

· 临床研究 ·

## 育龄女性全子宫切除对认知影响的回顾性研究

王艳<sup>1</sup>, 汤丽丽<sup>2</sup>, 史曼<sup>3</sup>, 任慕兰<sup>1</sup>, 沈杨<sup>1\*</sup><sup>1</sup>东南大学附属中大医院妇产科, 江苏 南京 210009; <sup>2</sup>南京市江宁医院妇产科, 江苏 南京 211100; <sup>3</sup>东南大学医学院, 江苏 南京 210009

**[摘要]** 目的:探讨育龄女性全子宫切除对认知功能的影响。方法:收集2007年1月—2016年12月东南大学附属中大医院妇科因子宫非恶性疾病行全子宫切除的未绝经女性患者,设为全子宫切除组;同期行单纯子宫肌瘤剔除的患者设为对照组。匹配相关因素后,纳入全子宫切除组296例,对照组305例。2017—2018年随访1次,进行认知功能评估[简易智能精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)及蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)]和绝经相关症状评估[改良Kupperman绝经指数(Kupperman menopausal index, KMI)]。结果:MMSE评分显示,全子宫切除组有3例存在认知功能障碍,对照组未发现,差异无统计学意义( $P=0.119$ );MoCA评分显示,全子宫切除组有7例、对照组有1例存在认知功能障碍,差异存在统计学意义( $P=0.035$ )。在认知功能正常者中,全子宫切除组的认知错误发生率高于对照组( $P < 0.05$ )。KMI评分显示,全子宫切除组绝经症状的发生率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。结论:育龄期行全子宫切除的女性远期存在认知功能下降,可能与卵巢功能下降有关。

**[关键词]** 认知功能;全子宫切除;育龄期;绝经**[中图分类号]** R713.4**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2021)01-098-05**doi:** 10.7655/NYDXBNS20210118

## A retrospective study on the impact of total hysterectomy on cognition in women of reproductive age

WANG Yan<sup>1</sup>, TANG Lili<sup>2</sup>, SHI Man<sup>3</sup>, REN Mulan<sup>1</sup>, SHEN Yang<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Nanjing Jiangning Hospital, Nanjing 211100; <sup>3</sup>School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the impact of total hysterectomy on cognitive function in women of reproductive age. **Methods:** Premenopausal women who underwent total hysterectomy for non-malignant diseases from January 2007 to December 2016 in the Department of Gynecology, Zhongda Hospital Southeast University were collected as the total hysterectomy group ( $n=296$ ), while subjects who underwent myomectomy at the same time were collected as control group ( $n=305$ ). One follow-up questionnaire survey including mini-mental state examination (MMSE), Montreal cognitive assessment (MoCA) and Kupperman menopause index (KMI) was conducted from 2017 to 2018. **Results:** MMSE score showed that 3 subjects in the total hysterectomy group were found cognitive dysfunction, while no subject was found cognitive dysfunction in the control group. The difference was not statistically significant ( $P=0.119$ ). MoCA score showed that 7 subjects in the total hysterectomy group and 1 subject in the control group were found cognitive dysfunction during follow-up, and the difference was statistically significant ( $P=0.035$ ). Among those women with normal cognitive function, the incidence of cognitive errors in the total hysterectomy group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). KMI score showed that the incidence of menopausal symptoms in the total hysterectomy group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.001$ ). **Conclusion:** Cognitive function declines in long-term period in women of reproductive age who undergo total hysterectomy, which may be related to ovarian function decline.

**[Key words]** cognitive function; total hysterectomy; reproductive age; menopause

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(01):098-102]

**[基金项目]** 江苏省妇幼健康科研项目(F201665);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX17\_0064);南京市医学科技发展一般性课题(YKK16284)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: shenyang0924@sina.cn

全子宫切除术是妇科较为成熟安全的一种术式。子宫肌瘤、子宫腺肌病是妇科疾病中发病率较高的良性肿瘤<sup>[1]</sup>,因子宫肌瘤、子宫腺肌病行全子宫切除的现象曾盛行一时。传统观念认为子宫仅是孕育生命和月经来潮的器官,当育龄期女性无生育要求时行全子宫切除对健康无显著影响。近年来,全子宫切除引起的一些远期并发症已引起大家的关注。在2015年由欧洲人类生殖及胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)发表的关于卵巢早衰的国际指南中提到,间接证据表明在自然绝经前因良性病行子宫切除术或不伴卵巢切除增加了痴呆风险,这种风险似乎随着手术时的年龄减低而增加,但尚缺乏直接证据<sup>[2]</sup>。患者自然绝经前行全子宫切除是否会引起认知功能的减退、增加痴呆的风险,目前这方面的国内外研究仍然十分匮乏。

本研究随访了2007年1月—2016年12月于东南大学附属中大医院妇科因子宫非恶性病变行全子宫切除的育龄期女性术后认知功能的变化,探讨育龄期行全子宫切除术对女性认知功能的影响。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集2007年1月—2016年12月于东南大学附属中大医院妇科因子宫非恶性疾病行全子宫切除的育龄期女性患者,设为全子宫切除组;同期行单纯子宫肌瘤剔除的育龄期女性患者设为对照组。纳入标准:①手术时年龄35~50岁,未绝经,有性生活史;②因非恶性疾病行全子宫切除术或子宫肌瘤剔除术,术中未同时进行卵巢手术;③知情同意自愿参加本研究。排除标准:①无法配合完成调查者;②有卵巢早衰及相关家族疾病史;③恶性肿瘤疾病史;④既往有神经精神疾病、脑外伤、脑卒中史、中毒等已明确对认知功能有明显影响者;⑤既往有附件手术史如双侧/单侧卵巢囊肿剥除、双侧/单侧输卵管造口/切除、双侧/单侧卵巢切除等;⑥存在先天生殖道发育异常者如双子宫、特纳综合征等;⑦既往有子宫动脉栓塞、异位妊娠手术史、瘢痕妊娠者;⑧应用化疗药物如环磷酰胺、顺铂、氨甲喋呤等治疗者;⑨合并甲状腺功能减退、甲状腺机能亢进、多囊卵巢综合征、高泌乳素血症、席汉氏综合征等内分泌相关疾病者。2017—2018年对纳入研究的妇女进行1次随访。本研究经东南大学附属中大医院伦理委员会批准(伦理审查批号:2016ZD-

KYSB137)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 认知功能评估

随访时通过简易智能状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)及蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评估现阶段的认知功能。MMSE结果评定如下:满分为30分,根据受教育程度不同评定标准不同,文盲 $\leq 17$ 分判定为有认知功能障碍,小学文化 $\leq 20$ 分判定为有认知功能障碍,中学及以上文化 $\leq 24$ 分判定为有认知功能障碍<sup>[3]</sup>。MoCA结果评定如下:满分为30分, $\geq 26$ 分为正常, $< 26$ 分者为认知功能障碍,其中 $18 \sim < 26$ 分为轻度认知功能障碍, $10 \sim < 18$ 分为中度认知功能障碍, $< 10$ 分为重度认知功能障碍,分值评定与受教育年限有关,若受试者受教育年限 $\leq 12$ 年,结果可加1分,但总分不能超过30分<sup>[4]</sup>。

#### 1.2.2 绝经相关症状评估

随访时通过改良的Kupperman绝经指数(Kupperman menopausal index, KMI)评估现阶段的绝经相关症状:总分63分, $< 6$ 分为正常, $6 \sim 15$ 分为轻度, $16 \sim 30$ 分为中度, $\geq 31$ 分为重度<sup>[5]</sup>。

### 1.3 统计学方法

所有数据录入EXCEL表,整理研究对象的一般情况特征及量表评分,计算相应的构成比及率,数据进行卡方检验或Fisher确切概率检验。计量资料利用Shapiro-Wilk方法进行正态性检验,均呈非正态分布,用中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,进行非参数Mann-Whitney  $U$ 检验。应用SPSS 24.0进行数据分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

初步纳入研究的妇女共930例,全子宫切除组402例,对照组528例。考虑到手术方式、多次手术、激素类药物、长期服用保健品等可能对认知功能的影响,在后续分析时剔除了相关病例。最终纳入分析的患者共601例,全子宫切除组296例,对照组305例。全子宫切除组及对照组患者的手术时年龄、职业、教育程度、居住地区、婚姻状况、随访时年龄及术后年限比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1);按手术时年龄 $36 \sim 40$ 岁、 $> 40 \sim 45$ 岁、 $> 45 \sim 60$ 岁分3层,发现两组患者不同年龄段手术时年龄、随访时年龄及术后年限差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ,表2)。

表1 两组调查对象的基本情况  
Table 1 Basic status of the two groups

特征变量	全子宫切除组(n=296)	对照组(n=305)	$\chi^2$ 值	P值
手术时年龄(岁)	47.0(42.0,49.0)	46.0(44.0,48.0)	—	0.366
随访时年龄(岁)	54.0(49.0,57.0)	53.0(50.0,56.0)	—	0.176
术后年限(年)	7.0(5.0,9.0)	7.0(4.0,9.0)	—	0.319
职业[n(%)]			3.838	0.573
工人	120(40.5)	125(41.0)		
农民	15(5.1)	13(4.3)		
服务行业	72(24.3)	88(28.9)		
医务	24(8.1)	16(5.2)		
科技文化	35(11.8)	30(9.8)		
无业	30(10.1)	33(10.8)		
教育程度[n(%)]			4.934	0.424
本科及以上	28(9.5)	31(10.2)		
大专	28(9.5)	32(10.5)		
中专	64(21.6)	50(16.4)		
高中	70(23.6)	62(20.3)		
初中	90(30.4)	110(36.1)		
小学	16(5.4)	20(6.6)		
居住地区[n(%)]			2.850	0.091
城市	213(72.0)	200(65.6)		
郊区	83(28.0)	105(34.4)		
婚姻状况[n(%)]			1.600	0.659
已婚	290(98.0)	301(98.7)		
未婚	1(0.3)	1(0.3)		
丧偶	1(0.3)	0(0.0)		
离异	4(1.4)	3(1.0)		

表2 按手术时年龄分层后的术后年限分析

Table 2 Postoperative periods were analyzed by age stratification at the time of operation [n(%)]

手术时年龄分层	全子宫切除组(n=296)	对照组(n=305)	P值
36~40岁			
例数	19	18	
手术时年龄(岁)	39.0(38.0,40.0)	39.5(39.0,40.0)	0.621
随访时年龄(岁)	42.0(42.0,47.0)	42.0(42.0,44.0)	0.838
术后年限(年)	3.0(2.0,8.0)	3.0(2.0,5.0)	0.552
>40~45岁			
例数	89	103	
手术时年龄(岁)	44.0(43.0,45.0)	44.0(43.0,45.0)	0.832
随访时年龄(岁)	49.0(47.0,52.0)	50.0(48.0,52.0)	0.352
术后年限(年)	7.0(4.0,8.0)	7.0(4.0,8.0)	0.378
>45~50岁			
例数	188	184	
手术时年龄(岁)	48.0(47.0,49.0)	48.0(47.0,49.0)	0.562
随访时年龄(岁)	56.0(54.0,58.0)	55.0(53.0,57.0)	0.077
术后年限(年)	8.0(7.0,9.0)	8.0(5.0,9.0)	0.177

2.2 认知功能

MMSE评分显示,随访时全子宫切除组有3例

(1.0%)存在认知功能障碍,对照组未发现认知功能障碍,差异无统计学意义(P=0.119)。MoCA评分显

示,随访时全子宫切除组有7例(2.4%)存在认知功能障碍,对照组1例(0.3%)存在认知功能障碍,差异存在统计学意义( $P=0.035$ )。MoCA评定的8例认知功能障碍者中包括了MMSE评定的3例认知功能障碍。按手术时年龄分层分析后发现,随访时存在认知功能障碍者,手术时年龄在 $>45\sim 50$ 岁之间,随访时年龄均大于55岁。

对MMSE及MoCA评估为认知功能正常者进行分析。MMSE评估下认知功能正常者中,全子宫切除组的认知错误发生率高于对照组(15.4% vs. 9.8%,  $P=0.042$ );MoCA评估下认知功能正常者中,全子宫切除组的认知错误发生率显著高于对照组(29.4% vs. 14.5%,  $P < 0.001$ ,表3)。认知错误主要集中在延迟回忆和记忆力方面。

表3 认知功能正常者分析

Table 3 The analysis of normal cognition

[n(%)]

分组	MMSE认知正常者			MoCA认知正常者		
	例数	满分	非满分	例数	满分	非满分
全子宫切除组	293	248(84.6)	45(15.4)	289	204(70.6)	85(29.4)
对照组	305	275(90.2)	30(9.8)	304	260(85.5)	44(14.5)
$\chi^2$ 值		4.155			19.423	
P值		0.042			<0.001	

### 2.3 绝经相关症状评估

KMI评分显示,随访时全子宫切除组绝经症状的发生率显著高于对照组,两组间差异有统计学意义( $P < 0.001$ ,表4)。按年龄分层后分析发现,手术时年龄 $>40\sim 45$ 岁、 $>45\sim 50$ 岁的患者在随访时绝经

症状的发生率全子宫切除组高于对照组,两组间差异有统计学意义( $P < 0.001$ ,  $P=0.01$ ,表4)。

### 3 讨论

本研究随访了2007年1月—2016年12月因非

表4 KMI量表按年龄分层分析结果

Table 4 The results of KMI stratification analysis according to age

[n(%)]

手术时 年龄	全子宫切除组(n=296)		对照组(n=305)		$\chi^2$ 值	P值
	绝经症状	无症状	绝经症状	无症状		
36~40岁	3(15.8)	16(84.2)	2(11.1)	16(88.9)	—	1.000
>40~45岁	34(38.2)	55(61.8)	11(10.7)	92(89.3)	20.155	<0.001
>45~50岁	16(8.5)	172(91.5)	4(2.2)	180(97.8)	7.340	0.010
合计	53(17.9)	243(82.1)	19(5.6)	288(94.4)	22.198	<0.001

恶性疾病行全子宫切除的育龄期女性,与同期行单纯子宫肌瘤剔除的育龄期女性对比,通过MMSE量表及MoCA量表评估观察了两组人群认知功能的变化。目前对于认知功能的评估主要以量表为主,常见的量表包括MoCA量表、MMSE量表、临床痴呆评定量表(clinical dementia rating scale, CDR)、韦氏成人智力量表(Wechsler intelligence scale, WAIS)等,其中MoCA量表及MMSE量表是应用最广泛的认知功能筛查量表。MoCA量表涵盖视空间和执行能力、注意能力、命名能力、记忆能力、语言流畅能力、抽象思维力和定向力7个方面。MMSE量表涵盖定向力、注意力、计算力、记忆力及语言能力5个方面。MoCA量表与MMSE量表在内容上有部分重叠,但并不完全相同,MoCA量表在广度、深度方面均具有一定优势。研究表明MoCA量表在认知功

能障碍的评估上,较MMSE量表具有更高的敏感性<sup>[6]</sup>。本研究同时运用MoCA量表和MMSE量表评估认知功能,以期缩小主观因素所致的偏倚。

本研究发现,育龄期全子宫切除患者认知功能障碍的发生率高于单纯子宫肌瘤剔除患者;即便在认知功能正常者中,全子宫切除患者认知错误的发生率仍高于对照组,集中表现在延迟回忆和记忆力方面。认知功能的影响因素包括年龄、性别、血管因素、遗传因素、环境因素、不良生活方式、受教育程度、不良生活事件、精神创伤和工作压力<sup>[7-9]</sup>。本研究在纳入研究对象时已排除了有神经精神疾病、脑外伤、脑卒中史、中毒等已明确对认知功能有明显影响的样本,两组之间匹配了手术时年龄、随访时年龄、职业、教育程度、居住地区、婚姻状况、术后年限等因素,保证了两组间认知功能的可比性,使

研究结果更为可靠。本研究亦发现,运用MoCA量表评定为认知功能障碍的患者有8例,显著多于MMSE量表评定的3例患者,MoCA量表显示出了更高的敏感性,这与既往文献报道一致。

两组间认知功能的差异提示全子宫切除对远期的认知功能存在不良影响。自然绝经前行全子宫切除是否会引致认知功能的减退,这方面的直接证据较少。推测可能与全子宫切除术后卵巢功能的下降有关。我们前期进行的Meta分析显示,育龄期女性行全子宫切除,术后1年存在卵巢功能的下降<sup>[10]</sup>。育龄期全子宫切除术后卵巢功能下降的主要原因可能与子宫动脉上行支参与卵巢的血液供应,切除子宫后卵巢血供受到影响有关。另外,子宫分泌的酶与激素可提高卵巢对垂体促性腺激素的敏感性<sup>[11-13]</sup>,全子宫切除后相应的功能被破坏且手术造成的盆腔粘连均可能影响卵巢功能。雌激素是卵巢分泌的最重要的性激素之一。已有较多研究表明,女性雌激素的变化会影响认知功能<sup>[14-16]</sup>。本研究通过KMI量表调查发现全子宫切除组患者术后的更年期症状更明显。这与我们的预期一致,也佐证了全子宫切除术后患者卵巢功能发生了变化。

按手术时年龄分层分析后发现,随访时存在绝经症状的患者以手术时年龄在>40~45岁之间的发生率最高,这与随访时该部分患者的平均年龄近50岁有关,均处于围绝经期,但全子宫切除组显著高于对照组,提示全子宫切除组卵巢功能的下降更明显。随访时存在认知功能障碍者手术时年龄均在>45~50岁之间,随访时年龄均大于55岁,提示全子宫切除后患者认知功能的变化是一个远期的影响,年龄是影响认知功能的一个重要因素,且认知功能是否表现出异常与年龄密切相关。

本研究是回顾性研究,存在一定的不足之处。第一,无法获得患者手术前的认知功能和更年期相关症状评分。第二,因本研究的随访时间限制,行全子宫切除时年龄与发生认知功能减退的关系,尚不能从本文得出结论,仍需更长时间的随访。

综上所述,育龄期女性行全子宫切除后存在远期认知功能减退,这可能与全子宫切除术后卵巢功能下降有关。因此,临床上应严格把握育龄期女性全子宫切除术的手术指征。

#### [参考文献]

[1] 张慧英,薛凤霞. 子宫肌瘤的分型及临床决策[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2019,35(8):857-860  
[2] EUROPEAN SOCIETY FOR HUMAN REPRODUCTION

AND EMBRYOLOGY (ESHRE) GUIDELINE GROUP ON POI, WEBBER L, DAVIES M, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod,2016,31(5):926-937  
[3] 李雪艳,代杰,赵沙沙,等. 简易认知量表在门诊快速识别轻度认知障碍患者中的价值[J]. 中国老年学杂志,2019,39(5):1128-1130  
[4] 刘忠玲,朱香玲,李安民. 北京版蒙特利尔认知评估量表在白银市地区筛查轻度认知功能障碍的分界值[J]. 中国老年学杂志,2019,39(17):4271-4274  
[5] 金勤,黄铖,花琪,等. 更年期门诊妇女绝经综合征与抑郁症状相关性的初步研究[J]. 中华生殖与避孕杂志,2018,38(6):441-447  
[6] 陈阳,于德华,杨蓉,等. 国内外认知功能障碍常用筛查量表及其社区应用[J]. 中国全科医学,2018,21(12):1392-1396  
[7] 肖慧欣,林诗竹,林祺,等. 老年人认知功能障碍及其影响因素[J]. 中国老年学杂志,2017,37(10):2549-2551  
[8] 张本峥,张蒙,任怡稚,等. 消退素D1通过影响小胶质细胞代谢抑制神经炎症改善阿尔茨海默病认知功能[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(5):629-635  
[9] 缪伟锋,俞向荣,吴一平,等. 颈动脉支架成形术对颈内动脉狭窄患者认知功能的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(2):218-221  
[10] 汤丽丽,王艳,林奇志,等. 全子宫切除对育龄期女性卵巢功能影响的meta分析[J]. 东南大学学报(医学版),2019,38(4):612-617  
[11] GUO H,ZHANG X,DONG R, et al. Integrated analysis of long noncoding RNAs and mRNAs reveals their potential roles in the pathogenesis of uterine leiomyomas[J]. Oncotarget,2014,5(18):8625-8636  
[12] OLIVA E. Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations[J]. Int J Gynecol Pathol,2014,33(4):374-384  
[13] ZOU Y,LIU F Y,LIU H, et al. Frequent Pole1 p.S297F mutation in Chinese patients with ovarian endometrioid carcinoma[J]. Mutat Res,2014,761:49-52  
[14] 王艳,王丽平,任慕兰. 早发性卵巢功能不全对神经功能影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(3):251-255  
[15] 王丽平,刘晓燕,王艳,等. 雌激素补充治疗时机对绝经模型大鼠认知功能影响的研究[J]. 实用妇产科杂志,2015,31(6):448-452  
[16] 刘晓燕,王丽平,彭丹红,等. 雌激素补充时机对绝经模型大鼠空间学习能力和记忆力的影响[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(1):42-47

[收稿日期] 2019-12-27