

论 著

无明显术后认知功能障碍的乳腺癌患者脑血流变化*

刘同辉¹ 张华文^{1,*} 白国栋²
李 朋¹ 李国强¹ 宁 龙¹
张少华³

1.陕西省核工业二一五医院医学影像科

2.陕西省核工业二一五医院肿瘤外科

3.延安大学咸阳医院医学影像科

(陕西 咸阳 712000)

【摘要】目的 采用磁共振伪连续动脉自旋标记(PCASL)技术探索乳腺癌患者术后脑血流量(CBF)改变,同时采用神经心理学量表研究乳腺癌患者术后认知功能改变。**方法** 选取接受外科手术的乳腺浸润性导管癌患者27例,以及年龄、受教育程度相匹配的健康志愿者33例,对所有受试者进行神经心理学量表评估以及全脑CBF和T1高分辨率结构像数据采集。一般资料、神经心理学量表评分以及相关分析均采用SPSS19.0软件进行分析,磁共振数据采用SPM 8软件进行统计分析。**结果** 乳腺癌术后患者与健康志愿者相比,年龄、受教育年限以及神经心理学量表评分均无显著性差异,但是左侧海马旁回、左侧岛叶、双侧额上回以及右后内侧额叶皮质CBF减低,并且术后天数与右后内侧额叶皮质、双侧额上回的CBF呈正相关。**结论** 尽管乳腺癌患者术后没有出现认知功能的降低,但麻醉手术仍会导致多发脑区血流量减低。而右后内侧额叶皮质、双侧额上回的异常脑血流灌注随术后时间进展可以出现改善。

【关键词】 乳腺癌; 手术; 麻醉;
术后认知功能障碍

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 陕西省重点研发计划(2019SF-209);
陕西省咸阳市重点研发计划
(L2022ZDYFSF026);
秦都区科技计划(2021QJKJ-021);
中陕核工业集团有限公司科技
攻关项目(61230302)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.08.004

Cerebral Blood Flow Changes in Breast Cancer Patients without Significant Postoperative Cognitive Dysfunction*

LIU Tong-hui¹, ZHANG Hua-wen^{1,*}, BAI GUO-dong², LI Peng¹, LI Guo-qiang¹, NING Long¹,
ZHANG Shao-hua³.

1.Department of Medical Imaging, NO.215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xianyang
712000, Shaanxi Province, China

2.Department of Surgical Oncology, NO.215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xianyang
712000, Shaanxi Province, China

3.Department of Medical Imaging, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang 712000,
Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the changes of cerebral blood flow (CBF) in breast cancer patients after surgery by using pseudo continuous artery spin labeling (PCASL) technique, and to study the changes of cognitive function in breast cancer patients after surgery by using Neuropsychology scale. **Methods** Twenty-seven patients with invasive ductal carcinoma of the breast who underwent surgery and 33 healthy volunteers matched for age and education were selected. All subjects were assessed with the Neuropsychology scale and the whole brain CBF and T1 high-resolution structural image data were collected. General data, Neuropsychology scale scores and correlation analysis were analyzed by SPSS 19.0 software, and magnetic resonance data were analyzed by SPM-8 software. **Results** Compared with the healthy control group, the patients with breast cancer after surgery had no significant difference in age, education years and Neuropsychology scale scores, but the CBF in the left parahippocampal gyrus, left insular lobe, bilateral superior frontal gyrus and right posterior-medial frontal cortex decreased, and the course of disease after surgery was positively correlated with the CBF in the right posterior-medial frontal cortex and bilateral superior frontal gyrus. **Conclusion** Although the cognitive function of breast cancer patients does not decrease after surgery, anesthesia surgery still leads to multiple brain blood flow reduction. The abnormal cerebral blood flow perfusion in the right posterior-medial frontal cortex and bilateral superior frontal gyrus improved with time, suggesting that the pathological process is reversible.

Keywords: Breast Cancer; Surgery; Anesthesia; Postoperative Cognitive Dysfunction

乳腺癌已经成为了女性最常见的恶性肿瘤^[1]。随着医疗技术水平的不断提高,乳腺癌的治疗效果也越来越好,5年总体生存率可达90%^[2]。外科手术在乳腺癌的治疗过程中至关重要,可以有效清除主病灶和局部转移灶。但是,有研究发现一部分乳腺癌患者在接受手术后会记忆、注意力、理解力的降低以及睡眠节律障碍等,这种异常改变称之为术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD),一般发生在术后数周^[3-5]。

目前,POCD的发病机制仍不完全清楚。随着神经影像的发展,人们试图从影像学的角度探索POCD的神经机制。先前的研究发现,麻醉和手术会导致大脑血流灌注发生改变,从而导致大脑血氧供需失衡^[3]。动物实验也证实了接受麻醉手术的小鼠会出现大脑血流灌注异常^[6]。基于此,本研究采用磁共振伪连续动脉自旋标记(pseudo-continuous arterial spin labeling, PCASL)技术从神经影像的角度探索乳腺癌患者术后脑血流量(cerebral blood flow, CBF)改变,同时采用多种神经心理学量表研究接受手术的乳腺癌患者认知功能。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2019年6月至2021年10月在我院肿瘤外科收治的乳腺癌患者27例作为患者组,所有受试者在全身麻醉下进行了乳腺癌改良根治手术,术后病理类型均为乳腺浸润性导管癌。同期在社会上招募年龄、受教育程度相匹配的健康志愿者33名作为健康对照组。本研究经院伦理委员会审批,所有受试者均签署知情同意书。

患者组在手术麻醉诱导开始前10~15min内,使用右美托咪定以0.5μg/kg的剂量持续静脉泵注。在麻醉诱导期,使用盐酸戊二醛0.5mg、咪达唑仑0.04mg/kg、地塞米松10mg、舒芬太尼0.3μg/kg以及罗库溴铵0.6mg/kg进行麻醉诱导。在全麻维持期,持续使用右美托咪定0.2~0.7μg/kg/h和瑞芬太尼2μg/kg/h静脉泵注,期间并且持续吸入5%的七氟烷和75%的氧气。在手术结束后的麻醉苏醒期,使用新斯的明0.04mg/kg、阿托品0.02mg/kg和氟马西尼0.5mg进行苏醒。在术后平均26.37±5.22天对患者进行数据采集。

纳入标准: 年龄小于60岁; 右利手; 未绝经; 受教育年限大于6年。排除标准: 颅内有机质性病变(如脑出血、脑梗死等); 有视觉、听觉、智力及语言等障碍; 有高血压史; 具有磁共振禁忌证。

1.2 研究方法

1.2.1 神经心理学评估 对两组受试者进行相同的神经心理学评估,神经心理学量表包

【第一作者】 刘同辉,男,主治医师,主要研究方向:神经影像学方向。E-mail: tonghui111@163.com

【通讯作者】 张华文,男,主任医师,主要研究方向:神经影像学方向。E-mail: 1579226281@qq.com

括：(1)听觉词语测试-华山版(auditory verbal learning test-HuaShan version, AVLT-H)：包括即刻回忆、短时延迟回忆、长时延迟回忆以及词语再认，主要评估受试者的记忆和注意功能。(2)蒙特利尔认知量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)：可以快速、综合评价受试者认知状况，主要评估记忆、注意、执行、语言、抽象、视觉空间、计算以及定向等能力。(3)数字广度测试(digit span test, DST)：包括数字正背任务(forward digit span, FDS)和数字倒背任务(backward digit span, BDS)，主要测试受试者的工作记忆和注意功能。

1.2.2 磁共振扫描 对两组受试者进行相同的磁共振序列扫描，使用GE Discovery MR 750 3.0T磁共振扫描仪，配合其配套的八通道头颈联合线圈进行数据采集，嘱受试者平卧、闭眼、保持清醒。采用T₂液体衰减反转恢复(T₂ fluid attenuated inversion recovery, T₂-FLAIR)序列对颅内器质性病变进行筛查。对无明显颅内器质性病变的受试者进行T1高分辨结构像扫描，扫描参数为：TR=8.2ms，TE=3.2ms，FA=15°，FOV=256mm×256mm，矩阵256×256，层厚=1mm，无间隔逐层扫描。最后进行PCASL序列扫描，扫描参数为：TR=4632ms，TE=10.5ms，FOV=240mm×240mm，NEX=3次，PLD=1525ms，层厚=4mm，无间隔逐层扫描。

1.2.3 图像预处理 首先，对所有受试者的高分辨率T1像以及CBF像进行格式转换，并检查图像质量。随后，采用SPM 8软件(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)和dpabi软件(<http://rfmri.org/dpabi>)对磁共振数据进行分析处理，处理步骤如下：(1)配准：将个体高分辨率T1像配准至CBF像；(2)将T1结构像映射到蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)

标准空间；(3)空间标准化：将CBF像映射在MNI标准空间，消除个体大脑间差异；(4)归一化：消除个体大脑内差异；(5)平滑：以8mm×8mm×8mm的平滑核对CBF图像进行高斯平滑，提高图像信噪比并使数据服从正态分布。

1.2.4 统计分析 使用SPSS 19.0软件对人口统计学资料以及神经心理学量表数据进行正态性检验。服从正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示，采用双样本t检验进行统计分析。非正态分布的计量资料用M(IQR)表示，采用Mann-Whitney U检验进行统计分析。

使用SPM8软件对两组间的CBF像进行双样本t检验，该过程添加年龄和受教育年限作为协变量，采用高斯随机场(gaussian random field, GRF)理论对得到的组间差异结果进行校正，并对校正后的结果进行展示。

最后，提取患者组以差异脑区峰值坐标为中心、半径为6mm的球形区域CBF信号，与存在差异的神经心理学量表评分和乳腺癌患者术后天数进行Pearson相关性分析。

2 结果

2.1 一般资料及神经心理学量表评分结果 两组受试者年龄、受教育年限比较，差异无显著统计学意义(P均>0.05)，两组受试者各神经心理学量表(AVLT-H, MoCA, DST)评分间比较，差异亦无显著统计学意义(P均>0.05)，见表1。

2.2 CBF结果 健康对照组1例受试者由于磁共振图像质量不佳被剔除，其余两组受试者磁共振数据均纳入统计分析。与健康对照组相比，乳腺癌术后患者出现了多发脑区CBF降低，包括左侧额上回、左侧岛叶、左侧海马旁回、右侧额上回以及右后内侧额叶皮质(GRF校正，P<0.05)，见表2、图1。

表1 患者组与健康对照组人口统计学及神经心理学量表评分				
		组别	t/z	P
		对照组	患者组	
年龄(岁)		42.90±5.99	43.69±7.84	0.435 0.665 ^a
受教育年限(年)		10.27±2.90	8.92±3.41	-1.639 0.107 ^a
AVLT-H(分)	即刻回忆	21.76±4.41	22.31±5.73	0.362 0.719 ^a
	短时延迟记忆	7.97±1.91	8.70±2.51	1.256 0.214 ^a
	长时延迟记忆	7.45±2.39	8.31±2.75	1.274 0.208 ^a
	词语再认	12(1)	12(1)	-0.420 0.675 ^b
MoCA(分)		23.57±3.72	21.96±5.99	-1.269 0.210 ^a
DST(分)	FDS	6.94±1.08	6.84±2.27	-0.208 0.836 ^a
	BDS	4.36±1.19	4.46±1.58	0.271 0.787 ^a

注：^a表示患者组与对照组相比，采用的是双样本t检验，^b表示患者组与健康对照组相比采用的是Mann-Whitney U检验。

表2 乳腺癌患者手术后与健康对照组相比CBF存在差异的脑区						
序号	脑区名称	体素数量	峰值坐标			t值
			X	Y	Z	
Cluster 1	左侧海马旁回	156	-21	6	24	-4.524
	左侧岛叶		-30	9	-6	-4.342
Cluster 2	左侧额上回	149	-18	18	63	-4.437
	右后内侧额叶皮质		15	12	69	-4.490
	右侧额上回		15	36	60	-4.415

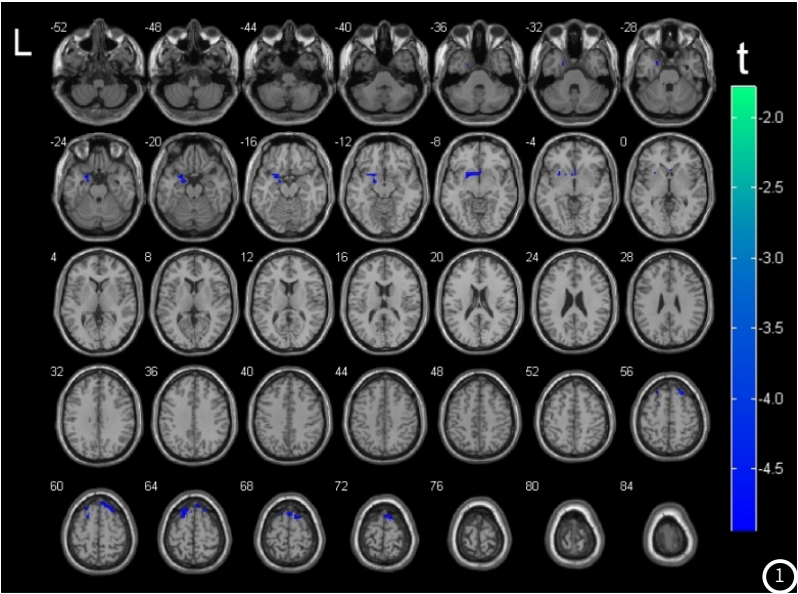


图1 乳腺癌患者手术后与健康对照组相比CBF存在差异的脑区，冷色区域代表乳腺癌手术患者相较健康对照组CBF减低的脑区。

2.3 相关性分析结果 Pearson相关分析发现,乳腺癌患者术后天数分别与右侧额上回($r=0.633$, $P<0.001$)、右后内侧额叶皮质

($r=0.427$, $P=0.026$)以及左额上回($r=0.522$, $P=0.005$)的CBF信号呈正相关(图2),与左侧岛叶、左侧海马旁回CBF信号无显著相关性。

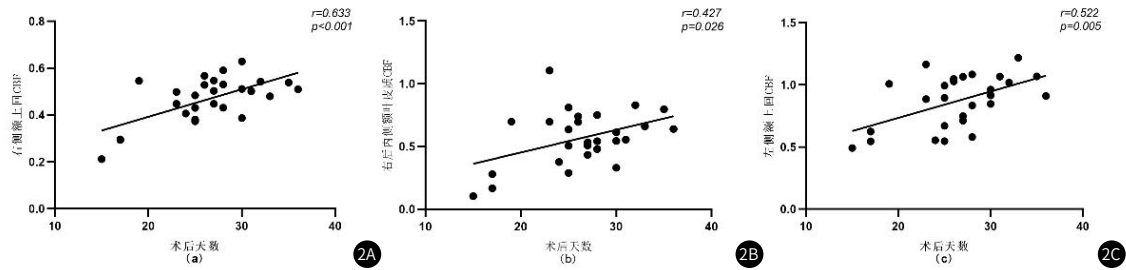


图2A-图2C (2A) 右侧额上回CBF信号与术后天数相关性分析; (2B) 右后内侧额叶皮质CBF信号与术后天数相关性分析; (2C) 左侧额上回CBF与术后天数相关性分析。

3 讨论

3.1 乳腺癌患者术后CBF结果分析 本研究通过研究接受外科手术的乳腺癌患者发现,乳腺癌患者在手术后会出现左侧海马旁回、左侧岛叶、双侧额上回、右后内侧额叶皮质CBF降低,而这些脑区在认知领域起着至关重要的作用。海马旁回的主要功能包括视觉空间处理、情景记忆、情景关联、空间工作记忆以及长期记忆^[7]。额上回属于辅助运动区,同样也参与了工作记忆,并且在任务学习中发挥着重要作用^[8]。后内侧额叶皮质在强化学习任务中起着关键作用,参与了各种社会和非社会环境中的学习^[9]。岛叶参与多种大脑功能,如情绪、感觉运动处理、疼痛以及注意力^[10]。这些区域的CBF降低可能是由以下几种因素所致:首先,麻醉用药七氟烷被证明了可以引起CBF减低^[11]。其次,术中缺氧同样会引起CBF的降低,在缺氧状态下会产生活性氧以及活性氮等物质,这些物质会造成大脑皮质的损伤^[12]。最后,外科手术引起的全身应激反应会影响脑灌注压,当灌注压处于生理范围之外时,会使机体的自我调节机制失效,进而引起CBF异常^[13]。

对心脏术后患者的研究发现,术后6周左右大脑中动脉供血区域的CBF增高,该区域的CBF增加与运动和精神运动速度改善相关^[14]。但是对接受了减肥手术的肥胖患者研究却发现,患者在手术前、后CBF没有明显改变^[15]。动物实验发现,不同的麻醉方案也会导致大脑CBF变化存在一定的差别^[6]。上述研究表明了不同疾病、不同麻醉方案所引起的大脑灌注以及认知功能的改变也不尽相同。

3.2 乳腺癌患者术后神经心理学量表结果分析 先前的研究表明,乳腺癌患者在接受外科手术后会出现主观认知功能降低^[16]。还有学者采用神经心理学量表研究发现,乳腺癌患者手术后会出现注意功能的下降^[5]。但是,本研究并未发现乳腺癌患者术后认知功能改变,这可能是由于以下几种原因:第一,研究已经证实POCD发生率与年龄显著相关,在老年患者中更为常见^[17],而本研究所纳入的受试者年龄相对较轻,因此可能不易观察到认知功能改变。第二,本研究采用了更为客观的神经心理学量表进行认知评估,而先前许多研究采用了主观自评问卷调查,有证据表明主观自评问卷观测到的认知功能降低往往比神经心理学量表观测到的更严重^[18]。第三,术中麻醉用药右美托咪定被证实了可能降低POCD的发生率,该药物可以改善七氟烷诱导的认知障碍^[19],在术后认知功能保护和脑缺血神经保护方面有着积极作用^[20]。因此,在上述一种或多种因素作用下,使得乳腺癌患者术后认知功能降低不明显。

3.3 相关性分析结果分析 我们的相关性分析结果显示,右后内侧额叶皮质及双侧额上回CBF信号与术后天数呈正相关,说明这些CBF异常减低的脑区会随着时间推移会出现改善,提示手术及麻醉过程对这些脑区灌注的影响是可逆的。而左侧海马旁回、岛叶的CBF与术后病天数无明显相关性,这可能是由于我们术后病程相对较短,同时术后疼痛以及消极情绪在短期内也会持续存在,而这些因素亦可能会影响脑灌注。

3.4 局限性与展望 本研究仍存一些不足:第一,样本量较少,因此在今后研究中应该扩大样本量,并且进行多中心数据采集。第二,我们在实验中没有采集疼痛、焦虑和抑郁相关量表,无法明确岛叶CBF的降低是否与这些因素相关,在今后研究中需要增加情绪相关的神经心理学量表。

综上所述,尽管乳腺癌患者术后没有出现明显认知功能的降低,但仍会出现多发脑区血流量减低,而右后内侧额叶皮质、双侧额上回的异常脑血流灌注随时间进展出现改善,提示了该病理生理过程是可逆的。

参考文献

- [1] 饶德利,邱晓明,朱燕莉. DCE-MRI定量参数在乳腺癌分期及预后评估中的应用观察[J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22(4): 89-91.
- [2] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (concord-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [3] Sato C, Sekiguchi A, Kawai M, et al. Postoperative structural brain changes and cognitive dysfunction in patients with breast cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0140655.
- [4] 沈岑,姚巧林. 不同麻醉深度下老年患者术后认知障碍发生情况及颅脑MRI改变分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(2): 41-43.
- [5] 赵立果,陈桂玲. 心脏瓣膜病合并慢性心力衰竭患者瓣膜置换术后认知功能障碍现状及影响因素分析[J]. 罕见疾病杂志, 2024, 31(4): 42-44.
- [6] Munting L P, Derieppe M P P, Suidgeest E, et al. Influence of different isoflurane anesthesia protocols on murine cerebral hemodynamics measured with pseudo-continuous arterial spin labeling[J]. NMR Biomed, 2019, 32(8): e4105.
- [7] Aminoff E M, Kveraga K, Bar M. The role of the parahippocampal cortex in cognition[J]. Trends Cogn Sci, 2013, 17(8): 379-390.
- [8] Briggs R G, Khan A B, Chakraborty A R, et al. Anatomy and white matter connections of the superior frontal gyrus[J]. Clin Anat, 2020, 33(6): 823-832.
- [9] Wake S J, Aoki R, Nakahara K, et al. Elucidating the role of the posterior medial frontal cortex in social conflict processing[J]. Neuropsychologia, 2019, 132: 107124.
- [10] Uddin L Q, Nomi J S, Hebert-Seropian B, et al. Structure and function of the human insula[J]. J Clin Neurophysiol, 2017, 34(4): 300-306.
- [11] 周骏洁, 张超, 杨鑫鑫, 等. 七氟烷对衰老模型大鼠认知功能的影响及机制初探[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(01): 74-79.
- [12] Lu Y, Chen L, Ye J, et al. Surgery/anesthesia disturbs mitochondrial fission/fusion dynamics in the brain of aged mice with postoperative delirium[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(1): 844-865.
- [13] Berger M, Nadler J W, Browndyke J, et al. Postoperative cognitive dysfunction: minding the gaps in our knowledge of a common postoperative complication in the elderly[J]. Anesthesiol Clin, 2015, 33(3): 517-550.
- [14] Smith P J, Browndyke J N, Monge A, et al. Longitudinal changes in regional cerebral perfusion and cognition after cardiac operation[J]. Ann Thorac Surg, 2019, 107(1): 112-118.
- [15] Saindane A M, Drane D L, Singh A, et al. Neuroimaging correlates of cognitive changes after bariatric surgery[J]. Surg Obes Relat Dis, 2020, 16(1): 119-127.
- [16] Bai X, Zheng J, Zhang B, et al. Cognitive dysfunction and neurophysiologic mechanism of breast cancer patients undergoing chemotherapy based on resting state functional magnetic resonance imaging[J]. World Neurosurg, 2021, 149: 406-412.
- [17] Feinkohl I. Post-operative cognitive impairment: a cognitive epidemiology perspective[J]. J Intell, 2022, 10(1): 1-9.
- [18] Hutchinson A D, Hosking J R, Kichenadasse G, et al. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review[J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38(7): 926-934.
- [19] Zhou Q, Xie D, Chen T, et al. The effects of dexmedetomidine on the cognitive function of mild cognitive impairment (mci) rats[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(12): 667.
- [20] Wang W, Ma Y, Liu Y, et al. Effects of dexmedetomidine anesthesia on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients[J]. ACS Chem Neurosci, 2022, 13(15): 2309-2314.

(收稿日期: 2023-09-24)

(校对编辑: 韩敏求)