

# 围术期神经认知障碍诊断方法、流程及注意事项的研究进展

段振馨 段光友 李洪

围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND)是一种手术后常见的神经精神并发症,也是近年来临床麻醉及围术期科研关注的研究热点<sup>[1]</sup>。临床上以神经心理测试(neuropsychological test)为评估 PND 的“金标准”<sup>[2]</sup>,但其测得的结果与所选取的测试类型、评判标准、前后测试的间隔时间等相关。因此,此评估方法还存在许多问题,例如:如何在众多的神经心理测试当中找寻合适的测试;如何处理学习效应等。本篇综述拟根据 PND 评估的具体操作流程详细介绍测试量表制定方法、PND 评估标准的选用、实际测试过程中所需注意事项等关键性问题,为 PND 的临床研究提供方法学参考。

## 制定 PND 测试量表

制定测试量表是 PND 相关实验初始阶段的重要步骤之一。常用的神经心理测试内容包括筛查测试和特定神经功能测试,研究者需根据研究目的在两大类测试中选取所需测试组成复合量表,用于 PND 的评估。关于认知功能的筛查,现在世界上较为常用的量表包括简易精神状态量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)等。因用于基础筛查,其测试内容包括认知功能的各个方面。此类量表可以用于对患者术前认知障碍或认知水平改变的筛查,使用时参考自身试验目的和量表测试内容进行选择。

**MMSE 量表** 测试内容包括时间感知力、空间感知力、口令执行能力、句子书写能力、绘画能力等,从 1975 年开发沿用至今。测试结果根据文化水平而定,高中及以上答对 26 题以上、小学答对 20 题以上为认知功能正常<sup>[3]</sup>。MMSE 量表内容较为完善,测量范围较广,是现在最常用的筛查量表,适用于认知功能障碍的评估<sup>[4]</sup>,还可以用于阿尔兹海默病和帕金森病的筛查<sup>[4]</sup>。然而由于其测量结果与受试者的教育水平有关,所以可能出现“天花板”效应,即受试者教育水平程度越高出现假阴性可能性越大。正因为存在此项限制性,影响了测试结果的精准性。

**MoCA 量表** 是 Nasreddine 在 1995 年根据 MMSE 量表改进而来,测量的内容和评判标准和 MMSE 相似<sup>[5]</sup>。但 MoCA 量表的精准性得到了调整,减少了“天花板”效应和 MMSE 部分局限性,因而 MoCA 较 MMSE 能更精准地评估轻微的认知功能障碍<sup>[6]</sup>,也用于阿尔兹海默病、帕金森病的筛

查<sup>[5]</sup>。也有部分学者认为,虽然 MoCA 较 MMSE 测试敏感度高,但 MoCA 较 MMSE 特异性低<sup>[7]</sup>。所以 MMSE 量表多作为实验工具运用<sup>[8]</sup>,MoCA 量表多作为临床疾病筛查量表运用<sup>[9]</sup>。

除了以上两种以外,筛查量表还有韦氏智力量表、loewenstein 认知功能评估量表等。但在 PND 的术前认知功能筛查当中,以上两种量表运用较为普遍。但由于筛查量表自身的局限性,现在越来越多的研究者认为其不能作为评估 PND 的单一标准,需要和特定的神经心理测试一起组成复合量表对 PND 进行评估<sup>[10]</sup>。

## 特定的神经心理测试

这类测试量表侧重于特定的认知内容领域,主要针对执行功能、记忆力、注意力等内容进行测试。与筛查量表比较,能更精准地测量各个认知内容的变化,研究者需根据试验需求监测的结果,选择适合能覆盖试验监测目的测试制作复合量表用于 PND 的精确鉴定。

**执行能力** 有人将其定义为“为实现目标而维持的解决问题的能力”,即为目标驱动的行为,包括规划、启动、抑制和监测等能力<sup>[11]</sup>。在部分额叶损伤的患者中,可能出现执行力(例如:泛化和分类能力)障碍<sup>[12]</sup>。当其产生障碍时,可能导致理解问题、决策解决等能力混乱并产生不适当的社会行为。在认知功能测试当中,对于执行能力的检测包括词汇流畅测试、数字字符连线题等。词汇流畅测试较简单,可以用于初筛,让被测者口述一组相关的词语,比如动物或水果,以时间和数量作为评判标准。数字字符连线题较为繁琐,测试之前需要给患者一个参照模板,教会使用方法后观测患者执行能力,它更为精确,可以检查出更加细小的变化。

**记忆力** 记忆力的影响因素包括感知过程(即输入存储和输出过程)、输入形态(即视觉或听觉)、回忆的间隔时间、回忆的要求(即大致的或是精细的)等。当认知功能出现问题时,记忆力功能障碍可能出现在以上的各个环节,如从阿尔兹海默病患者认知功能评测结果可以看出,其近期记忆存储和输出功能异常,特别是新信息转存储为长期记忆的过程受损,这是导致患者出现记忆混乱或是健忘的现象的主要原因<sup>[13]</sup>。对于记忆力的测试,包括听觉语言学习测试、卡片识别记忆测试等。卡片记忆测试可以通过瞬时记忆和延迟记忆的数目来判定记忆损伤情况,例如当瞬时记忆出现问题时,大部分是因为对卡片的感知力下降,而当瞬时记忆正常而延迟记忆受损时,可能是由于记忆助记的过程出现了问题<sup>[14]</sup>。

**注意力** 注意力是执行所有日常活动所必需的,因此它是大多数认知功能测试所评测的因素,与此同时,所有测量注意力的测试都需要其他认知过程的参与。因此,注意力下降会影响评估中大多数测试的表现<sup>[15]</sup>。为了控制其他能力对注意力评估的影响,通常使用非常简单的测试来评估注意力。考察注意力的方法包括“焦点关注”,即通过要求被测者忽略干扰刺激来进行测试;“分开关注”,其中被测者必须同时关注两个同时出现的刺激,而后具体描述其中一个信息,也可以测试被测者专注于一项任务的时间<sup>[16]</sup>。而 Stroop 色谱测试可以满足以上测量目的,但是这个测试受教育水平的影响,也会产生“天花板”效应和“地板”效应。

对认知功能减退和行为异常的患者,除以上神经心理测试外,通常伴随着实验室检查和神经影像学检查,以确定潜在的病理过程,或用以病因学研究。但神经心理测试不能像实验室检查和影像学检查有统一的判定标准,因而众多实验结果证实,评估标准的选择是影响 PND 发病率的关键因素。

**评估标准的选择**

PND 的评估标准有多种,包括百分数法、SD 法、Z 分数法等。有研究表明,就一个数据而言,各类评判标准所得出的认知功能障碍发生率各不相同,研究对 176 名对象进行 5 个神经心理测试(字母数字编写, Stroop 颜色文字测试,概念转换测试,视觉语言学习,累计记忆)使用不同的评判标准进行评估,表格内为研究所得结果(表 1)<sup>[17]</sup>。研究者可根据试验所纳入的测试类型和数据情况选择评判标准。

**表 1 各种评估标准下 PND 的发生率(%)**

评估标准	在第 2 个测试检测出 PND	在第 3 个测试检测出 PND
1 个测试下降 1 SD	29	17
2 个测试下降 1 SD	7	2
3 个测试下降 1 SD	0	0
2 个测试下降 20%	16	5
1 个测试下降 25%	40	25
2 个测试下降 25%	9	4
2 个测试 Z 分数>2	1	1
复合 Z 分数>2	3	5

**百分数法** 以术后测试值较术前测试值下降 20% 或 30% 为评估标准,以下称为百分数法。它只评估个体数据前后下降的数值,不要求总体数据(标准差、均数等),更为方便灵活,因此这类方法多用于失访率较高的测试。比如在 PND 的测试中,如果要测试 3 个月或 6 个月甚至 1 年后的指标,有试验失访率达到 50% 左右,如再使用 SD 法或是 Z 分数法,需要先求取标准差和均数,由于前提需要,所以在使用

上述两种方法时,必须先删除极端值,否则计算出来的标准差不准确。

且由表 1 可知,百分数法测定的发生率较高。因为这种评估标准的敏感性高,无论总体数据是怎样的水平,都可以通过个体值降低的百分率来判定发病率。百分数法对于微小的认知功能变化有较高的敏感性,而微小的认知功能的变化可能是认知功能恶化的前兆,因此百分数法是探测认知功能恶化趋势的最好方式。当然,它的敏感性也可能成为它的缺点,在某一些测试当中,当基线值很小时(如基线值为 5),降低 1 也可能达到 20% 的评判标准。

**SD 法** 一个测试的术后值较术前值下降 1 个 SD;在两个或以上测试中下降 1 个 SD 的评估标准等,以下也称 SD 法。需通过总体的均数和标准差计算,这个方法对于个体基础值要求不大,它更重视总体值。因此对于个体值,特别是一些可能导致结果出现误诊的极端值需进行处理。

另一方面,SD 法与测试数量有关,PND 发病率会随着测试数量增加而递增。但测试数量过多后,又可能出现 I 类错误致使统计的 PND 发病率不精确,因此大多数使用 SD 法的文章都选择 ≥2 个测试下降 SD 的评判标准。SD 法的另一缺陷是其无法减少学习效应、“天花板”效应等,由于此缺陷无法规避,致使结果不精准。

**Z 分数法** Z 分数法是近年来发展起来的一种评估方法,是以至少 2 个测试的 Z 分数>2;或复合 Z 分数>2 作为标准<sup>[18]</sup>。它较前两种方式更加精确,且能去除学习效应,所以无论是筛选测试或是特定的神经心理测试,都可以使用 Z 分数法。且新的国际指南认为,应使用 Z 分数评估 PND,相信越来越 PND 的相关研究会选用 Z 分数法<sup>[1]</sup>。因而,本篇综述将重点进行介绍。

Z 分数是统计学概念,又称标准分数。Z 分数是一个相对量数,表示测量值与均数距离,因此它没有单位。Z 分布均数为 0,标准差为 1,是标准正态分布<sup>[19]</sup>。它等于测量值 x 与均数 μ 之差除以标准差 σ,公式如下:  $Z = (x - \mu) \div \sigma$ 。

Z 分数有三大特点:(1) 可将两个独立变量进行比较。即当测试评判标准的单位不同时,可使用 Z 分数进行比较。例如为评判标准为时间的连线题和评判标准为数量的记忆题相比较时,将二者转化为 Z 分数,最后比较两个数值到自身平均数的距离,公式同上。(2) 估算个体在总体里的位置关系。例如计算某一对象的 Stoop 测试结果在所有测试对象中的排序。此时 Z 分数等于单个测量值与此组的均数之差除以此组的标准差<sup>[15]</sup>。公式如下:  $Z = (\text{测量值} - \text{单组均数}) \div \text{单组标准差}$ 。(3) 可以去除学习效应。当需要计算学习效应时,Z 分数的计算公式将有一定的变化。它等于术后测试值减去术前的基础值和对照组的学习效应值之差,除以对照组的标准差<sup>[20]</sup>;对照组的学习效应值等于对照组术前和术后均数的差值。但测试评判标准不同,学习效应的计算方式也不同。例如在连线题中,以时间作为测量标准时,产生练习效应时时间缩短,得出的练习效应将为一个负值。在记忆题中以数量为测试标准,有练习效应时个数有所增加,所得的练习效应将为

一个正值。当出现与以上相反情况时(连线题时间延长、记忆题时间缩短),计为没有学习效应,此时可能需要处理一些影响均值的极端值,或不计算学习效应。在去除学习效应的同时,Z分数还可以消除“天花板”效应和“地板”效应。公式如下: $Z = (\text{术后值} - \text{术前该组均数} - \text{对照组学习效应}) \div \text{对照组标准差}$ 。复合Z分数计为Z分数的总和除以空白对照组(标准对照组)Z分数的标准差总和<sup>[21]</sup>。公式如下:复合Z = 实验组Z分数总和 $\div$ 空白对照组的Z分数的标准差总和。

虽然有学者认为每一个特定的神经心理测试都代表着特定的神经区域,复合分数会使这项优势消失<sup>[22]</sup>。但使用复合Z分数可以消除单次试验中的极端值,即如果在大多数测试中表现接近正常但在1或2个测试出现极端值,则复合Z分数计算值接近于零,从而表明患者可能没有PND。所以PND的评判标准大致包括:(1) $\geq 2$ 个测试的Z分数 $> 2$ ,或复合Z分数 $> 2$ ;(2) $\geq 2$ 个测试Z分数 $> 1.96$ ,或复合Z分数 $> 1.96$ 。由于Z分数为标准分数,其分布为标准正态分布,所以评判标准使用1.96,而一部分实验也使用其近似值2。

### 评估操作关键因素

**测试数量与耗时** 组成实验量表的测试数量要适中,测试的内容需包括所有试验目的,数量应 $> 2$ 个。因为单一测试的结果可能包含不了测试者所需测试的所有目的,数量过少会造成实验结果的偏差。但另一方面,数量要尽可能精简,最好 $< 8$ 个<sup>[23]</sup>。虽然有文章称由于手术关系,测试时间最好限定在2.5 h之内<sup>[22]</sup>,但根据研究表明,测试时间短于20~40 min较为合适<sup>[24]</sup>,时间过长可能使患者产生抵抗厌烦情绪,从而导致最后几个测试的结果不精准,或导致长期随访测试(随访时间 $> 3$ 个月)不配合和失访率增加。

**测试环境与人员** 测试需在安静环境内进行,尽量在一个单独的房间里进行。假如只能在病房,尽量避免家属在场或周围电视、说话声音过大等问题。因为当有以上干扰存在时,可能影响患者注意力集中程度或增加患者抵抗情绪,从而导致试验结果不精确。测试人员需要进行专业的心理学培训,熟悉测试流程、评估标准。如果需要进行多次测试,对同一测试对象的测试应由一名测试人员完成,以减少误差。测试人员可以利用良好交流沟通技能,减少患者一部分的抵触或厌烦情绪,保证结果的精准性和术后随访的回访率。

**术后测试时间选择** 首先,PND的发病率随着时间的延长逐渐降低。因此有人建议尽量在术后早期对患者进行认知功能评估,避免短暂性认知功能障碍由于测试间隔时间过长而没有查出<sup>[25]</sup>。其次,检查时间推迟的患者出现PND的可能性较其他患者大,因为在这样的患者中,多是由于认知功能受损不能或者不愿意接受认知功能测试<sup>[17]</sup>。特别是在心脏手术中,手术后评估的时间被认为是影响PND的患者人数或程度的最重要因素之一<sup>[23]</sup>。值得注意的是,由于国际专家PND名称和定义修改,现已明确规定PND的评估必须在术前、术后7 d(或出院前),术后30 d和术后12个月进行<sup>[1]</sup>。所以在之后的PND相关研究中,研究者需按

照最新规定进行为期1年的随访。

**消除学习效应** 学习效应即短时间内进行多次测试后,出现的测试结果上升或是下降的现象。上升是由于熟练程度增加导致,下降是由于患者抵抗情绪导致。它属于实验误差,需要被降低或是消除。由于学习效应与前后测试相关程度、间隔时间、难度和复杂程度有关,许多试验针对相关程度使用前后的平行试验(Parallel test)对此进行消除,即前后测试的顺序随机给出,测试的类型一致内容可不一致<sup>[26]</sup>。如卡片记忆测试,前后给出的卡片的数量和类型一致,但是相同类型卡片前后内容不一致。但平行测试会造成组间差异,所以并不是解决学习效应的最好方式。现在更多地是通过统计计算去除学习效应,这一项在之前的Z分数的介绍中进行了详细叙述。

**其余影响因素** 在术后早期阶段,患者可能因为伤口疼痛、睡眠功能障碍服用镇痛药或镇静药,产生身体局限性,从而可以影响术后认知功能评估的表现<sup>[27]</sup>。鉴于PND发生的机制中中枢胆碱能缺陷学说和药物学说,有部分学者认为,术后患者接受镇静药物和镇痛药物的治疗之后会加剧PND或使其病情加重,并且有可能导致手术或者重病患者PND发病率增加<sup>[28]</sup>。因此,如果患者有疼痛、睡眠问题需要给予治疗,则不建议在此期间进行神经心理测试。

### 小 结

本文参考国际权威文献,根据实践操作流程梳理了PND评估的方法、步骤及注意事项。在脑科学不断发展的今天,无论是外科学还是麻醉学领域,关于PND的研究越来越多。新的国际指南和大部分的相关研究都推荐选取神经心理测试<sup>[1, 29]</sup>,在术后短期(术后7 d或出院前<sup>[30]</sup>)和长期(术后30 d和术后12个月<sup>[31]</sup>)对患者认知状态进行评测,最后用Z分数判定是否发生PND<sup>[30, 32]</sup>。综上所述,PND的评估方法、使用流程和注意事项越来越趋于统一化。在今后关于PND的研究中,研究者需严格选择和制定神经心理测试表,实施专业化评估方法,才能使研究结果更具科学性和临床指导意义。

### 参 考 文 献

- [1] Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*, 2018, 121(5): 1005-1012.
- [2] Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg*, 2006, 102(4): 1255-1266.
- [3] Koziarska D, Wunsch E, Milkiewicz M, et al. Mini-mental state examination in patients with hepatic encephalopathy and liver cirrhosis: a prospective, quantified electroencephalography study. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 107.
- [4] Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, et al. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers*

- Dement, 2013, 9(5): 529-537.
- [ 5 ] Hobson J. The Montreal Cognitive Assessment ( MoCA ). *Occup Med ( Lond )*, 2015, 65(9): 764-765.
- [ 6 ] Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment ( MoCA ) test better suited than the Mini-Mental State Examination ( MMSE ) in mild cognitive impairment ( MCI ) detection among people aged over 60 meta-analysis. *Psychiatr Pol*, 2016, 50(5): 1039-1052.
- [ 7 ] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699.
- [ 8 ] Maciel M, Benedet SR, Lunardelli EB, et al. Predicting long-term cognitive dysfunction in survivors of critical illness with plasma inflammatory markers: a retrospective cohort study. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(1): 763-767.
- [ 9 ] Goldstein FC, Milloy A, Loring DW. Incremental validity of montreal cognitive assessment index scores in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Dementia Geriatr Cogn Disord*, 2018, 45(1-2): 49-55.
- [ 10 ] Auffret V, Campelo-Parada F, Regueiro A, et al. Serial changes in cognitive function following transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(20): 2129-2141.
- [ 11 ] Armentano CGDC, Porto CS, Brucki SMD, et al. Study on the behavioural assessment of the dysexecutive syndrome ( BADS ) performance in healthy individuals, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a preliminary study. *Dement Neuropsychol*, 2009, 3(2): 101-107.
- [ 12 ] Shallice T, Burgess PW. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 1991, 114 ( 2 ) : 727-741.
- [ 13 ] Özdemir O, Güzel Özdemir P, Boysan M, et al. The relationships between dissociation, attention, and memory dysfunction. *Noro Psikiyatr Ars*, 2015, 52(1): 36-41.
- [ 14 ] Vakil E. Neuropsychological assessment: principles, rationale, and challenges. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2012, 34 ( 2 ) : 135-150.
- [ 15 ] Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, 45(3): 275-289.
- [ 16 ] 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.
- [ 17 ] Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, 45(3): 275-289.
- [ 18 ] Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ, et al. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia*, 2008, 63(9): 941-947.
- [ 19 ] Rappold T, Laflam A, Hori D, et al. Evidence of an association between brain cellular injury and cognitive decline after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2016, 116(1): 83-89.
- [ 20 ] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-861.
- [ 21 ] Rasmussen LS, Steentoft A, Rasmussen H, et al. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. *Br J Anaesth*, 1999, 83(4): 585-589.
- [ 22 ] Lezak. *Neuropsychological Assessment*, 3rd edition New York, Oxford University Press, 1995.
- [ 23 ] Newman S, Stygall J, Hirani S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *anesthesiology*, 2007, 106 ( 3 ) : 572-590.
- [ 24 ] Cullen B, O'Neill B, Evans JJ, et al. A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(8): 790-799.
- [ 25 ] Silbert BS, Scott DA, Doyle TJ, et al. Neuropsychologic testing within 18 hours after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001, 15(1): 20-24.
- [ 26 ] Radtke FM, Franck M, Lendner J, et al. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*, 2013, 110 Suppl 1: i98-i105.
- [ 27 ] Cleeland CS, Nakamura Y, Howland EW, et al. Effects of oral morphine on cold pressor tolerance time and neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology*, 1996, 15(3): 252-262.
- [ 28 ] Rothenhausler HB, Ehrentraut S, Stoll C, et al. The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study. *Gen Hosp Psychiatry*, 2001, 23 ( 2 ) : 90-96.
- [ 29 ] 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.
- [ 30 ] Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, et al. Postoperative delirium and short-term cognitive dysfunction occur more frequently in patients undergoing valve surgery with or without coronary artery bypass graft surgery compared with coronary artery bypass graft surgery alone: results of a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(5): 811-816.
- [ 31 ] Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000, 44: 44(10): 1246-1251.
- [ 32 ] Zhang Y, Shan GJ, Zhang YX, et al. Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults. *Br J Anaesth*, 2018, 121(3): 595-604.

( 收稿日期:2018 - 08 - 21 )