

## · 临床研究 ·

## 不同剂量氟比洛芬酯对老年全髋关节置换术患者术后神经认知功能的影响

战海燕 周琪 张析哲 孙义 梁晓东 宋健楠 陈雪昭

**【摘要】** 目的 评价不同剂量氟比洛芬酯对老年全髋关节置换术患者术后神经认知功能的影响。方法 择期全身麻醉下行全髋关节置换术的患者 120 例,男 61 例,女 59 例,年龄 65~75 岁,BMI 19~28 kg/m<sup>2</sup>,ASA II 或 III 级,采用随机数字表法分为四组:氟比洛芬酯 0.5 mg/kg 组(F1 组)、氟比洛芬酯 1.0 mg/kg 组(F2 组)、氟比洛芬酯 1.5 mg/kg 组(F3 组)和空白对照组(C 组),每组 30 例。术前 30 min 分别给予氟比洛芬酯 0.5 mg/kg(F1 组)、1.0 mg/kg(F2 组)和 1.5 mg/kg(F3 组),C 组不予处理。分别采集术前 1 d、术后 1、3、5 和 7 d 中心静脉血样,采用 ELISA 法测定血清中 IL-6 和趋化因子 CXC 配体 13(CXCL13)浓度,并于同时点采用简易智能状态检查量表(MMSE)对患者的认知功能进行评定。记录术后 1、6、24 和 48 h VAS 评分和术中及术后舒芬太尼用量,记录消化道出血、恶心呕吐、皮肤瘙痒等氟比洛芬酯相关不良反应发生情况。**结果** 与术前 1 d 比较,四组术后 1、3、5 和 7 d 时 IL-6、CXCL13 浓度明显升高( $P < 0.05$ ),术后不同时点 F1 组、F2 组和 F3 组 IL-6、CXCL13 浓度明显低于 C 组( $P < 0.05$ ),F2 组和 F3 组明显低于 F1 组( $P < 0.05$ )。与术前 1 d 比较,四组术后 1、3、5 和 7 d MMSE 评分明显降低( $P < 0.05$ ),术后不同时点 F1 组、F2 组、F3 组 MMSE 评分明显高于 C 组( $P < 0.05$ ),F2 组和 F3 组明显高于 F1 组( $P < 0.05$ )。与 C 组比较,F2 组和 F3 组 PND 发生率明显降低( $P < 0.05$ )。术后不同时点 F1 组、F2 组和 F3 组 VAS 评分和舒芬太尼用量明显低于 C 组( $P < 0.05$ ),F2 组和 F3 组明显低于 F1 组( $P < 0.05$ ),F3 组明显低于 F2 组( $P < 0.05$ )。四组无一例消化道出血、恶心呕吐、皮肤瘙痒等术后氟比洛芬酯相关不良反应发生。**结论** 1.0 mg/kg 或 1.5 mg/kg 氟比洛芬酯均可明显降低老年全髋关节置换术患者术后神经认知障碍的发生率,其机制与降低炎症因子 IL-6 和趋化因子 CXCL13 浓度有关。1.5 mg/kg 氟比洛芬酯可提供更好的术后镇痛效果。

**【关键词】** 术后神经认知障碍;氟比洛芬酯;老年患者;炎症反应;趋化因子 CXC 配体 13

**Effects of different doses of flurbiprofen on neurocognitive function in elderly patients undergoing total hip arthroplasty** ZHAN Haiyan, ZHOU Qi, ZHANG Xizhe, SUN Yi, LIANG Xiaodong, SONG Jiannan, CHEN Xuezhao. Department of Anesthesiology, Chifeng Municipal Hospital, Inner Mongolia Autonomous Region, Chifeng 024000, China

Corresponding author: ZHANG Xizhe, Email: zhangxizhe1965@sina.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effects of different doses of flurbiprofen on neurocognitive function in elderly patients undergoing total hip arthroplasty. **Methods** A total of 120 patients scheduled for total hip arthroplasty, 61 males and 59 females, aged 65–75 years, with BMI 19–28 kg/m<sup>2</sup>, falling into ASA physical status II or III, were randomly assigned into four groups ( $n = 30$ ): flurbiprofen 0.5 mg/kg group (group F1), flurbiprofen 1.0 mg/kg group (group F2), flurbiprofen 1.5 mg/kg group (group F3) and the control group (group C). Flurbiprofen was separately given 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg and 1.5 mg/kg in group F1, group F2 and group F3 30 min before operation, the group C with no flurbiprofen. Central venous blood samples were reserved respectively 1 d before surgery, 1, 3, 5 and 7 d after surgery, and the concentrations of IL-6 and chemokine CXC ligand 13 (CXCL13) in serum were determined by ELISA. At the same time, MMSE was used to evaluate the patients' cognitive function. The VAS score at 1, 6, 24, and 48 h after surgery and sufentanil dosage were recorded. Flurbiprofen related adverse effects (gastrointestinal bleeding, nausea, vomiting, and pruritus) were recorded. **Results** Compared with that 1 d before surgery, the concentrations of IL-6 and CXCL13 in the four groups increased significantly at 1, 3, 5 and 7 d after surgery ( $P < 0.05$ ), compared with that in group C, the concentrations of IL-6 and CXCL13 were de-

DOI: 10.12089/jca.2020.07.003

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金(2019MS08186)

作者单位:024000 内蒙古自治区赤峰市医院麻醉科(战海燕、周琪、张析哲、孙义、梁晓东、宋健楠);山西医科大学第二临床医学院(陈雪昭)

通信作者:张析哲,Email: zhangxizhe1965@sina.com

creased in group F1, group F2 and group F3 ( $P < 0.05$ ), compared with that in group F1, the concentrations of IL-6 and CXCL13 were decreased in group F2 and group F3 ( $P < 0.05$ ). Compared with that 1 d before surgery, the MMSE scores in the four groups decreased significantly at 1, 3, 5 and 7 days after surgery ( $P < 0.05$ ), compared with that in group C, the MMSE scores were increased in group F1, group F2 and group F3 ( $P < 0.05$ ), compared with group F1, the MMSE scores were increased in group F2 and group F3 ( $P < 0.05$ ). Compared with group C, the incidence of neurocognitive disorders were decreased in group F2 and group F3 ( $P < 0.05$ ). Compared with that in group C, the VAS score and sufentanil dosage were significantly decreased in group F1, group F2 and group F3 ( $P < 0.05$ ), Compared with that in group F1, the VAS score and sufentanil dosage were significantly decreased in group F2 and group F3 ( $P < 0.05$ ). Compared with group F2, the VAS score and sufentanil dosage were significantly decreased in group F3 ( $P < 0.05$ ). None of the patients in the four groups had gastrointestinal bleeding, nausea, vomiting, and pruritus. **Conclusion** 1.0 mg/kg and 1.5 mg/kg flurbiprofen can reduce the incidence of perioperative neurocognitive disorders in elderly patients undergoing total hip arthroplasty which may be related to the inhibition of the expression of the inflammatory factor IL-6 and the chemokine CXC ligand 13 (CXCL13). Besides, 1.5 mg/kg flurbiprofen provides better postoperative analgesia.

**【Key words】** Postoperative neurocognitive disorders; Flurbiprofen; Aged; Inflammation; Chemokine CXC ligand 13

术后神经认知障碍 (postoperative neurocognitive disorders, PND) 是老年患者术后常见的中枢神经系统并发症<sup>[1]</sup>, 研究表明, 手术创伤引起的机体炎症反应及中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 炎症与 PND 的发生密切相关<sup>[2]</sup>, 发生 PND 的患者血清中趋化因子 CXC 配体 13 (CXCL13)、IL-6 浓度升高<sup>[3]</sup>。非甾体类抗炎药可以降低 IL-6 等炎性因子浓度, 降低 PND 的发生率<sup>[4-5]</sup>, 氟比洛芬酯为临床常用的非甾体类抗炎药, 动物实验表明, 氟比洛芬酯可通过减轻炎症反应和脑水肿来减轻大鼠脑缺血-再灌注损伤<sup>[6]</sup>。静脉注射氟比洛芬酯可明显改善大鼠的神经功能缺陷症状, 且在一定剂量范围内存在剂量依赖关系<sup>[7]</sup>。本研究拟探讨不同剂量氟比洛芬酯对老年全髋关节置换术患者术后血清趋化因子 CXCL13 和 IL-6 浓度变化和认知功能的影响。

### 资料与方法

**一般资料** 本研究经我院医学伦理委员会批准 (伦理 [2018] 第 30 号), 患者及家属均已签署知情同意书。择期全身麻醉下行全髋关节置换术的患者, 性别不限, 年龄 65~75 岁, BMI 19~28 kg/m<sup>2</sup>, ASA II 或 III 级。排除标准: 术前 MMSE 评分 < 24 分, 神经、精神病史 (健忘症、老年痴呆症、帕金森病等), 脑血管疾病史, 贫血 (Hb < 80 g/L), 严重的视觉、听觉障碍, 酗酒者, 术前存在空腹血糖 > 10 mmol/L, 长期服用催眠药、麻醉性镇痛药、抗抑郁药和抗焦虑药等, 术中预计出血量大于机体血容量的 20%, 术前伴有严重的肝肾功能损害, 术前 24 h 内应用非甾体抗炎药, 氟比洛芬酯使用禁忌。采用随

机数字表法分为: 氟比洛芬酯 0.5 mg/kg 组 (F1 组)、氟比洛芬酯 1.0 mg/kg 组 (F2 组)、氟比洛芬酯 1.5 mg/kg 组 (F3 组) 和空白对照组 (C 组)。

**麻醉方法** 入室常规监测 BP、SpO<sub>2</sub>、ECG 和 BIS, 建立外周静脉通路、右颈内静脉穿刺逆行置管, 面罩吸氧。F1 组、F2 组和 F3 组术前 30 min 分别静脉滴注氟比洛芬酯 0.5 mg/kg、1.0 mg/kg 和 1.5 mg/kg, C 组不予处理。10 min 后四组均依次给予舒芬太尼 0.4 μg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg 和顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg 完成麻醉诱导, 气管插管术后行机械通气, 设定 V<sub>T</sub> 6~8 ml/kg, I : E 1 : 1.5~2, RR 10~12 次/分, FiO<sub>2</sub> 100%, 2 L/min, 维持术中 SpO<sub>2</sub> > 98%, P<sub>ET</sub> CO<sub>2</sub> 35~45 mmHg。输注丙泊酚 4~8 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>、瑞芬太尼 0.2~0.3 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, 维持 BIS 40~60, 增加静脉输液速度和静脉注射血管活性药等方法控制 HR 和 BP 波动幅度不超过基础值的 20%, 术中追加顺式阿曲库铵, 维持肌肉松弛。四组术后均行超声引导下髂筋膜阻滞: 持超声高频探头垂直于腹股沟韧带中外 1/3 处, 采用平面内技术, 予髂筋膜间隙注入 0.25% 罗哌卡因 20 ml; 应用一次性静脉自控镇痛 (PCIA) 泵, 镇痛泵的配置方法为舒芬太尼 100 μg 加生理盐水至 100 ml。参数设置: 背景输注剂量为 2 ml/h, 单次注射剂量为 0.5 ml, 锁定时间为 15 min, 术后 48 h 停止 PCIA 泵。

**观察指标** 采集术前 1 d、术后 1、3、5 和 7 d 中心静脉血样 3 ml, 分离血清后置于 -80 °C 冰箱内保存, 采用双抗体夹心 ELISA 法测定血清中 IL-6、CXCL13 浓度。于术前 1 d、术后 1、3、5 和 7 d 使用简易智能状态检查量表 (MMSE) 评价患者认知功能,

当评分低于术前基础值 2 分时认为有神经认知功能障碍<sup>[8]</sup>。记录术后 1、6、24 和 48 h VAS 评分(0 分, 无痛;10 分, 无法忍受的剧痛)和术中及术后舒芬太尼用量,记录术后消化道出血、恶心呕吐、皮肤瘙痒等氟比洛芬酯相关不良反应发生情况。

**统计分析** 预试验及文献回顾老年全髋关节置换术后早期认知功能障碍发生率可达 40%,假设  $\alpha=0.05$ ,效能  $1-\beta$  为 0.8。如果要证明氟比洛芬酯应用后发生率降至 3%~5%,所需的样本量为每组 26 例。考虑到 10%的脱落率,本研究设定每组研究例数为 30 例。所有数据由两名研究者按双人法录入电脑,采用 SPSS 13.0 软件进行分析,正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析,不同时点比较采用重复测量方差分析。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

本研究共纳入患者 120 例。四组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级、术前 Hb、术中 Hb、术中输血量、术中 Lac 和手术时间差异无统计学意义(表 1)。

与术前 1 d 比较,四组术后 1、3、5 和 7 d 时 IL-6、CXCL13 浓度明显升高( $P<0.05$ );术后不同时点 F1 组、F2 组和 F3 组 IL-6、CXCL13 浓度明显低于 C 组( $P<0.05$ );F2 组、F3 组 IL-6、CXCL13 浓度明显低于 F1 组( $P<0.05$ )。F2 组和 F3 组 IL-6、CXCL13 浓度差异无统计学意义(表 2)。

术前 1 d 四组 MMSE 评分差异无统计学意义。与术前 1 d 比较,术后 1、3、5 和 7 d 四组 MMSE 评分明显降低( $P<0.05$ )。术后不同时点 F1 组、F2 组和 F3 组 MMSE 评分明显高于 C 组( $P<0.05$ ),F2 组、F3 组明显高于 F1 组( $P<0.05$ ),F2 组和 F3 组 MMSE 评分差异无统计学意义。与 C 组比较,F2 组和 F3 组 PND 发生率明显降低( $P<0.05$ ),C 组和 F1 组 PND 发生率差异无统计学意义,F2 组与 F3 组 PND 发生率差异无统计学意义(表 3)。

术后不同时点 F1 组、F2 组、F3 组 VAS 评分和舒芬太尼用量明显低于 C 组( $P<0.05$ ),F2 组和 F3 组明显低于 F1 组( $P<0.05$ ),F3 组明显低于 F2 组( $P<0.05$ )(表 4)。

四组无一例消化道出血、恶心呕吐、皮肤瘙痒等术后氟比洛芬酯相关不良反应发生。

表 1 四组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	ASA II/ III 级(例)	术前 Hb (g/L)	术中 Hb (g/L)	术中输血量 (L)	术中 Lac (mmol/L)	手术时间 (min)
F1 组	30	14/16	69.0±3.1	23.2±2.9	26/4	137.2±15.5	109.8±4.4	1.9±0.2	1.2±0.1	89.6±12.5
F2 组	30	15/15	70.4±3.2	24.3±3.2	25/5	132.5±17.3	111.5±5.6	1.8±0.1	1.1±0.2	90.0±12.3
F3 组	30	17/13	70.0±3.5	23.8±3.5	25/5	134.3±20.2	114.6±3.2	1.7±0.3	1.1±0.4	89.5±12.7
C 组	30	15/15	68.9±2.8	23.0±3.3	24/6	135.5±18.4	112.7±7.2	1.8±0.2	1.0±0.3	90.2±12.2

表 2 四组患者不同时点 IL-6、CXCL13 浓度的比较 (pg/L,  $\bar{x}\pm s$ )

指标	组别	例数	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
IL-6	F1 组	30	17.0±3.0	30.2±7.2 <sup>ab</sup>	35.2±6.9 <sup>ab</sup>	34.3±6.6 <sup>ab</sup>	32.0±7.9 <sup>ab</sup>
	F2 组	30	16.4±2.5	22.6±8.5 <sup>abc</sup>	25.7±7.0 <sup>abc</sup>	24.8±6.8 <sup>abc</sup>	24.0±7.2 <sup>abc</sup>
	F3 组	30	17.5±2.9	23.0±7.9 <sup>abc</sup>	26.1±6.5 <sup>abc</sup>	25.2±7.0 <sup>abc</sup>	24.8±7.6 <sup>abc</sup>
	C 组	30	16.9±3.2	36.9±7.7 <sup>a</sup>	40.5±7.2 <sup>a</sup>	39.2±6.9 <sup>a</sup>	38.9±8.5 <sup>a</sup>
CXCL13	F1 组	30	23.9±9.0	46.4±14.9 <sup>ab</sup>	52.3±14.5 <sup>ab</sup>	51.5±15.2 <sup>ab</sup>	50.0±15.6 <sup>ab</sup>
	F2 组	30	22.8±9.6	33.3±13.2 <sup>abc</sup>	35.2±15.8 <sup>abc</sup>	34.1±15.6 <sup>abc</sup>	31.4±15.9 <sup>abc</sup>
	F3 组	30	23.0±9.1	32.8±14.4 <sup>abc</sup>	34.8±14.6 <sup>abc</sup>	33.9±15.0 <sup>abc</sup>	30.0±15.2 <sup>abc</sup>
	C 组	30	23.5±8.6	60.8±17.2 <sup>a</sup>	67.4±17.0 <sup>a</sup>	66.6±16.0 <sup>a</sup>	65.6±15.8 <sup>a</sup>

注:与术前 1 d 比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 C 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 F1 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

表 3 四组患者不同时点 MMSE 评分和 PND 发生情况的比较

组别	例数	MMSE 评分(分)					PND[例(%)]
		术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d	
F1 组	30	27.8±2.0	21.0±2.2 <sup>ab</sup>	23.2±1.9 <sup>ab</sup>	24.3±1.8 <sup>ab</sup>	25.0±2.0 <sup>ab</sup>	8(27)
F2 组	30	28.5±1.4	24.9±1.8 <sup>abc</sup>	25.4±1.7 <sup>abc</sup>	26.3±1.5 <sup>abc</sup>	27.0±1.5 <sup>abc</sup>	2(7) <sup>bc</sup>
F3 组	30	28.0±1.9	25.8±1.5 <sup>abc</sup>	25.5±1.8 <sup>abc</sup>	26.5±1.9 <sup>abc</sup>	26.8±2.0 <sup>abc</sup>	1(3) <sup>bc</sup>
C 组	30	28.4±1.5	20.8±2.1 <sup>a</sup>	21.7±1.5 <sup>a</sup>	22.5±1.6 <sup>a</sup>	23.9±2.1 <sup>a</sup>	10(33)

注:与术前 1 d 比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与 C 组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05;与 F1 组比较,<sup>c</sup>*P*<0.05

表 4 四组患者术后不同时点 VAS 评分和舒芬太尼用量比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	VAS 评分(分)				舒芬太尼用量( $\mu\text{g}$ )
		术后 1 h	术后 6 h	术后 24 h	术后 48 h	
F1 组	30	5.0±1.5 <sup>a</sup>	4.2±1.6 <sup>a</sup>	4.1±1.6 <sup>a</sup>	4.2±1.4 <sup>a</sup>	115.6±12.3 <sup>a</sup>
F2 组	30	2.6±1.4 <sup>ab</sup>	2.3±1.2 <sup>ab</sup>	2.3±1.3 <sup>ab</sup>	2.3±0.9 <sup>ab</sup>	98.2±11.0 <sup>ab</sup>
F3 组	30	1.5±1.3 <sup>abc</sup>	1.2±1.0 <sup>abc</sup>	1.0±0.9 <sup>abc</sup>	1.1±1.0 <sup>abc</sup>	85.5±10.6 <sup>abc</sup>
C 组	30	6.2±0.6	5.4±0.6	5.2±0.9	5.0±0.8	130.3±10.2

注:与 C 组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与 F1 组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05;与 F2 组比较,<sup>c</sup>*P*<0.05

## 讨 论

PND 是老年全髋关节置换术患者常见的中枢神经系统并发症,临床表现为精神错乱、记忆受损、焦虑、人格及社交能力的变化,增加患者住院时间及医疗费用,严重影响术后康复及生活质量。

目前预防及降低老年患者 PND 仍是临床未解决的难题,国内外大量研究表明脑内炎症反应是 PND 的主要机制,氟比洛芬酯是非甾体类抗炎药,能选择性地聚集在手术切口和损伤部位,其代谢产物氟比洛芬通过降低或抑制外周环氧化酶和前列腺素合成酶的敏感性,减少炎症介质的释放。本研究应用超前镇痛理念<sup>[9]</sup>,术前给予氟比洛芬酯,防止中枢敏化,减轻手术强烈刺激所致的中枢神经元兴奋,从而消除术后异常感受和疼痛反应。参照文献<sup>[10]</sup>的研究方法,选用右颈内静脉穿刺逆行置管监测各时点脑血管内炎症反应<sup>[11]</sup>,更接近颅内炎症反应状态。

IL-6 是一种与中枢神经系统炎症有关的细胞因子,Wan 等<sup>[12]</sup>在动物实验中表明,非颅脑手术之后 CNS 也可以检测到 IL-6 浓度升高,表明非颅脑术后机体的炎症反应可以波及 CNS,引起 CNS 的炎症反应。研究表明,神经认知障碍的程度与海马 IL-6 含

量呈正相关<sup>[13]</sup>。

趋化因子 CXCL13 通过与 B 细胞表面的相应受体 CXCR5 特异性结合后调节 B 细胞的定向趋化, CXCL13 在局部大量表达,导致炎症级联反应以及局部组织器官损伤<sup>[14]</sup>。中枢神经系统免疫相关疾病患者的血浆及脑脊液中, CXCL13 浓度明显升高,提示 CXCL13 是中枢神经系统的免疫炎症反应指标<sup>[15-16]</sup>。鲍红光等<sup>[3]</sup>研究表明,全髋关节置换术后发生术后认知功能障碍的老年患者血清中 CXCL13 水平明显高于非术后认知功能障碍患者。

以往研究表明,氟比洛芬酯可抑制炎症反应,降低 PND 的发生率<sup>[17]</sup>,但氟比洛芬酯用药剂量不一。本研究中氟比洛芬酯从 0 增加到 1.5 mg/kg,结果显示,各组术后不同时点 IL-6、CXCL13 浓度较术前明显升高,显示手术或麻醉因素确实造成了炎症因子的释放增加。与 0.5 mg/kg 氟比洛芬酯组比较,术前给予 1.0 mg/kg 或 1.5 mg/kg 氟比洛芬酯可明显降低 IL-6、CXCL13 浓度且术后 MMSE 评分较高,显示氟比洛芬酯减轻炎症反应,降低 PND 发生率的作用与其用药剂量相关,但从 1.0 mg/kg 增加到 1.5 mg/kg 并没有得到更好的降低 PND 效应;本研究中随着氟比洛芬酯剂量的增加,术后 VAS 评分呈现明显降低趋势,且 1.5 mg/kg 氟比洛芬酯可

明显降低舒芬太尼的用量,显示 1.5 mg/kg 氟比洛芬酯可提供更好的术后镇痛效果。本研究未对 1.5 mg/kg 以上的剂量进行对照研究,是因为 1.5 mg/kg 氟比洛芬酯已明显降低了老年全髋关节置换术患者 PND 的发生率,继续加大剂量可能会增加不良反应发生的可能。但对于 1.5 mg/kg 以上剂量的研究有待今后进一步完善,来更好的指导氟比洛芬酯注射液在其他手术中的合理应用,这是本研究不足之处。

综上所述,1.0 mg/kg 或 1.5 mg/kg 氟比洛芬酯均可降低老年骨科患者术后神经认知障碍的发生率,其机制与降低炎症因子 IL-6 及 CXCL13 浓度有关;1.5 mg/kg 氟比洛芬酯可提供更好的术后镇痛效果。

### 参 考 文 献

- [1] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, et al. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*, 2009, 110(3): 548-555.
- [2] Hu Z, Ou Y, Duan K, et al. Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*, 2010, 74(4): 722-724.
- [3] 斯妍娜, 鲍红光, 王晓亮, 等. 老年患者髋关节置换术后血清趋化因子 CXC 配体 13 的变化. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(3): 230-233.
- [4] 黄松, 华福洲, 张静, 等. 乌司他丁复合帕瑞昔布钠对老年患者髋关节置换术后早期细胞免疫及认知功能的影响. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(4): 321-325.
- [5] 周志军, 李映云. 氟比洛芬酯对股骨头置换高龄患者认知功能和炎症因子的影响. *解剖学报*, 2018, 49(6): 765-769.
- [6] Wu H, Tang C, Tai LW, et al. Flurbiprofen axetil attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by reducing inflammation in a rat model of transient global cerebral ischemia/reperfusion. *BioSci Rep*, 2018, 38(4).
- [7] 彭娜. 氟比洛芬酯预处理在大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤中的作用及机制. 第四军医大学, 2009: 1-77.
- [8] Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth*, 2005, 52(2): 137-142.
- [9] Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*, 1993, 77(2): 362-379.
- [10] Mehta V, Johnston A, Cheung R, et al. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(3): 430-435.
- [11] Papadopoulos G, Karanikolas M, Liarmakopoulou A, et al. Cerebral oximetry and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing surgery for hip fractures: a prospective observational study. *Open Orthop J*, 2012, 6: 400-405.
- [12] Wan Y, Xu J, Ma D, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology*, 2007, 106(3): 436-443.
- [13] Yang L, Xin X, Zhang J, et al. Inflammatory pain may induce cognitive impairment through an interleukin-6-dependent and postsynaptic density-95-associated mechanism. *Anesth Analg*, 2014, 119(2): 471-480.
- [14] Li R, Ma L, Huang H, et al. Altered expression of CXCL13 and CXCR5 in intractable temporal lobe epilepsy patients and pilocarpine-induced epileptic rats. *Neurochem Res*, 2017, 42(2): 526-540.
- [15] Irani DN. Regulated production of CXCL13 within the central nervous system. *J Clin Cell Immunol*, 2016, 7(5): 460.
- [16] Stuart MJ, Corrigan F, Baune BT. Knockout of CXCR5 increases the population of immature neural cells and decreases proliferation in the hippocampal dentate gyrus. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 31.
- [17] 张瑞博, 吴津, 王美堃, 等. 氟比洛芬酯对老年患者术后早期认知功能障碍影响的 Meta 分析. *中国实验诊断学*, 2017, 21(7): 1236-1240.

(收稿日期:2019-07-08)