

• 论著 • 获得性心脏病 •

术前甲状腺功能减退对中老年患者体外循环下心脏手术术后认知功能障碍影响的前瞻性队列研究



刘海贝, 谭灵灿, 阳焱鑫, 张伟义, 朱涛

四川大学华西医院 麻醉手术中心 (成都 610000)

【摘要】 目的 探究术前甲状腺功能减退对中老年患者体外循环下心脏手术术后认知功能障碍 (postoperative cognition dysfunction, POCD) 的影响。方法 选取 2016 年 03 月至 2017 年 12 月期间在四川大学华西医院拟行体外循环下心脏瓣膜置换术年龄 ≥ 50 岁的患者, 根据促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH), 游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine 3, FT3) 及游离四碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine 4, FT4) 水平分为 Hypo 组 [甲状腺功能减退组 (TSH > 4.2 mU/L 或 FT3 < 3.60 pmol/L 或 FT4 < 12.0 pmol/L)] 和 Eu 组 [甲状腺功能正常组 (TSH, FT3 及 FT4 均在正常参考值范围内)]。术前 1 d 及术后 7 d 由一名固定的研究人员使用简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 及一系列认知功能量表对患者进行认知功能评估。主要指标为术后 7 d POCD 发生率, 次要指标为各项单项认知功能测试中认知减退率及术前后得分或所用时间。结果 无论用 MMSE 量表还是一系列认知功能量表评估认知功能, Hypo 组 POCD 发生率均高于 Eu 组。用 MMSE 量表评估认知功能时, 差异有统计学意义 (55.56% vs. 26.67%, $P=0.014$), 用一系列认知功能量表评估认知功能时差异无统计学意义 (55.56% vs. 44.44%, $P>0.05$)。在各个单项认知功能测试中, Hypo 组术后在反应语言储备量、流畅度、归类能力的言语流畅测试中认知减退率明显高于 Eu 组 (48.15% vs. 20.00%, $P=0.012$), Hypo 组和 Eu 组在其他单项认知功能测试中认知减退率无明显差异; 术前 Hypo 组和 Eu 组在各个单项认知功能测试中得分或使用时间无明显差异, 术后 Hypo 组言语流畅测试得分明显低于 Eu 组 (26.26 ± 6.55 vs. 30.23 ± 8.00 , $P=0.034$), Hypo 组和 Eu 组术后在其他单项认知功能测试中得分或使用时间无明显差异。结论 术前合并甲状腺功能减退的中老年患者体外循环下心脏手术后 POCD 发生率较高, 主要受影响的认知功能为语言储备量、流畅度、归类能力, 提示术前甲状腺功能减退可能与该类人群 POCD 的发生密切相关。

【关键词】 甲状腺功能减退; 术后认知功能障碍; 体外循环; 心脏手术

Effect of preoperative hypothyroidism on the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after on-pump cardiac surgery: A prospective cohort study

LIU Haibei, TAN Lingcan, YANG Yaixin, ZHANG Weiyi, ZHU Tau

Department of Anesthesia and Operating Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610000, P. R. China

Corresponding author: ZHU Tau, Email: xwtao.zhu@gmail.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of preoperative hypothyroidism on postoperative cognition dysfunction (POCD) in elderly patients after on-pump cardiac surgery. **Methods** Patients who were no younger than 50 years and scheduled to have on-pump cardiac surgeries were selected in West China Hospital from March 2016 to December 2017. Based on hormone levels, patients were divided into two groups: a hypo group (hypothyroidism group, TSH > 4.2 mU/L or FT3 < 3.60 pmol/L or FT4 < 12.0 pmol/L) and an Eu group (euthyroidism group, normal TSH, FT3 and FT4). The mini-mental State Exam (MMSE) test and a battery of neuropsychological tests were used by a fixed researcher to assess cognitive function on 1 day before operation and 7 days after operation. Primer outcome was the incidence of POCD. Secondary outcomes were the incidence of cognitive degradation, scores or time cost in every aspect of cognitive function. **Result** No matter cognitive function was assessed by MMSE or a battery of neuropsychological tests, the

DOI: 10.7507/1007-4848.201805034

通信作者: 朱涛, Email: xwtao.zhu@gmail.com

incidence of POCD in Hypo group was higher than Eu group. The statistical significance existed when using MMSE (55.56% vs. 26.67%, $P=0.014$) but was absent when using a battery of neuropsychological tests (55.56% vs. 44.44%, $P>0.05$). The incidence of cognitive deterioration in Hypo group was higher than that in the Eu group in Verbal Fluency Test z (48.15% vs. 20.00%, $P=0.012$). The difference of cognitive deterioration incidence between the Hypo group and the Eu group was not statistically different in the other aspects of cognitive function. There was no statistical difference about scores or time cost between the Hypo group and the Eu group in all the aspects of cognitive function before surgery. After surgery, the difference of scores between the Hypo group and the Eu group was statistically different in Verbal Fluency Test (26.26 ± 6.55 vs. $S\ 30.23\pm 8.00$, $P=0.034$) while was not statistically significant in other aspects of cognitive function.

Conclusion The incidence of POCD is high in elderly patients complicated with hypothyroidism after on-pump cardiac surgery and words reserve, fluency and classification of cognitive function is significantly impacted by hypothyroidism over than other domains, which indicates hypothyroidism may have close relationship with POCD in this kind of patients.

【Key words】 Postoperative cognition dysfunction; hypothyroidism; cardiac surgery; cardiopulmonary bypass

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是麻醉和手术后出现的以记忆力、执行能力、信息加工速度等减退为主要临床表现的围术期严重并发症^[1]。随着世界人口老龄化程度的不断增加, 接受手术的老年患者越来越多, POCD 的发生率也不断增高, 特别在心脏手术的患者中发病率尤为突出, 研究表明心脏手术后 POCD 的发生率高达 30% ~ 79%^[2], POCD 的发生可导致患者疾病恢复延迟、生活质量降低、医疗费用增加以及远期预后变差, 严重者可发展为老年痴呆, 从而给患者及社会造成沉重的经济负担^[3]。因此对导致 POCD 的危险因素积极干预, 减少 POCD 的发生率, 改善患者的转归具有重要的临床意义。甲状腺激素水平与心血管疾病密切相关, 甲状腺功能减退可引起血脂代谢紊乱, 增加炎症反应, 降低心脏收缩及舒张功能, 中老年心脏病患者中合并甲状腺功能减退的比例较高。目前甲状腺功能减退与认知功能减退的相关性在阿尔兹海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 这一严重的认知功能障碍疾病中已经得到证实^[4]。POCD 与 AD 均为以认知功能减退为主要表现的疾病, 且有着类似的发病机制^[5]。然而 POCD 与甲状腺功能减退的关系目前尚不清楚, 本试验拟探究术前甲状腺功能减退对体外循环下行心脏瓣膜置换的中老年心脏病患者术后发生 POCD 的影响, 以期降低该类患者 POCD 的发生率提供新的防治手段。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为前瞻性队列研究, 选取四川大学华西医院 2016 年 3 月至 2017 年 12 月择期进行体外循环下心脏瓣膜置换术患者。接受心脏瓣膜置换术

的患者根据心脏彩超结果诊断为心脏瓣膜病: 纳入标准: (1) 患者年龄大于等于 50 岁; (2) 美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiology, ASA) 分级 I ~ III 级, 择期心脏瓣膜置换手术, 甲状腺功能减退及正常, 知情并同意合作的患者。排除标准: (1) 合并血栓、房颤以及冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者 (通过临床典型症状结合冠状动脉 CT、冠状动脉造影诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病); (2) 因为感染性心内膜炎引起的心脏瓣膜病需要行心脏瓣膜置换术的患者; (3) 既往有神经系统疾病、精神病及抑郁史; (4) 进行了抗抑郁及抗精神病治疗的患者; (5) 拒绝或未能完成认知功能测验; (6) 简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分 ≤ 23 分; 术前进行了甲状腺激素替代治疗或甲亢相关治疗。退出标准: (1) 术后使用了甲状腺激素替代治疗; 术后拒绝进行认知功能评估。分组: 入院后第一天晨起抽空腹血送我院检验科行甲状腺激素: 促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH), 游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine 3, FT3) 及游离四碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine 4, FT4) 检测。根据我院检验科所提供的正常值参考范围 (TSH 0.27 ~ 4.2 mU/L, FT 3.60 ~ 7.50 pmol/L, FT4 12.0 ~ 22.0 pmol/L) 来评估甲状腺功能。将患者分为 Hypo 组: 甲状腺功能减退组 (TSH > 4.2 mU/L 或 FT3 < 3.60 pmol/L 或 FT4 < 12.0 pmol/L), Eu 组: 甲状腺功能正常组 (TSH, FT3 及 FT4 均在正常参考值范围内)。根据纳入与排除标准纳入了 77 例患者, 所有患者术后 7 d 均已拔管转回普通病房, Hypo 组中 1 例患者因为在 ICU 中血管失张力, 对血管活性药物反应差, 持续低血压, 故给予了甲状腺激素替代治疗, 予以退出试验, 1 例患者因术后

拒绝完成认知功能测定予以退出试验。Eu 组中有 3 例患者因为术后拒绝完成认知功能测定予以退出试验,其余患者完成试验及数据采集,总共 72 例患者完成试验,其中 Hypo 组 27 例, Eu 组 45 例。

1.2 方法

1.2.1 POCD 评定 由研究者分别采用简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 及一系列认知功能量表对患者认知功能进行现场测评来评定 POCD。

简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE)^[25] 包括 11 个问题,覆盖时间及空间定向力、记忆力、注意力、计算能力、语言及执行能力等方面。采用标准差法进行 POCD 的判断:计算术前所有纳入的患者 MMSE 得分的标准差,每例患者与其术前的测试值作比较,如果术后 MMSE 得分相较于术前测试值降低 ≥ 1 个标准差,则判定该患者发生了 POCD。

一系列认知功能量表包括:短期听觉词语学习检测、短期视觉图形记忆、数字连线测试、数字记忆广度测试、数字-符号模式测定、词语延迟记忆、词语干扰、图形延迟记忆、图形干扰、言语流畅测试。采用 1 个标准差法 (1SD) 来评判 POCD。根据所有纳入的患者在各个单项认知测评中的得分或所用时间计算出每个项目的标准差。在各个单项认知功能测试中,每个患者以其术前的测试值作为对照,如果术后测试值相较于术前测试值降低或者时间延长 ≥ 1 个标准差,则判断该项目发生术后认知功能减退,如果一个患者在 ≥ 2 项测试项目中发生认知功能减退则被认为发生了 POCD。

1.2.2 麻醉与手术 所有患者均行相同的术前准备 (包括纠正电解质紊乱,维持心功能,术前给予 3 mg 东莨菪碱及 5 mg 吗啡肌肉注射),入室后进行桡动脉穿刺置管,有创动脉、心电图、氧饱和度监测,开放静脉通道。麻醉诱导:咪达唑仑 (0.2 ~ 0.3 mg/kg),舒芬太尼 (0.5 ~ 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$),顺式阿曲库铵 (2 ~ 3 mg/kg)。麻醉维持采用丙泊酚及瑞芬太尼持续静脉泵注,并间断追加咪达唑仑、舒芬太尼和顺式阿曲库铵。采用 Dragon 麻醉机行机械通气,呼吸频率 12 次/分,潮气量 6 ~ 8 ml/kg。麻醉后行中心静脉穿刺置管并测压。体外循环时平均动脉压 (mean artery pressure, MAP) 控制在 50 ~ 80 mm Hg,灌注流量为 2.0 ~ 2.6 L/(min·m²),中度血液稀释,红细胞压积 25% ~ 30%。体外循环结束后按鱼精蛋白/肝素比例 1:1 中和肝素。术中心律失常,低心排、血管麻痹等情况由主管麻醉医生自

行处理。术后患者转 ICU 继续治疗。

1.2.3 观察指标 主要观察指标:Hypo 组和 Eu 组 POCD 的发生率。次要观察指标:各个单项认知功能测试中认知减退的发生率;术前及术后各个单项认知功能测试得分或使用时间。

1.3 统计学分析

采用 SPSS19.0 进行统计学分析。对计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 检验方法进行正态检验,符合正态分布的计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,非正态分布计量资料以中位数 (P₂₅-P₇₅) 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney 非参数检验。计数资料用例数或百分比表示,采用卡方检验或确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hypo 组和 Eu 组一般资料比较

Hypo 组和 Eu 组年龄、性别、身高、体重、体重指数、ASA 分级、糖尿病合并率、高血压合并率、教育年限、术前 EF,术前 MMSE 得分,麻醉时间,手术时间,体外循环时间,主动脉阻断时间,主动脉阻断期间平均动脉压等一般资料差异均无明显统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

2.2 Hypo 组和 Eu 组甲状腺激素水平比较

Hypo 组 TSH 水平明显高于 Eu 组 [(6.98 \pm 3.23) mU/L vs. (2.52 \pm 0.91) mU/L, $P=0.000$],其中 Hypo 组中患者 TSH 最高值为 14.730 mU/L,两组 FT3 及 FT4 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 Hypo 组和 Eu 组 POCD 发生率比较

无论 MMSE 量表还是一系列认知功能量表评估认知功能,Hypo 组 POCD 发生率均高于 Eu 组,用 MMSE 评估时差异有统计学意义 (55.56% vs. 26.67%, $P=0.014$),用一系列认知功能量表评估时差异无统计学意义 (55.56% vs. 44.44%, $P > 0.05$),见表 3。

2.4 Hypo 组和 Eu 组各项单项认知功能测试认知减退率比较

Hypo 组在语言流畅度测试中认知减退率高于 Eu 组,差异有统计学意义 (48.15% vs. 20.00%, $P=0.012$)。在短期听觉词语学习测试,短期视觉图形记忆测试,数字连线测试,数字记忆广度测试,数字-符号模式测试,词语延迟记忆测试,词语干扰测试,图形延迟记忆测试及图形干扰测试中,Hypo 组认知减退率与 Eu 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$);见表 4。

表 1 Hypo 组及 Eu 组患者的一般资料比较 [例 (%) $\bar{x}\pm s$ /例]

	Hypo 组 (n=27)	Eu 组 (n=45)	P 值
年龄 (岁)	60.11±5.39	59.07±5.82	0.451
性别 (男/女)	9/18	22/23	0.197
身高 (m)	1.59±0.07	1.61±0.08	0.214
体重 (kg)	57.20±8.89	61.43±10.33	0.081
体重指数 (kg/m ²)	22.69±3.02	23.64±3.20	0.216
教育 (年)	9.11±4.17	9.87±3.94	0.444
高血压	4 (14.81)	12 (26.67)	0.242
糖尿病	1 (3.70)	2 (4.44)	1.000
ASA (I 级/II 级/III 级/IV 级) (0/7/20)	(0/13/32)		0.787
术前射血分数 (%)	59.54±9.67	61.96±10.58	0.342
术前 MMSE	27.33±1.98	26.78±1.96	0.251
手术时间 (min)	229.92±38.82	221.48±46.54	0.446
麻醉时间 (min) *	290.92±42.55	280.27±49.17	0.368
体外循环时间 (min) *	119.00±34.41	115.98±36.17	0.734
主动脉阻断时间 (min) *	81.12±30.38	81.20±27.66	0.991
MAP (mmHg) *	58.79±3.86	59.81±4.15	0.390

ASA: 美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists); MAP: 主动脉阻断期间平均血压; MMSE: 简易精神状态检查表 (mini-mental state examination)

表 2 Hypo 组及 Eu 组患者甲状腺激素水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

甲状腺激素水平	Hypo 组 (n=27)	Eu 组 (n=45)	P 值
TSH (mU/L)	6.98±3.23	2.52±0.91	0.000
FT3 (pmol/L)	4.45±0.92	4.79±0.59	0.061
FT4 (pmol/L)	17.34±4.77	17.00±1.94	0.723

表 3 Hypo 组及 Eu 组患者 POCD 发生率比较 [例 (%)]

结果	Hypo 组 (n=27)	Eu 组 (n=45)	P 值
POCD _{MMSE}	15 (55.56)	12 (26.67)	0.014
POCD _{一系列认知量表}	15 (55.56)	20 (44.44)	0.361

POCD_{MMSE}: 用 MMSE 评估认知功能; POCD_{一系列认知量表}: 用一系列认知能量表评估认知功能

2.4 Hypo 组和 Eu 组各项认知功能测试得分或使用时间比较

两组术前各项认知功能测试得分或使用时间比较, 差异无统计学意义。Hypo 组术后在言语流畅测试中得分明显低于 Eu 组, 差异有统计学意义 (26.26±6.55 vs. 30.23±8.00, P=0.034), 在术后短期听觉词语学习测试, 短期视觉图形记忆测试, 数字连线测试, 数字记忆广度测试, 数字-符号模式测试, 词语延迟记忆测试, 词语干扰测试, 图形延迟记忆测试及图形干扰测试中, Hypo 组得分或使用

表 4 Hypo 组及 Eu 组各个单项认知功能测试中发生认知减退率的比较 [例 (%)]

测量指标	Hypo 组 (n=27)	Eu 组 (n=45)	P 值
短期听觉词语学习测试	5 (18.52)	8 (17.78)	1.000
短期视觉图形记忆测试	4 (14.81)	11 (24.44)	0.330
数字连线测试	4 (14.81)	4 (8.89)	0.699
数字记忆广度测试	5 (18.52)	8 (17.78)	1.000
数字-符号模式测试	2 (7.41)	2 (4.44)	0.628
词语延迟记忆测试	3 (11.11)	5 (11.11)	1.000
词语干扰测试	6 (22.22)	5 (11.11)	0.352
图形延迟记忆测试	5 (18.52)	11 (24.44)	0.558
图形干扰测试	3 (11.11)	6 (13.33)	1.000
言语流畅测试	13 (48.15)	9 (20.00)	0.012*

时间与 Eu 组差异无统计学 (P>0.05); 见表 5。

3 讨论

本研究结果显示 Hypo 组及 Eu 组在年龄、性别、身高、体重、体重指数、ASA 分级、糖尿病合并率、高血压合并率、教育年限、术前 EF, 术前 MMSE 得分, 麻醉时间, 手术时间, 体外循环时间, 主动脉阻断时间, 主动脉阻断期间平均动脉压等一般资料上并无明显差异。两组术前甲状腺激素水平比较, 主要表现在 Hypo 组 TSH 明显高于 Eu 组, 而 FT3、FT4 水平无明显差异。本试验所收集到的甲状腺功能减退患者主要为 TSH 增高的无明显临床症状的亚临床甲状腺功能减退患者, 对该类患者围术期是否需要甲状腺激素替代治疗目前存在争议。本试验结果显示无论使用 MMSE 还是一系列认知能量表评估认知功能, 术前甲状腺功能减退的患者术后 7 d POCD 发生率均高于术前甲状腺功能正常的患者。虽然 POCD 的发病机制仍然不明确, 但是目前主要认为 POCD 发生是由于围手术期多因素共同作用于海马、颞叶以及前额叶皮质, 造成这些部位的损害, 影响了记忆能力, 学习能力, 执行能力等, 进而发生了术后认知功能障碍。这些部位同时也是大脑中甲状腺激素受体分布较密集的部位^[6]。甲状腺功能减退会增加脑部功能区域氧化应激毒性物质浸润, 造成糖摄取功能障碍, 神经细胞数量形态改变, 影响神经细胞的可塑性, 兴奋性, 甚至促使其凋亡^[7], 还会导致脑部神经递质和受体水平下降^[8], 此外, 甲状腺功能减退导致 tau 蛋白磷酸化及 Aβ 蛋白表达增加, 使神经突触及微管结构及功能受到影响, 导致认知功能减

表 5 Hypo 组和 Eu 组患者术前及术后各项单项认知功能测试得分或所用时间比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

测量指标	Hypo 组术前 (n=27)	Eu 组术前 (n=45)	P 值	Hypo 组术后 (n=27)	Eu 组术后 (n=45)	P 值
短期听觉词语学习测试(分)	11.07±3.82	11.62±4.13	0.338	10.30±3.93	11.69±4.75	0.083
短期视觉图形记忆测试(分)	6.89±3.66	8.73±4.23	0.104	7.00±4.41	7.05±4.72	0.513
数字连线测试(秒)	71.84±35.44	64.83±20.82	0.172	63.42±24.41	60.81±26.87	0.123
数字记忆广度测试(分)	14.85±3.07	15.80±3.78	0.160	14.19±3.54	15.64±4.94	0.110
数字-符号模式测试(分)	27.81±13.94	27.82±10.34	0.696	25.54±11.92	27.87±10.36	0.511
词语延迟记忆测试(分)	2.56±2.21	2.84±2.02	0.397	2.37±2.09	2.89±2.26	0.186
词语干扰测试(分)	19.44±2.87	19.00±3.19	0.810	18.37±3.51	18.67±2.74	0.731
图形延迟记忆测试(分)	3.00±1.75	3.51±1.69	0.173	2.70±1.73	2.82±1.78	0.657
图形干扰测试(分)	10.04±2.05	11.04±2.82	0.085	10.04±1.69	10.38±1.72	0.288
言语流畅测试(分)	34.85±11.02	36.02±10.77	0.695	26.26±6.55	30.23±8.00	0.023*

退^[9]。既往试验也表明甲状腺激素对于 CPB 下心脏手术患者具有脑保护功能, 对该类患者术前进行甲状腺激素替代治疗后可改善术后认知功能障碍^[10]。本试验研究结果也提示甲状腺功能减退患者 POCD 发生率更高。因此对于术前合并甲状腺功能减退的拟行 CPB 下心脏手术的中老年患者应该注意 POCD 的预防和早期发现。

本试验中两种量表, 结果趋势一致, 但一个得出有统计学差异, 而另一个未得出统计学差异, 这与甲状腺功能减退在轻度认知功能障碍中的研究结果相似, 评估量表的不同会导致结果的异质性^[4,11]。不同于阿尔兹海默症, POCD 与轻度认知功能下降虽然记忆力、执行力下降, 但仍存在基本自理能力, 目前在评估上存在困难且在认知评估量表的选择上未得到统一。POCD 的诊断主要依赖神经心理学测试, 神经心理学测评包括使用综合认知功能量表以及一系列单项认知功能量表。在综合性量表中, MMSE 是其中一种简单易行覆盖面广的综合性量表, 其具有操作简单, 耗时少等优点, 但其对认知功能的细微改变不容易检测出来, 即存在“天花板效应”^[12], 故其用于非痴呆性疾病中敏感性受到影响。但在术后 7 d 内, 特别是大型手术, 患者由于术后受到身体不适及疼痛的影响, 很难配合长时间认知测评及作图连线等操作较多的认知测评, 故在大型手术后 7 d 内常常仅使用 MMSE 来评估 POCD^[13]。本试验的患者为经过体外循环心脏手术的患者, 且评估的时间为术后 7 d, 患者术后配合度易受到身体状况的影响。MMSE 耗时较短, 在该类人群中适用性较好, 在本试验中所有患者术后均能配合进行 MMSE 认知评估。为了减少 MMSE 评估量表的天花板效应干扰并增加 POCD 评估的准

确性以更进一步研究甲状腺功能减退对 POCD 的影响, 本试验同时也选用了适用于中国人群的一系列认知功能量表更进一步评估 POCD。本试验采用的一系列认知功能量表包括的 10 项单项认知功能测试, 覆盖面广, 评估了词语记忆, 图形记忆, 注意力, 执行能力, 语言能力等方面, 每个项目所包含的题目由浅入深, 具有良好的难度梯度, 可敏锐分辨出认知功能的轻微改变但该套试题所包含的项目较多, 测试题目量大, 总耗时较长, 且需要绘图、连线操作的试题较多。研究表明, 当用一系列认知功能量表评估心脏手术患者认知功能时, 随着所包括的单项认知功能量表数量增加, 虽然增加了敏感性, 但同时也增加了假阳性率^[14], 且认知测试耗时较长时, 认知评估的结果会受到患者身体劳累的影响^[15]。在本试验中, 在术后 7 d 对心脏 CPB 术后的患者运用该一系列认知功能量表时, 患者受到身体状况的影响, 完成试题的积极性较术前差, 可能存在假阳性。

本试验结果显示 Hypo 组在语言流畅度测试项目中发生认知减退率明显高于 Eu 组。术前两组在各个单项认知测试项目上得分及使用时间上无明显差异, 而 Hypo 组在语言流畅度测试项目中术后得分明显低于 Eu 组。词语流畅度测试反应了受试者语言储备量、流畅度、归类能力。此项认知功能与大脑额叶、颞叶相关, 颞叶主要与语言的含义以及内容相关, 而额叶主要与语言的声音相关。记忆、学习以及语言功能主要依赖海马结构以及与其相关的大脑皮质(包括颞叶及前额叶等)之间的联系及海马结构与新皮质的联合区的联系。这些结构以及相关的联系的损害, 都会影响认知功能。不同的脑区功能受损表现出不同的认知功能下降。

在海马相关的颞叶癫痫的患者中发现,接受左侧颞叶切除或海马杏仁切除术后在言语流畅度测试中较术前得分下降^[16],也应证了各个脑区对应了不同认知功能。动物试验中发现甲状腺功能减退会造成海马 CA3 区域氧化应激反应 30% 增加以及皮质区域 60% 的增加,表明甲状腺功能减退所造成的氧化应激反应在不同脑区作用强度不同^[7]。在临床试验中发现,甲状腺功能所造成脑部灌注不足,且具有部位特异性,甲状腺功能减退主要是造成颞叶以及丘脑的灌注不足,但这种区域性灌注不足的机制不明^[17]。甲状腺激素功能减退对于患者术后语言储备量、流畅度、归类能力的影响更大,这可能与甲状腺激素在围术期通过不同机制对于脑部各个功能区的作用大小不同有关,具体机制以及对于脑部的差异性作用还有待继续研究。

综上所述,无论用 MMSE 量表还是一系列认知能量表评估认知功能,术前合并甲状腺功能减退的中老年患者在 CPB 下行心脏手术后 7 天 POCD 发生率较对照组更高,主要受影响的是语义记忆贮存功能和词语流畅、归类及组织能力,提示术前甲状腺功能减退可能与中老年患者 CPB 下心脏手术后 POCD 的发生密切相关,具体机制以及是否需要围术期补充甲状腺激素还需要进一步试验来探究,对于术前合并甲状腺功能减退拟行 CPB 下心脏手术的中老年患者应该注意预防和监测 POCD 的发生。

参考文献

- 1 Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. *Adv Anesth*, 2010, 28(1): 269-284.
- 2 Weissrock S, Levy F, Balabaud V, *et al.* Interest of the Mini Mental State Examination to detect cognitive defects after cardiac surgery. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2005, 24(10): 1255-1261.
- 3 Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, *et al.* Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*, 2009, 110(3): 548-555.
- 4 Hu Y, Wang ZC, Guo QH, *et al.* Is thyroid status associated with cognitive impairment in elderly patients in China? *BMC Endocr Disord*, 2016, 20(2): 11-16.
- 5 Xu Z, Dong Y, Wang H, *et al.* Age-dependent postoperative cognitive impairment and Alzheimer-related neuropathology in mice. *Sci Rep*, 2014, 20(1): 3754-3766.
- 6 Cooke GE, Mullally S, Correia N, *et al.* Hippocampal volume is decreased in adults with hypothyroidism. *Thyroid*, 2014, 24(3): 433-440.
- 7 Salazar P, Cisternas P, Codocedo JF, *et al.* Induction of hypothyroidism during early postnatal stages triggers a decrease in cognitive performance by decreasing hippocampal synaptic plasticity. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(4): 870-883.
- 8 Amano I, Takatsuru Y, Khairinisa MA, *et al.* Effects of Mild Perinatal Hypothyroidism on Cognitive Function of Adult Male Offspring. *Endocrinology*, 2018, 159(4): 1910-1921.
- 9 Chaalal A, Poirier R, Blum D, *et al.* PTU-induced hypothyroidism in rats leads to several early neuropathological signs of Alzheimer's disease in the hippocampus and spatial memory impairments. *Hippocampus*, 2014, 24(11): 1381-1393.
- 10 贾龙飞,陈群清,吴源周,等. 甲状腺激素对外循环脑损伤保护作用的研究. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(3): 63-67.
- 11 Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, *et al.* Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(1): 89-93.
- 12 Baek MJ, Kim K, Park YH, *et al.* The Validity and Reliability of the Mini-Mental State Examination-2 for Detecting Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease in a Korean Population. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163792.
- 13 Zhu SH, Ji MH, Gao DP, *et al.* Association between perioperative blood transfusion and early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following total hip replacement surgery. *Ups J Med Sci*, 2014, 119(3): 262-267.
- 14 Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, *et al.* Detection of postoperative cognitive decline after coronary artery bypass graft surgery is affected by the number of neuropsychological tests in the assessment battery. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(6): 2097-2104.
- 15 Valentin LS, Pietrobon R, Aguiar Junior W, *et al.* Definition and application of neuropsychological test battery to evaluate postoperative cognitive dysfunction. *Einstein (Sao Paulo)*, 2015, 13(1): 20-26.
- 16 Tang Y, Yu X, Zhou B, *et al.* Short-term cognitive changes after surgery in patients with unilateral mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(8): 1413-1418.
- 17 Haji M, Kimura N, Hanaoka T, *et al.* Evaluation of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease patients with subclinical hypothyroidism. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 39(5-6): 360-367.

收稿日期: 2018-05-12 修回日期: 2018-07-13
本文编辑: 刘雪梅