

参附注射液对烧伤患者术后早期认知功能及脑源性神经营养因子的影响

代俊超 龙翔 万运强 刘洪均

646000 四川泸州, 西南医科大学附属第一医院麻醉科(代俊超、龙翔、万运强), 整形烧伤科(刘洪均)

通讯作者: 刘洪均, Email: 1077800046@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.02.008

【摘要】 目的 观察参附注射液对烧伤患者术后早期认知功能及脑源性神经营养因子(BDNF)表达水平的影响。方法 选择2015年7月至2017年1月在西南医科大学附属第一医院诊治且需要进行切痂手术的56例烧伤患者,按随机数字表法分为对照组和参附组,每组28例。两组术前麻醉诱导和术中麻醉维持方案均相同,参附组患者术前0.5 h静脉滴注40 mL参附注射液,对照组给予等量生理盐水。采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)评估患者术后认知功能,MMSE降低>2分认定为术后认知功能障碍;采用视觉模拟评分量表(VAS)评估患者疼痛情况;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者术前0.5 h、术毕即刻以及术后12 h、1 d、3 d血清BDNF水平,并观察两组不良反应发生情况。**结果** 两组患者术后MMSE评分均较术前明显降低,但参附组MMSE评分降低程度较对照组缓慢(分:术后1 d为 22.8 ± 2.9 比 20.5 ± 3.2 ,术后3 d为 25.6 ± 3.1 比 23.2 ± 3.0 ,均 $P < 0.05$)。参附组患者术后认知功能障碍发生率明显低于对照组[7.1% (2/28)比42.9% (12/28), $P < 0.05$]。两组患者术后VAS评分较术前明显升高,但两组各时间点比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组患者术毕即刻和术后12 h血清BDNF水平较术前0.5 h明显升高,且参附组BDNF水平明显高于对照组(mg/L: 13.5 ± 4.2 比 9.9 ± 3.3 , 11.4 ± 3.5 比 9.1 ± 3.2 ,均 $P < 0.05$),两组术后1 d和3 d血清BDNF恢复至术前水平(均 $P > 0.05$)。**结论** 参附注射液能降低烧伤患者术后早期认知功能障碍发生率,其机制可能与增加血清BDNF表达有关。

【关键词】 参附注射液; 大面积烧伤; 脑源性神经营养因子; 认知功能障碍

基金项目: 四川省医药卫生科研课题(150077)

A study on effect of Shenfu injection on early postoperative cognitive function and brain derived neurotrophic factor in patients with burns Dai Junchao, Long Xiang, Wan Yunqiang, Liu Hongjun

Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China (Dai JC, Long X, Wan YQ); Department of Orthopedics and Burns, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China (Liu HJ)

Corresponding author: Liu Hongjun, Email: 1077800046@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of Shenfu injection on early post-operative cognitive dysfunction (POCD) and brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with burns. **Methods** Fifty-six patients with burns and ready to receive surgical treatment of scars admitted to Affiliated Hospital of Southwest Medical University from July 2015 to January 2017 were enrolled, and they were divided into a control group and a Shenfu group by random number table, 28 cases in each group. The regimen of anesthesia induction before operation and anesthesia maintenance in the operation in two groups was the same, and the patients in Shenfu group received intravenous drip of Shenfu injection 40 mL at 0.5 hour before surgery. The Mini-mental State Examination Scale (MMSE) was used to evaluate the cognitive function after surgery, and MMSE score reduction of > 2 scores was recognized as cognitive impairment after operation; patient's pain degree was evaluated by using visual analogue scale (VAS); the levels of serum BDNF were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at 0.5 hour before operation, immediately after operation, and 12 hours, 1 day, 3 days after operation. **Results** The MMSE scores were significantly decreased in the two groups after surgery, but decreasing degree of the MMSE scores in Shenfu group were significantly slower than those of the control group (1 day after surgery was 22.8 ± 2.9 vs. 20.5 ± 3.2 , 3 days after surgery was 25.6 ± 3.1 vs. 23.2 ± 3.0 , both $P < 0.05$). The incidence of POCD in the Shenfu group was significantly lower than that of the control group [7.1% (2/28) vs. 42.9% (12/28), $P < 0.05$]. The VAS scores were significantly higher in the two groups after surgery, but there was no significant difference between the two groups at each time point (all $P > 0.05$). The serum BDNF levels were significantly increased in two groups at immediate post-operation and 12 hours after surgery compared with those 1 day before operation, in addition, the BDNF level in Shenfu group was obviously higher than that in the control group (mg/L: 13.5 ± 4.2 vs. 9.9 ± 3.3 , 11.4 ± 3.5 vs. 9.1 ± 3.2 , both $P < 0.05$), the serum BDNF levels in two groups returned to their preoperative levels on 1 day and 3 days after surgery (all $P > 0.05$). **Conclusion** The Shenfu injection can reduce the incidence of early POCD in patients with large area burns and its mechanism may be related to the increase of BDNF expression.

【Key words】 Shenfu injection; Large area burns; Brain derived neurotrophic factor; Cognitive dysfunction

Fund program: Research Projects of Sichuan Provincial Health and Family Planning Committee (150077)

认知功能障碍是麻醉及手术后患者一种常见的中枢神经系统并发症,患者术后一旦发生认知功能障碍将导致康复延迟,医疗费用增加,甚至严重影响患者术后生活^[1-2]。对于烧伤患者而言,烧伤本身带来的疼痛、高炎症反应、严重的心理创伤^[3-5]等都是患者术后发生认知功能障碍的危险因素,因此,寻找一种有效措施减少烧伤患者术后认知功能障碍的发生是非常重要的。本研究探讨参附注射液对烧伤患者术后认知功能障碍及脑源性神经营养因子(BDNF)水平的影响及其作用机制,从而为临床减少烧伤患者术后认知功能障碍的发生提供参考。

1 资料及方法

1.1 研究对象的选择:选择 2015 年 7 月至 2017 年 1 月在西南医科大学附属医院进行首次择期切痂或切痂植皮手术的烧伤患者 56 例。

1.1.1 纳入标准:① 美国麻醉医师协会(ASA)体格分级 I ~ III 级;② 年龄 18 ~ 70 岁;③ 烧伤程度均为深 II 度的轻中度;④ 首次行切痂或切痂植皮手术。

1.1.2 排除标准:① 既往有中枢神经系统疾病、精神疾病和心理障碍者;② 长期服用抗精神病类药物及存在交流障碍者;③ 简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分低于 24 分者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准,患者或家属同意并签署知情同意书。

1.2 研究分组:按随机数字表法将患者分为对照组和参附组,每组 28 例。两组患者性别、年龄、体质量、受教育时间、烧伤面积等方面比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1),说明两组资料均衡,有可比性。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量(kg, $\bar{x} \pm s$)	受教育时间(年, $\bar{x} \pm s$)	烧伤面积(% , $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性				
对照组	28	16	12	41.8±8.6	56.7±6.2	12.4±2.1	11.2±0.8
参附组	28	14	14	42.4±9.4	55.3±5.8	11.3±1.8	10.3±0.9

1.3 麻醉及手术方法:进入手术室后监测心率(HR)、血压(BP)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)等生命体征,参附组术前 30 min 静脉滴注(静滴)40 mL 参附注射液(国药准字 Z20043116,由雅安三九药业有限公司生产),对照组术前 30 min 静滴等量 0.9% 生理盐水。两组患者均由同一麻醉医生进行麻醉诱导及术中管理。采用舒芬太尼 0.05 μg/kg、丙泊酚

2.0 mg/kg、顺苯磺酸阿曲库铵 0.2 mg/kg 进行麻醉诱导,气管插管后行机械通气(氧流量 2%,频率 10 ~ 16 次/min,吸呼比 1:2),术中吸入 1% ~ 3% 七氟烷,瑞芬太尼 0.01 μg · kg⁻¹ · min⁻¹、顺苯磺酸阿曲库铵 0.1 mg · kg⁻¹ · h⁻¹,术中维持适宜脑电双频指数(BIS)。手术操作及管理也均由同一组医生完成,术毕清醒拔管送入麻醉后恢复室(PACU)监护,患者均接受术后 72 h 自控镇痛。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 采用 MMSE 评估患者术后认知功能情况:患者均于术前 1 d 和术后 1 d、3 d 采用 MMSE 评分评定患者的认知功能,如果患者术后 MMSE 评分低于术前基础值 2 分,判定其为认知功能下降,发生术后认知功能障碍,统计患者术后认知功能障碍发生率。

1.4.2 采用视觉模拟评分量表(VAS)评估患者手术前后疼痛情况:于术前 1 d 和术后 1 d、3 d 采用 VAS 评价患者疼痛程度,0 分为无痛,10 分为最痛。

1.4.3 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 BDNF 水平:于术前 0.5 h、术毕即刻以及术后 12 h、1 d、3 d 取患者静脉血 5 mL,肝素抗凝,2 h 内低温离心(5000×g)3 min,收集血清,采用 ELISA 检测血清 BDNF 水平,试剂盒购于美国 Sigma 公司,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.4.4 不良反应:观察两组过敏、头晕、胸闷、心悸、高血压、低血压、创面出血等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 20.0 和 GraphPad Prism 5.0 统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内多时间点比较采用重复测量方差分析,计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 MMSE 评分比较(表 2):两组术前 1 d MMSE 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),术后 1 d、3 d MMSE 评分均呈先降低后升高的趋势,且均较术前 1 d 明显降低,但参附组患者术后各时间点 MMSE 评分降低程度对照组缓慢(均 $P < 0.05$)。

表 2 两组患者 MMSE 评分及术后认知功能障碍发生率比较

组别	例数(例)	MMSE 评分(分, $\bar{x} \pm s$)			认知功能障碍发生率[%(例)]
		术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	
对照组	28	26.8±3.1	20.5±3.2 ^a	23.2±3.0 ^a	42.9(12)
参附组	28	27.2±2.8	22.8±2.9 ^{ab}	25.6±3.1 ^{ab}	7.1(2) ^b

注:与术前 1 d 比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.01$

2.2 两组患者术后认知功能障碍发生率比较(表 2): 参附组术后认知功能障碍发生率明显低于对照组($P < 0.01$)。

2.3 两组患者 VAS 评分比较(表 3): 两组术前 1 d VAS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 术后 1 d、3 d VAS 评分均呈先升高后降低趋势, 且均较术前 1 d 明显升高(均 $P < 0.05$), 但两组术后各时间点 VAS 评分比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 3 两组患者 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	VAS 评分(分)		
		术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d
对照组	28	3.2 ± 0.8	5.6 ± 1.1 ^a	4.5 ± 1.0 ^a
参附组	28	3.1 ± 0.9	5.4 ± 1.1 ^a	4.3 ± 0.9 ^a

注: 与术前 1 d 比较, ^a $P < 0.05$

2.4 两组患者血清 BDNF 水平比较(表 4): 两组术前 0.5 h 血清 BDNF 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 术毕即刻、术后 12 h 血清 BDNF 水平均较术前 0.5 h 明显升高, 参附组术毕即刻、术后 12 h 血清 BDNF 水平明显高于对照组(均 $P < 0.05$), 两组术后 1 d 和 3 d 血清 BDNF 恢复至接近术前水平。

表 4 两组患者血清 BDNF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	BDNF (mg/L)				
		T1	T2	T3	T4	T5
对照组	28	6.9 ± 2.1	9.9 ± 3.3 ^a	9.1 ± 3.2 ^a	7.1 ± 2.6	7.0 ± 3.1
参附组	28	6.5 ± 2.2	13.5 ± 4.2 ^{ab}	11.4 ± 3.5 ^{ab}	7.3 ± 2.1	7.2 ± 2.8

注: T1 为术前 0.5 h, T2 为术毕即刻, T3 为术后 12 h, T4 为术后 1 d, T5 为术后 3 d; 与术前 0.5 h 比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$

2.5 两组患者术中及术后不良反应发生情况比较(表 5): 两组术中及术后发生过敏、头晕、胸闷、心悸、高血压、低血压、创面出血的患者数比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 5 两组患者术中及术后不良反应发生情况比较

组别	例数(例)	不良反应(例)			
		过敏	头晕	胸闷	心悸
对照组	28	0	4	8	10
参附组	28	1	3	6	7

组别	例数(例)	不良反应(例)		
		高血压	低血压	创面出血
对照组	28	15	16	3
参附组	28	12	12	4

3 讨论

术后认知功能障碍是指手术麻醉后意识、认知、定向、思维、记忆等方面发生紊乱的综合征, 是

麻醉及手术后常见的中枢神经系统并发症。患者术后一旦发生认知功能障碍, 将导致康复延迟, 住院时间延长^[6], 给患者和家庭带来沉重的经济负担。因此, 寻求一种有效方法预防术后认知功能障碍的发生非常重要。

相关研究证实, 全身麻醉药物对神经元有毒性作用, 可诱导炎症细胞因子等的释放使脑部神经元受损, 从而介导 BDNF、S100 β 蛋白及神经元特异性烯醇化酶(NSE)等的异常表达, 最终导致脑损伤^[7-9], 从而造成术后认知功能障碍的发生。此外, 外科手术本身的创伤也是术后认知功能障碍发生的危险因素^[10]。因此, 对于烧伤患者而言, 其术后发生认知功能障碍的风险较大。

参附注射液是由红参、黑附片提取物制成的中药制剂。现代药理学研究表明, 参附注射液对动物模型肾^[11]、肺^[12]、肠^[13]等均有一定保护作用。此外, 近年来相关研究也证实, 其对大脑缺血/再灌注损伤也具有一定保护作用^[14]。参附注射液主要成分为人参皂苷和乌头碱, 人参皂苷有抑制机体细胞内 Ca²⁺ 超载, 消除自由基及抗氧化损伤等的功能; 此外, 人参皂苷也能提高大脑缺血后肌酸激酶和超氧化物歧化酶(SOD)活性, 减少丙二醛(MAD)含量, 减轻氧自由基所致神经元损伤^[15]。乌头碱是一种 β -受体激动剂, β -受体的活化可使垂体神经细胞内环磷酸腺苷(cAMP)表达增高, 从而诱导垂体神经细胞合成和分泌更多的 β -内啡肽(β -EP), β -EP 可通过抑制中枢多巴胺能神经使大脑皮层兴奋, 最终减少术后认知功能障碍的发生^[16]。本研究表明, 参附注射液能增加烧伤患者术后 MMSE 评分, 减少术后认知功能障碍的发生, 这与以往相关研究的结果^[17-18]一致。

此外, 本研究也探讨了疼痛是否与参附注射液改善术后认知功能障碍有关, 结果显示, 参附注射液并未影响患者术后疼痛, 两组 VAS 评分比较差异无统计学意义。本研究表明, 参附注射液能增加机体 BDNF 表达, 参与术后认知功能障碍的改善过程, 其机制可能与增加 BDNF 表达有关。既往相关研究显示, BDNF 与神经元存活和神经系统生长密切相关, BDNF 对海马神经元、皮质神经元、胆碱能神经元、多巴胺能神经元及 5-羟色胺(5-HT)能神经元的存活和发育起营养支持作用, 能防止它们损伤死亡, 其表达增加意味着机体对神经元的保护及修复作用增加, 从而减少术后认知功能障碍的发生^[19-20]。BDNF 是一种保护性因子, 当患者经历麻

醉或手术时,将对机体造成损伤,激发机体产生更多的 BDNF 起到相应的保护作用。研究表明,两组患者术后即刻与 12 h 内 BDNF 均升高,也进一步证实了这点;参附组患者术前 30 min 静滴 40 mL 参附注射液,对照组静滴等量 0.9% 生理盐水;两组患者进入手术室后均由同一麻醉医生进行麻醉诱导及术中管理,唯一的变量就是是否使用参附注射液,使用参附注射液后患者 BDNF 表达更高,因此,我们认为参附注射液可以增加 BDNF 表达。是否麻醉药物会导致 BDNF 表达升高,目前仍不清楚,有待进一步研究证实。最后,参附注射液还可抑制全身炎症反应,维持脑血管自我调节平衡,改善术中血流动力学变化,从而促进脑功能的恢复,这也可能是减少术后认知功能障碍发生的机制。

本研究显示,参附注射液并未增加烧伤患者过敏、头晕、胸闷、心悸、高血压、低血压、创面出血等不良反应的发生。

综上所述,参附注射液能减少烧伤患者术后认知功能障碍的发生,其机制与提高机体 BDNF 表达有关,且不增加相关风险,是一种有效预防术后认知功能障碍发生的措施,值得临床推广。

参考文献

- [1] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study [J]. *Lancet*, 1998, 351: 857-861.
- [2] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, et al. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110 (3): 548-555. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318195b569.
- [3] 刘雪媛, 孙宇, 高敏, 等. 预测危重伤患者死亡的一种新评分系统: 死亡预警评分的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (11): 890-894. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.11.005.
Liu XY, Sun Y, Gao M, et al. A new score system for prediction of death in patients with severe trauma: the value of death warning score [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (11): 890-894. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.11.005.
- [4] 邱振中, 李锐, 丹参注射液对重型烧伤患者毒血症及细胞因子的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12 (4): 236-237. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2005.04.012.
Qiu ZZ, Li R. Effect of salvia miltiorrhiza injection on the toxemia and the serum levels of cytokines in severely burnt patients [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2005, 12 (4): 236-237. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2005.04.012.
- [5] 张晓慧, 王蕾, 张洁, 等. 29 例重症烧伤患者的护理体会 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (6): 380-381. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.06.018.
Zhang XH, Wang L, Zhang J, et al. Nursing experience of 29 cases of severe burn patients [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2013, 20 (6): 380-381. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.06.018.
- [6] Saravay SM, Kaplowitz M, Kurek J, et al. How do delirium and dementia increase length of stay of elderly general medical inpatients? [J]. *Psychosomatics*, 2004, 45 (3): 235-242. DOI: 10.1176/appi.psy.45.3.235.
- [7] 梁昭, 毕博文, 王政禄. 皮肤移植术及皮肤组织库的发展现状 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2017, 5 (6): 473-475. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.06.017.
Liang Z, Bi BW, Wang ZL. Development of skin graft and skin tissue bank [J/CD]. *Prac J Organ Transplant (Electronic Version)*, 2017, 5 (6): 473-475. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.06.017.
- [8] 翟凯齐, 张丽娜, 高巍, 等. 血清 S100 β 蛋白及 NSE 联合检测在手足口病脑损伤诊断中的临床价值 [J]. *实用检验医师杂志*, 2015, 7 (3): 173-176. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.010.
Zhai KQ, Zhang LN, Gao W, et al. The clinical value of NSE and S100 β joint detection in the diagnosis of children with hand-foot-and-mouth disease combine brain injuries [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2015, 7 (3): 173-176. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.010.
- [9] Liu J, Wang P, Zhang X, et al. Effects of different concentration and duration time of isoflurane on acute and long-term neurocognitive function of young adult C57BL/6 mouse [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (9): 5828-5836.
- [10] Wu XM, Xu WC, Yu YJ, et al. Postoperative serum thiodoxin concentrations correlate with delirium and cognitive dysfunction after hip fracture surgery in elderly patients [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 466: 93-97. DOI: 10.1016/j.cca.2017.01.009.
- [11] 石纪才, 夏晓红, 薛玉凤, 等. 参附液对热缺血肾保护作用的实验研究 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 1990, 11 (5): 291-294.
Shi JC, Xia XH, Xue YF, et al. An experimental study of the protective effect of Shenfu solution on warm ischemic kidneys in rabbits [J]. *Chin J Urol*, 1990, 11 (5): 291-294.
- [12] 罗巍, 万兰青, 马超英, 等. 参附注射液对兔内毒素休克肺损伤的保护作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 1995, 7 (2): 68-70, 127.
Luo W, Wan LQ, Ma CY, et al. Protective effect of Shenfu injection on lung injury induced by endotoxin shock in rabbits [J]. *Chin Crit Care Med*, 1995, 7 (2): 68-70, 127.
- [13] 夏中元, 郑利民. 参附注射液防护肠黏膜缺血再灌注损伤的实验研究 [J]. *中华创伤杂志*, 2001, 17 (4): 235-236. DOI: 10.3760/j.issn:1001-8050.2001.04.014.
Xia ZY, Zheng LM. Experimental study on the protection of intestinal mucosal ischemia reperfusion injury by Shenfu injection [J]. *Chin J Traumatol*, 2001, 17 (4): 235-236. DOI: 10.3760/j.issn:1001-8050.2001.04.014.
- [14] 朱正华, 熊利泽, 董海龙, 等. 参附注射液对大鼠短暂性局灶性脑缺血损伤的保护作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2001, 8 (2): 79-81. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2001.02.006.
Zhu ZH, Xiong LZ, Dong HL, et al. Protective effect of Shenfu injection on transient focal cerebral ischemic injury in rats [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2001, 8 (2): 79-81. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2001.02.006.
- [15] 郑玉, 熊利泽, 朱正华, 等. 参附注射液对大鼠短暂性局灶性脑缺血损伤的治疗时间窗 [J]. *第四军医大学学报*, 2002, 23 (15): 1353-1356. DOI: 10.3321/j.issn:1000-2790.2002.15.004.
Zheng Y, Xiong LZ, Zhu ZH, et al. Study of therapeutic time window for Shenfu solution in transient focal cerebral ischemic injury in rats [J]. *J Fourth Milit Med Univ*, 2002, 23 (15): 1353-1356. DOI: 10.3321/j.issn:1000-2790.2002.15.004.
- [16] 袁军, 程怡, 秦丹, 等. 参附注射液对老年骨科手术患者全麻术后认知功能影响的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31 (11): 1466-1470.
Yuan J, Cheng Y, Qin D, et al. Clinical study of Shenfu injection on the post-operative cognitive dysfunction in senile patients receiving the orthopedic surgeries after general anesthesia [J]. *CJTWM*, 2011, 31 (11): 1466-1470.
- [17] 陈江山, 代月娥, 兰志勤. 参附注射液预防老年患者术后认知功能障碍的研究 [J]. *四川医学*, 2011, 32 (9): 1343-1345. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501.2011.09.010.
Chen JS, Dai YE, Lan ZX. A clinic study of Shenfu injection prevention postoperative cognitive dysfunction on older patients [J]. *Sichuan Med J*, 2011, 32 (9): 1343-1345. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501.2011.09.010.
- [18] 唐琦, 张培俊, 郑昆文, 等. 参附注射液对老年腹部手术患者术后认知功能的影响 [J]. *广东医学*, 2013, 34 (18): 2861-2863. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2013.18.041.
Tang Y, Zhang PJ, Zheng KW, et al. Effect of Shenfu injection on postoperative cognitive function in elderly patients with abdominal surgery [J]. *Guangdong Med J*, 2013, 34 (18): 2861-2863. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2013.18.041.
- [19] Wu X, Chen H, Huang C, et al. Curcumin attenuates surgery-induced cognitive dysfunction in aged mice [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32 (3): 789-798. DOI: 10.1007/s11011-017-9970-y.
- [20] Tian XS, Tong YW, Li ZQ, et al. Surgical stress induces brain-derived neurotrophic factor reduction and postoperative cognitive dysfunction via glucocorticoid receptor phosphorylation in aged mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21 (5): 398-409. DOI: 10.1111/cns.12368.