

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.05.031

不同麻醉深度对全麻老年手术患者应激反应、免疫功能及血清 IL-1 β 、HMGB1 水平的影响 *

唐婧英¹ 李选发^{2Δ} 李娜¹ 陈俏江¹ 邓小华¹

(1 海南省人民医院麻醉科 海南 海口 570311; 2 海南医学院第二附属医院麻醉科 海南 海口 570100)

摘要 目的:探讨不同麻醉深度对全麻老年手术患者应激反应、免疫功能及血清 IL-1 β 、HMGB1 水平的影响。**方法:**采用随机、双盲、平行法将 2015 年 2 月至 2018 年 2 月于海南省人民医院拟行全麻手术的 200 例老年患者分为研究组 (n=102) 和对照组 (n=98), 研究组术中脑电双频指数(BIS)维持在 50-59 之间, 对照组 BIS 维持在 40-49 之间。分别于麻醉诱导前(T₀)、手术 2h(T₁)、术后 24 h(T₂)检测患者血清皮质醇(Cor)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、内皮素-1(ET-1)、T 淋巴细胞(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、NK 细胞(CD3⁺CD16⁺CD56⁺)、血清白介素-1 β (IL-1 β)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平, 并观察两组患者术后并发症发生情况。**结果:**对照组 Cor 水平先升高后降低, 且研究组 T₁、T₂ 时 Cor 水平低于对照组(P<0.05); 两组患者 ACTH 水平先升高后降低, 且研究组低于对照组(P<0.05); 研究组 T₁、T₂ 时 ET-1 水平低于 T₀ 时及对照组(P<0.05)。两组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺CD16⁺CD56⁺ 水平呈逐渐下降趋势, 且研究组 T₁、T₂ 时各指标水平均高于对照组(P<0.05)。两组 IL-1 β 水平均先升高后降低, 研究组 T₁ 时 IL-1 β 水平低于对照组(P<0.05), 两组 HMGB1 水平持续上升, 研究组 T₁、T₂ 时 HMGB1 水平低于对照组(P<0.05)。两组并发症发生率比较差异无统计学意义(P>0.05), 但研究组术后认知功能障碍发生率低于对照组(P<0.05)。**结论:**维持 BIS50-59 的浅度麻醉可降低老年全麻手术患者围术期应激反应水平, 促进术后免疫功能恢复, 降低 HMGB1 水平及认知功能障碍发生风险, 减轻围术期炎症反应。

关键词:麻醉深度; 老年; 应激反应; 免疫功能; 白介素-1 β ; 高迁移率族蛋白 B1**中图分类号:**R614; R592 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)05-940-04

Effects of Different Anesthesia Depth on Stress Response, Immune Function and Serum Levels of IL-1 β and HMGB1 in Elderly Patients Undergoing General Anesthesia*

TANG Jing-ying¹, LI Xuan-fa^{2Δ}, LI Na¹, CHEN Qiao-jiang¹, DENG Xiao-hua¹

(1 Department of Anesthesiology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan, 570311, China;

2 Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, 570100, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of different anesthesia depth on stress response, immune function and serum levels of IL-1 β and HMGB1 in elderly patients undergoing general anesthesia. **Methods:** A randomized, double-blind and parallel method was used to divide 200 elderly patients who were planning to undergo general anesthesia in Hainan Provincial People's Hospital from February 2015 to February 2018 into the study group (n=102) and the control group (n=98). The bispectral index (BIS) of the study group was maintained at 50-59, while that of the control group was maintained at 40-49. The serum cortisol (Cor), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), endothelin-1 (ET-1), T lymphocyte (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), NK cell (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), interleukin-1 β (IL-1 β), and high mobility group protein B1 (HMG-B1) were measured before anesthesia induction (T₀), 2h after operation (T₁) and 24h after operation (T₂). The postoperative complications of the two groups were observed. **Results:** The level of Cor in the control group was increased first and then decreased, and the level of Cor at T₁ and T₂ in the study group were lower than those in the control group (P<0.05). The level of ACTH in the two groups was increased first and then decreased, and the study group was lower than that in the control group (P<0.05). The level of ET-1 in the study group at T₁ and T₂ were lower than those at T₀ and the control group (P<0.05). The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺ were decreased gradually in the two groups, and the levels of each index in the study group at T₁ and T₂ were higher than those in the control group (P<0.05). The levels of IL-1 β in both groups were increased first and then decreased, the study group at T₁ was lower than that in the control group (P<0.05). The level of HMGB1 in the two groups were continued to rise, while the HMGB1 level in the study group at T₁ and T₂ were lower than those in the control group (P<0.05). There was no significant difference in the incidence of complications between the two groups (P>0.05), but the incidence of postoperative cognitive impairment in the study

* 基金项目:海南省基础与应用基础研究计划项目(818QN319)

作者简介:唐婧英(1986-),女,本科,主治医师,研究方向:麻醉学,E-mail: yin_abc@yeah.net

Δ 通讯作者:李选发(1984-),男,本科,主治医师,研究方向:麻醉学,E-mail: 15289878885@163.com

(收稿日期:2019-06-25 接受日期:2019-07-21)

group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Maintaining BIS50-59 shallow anesthesia can reduce perioperative stress response in elderly patients undergoing general anesthesia, it can promote the recovery of immune function after operation, it can reduce the level of HMGB1 and the risk of cognitive dysfunction, and it can reduce perioperative inflammatory response.

Key words: Shallow anesthesia; Elderly; Stress response; Immune function; Interleukin-1 β ; High mobility group box 1

Chinese Library Classification(CLC): R614; R592 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)05-940-04

前言

随着我国老龄化社会进程的加快,老年人患病率不断增高,多数疾病需通过手术实现治疗,因此接受全麻手术的老年人也不断增多,我国约一半以上老年人接受过至少一次的外科手术治疗^[1]。由于老年人体质较弱,抵御外界刺激能力较差,因此手术、疼痛、麻醉等刺激可引起强烈的机体应激反应^[2-4],促使炎症细胞因子释放,加重免疫功能受损,增加罹患心脑血管疾病^[5]以及术后认知功能障碍的发生风险^[6]。白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)分别是人体重要的早期、晚期促炎细胞因子,与失血性休克、急性肺损伤、免疫防御功能损伤以及术后早期认知障碍的发生有关^[7-9]。针对老年全麻手术患者选择合适的麻醉深度可有效降低和避免机体强烈应激反应,保护免疫功能,利于术后康复^[10]。但目前有关老年全麻手术适宜麻醉深度尚无统一标准及结论,鉴于此,本研究从应激反应、免疫功能、炎症因子三方面来探讨老年人合适的麻醉深度,旨在为临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 2 月至 2018 年 2 月于海南省人民医院拟行全麻手术的 200 例老年患者为研究对象,纳入标准:① 年龄 >60 岁;② 无神经或精神疾病者;③ 心功能分级为 I-II 级;④ 无酗酒或药物依赖者;⑤ 知情同意本研究。排除标准:① 手术禁忌症者;② 合并严重感染、高血压、高血糖、肝肾功能损伤者;③ 凝血功能障碍者;④ 全身麻醉禁忌症,麻醉药物过敏;⑤ 术中出现严重手术或麻醉并发症者;⑥ 中途退出者。采用随机、双盲、平行法将患者分为研究组($n=102$)和对照组($n=98$),研究组:男 53 例,女 49 例;年龄 61-74 岁,平均(67.83 ± 5.64)岁;美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级: I 级 47 例, II 级 55 例;手术时间 192-290 min,平均(245.28 ± 39.63)min;麻醉时间 203-310 min,平均(262.98 ± 41.54)min;术中出血量 165-235 mL,平均(200.28 ± 15.74)mL;拔管时间 16-38min,平均(27.17 ± 9.68)min。对照组:男 55 例,女 43 例;年龄 62-76 岁,平均(68.27 ± 6.32)岁;ASA 分级: I 级 45 例, II 级 53 例;手术时间 186-292min,平均(246.84 ± 41.32)min;麻醉时间 210-311 min,平均(263.31 ± 43.68)min;术中出血量 152-230 mL,平均(198.39 ± 16.12)mL;拔管时间 15-37 min,平均(27.34 ± 8.77)min。两组患者性别、年龄、ASA 分级、手术时间、麻醉时间、术中出血量、拔管时间对比差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本次研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

两组患者术前常规禁饮禁食,入室前 0.5 h 肌肉注射 0.5 mg 阿托品和 100 mg 苯巴比妥,入室后面罩吸氧 3 L/min,开放静脉通路,多功能心电监护仪监测血压、心律、氧饱和度等生命体征,于前额正中、前额右侧眉骨上方、右侧太阳穴平眼角位置放置正极,负极连接麻醉深度检测仪(粤食药监械(准)字 2014 第 2210569 号,深圳市太极医疗科技有限公司)监测脑电双频指数(bispectral index, BIS)指数。麻醉诱导:静脉注射舒芬太尼 0.5 μ g/kg、丙泊酚 1.5-2.5 mg/kg、苯磺顺阿曲库铵 0.2 mg/kg 快速诱导,气管插管机械通气,呼吸机参数设置:潮气量 8-10 mL/kg,呼吸频率 10-12 次/min,吸呼比 1:2。麻醉维持:对照组维持 BIS 在 40-49 之间,研究组维持 BIS 在 50-59 之间,根据麻醉深度调整丙泊酚、舒芬太尼输注速度,间断静脉推注苯磺顺阿曲库铵维持肌松。术中应用阿托品/艾司洛尔控制患者心率在 50-90 次/min,麻黄碱/硝酸甘油控制血压在基础血压 80.0%-120.0% 范围。手术结束前 30 min 停止苯磺顺阿曲库铵应用,逐渐下调丙泊酚、舒芬太尼输注速度至手术结束,术后均采用静脉自控镇痛泵镇痛。

1.3 观察指标

分别于麻醉诱导前(T_0)、手术 2h(T_1)、术后 24 h(T_2)采集患者非输液侧肢体静脉血标本 9 mL 进行以下指标检测:① 取静脉血标本 3 mL,常规抗凝,离心分离血清待测,放射免疫分析法测定血清皮质醇(cortisol, Cor)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)水平(仪器为北京核海高技术有限公司生产的 hh6003 型 γ 放射免疫分析仪及配套试剂盒)。② 取静脉血标本 3 mL, EDTA 抗凝、稀释、离心及洗涤后,收集离心细胞制成外周血单个核细胞液(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)悬液,调整 PBMC 密度至 1×10^4 个/mL,采用 FACS Calibur 型流式细胞仪(美国 BD 公司)检测 T 淋巴细胞(CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$)、NK 细胞(CD3 $^+$ CD16 $^+$ CD56 $^+$)水平。③ 取静脉血 3 mL 常规抗凝,离心分离血清待测,酶联免疫吸附法检测 IL-1 β 、HMGB1 水平(仪器意大利为 BIOBASE2000 全自动酶免分析仪,试剂盒购自美国 Epitope Diagnostics 公司),所有步骤均按照说明书严格进行。观察两组患者术后并发症发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析,患者年龄、血清学指标等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,实施 t 检验,以率表示计数资料,实施 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同麻醉深度患者应激反应比较

研究组 Cor 水平无显著变化($P>0.05$), T_1 、 T_2 时研究组 ACTH 水平先升高后降低,但均高于 T_0 时,而 ET-1 水平均低

于 T_0 时 ($P<0.05$); 对照组 ET-1 无显著变化 ($P>0.05$), T_1 、 T_2 时 (05); 研究组 T_1 、 T_2 时 Cor、ACTH、ET-1 水平均低于对照组 Cor、ACTH 水平先升高后降低, 但均高于 T_0 时 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者应激反应比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Risk of stress response in two groups of patients($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Time	Cor(ng/mL)	ACTH(pg/mL)	ET-1(pg/mL)
Study group	102	T_0	126.35± 26.57	28.64± 6.42	116.34± 25.79
		T_1	126.14± 29.56*	51.91± 10.58*	104.87± 33.23**
		T_2	125.61± 27.76*	43.04± 8.35 ^{ab} *	102.69± 20.51**
Control group	98	T_0	128.28± 20.17	27.15± 6.46	116.19± 25.87
		T_1	149.15± 26.72 ^a	74.02± 16.74 ^a	120.23± 24.65
		T_2	133.58± 27.57 ^{ab}	59.21± 9.69 ^{ab}	118.06± 22.13

Note: compared with T_0 , ^a $P<0.05$; compared with T_1 , ^b $P<0.05$; compared with control group, * $P<0.05$.

2.2 不同麻醉深度患者免疫功能比较

两组患者 T_1 、 T_2 时 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD3^+CD16^+CD56^+$ 水平平均低于 T_0 时, 且 T_2 时各指标水平低于 T_1 时 ($P<0.05$), 研究

组 T_1 、 T_2 时 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD3^+CD16^+CD56^+$ 水平高于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者免疫功能比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of immune function between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Time	$CD3^+(\%)$	$CD4^+(\%)$	$CD8^+(\%)$	$CD3^+CD16^+CD56^+(\%)$
Study group	102	T_0	56.32± 6.57	31.69± 6.44	26.37± 5.73	13.34± 3.75
		T_1	54.13± 3.58**	29.97± 5.54**	24.86± 3.21**	11.41± 2.59**
		T_2	50.64± 3.76 ^{ab} *	26.05± 4.32 ^{ab} *	22.61± 2.59 ^{ab} *	10.74± 2.18 ^{ab} *
Control group	98	T_0	56.22± 7.13	31.14± 6.59	26.14± 5.26	12.97± 2.67
		T_1	50.12± 2.78 ^a	25.04± 4.76 ^a	21.23± 4.68 ^a	10.21± 1.96 ^a
		T_2	43.58± 1.52 ^{ab}	22.27± 3.69 ^{ab}	20.04± 2.16 ^{ab}	8.51± 1.32 ^{ab}

Note: compared with T_0 , ^a $P<0.05$; compared with T_1 , ^b $P<0.05$; compared with control group, * $P<0.05$.

2.3 不同麻醉深度患者 IL-1 β 、HMGB1 水平比较

两组患者 T_1 、 T_2 时 IL-1 β 水平均高于 T_0 时, 但 T_2 时低于 T_1 时 ($P<0.05$), 且研究组 T_1 时 IL-1 β 水平低于对照组 ($P<0.05$), 研究组 T_1 时 IL-1 β 水平低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

05), T_2 时与对照组无差异 ($P>0.05$); 两组患者 T_1 、 T_2 时 HMGB1 均高于 T_0 时, 且 T_2 时高于 T_1 时 ($P<0.05$), 研究组 T_1 、 T_2 时 HMGB1 水平低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 IL-1 β 、HMGB1 水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of IL-1 β and HMGB1 levels in two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Time	IL-1 β (pg/mL)	HMGB1(g/mL)
Study group	102	T_0	75.34± 6.53	54.17± 7.56
		T_1	95.13± 8.68 ^{ab} *	56.91± 8.52 ^{ab} *
		T_2	82.15± 7.23 ^{ab}	75.27± 10.65 ^{ab} *
Control group	98	T_0	76.24± 7.19	53.18± 7.72
		T_1	102.65± 9.49 ^{ab}	59.05± 9.76 ^{ab}
		T_2	81.47± 7.56 ^{ab}	88.61± 12.58 ^{ab}

Note: compared with T_0 , ^a $P<0.05$; compared with T_1 , ^b $P<0.05$; compared with control group, * $P<0.05$.

2.4 不同麻醉深度患者并发症比较

研究组发生 6 例术后认知功能障碍, 3 例术后恶心, 1 例躁动, 2 例嗜睡, 并发症发生率为 11.76%(12/102); 对照组发生 19 例术后认知功能障碍, 1 例术后恶心, 1 例躁动, 并发症发生率为 21.43%(21/98), 两组并发症发生率比较差异无统计学意义

($\chi^2=3.388$, $P=0.066$), 但研究组术后认知功能障碍发生率为 5.88%(6/102), 低于对照组的 19.39%(19/98), 差异有统计学意义($\chi^2=8.335$, $P=0.004$)。

3 讨论

手术过程中麻醉药物刺激、高碳酸血症、机械牵拉刺激等可激活人体下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴导致一系列应激反应,表现出激素水平、炎症因子等指标的改变,影响患者呼吸、循环和内分泌系统。Cor 是一种糖皮质激素,压力状态下机体依靠皮质醇维持机体正常功能,ACTH 是维持肾上腺形态和功能的重要激素,Cor、ACTH 均是应激反应的敏感指标^[11-13],研究组患者麻醉过程中 ACTH 增高幅度小于对照组,Cor 无显著变化,提示深度麻醉可引起老年患者机体强烈应激反应,而浅度麻醉可抑制 Cor 分泌进而抑制应激反应。Li^[14]等人的报道指出相比浅度麻醉,深度麻醉更能降低 Cor 水平,这与本研究结果存在差异,分析可能原因与 Li 等人的报道中患者均为腺样体或扁桃体切除的儿童患者,手术耗时短、损伤小有关。ET-1 是由内皮细胞合成释放心血管功能调节因子,麻醉药物可抑制 ET-1 合成和分泌^[15]。研究组围术期 ET-1 水平呈下降趋势,而对照组无显著变化,说明浅度麻醉对 ET-1 的抑制作用增强,以上结论均提示深度麻醉患者经历了更强的应激反应,浅度麻醉对应激反应影响更小。

T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞是机体主要免疫功能细胞,其参与了抗肿瘤、抗感染、免疫调节等病理生理过程^[16-18]。全麻手术过程中来自麻醉、手术创伤、术后疼痛等刺激可导致神经内分泌功能紊乱,抑制细胞免疫功能^[19]。老年人免疫功能低下,NK 细胞活性和 T 淋巴细胞亚群水平均较低^[20,21],因此全麻手术更容易引起免疫功能紊乱。麻醉方案的不同对患者围术期免疫功能的影响不同^[22],麻醉深度不同对围术期免疫功能的影响也不尽相同。相关研究指出浅度麻醉可有效保护免疫功能,减少免疫损害^[23];也有研究指出深度麻醉对 T 淋巴细胞、NK 细胞水平抑制程度明显低于浅度麻醉^[24]。研究组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD3CD16⁺CD56⁺ 水平下降幅度明显小于对照组,说明浅度麻醉对免疫功能抑制程度较小,有利于促使术后免疫功能恢复。分析原因可能是浅度麻醉可降低神经兴奋性,减少儿茶酚胺、类固醇等激素产生,从而降低机体应激反应,进而减轻免疫抑制。

IL-1 β 是人体重要的早期促炎细胞因子,在机械性损伤、手术、缺血等炎症反应刺激下水平升高,调节伤害性疼痛信号传导^[25]。HMGB1 是一种炎症因子和损伤信号因子^[26],存在于多数组织细胞核中^[27],当细胞损伤时炎症介质被激活,HMGB1 表达上调,介导炎症级联反应加重组织损伤^[28]。本研究中,研究组 T1 时血清 IL-1 β 水平以及 T₂ 时血清 HMGB1 水平低于对照组,说明手术创伤可导致 IL-1 β 阶段性上调,而浅度麻醉在一定程度上抑制了 IL-1 β 、HMGB1 的表达,有效减轻了炎症反应和组织损伤。Hovaguimian F^[29]研究认为麻醉深度与术后认知障碍有关,动物实验研究显示血清 HMGB1 水平较高小鼠认知障碍明显,降低 HMGB1 水平后认知水平明显提高^[30]。本研究中,研究组术后认知功能障碍的发生率低于对照组,说明浅度麻醉对术后认知障碍影响较小,与上述结论一致。

综上,老年全麻手术患者术中浅度麻醉可减轻围术期应激反应、炎症反应水平,促进术后免疫功能恢复,可作为老年全麻手术患者的麻醉方案。本研究不足之处在于麻醉深度的分层仅

局限于深度麻醉和浅度麻醉,未对麻醉分层进一步细致划分,而国内外同类研究对麻醉分层尚无统一标准,因此最佳麻醉深度方案仍待细化麻醉分层研究证实。

参考文献(References)

- [1] 田可耘,康茵,邓龙姣,等. 不同麻醉深度对老年肠癌手术患者应激反应的影响[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(5): 694-698
- [2] Liu Y, Xiao W, Meng LZ, et al. Geriatric Anesthesia-related Morbidity and Mortality in China: Current Status and Trend [J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(22): 2738-2749
- [3] Zhang J, Yuan Y, Zhang Y, et al. Clinical effects of single femoral nerve block in combination with general anesthesia on geriatric patients receiving total knee arthroplasty [J]. Pak J Med Sci, 2018, 34(1): 43-48
- [4] 王信磊,廖新利,杨福明,等. 临床麻醉深度对患者应激反应及神经功能的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(2): 79-81
- [5] 王天潇,宗刚军. 创伤后应激障碍与心血管疾病[J]. 心脏杂志, 2013, 25(5): 613-615
- [6] 张曙报,梅玫,吕文艳,等. 右美托咪定对老年脊柱手术患者应激反应和术后早期认知功能的影响 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(2): 249-251
- [7] 董锡亮,赵宏斌,杨燕琼,等. 肿瘤坏死因子 α 和白介素 1β 在突出椎间盘组织中的表达及意义 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(42): 4276-4278
- [8] E Venereau, M Schiraldi, M Uguccioni, et al. HMGB1 and leukocyte migration during trauma and sterile inflammation [J]. Molecular Immunology, 2013, 55(1): 76-82
- [9] Palomo J, Dietrich D, Martin P, et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases[J]. Cytokine, 2015, 76(1): 25-37
- [10] Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, et al. General anaesthesia-induced anaphylaxis: impact of allergy testing on subsequent anaesthesia[J]. Clin Exp Allergy, 2016, 46(1): 125-132
- [11] 林大勇,刘晏辛,李倩. Narcotrend 指导下全身麻醉对老年腹部手术患者术后应激反应及炎症细胞因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(18): 2213-2216
- [12] Jha AK, Makhija N. Cor Triatriatum: A Review [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2017, 21(2): 178-185
- [13] Gottschalk BH, Fujii S, Grant A, et al. Minimally Invasive Periareolar Approach to Cor Triatriatum Repair[J]. Innovations (Phila), 2018, 13(6): 445-447
- [14] Li QY, Jing JL, Si QC, et al. Effect of Different Depths of Anesthesia on Perioperative Stress Response in Children Undergoing Adenoidectomy and Tonsillectomy [J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(2): 134-135
- [15] 赵华堂,张西增,刘爱杰,等. 丙泊酚与七氟醚用于后腹腔镜手术患者对血浆 TXB₂, ET-1, D-D 水平的影响比较 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(24): 4727-4730
- [16] 杨坤涛. 麻醉方法及深度对胃癌患者围手术期细胞免疫功能的影响[J]. 中国现代医生, 2015, 53(11): 125-127

- 2007, 176(6): 532-555
- [13] 肖靖雨, 付玉, 黄镇铭, 等. 慢性阻塞性肺疾病与肺癌在表观遗传学上的研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2017, 40(2): 93-97
- [14] Ilie M, Hofman V, Long-Mira E, et al. "Sentinel" circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Plos One, 2018, 9(10): e111597
- [15] Ouriadov A, Lessard E, Sheikh K, et al. Pulmonary MRI morphometry modeling of airspace enlargement in chronic obstructive pulmonary disease and alpha-1 antitrypsin deficiency[J]. Magn Reson Med, 2018, 79(1): 439-448
- [16] Yi G, Liang M, Li M, et al. A large lung gene expression study identifying IL1B as a novel player in airway inflammation in COPD airway epithelial cells[J]. Inflamm Res, 2018, 67(Suppl 1): 1-13
- [17] 周芳, 王琪. 血浆 D-二聚体、红细胞比容及纤维蛋白原检测在 AECOPD 患者中的临床意义及肝素干预特点 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 87-91
- [18] 田仲杰, 丁毅鹏. miRNA 与 COPD 关系的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1095-1099
- [19] 谢丽华, 孙圣华, 卢俊娟, 等. COPD 动态 miRNA 表达谱的构建及生物信息学分析[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(6): 739-746
- [20] 张玉虹, 李皓, 刘阳晨, 等. miRNA 在肿瘤放疗敏感性中的作用及机制[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(2): 314-318
- [21] Zhao X, He W, Li J, et al. MiRNA-125b inhibits proliferation and migration by targeting SphK1 in bladder cancer [J]. Am J Transl Res, 2015, 7(11): 2346-2354
- [22] 申娟, 张艳秋, 王希恺, 等. 微小 RNA-125b 对肺癌细胞 95D 生物学功能的影响[J]. 环境与职业医学, 2016, 33(5): 444-449
- [23] Bloomston M, Frankel WL, Croce CM, et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis[J]. JAMA, 2007, 297(17): 1901-1908
- [24] Koo HJ, Lee SM, Seo JB, et al. Prediction of Pulmonary Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Correlation with Quantitative CT Parameters [J]. Korean J Radiol, 2019, 20(4): 683-692
- [25] 李洁, 司煜安. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期 PCT、D-二聚体、hs-CRP、NAP 及肺功能检测分析 [J]. 医学综述, 2017, 23(22): 4556-4560
- [26] Bazan-Socha S, Mastalerz L, Cybulska A, et al. Prothrombotic State in Asthma Is Related to Increased Levels of Inflammatory Cytokines, IL-6 and TNF- α , in Peripheral Blood [J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1-11
- [27] Zhou T, Wang N, Xu L, et al. Effects of carbamazepine combined with vitamin B12 on levels of plasma homocysteine, hs-CRP and TNF- α in patients with epilepsy [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3): 2327-2332
- [28] Stratev V, Petkova D, Dimitrova V, et al. Comorbidities of COPD in Bulgarian Patients - Prevalence and Association with Severity and Inflammation[J]. Folia Med (Plovdiv), 2018, 60(1): 102-109
- [29] Sun CM, Wu J, Zhang H, et al. Circulating miR-125a but not miR-125b is decreased in active disease status and negatively correlates with disease severity as well as inflammatory cytokines in patients with Crohn's disease [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(44): 7888-7898
- [30] Dai C Y, Tsai YS, Chou WW, et al. The IL-6/STAT3 pathway upregulates microRNA-125b expression in hepatitis C virus infection [J]. Oncotarget, 2018, 9(13): 11291-11302

(上接第 943 页)

- [17] 张明明, 徐玉清, 尚娜娜, 等. NK 细胞中过表达 Livin 的实验研究 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30): 5824-5828
- [18] Lee SY, Kang JO, Chang J. Nucleoprotein vaccine induces cross-protective cytotoxic T lymphocytes against both lineages of influenza B virus[J]. Clin Exp Vaccine Res, 2019, 8(1): 54-63
- [19] Bayrak M, Altıntaş Y. Comparing laparoscopic cholecystectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease under spinal anesthesia and general anesthesia[J]. BMC Surg, 2018, 8(1): 65
- [20] 滕晋, 王丹. 幽门螺杆菌感染对老年人细胞免疫功能的影响[J]. 西部医学, 2014, 26(10): 1316-1317
- [21] Liang LQ, Jiao YQ, Guo SL. Effects of sevoflurane inhalation anesthesia on cognitive and immune function in elderly patients after abdominal operation [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(24): 8932-8938
- [22] 马长华, 袁林辉, 李昌, 等. 胃癌手术老年患者不同麻醉方案免疫功能比较[J]. 重庆医学, 2015, 44(29): 4138-4140
- [23] 尹尧, 刘涛. 不同麻醉深度对行胃癌手术患者机体免疫细胞的影响[J]. 局解手术学杂志, 2012, 21(3): 268-270
- [24] Shu AH, Wang Q, Chen XB. Effect of different depths of anesthesia on postoperative cognitive function in laparoscopic patients: a randomized clinical trial[J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(10): 1883-1887
- [25] 钱晓岚, 王庆端, 张卫, 等. 右美托咪定对术后老龄小鼠海马组织白介素 1 β 和肿瘤坏死因子 α 表达的影响 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2015, 35(2): 184-188
- [26] Kao RL, Xu X, Xenocostas A, et al. Induction of acutelunginflammation in mice with hemorrhagic shock and resuscitationrole of HMGB1[J]. J Inflamm(Lond), 2014, 11(1): 30
- [27] 尹晶平, 苏兆亮, 许化溪, 等. 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)与器官纤维化研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(2): 213-215
- [28] Andocs G, Meggyeshazi N, Balogh L, et al. Upregulation of heat shock proteins and the promotion of damage-associated molecular pattern signals in a colorectal cancer model by modulated electrohyperthermia[J]. Cell Stress Chaperones, 2015, 20(1): 37-46
- [29] Hovaguimian F, Tschopp C, Beck-Schimmer B, et al. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2018, 62(9): 1182-1193
- [30] Takizawa T, Shibata M, Kayama Y, et al. Temporal profiles of high-mobility group box 1 expression levels after cortical spreading depression in mice[J]. Cephalalgia, 2016, 36(1): 44-52