

· 继续教育 ·

术后认知功能神经心理学测试的研究进展

徐佳雯 钱燕宁

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是老年患者术后的一种常见并发症。而 POCD 的确切定义、临床研究方法和判定标准尚不统一,本文就此作一综述。

POCD 的定义

POCD 是指麻醉手术后患者记忆力、抽象思维及定向力等方面的障碍,同时伴有人格、社交能力和沟通技巧等社会活动能力的减退。Rasmussen 等^[1]研究显示术后认知减退有 3 种类型:(1)谵妄:以意识水平改变或伴有思维紊乱的注意力障碍为特征,一般呈急性波动状态,持续数天。可采用 CAM 谵妄评分评估其严重程度。POCD 与之比较,通常没有明显的意识水平改变,仅为认知障碍。患者只有在术前和术后分别经过正规的神经心理学测试(neuropsychological tests, NPT)才能被判定是否为 POCD;(2)早期认知功能障碍:即在术后数天,通过 NPT 检测出的短期明显的认知减退。早期认知功能障碍与多种因素有关,包括手术及麻醉药物等。有些文献将麻醉后最初几小时及几天的变化也称为“POCD”。但需要注意的是,这些测试前后有统计学意义的变化通常是短暂的,不会持续存在,在临床研究中不能与真正意义上的 POCD 相混淆;(3)真正意义上的 POCD:一种以记忆力受损、学习困难和注意力减退为特征的认知功能障碍,多持续数周、数月或更长时间^[1~3]。

POCD 的诊断方法

诊断 POCD 的方法包括面谈、问卷调查、精神状态检查和 NPT^[4]。因前两者具有较强的主观性,不能反映实际认知功能,现很少在 POCD 的研究中使用。简易精神状态测试量表(mini-mental state examination, MMSE)是精神状态检查中最常用的一种量表,但过于简单,轻微的认知能力下降很难被检测出^[5]。在国际多中心 POCD 研究小组(IS-POCD)推荐方案中,MMSE 仅作为入选对象的筛查量表^[6],但在国内却被一些 POCD 临床研究所采用^[7, 8]。目前国际公认的诊断方法为 NPT,通过比较术前术后 NPT 的分值判定是否发生 POCD^[9]。

POCD 的判定标准

POCD 的确切定义、术前与术后进行 NP 测试的时间、哪些测试指标发生多大程度的改变可判定 POCD 等问题尚无统一论,这直接导致了临床 POCD 判定标准的不一。多数研究者依据研究的内容和方法判定 POCD^[10~12]。鉴于此,目前报道的 POCD 研究结果,如发生率和影响因素各不相同也就不难理解了。现阶段,ISPOCD 推荐在 NP 测试后使用“Z 计分法”判定 POCD。该方法在手术组外另设非手术正常对照组,在计算手术组 Z 值的同时把正常对照组的测试表现考虑在内。Z 计分法: $Z = \frac{\text{患者术后较术前的变化值} - \text{非手术正常对照组变化值的均数}}{\text{非手术正常对照组变化值的标准差}}$ 。若以上各项 NP 测试中的两个及以上 Z 评分 ≥ 1.96 或测试组合的总 Z 评分 ≥ 1.96 ,则认为发生 POCD。

NPT 的方法学进展

NPT 主要对多个认知域(cognitive domain)作多项测试并进行评估,如记忆力、注意力、信息处理能力和问题解决能力等。NPT 包括循迹连线测验(trail making test)、数字符号测验(digit symbol test)、词语学习测验(verbal learning test)等^[13]。将各项测试合并成一个特定的测试组合,将极大增加诊断 POCD 的几率。而 NPT 能否反映认知功能的真实变化还需考虑选用组合的合理性、首次测试与重复测试的时间间隔、学习的影响和统计标准及其阈值。

NPT 组合 目前研究 POCD 的 NPT 组合尚未统一,文献报道有上百种可选择的测试项目。理论上测试数目越多,所评估的认知域越全面。然而,完成覆盖多数认知域的测试耗时较长(约 2.5 h),且长时间的测试会使患者厌倦,增加出错率^[14]。此外,选择测试项目应考虑其敏感性和适宜性。当所选用的测试太简单或太困难,可能出现天花板效应(开始的测试结果极好而后无法再升高)或地板效应(开始的测试结果很差而后无法再下降),使得评估不准确^[6]。在相关专家共识中被推荐的测试组合含有:听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)、循迹连线测验(trail making test, TMT)、数字符号替换测试(digitsymbol substitution test, DSST)、限定的口语词汇联想测试(controlled oral word association test, COWAT)、钉板测验(优势与非优势手)(grooved pegboard test dominant, GPTd and nondominant GPTnd)^[15]。

首次测试与重复测试时间的间隔 多数研究行术前 NPT,都是患者在医院接受术前教育或最后的体检前完成

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81471410)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院麻醉科

通信作者:钱燕宁, Email: yanning_qian@163.com

的。如果测试时间太接近手术日,患者对手术的焦虑会影响测试水平。约有 60%~92% 的患者在术前产生焦虑,导致术前测试结果比预期差^[16],使术后认知功能损害不易被检出。

重复测试时间的选择也尤为重要。POCD 的发生率与术后时间段密切相关。如心脏手术后数周的发生率为 30%~65%,3~6 个月后约为 10%~40%^[17]。Newman 等^[18]建议术后测试应不早于术后 7 d,以避免与术后谵妄混淆,同时排除其他因素的干扰,如麻醉药物的中枢作用。目前许多研究都集中在术后早期认知功能的变化上,其是否具有远期的临床意义还不能确定。Murkin 等^[19]提出在患者状态稳定后,应再进行至少 1 次的神经心理学评估,而理想的时间应不早于术后 3 个月。两次及以上的随访测试使 POCD 的评估更加完整,但在重复测试中又不得不考虑学习因素带来的影响。

通常因学习的影响,多数患者的认知能力在重复测试阶段得到提高。此时学习效应会使确定术后真正的认知下降变得困难。目前用于减轻此影响的方法有两种:(1)设立与试验组患者相匹配的对照组,使他们在相同时间点完成同样的测试,通过比较对照组前后测试水平的差异就能得到可预期的学习效应^[7];(2)通过使用可以等效替代的认知测试表格来减轻学习效应产生的影响^[20]。

统计方法及其阈值 对 NPT 的结果如何进行统计分析,将影响 POCD 的发生率和风险因素的判定。同一组患者采用同一种 NPT 时,其结果可因统计方法不同而有很大差别^[21]。目前主要有以下 4 种统计方法:

(1)百分率法:该方法无需设立对照组,只需将同一患者各项测验的复测值与基础值比较,若在超过特定数目(通常为两项)的测试中都有超过一定百分率(通常为 20%)的下降,则可诊断为 POCD^[6]。该方法有较大的随意性,如百分率的阈值在不同的文献中有较大差别。

(2)标准差法:标准差法是将每位患者术前测试得分与术后得分的下降值与该项测试的标准差比较,若有不少于两项或 20% 的术后测试得分的下降值 $\geq$ 该项测试的术前标准差,即可诊断为 POCD^[12, 22]。该方法未设与试验组匹配的对照组,故未排除学习效应、同期健康人群可能发生的认知减退等因素。此外,用于比较的标准差是患者术前测试得分的标准差,实际上反映的是该群体中不同个体间的变异性。若变异性小,则可能夸大 POCD 的发生率,反之,则降低 POCD 的检出率。

(3)因子分析法:不同的 NPT 能对不同的认知域进行评估,但一种测试涉及不止一个认知域,这样不同测试之间就存在认知域上的重叠。由此,一个认知域的损伤也就可能影响多个项目的测试结果^[6]。为了随时间动态评价认知功能,且把测试中变量冗余最小化,因子分析法被引入。该方法将初始高度相关的数个 NPT 通过数据的线性变换,获得 3~4 个潜在的综合因子,而转变为几个独立的新变量。若有 1 个及以上新组合变量较基础值有不低于 1 个标准差的下降,则

可诊断为 POCD^[23, 24]。该方法对于在一个测试项目低于阈值,但在其它项目表现出认知能力提高的患者分类还存在争议^[25]。目前采用该方法的研究相对较少。

(4)可靠变量指数法(reliable change index, RCI):该方法是上述 POCD 判定标准中所说的“Z 计分法”,强调设置非手术正常对照组的重要性。RCI 创建人 Jacobson 等^[26]研究显示由此得到的“Z 值”可与正态分布表进行对映比较,因此能找出具有统计学意义的变化,即“可靠变量”。

目前 RCI 法已广泛用于癫痫(epilepsy)、帕金森病(Parkinson's disease)、多发性硬化症(multiple sclerosis)、痴呆症(dementia)等疾病的神经心理学测试中^[27],同时也越来越多地应用于 POCD 的研究^[6, 25, 28, 29],并被 ISPOCD 所推荐^[12]。Lewis 等^[30]分别采用百分率法、标准差法和 RCI 法来分析 204 名患者 CABG 术后 POCD 的发生率,结果显示 RCI 法较前两者有更高的灵敏度和更低的对照组假阳性率。因此,RCI 法是目前 POCD 研究中较为合理的统计方法。最近,Silbert 等^[15]观察了 300 例老年髋关节置换患者术后 POCD 的发生率及其与术前发生认知功能下降(PreCI)的关系。他们分别在术前 7 d、术后 7 d、3 个月和 12 个月对患者进行 NPT,最后采用 RCI 法分析显示 PreCI 与术后 POCD 发生有密切关系。此外,通过比较术后不同时点的发生率,显示随着时间的推移,大部分 POCD 患者认知功能有所改善。

小 结

综上所述,POCD 具体定义欠明晰、诊断方法存在差异、判定标准及统计方法仍有争议,导致不同 POCD 研究结果的比较存有困难。虽然,ISPOCD 推荐的 RCI 法是目前临床研究 POCD 的国际通行方法,但仍存在缺乏客观指标和临床实施复杂的缺陷。希望在未来不断的实践中,一种公认、标准、简便的检测方法和统计分析手段及客观的诊断指标能得以实现。

参 考 文 献

- [1] Rasmussen LS, Styggall J, Newman SP. Cognitive dysfunction and other long-term complications of surgery and anesthesia// Miller RD, eds. Anesthesia. 8th ed. New York: Saunders Ltd, 2014: 2999-3010.
- [2] Bittner EA, Yue Y, Xie Z. Brief review: anesthetic neurotoxicity in the elderly, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. Can J Anaesth, 2011, 58(2): 216-223.
- [3] Steinmetz J, Rasmussen LS. Peri-operative cognitive dysfunction and protection. Anaesthesia, 2016, 71(suppl 1): 58-63.
- [4] Xu T, Bo L, Wang J, et al. Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after non-coronary bypass surgery in Chinese population. J Cardiothorac Surg, 2013, 8(11): 204.
- [5] Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2010, 14(2): 119-122.

- [6] Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, 45(3): 275-289.
- [7] 林兰英, 林财珠. 老年非心脏手术患者术后认知功能障碍. *临床麻醉学杂志*, 2010, 26(1): 8-10.
- [8] 李兴, 闻大翔, 陈杰, 等. 老年患者术后认知功能障碍发生率及相关因素的多中心研究. *临床麻醉学杂志*, 2009, 25(8): 652-654.
- [9] Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*, 2012, 17(12): 1174-1179.
- [10] Zhang B, Tian M, Zhen Y, et al. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans. *Anesth Analg*, 2012, 114(2): 410-415.
- [11] Jo YY, Kim JY, Lee MG, et al. Changes in cerebral oxygen saturation and early postoperative cognitive function after laparoscopic gastrectomy: a comparison with conventional open surgery. *Korean J Anesthesiol*, 2016, 69(1): 44-50.
- [12] Wang R, Chen J, Wu G. Variable lung protective mechanical ventilation decreases incidence of postoperative delirium and cognitive dysfunction during open abdominal surgery. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 21208-21214.
- [13] Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*, 2009, 103: 41-46.
- [14] 李希明, 刘中凯. 单肺通气术后认知功能障碍与局部脑氧饱和度及 β -淀粉样蛋白的关系. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(1): 53-56.
- [15] Silbert B, Evered L, Scott DA, et al. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology*, 2015, 122(6): 1224-1234.
- [16] Perks A, Chakravarti S, Manninen P. Preoperative anxiety in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2009, 21(2): 127-130.
- [17] van Harten AE, Scheeren TW, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*, 2012, 67(3): 280-293.
- [18] Newman S, Stygall J, Hirani S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*, 2007, 106(3): 572-590.
- [19] Murkin JM, Newman SP, Stump DA, et al. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59(5): 1289-1295.
- [20] Berger M, Nadler JW, Browndyke J, et al. Postoperative cognitive dysfunction: minding the gaps in our knowledge of a common postoperative complication in the elderly. *Anesthesiol Clin*, 2015, 33(3): 517-550.
- [21] Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(5): 1342-1347.
- [22] Kneebone AC, Andrew MJ, Baker RA, et al. Neuropsychologic changes after coronary artery bypass grafting: use of reliable change indices. *Ann Thorac Surg* 1998, 65 (5): 1320-1325.
- [23] Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2001, 344: 395-402.
- [24] McDonagh DL, Mathew JP, White WD, et al. Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury. *Anesthesiology*, 2010, 112(4): 852-859.
- [25] Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54(8): 951-956.
- [26] Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol*, 1991, 59 (1): 12-19.
- [27] Duff K. Evidence-based indicators of neuropsychological change in the individual patient: relevant concepts and methods. *Arch Clin Neuropsychol*, 2012, 27(3): 248-261.
- [28] Chen MH, Liao Y, Rong PF, et al. Hippocampal volume reduction in elderly patients at risk for postoperative cognitive dysfunction. *J Anesth*, 2013, 27(4): 487-492.
- [29] Cheng Q, Wang J, Wu A, et al. Can urinary excretion rate of 8-isoprostane and malonaldehyde predict postoperative cognitive dysfunction in aging? *Neurol Sci*, 2013, 34 (9): 1665-1669.
- [30] Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, et al. The sensitivity and specificity of three common statistical rules for the classification of post-operative cognitive dysfunction following coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006, 50 (1): 50-57.

(收稿日期: 2016-11-29)