

老年额叶肿瘤和手术干预对高级认知功能的影响

李勃翰 综述,于书卿 审校

首都医科大学附属北京天坛医院,北京 100050

摘要:额叶对高级认知功能极其重要,老年额叶肿瘤常导致严重的认知功能障碍。年龄是影响认知功能的重要指标。额叶肿瘤更易有空间视觉、短长期记忆的损害。额叶肿瘤、更大的肿瘤体积、左/优势半球肿瘤与执行功能及口语流利度关系密切。理想的老年额叶肿瘤切除术没有加剧认知功能障碍,且对语言功能和决策力有一定的改善。肿瘤切除术后复健训练可提高患者记忆力和语言能力。现对近年来关于老年额叶肿瘤切除术与认知功能障碍的研究进展进行综述。

关键词:老年额叶肿瘤;高级认知功能;肿瘤切除术

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.03.020

认知功能是大脑皮层的高级功能,包括记忆力、注意力、情感控制、执行功能、空间结构能力、抗干扰能力等多方面能力。这些高级神经活动过程与额叶密切相关,故许多研究者已经使用额叶功能这一术语作为认知功能的同义词^[1]。老年额叶肿瘤临床诊断后是否需要手术干预治疗,对于术后认知功能是否加重或改善,至今仍是困扰神经外科医生的重大问题。因为轻度的认知功能障碍很难发现,所以在临床上即使患者神经状况良好,也可能继发影响日常生活的认知功能障碍,尤其是老年额叶脑肿瘤患者更容易出现认知功能障碍并影响生活和社会适应能力。本文从额叶与高级认知的关系、老年额叶肿瘤切除术对认知功能障碍的影响方面进行综述,探讨手术干预的价值。

1 额叶与高级认知功能

额叶位于大脑半球最前端,是司随意运动及高级精神活动的高级中枢。如知觉速度、执行能力、空间视觉、工作记忆、短期及长期记忆、口语流利度、流体智力(Fluid Intelligence)、洞察力等。老年额叶肿瘤患者发生认知功能障碍的几率和严重程度均大于非额叶肿瘤患者。研究表明,老年人随着年龄增长,会出现认知功能下降和神经元退行性变,而健康的额叶皮质可以在一定程度上延缓这种变化^[2]。

1.1 认知储备和年龄影响认知功能变化

在临床工作中,人们发现在性别、种族、年龄相同的不同个体中,认知功能障碍发生的几率与程度

具有显著差异,即人类对认知功能障碍的发生表现出不同的抗性及缓冲能力,故认知储备(cognitive reserve, CR)的概念被 Stern 等人首次提出,用以解释脑部病变情况相似的病人在认知功能损害程度上表现出的差异^[3]。CR 是指人类与生俱来或通过后天训练获得的一种对抗认知功能障碍发生的能力。它与脑容量、生活经历、受教育程度、职业成就、生活习性、智力甚至收入及业余爱好等因素有关。

MacPherson 等人对额叶肿瘤患者的认知储备和认知功能障碍情况之间的关系进行了研究^[4],通过两个 CR 替代指标:受教育程度和 NART IQ 反映了认知储备情况。针对一个包含 86 名单侧额叶局灶性病变的患者和 142 名健康对照组的样本,进行了有关执行功能、流体智力、信息处理速度、口语短时记忆、命名能力和洞察力(perception)的测试。结果发现仅 NART IQ 与执行能力、命名能力具有相关性。受教育程度和 NART IQ 与流体智力、信息处理速度、口语短时记忆(vSTM)和洞察能力之间无明显关联。受教育程度和 NART IQ 没能改善额叶病变对认知功能障碍的影响。这项研究结果显示,认知储备可以阻止或延缓因大脑损伤或老化造成的认知功能障碍,但在额叶病变造成的认知功能障碍上或许没有明显影响。MacPherson 等人同样发现,年龄可以显著预测患者在执行功能测试及其他认知功能测试上的表现,且年龄是流体智力的唯一预测指标^[4]。这个发现提示在局灶性额叶病变的

收稿日期:2018-03-10;修回日期:2018-05-15

作者简介:李勃翰(1993-),男,硕士,住院医师,研究方向:颅脑肿瘤研究。

通信作者:于书卿(1964-),男,博士,主任医师,教授,研究方向:颅脑肿瘤及脑血管病研究。邮箱:yushuqingttty@163.com。

患者中,年龄在认知功能预测上较认知储备扮演着更重要的角色。

一项针对年龄对大样本局灶性单侧肿瘤和脑卒中患者认知功能的影响的研究,包含额叶病变 68 例,非额叶病变 45 例,健康对照组 52 例^[2]。结果显示,在额叶病变患者中,年龄显著预测了两个执行功能测试损害的程度,但在命名测试和认知测试中影响不大。在非额叶病变组中,年龄不能预测认知功能的损害程度,且仅有年龄一项指标可以稳定地预测执行功能下降。提示在额叶肿瘤患者中,年龄是影响认知功能的重要指标。

1.2 额叶肿瘤对认知功能的影响

额叶肿瘤有损害各种认知能力的倾向性,它导致的轻度认知功能障碍对病人和临床医生来说都是很难察觉的。故癫痫常是额叶低级别胶质瘤病人的首发症状^[5],而未能察觉的认知功能改变通常先于癫痫的发病。相反,如果一个额叶低级别胶质瘤病人仅表现认知功能的改变,那表明肿瘤很可能处于早期阶段^[6]。研究已经表明,认知功能评估得分的下降对胶质瘤复发的诊断十分敏感^[7],配合 CT 及 MRI 可以较早的发现和治理。

额叶肿瘤,尤其是在背外侧前额叶的额叶肿瘤,易造成执行功能障碍。无论是高级别胶质瘤患者还是低级别胶质瘤患者,执行反应时间总是延长的,提示额叶胶质瘤损害注意力^[8]。以前的研究显示 ACC(前扣带回皮层)参与执行功能的运作,近期一项研究显示,虽然单侧 ACC 病变不损害智力、记忆力、语言能力、执行能力,但是双侧 ACC 病变使前面的功能轻度降低^[9]。在一项对 11 名左额胶质瘤患者(7 名位于左侧额下回)的研究中,使用一项经典评估测试评估工作记忆,结果显示受试组相对于对照组受损,提示左额叶胶质瘤损害工作记忆^[10]。其机制可能是由于损害了位于左侧额下回的语音回路,额下回语音回路是工作记忆的重要组成部分,涉及语义的存储和表达能力。可以见到左侧额下回受损在病人身上体现出了表达能力的损害。

1.3 肿瘤的体积、位置等对神经认知情况的影响

根据目前的研究结果,常规参数如年龄、KPS 评分、肿瘤体积、WHO 分级在对神经认知功能的影响上和肿瘤位置同样重要^[11]。

一项包含 103 例接受外科手术切除及活组织检查的原发性神经上皮组织肿瘤患者的研究显示,

顶叶病变导致注意力及记忆功能的重大损害。额叶影响患者规划复杂行动及解决新问题的能力^[11]。一项 46 名患者和 46 名健康对照受试者的神经认知功能测试中包含 10 名患多形性胶质母细胞瘤,10 人患脑转移瘤,13 人患垂体瘤,13 人患脑膜瘤。各肿瘤亚组之间在年龄、教育程度、流体智力、神经损害、焦虑及沮丧评分上均无明显差异。结果显示,在神经认知功能情况上,受试患者显著差于健康对照组。提示更大的肿瘤体积、额叶肿瘤、左/优势半球肿瘤与更差的执行功能及口语流利度关系密切。此外,肿瘤体积、左/优势半球肿瘤和知觉速度损害相关,额叶肿瘤更易有空间视觉、短长期记忆的损害^[12]。

2 老年额叶肿瘤切除术对患者认知功能的影响

额叶肿瘤会导致严重的认知障碍。目前,神经外科手术治疗是治疗脑瘤的主要方法,然而手术治疗的效果很难预测或控制。这种治疗方法可以解决肿瘤的影响,改善认知功能,也可能损害健康的大脑组织功能区,造成永久性功能障碍。

2.1 老年额叶肿瘤的治疗现状

老年颅脑肿瘤发病率最高的是脑膜瘤,其次是胶质瘤、垂体瘤和转移瘤。发生部位额叶最常见,其次是颞叶和枕叶。由于老年人脑组织的退行性变和脑萎缩,颅内空间较大,不易产生颅内压增高症状,早期缺乏神经系统体征,所以老年颅脑肿瘤病程较长,良性肿瘤更为明显,等到出现症状再检查发现颅脑肿瘤时,往往肿瘤已经体积很大,认知等功能已经出现明显下降。

以往在处理老年额叶肿瘤患者时,在判断手术指征、制定手术方案、评价手术疗效以及术后随访时多考虑患者的颅高压症状、意识状况、神经系统体征、是否累及重要的脑功能区,却很少将神经认知功能的损害列入评价的范围。同时手术对目前认为是“非功能区”的前额叶、直回等脑组织往往为了减压的目的而切除。近年来,对认知功能的研究和关注不断增加,临床医生开始意识到神经认知功能对脑肿瘤患者的诊断、预后判断均极度重要。

2.2 老年额叶肿瘤切除术是否加剧或改善认知功能障碍

外科切除是大多数颅内肿瘤的治疗选择。肿瘤切除术可以去除脑组织病变、减轻病灶的压迫、保护正常脑组织免受侵袭。对神经外科医生来说,最大的挑战是在尽可能多的切除肿瘤和尽可能少

的影响重要功能区之间保持平衡。尽管有越来越多的高级技术手段(术前fMRI、神经导航、术中唤醒、电刺激定位等)来保护神经功能,但手术过程中对周围组织的破坏依然难以避免。术后阶段,脑水肿、脑出血等并发症可以对神经功能造成严重的二次损害。因此,对理想的老年额叶肿瘤治疗来说,如能了解额叶肿瘤切除术是否影响认知功能,将对老年额叶肿瘤患者的预后带来巨大的改善。

大脑前部肿瘤导致额叶皮层损害的病人可以表现为执行功能障碍。虽然临床中有许多可用的执行功能测试,但关于这些患者日常执行功能损害的评估仍然难以做到精确和敏感。在一例包含30名额叶皮层损害患者的研究中,研究者使用BADS评估量表评估执行功能,并对21名患者进行了术后随访。目的是研究患者术前、术后神经心理学状况,从行为的缺失和改变方面评估患者的执行功能。术前术后,共16个患者完成了全部3个评估。只有一个术后不能进行测试的患者在术前表现出BADS的整体评分下降。在术后8-12周,全部受试患者中没有出现认知情况恶化的证据^[13]。研究结果提示较成功的额叶肿瘤切除术没有加剧认知功能障碍。

虽然肿瘤切除术有很大可能性在一定程度上造成认知功能损害,但外科手术也可最小化肿瘤对认知功能的影响甚至帮助恢复认知功能,尤其是在有着语言功能障碍的病人。对表现为语言及语义理解障碍的额叶低级别胶质瘤病人来说,接受手术后1~3天可能出现较术前更严重的语言功能及语义理解障碍,但这些功能通常可在1~2周内恢复至术前情况,甚至较术前明显改善^[14]。如果肿瘤体积过大或单次手术无法全切,阶段性手术切除可以保护患者语言功能不受严重影响。在额叶胶质瘤患者中,有报道称外科手术可改善患者的决策能力^[15]。术后的护理和康复训练同样重要,认知功能的全面改善是受手术切除情况、患者术后恢复情况和康复训练的综合影响。肿瘤切除术后接受科学系统的复健训练可以显著提高患者记忆力和语言能力^[16,17],这可能得益于大脑的神经可塑性。

3 总结和展望

在老年额叶肿瘤患者中,常见执行功能,记忆力,注意力下降,且额叶肿瘤更易有空间视觉、短长期记忆的损害。此外,额叶肿瘤、更大的肿瘤体积、左/优势半球肿瘤与更差的执行功能及口语流

利度关系密切。认知功能的改变也会预示着额叶肿瘤的存在或复发。认知储备在额叶病变造成的认知功能障碍上没有明显影响。在额叶肿瘤的患者中,年龄是影响认知功能的重要指标。此外,理想的老年额叶肿瘤切除术没有加剧认知功能障碍,且对语言功能和决策力有一定的改善。肿瘤切除术后恢复例如复健训练可以显著提高患者记忆力和语言能力。

目前脑卒中和肿瘤导致额叶病变的患者常常被分组在一起以获得足够多的数据量,但一项研究结果显示,将不同病因造成额叶病变的患者分组,更有利于针对性研究老年额叶肿瘤与认知障碍的关系^[18]。进一步的研究中可以使用fMRI来阐明是否老年额叶肿瘤切除术后认知功能障碍的好转可以解释为术后额叶的神经适应性重塑,来排除评估测试敏感性特异性过低出现的假阳性结果^[13]。未来随着对于老年额叶肿瘤切除术与认知功能障碍之间关系认识的不断提高,将更有效地对老年额叶肿瘤患者作出诊断及合理治疗,提高患者的预后,保证较高的生存质量。

参 考 文 献

- [1] Alvarez, Julie A, Eugene E. Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review[J]. *Neuropsychology Review*, 2006,16(1):17-42.
- [2] Cipolotti L, Healy C, Chan E, et al. The effect of age on cognitive performance of frontal patients[J]. *Neuropsychologia*, 2015,75:233-241.
- [3] Stern Y. The concept of cognitive reserve: a catalyst for research[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2003, 25(5):589-593.
- [4] MacPherson SE, Healy C, Allerhand M, et al. Cognitive reserve and cognitive performance of patients with focal frontal lesions[J]. *Neuropsychologia*, 2017,96(2):19-28.
- [5] You G, Sha ZY, Yan W, et al. Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: a clinicopathological study[J]. *Neuro-Oncology*, 2012,14(2):230-241.
- [6] Ek L, Almkvist O, Wiberg MK, et al. Early cognitive impairment in a subset of patients with presumed low-grade glioma[J]. *Neurocase: The Neural Basis of Cognition*, 2010, 16(6):503-511.
- [7] Meyers CA, Hess KR. Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: cognitive deterioration precedes MRI progression[J]. *Neuro Oncol*, 2003,5(2):89-95.
- [8] Fang S, Wang Y, Jiang T. The influence of frontal lobe

- tumors and surgical treatment on advanced cognitive functions [J]. World Neurosurgery, 2016, 31: 340-346.
- [9] Plaza M, Gagnon P, Cohen H, et al. A Discrete Area within the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Involved in Visual--Verbal Incongruence Judgment [J]. Cerebral Cortex, 2008, 18(6): 1253-1259.
- [10] Mu YG, Huang LJ, Li SY, et al. Working memory and the identification of facial expression in patients with left frontal glioma [J]. Neuro-Oncology, 2012, 14 (suppl 4): 81-89.
- [11] Gempt J, Lange N, Bette S, et al. Factors influencing neurocognitive function in patients with neuroepithelial tumors [J]. Scientific Reports, 2017, 8(1): 4274.
- [12] Hendrix P, Hans E, Griessenauer C J, et al. Neurocognitive status in patients with newly-diagnosed brain tumors in good neurological condition: The impact of tumor type, volume, and location [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 156: 55-62.
- [13] Eren OE, Straube A, Tonn JC, et al. Cognitive Function in Patients Before and After Microneurosurgical Resection of Frontal Brain Tumors [J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2015 (83): 628-633.
- [14] Chainay H, Francois-Xavier A, Alexandre K, et al. Motor and language deficits before and after surgical resection of mesial frontal tumour [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2009, 111(1): 39-46.
- [15] Mattavelli G, Casarotti A, Forgiarini M, et al. Decision-making abilities in patients with frontal low-grade glioma [J]. J Neurooncol, 2012, 110(1): 59-67.
- [16] Miotto EC, Balardin JB, Vieira G, et al. Right inferior frontal gyrus activation is associated with memory improvement in patients with left frontal low-grade glioma resection [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e105987.
- [17] Miotto EC, Savage CR, Evans JJ, et al. Semantic strategy training increases memory performance and brain activity in patients with prefrontal cortex lesions [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(3): 309-316.
- [18] Cipolotti L, Healy C, Chan E, et al. The impact of different aetiologies on the cognitive performance of frontal patients [J]. Neuropsychologia, 2015, 68: 21-30.

创伤性脑损伤与机体免疫的关系研究进展

张小军, 段海真, 姜栩恒, 马璇岚 综述 喻安永* 审校
贵州省遵义医学院附属医院急诊科, 贵州 遵义 563003

摘要: 创伤性脑损伤 (Traumatic Brain Injury, TBI) 发生后因患者血脑屏障被破坏导致中枢神经系统发生一系列免疫反应, 既往研究文献多强调这些免疫反应是导致 TBI 患者脑继发性损伤及预后不良的重要危险因素, 认为 TBI 与机体免疫之间呈现更多的是一种消极关系。而近年来随着国内外研究学者对 TBI 后机体免疫机制研究的进一步深入, 强调 TBI 与机体免疫二者之间也有一定的积极关系, 即机体免疫具有阻断继发性损害及保护、修复神经的重要作用。本文通过对近年来国内外相关文献的回顾和整理, 对 TBI 与机体免疫的积极关系和消极关系进行综述。

关键词: 创伤性脑损伤; 机体免疫; 继发性损害; 脾源性免疫反应

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.03.021

本文通过对近年来国内外相关文献的回顾和整理, 在分析创伤性脑损伤后继发性损伤的发生机制的基础上, 对 TBI 与机体免疫的积极关系和消极

关系进行综述, 以期临床在 TBI 的治疗中恢复患者免疫系统的稳态提供参考依据, 最终达到改善患者预后的目的。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81560217)

收稿日期: 2018-03-01; **修回日期:** 2018-04-23

作者简介: 张小军 (1978-), 主治医师, 硕士。主要从事急诊重症研究。

通信作者: 喻安永 (1975-), 主任医师, 硕士, 主要从事神经损伤及修复研究。