

## 脑肿瘤患者术后认知功能障碍

王雅宁，阳天睿，马文斌

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经外科，北京 100730

通信作者：马文斌 电话：010-69152530，E-mail：mawb2001@hotmail.com

**【摘要】**随着对脑肿瘤治疗方案研究的日益深入以及患者对生存质量要求的不断提高，作为术后常见并发症之一，术后认知功能障碍逐渐受到临床关注。目前认为，包括炎症因子、活性氧、高迁移率族蛋白B1等在内的细胞因子表达异常是其发生的分子机制。由于认知功能的抽象性，为了更好地对术后认知功能障碍进行评定，临床设计了一系列量表，但不同患者如何选用适宜的量表尚无定论。关于术后认知功能障碍的治疗，主要包括药物治疗和非药物治疗，但目前尚处于研究的初级阶段，缺乏临床指南。本文对脑肿瘤患者术后认知功能障碍的原因、分子机制、评估方式以及治疗方案进行了总结，以期为临床提供借鉴。

**【关键词】**脑肿瘤；手术；认知功能障碍；并发症

**【中图分类号】**R739.41   **【文献标志码】**A   **【文章编号】**1674-9081(2021)01-0099-06

**DOI:** 10.12290/xhyzz.20190082

## Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients with Brain Tumor

WANG Ya-ning, YANG Tian-rui, MA Wen-bin

Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: MA Wen-bin Tel: 86-10-69152530, E-mail: mawb2001@hotmail.com

**【Abstract】**With the continuous in-depth research on the treatment of brain tumors and the continuous improvement in patients' requirement of quality of life, as one of common postoperative complications, postoperative cognitive dysfunction (POCD) has gradually attracted more attention. It is currently believed that abnormal expression of cytokines, including inflammatory factors, reactive oxygen species, and high mobility group protein B1, are the molecular mechanism of POCD. Due to the abstractness of cognitive function, in order to better evaluate POCD, a series of scales have been designed clinically. However, how to choose the appropriate approach for different patients is still inconclusive. The treatment of POCD includes drug therapy and non-drug therapy, which is still in the preliminary stage of research and lacks clinical guidelines. This article summarizes the epidemiology, etiology, mechanism, evaluation methods, and treatment options of POCD in patients with brain tumors.

**【Key words】**brain tumor; operation; cognitive dysfunction; complication

**Funding:** The Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-2-001); Tsinghua University-Peking Union Medical College Hospital Initiative Scientific Research Program (2019ZLH101)

*Med J PUMCH*, 2021, 12(1):99-104

基金项目：中国医学科学院医学与健康科技创新工程（2016-I2M-2-001）；清华大学-北京协和医院合作专项项目（2019ZLH101）

引用本文：王雅宁，阳天睿，马文斌. 脑肿瘤患者术后认知功能障碍 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (1): 99- 104. doi: 10.12290/xhyzz.20190082.

脑肿瘤可分为原发性与继发性，前者发病率为 22.52/100 万<sup>[1]</sup>，后者在恶性肿瘤发病率 736.2/100 万的基础上，其中 0.82%~28.2% 的患者会发生颅内转移<sup>[2]</sup>。目前，脑肿瘤仍采用手术为主的综合治疗，其预后已得到不同程度的改善，但仍不可避免地出现手术相关并发症。认知功能障碍是常见的脑肿瘤术后并发症之一，可显著影响患者生活质量，其发生与肿瘤直接作用和/或全麻切除手术相关。本文主要对脑肿瘤患者术后认知功能障碍（postoperative cognitive dysfunction，POCD）的原因、分子机制、评估方式以及治疗方案进行梳理和总结。

## 1 原因

### 1.1 肿瘤因素

认知功能损伤是脑肿瘤进展过程中的常见并发症，脑肿瘤本身可通过多种途径损伤神经功能，如随肿瘤体积的增大，其会压迫正常脑组织，从而影响大脑功能；当肿瘤体积增大至一定程度或向脑室系统扩散时，可能导致颅内压增高，引起认知功能异常。通常情况下，肿瘤的体积越大，对认知功能的影响也越大<sup>[3]</sup>。肿瘤还可通过异位分泌激素来影响机体内分泌平衡，导致癫痫或神经联络纤维破坏，引起认知功能障碍。不同部位的脑肿瘤会导致不同的认知损伤，如位于语言功能区的肿瘤常导致语言及执行力相关障碍，位于颞叶和额叶的肿瘤会影响命名能力，额叶肿瘤还会引起注意力减退，岛叶肿瘤会影响命名能力并轻度影响记忆力等<sup>[4]</sup>。目前位于大脑左右半球的肿瘤对认知功能影响的差异尚存争议。有研究认为影响认知水平的肿瘤多位于大脑右半球<sup>[5]</sup>，亦有研究显示肿瘤位于左/右半球对认知功能的影响无显著性差异<sup>[6]</sup>。生长速度方面，通常认为肿瘤生长速度快的患者认知功能障碍较为严重。关于肿瘤级别，患高级别脑恶性肿瘤患者的认知功能障碍程度通常较低级别脑肿瘤的患者更严重<sup>[3]</sup>。

肿瘤所致的认知功能障碍通常在术前已存在，且是较多患者就诊的原因。尽管术后肿瘤被切除，肿瘤对认知功能的损伤仍会持续一段时间，需纳入 POCD 的考虑范畴。

### 1.2 手术因素

颅脑手术也会导致认知功能的改变，术中脑组织的切除、操作不当引起的脑组织或神经损伤均可能增加 POCD 发生风险。出现 POCD 的脑肿瘤患者通常记忆力、注意力及执行能力等方面受较大影响。一项纳

入 59 例世界卫生组织（World Health Organization，WHO）分级为 I ~ III 级弥漫性胶质瘤患者的研究发现，42% 的患者术后认知功能下降，其中 17% 出现多个领域认知功能下降，最常受影响的是注意力（17%）及信息加工速度（15%）<sup>[5]</sup>。

此外，全麻手术本身也会影响患者的认知功能。研究表明，全麻手术会增加 POCD 的发生风险<sup>[7]</sup>。ISPOCD1 研究中入选 1218 例全麻手术患者参与 POCD 相关调查，60 岁以上患者中，25.8% 在术后 1 周出现 POCD，9.9% 在术后 3 个月新发 POCD<sup>[8]</sup>。急性 POCD 多出现在手术后至出院期间，且多数患者可在术后 3~6 个月内自然消退，但持续性 POCD 可导致患者在术后数月甚至数年内存在认知缺陷<sup>[8-9]</sup>。有研究表示，POCD 对患者的死亡风险具有一定的预测作用，出院时存在 POCD 的患者术后 3 个月内死亡风险显著增加 ( $HR = 1.63$ , 95% CI: 1.11~2.38,  $P = 0.01$ )<sup>[10]</sup>。综上，脑肿瘤患者发生 POCD 较为普遍，其可能影响患者预后。

## 2 分子机制

目前认为 POCD 的发生可能与多种分子相关，如炎症因子白细胞介素（interleukin, IL）-1、IL-6、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α），高迁移率族蛋白 B1（high mobility group protein B1, HMGB1）、S100β 蛋白、活性氧、神经递质谷氨酸等。

### 2.1 炎症因子

在多种手术后，外周血炎症因子水平与认知功能障碍程度呈正相关，其中以 IL-6 的相关性最为显著，TNF-α 亦有一定相关性<sup>[11-12]</sup>。一项 Meta 分析<sup>[13]</sup>对非心脏手术患者的研究发现，术后外周血 S100β 水平升高与 POCD 密切相关。炎症因子引起 POCD 的可能原因：与术后颅外炎症招募外周血中巨噬细胞等炎症细胞类似，颅内手术造成的组织损伤可激活神经胶质细胞，主要包括小胶质细胞与星形胶质细胞。小胶质细胞是中枢神经系统常驻的免疫细胞，属于单核-巨噬细胞系统，可发挥与巨噬细胞相似的功能，术后炎症可使其激活并分泌 IL-1、IL-6、TNF-α 等炎症因子以及活性氧，引起脑组织炎症损伤和氧化损伤，导致 POCD。星形胶质细胞是中枢神经系统中数量最多的胶质细胞，其分泌的 S100β 蛋白在维持中枢神经系统环境稳态及调控炎症损伤相关通路中具有重要作用，低浓度 S100β 具有支持和营养神经的作用，但浓度升高则会介导神经毒性通路的活化并直接导致神

经损伤<sup>[14]</sup>，S100 $\beta$  升高也可促进小胶质细胞产生活性氧进而损伤脑神经<sup>[15]</sup>。

## 2.2 活性氧

活性氧的来源包括手术造成的组织损伤、伤口愈合、肿瘤及术后炎症反应等。中枢神经系统中的活性氧主要来自小胶质细胞，其可与炎症因子共同作用直接损伤神经细胞，也可通过破坏血管内皮细胞从而促进外周血中炎症细胞及炎症因子进入脑组织并造成组织损伤；还可通过增强 HMGB1 的功能，间接影响神经元功能<sup>[16]</sup>。

## 2.3 高迁移率族蛋白 B1

术后局部炎症因子聚集、活性氧浓度增高等可促进 HMGB1 表达，HMGB1 可反馈性地增强炎症反应，促进炎症信号传导通路的活化以及活性氧的释放。动物模型显示，单次使用 HMGB1 即可诱导小鼠出现 POCD，使用抗 HMGB1 抗体后，小鼠炎症因子水平下降，POCD 的程度明显缓解<sup>[17]</sup>，提示 HMGB1 在调节术后炎症反应致 POCD 的过程中发挥重要作用。

## 2.4 谷氨酸

尽管大脑的多数区域均与认知功能相关，但海马作为公认的学习、记忆主要功能区，在 POCD 的发生中起关键性作用。神经递质谷氨酸可调节海马神经元的谷氨酸受体水平及突触可塑性，从根本上影响学习、记忆等认知功能。TNF- $\alpha$  通过调节谷氨酸受体的数量从而抑制谷氨酸信号传导，保护神经功能。HMGB1 则通过增强谷氨酸信号传导加剧神经损伤与神经退化<sup>[12]</sup>。但有研究表明，在手术治疗的患者中，POCD 组与非 POCD 组 TNF- $\alpha$  水平并无显著差异，也有研究发现，TNF- $\alpha$  是慢性炎症反应的重要靶点，可能是介导神经功能损害的重要分子，但最终结论仍有待探究<sup>[13,18]</sup>。

因此，脑肿瘤术后，以小胶质细胞与星形胶质细胞为主的神经胶质细胞可分泌炎症因子及过量活性氧，通过调节神经细胞谷氨酸信号转导、突触可塑性等一系列通路，对神经细胞的功能造成损伤，最终表现为 POCD<sup>[12]</sup>。

## 3 评估方法

脑肿瘤患者的 POCD 常表现为注意力、记忆、执行功能和语言等多领域出现缺陷。认知功能障碍通常由术前与术后的对比可知，但目前尚无统一的评估方法。现有研究中，主要分为认知功能障碍筛查和专业的神经心理学测试。

## 3.1 认知功能障碍筛查

由于脑肿瘤患者的神志、体力状况受影响，对认知功能的评定配合度较差，因此，耗时较短的认知功能障碍筛查接受度更高。该类筛查主要包括简易精神状态评价量表（mini-mental state examination, MMSE）和蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment, MoCA）。

### 3.1.1 MMSE

MMSE 是 Folstein 于 1975 年研制，是目前影响力最大的标准化智力状态检查工具之一，可有效评估患者认知功能障碍程度，反映患者整体认知能力的偏差和障碍<sup>[19]</sup>。该量表主要对定向力、记忆力、计算力、语言能力、执行能力和视空间能力 6 个维度进行评估，总分 30 分，判定标准为文盲组 17 分、小学组 20 分、中学及以上组 26 分，低于上述界线分数为认知功能受损。目前，MMSE 广泛用于伴慢性疾病的老人群体认知能力的测定<sup>[20]</sup>。

### 3.1.2 MoCA

MoCA 量表来源于临床经验，并在 MMSE 的基础上形成，可更精确地评定轻度认知功能障碍<sup>[21]</sup>。该量表分为对视空间与执行能力、命名、记忆力、注意力、语言、抽象、延迟回忆等方面的评估，总分为 30 分，>25 分为正常，18~25 分为轻度认知功能障碍，10~17 分为中度认知功能障碍，<10 分为重度认知功能障碍。其中，若受试者受教育年限小于 12 年，则可在总测试结果上加 1 分。该量表目前多应用于初诊为帕金森病患者的轻度认知功能障碍及痴呆症状的筛查<sup>[22]</sup>。

上述量表应用广泛，且评估所需时间短，对脑肿瘤患者 POCD 的评定可行性较高<sup>[23-24]</sup>。本中心对脑肿瘤患者 POCD 的评估中，在进行充分的文献调研的基础上亦选用了上述量表<sup>[25]</sup>，患者配合度高。但该量表亦存在一定局限性，如无法对单一认知功能障碍进行详细评价。因此，若需有针对性对某一维度认知功能障碍进行评估，则应选择更加专业的神经心理学测试。

## 3.2 专业的神经心理学测试

专业的神经心理学测试能对包括学习、记忆、认知加工速度和执行功能等各个方面进行详细评估，主要评估工具包括评估注意力的数字警觉测试（digital vigilance test, DVT）、连线测验（trail making test, TMT），评估流畅性的控制语言联想测验（controlled oral word association, COWA）、图形流畅性测试（figural fluency test, FFT）以及评估记忆力的 Rey-Osterrieth 复杂图形测试（Rey-Osterrieth complex figure test, RCF）、霍普金斯语言学习测验（Hopkins verbal

learning test, HVLT) 等。这些评估手段能更加有针对性地评估患者各个维度的认知功能，帮助临床工作者对 POCD 产生全面、详细、精准的认识。虽然部分研究采用此方法对脑肿瘤患者认知功能进行测定<sup>[26-27]</sup>，但因耗时较长，且需患者有极高的配合度，其临床应用受限。

## 4 治疗

目前对于脑肿瘤患者手术及其他针对性治疗(包括放疗和化疗)后导致的 POCD，尚缺乏公认有效的标准治疗方案，所有针对脑肿瘤患者认知功能损伤的治疗均处于研究的起步阶段。

### 4.1 非药物治疗

非药物治疗主要是指认知康复锻炼。Gehring 等<sup>[28]</sup>对认知康复锻炼的内容进行了总结，其主要包括 5 种方式：(1) 改变环境，从而使患者减少对认知能力的依赖；(2) 指导患者使用外部辅助工具和技术，弥补其认知功能缺陷；(3) 进行专业的训练，使其形成内部策略，帮助患者保持专注、增强记忆力；(4) 在专业人员的指导下反复训练某一领域的认知能力，通过“重复刺激”达到训练效果；(5) 针对神经功能、认知功能缺陷以及这些缺陷对患者日常生活造成的影响进行心理辅导和教育。

认知康复锻炼在脑肿瘤患者中的应用取得了较为满意的效果。Hassler 等<sup>[29]</sup>对 11 例高级别胶质瘤患者(WHO 分级Ⅳ 级 6 例、Ⅲ 级 5 例)进行认知康复锻炼的研究，结果发现对高级别胶质瘤患者进行每周 1 次的集体性神经认知训练是可行的，可使患者记忆力和注意力得到明显提高。一项多中心随机对照研究<sup>[30]</sup>纳入了行手术治疗后出现 POCD 的 140 例胶质瘤患者(WHO 分级Ⅱ 级 117 例、Ⅲ 级 23 例)，并随机分为研究组( $n=70$ ) 和对照组( $n=70$ )。研究组进行认知康复锻炼，内容主要包括记忆力、注意力和执行能力的训练，对照组接受常规治疗。结果显示，研究组训练结束即刻时的自我认知功能及主观感受能力均优于对照组，而注意力和言语记忆能力等客观测验结果与对照组无明显差异；但训练结束后 6 个月再次进行评定，研究组患者的注意力和言语记忆能力均明显优于对照组。这一结果提示认知康复锻炼对改善脑肿瘤患者的 POCD 具有积极作用。

### 4.2 药物治疗

对于 POCD 的治疗，尚缺乏公认有效的治疗药物，目前应用较多的主要分为三类，即中枢神经系统

兴奋类药物、乙酰胆碱酯酶抑制剂类药物和 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂类药物。

#### 4.2.1 中枢神经系统兴奋类药物

该类药物以哌甲酯和阿莫达非尼为代表。哌甲酯是一种温和的中枢神经系统兴奋剂，可引起多巴胺和去甲肾上腺素释放增多，从而产生中枢神经系统兴奋作用，且该药物可被小肠上段快速吸收，并迅速穿透血脑屏障，这一特性为其发挥良好效果奠定了基础。目前哌甲酯已被批准用于治疗注意力缺陷障碍和嗜睡症<sup>[31]</sup>。阿莫达非尼是一种多巴胺受体拮抗剂和多巴胺再摄取抑制剂，其作为一种中枢神经系统兴奋类药物目前已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗嗜睡症、睡眠呼吸暂停综合征和由于工作性质引起的过度嗜睡<sup>[32]</sup>。虽然从药物作用机制出发，上述两种药物可能会对脑肿瘤患者认知功能障碍有一定的治疗效果，但临床研究结果显示，其对脑肿瘤患者认知功能的改善，包括记忆力和执行能力并未产生显著效果<sup>[31-32]</sup>。或许未来随着研究的进一步深入，可以发掘其更高的价值。

#### 4.2.2 乙酰胆碱酯酶抑制剂类药物

该类药物以多奈哌齐最具代表性。作为一种乙酰胆碱酯酶抑制剂，其能够可逆性地抑制乙酰胆碱酯酶活性，且具有对乙酰胆碱酯酶选择性强，耐受性好的特点，已证实对中、重度阿尔茨海默症患者认知功能改善有效<sup>[33-34]</sup>，同时还可改善帕金森、多发性硬化、创伤性脑损伤以及健康成年人的认知功能<sup>[35]</sup>。而基于影像学的研究结果显示，多奈哌齐的使用可增加认知相关脑区的血流灌注<sup>[36]</sup>。

针对多奈哌齐治疗脑肿瘤患者合并的认知功能损伤，目前已进行了一系列研究，且取得了可喜成果。Shaw 等<sup>[37]</sup>在 24 例经手术确诊后行放疗治疗的脑肿瘤患者中进行了一项Ⅱ期单臂临床研究，比较了多奈哌齐用药 24 周后患者认知功能变化，结果发现治疗 24 周后，患者的注意力、言语记忆/流畅性、图形记忆等能力均得到了显著改善( $P<0.05$ )。该团队在此研究基础上进一步扩大样本量，并开展了Ⅲ期随机对照研究<sup>[38]</sup>。该研究对 156 例脑肿瘤患者进行随机分组并比较了应用多奈哌齐和安慰剂的患者在给药 24 周后认知功能的差异，结果显示两组综合认知功能并无明显区别，但多奈哌齐组患者在记忆力、运动速度和灵活性方面较安慰剂组明显改善。因此，多奈哌齐可能是治疗脑肿瘤患者认知功能障碍很有前景的一种药物，尤其是对特定认知功能障碍的治疗，这对

未来该药物的应用方向起到了重要提示作用。

#### 4.2.3 NMDA 受体拮抗剂类药物

NMDA 受体是神经元中主要的兴奋性神经递质——谷氨酸激活的受体之一，其参与学习和记忆过程<sup>[39]</sup>，异常刺激 NMDA 可导致兴奋性毒性，因此阻断 NMDA 受体的异常兴奋可保护神经元免受兴奋性毒性的损伤。在患者认知功能层面，该类药物多作为保护性预防用药，其典型代表为盐酸美金刚<sup>[40-41]</sup>。目前针对盐酸美金刚的神经保护作用亦开展了一系列临床研究。Brown 等<sup>[42]</sup>进行的一项随机双盲对照试验纳入 149 例脑转移瘤患者，比较了盐酸美金刚治疗 24 周的患者与使用相同周期安慰剂的患者之间认知功能的差异，结果发现盐酸美金刚治疗组在执行能力 ( $P=0.008$ )、信息加工速度 ( $P=0.0137$ ) 和延迟记忆 ( $P=0.0149$ ) 方面的能力均优于安慰剂组。然而该研究纳入的患者并不包括行手术治疗者，因此该研究中患者的认知功能障碍多是由肿瘤本身或其他针对性治疗手段导致。考虑到该药物的作用机制，其可能对 POCD 亦起缓解作用，但需大规模随机对照试验进行验证。

除上述药物外，还包括一些新兴治疗手段，如环氧酶-2 抑制剂、他汀类药物，镇静药物如优托咪定，局麻药物如利多卡因等，但均处于初期研究阶段。

## 5 小结与展望

虽然针对脑肿瘤治疗的相关研究不断更新，新兴治疗手段也在不断发展，但脑肿瘤，尤其是恶性程度高的脑肿瘤患者的预后仍极不理想。有学者认为，针对恶性脑肿瘤患者 POCD 的治疗缺乏必要性。然而，随着患者对生活质量要求的不断提高，POCD 得到了越来越多的关注。目前针对脑肿瘤患者 POCD 的研究尚不完善，诊断和治疗均处于临床研究阶段，缺乏统一的标准和指南指导。因此，对认知功能障碍评估方法的明确和统一，对 POCD 分子机制及治疗的进一步深入探讨将成为未来研究的方向和目标。

**作者贡献：**王雅宁进行文章结构构思，查阅文献并撰写论文；阳天睿参与论文撰写；马文斌明确论文方向并指导论文修改。

**利益冲突：**无

## 参 考 文 献

[1] Jiang T, Mao Y, Ma W, et al. CGCG clinical practice

guidelines for the management of adult diffuse gliomas [J]. Cancer Lett, 2016, 375: 263-273.

- [2] Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study [J]. Neuro Oncol, 2017, 19: 1511-1521.
- [3] Kayl AE, Meyers CA. Does brain tumor histology influence cognitive function? [J]. Neuro Oncol, 2003, 5: 255-260.
- [4] Sato D, Visch-Brink E, Dirven C, Vincent A. Glioma surgery in eloquent areas: can we preserve cognition? [J]. Acta Neurochirurgica, 2015, 158: 35-50.
- [5] Hendriks EJ, Habets EJJ, Taphoorn MJB, et al. Linking late cognitive outcome with glioma surgery location using resection cavity maps [J]. Hum Brain Mapp, 2018, 39: 2064-2074.
- [6] Flechl B, Sax C, Ackerl M, et al. The course of quality of life and neurocognition in newly diagnosed patients with glioblastoma [J]. Radiother Oncol, 2017, 125: 228-233.
- [7] Silverstein JH. Cognition, anesthesia, and surgery [J]. Int Anesthesiol Clin, 2014, 52: 42-57.
- [8] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study [J]. Lancet, 1998, 351: 857-861.
- [9] Steinmetz J, Rasmussen LS. Anesthesia and the risk of dementia in the elderly [J]. Presse Med, 2018, 47: e45-e51.
- [10] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, et al. Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction [J]. Anesthesiology, 2009, 110: 548-555.
- [11] Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, et al. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery [J]. J Anesth, 2011, 25: 1-9.
- [12] Skvarc DR, Berk M, Byrne LK, et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: An exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 84: 116-133.
- [13] Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis [J]. PLoS One, 2013, 8: e79624.
- [14] Donato R, Heizmann CW. S100B Protein in the Nervous System and Cardiovascular Apparatus in Normal and Pathological Conditions [J]. Cardiovasc Psychiatry Neurol, 2010, 2010: 929712.
- [15] Adami C, Bianchi R, Pula G, Donato R. S100B-stimulated NO production by BV-2 microglia is independent of RAGE transducing activity but dependent on RAGE extracellular domain [J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1742: 169-177.
- [16] Harmon D, Eustace N, Ghori K, et al. Plasma concentrations of nitric oxide products and cognitive dysfunction following coronary artery bypass surgery [J]. Eur J Anaesthesiol, 2005, 22: 269-276.

- [17] Vacas S, Degos V, Tracey KJ, et al. High-mobility group box 1 protein initiates postoperative cognitive decline by engaging bone marrow-derived macrophages [J]. *Anesthesiology*, 2014, 120: 1160-1167.
- [18] Li YC, Xi CH, An YF, et al. Perioperative inflammatory response and protein S-100beta concentrations-relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56: 595-600.
- [19] Hansson L, Lithell H, Skoog I, et al. Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): baseline characteristics [J]. *Blood Press*, 2000, 9: 146-151.
- [20] Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) [J]. *Am J Hypertens*, 2005, 18: 1052-1059.
- [21] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53: 695-699.
- [22] Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2009, 73: 1738-1745.
- [23] Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-mental state examination [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 2519-2524.
- [24] Rambeau A, Beauplet B, Laviee H, et al. Prospective comparison of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Mini Mental State Examination (MMSE) in geriatric oncology [J]. *J Geriatr Oncol*, 2019, 10: 235-240.
- [25] 马文斌, 王裕, 王樑, 等. 中国老年胶质瘤患者术前评估专家共识(2019) [J]. 协和医学杂志, 2019, 10: 326-335.
- [25] Ma WB, Wang Y, Wang L, et al. Expert Consensus on the Preoperative Geriatric Assessments of Elderly Patients with Glioma (2019) [J]. *Xie He Yi Xue Za Zhi*, 2019, 10: 326-335.
- [26] Bommakanti K, Somayajula S, Suvarna A, et al. Pre-operative and post-operative cognitive deficits in patients with supratentorial meningiomas [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 143: 150-158.
- [27] Hoffermann M, Bruckmann L, Mahdy Ali K, et al. Pre-and postoperative neurocognitive deficits in brain tumor patients assessed by a computer based screening test [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 36: 31-36.
- [28] Gehring K, Aaronson NK, Taphoorn MJ, et al. Interventions for cognitive deficits in patients with a brain tumor: an update [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, 10: 1779-1795.
- [29] Hassler MR, Elandt K, Preusser M, et al. Neurocognitive training in patients with high-grade glioma: a pilot study [J]. *J Neurooncol*, 2010, 97: 109-115.
- [30] Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3712-3722.
- [31] Butler JM Jr, Case LD, Atkins J, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69: 1496-1501.
- [32] Page BR, Shaw EG, Lu L, et al. Phase II double-blind placebo-controlled randomized study of armodafinil for brain radiation-induced fatigue [J]. *Neurooncology*, 2015, 17: 1393-1401.
- [33] Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6: Cd001190.
- [34] Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease [J]. *New Engl J Med*, 2012, 366: 893-903.
- [35] Grön G, Kirstein M, Thielscher A, et al. Cholinergic enhancement of episodic memory in healthy young adults [J]. *Psychopharmacology*, 2005, 182: 170-179.
- [36] Ceravolo R, Volterrani D, Tognoni G, et al. Cerebral perfusional effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2004, 27: 166-170.
- [37] Shaw EG, Rosdhal R, D'Agostino RB Jr, et al. Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 1415-1420.
- [38] Rapp SR, Case LD, Peiffer A, et al. Donepezil for Irradiated Brain Tumor Survivors: A Phase III Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 1653-1659.
- [39] Danysz W, Parsons CG, Karcz-Kubicha M, et al. GlycineB antagonists as potential therapeutic agents. Previous hopes and present reality [J]. *Amino Acids*, 1998, 14: 235-239.
- [40] Chen HS, Pellegrini JW, Aggarwal SK, et al. Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity [J]. *J Neurosci*, 1992, 12: 4427-4436.
- [41] Chen HS, Lipton SA. Mechanism of memantine block of NMDA-activated channels in rat retinal ganglion cells: uncompetitive antagonism [J]. *J physiol*, 1997, 499: 27-46.
- [42] Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Neurooncology*, 2013, 15: 1429-1437.

(收稿: 2019-05-05 录用: 2019-06-20)

(本文编辑: 董 哲)