·临床研究·

新斯的明对老年患者术后谵妄预防效果的随机对照研究

于凡,栾恒飞*,姜锋
(连云港市第一人民医院麻醉科,江苏 连云港 222000)

【摘 要】 **目的** 探讨新斯的明对老年患者术后谵妄及预后的影响。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择2024年1月至7月连云港市第一人民医院在全身麻醉下行择期手术的232例老年患者为研究对象。采用随机数字表法,将患者分为新斯的明组和安慰剂组各116例。手术结束后,当患者四个成串刺激(TOF)计数≥2时,新斯的明组予静脉注射0.04 mg/kg的新斯的明,安慰剂组静脉注射等量生理盐水。收集患者术前身体指标,围手术期生命指征,气管导管拔除时间,阿托品等药物用量以及术后1~3d谵妄发生率、麻醉后恢复室(PACU)停留时间和术后不良反应等术后相关指标。比较两组患者各指标的差异。采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。采用多因素logistic回归分析新斯的明和阿托品对术后谵妄发生率的影响。**结果** 新斯的明组拔管时间[(9.6±12.8)和(13.7±3.8)min],PACU停留时间[(26.7±1.8)和(27.6±1.8)min],住院时间[(12.00±3.96)和(13.87±4.51)d]均显著低于安慰剂组,新斯的明组阿托品用量[0.5(0.3,0.5)和0.0(0.0,0.3)mg]显著高于安慰剂组,差异均有统计学意义(均$P<0.05$)。新斯的明组术后3d内的谵妄发生率(6.9%和15.5%)及术后肺部并发症发生率(4.3%和12.1%)均显著低于安慰剂组,差异均有统计学意义(均$P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,新斯的明是术后谵妄的独立保护因素($OR=0.387$,95%CI 0.158~0.945)。**结论** 新斯的明可有效降低老年患者术后谵妄发生率,并减少术后肺功能障碍的发生风险。

【关键词】 老年患者;术后谵妄;新斯的明
【中图分类号】 R592;R619 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.09.148

Preventive effect of neostigmine on postoperative delirium in elderly patients: a randomized controlled trial

Yu Fan, Luan Hengfei*, Jiang Feng
(Department of Anesthesiology, First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, Jiangsu Province, China)

【**Abstract**】 **Objective** To explore the preventive effect of neostigmine on postoperative delirium and prognosis in elderly patients. **Methods** A prospective study enrolled 232 elderly patients who underwent elective surgery under general anesthesia at the First People's Hospital of Lianyungang City from January to July 2024. Using a random number table method, the patients were divided into a neostigmine group and a placebo group, with 116 in each group. After the surgery, when the train-of-four stimulation (TOF) counts were ≥ 2, the neostigmine group was given 0.04mg/kg neostigmine intravenously, while the placebo group was given an equal amount of normal saline intravenously. Preoperative physical indicators, perioperative vital signs, tracheal extubation time, dosage of atropine and other medications, as well as postoperative indicators such as delirium incidence on days 1-3 after surgery, post-anesthesia care unit (PACU) stay time after anesthesia, and postoperative adverse reactions. SPSS 21.0 was used for data analysis. Multiple logistic regression analysis was used to investigate the effects of neostigmine and atropine on the incidence of postoperative delirium. **Results** The extubation time [(9.6±12.8) *vs* (13.7±3.8) min], PACU stay time [(26.7±1.8) *vs* (27.6±1.8) min], and hospitalization time [(12.00±3.96) *vs* (13.87±4.51) d] in the neostigmine group were significantly shorter than those in the placebo group, the atropine dosage [0.5 (0.3,0.5) *vs* 0.0 (0.0,0.3) mg] in the neostigmine group was significantly higher than that in the placebo group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$ for all). The incidence of delirium within 3 days after surgery (6.9% *vs* 15.5%) and postoperative pulmonary complications (4.3% *vs* 12.1%) in the neostigmine group were significantly lower than those in the placebo group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$ for both). Multivariate logistic regression analysis showed that neostigmine was an independent protective factor for postoperative delirium ($OR=0.387$, 95%CI 0.158-0.945). **Conclusion** Neostigmine can effectively reduce the incidence of postoperative delirium in elderly patients and the risk of postoperative pulmonary dysfunction.

收稿日期: 2024-09-04; **接受日期**: 2024-11-05
基金项目: 博士科研基金课题(BS2020005)
通信作者: 栾恒飞, E-mail: luanhengfei1027@163.com

【Key words】 elderly patient; postoperative delirium; neostigmine
This work was supported by Doctoral Research Fund Project (BS2020005).
Corresponding author: *Luan Hengfei*, *E-mail*: *983298108@qq.com*

术后谵妄是一种常见的术后并发症,表现为患者认知状态、注意力和精神水平的急性下降,通常在术后 1~3d 出现,对患者早期和远期预后产生负面影响。术后谵妄是受多种因素影响的综合征,其中麻醉和手术因素在其发生发展中起关键作用,同时,人口因素对其影响同样不容忽视。据统计,术后谵妄的发生率为 4%~65%,以老年患者多见[1,2]。研究显示谵妄患者术后并发症发生风险增加 2~3 倍、围术期死亡风险增加 2~3 倍,且会导致住院时间延长以及住院期间医疗费用增加。长期随访研究结果显示,谵妄患者术后远期认知功能障碍发生率增加、生活质量降低、远期死亡率增加[3]。

胆碱能系统是大脑中最重要的调节性神经递质系统之一,胆碱能系统功能低下是术后谵妄的一个重要病因[4,5]。抑制突触后膜乙酰胆碱 M1 受体可导致幻觉、谵妄等认知障碍。有研究发现,乙酰胆碱可抑制促炎细胞因子白细胞介素 6、白细胞介素 8 和肿瘤坏死因子 α 水平[6],提示胆碱能系统具有保护脑组织以及抑制炎症反应的作用[7,8]。在全麻术后管理中,新斯的明常用于拮抗非去极化肌松药,其可通过抑制乙酰胆碱酯酶,减少乙酰胆碱的降解;也可通过抑制钾离子通道,促进乙酰胆碱释放。因此我们推断,新斯的明可以通过提高乙酰胆碱水平以及延长其作用时间,增强大脑胆碱能系统的活性。但临床关于新斯的明对术后谵妄影响的研究甚少,本研究旨在评估术后应用新斯的明对老年患者术后谵妄的预防作用,以期为临床麻醉策略优化提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用前瞻性研究方法,选取 2024 年 1 月至 7 月连云港市第一人民医院在全身麻醉下行择期手术的 232 例老年患者为研究对象。入选标准:(1)年龄≥65 岁;(2)美国麻醉医师学会(American Society of Anesthesiologists,ASA)分级Ⅱ或Ⅲ级;(3)预计手术时间≥2 h;(4)文化程度足以完成认知评估测试。排除标准:(1)术前谵妄、帕金森病、各种原因引起的痴呆(包括帕金森病相关痴呆、阿尔茨海默病相关痴呆、路易体痴呆)或重大心理功能障碍;(2)中枢神经系统感染、头部外伤、中风、癫痫及多发性硬化症等重大神经系统疾病;(3)严重肝肾功能障碍;(4)新斯的明禁忌证及过敏史;(5)青光眼、溴化物过敏史及家族遗传史;(6)服用镇静、镇痛、抗抑郁药物;(7)不愿遵守协议或者程序。本研究经连云港市第一人民医院伦理委员会批准(批号:KY-20240319001-02),获患者本人或其授权家属的知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 采用随机数表法,将患者分为新斯的明组和安慰剂组各 116 例。分组结果装在密闭信封中,待患者进入手术室后,由麻醉助手拆封信封以明确分组情况。新斯的明组患者接受新斯的明注射,安慰剂组患者则注射等量生理盐水。负责患者围术期管理的麻醉医师及术后随访人员均对分组情况不知情。

1.2.2 麻醉方法 麻醉诱导采用静脉注射丙泊酚 1.5~2.5 mg/kg、舒芬太尼 0.5 μg/kg、顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg。预充氧后气管插管接麻醉机行机械通气,吸入氧浓度 60%,氧流量 2 L/min,潮气量 6~8 ml/kg,呼吸频率 12~16 次/min,吸呼比 1∶2。通过调节潮气量或呼吸频率将呼气末二氧化碳浓度维持在 35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。麻醉维持全凭静脉麻醉,输注瑞芬太尼 3~6 μg/(kg·h)、丙泊酚 4~6 mg/(kg·h)、顺阿曲库铵 0.1~0.12 mg/(kg·h),脑电双频谱指数维持在 50~60。将患者平均动脉压(mean arterial pressure ,MAP)和心率波动范围保持在基线值的 20%以内,否则需根据实际情况使用血管活性药物。当 MAP<基线值的 20%时,给予 6 mg/次麻黄碱;当 MAP>基线值的 20%时,给予 5~10 mg/次乌拉地尔。心率>100 次/min 时给予艾司洛尔 0.5 mg/kg,<50 次/min 时给予阿托品 0.3 mg。术中四个成串刺激(train-of-four stimulation,TOF)计数维持在 0,体温维持在 36.0 ℃~37.4 ℃。手术结束前半小时停止输注顺阿曲库铵,开始缝合皮肤时停止输注丙泊酚及瑞芬太尼。手术结束后,当患者 TOF 计数≥2 时,新斯的明组予静脉注射 0.04mg/kg 的新斯的明,安慰剂组静脉注射等量生理盐水。待患者达到拔管标准后拔除气管导管,转入麻醉后恢复室(post-anesthesia care unit,PACU)。所有患者术后

均使用静脉电子镇痛泵:舒芬太尼 1.5 μg/kg+托烷司琼 10 mg,用生理盐水稀释至 100 ml。参数:无背景输注剂量,单次负荷剂量 5 ml,锁定时间 15 min。在 PACU 内密切观察患者的生命体征,当脑电双频谱指数值>90、Steward 复苏评分≥6 分时,将患者送至病房。

1.2.3 资料收集 (1)术前身体指标,如性别、年龄、体质量指数、简易智力状态检查量表评分、高血压和糖尿病患病情况、ASA 分级以及手术类型;(2)围手术期生命指征,如术中平均动脉血压、出血量、手术时间以及麻醉时间等;(3)气管导管拔除时间(自实验干预开始至气管拔管时间);(4)丙泊酚、舒芬太尼以及阿托品用量;(5)采用意识障碍评估方法评估术后谵妄,记录术后 1~3 d 谵妄的发生率、PACU 停留时间、术后住院时间、术后肺部并发症(包括肺炎、肺不张、呼吸衰竭)发生率以及恶心呕吐发生率。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。计量资料中呈正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,方差齐者组间比较采用独立样本 t 检验,方差不齐者组间比较采用 t'检验;非正态分布者以中位数(四分位数间距)[$M(Q_1,Q_3)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 *Fisher* 精切概率法。鉴于新斯的明和阿托品在组间存在分布不均衡,本研究采用多因素 logistic 回归模型对上述因素进行校正,以分析其与术后谵妄发生率的关系。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料及术中用药情况比较

新斯的明组患者气管导管拔除时间、PACU 停留时间、住院时间均低于安慰剂组,阿托品用量高于安慰剂组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$;表 1)。

2.2 两组患者术后 3 d 内谵妄发生情况及不良反应比较

新斯的明组术后 3 d 内谵妄以及术后肺部并发症发生率均显著低于安慰剂组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$;表 2)。

表 1 两组患者一般资料及术中用药情况比较

Table 1 Comparison of general data and intraoperative medication between two groups ($n=116$)

Item	Placebo group	Neostigmine group	*P* value
Male[n(%)]	51(43.9)	60(51.7)	0.423
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	74.76±6.16	72.92±5.58	0.120
BMI(kg/m^2, $M(Q_1, Q_3)$)	23(21,26)	23(21,26)	0.975
MMSE(points, $\bar{x}\pm s$)	26.15±1.81	26.46±1.73	0.644
Hypertension[n(%)]	50(43)	56(48)	0.090
Diabetes mellitus[n(%)]	20(17)	28(24)	0.068
ASA classification[n(%)]			
Ⅱ	58(50.0)	40(34.4)	
Ⅲ	58(50.0)	76(65.6)	0.332
General surgery[n(%)]	28(24.1)	40(34.4)	0.083
Orthopedics surgery[n(%]	58(50.0)	50(43.1)	0.292
Urology[n(%]	18(15.5)	14(12.0)	0.446
Thoracic surgery[n(%]	10(8.6)	8(6.9)	0.424
Gynecology[n(%]	2(1.7)	4(3.4)	0.479
Preoperative albumin(g/L, $\bar{x}\pm s$)	36.54±3.78	37.12±3.91	0.875
Preoperative hemoglobin(g/L, $\bar{x}\pm s$)	129±19	132±17	0.378
Operation time(min, $\bar{x}\pm s$)	172.2±43.2	187.7±48.4	0.342
Anesthesia time(min, $\bar{x}\pm s$)	185.1±36.9	200.2±47.3	0.451
Endotrachealtube extubation time(min, $\bar{x}\pm s$)	13.7±3.8	9.6±12.8	0.001
PACU time(min, $\bar{x}\pm s$)	27.6±1.8	26.7±1.8	0.031
Hospital stay duration(d, $\bar{x}\pm s$)	13.87±4.51	12.00±3.96	0.042
Sufentanil(μg, $\bar{x}\pm s$)	28.5±1.8	29.2±2.5	0.523
Propofol[mg, $M(Q_1, Q_3)$]	600(300,721)	553(303,692)	0.563
Atropine[mg, $M(Q_1, Q_3)$]	0.0(0.0,0.3)	0.5(0.3,0.5)	0.007
Intraoperative MAP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	86.31±9.01	87.52±8.95	0.193
EBL(ml, $\bar{x}\pm s$)	113.4±25.5	118.4±29.5	0.651

BMI: body mass index; MMSE: mini-mental state examination; ASA: American Society of Anesthesiologists; PACU: post-anesthesia care unit; MAP: mean arterial pressure; EBL: estimated blood loss. 1 mmHg=0.133 kPa.

表 2 两组患者术后谵妄发生情况及不良反应比较

Table 2 Comparison of postoperative delirium and adverse reactions between two groups [n=116, n(%)]

Factor	Placebo group	Neostigmine group	P value
Delirium within three days after surgery	18(15.5)	8(6.9)	0.037
Nausea and vomiting	19(16.3)	17(14.6)	0.717
Pulmonary complications	14(12.1)	5(4.3)	0.031
Arrhythmia	3(2.5)	4(3.4)	0.697
Cerebrovascular complications	2(1.7)	2(1.7)	1.000

2.3 新斯的明和阿托品对术后谵妄影响的多因素 logistic 回归分析

把阿托品和新斯的明纳入多因素 logistic 回归模型,结果显示新斯的明是影响患者术后谵妄的独立保护因素(表 3)。

表 3 新斯的明和阿托品对术后谵妄影响的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of the effects of neostigmine and atropine on postoperative delirium

Factor	β	OR	P value	95%CI
Atropine	0.455	1.576	0.608	0.278-8.938
Neostigmine	-0.950	0.387	0.037	0.158-0.945

3 讨 论

术后谵妄的发病机制尚未完全阐明,主流学说包括脑代谢水平低下、应激反应、睡眠-觉醒周期紊乱及神经递质异常[9,10]。中枢胆碱能系统在调节认知功能中起关键作用,其损伤(以 β 淀粉样蛋白沉积和前脑胆碱能神经元凋亡为特征)是神经退行性疾病进展的重要因素[11],基底前胆碱能神经元丢失和胆碱乙酰转移酶减少可削弱海马-新皮质调控,导致认知功能下降及行为障碍[12]。胆碱酯酶抑制剂可通过增强胆碱能神经传递改善神经退行性疾病的认知功能,具有神经保护潜力[13]。此外,中枢胆碱能系统的抗炎作用已得到证实。相关研究显示,作为临床最常用的胆碱酯酶抑制剂,新斯的明可通过降低大鼠皮质及海马区白细胞介素 1β 水平,抑制促炎因子基因表达和乙酰胆碱酯酶活性,进而延缓术后神经炎症与退行性变进程[14]。目前,新斯的明已被广泛应用于全身麻醉后的肌松拮抗,但其在术后谵妄防治中的应用尚少。基于这一未被充分探索的临床价值,本研究将其作为重点药物。

高龄患者是发生术后谵妄的高危人群,这是由于老年患者脑功能较年轻人明显退化,对手术麻醉耐受性降低。世界卫生组织的一项调查显示,世界范围内年龄>65 岁的老年患者急诊手术后的谵妄率高达 26%[15],不仅会增加患者术后死亡率,还会延长术后住院时间、增加医疗费用,防治老年患者术后谵妄迫在眉睫。因此,本研究选取了年龄>65 岁的患者作为研究对象。除了高龄因素,影响术后谵妄发病率的因素还有很多。为有效控制潜在混杂因素对谵妄的影响,本研究中选择了接受全静脉麻醉的患者,通过制定严格的纳入和排除标准规避混杂变量,并将脑电双频指数维持在 50~60,以确保组间与谵妄相关的麻醉因素具有可比性。

近期一项纳入 114 例接受全身麻醉非心脏手术的老年患者的随机对照试验结果表明[16],术后常规应用新斯的明可显著降低术后谵妄发生率,与本研究发现一致:新斯的明组术后 3d 内谵妄发生率显著低于安慰剂组。本研究还发现,新斯的明组患者气管导管拔除时间、PACU 停留时间及住院时间明显缩短,这是由于新斯的明可逆转顺阿曲库铵的肌松作用,从而加速患者自主呼吸的恢复并促使其更快达到拔管标准,进而缩短 PACU 停留时间。全身麻醉后残留的神经肌肉阻滞与气道阻塞、肺炎、肺不张和呼吸衰竭有关[17],特别是在老年患者中,会显著增加患者的住院时间和费用。在一项最近的随机对照研究中,研究人员发现全身麻醉术后不使用新斯的明的患者较使用者肺部并发症增加 2~3 倍,这与本研究结果一致,本研究发现术后静脉注射新斯的明能显著降低老年患者术后肺部并发症的发生率。因此,正确监测神经肌肉阻断和明智地使用肌肉松弛拮抗剂是术后患者护理和预防术后肺部并发症的重要组成部分。同时,由于肺部并发症和术后谵妄的减少,新斯的明组出院时间也随之缩短。

新斯的明通过抑制胆碱酯酶活性增加乙酰胆碱浓度,进而发挥拟胆碱作用,但同时会出现肠蠕动增强、分泌物增多、支气管痉挛和心率减慢等毒蕈碱样胆碱能受体兴奋的不良反应,需合用阿托品来拮抗这种效应。因此,接受新斯的明治疗的患者给予阿托品的剂量明显高于接受安慰剂治疗的患者。有研究显示,肌注阿托品有可能诱发术后谵妄[18]。为避免混杂因素影响,本研究将阿托品和新斯的明都纳入多因素逻辑回归方程,结果显示新斯的明是患者术后谵妄的独立保护因素,这可能与我们使用的阿托品给药方式不同以及剂量较小有关,阿托品类抗胆碱能药物是否能导致术后谵妄还需进一步研究证明。

综上,0.04 mg/kg 新斯的明可有效降低老年患

者术后谵妄发生率,降低术后肺功能障碍的风险。本研究存在以下局限性:(1)作为单中心短期随访研究,未来需通过大样本多中心试验延长观察周期,以验证新斯的明对术后长期谵妄的预防效果;(2)当前结果仅提示新斯的明与谵妄发生率降低的临床关联,其神经生物学机制仍需深入探究;(3)本研究采用单一的神经认知评估工具可能造成结果偏倚,后续将采用多种认知量表组合的方式开展研究;(4)本研究仅探讨全凭静脉麻醉联合顺阿曲库铵的特定麻醉方案,其结论外推至静吸复合麻醉或其他肌松药(如罗库溴铵)人群的适用性尚未明确。

【参考文献】

[1] Tawab Saljuqi A, Hanna K, Asmar S, *et al*. Prospective evaluation of delirium in geriatric patients undergoing emergency general surgery[J]. J Am Coll Surg, 2020, 230(5): 758-765.DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.01.029.

[2] Zhu C, Wang B, Yin J, *et al*. Risk factors for postoperative delirium after spinal surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Aging Clin Exp Res, 2020, 32(8): 1417-1434.DOI: 10.1007/s40520-019-01319-y.

[3] Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management[J]. Br J Anaesth, 2020, 125(4): 492-504.DOI: 10.1016/j.bja.2020.06.063.

[4] Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction — current preventive strategies[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 2267-2273.DOI: 10.2147/CIA.S133896.

[5] Heinrich M, Sieg M, Kruppa J, *et al*. Association between genetic variants of the cholinergic system and postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients[J]. BMC Med Genomics, 2021, 14(1): 248.DOI: 10.1186/s12920-021-01071-1.

[6] Hone AJ, McIntosh JM. Nicotinic acetylcholine receptors: Therapeutic targets for novel ligands to treat pain and inflammation[J]. Pharmacol Res, 2023, 190: 106715.DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106715. Epub 2023 Mar 1.

[7] Umholtz M, Nader ND. Anesthetic immunomodulation of the neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction[J]. Immunol Invest, 2017, 46(8): 805-815. DOI: 10.1080/08820139.2017.1373898.

[8] Gruendel MS, Brenneisen W, Wollborn J, *et al*. Perioperative point-of-care-testing of plasma cholinesterases identifies older patients at risk for postoperative delirium: an observational prospective cohort study[J]. BMC Geriatr, 2024, 24(1): 136.DOI: 10.1186/s12877-023-04627-1.

[9] 罗云根, 曹江北. 老年患者术后谵妄的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22(10): 783-786.DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.10.167.

[10] Xiao MZ, Liu CX, Zhou LG, *et al*. Postoperative delirium, neuroinflammation, and influencing factors of postoperative delirium: a review[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(8): e32991.DOI: 10.1097/MD.0000000000032991.

[11] Liu Q, Wu J. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors serve as sensitive targets that mediate beta-amyloid neurotoxicity[J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(10): 1277-1286. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2006.00430.x.

[12] Heckmann BL, Teubner BJW, Tummers B, *et al*. LC3-associated endocytosis facilitates β-amyloid clearance and mitigates neurodegeneration in murine Alzheimer's disease[J]. Cell, 2020, 183(6): 1733-1734.DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.033.

[13] Marucci G, Buccioni M, Ben DD, *et al*. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease[J]. Neuropharmacology, 2021, 190: 108352.DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108352.

[14] Kalb A, von Haefen C, Sifringer M, *et al* Acetylcholinesterase inhibitors reduce neuroinflammation and degeneration in the cortex and hippocampus of a surgery stress rat model[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e62679.DOI: 10.1371/journal.pone.0062679.

[15] Lüthold S, Berneis K, Bady P, *et al*. Effects of infectious disease on plasma lipids and their diagnostic significance in critical illness[J]. Eur J Clin Invest, 2007, 37(7): 573-579. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01826.x.

[16] Deng C, Yang L, Sun D, *et al*. Influence of neostigmine on early postoperative cognitive dysfunction in older adult patients undergoing noncardiac surgery: a double-blind, placebo-controlled, randomized controlled trial[J]. Anesth Analg, 2024, 138(3): 589-597. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006687.

[17] Bulka CM, Terekhov MA, Martin BJ, *et al*. Nondepolarizing neuromuscular blocking agents, reversal, and risk of postoperative pneumonia[J]. Anesthesiology, 2016, 125(4): 647-655.DOI: 10.1097/ALN.0000000000001279.

[18] Friedberg JS, Culligan MJ, Smith D, *et al*. Comparison of the effects of atropine and glycopyrrolate on cognitive function following general anaesthesia[J]. Br J Anaesth, 2006, 130(4): 966-969. DOI: 10.1378/chest.130.4_MeetingAbstracts.103S-d.

(编辑:和雨璇)