

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.13.001
文章编号: 1005-8982 (2021) 13-0001-04

专家述评

老年肿瘤患者合并术后认知功能障碍的影响因素及诊断防治策略

边志民

[国家癌症中心(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)综合科,北京 100021]

摘要: 术后认知功能障碍(POCD)是患者在全身麻醉和手术后出现的中枢神经系统损害。老年肿瘤患者由于肿瘤本身原因、年龄、合并多种内科疾病等因素,在全身麻醉后更容易发生POCD。本文综合评述了老年肿瘤患者术后并发POCD的常见诱因、病理生理改变、临床表现、诊断要点、治疗及预防等。

关键词: 肿瘤;术后认知功能障碍;麻醉;老年

中图分类号: R73

文献标识码: A

Advances in prevention and treatment of elderly cancer patients with postoperative cognitive dysfunction

Zhi-min Bian

(Department of Comprehensive Care, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: Postoperative cognitive dysfunction is the central nervous system damage that occurs after general anesthesia and surgery. Elderly patients with tumors are more likely to develop postoperative cognitive dysfunction after general anesthesia due to the tumor itself, age, and multiple medical diseases. This article comprehensively reviews the common causes, pathophysiological changes, clinical manifestations, diagnosis points, treatment and prevention of postoperative cognitive impairment in elderly patients with tumors.

Keywords: tumor; postoperative cognitive dysfunction; anesthesia; the aged

目前世界卫生组织对术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)并未进行明确定义,一般是指患者在手术或麻醉后出现的中枢神经系统并发症,主要表现为精神错乱、焦虑、认知功能障碍、人格改变、记忆受损等,常见于接受重大手术、急诊手术的患者,主要发生在术后1~7d,通常持续15d左右。POCD以老年患者多见,在中青年患者中也时有报道。老年肿瘤患者由于高龄、特殊的肿瘤病理生理状态、术前辅助放化疗、手术较大等因素,术后更容易合

并POCD。术后发生POCD不仅延长住院时间,增加治疗费用,而且还会增加并发症的发生率和病死率,严重者可导致患者判断功能、语言功能下降或丧失,发生性格、人格改变等,甚至有发展为痴呆的可能,严重影响患者生活质量^[1]。

目前国际上对POCD的评估及诊断无统一标准,常用一些神经心理学测试进行估判。由于大部分POCD患者临床症状出现时间相对较晚,且患者意识水平一般正常,有的患者可在出院后发病,故难以早期发现^[2]。本文综合评述了老年肿瘤患者

收稿日期: 2021-06-18

术后并发POCD的常见诱因、病理生理改变、临床表现、诊断要点、治疗及预防等，以期增加对老年肿瘤患者术后POCD的了解，提前识别POCD，最大限度地减少并发症的发生。

1 老年恶性肿瘤的特点

1.1 老年恶性肿瘤的流行病学特征

恶性肿瘤的发病率随着年龄增长而明显升高，所以老年人恶性肿瘤发病率比中青年患者高。因为老年人容易合并高血压、糖尿病、心脑血管疾病等内科疾病，病情复发合并症多，所以老年人患恶性肿瘤预后较差^[3]。国外流行病学数据表明老龄化是肿瘤最大的单一危险因素，在美国约60%的肿瘤患者为65岁及以上人群，70%的肿瘤患者伴死亡者为老年人群^[4-5]。我国社会进入转型期，经济、社会、环境和生活方式发生了明显改变，人口老龄化进程加快，老年肿瘤发生率和病死率也逐渐升高^[6]。

1.2 老年恶性肿瘤的临床特点

①肿瘤生长一般较慢；②症状不典型，再加上老年人反应不灵敏，发现时相当一部分已是肿瘤晚期；③容易发生骨转移；④常常合并其他内科疾病，累及多个系统及器官；⑤常伴发营养不良现象，晚期甚至出现恶液质^[7]。

2 老年肿瘤患者POCD的致病因素

POCD的病因及机制尚未完全清楚，可能是多种因素共同作用的结果，包括年龄、教育水平、心脏手术、二次手术、术中出血量、麻醉时间、术后感染及并发症等。全身麻醉药的选择也被认为与术后认知功能下降相关^[8]。

多个研究表明年龄是POCD的独立危险因素，年龄越大发生POCD的可能性就越大。绝大多数肿瘤与年龄呈正相关，在一定范围内年龄越大，患肿瘤的风险越高。而老年恶性肿瘤由于不容易早期发现，分期较晚，肿瘤负荷大，手术及麻醉时间往往较长，手术创伤大，容易发生POCD^[9]。另外更多研究发现，受教育程度越高的患者在治疗过程中就会更加配合，而受教育程度较低的患者配合差，相对而言就更容易发现POCD。

有资料表明，老年人、麻醉方式、麻醉时间、

药物选择、二次手术、教育程度、术后感染及并发症发生等是术后7 d POCD发生的危险因素^[10-11]。老年人、受教育程度低、无明显后遗症的脑血管意外及术中麻醉深度是术后3个月POCD发生的危险因素^[12]。李艳琼等^[13]回顾性分析了263例全身麻醉下进行胃肠肿瘤根治术的老年患者，对其术后早期POCD危险因素进行分析。结果显示患者年龄、受教育程度、术前合并高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑梗死、糖尿病、术中低血压、住院时间等方面是老年胃肠肿瘤根治术患者全身麻醉术后早期POCD的主要危险因素。

郭亮^[8]总结择期行恶性肿瘤根治术的老年患者300例，行多因素Logistic回归分析结果显示，年龄>75岁、麻醉及手术时间>4 h、术中出血量>500 ml、术中输血、术后切口感染是术后7 d POCD的独立危险因素。另外对100例老年消化道肿瘤手术患者的多因素Logistic回归分析结果显示，年龄>75岁和术前奥沙利铂化疗是术后7 d POCD的独立危险因素。认为老年肿瘤患者术前使用奥沙利铂化疗可导致术后早期POCD发生率升高、住院时间延长。

麻醉方式、麻醉药物、麻醉深度与POCD的发生有密切关系，但说法不一。椎管内麻醉或椎管内麻醉复合全身麻醉可能降低术后早期POCD发生率，其原因可能与术中全麻药使用量减少有关^[4]。另外，全身麻醉药物选择对术后早期POCD有一定影响，但长远看是否影响患者认知功能还没有结论。关于术中麻醉深度与POCD的发生有较大分歧，但多数临床研究表明术中麻醉深度与POCD发生有一定相关性。有研究报道^[8]择期全身麻醉下行恶性肿瘤根治术的老年患者200例，按不同麻醉深度分组，认为麻醉深度维持在适宜范围（BIS值40~60）可减轻术后早期认知功能损害程度，促进老年肿瘤患者术后康复。

3 对老年肿瘤患者POCD的诊断和评估方法

POCD通常由术前与术后的对比判断可知，但目前尚无统一的评估方法。现有研究中主要分为POCD筛查和专业的神经心理学测试^[15]。

3.1 POCD筛查

主要包括简易精神状态评价（mini-mental

state examination, MMSE) 量表和蒙特利尔认知评估 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 量表^[5], 这两个量表因简便易行, 所以在临床上被广泛使用。

3.1.1 MMSE MMSE 量表可有效评估患者认知功能障碍程度, 反映患者整体认知能力的偏差和障碍, 是目前影响力最大的标准化智力状态检查工具之一。该量表主要从记忆力、定向力、语言能力、计算力、执行能力和视空间能力 6 个维度进行评估, 总分为 30 分, 判定标准为: 文盲组 17 分、小学组 20 分、中学及以上组 26 分, 低于上述界线分数为认知功能受损。

3.1.2 MoCA MoCA 量表来源于临床经验, 并在 MMSE 量表基础上形成, 可更精确地评定轻度认知功能障碍。该量表分为视空间与执行能力、命名、记忆力、注意力、语言、抽象、延迟回忆等方面的评估, 总分为 30 分, >25 分为正常, 18~25 分为轻度认知功能障碍, 10~17 分为中度认知功能障碍, <10 分为重度认知功能障碍。其中, 如果教育年限<12 年, 则可在总测试结果上加 1 分。

3.2 专业的神经心理学测试

由于临床上认知功能障碍筛查不能满足所有患者的需要, 还需要另外的专业的神经心理学测试。主要评估工具包括评估注意力的数字警觉测试、连线测验、评估流畅性的控制语言联想测验、图形流畅性测试, 以及评估记忆力的 Rey-Osterrieth 复杂图形测试、霍普金斯语言学习测验等。这些评估手段能帮助临床工作者提高对 POCD 的认识。

4 老年肿瘤患者 POCD 的预防及治疗

老年肿瘤患者年龄偏大, 肿瘤负荷大, 分期偏晚, 合并症多, 如不注意容易发生 POCD。目前尚无公认有效的预防及治疗 POCD 的标准方案, 所有针对老年肿瘤患者 POCD 的预防和治疗的研究尚处于起步阶段。

4.1 老年肿瘤患者 POCD 的预防

有研究者认为术前给予右美托咪定能有效降低 POCD 的发生率。右美托咪定是一种具有高选择性的新型 α -肾上腺素受体激动剂, 具有镇静、催眠、抗焦虑的作用, 术前给予右美托咪定能够降低 NSE、S100 β 蛋白及 TNF- α 等炎症因子的释放, 抑制炎症反应, 从而减少患者的应激反应^[16]。动物

实验表明, 右美托咪定可抑制手术创伤所致的海马炎症反应, 且右美托咪定可有效改善大鼠术后认知功能^[17]。李安超选择择期行腹腔镜结直肠肿瘤根治术老年患者 60 例, 术前给予地塞米松 10 mg 静脉推注, 发现可明显改善术后老年患者的认知功能, 减轻患者脑组织损伤, 并且不增加术后吻合口瘘、伤口延迟愈合等并发症的发生率^[18]。徐华阳等^[19]通过 120 例老年胃肠肿瘤患者术前应用地塞米松观察术后 POCD 的发生情况, 亦得出同样的结论。所以推测地塞米松可以通过抑制皮质醇过度产生、抑制肥大细胞脱颗粒, 从而控制神经炎症反应, 进而减少 POCD 的发生。付征等^[20]在术前及术后给予老年胃癌患者乌司他丁, 亦证实了乌司他丁可以够改善老年患者术后认知功能障碍, 同时也能够降低术后血清 S100 β 蛋白的水平, 对患者的脑组织起到保护作用。我国传统医学尤其是针灸对 POCD 的防治可能具有一定作用。依据“病变在脑, 首取督脉”的传统中医理论, 唐屹等麻醉诱导前 30 min 运用电针刺刺激患者双侧百会、神庭穴, 发现电刺激以上穴位可提高老年结直肠癌手术患者术后 MMSE 评分, 降低 POCD 的发生率^[21]。

4.2 老年肿瘤患者 POCD 的治疗

包括非药物治疗及药物治疗。非药物治疗主要指认知康复锻炼。GEHRING 等^[22]对认知康复锻炼的内容进行了总结, 其主要包括以下 5 种方式: ①改变环境使患者减少对认知能力的依赖; ②指导患者使用外部辅助工具和技术从而弥补其认知功能缺陷; ③进行专业的训练使其形成内部策略, 从而帮助患者保持专注, 增强记忆力; ④在专业人员的指导下反复训练某一领域的认知能力, 不断“重复刺激”达到训练效果; ⑤针对神经功能、认知功能缺陷以及这些缺陷对患者日常生活造成的影响进行心理辅导和教育。目前 POCD 尚无统一的药物治疗标准, 应用较多的主要分中枢神经系统兴奋类药物、乙酰胆碱酯酶抑制剂类药物和 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂类药物 3 大类。中枢神经系统兴奋药物以哌甲酯和阿莫达非尼为代表, 乙酰胆碱酯酶抑制剂类药物以多奈哌齐为代表, NMDA 受体拮抗剂类药物以盐酸美金刚为代表。除上述药物外, 还包括一些新兴药物, 如环氧酶-2 抑制剂、他汀类药物、镇静药物、局部麻醉药物

等, 但均处于初期研究阶段^[15]。

5 展望

老年肿瘤患者由于病情复杂, 手术难度大, 麻醉时间较长, 术后较容易发生 POCD, 又因老年人反应较迟钝, 发生 POCD 后不易察觉, 隐匿性强。关于老年肿瘤患者 POCD 的研究尚不完善, 缺乏统一的诊断排除标准, 预防和治疗也尚处于临床研究阶段, 需要老年医学科、肿瘤科、麻醉科、外科等科室互相协作, 多做一些多中心的前瞻性的随机对照研究, 对老年肿瘤患者术后的认知功能改变能够早期发现、早期诊断、早期治疗, 从而提高围手术期安全, 提高老年肿瘤患者的术后生活质量。

参 考 文 献 :

- [1] XU T, BO L L, WANG J, et al. Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after non-coronary bypass surgery in Chinese population[J]. J Cardiothorac Surg, 2013, DOI: 10.1186/1749-8090-8-204.
- [2] RUDOLPH J L, SEHREIBER K A, CULLEY D J, et al. Measurement of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2010, 54(6): 663-677.
- [3] 宋鹏, 刘森, 王亚斌, 等. 老年恶性肿瘤住院患者常见慢性疾病共病特点分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(4): 317-321.
- [4] TAM-MCDEVITT J. Polypharmacy, aging, and cancer[J]. Oncology, 2008, 22(9): 1052-1055.
- [5] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [6] 丁贤彬, 唐文革, 吕晓燕, 等. 人口老龄化对重庆市肺癌发病影响的定量分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(6): 442-446.
- [7] 高崇崇, 李非. 我国老年恶性肿瘤发病特点及危险因素分析[J]. 老年医学与保健, 2018, 24(6): 317-321.
- [8] 郭亮. 全身麻醉对老年肿瘤患者术后认知功能及近期预后的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [9] PAPPAS M, THEODOSIADIS N, TSOUNIS A, et al. Pathogenesis and treatment of post-operative cognitive dysfunction[J]. Electron Physician, 2017, 9(2): 3768-3775.
- [10] MOLLER T J, CLUITMANS P, RASMUSSEN L S, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD

1 study[J]. Lancet, 1998, 351(9106): 857-861.

- [11] XU T, BO L L, WANG J F, et al. Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after non-coronary bypass surgery in Chinese population[J]. J Cardiothorac Surg, 2013, 8(1): 204.
- [12] MONK T G, WELDON B C, GARVAN C W, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery[J]. Anesthesiology, 2008, 108(1): 18-30.
- [13] 李艳琼, 罗建民, 魏磊, 等. 老年胃肠肿瘤根治术患者全麻术后早期认知功能障碍的危险因素[J]. 中国医药指南, 2018, 16(6): 29-30.
- [14] 王燕, 刘晓华, 李海英. 全麻联合硬膜外麻醉及硬膜外自控镇痛降低老年患者术后认知功能障碍的发生率[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(8): 846-851.
- [15] 王雅宁, 杨天睿. 脑肿瘤患者术后认知障碍[J]. 协和医院杂志, 2021, 12(1): 99-104.
- [16] ZHANG X P, LIU Y R, CHAI M, et al. High-fat treatment prevents postoperative cognitive dysfunction in a hyperlipidemia model by protecting the blood-brain barrier via Mfsd2a-related signaling[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(5): 4226-4234.
- [17] CHEN N P, CHEN X F, XIE J P, et al. Dexmedetomidine protects aged rats from postoperative cognitive dysfunction by alleviating hippocampal inflammation[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(3): 2119-2126.
- [18] 李安超. 地塞米松对老年患者术后认知功能障碍的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2018.
- [19] 徐华阳, 邹智勇. 地塞米松对胃肠肿瘤根治术老年患者术后早期认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(11): 1097-1101.
- [20] 付征, 高金贵. 乌司他丁对老年胃癌患者术后认知功能障碍的影响[J]. 重庆医学, 2015, 44(6): 777-780.
- [21] 唐屹, 卿明巨. 经皮穴位电刺激对老年结直肠癌患者术后认知功能的影响[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(23): 3623-3626.
- [22] GEHRING K, AARONSON N K, TAPHOORN M J, et al. Interventions for cognitive deficits in patients with a brain tumor: an update[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2010, 10(11): 1779-1795.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 边志民. 老年肿瘤患者合并术后认知功能障碍的影响因素及诊断防治策略[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(13): 1-4.

Cite this article as: BIAN Z M. Advances in prevention and treatment of elderly cancer patients with postoperative cognitive dysfunction[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(13): 1-4.