

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.02.017

艾司氯胺酮联合舒芬太尼术后镇痛对老年腹腔镜结肠癌根治术患者细胞免疫功能、疼痛因子和认知功能的影响*

刘欢¹ 邵琛¹ 马垚¹ 胡玲^{1△} 张秋实¹ 张晶²

(1 武汉科技大学附属天佑医院麻醉科 湖北 武汉 430000; 2 武汉科技大学附属天佑医院普外科 湖北 武汉 430000)

摘要 目的:观察艾司氯胺酮联合舒芬太尼术后镇痛对老年腹腔镜结肠癌根治术患者疼痛因子、细胞免疫功能、认知功能的影响。**方法:**纳入武汉科技大学附属天佑医院 2021 年 1 月~2022 年 10 月期间收治的老年腹腔镜结肠癌根治术患者 156 例。根据随机数字表法将患者分为对照组(枸橼酸舒芬太尼注射液术后镇痛)和研究组(盐酸艾司氯胺酮注射液联合枸橼酸舒芬太尼注射液术后镇痛),各 78 例。对比两组静脉自控镇痛泵(PCIA)有效按压次数、Ramsay 镇静评分、疼痛视觉模拟评分(VAS)、细胞免疫功能、疼痛因子、认知功能和不良反应发生率。**结果:**研究组的 PCIA 有效按压次数少于对照组($P<0.05$);术后 24 h、术后 48 h,研究组 VAS 评分低于对照组,Ramsay 镇静评分高于对照组($P<0.05$)。术后 48 h,研究组 β -内啡肽(β -EP)高于对照组,P 物质(SP)、前列腺素 E_2 (PEG_2)低于对照组($P<0.05$)。术后 48 h,研究组 $CD8^+$ 低于对照组, $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组($P<0.05$)。研究组术后 12 h、术后 24 h、术后 48 h MMSE 评分高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比未见统计学差异($P>0.05$)。**结论:**艾司氯胺酮联合舒芬太尼术后镇痛用于老年腹腔镜结肠癌根治术患者,可获得较好的镇静、镇痛效果,可减少 PCIA 有效按压次数,减轻免疫抑制,降低疼痛因子过度分泌,改善认知功能。

关键词:艾司氯胺酮;舒芬太尼;镇痛;老年;腹腔镜结肠癌根治术;细胞免疫;疼痛因子;认知功能

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)02-294-05

Effects of Analgesia after Surgery with Esketamine Combined with Sulfentanyl on Cellular Immunity Function, Pain Factors and Cognitive Function in Elderly Patients with Laparoscope Colon Cancer Radical Surgery*

LIU Huan¹, SHAO Chen¹, MA Yao¹, HU Ling^{1△}, ZHANG Qiu-shi¹, ZHANG Jing²

(1 Department of Anesthesiology, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430000, China; 2 General Surgery, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of analgesia after surgery with esketamine combined with sulfentanyl on cellular immunity function, pain factors and cognitive function in elderly patients with laparoscope colon cancer radical surgery. **Methods:** 156 elderly patients with laparoscope colon cancer radical surgery who were admitted to Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology from January 2021 to October 2022 were included. The patients were divided into control group (analgesia after surgery with sulfentanyl citrate injection) and study group (analgesia after surgery with esketamine hydrochloride injection combined with sulfentanyl citrate injection for analgesia after surgery), 78 cases in each group. The effective number of compressions for intravenous patient-controlled analgesia pump (PCIA), Ramsay sedation score, pain visual analogue score (VAS), cellular immunity function, pain factors, cognitive function and the incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Results:** The number of effective PCIA compressions in study group was less than that in control group ($P<0.05$). 24 h after surgery and 48 h after surgery, the VAS score in study group was lower than that in control group, Ramsay sedation score was higher than control group ($P<0.05$). 48 h after surgery, The β -endorphin (β -EP) in study group was higher than that in control group, substance P (SP) and prostaglandin E_2 (PEG_2) were lower than those in control group ($P<0.05$). 48h after surgery, $CD8^+$ in study group was lower than that in control group, $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ were higher than those in control group ($P<0.05$). The MMSE scores in study group at 12 h after surgery, 24 h after surgery and 48 h after surgery were higher than those in control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Analgesia after surgery with esketamine combined with sulfentanyl in elderly patients with laparoscope colon cancer radical surgery can obtain good sedative and analgesic effects, can reduce the number of

* 基金项目:湖北省自然科学基金一般面上项目(2019CFB417)

作者简介:刘欢(1985-),女,本科,主治医师,从事临床麻醉方向的研究,E-mail: 13667184620@163.com

△ 通讯作者:胡玲(1978-),女,博士,主任医师,从事临床麻醉方向的研究,E-mail: glor78@foxmail.com

(收稿日期:2023-07-04 接受日期:2023-07-26)

effective PCIA compressions, relieve the immunosuppression, reduce the excessive secretion of pain factors, and improve cognitive function.

Key words: Esketamine; Sulfentanyl; Analgesia; Elderly; Laparoscope colon cancer radical surgery; Cellular immunity; Pain factors; Cognitive function

Chinese Library Classification(CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)02-294-05

前言

腹腔镜结肠癌根治术具有创伤小、术后恢复快、并发症少的特点,是结肠癌患者的有效治疗方案之一^[1]。老年腹腔镜结肠癌根治术患者重要脏器功能下降,手术耐受性下降,术中易产生巨大的血流波动,导致机体处于应激状态,术后疼痛感剧烈,免疫功能下降,部分患者甚至会累及中枢系统,引发手术后认知功能障碍(POCD)^[2]。舒芬太尼常用于手术麻醉、术后镇痛,是临床常用的镇痛药物,但仍有部分患者术后疼痛强烈,恢复进程延缓^[3]。艾司氯胺酮主要通过阻滞 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体来发挥镇痛作用,具有较强的镇痛效力^[4]。本研究观察艾司氯胺酮联合舒芬太尼术后镇痛对老年腹腔镜结肠癌根治术患者的影响,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入我院 2021 年 1 月~2022 年 10 月期间收治的 156 例老年腹腔镜结肠癌根治术患者。纳入标准:(1)结肠癌经实验室、影像学等检查确诊,并符合手术指征^[5];(2)美国麻醉医师协会(ASA)分级^[6]I~III 级者;(3)签署治疗同意书;(4)患者年龄 ≥ 60 岁。排除标准:(1)对本次研究使用的药物存在禁忌者;(2)存在精神障碍者;(3)伴有腹部严重黏连、急性梗阻、穿孔等;(4)合并严重心肝肾功能异常者;(5)合并其他恶性肿瘤;(6)存在自身免疫性疾病。本研究方案已通过我院伦理学委员会审批。根据随机数字表法将患者分为对照组(枸橼酸舒芬太尼注射液术后镇痛)和研究组(盐酸艾司氯胺酮注射液联合枸橼酸舒芬太尼注射液术后镇痛),各 78 例。对照组年龄 60~84 岁,平均(71.59 $\pm$ 3.47)岁;男、女例数分别为 41 例、37 例;ASA 分级:I 级、II 级、III 级分别为 29 例、31 例、18 例;体质量指数 18.2~26.3 kg/m²,平均(23.48 $\pm$ 0.51)kg/m²;肿瘤部位:左半结肠、右半结肠分别为 43 例、35 例;临床 TNM 分期:I 期、II 期分别为 47 例、31 例。研究组年龄 62~83 岁,平均(71.23 $\pm$ 4.28)岁;男、女例数分别为 44 例、34 例;ASA 分级:I 级、II 级、III 级分别为 27 例、30 例、21 例;体质量指数 18.6~26.9 kg/m²,平均(23.54 $\pm$ 0.49)kg/m²;肿瘤部位:左半结肠、右半结肠分别为 44 例、34 例;临床 TNM 分期:I 期、II 期分别为 45 例、33 例。两组一般资料对比无差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组均通过静注 2 mg 宜昌人福药业有限责任公司生产的咪达唑仑注射液(国药准字 H20227064,规格:10 mL:50 mg)、3 μ g/kg 宜昌人福药业有限责任公司生产的枸橼酸芬太尼注射液[国药准字 H20003688,规格:10 mL:0.5 mg(按 C₂₂H₂₈N₂O 计)],2 mg/kg 西安力邦制药有限公司生产的丙泊酚乳状注射

液(国药准字 H19990282,规格:20 mL:0.2 g)、0.15 mg/kg 江苏恒瑞医药股份有限公司生产的苯磺顺阿曲库铵注射液[国药准字 H20183042,规格:5 mL:10 mg(按 C₃₃H₂₂N₂O₁₂ 计)]进行麻醉诱导。术中通过持续的吸入 0.7%上海恒瑞医药有限公司生产的七氟烷(国药准字 H20070172,规格:120 mL)、丙泊酚乳状注射液 2~3 mg/kg $\cdot$ h、0.05~0.3 μ g/kg $\cdot$ min 江苏恩华药业股份有限公司生产的注射用盐酸瑞芬太尼[国药准字 H20143315,规格:2 mg(按 C₂₀H₂₈N₂O₅ 计)],以及间断静注 0.03 mg/kg 苯磺顺阿曲库铵注射液进行麻醉维持。手术终止前 0.5 h 低速静注 5 mg 西安迪赛生物药业有限责任公司生产的盐酸托烷司琼注射液[国药准字 H20100070,规格:5 mL:5 mg(按 C₁₇H₂₀N₂O₂ 计算)],手术终止前 5 min,停用所有麻醉药物。待患者恢复自主呼吸后,送至病房,连接术后静脉自控镇痛泵(PCIA),药物剂量如下:对照组用 0.1 mg 宜昌人福药业有限责任公司生产的枸橼酸舒芬太尼注射液[国药准字 H20205068,规格:2 mL:10 μ g(按 C₂₂H₃₀N₂O₂S 计)]与 98 mL 生理盐水混合,间隔时间锁定、背景输注与自控注射量依次设置为 15 min、2 mL/h、2 mL/次。研究组用 10 mg 江苏恒瑞医药股份有限公司生产的盐酸艾司氯胺酮注射液[国药准字 H20193336,规格:2 mL:50 mg(按 C₁₃H₁₆ClNO 计)]及 0.1 mg 的舒芬太尼与 98 mL 生理盐水混合,间隔时间锁定、背景输注与自控注射量参考对照组,镇痛持续时间为 2 d。

1.3 观察指标

(1)记录两组患者静脉自控镇痛泵(PCIA)有效按压次数,同时观察两组术后 6 h、术后 24 h、术后 48 h 的 Ramsay 镇静评分^[7]、疼痛视觉模拟评分(VAS)^[8]。VAS 评分 0~10 分,分数越高,疼痛感越强。Ramsay 镇静评分:沉睡呼唤无反应(6 分)、呼唤反应迟钝(5 分)、嗜睡状态可唤醒(4 分)、睡眠状态可唤醒(3 分)、安静合作(2 分)、烦躁(1 分)。(2)术前、术后 48 h 采集患者静脉血 6 mL,采用 EasyCell 204A1 流式细胞仪(湖南唯公生物科技有限公司生产)检测外周血细胞免疫功能指标:CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,并计算 CD4⁺/CD8⁺。另取同时间点血液标本 4 mL,经 2600 r/min 离心 10 min,离心半径 7 cm,采用酶联免疫吸附法(相关试剂盒购自杭州昊鑫生物科技股份有限公司)检测血清前列腺素 E₂(PEG₂)、P 物质(SP)和 β -内啡肽(β -EP)水平。(3)术后 6 h、术后 12 h、24 h、48 h 采用简易精神状态量表(MMSE)^[9]评估患者的认知功能,MMSE 总分 0~30 分,MMSE 总分 ≤ 26 分表示有认知功能障碍。(4)观察治疗期间两组不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

本研究所有数据均采用 SPSS 22.0 进行统计学分析,不良反应发生率等计数资料用%表示,采用 χ^2 检验。Ramsay 镇静评分、外周血细胞免疫功能指标、VAS 评分等计量资料用均

数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,不同时点对比采用重复测量方差分析,两组数据对比采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 PCIA 有效按压次数、Ramsay 镇静评分、VAS 评分对比

研究组的 PCIA 有效按压次数(12.31 ± 1.32)次,少于对照

组(15.27 ± 1.25)次($t=8.460, P=0.000$);两组术后 6h VAS 评分、Ramsay 镇静评分组间对比无差异($P>0.05$)。两组术后 24 h、术后 48 h VAS 评分升高后下降,Ramsay 镇静评分下降后升高($P<0.05$)。研究组术后 24 h、术后 48 h VAS 评分低于对照组,Ramsay 镇静评分高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 Ramsay 镇静评分、VAS 评分对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of Ramsay sedation score and VAS scores between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	Ramsay Sedation score(score)	VAS score(score)
Control group(n=78)	6h after surgery	2.73±0.21	1.61±0.28
	24h after surgery	1.51±0.24 ^a	3.31±0.34 ^a
	48h after surgery	2.09±0.27 ^{ab}	2.48±0.36 ^{ab}
Study group(n=78)	6h after surgery	2.74±0.25	1.63±0.25
	24h after surgery	1.98±0.29 ^a	2.58±0.29 ^a
	48h after surgery	2.35±0.24 ^{ab}	2.07±0.32 ^{ab}
Holistic analysis	HF coefficient	0.8102	0.8396
Differences between groups	<i>F, P</i>	16.491,0.000	18.624,0.000
Time difference	<i>F, P</i>	20.641,0.000	23.598,0.000
Interaction	<i>F, P</i>	18.027,0.000	21.638,0.000

Note: Compare with same group at 6 h after surgery, ^a $P<0.05$; Compare with same group at 24 h after surgery, ^b $P<0.05$.

2.2 两组外周血免疫功能指标对比

CD8⁺ 升高($P<0.05$)。研究组术后 48 h CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺

两组术前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 组间对比无统计学差异($P>0.05$)。两组术后 48 h CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 下降,

高于对照组,CD8⁺ 低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组外周血免疫功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of peripheral blood immune function indicators between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	Before surgery	48h after surgery	Before surgery	48h after surgery	Before surgery	48h after surgery	Before surgery	48h after surgery
Control group (n=78)	48.32±4.29	37.35±6.54 ^a	41.78±4.84	31.57±3.43 ^a	24.36±2.37	31.43±2.76 ^a	1.72±0.31	1.00±0.28 ^a
Study group (n=78)	47.71±5.84	42.87±5.89 ^a	42.19±3.07	37.43±5.32 ^a	24.13±3.46	27.97±2.39 ^a	1.75±0.28	1.34±0.26 ^a
<i>t</i>	0.437	-3.259	-0.372	-4.810	0.285	4.924	-0.373	-4.624
<i>P</i>	0.664	0.002	0.712	0.000	0.777	0.000	0.711	0.000

Note: Compare with same group, ^a $P<0.05$.

2.3 两组疼痛因子指标对比

术后 48 h PEG₂、SP 升高,β-EP 下降($P<0.05$)。研究组术后 48h

两组术前 SP、PEG₂、β-EP 组间对比无差异($P>0.05$)。两组

PEG₂、SP 低于对照组,β-EP 高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组疼痛因子指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of pain factors indicators in two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	PEG ₂ (pg/mL)		SP(μg/mL)		β-EP(μg/mL)	
	Before surgery	48h after surgery	Before surgery	48h after surgery	Before surgery	48h after surgery
Control group (n=78)	131.21±24.19	195.67±35.36 ^a	1.52±0.23	2.87±0.28 ^a	25.86±2.13	12.08±3.47 ^a
Study group(n=78)	132.45±25.26	174.13±24.39 ^a	1.53±0.19	2.38±0.33 ^a	25.81±3.36	17.37±3.22 ^a
<i>t</i>	-0.184	2.606	-0.174	5.883	0.065	7.365
<i>P</i>	0.855	0.012	0.862	0.000	0.948	0.000

Note: Compare with same group, ^a $P<0.05$.

2.4 两组认知功能评分对比

两组术后 6 h MMSE 评分组间对比无差异($P>0.05$)。两组

术后 12 h、术后 24 h、术后 48 h MMSE 评分逐渐升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组认知功能评分对比(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of cognitive function scores between two groups(score, $\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	Cognitive function score
Control group(n=78)	6 h after surgery	24.09 $\pm$ 0.34
	12 h after surgery	24.86 $\pm$ 0.21 ^a
	24 h after surgery	25.73 $\pm$ 0.25 ^{ab}
	48 h after surgery	26.95 $\pm$ 0.26 ^{abc}
Study group(n=78)	6 h after surgery	24.11 $\pm$ 0.28
	12 h after surgery	25.94 $\pm$ 0.32 ^a
	24 h after surgery	26.86 $\pm$ 0.29 ^{ab}
	48 h after surgery	28.48 $\pm$ 0.23 ^{abc}
Holistic analysis	HF coefficient	0.9105
Differences between groups	F, P	0.436,0.102
Time difference	F, P	10.721,0.000
Interaction	F, P	0.925,0.098

Note: Compare with same group at 6h after surgery, ^a $P<0.05$; Compare with same group at 12h after surgery, ^b $P<0.05$; Compare with same group at 24h after surgery, ^c $P<0.05$.

2.5 两组不良反应发生率对比

研究组出现 2 例躁动不安,1 例恶心,1 例呼吸抑制,不良反应发生率为 5.13%(4/78)。对照组出现 3 例呕吐,2 例恶心,不良反应发生率为 6.41%(5/78),组间对比无差异($\chi^2=0.118$, $P=0.731$)。

3 讨论

腹腔镜结肠癌根治术作为微创手术之一,有利于减少围术期并发症的风险,但术后疼痛仍是导致患者恢复进程缓慢的重要原因^[10]。术后疼痛管理不善可影响术后患者康复质量,引起患者应激状态,降低患者免疫力,还可刺激疼痛因子大量分泌,引起恶性循环^[11]。舒芬太尼是用于术后镇痛中较为有效的药物,但同时也存在不良反应较多的风险^[12]。艾司氯胺酮是一种新型右旋氯胺酮,具有起效快、消除快、副反应更小等优势,可应用于各类临床手术和短小检查的麻醉和镇痛^[13,14]。

本文结果表明,舒芬太尼和艾司氯胺酮联合术后镇痛可有效缩短老年腹腔镜结肠癌根治术患者的 PCIA 有效按压次数,术后镇静、镇痛效果较好。推测其机制可能是:NMDA 参与疼痛信号传递,艾司氯胺酮能够非竞争性拮抗 NMDA 受体,最终达到镇静、镇痛目的^[15]。且联合镇痛模式持续时间更久,有利于减少 PCIA 有效按压次数^[16]。手术创伤应激对机体的免疫功能的影响已被广泛认可,严重者可引起炎症反应综合征、多脏器功能衰竭等^[17]。研究还发现,舒芬太尼和艾司氯胺酮联合有助于减轻老年腹腔镜结肠癌根治术患者的免疫抑制。分析原因,艾司氯胺酮能够非竞争性拮抗 NMDA 受体,减轻中枢敏化,发挥较好的镇痛作用,减轻机体应激反应,从而保护机体的免疫功能^[18]。

术后急性疼痛的产生由多种血清细胞因子参与,其中就包

括典型的疼痛因子:PGE₂ 可通过降低人体的疼痛阈值使患者主观疼痛感受增强^[19];SP 可通过促进释放谷氨酸,参与神经系统对疼痛的传导^[20];β-EP 可通过特异性结合神经组织中的吗啡受体,发挥镇痛效果^[21]。研究发现,两组术后疼痛因子水平均升高,但艾司氯胺酮联合舒芬太尼术后镇痛的患者的疼痛因子水平控制效果明显更好。考虑可能是艾司氯胺酮可作用于钠通道,迅速起效,抑制中枢神经系统的传递,进而调节致痛因子分泌^[22]。POCD 是术后患者常见的临床症状,老年腹腔镜结肠癌根治术患者术前大多伴有不同程度的疼痛及精神紧张、焦虑等不良情绪,这也是 POCD 发生的原因之一;加上术中麻醉药物的刺激、机体血流动力学波动引起的中枢神经损伤,这些均会促进 POCD 的发生^[23]。MMSE 能全面、准确、迅速地反映患者认知功能缺损程度,是目前较为敏感的认知缺损筛查工具之一^[24]。本研究结果显示,两组术后均有不同程度的认知功能损伤,但艾司氯胺酮联合舒芬太尼术后镇痛的患者的认知功能损伤程度明显更轻。提示老年腹腔镜结肠癌根治术中应用艾司氯胺酮能够减轻认知功能损伤,这可能与艾司氯胺酮重塑神经环路的突触连接、激活突触信号通路及修复受损的神经细胞,进而有助于减轻认知功能损伤有关^[25]。此外,研究也发现艾司氯胺酮联合舒芬太尼术后镇痛不会增加不良反应发生率,在老年腹腔镜结肠癌根治术患者中的安全性有所保障。

综上所述,艾司氯胺酮联合舒芬太尼术后镇痛用于老年腹腔镜结肠癌根治术患者,可获得较好的镇静、镇痛效果,可降低疼痛因子过度分泌,减轻免疫抑制,减少 PCIA 有效按压次数,改善认知功能。

参考文献(References)

- [1] 邱福春,李敏,魏雯鹏,等.腹腔镜结肠癌根治术与开腹结肠癌根治术治疗结肠癌临床效果比较[J].内蒙古医科大学学报,2021,43(3):

- 255-258, 261.
- [2] 杨明乾, 陈雪萍, 刘会长, 等. 麻醉深度对行腹腔镜结肠癌根治术老年患者相关临床指标、免疫应激及认知功能的影响分析[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(5): 825-828.
 - [3] Porela-Tiihonen S, Kokki H, Kokki M. An up-to-date overview of sublingual sufentanil for the treatment of moderate to severe pain[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(12): 1407-1418.
 - [4] 康艺涵, 朱尤壮, 秦上媛, 等. 艾司氯胺酮的研究进展 [J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(5): 470-476.
 - [5] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会腹腔镜外科学组. 腹腔镜结直肠癌根治手术操作指南(2008版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2009, 12(3): 310-312
 - [6] Hurwitz EE, Simon M, Vinta SR, et al. Adding Examples to the ASA-Physical Status Classification Improves Correct Assignment to Patients[J]. *Anesthesiology*, 2017, 126(4): 614-622.
 - [7] Dawson R, von Fintel N, Nairn S. Sedation assessment using the Ramsay scale[J]. *Emerg Nurse*, 2010, 18(3): 18-20
 - [8] Faiz KW. VAS--visual analog scale[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2014, 134(3): 323.
 - [9] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198.
 - [10] 李炜, 方芳, 周婷. 疼痛管理对腹腔镜结肠癌根治术后早期康复的影响[J]. 腹腔镜外科杂志, 2020, 25(3): 214-217.
 - [11] 张慕, 陈晓宇. 疼痛管理对腹腔镜结肠癌根治术后早期康复影响[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(2): 203-204.
 - [12] 徐嘉莹, 桑诺尔, 任丽英, 等. 不同舒芬太尼配置浓度对术后患者静脉自控镇痛效果和不良反应的影响 [J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(3): 406-410.
 - [13] 孔鹏, 王德伟, 梁映霞, 等. 艾司氯胺酮超前镇痛和自控镇痛联合应用于腹腔镜结直肠癌根治术患者的术后镇痛效果以及早期康复效果研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(1): 146-151.
 - [14] 贾涛, 滕金亮. 新型麻醉镇痛药:艾司氯胺酮[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(7): 834-840.
 - [15] 姚博炜, 郁丽娜, 刘鹤, 等. 艾司氯胺酮在临床应用中的研究进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(6): 566-570.
 - [16] 解飞, 杜佳楠, 徐夏. 艾司氯胺酮联合舒芬太尼对腹腔镜结肠癌根治术后镇痛效果及血流动力学的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(2): 19-24.
 - [17] Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, et al. The surgically induced stress response[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2013, 37(5 Suppl): 21S-29S.
 - [18] 王金凤, 徐海军, 戚钰, 等. 艾司氯胺酮复合舒芬太尼自控静脉镇痛对胸腔镜肺癌根治患者术后疲劳及免疫功能的影响[J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 982-986.
 - [19] 黄冰晴, 王兵丽. 前列腺素 E2 及其受体对炎性痛调制的研究进展 [J]. 闽南师范大学学报(自然科学版), 2017, 30(2): 65-70.
 - [20] Navratilova E, Porreca F. Substance P and Inflammatory Pain: Getting It Wrong and Right Simultaneously[J]. *Neuron*, 2019, 101(3): 353-355.
 - [21] 徐倩, 朱爱, 郭岩松, 等. 血清 β -内啡肽、强啡肽水平与肾肿瘤椎旁神经阻滞镇痛效果的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(10): 1705-1708.
 - [22] 丁钦, 解成兰, 岳苏阳, 等. 艾司氯胺酮临床应用研究进展[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(8): 754-758.
 - [23] 章庆, 陈卉, 周述芝, 等. 腹腔镜结肠癌根治术老年患者术后认知功能障碍危险因素分析[J]. 成都医学院学报, 2022, 17(5): 583-586, 591.
 - [24] Jia X, Wang Z, Huang F, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study [J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 485.
 - [25] 马根山, 陈小红, 曹汉忠. 艾司氯胺酮用于老年腹腔镜结肠癌根治术麻醉诱导的临床效果及对术后认知的影响 [J]. 交通医学, 2022, 36(5): 519-522.

(上接第 246 页)

- [22] Fan Y, Du Z, Ding Q, et al. SEPT6 drives hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration and invasion via the Hippo/YAP signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2021, 58(6): 25.
- [23] Tan ZB, Fan HJ, Wu YT, et al. Rheum palmatum extract exerts anti-hepatocellular carcinoma effects by inhibiting signal transducer and activator of transcription 3 signaling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 232(1): 62-72.
- [24] Wang C, He Q, Yin Y, et al. Clonorchis sinensis granulin promotes malignant transformation of hepatocyte through EGFR-Mediated RAS/MAPK/ERK and PI3K/Akt signaling pathways[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11(1): 734750-734761.
- [25] Moon H, Ro SW. MAPK/ERK signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12): 3026-3045.
- [26] Wu D, Li M, Gao Y, et al. Peptide V3 inhibits the growth of human hepatocellular carcinoma by inhibiting the Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway[J]. *J Cancer*, 2019, 10(7): 1693-1706.
- [27] Zhang M, Li J, Ma R, et al. (2E)-1-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-one, a chalcone derivative, promotes apoptosis by suppressing RAS-ERK and AKT/FOXO3a pathways in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Chem Biodivers*, 2023, 7(1): 50-61.