

老年胃癌患者术后早期警觉和执行控制效率改变

周玉梅¹ 金孝炬¹ 李元海² 汪 凯³

(1.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 麻醉科 安徽 芜湖 241001; 2.安徽医科大学第一附属医院 麻醉科 安徽 合肥 230022; 3.安徽医科大学第一附属医院 神经内科 安徽 合肥 230022)

【摘要】目的: 探讨老年患者全麻下腹腔镜胃癌根治术(LRG) 与开放式胃癌根治术(ORG) 术后早期注意网络功能的变化。方法: 收集 56 例择期年龄>65 岁胃癌根治术患者, LRG 组 29 例和 ORG 组 27 例, 注意网络测试(ANT) 检查警觉、定向和执行控制网络效率, 比较两组患者术后 2 d、术后 7 d 与术前注意网络的效率和视觉模拟评分法(VAS) 疼痛评分, 简易智能状态量表(MMSE) 为术前痴呆筛查量表。结果: 与术前比较, 两组患者术后 2 d 警觉、定向和执行控制效率受损($P<0.001$), LRG 组和 ORG 组之间注意网络的效率差异无统计学意义。术后 7 d 与术前相比 LRG 组警觉效率受损($P<0.001$), 定向($P=0.63$), 执行控制($P=0.07$), 准确率($P=0.79$) 和反应时间($P=0.46$) 已经恢复, ORG 组术后 7 d 与术前相比警觉和执行控制有统计学意义($P<0.001$), 定向($P=0.88$), 准确率($P=0.06$) 和反应时间($P=0.92$) 已经恢复, LRG 组和 ORG 组之间术后 7 d 执行控制网络效率有差异($P<0.001$)。术后 2 d 和 7 d LRG 和 ORG 两组 VAS 评分有差异($P<0.001$)。结论: 术后早期 ORG 组 VAS 评分降低和执行控制网络受损明显, 可能 ORG 组患者手术创伤大, 引起疼痛明显以及术后炎症反应时间长, 影响了全麻下老年患者胃癌根治术的早期注意网络的恢复。

【关键词】胃癌根治术; 老年; 注意网络测试

【中图分类号】R 735.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.05.022

Changes of efficiency of early alerting and executive control in elderly patients undergoing radical gastrectomy

ZHOU Yumei, JIN Xiaoju, LI Yuanhai, WANG Kai

Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical college, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To observe the changes of attention network in elderly patients undergoing either laparoscopic radical gastrectomy(LRG) or open radical gastrectomy(ORG) for gastric cancer. **Methods:** A total of 56 elderly patients(age>65 years) undergoing radical gastrectomy were enrolled and allocated to LRG group($n=29$) and ORG group($n=27$) and subjected to attention network test(ANT) on efficiencies of alerting, orienting and executive control as well as evaluation of preoperative cognition state using mini-mental state examination(MMSE). Then the two groups were compared concerning the efficiency of ANT before operation and 2 and 7 days after operation as well as postoperative scoring on visual analogue scale(VAS). **Results:** Significantly impaired efficiencies of alerting, orienting and executive control were seen in 2 days following surgery in the two groups of patients($P<0.001$), yet the difference was insignificant between LRG group and ORG group. Patients in LRG group had notably impaired alerting, yet recovered orienting($P=0.63$), executive control($P=0.07$), accuracy($P=0.79$) and reaction time($P=0.46$) in the 7th day after operation. Patients in ORG group had difference in the 7th day following surgery in alerting and executive control($P<0.001$), and got recovered orienting($P=0.88$), accuracy($P=0.06$) and response time($P=0.92$). In addition, the two groups were different in the 7th day after operation in executive control and in VAS scoring in the 2nd and the 7th day($P<0.001$). **Conclusion:** Significantly reduced VAS scoring and impaired efficiency of executive control were observed in patients undergone ORG, which may be associated with serious pain and delayed inflammatory response from the injury of ORG, eventually resulting in declined recovery of early attention network efficiency in the patients undergoing radical gastrectomy for gastric cancer under general anesthesia.

【Key words】 radical gastrectomy; elderly patients; attention network test

基金项目: 皖南医学院中青年科研基金项目(WK2015F26)

收稿日期: 2017-12-29

作者简介: 周玉梅(1980-), 女, 主治医师, (电话) 13955327150 (电子信箱) 13955327150@163.com;

李元海, 男, 主任医师, 教授, (电子信箱) u123kos@163.com, 通信作者。

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction ,POCD) 在老年患者麻醉和手术后常见。相关研究^[1]表明 ,全麻术后 25.8%老年人出现认知功能障碍。POCD 影响的认知领域 ,主要有记忆、学习、注意和执行能力等。引起 POCD 的原因包括疼痛、麻醉^[2] ,有报道手术类型会影响 POCD 发生^[3] ,也有报道手术类型不会增加 POCD 发生的风险^[4] ,但是手术类型对术后注意的影响尚未有相关报道。注意是记忆力、计算力等高级认知功能的构建基础^[5]。Posner^[6]将人类注意力系统分为三个独立的网络:警觉、定向和执行控制功能。Fan^[7]根据 Posner 的注意网络系统设计了注意网络测验(attention network test ,ANT) 程序检测注意网络功能 ,注意网络在认知方面有不同的外在表现方式 ,它们和脑内不同的解剖学相关^[6] ,可以监测到既往用功能检查量表不能显示的早期认知障碍 ,汪凯团队^[8]报道糖尿病患者注意网络(警觉和执行) 效率术后早期受损以及老年患者注意网络损害与年龄增长具有相关性。胃癌发生率与年龄有相关性^[3] ,手术是胃癌患者主要根治方法 ,手术方式有腹腔镜下胃癌根治术(laparoscopic radical gastrectomy ,LRG) 与开放式胃癌根治术(open radical gastrectomy ,ORG) ,LRG 属于微创手术 ,切口小 ,术后恢复快 ,易被老年患者接受 ,术后感染发生率降低^[3-4]。目前 LRG 与 ORG 术后认知评价指标主要有 MMSE 和 MoCA ,但特异性和和灵敏性一直有争议^[9] ,本研究用 ANT 程序比较 LRG 和 ORG 老年患者术后注意网络功能的差异性 探讨术后认知功能受损机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为随机、对照、观察性研究 ,选择 2015 年 1 月~2017 年 12 月弋矶山医院择期胃癌根治手术老年患者 56 例 根据手术方式将患者分为 LRG 组与 ORG 组 ,手术方式由医生和病人自行选择 ,LRG 组 29 例 ,ORG 组 27 例。纳入标准:①择期行胃癌根治手术老年患者 65 岁及以上患者;②可以正常与测试者交流;③术前简易智能状态量表(MMSE) >27 分;④美国麻醉医师协会分级(ASA) 小于 IV 级;⑤为右利手。排除标准:①影响认知功能的疾患;②严重心肺和肝肾系统性疾病。

1.2 麻醉方法 患者术前常规禁食禁饮 转入手术室后开放外周静脉 ,监测生命体征 BP、SpO₂、ECG 和 P_{ET}CO₂ 等。静脉注射咪达唑仑 0.05~0.1 mg/kg、舒芬太尼 0.000 4 mg/kg、丙泊酚 1~2 mg/kg 和顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg ,麻醉诱导后行气管插管 ,调整

机械通气 V_T 6~8 mL/kg ,P_{ET}CO₂ 30~45 mmHg。微量注射静脉泵丙泊酚 6~8 mg/(kg · h) 和瑞芬太尼 0.1~0.2 μg/(kg · min) 术中麻醉维持 ,间段静脉注射顺式阿曲库铵。

1.3 注意网络测试 运用 ThinkPad 电脑安装 E · prime 编程。电脑屏幕先后出现注视点(+) 、提示信号(*) 和靶刺激(←或→) 。ANT 实验过程:① 屏幕中心呈现一个注视点(+) (400~1600 ms) ;② 提示信号呈现(*) (100 ms) ;③ 提示信号消失 ,注视点(+) 再次呈现(400 ms) ;④ 靶刺激呈现 ,按反应键(←或→) 后靶刺激消失(2000 ms) ,患者以最快速度在电脑键盘按下(←或→) 箭头。下一轮测试开始 ,每一轮测试时间为 4000 ms ,电脑程序自动记录反应正确率(accuracy) 和反应时间(response time ,RT) 。实验有 336 轮测试 ,分 3 部分 ,练习 24 次 ,正式测试 312 次 ,中间休息 5 min ,共 30 min。ANT 实验过程如下。

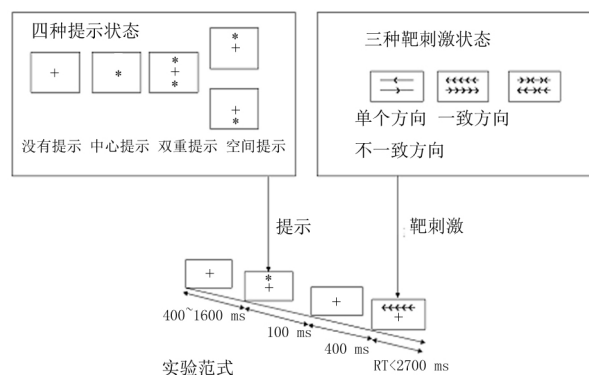


图 1 ANT 实验过程

1.4 观察指标 记录老年手术患者年龄、性别、合并症、MMSE、教育程度、体质量指数(BMI) 、麻醉时间、手术时间 ,患者术前与术后注意网络效率数据和 VAS 评分 ,术后 2 d 使用静脉镇痛泵 ,如 VAS 评分 > 3 分 ,表明镇痛不足 ,排除此患者。

1.5 统计分析 统计软件用 SPSS 18.0 分析。计量资料采用 *t* 检验 ,秩和检验用于数据非正态分布。计数资料用率或百分比表示 ,用 χ^2 检验。LRG 和 ORG 两组注意网络效率用 ANOVA 分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 老年胃癌手术患者 LRG 和 ORG 性别、年龄、教育、BMI、ASA 分级、合并症、MMSE 评分和术前注意网络(警觉、定向、执行控制) 没有差异。LRG 因镇痛不全 ,术后静脉单次给予镇痛药物

排除 5 例 患者不配合排除 6 例 ,ORG 因镇痛不全术后静脉单次给予镇痛药物排除 3 例 患者不配合排除 7 例 ,LRG 组 29 例和 ORG 组 27 例患者完成测试。两组患者麻醉时间、手术时间和术后住院时间差异无统计学意义 ,LRG 组患者术后 2 d 和 7 d VAS 评分均低于传统手术组 ($P < 0.001$)。见表 1。

2.2 ANT 结果 LRG 和 ORG 与术前比较两组患者术后 2 d 警觉 ($P < 0.001$)、定向 ($P < 0.001$) 和执行控制效率受损 ($P < 0.001$) ,LRG 组和 ORG 组间术后 2 d 注意网络的效率差异无统计学意义。术后 7 d 与术前相比 LRG 组警觉效率没有恢复 ($P < 0.001$)、定向效率 ($P = 0.63$)、执行控制 ($P = 0.07$)、准确率 ($P = 0.79$) 和反应时间 ($P = 0.46$) 已经恢复 ,ORG 组警觉效率和执行控制效率有统计学意义 ($P < 0.001$)、定向效率 ($P = 0.88$)、准确率 ($P = 0.06$) 和反应时间 ($P = 0.92$) 已经恢复。LRG 组和 ORG 组之间执行控制网络效率有差异 ($P < 0.001$)。术后早期 LRG 和 ORG 两组 VAS 评分有差异 ($P < 0.001$)。见表 2。

表 1 LRG 和 ORG 患者一般资料

项目	LRG 组($n=29$)	ORG 组($n=27$)	t/χ^2	P
性别			0.484	0.487
男	19	10		0.000
女	20	7		0.000
教育/年	11.21±2.13	12.15±3.71	1.175	0.245
MMSE 评分	29.17±0.89	29.07±0.87	0.417	0.678
年龄/岁	69.03±3.16	69.93±3.50	1.003	0.320
合并症				
高血压	7	8	0.215	0.643
糖尿病	2	1	0.281	0.596
ASA(II / III)	22/7	21/6	0.029	0.865
BMI/(kg/m^2)	21.39±1.48	21.54±1.04	0.459	0.648
麻醉时间/min	185.39±17.62	187.11±9.82	0.450	0.678
手术时间/min	155.28±17.63	157.11±9.82	0.476	0.636

表 2 LRG 和 ORG 注意网络效率比较

项目	术前	术后 2 d	术后 7 d	F/χ^2	P
LRG 组($n=29$)					
警觉/ms	35.93±12.75	14.66±4.93	25.79±9.17	36.370	0.000
定向/ms	43.83±16.75	23.41±17.49	45.83±12.58	15.209	0.000
执行控制/ms	140.97±29.80	179.66±39.91	159.83±45.76	7.119	0.001
准确率/%	94.24±4.28	91.03±4.41	93.97±3.17	5.745	0.005
反应时间/ms	1018.34±160.77	1225.93±161.66	989.66±115.42	22.146	0.000
VAS(0/1/2)	27/2/0	0/29/0	3/27/2	71.182	0.000
ORG 组($n=27$)					
警觉/ms	33.41±12.45	16.44±5.34	16.93±5.24	35.824	0.000
定向/ms	46.52±16.89	30.63±13.66	45.89±13.90	9.857	0.000
执行控制/ms	142.11±28.75	185.56±28.07	184.59±33.38	18.274	0.000
准确率/%	95.33±2.14	91.15±1.75	93.96±1.37	38.605	0.132
反应时间/ms	980.26±173.13	1161.00±242.53	985.41±155.76	7.586	0.001
VAS(0/1/2)	24/3/0	0/3/24	22/5/0	71.858	0.000

3 讨论

POCD 多发生于术后的 24~72 h ,影响患者术后恢复的质量和速度 增加术后患者第 1 年病死率 ,认知功能障碍发生的确切机制尚不清楚^[2]。麻醉和手术是其主要致病因素^[2-4]。ANT 是评估认知功能的常用工具^[7-8] ,在临床上 ANT 有效性已被证实。之前研究糖尿病^[8] 手术患者 ANT 测试注意的是术后 1 d 和 5 d ,但术后 1d 患者常需要休息 ,故本次研究所取时间点是术后 2 d 和 7 d。结果显示 ,两组患者术后 2 d 注意网络效率和术前比较降低 ,显

示注意网络功能受损 ,术后患者警觉降低 ,对外界信息反应迟钝 ,记忆力降低。与糖尿病^[8] 手术患者术后 1 d 三个注意网络效率受损相似。且与临床上术后患者表现出的症状相符 ,如患者不清楚自己是否已手术 ,对身边的事和人表现淡漠 ,不认识自己的管床医生 ,对周围环境不认识 ,甚至不记得自己是谁。术后 7 d LRG 相对于 ORG 的 ANT 评分较高 ,提示 LRG 对术后早期认知功能的影响较小。

3.1 警觉效率 术后 7 d 两组患者警觉网络效率均未恢复 ,警觉是指大脑皮质维持灵敏的状态 ,快速

有效接受外界信息的传入,额叶和顶叶是警觉在大脑的解剖定位,脑内去甲肾上腺素递质和警觉有关^[6]。去甲肾上腺素下降可以影响到警觉网络,有报道大脑去甲肾上腺素含量随着年龄增长而降低^[10]。本研究两组患者的警觉网络效率较术前减少,可能麻醉和手术会加重老年患者的警觉功能受损。

3.2 执行控制效率 术后 2 d LRG 和 ORG 患者执行控制效率受损,术后 7 d LRG 恢复,ORG 未恢复。执行控制是协调控制和解决反应冲突的能力,下降会影响患者动作协调、工作和活动能力。研究发现执行控制功能主要在扣带皮层,多巴胺系统和执行控制效率有关^[6]。麻醉与手术早期损害执行控制网络,我们推测可能与扣带皮层受损有关。术后患者的影像学检查也发现扣带皮层血流异常^[11]。有研究证实老年患者额叶皮层萎缩、神经元丧失或退行性改变、树突分枝减少,与海马、纹状体之间相互联系减低,以及多巴胺递质系统受体减少^[10]。麻醉、手术和老年患者自身控制网络效率降低,这些因素可能导致术后执行控制网络的功能异常,从而影响老年胃癌患者术后认知。有研究^[13]发现 LRG 相对于 ORG 术后外周血的 IL-6 水平低,ORG 与 LRG 相比执行控制功能术后有差异,可能与 ORG 术后炎症发生可能性大^[12],LRG 老年患者术后早期注意功能恢复快可能与炎症反应较轻相关。LRG 手术创伤小及术后炎症反应轻有利于老年患者术后认知功能的早期恢复。

3.3 定向网络效率 术后 7 d 两组定向效率都恢复,定向是指从输入感觉信息中选择正确信息^[6],定向与顶叶视空间和胆碱能系统有关,定向相对与警觉和执行控制术后早期恢复快,可能麻醉和手术对顶叶视空间和胆碱能早期影响较小。

两组患者手术时间差异无统计学意义,可能因为开放手术开腹和关腹时间比腹腔镜手术时间长,但术中组织分离时间可能比腹腔镜手术时间长。本次研究发现 LRG 有利于降低术胃癌患者认知功能的影响,可以精确诊断老年患者注意效率受损。两组患者 VAS 评分术后有差异性($P < 0.05$),术后疼痛也是 POCD 发生的危险因素之一^[2],可能是疼痛导致注意网络受损。本研究采用 ANT 评价 LRG 和 ORG 对老年的大脑部位和递质系统,发现老年患者注意网络效率术后早期降低,尤其 ORG 对注意的损伤影响较大。有研究腹腔镜和传统开腹^[3]对 POCD 影响

没有差异,与本研究有矛盾,可能 MMSE 和 MoCA 用于测试认知特异性和和灵敏性不够^[9]。由于研究周期短,本研究纳入的病例数相对偏少,可能对统计学分析的结果造成影响。

【参考文献】

- [1] MOLLER JT, CLUITYMANS P, RASMUSSEN LS *et al.* Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study [J]. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-861.
- [2] ZYWIEL MG, PRABHU A, PERRUCCIO AV *et al.* The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2014, 472(5): 1453-1466.
- [3] DENG Y, ZHANG Y, GUO TK. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: A meta analysis based on seven randomized controlled trials [J]. *Surg Oncol*, 2015, 24(2): 71-77.
- [4] 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 [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2016, 69(1): 44-50.
- [5] GARMMEZY N. The psychology and psychopathology of attention [J]. *Schizophr Bull*, 1977, 3(3): 360-369.
- [6] PONSER MI, PETERSER SE. The attention system of the human brain [J]. *Annu Rev Neurosci*, 1990, 13: 25-42.
- [7] FAN J, MCCANDISS BD, PONSER MI *et al.* Testing the efficiency and independence of attentional networks [J]. *J Cogn Neurosci*, 2002, 14(3): 340-347.
- [8] 周玉梅, 李元海, 汪凯, 等. 糖尿病患者围术期注意网络功能的变化 [J]. *皖南医学院学报*, 2017, 172(5): 487-489.
- [9] BREDER R, LEITE MAA, PINTO JA JR *et al.* Low sensitivity of the mini-mental state examination for cognitive assessment of brazilian patients with parkinson disease [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2017, 30(6): 311-315.
- [10] FIRBANK M, KOBELEVA X, HERRY *et al.* Neural correlates of attention-executive dysfunction in lewy body dementia and Alzheimer's disease [J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(3): 1254-1270.
- [11] KAZUMATA K, THA KK, UCHINO H *et al.* Mapping altered brain connectivity and its clinical associations in adult moyamoya disease: A resting-state functional MRI study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182759.
- [12] SKVARC DR, BERK M, BYRNE LK *et al.* Post-operative cognitive dysfunction: an exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 84: 116-133.
- [13] DONG Y, XU Z, HUANG L *et al.* Peripheral surgical wounding may induce cognitive impairment through interleukin-6-dependent mechanisms in aged mice [J]. *Med Gas Res*, 2016, 6(4): 180-186.