

影响老年额叶胶质瘤认知功能的因素及手术治疗对认知功能的影响

李勃翰, 于书卿, 朱强, 陈思源, 丁一鸣, 何磊

首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 北京市 100071

摘要: **目的** 探讨手术干预是否影响老年额叶胶质瘤患者认知功能。 **方法** 前瞻性分析于首都医科大学附属北京天坛医院行手术治疗的 33 例老年额叶胶质瘤患者的临床资料。在术前、术后 1 周、术后 3 月指导患者完成 MoCA、MMSE 认知评估量表。采用独立样本 *t* 检验、成对样本 *t* 检验及多因素回归分析认知功能变化。 **结果** 入组患者的 MoCA、MMSE 评分与术前相比, 在术后 1 周及术后 3 月的下降无统计学意义 ($P > 0.05$)。在术前, 高级别胶质瘤组的 MoCA、MMSE 评分 (15.33 ± 5.723)、(20.444 ± 5.0028) 低于低级别胶质瘤组 (21.58 ± 6.178)、(25.167 ± 4.8245) ($P < 0.05$)。复发胶质瘤组 (13.14 ± 4.259)、(19.000 ± 4.0415) 低于首发胶质瘤组 (21.69 ± 5.945)、(25.192 ± 4.7835) ($P < 0.05$)。在术后 1 周, 延迟回忆能力较术前下降 ($P < 0.05$)。术后 3 月, 延迟回忆能力较术前及术后 1 周明显改善, 计算力较术后 1 周改善 ($P < 0.05$)。 **结论** 手术治疗后患者总体认知功能未出现恶化。复发和高级别胶质瘤导致更严重的认知功能障碍。在术后 3 月, 延迟回忆能力及计算力较术前改善。

关键词: 老年额叶胶质瘤; 外科切除术; 认知功能障碍

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.01.007

Influencing factors for cognitive function in elderly patients with frontal glioma and the effect of surgical treatment on cognitive function

LI Bo-Han, YU Shu-Qing, ZHU Qiang, CHEN Si-Yuan, DING Yi-Ming, HE Lei. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100071, China

Corresponding author: YU Shu-Qing, E-mail: yushuqingtty@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect of surgical intervention on cognitive function in elderly patients with frontal glioma.

Methods A prospective analysis was performed for the clinical data of 33 elderly patients with frontal glioma who underwent surgical treatment in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University. The patients were instructed to complete Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale and Mini-Mental State Examination (MMSE) cognitive assessment scale before surgery and at 1 week and 3 months after surgery. The independent samples *t*-test, the paired-samples *t*-test, and a multivariate regression analysis were used to investigate the change in cognitive function. **Results** There were no significant reductions in MoCA and MMSE scores at 1 week and 3 months after surgery ($P > 0.05$). Compared with the low-grade glioma group before surgery, the high-grade glioma group had significantly lower MoCA score (15.33 ± 5.723 vs 21.58 ± 6.178 , $P < 0.05$) and MMSE score (20.444 ± 5.0028 vs 25.167 ± 4.8245 , $P < 0.05$). The recurrent glioma group had significantly lower MoCA and MMSE scores than the first-episode glioma group (MoCA: 13.14 ± 4.259 vs 21.69 ± 5.945 , $P < 0.05$; MMSE: 19.000 ± 4.0415 vs 25.192 ± 4.7835 , $P < 0.05$). At 1 week after surgery, there was a significant reduction in delayed recall ability ($P < 0.05$). Delayed recall ability at 3 months after surgery was significantly better than that before surgery and at 1 week after surgery, and computational ability at 3 months after surgery was significantly better than that at 1 week after surgery ($P < 0.05$). **Conclusions** No deterioration of global cognitive function is observed in patients after surgical treatment. Recurrent and high-grade glioma tend to lead to more severe cognitive impairment. Delayed recall ability and computational ability are improved at 3 months after surgery.

基金项目: 北京市保健局课题 (项目编号: 京 17 - 1 号)

收稿日期: 2019 - 12 - 13; **修回日期:** 2020 - 01 - 16

作者简介: 李勃翰 (1993 -), 男, 住院医师, 在读硕士研究生, 研究方向: 胶质瘤, 脑膜瘤等幕上肿瘤的临床诊治及相关研究。

通信作者: 于书卿 (1964 -), 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 颅脑肿瘤及认知功能研究。E-mail: yushuqingtty@163.com。

Key words: Frontal glioma of the elderly; Surgical resection; Cognitive impairment

现阶段老年额叶胶质瘤的主要治疗方法依旧是手术治疗辅以术后放、化疗,临床医生多将注意力集中在总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)上,忽视了外科手术如何影响患者的生活质量,特别是在认知能力方面,而低级别胶质瘤患者拥有相对较长的生存期,故如今患者手术前后的神经认知功能状态被认为是评估患者生活质量和选择胶质瘤治疗方案的重要组成部分^[1,2]。研究表明,在弥漫性胶质瘤患者中,脑白质功能性连接的减少会导致认知功能下降,而手术切除可能医源性损害白质功能性连接^[3]。本文前瞻性纳入2017年7月至2019年7月首都医科大学附属北京天坛医院的33例老年额叶胶质瘤患者,初步探讨可能影响老年额叶胶质瘤患者认知功能的因素,以及手术干预对总体认知功能、计算力、记忆力、定向力等的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

首都医科大学附属北京天坛医院神经外科2017年7月至2019年7月收治的33例老年额叶胶质瘤患者,以头颅MRI明确诊断,经老年抑郁量表(GDS)、汉密尔顿焦虑量表初步筛查出可以配合完成问卷研究的患者。其中男性18例,占54.5%,女性15例,占45.5%;患者年龄最小为65岁,最大为80岁,平均年龄为69.9岁。由我院神经外科高年资医师行开颅肿瘤切除术。

入选标准:①近期诊断额叶占位性病变;②大于65周岁;③语言表达能力正常。

排除标准:①精神疾病或痴呆;②正服用抗焦虑、抗抑郁药物;③合并严重其他系统疾病。④汉密尔顿抑郁及焦虑量表显示患者抑郁或焦虑状态。⑤文盲

1.2 研究方法

患者均为3月内磁共振检查确诊的老年额叶胶质瘤患者,在术前、术后1周、术后3月于门诊或病房指导患者完成MMSE(简易智力状态检查量表)和MoCA(蒙特利尔认知评估)分析表。从注意力、工作记忆、空间视觉、记忆力、语言能力、执行

功能等方面综合评估患者认知功能变化状况。

1.3 评估量表

1.3.1 认知评估 建议智能精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)。

1.3.2 精神状态筛查 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale-17);汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety scale)。

1.4 统计学方法

全部数据采用SPSS 23.0统计软件分析处理,认知功能评估得分采用均值±标准差表示,组内比较采用独立样本 t 检验分析,将得到的独立影响因素进行多元线性回归,对手术前后认知功能评分的变化采用成对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 影响老年额叶胶质瘤患者认知功能的因素

根据WHO分级、是否为复发肿瘤、肿瘤体积(单位: mm^3 ,以核磁资料中瘤体长×宽×高× $\pi/6$ 计算)分别将组内患者分组比较。见表1。

2.1.1 肿瘤体积对老年额叶胶质瘤患者认知功能的影响 结果显示,肿瘤体积大于等于20 000 mm^3 组和肿瘤体积小于20 000 mm^3 组的MoCA、MMSE评分无显著差异,不具备统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.1.2 颅内肿瘤WHO分级对老年额叶胶质瘤患者认知功能的影响 根据世界卫生组织(WHO)的分类,依据术后病理将胶质瘤分为4级,其中I级14例,II级10例,III级6例,IV级3例。结果显示,高级别胶质瘤,MoCA、MMSE认知功能量表评分显著低于低级别胶质瘤,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.1.3 复发肿瘤对老年额叶胶质瘤患者认知功能的影响 通过分析7例复发肿瘤及26例首发肿瘤的认知评估比较结果,我们发现复发肿瘤组中MoCA、MMSE认知功能量表评分显著低于非复发组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表 1 各亚组间 MoCA、MMSE 量表评估的比较

指标		<i>n</i>	MoCA	<i>t</i>	<i>P</i>	MMSE	<i>t</i>	<i>P</i>
WHO 等级	<3	24	(21.58 ± 6.178)	-2.637	0.013	(25.167 ± 4.8245)	-2.48	0.019
	≥3	9	(15.33 ± 5.723)			(20.444 ± 5.0028)		
肿瘤体积	<20000	9	(21.11 ± 6.451)	-0.651	0.52	(24.000 ± 4.7170)	-0.08	0.937
	≥20000	24	(19.42 ± 6.737)			(23.833 ± 5.5299)		
复发	是	7	(13.14 ± 4.259)	-3.549	0.001	(19.000 ± 4.0415)	-3.128	0.004
	否	26	(21.69 ± 5.945)			(25.192 ± 4.7835)		

2.1.4 各独立因素与认知功能评估量表评分之间的相关性分析 WHO 等级及肿瘤是否复发与认知功能评估量表评分有相关性 ($P < 0.05$), 高级别胶质瘤及肿瘤复发使认知功能评分更低。见表 2。

表 2 各独立因素与认知功能损害的相关程度

指标	MoCA			MMSE		
	B	标准误	<i>P</i>	B	标准误	<i>P</i>
WHO 等级	-3.382	0.810	0.000	-2.677	0.698	0.001
复发	5.266	2.169	0.022	3.890	1.867	0.046
肿瘤体积	-1.100	0.000	0.180	-7.533	0.000	0.284

2.2 手术治疗对老年额叶胶质瘤患者认知功能的影响

与术前相比,术后 1 周及术后 3 月均未表现出 MoCA、MMSE 量表评分的明显变化 ($P \geq 0.05$)。在术后 1 周,延迟回忆能力较术前下降 ($P \leq 0.05$),但未持续至术后 3 月。在术后 3 月,延迟回忆能力较术前及术后 1 周明显改善 ($P \leq 0.05$);计算力较术后 1 周改善 ($P < 0.05$)。见表 3,图 1。

3 讨论

额叶病变对老年人认知功能的损害较年轻人更甚^[4],可能是由于老年人额叶皮质老化萎缩导致认知储备(cognitive reserve, CR)下降^[5]。额叶肿瘤相比于其他脑叶肿瘤倾向于导致较严重的认知功能障碍,更易有空间视觉、短长期记忆的损害^[6],如背外侧前额叶的胶质瘤,易造成执行功能障碍,损

表 3 手术前后患者认知功能的变化

项目		术前	术后 1 周	术后 3 月
MMSE	总分	24.18 ± 5.17	22.42 ± 5.78	22.70 ± 5.62
	时间定向力	4.64 ± 0.74	4.30 ± 1.02	4.33 ± 0.89
	空间定向力	4.39 ± 0.83	4.15 ± 0.97	4.33 ± 0.89
	即刻记忆力	2.70 ± 0.64	2.55 ± 0.79	2.52 ± 0.83
	延迟回忆	1.52 ± 1.15	1.24 ± 0.83 ^a	1.91 ± 0.84 ^{ab}
	语言能力	7.45 ± 1.66	6.76 ± 1.89	6.73 ± 1.83
MoCA	总分	19.88 ± 6.60	18.15 ± 7.29	19.52 ± 6.65
	视空间	2.94 ± 1.56	2.48 ± 1.94	2.58 ± 1.86
	命名能力	2.73 ± 0.57	2.39 ± 0.79	2.48 ± 0.62
	延迟回忆	2.06 ± 1.27	1.79 ± 1.08 ^a	2.24 ± 1.42 ^b
	注意力	2.39 ± 0.61	2.06 ± 0.75	2.18 ± 0.73
	计算力	1.42 ± 0.97	1.24 ± 0.83	1.64 ± 1.06 ^b
	语言能力	2.33 ± 0.82	2.36 ± 0.70	2.18 ± 0.85
	抽象能力	0.94 ± 0.93	1.00 ± 0.75	1.09 ± 0.81
	时空定向力	5.06 ± 0.93	4.82 ± 1.45	5.12 ± 0.82

^a 代表与术前相比, $P \leq 0.05$; ^b 代表与术后 1 周相比, $P \leq 0.05$

害注意力^[7]。目前外科切除是老年额叶胶质瘤的主要治疗选择,可去除病变组织、减轻压迫症状,延长患者生存期,额叶的手术可能损伤白质功能性连接,导致认知障碍。有研究表明,在胶质瘤患者中,注意力缺陷和语言缺陷与弓状和下额神经束显微结构的改变有关^[8]。

本研究显示,在术前,高 WHO 分级、复发胶质瘤患者相比于对照组患者 MoCA 及 MMSE 得分更低,差异有统计学意义,肿瘤体积与总体认知功能评分之间无明显关系。提示高 WHO 分级,复发胶质瘤在术前倾向于导致更严重的认知功能损害。Almkvist 等^[9]和 Meyers 等^[10]的研究结果与此相似。但另一项研究认为更大的肿瘤体积与更差的神经认知功能相关^[11]。可能是由于恶性胶质瘤的高侵袭性、复发肿瘤对原病损区域脑皮质的进一步损害,以及相对较重的脑水肿导致。同时,侵袭双侧额叶皮质的胶质瘤相对于单侧更易导致认知功能损害,可能由于健侧皮质对受损的神经认知功能有一定的代偿能力,例如侵袭单侧前扣带回皮层(ACC)通常无明显认知功能损害,侵袭双侧前扣

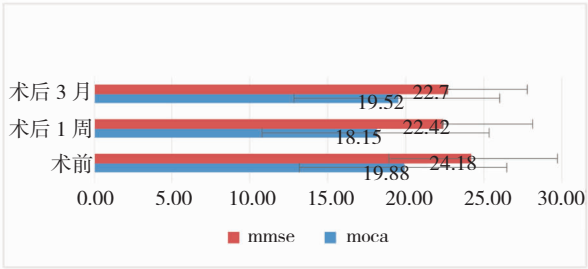


图 1 手术治疗对认知功能的影响

带回皮层(ACC)则易导致智力、记忆力、执行能力下降。

本研究显示,与术前相比,接受肿瘤切除术的老年额叶胶质瘤患者的认知功能评分在术后1周、术后3月无明显变化;在术后1周,延迟回忆能力较术前下降,但未持续至术后3月;在术后3月,延迟回忆能力较术前及术后1周明显改善,计算力较术后1周改善。Chainay等^[12]和Mattavelli等^[13]的研究结果与此类似。Eren的研究也显示术后8~12周认知功能无恶化^[14]。但也有研究表明手术损伤了记忆力,术后一个月没有完全恢复^[2]。这可能是肿瘤盗血导致病损周围正常脑组织血供减少,出现额叶皮质微梗死灶,微梗死在老年人群中与认知功能障碍密切相关^[15]。也有可能是术腔出血及术后脑组织水肿导致的术后短期认知功能水平下降。

综上所述,在老年额叶胶质瘤患者中,复发胶质瘤及更高的WHO等级导致更严重的认知功能损害。手术切除术后1月、3月,患者认知功能无恶化。术后延迟回忆能力及计算力较术前改善。

4 不足与展望

本研究样本量较小,随访时间较短,下一步有待扩大样本量,并继续追踪,以观察手术对远期认知功能障碍的影响。同时各个认知亚领域的功能改变还需要更详尽的神经认知量表评估。

参 考 文 献

- [1] Barzilai O, Ben Moshe S, Sitt R, et al. Improvement in cognitive function after surgery for low-grade glioma[J]. J Neurosurg. 2018, Mar 1;1-9. [Epub ahead of print]
- [2] Altieri R, Raimondo S, Tiddia C, et al. Glioma surgery: From preservation of motor skills to conservation of cognitive functions[J]. J Clin Neurosci. 2019, 70:55-60.
- [3] Derks J, Kulik S, Wesseling P, et al. Understanding cognitive functioning in glioma patients: The relevance of IDH-mutation status and functional connectivity[J]. Brain Behav. 2019, 9(4):e01204.
- [4] MacPherson SE, Healy C, Allerhand M, et al. Cognitive reserve and cognitive performance of patients with focal frontal lesions[J]. Neuropsychologia, 2017, 96:19-28.
- [5] Cipolotti L, Healy C, Chan E, et al. The effect of age on cognitive performance of frontal patients[J]. Neuropsychologia, 2015, 75:233-241.
- [6] Hendrix P, Hans E, Griessenauer CJ, 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.
- [7] Fang S, Wang Y, Jiang T. The Influence of Frontal Lobe Tumors and Surgical Treatment on Advanced Cognitive Functions[J]. World Neurosurg, 2016, 91:340-346.
- [8] Incekara F, Satoer D, Visch-Brink E, et al. Changes in language white matter tract microarchitecture associated with cognitive deficits in patients with presumed low-grade glioma[J]. J Neurosurg, 2018, 8:1-9.
- [9] Ek L, Almkvist O, Wiberg MK, et al. Early cognitive impairment in a subset of patients with presumed low-grade glioma[J]. Neurocase, 2010, 16(6):503-511.
- [10] 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.
- [11] Gempt J, Lange N, Bette S, et al. Factors influencing neurocognitive function in patients with neuroepithelial tumors[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):17764.
- [12] 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.
- [13] Mattavelli G, Casarotti A, Forgiarini M, et al. Decision-making abilities in patients with frontal low-grade glioma[J]. J Neuro-Oncol, 2012, 110(1):59-67.
- [14] 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(11):628-633.
- [15] 陈伟红,刘扬,李睿. 微梗死与认知功能障碍的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(4):430-433.