doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.009

View this article at: https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.009

搏动灌注体外循环技术对心脏手术患者术后早期认知功能的影响

许程晨, 杭东元, 顾达民, 张科, 张梦澄

(江苏大学附属官兴医院麻醉科, 江苏 官兴 214200)

「摘 要] 目的:分析搏动灌注与非搏动灌注对心脏手术患者术后早期认知功能的影响。方法:选择2020年 6月至2021年12月江苏大学附属宜兴医院收治的62例心脏手术患者为研究对象,使用随机数字 表法将其分为搏动灌注(pulsatile perfusion, PP)组与非搏动灌注(non-pulsatile perfusion, NPP) 组,每组31例。NPP组行NPP体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB), PP组行搏动灌注,分别 于术前1 d(T0)、术后3 d(T1)、术后7 d(T2)对患者行简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分;采用Z计分法对患者的术后认知功能障碍(post-operative cognitive dysfunction, POCD)进行判定, 计算2组POCD发生率。此外, 记录并比较2组患者基线资料、手术 中相关资料以及术后相关事件。结果: PP组CPB中尿量及ICU中尿量均高于NPP组, 而停循环期间 乳酸值、术后呼吸机使用时间、ICU滞留时间均低于NPP组,差异均有统计学意义(均P<0.05)。在 术后认知功能方面,在T1、T2期间,2组患者各测试项目评分组内比较,差异均有统计学意义(均 P<0.05)。在T1期间, PP组在词汇联想及循迹连线时间方面均明显高于NPP组(均P<0.05); 在T2期 间,PP组与NPP组在各测试项目上的差异均无统计学意义(均P>0.05);2组术后早期POCD水平差 异无统计学意义(P>0.05)。结论:搏动灌注CPB技术虽不能改善心脏手术术后患者早期认知功能, 但存在潜在的器官保护作用,且缩短了ICU滞留时间,值得临床应用。

[关键词] 术后认知;搏动灌注;体外循环

Effect of pulsatile perfusion cardiopulmonary bypass on early postoperative cognitive function of patients undergoing cardiac surgery

XU Chengchen, HANG Dongyuan, GU Damin, ZHANG Ke, ZHANG Mengcheng

(Department of Anesthesiology, Affiliated Yixing Hospital of Jiangsu University, Yixing Jiangsu 214200, China)

Abstract

Objective: To analyze the effect of pulsatile perfusion and non-pulsatile perfusion on early postoperative cognitive function in patients undergoing cardiac surgery. **Methods:** A total of 62 patients undergoing cardiac surgery at our hospital from June 2020 to December 2021 were selected as the study subjects, and they were divided into

收稿日期 (Date of reception): 2022-02-27

通信作者 (Corresponding author): 杭东元, Email: staff315@yxph.com

基金项目 (Foundation item): 江苏大学临床医学科技发展基金 (JLY2021040)。This work was supported by the Clinical Medical Science and Technology Development Fund of Jiangsu University, China (JLY2021040).

a non-pulsatile perfusion (NPP) group and a pulsatile perfusion (PP) group by random number table method, with 31 patients in each group. NPP group received non-pulsatile perfusion maintenance with cardiopulmonary bypass, and the experimental group received pulsatile perfusion maintenance. Mini-Mental State Examination (MMSE) scores were performed 1 day before surgery (T0), 3 days after surgery (T1), and 7 days after surgery (T2), respectively. Z-score method was used to determine the post-operative cognitive dysfunction (POCD) of patients and calculate the incidence of POCD between the 2 groups. In addition, baseline data, operative data and postoperative events of patients in the 2 groups were recorded and compared. Results: The urine volume in cardiopulmonary bypass and ICU of the experimental group were higher than those of NPP group, while the lactic acid value, postoperative ventilator use time and ICU stay time were lower than those of NPP group, and the differences were statistically significant (P<0.05). In terms of postoperative cognitive function, during the period of T1 and T2, intra-group comparisons showed statistically significant differences in the scores of each test item between the 2 groups (P<0.05). During T1, PP group had significantly higher lexical association and tracking time than NPP group (P<0.05). During T2, there was no significant difference between PP group and NPP group in all test items (P>0.05). There was no significant difference in POCD level between the 2 groups in the early postoperative period (P>0.05). Conclusion: Pulsatile perfusion cardiopulmonary bypass cannot improve the early cognitive function of patients after cardiac surgery, but it has potential organ protection effect and can shorten the ICU stay time, which is worthy of clinical application.

Keywords post-operative cognition; pulsatile perfusion; extracorporeal circulation

外科手术的选择与全身麻醉的应用均可引起诸多并发症^[1-2]。其中,术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)被认为是围手术期的严重并发症之一^[3]。而接受心脏外科手术的患者是术后诱发POCD的高风险群体,这与体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)的使用密切相关^[4-5]。研究^[6]显示:CPB技术相关并发症本身是导致神经系统损伤的主要原因,例如缺血性栓塞、气体微栓塞以及相关炎症反应。目前,在心脏手术期间,引入搏动灌注(pulsatile perfusion, PP)技术可减少CPB对重要器官灌注和氧合所产生的不良影响^[7]。

本研在通过在CPB过程中采取PP与非博动灌注(non-pulsatile perfusion, NPP)2种不同的灌注模式,观察患者术后早期POCD的发生率,探索是否存在一种灌注模式能给患者神经功能的保护带来益处,从而为临床CPB技术的应用提供新的思路。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究已获得江苏大学附属宜兴医院医学伦理委员会批准通[审批号:伦审2021技011(新)],患者均签署书面知情同意书。选取2020年6月至2021年12月在江苏大学附属宜兴医院接受CPB支

持下的心脏手术的患者62例,年龄40~70岁。采用随机数字表法,将患者均分为搏动灌注组(PP组)与非搏动灌注组(NPP组)。纳人标准:择期行CPB支持下心脏手术,且术前美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为II~IV级的患者。排除标准:1)合并精神类疾病或患有严重痴呆;2)凝血功能障碍及有麻醉药物过敏史;3)体重过大需要离心泵灌注(>80 kg);4)近期出现重大危急病情或有过心脏手术病史;5)术前患者行简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分<23;6)急诊心脏手术患者(A型夹层、心脏破裂等)、住院期间接受二次心脏手术;7)血流动力学不稳定[去甲肾上腺素输注>0.20 μg/(kg·min)]、米力农输注或依赖起搏器。

1.2 方法

1)样本量计算:基于对接受CPB心脏手术的初步研究及查阅相关文献[8],使用NPP心脏手术的患者术后POCD发生率为70%。因此假设,当采用PP技术时,POCD发病率降低50%(预期35%)具有临床意义。功率分析建议每组招募28名患者,以提供80%的功效(β=0.2)和95%(α=0.05)的两侧置信区间。考虑到10%的潜在失访,样本量增加至62例患者(每组31例)。

- 2)随机化和盲法:使用计算机随机数生成器,将患者随机分配到PP组或NPP组。当患者到达手术室时,只有CPB医师从密封的信封中看到分组,患者对分组不知情。参与手术的CPB医师不参与术后评估,由未参与常规CPB且对分组分配不知情的另一位CPB住院医师进行随访和数据收集。
- 3) CPB灌注管理: CPB中心有详细的指南 来指导灌注。每个团队成员都严格遵守这些指 南,以尽量减少实验差异。遵循相关指南的合理 细节,根据患者需求和科室指南,使用勃脉力 A、氨甲环酸(100~1 000 mg/kg), 甲基泼尼松龙 (30~7 500 mg/kg)、抗生素和肝素进行预充。温 度管理因手术方式而异,采用顺行灌注del+Nido 停搏液来保护心肌。CPB灌注策略的目标:流量 2.4 L/(min·m²), 最低红细胞压积28%(PS1); 或 3.0 L/(min·m²)和最低红细胞压积25%(PS2)。根 据指南要求,平均动脉压根据患者体重指数进行 调节维持。抗凝治疗基于美敦力HMS Plus肝素剂 量反应, CPB前肝素使用最低剂量为300 U/kg。 激活凝血时间(activated clotting time, ACT)大 于480 s时启动CPB。CPB中维持个体化肝素浓 度和ACT>480 s。CPB后,使用肝素鱼精蛋白 滴定剂量来中和肝素。PP组在主动脉阻断期 间采用MAQUET型CPB机本身的滚压泵,通过 转速改变形成搏动血流,参数设置:基础流量 (20%~30%)、搏动周期开始点(20%~30%)与结 束点(70%~80%), 频率固定在75 次/min, 调节 参数直至桡动脉压力波形出现双峰波或明显的 单峰搏动波形[脉压差大于25 mmHg(1 mmHg= 0.133 kPa)]。NPP组全程采用平流灌注。2组患者均 采用α稳态方法管理血气, CPB停机后应用变温毯 或输液加温仪和循环水加热垫维持患者的体温。
- 4)数据采集。①患者基本资料、手术中相关资料(手术时间、CPB时间、主动脉阻断时间、PP时间占比、平均灌注压、输液量、CPB期间尿量及停循环期间乳酸值)、术后相关资料(术后呼吸机使用时间、ICU滞留时间、术后住院时间、ICU中尿量、手术前后尿素氮差及肌酐差)。②POCD数据:使用MMSE量表、韦氏成人智力量表(Wechsler Adult Intelligent Scale, WAIS)和韦氏记忆量表(Wechsler Memory Scale, WMS),在术前1d(T0)、术后3d(T1)、术后7d(T2)对患者围手术期认知功能进行评估。POCD诊断采用Z计分法;设立同期在院未接受手术的患者为评估NPP组。Z计分计算公式:Z=(X-XC)/SDXC。其中X为实验组术前与术后评分的变化值;XC为NPP组变化值

的均数; SDXC为NPP组变化值的标准差。当存在2项及以上分测验中Z计分≥1.96, 则判定患者出现了POCD。分测验项目共包括: MMSE量表、延迟回忆(delayed recall)、数字广度(digital span)、视觉再生(visual regeneration)、词汇联想(word association)、数字符号(digit symbol sub situation)及循迹连线(trail making)。测验项目均在安静的环境下实施,同时拒绝一切医疗或非医疗干扰。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计数资料以例数(%)表示,比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以均数±标准差(\overline{x} ±s)表示。不同时间点指标间的比较采用单因素方差分析,组间比较采用t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组一般资料比较

2组患者的性别、年龄、BMI、吸烟史、手术类型及基础疾病患病情况等一般资料情况比较, 差异无统计学意义(P>0.05, 表1)。

2.2 2 组术中、术后数据比较

2组手术时间、CPB时间、主动脉阻断时间、输液量及术后住院时间比较,差异均无统计学意义(均P>0.05)。PP组术后呼吸机使用时间及ICU滞留时间显著低于NPP组,差异均有统计学意义(均P<0.05)。PP组CPB中尿量及ICU中尿量显著高于NPP组,差异均有统计学意义(均P<0.05,表2)。

2.3 2 组术后认知功能的比较

在T0期间,2组患者各测试项目评分差异均无统计学意义(均P>0.05)。组内比较:在T1期间,2组患者MMSE评分、延迟回忆、数字广度(顺向与逆向)、视觉再生、词汇联想及数字符号替换评分较前均显著降低,循迹连线时间则显著升高(P<0.05)。在T2期间,2组患者MMSE评分、数字累加、数字广度(顺向与逆向)、视觉再生、词汇联想及数字符号替换评分较T0、T1显著升高(P<0.05)。组间比较:在T1期间,PP组在词汇联想及循迹连线时间方面均明显高于NPP组(P<0.05)。在T2期间,PP组与NPP组在各测试项目上的差异均无统计学意义(均P>0.05)。在T1、T2期间,PP组在POCD的发生率低于NPP组,差异无统计学意义(P>0.05;图1,表3)。

表12组一般情况比较(n=31)

Table 1 Comparison of general data between the 2 groups (n=31)

项目	PP组	NPP组	Р
性别/(男/女)/例	18/13	16/15	0.610
ASA分级(II/III)/例	18/13	16/15	0.610
年龄/岁	58 ± 7	59 ± 8	0.602
$BMI/(kg \cdot m^{-2})$	22 ± 4	21 ± 6	0.443
吸烟史(有/无)/例	19/12	20/11	0.793
手术类型/[例(%)]			
瓣膜手术	18 (58)	17 (55)	0.798
冠脉搭桥手术	11 (35)	13 (42)	0.602
大血管手术	2 (6)	1 (3)	1.000
基础疾病情况/[例(%)]			
糖尿病	3 (10)	5 (16)	0.707
高血压	11 (35)	12 (39)	0.793
高血脂	5 (16)	4 (13)	1.000

表22组术中和术后数据比较(n=31)

Table 2 Comparison of intraoperative and postoperative data between the 2 groups (n=31)

项目	PP组	NPP组	Р
术中			
手术时间/h	5.2 ± 1.4	5.6 ± 1.1	0.216
CPB时间/min	80.7 ± 28.1	80.8 ± 23.5	0.988
主动脉阻断/min	47.5 ± 12.6	46.5 ± 13.5	0.764
输液量/mL	$2\ 165.5 \pm 623.6$	$2\ 033.4 \pm 795.5$	0.470
CPB中尿量/mL	558.3 ± 307.9	386.6 ± 244.7	0.018
平均灌注压/mmHg	58.7 ± 9.2	60.3 ± 6.7	0.437
停循环期间乳酸/(mmol·L ⁻¹)	2.6 ± 0.8	3.2 ± 1.3	0.033
术后			
术后呼吸机使用时间/h	10.3 ± 7.4	14.2 ± 6.2	0.028
ICU滯留时间/h	52.8 ± 26.4	73.2 ± 28.8	0.005
术后住院时间/d	6.7 ± 1.7	7.4 ± 2.4	0.190
ICU中尿量/(mL·d ⁻¹)	655.6 ± 213.0	522.2 ± 230.7	0.021
手术前后尿素氮差/(mmol·L ⁻¹)	-0.5 ± 1.7	-0.6 ± 2.1	0.837
手术前后肌酐差/(μmol·L ⁻¹)	-1.54 ± 0.14	-1.53 ± 0.17	0.784

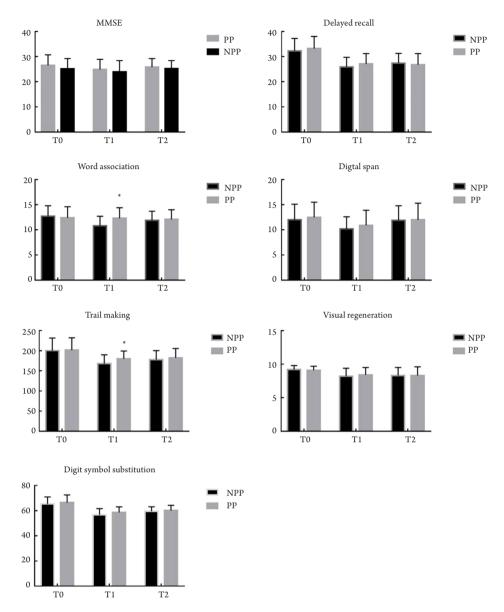


图12组患者各神经心理学测定评分比较

Figure 1 Comparison of neuropsychological scores between the 2 groups

与NPP组比较, *P<0.05。

Compared with NPP group, **P*<0.05.

表32组患者POCD发生情况比较(n=31)

Table 3 Comparison of POCD occurrence between the 2 groups (n=31)

组别	T1/[例(%)]	T2/[例(%)]
NPP组	15 (48)	11 (35)
PP组	13 (42)	10 (32)
P	0.61	0.788

3 讨论

心脏手术导致POCD的发生可能与脑灌注不足、微栓塞和神经损伤有关。在心脏外科手术中,神经损伤仍然是围手术期发病率和病死率的一个重要因素。研究^[9]证实: PP的应用具有模拟人体生理性的优点,能有效控制脑内血流的重新分布,降低脑血管阻力,从而维持脑血量的生理性分布,保持脑氧供的动态平衡,减少脑组织pH值

和CO₂张力的改变,从而有效减轻缺血引起的脑损伤。因此,本研究通过观察术后早期POCD的发生率及围手术期相关数据,探索PP较NPP是否有更好的神经保护作用。

据相关研究[10]报道:POCD的判定时间以术 后7 d和术后3个月为最佳,可以排除麻醉药的中枢 影响及重复测验中学习等因素的影响。由于本研 究是探究PP对早期认知功能的影响, 因此把研究 时间设定为术后3 d及7 d。本研究联合使用MMSE 量表和神经心理学测试(Neuropsychological Tests, NPT),通过8个测验项目对患者认知功能进行评 定。MMSE量表简单易行,测量时间较短,且可排 除情绪及神志异常等其他客观因素的影响,可靠 度较高,已成为目前临床上使用最广泛的认知筛 查量表之一。但单独使用MMSE量表过于简单,对 轻微的认知能力下降很难鉴别, 受基础病情及其 他麻醉药物代谢的影响也较大。因此, MMSE仅被 推荐入选患者的筛查[11]。NPT是目前公认的较为 可靠的认知功能评估方法,其通过多个领域多项 测试对患者的注意力、记忆力和信息处理能力等 进行全方位的评估。NPT在选择测试项目需综合 考虑敏感性、适应性、天花板效应和地板效应, 尽可能提高评估的整体准确度。因此,本研究选 择了延迟回忆、数字广度(顺向与逆向)、视觉再 生、词汇联想、数字符号及循迹连线这7组测验评 估认知功能。POCD目前还没有统一的诊断标准, 本研究采用国际术后认知研究小组推荐的"Z计分 法"对POCD进行诊断,有学者[12]比较了受教育 程度法、Z计分法和LSD法对POCD的诊断效果, 表明Z计分法更具合理性,可以较大程度地避免 POCD的漏诊。

本研究结果显示:心脏手术POCD发生率依然较高,T1期NPP vs PP为48% vs 42%,T2期NPP vs PP为35% vs 32%;PP组在词汇联想及循迹连线时间方面明显高于NPP组,通过Z计分法得出PP组在术后早期认知功能的发生例数上少于NPP组,但差异并无统计学意义。研究^[13]表明血乳酸水平与术后并发症发生率呈正相关。PP组血乳酸水平与术后并发症发生率呈正相关。PP组血乳酸水平在停循环期间明显低于NPP组。在停循环期间,乳酸均只来自于大脑代谢,乳酸水平即反映了脑代谢水平,从而进一步说明PP具有脑保护作用。但POCD发病存在多种假设,如表观遗传学说、基因学说、脑损伤学说及β淀粉样蛋白学说^[14]等,当前麻醉学领域POCD机制的主流学说是神经炎症反应学说。手术诱发的应激反应会引起外周系统性炎症,炎症因子通过破坏血脑屏障,并激活小胶质

细胞产生神经炎症的级联反应,从而释放大量炎性介质,使神经元细胞失活或树突、棘突功能障碍,最终导致POCD。尽管PP提供搏动血流可以改善停循环期间脑血流,并增加其流量水平的组织供氧,但搏动泵同时也增加了CPB管路的复杂性,增加了红细胞和血小板破坏的概率^[16],这可能是造成本研究PP组在早期认知功能上较NPP组并无优势的原因。

研究^[17]证明:NPP会增加肾素分泌,并导致肾内血流的再分配,这可能是由于在NPP过程中,肾平均动脉压降低,刺激了肾素的释放,加剧肾损伤,更易引起急性肾功能不全。因此,尽管在手术前后,PP组与NPP组的肌酐和尿素氮差异并无统计学意义,但在CPB期间及术后尿量这个指标上,PP组显著多于NPP组。

同时,在前并行及后并行期,搏动血流会产生额外的能量,改善肺毛细血管灌注,提供更多的含氧血量,可能对肺功能的保护产生积极影响。因此,在术后ICU呼吸机使用时间上,PP组患者明显低于NPP组患者,这与相关研究^[18]的结论符合。

本研究的局限性在于: 1)样本量的选择是通过前期研究计算得出,总体样本量相对偏少; 2)研究^[19]表明血清神经元特异性烯醇化酶、S-100β蛋白可作为监测老年全麻患者POCD的有效指标,对早期诊断POCD有帮助。受限于课题经费,未能对所有人选患者术后的认知功能进行术后生化指标的检测; 3)本研究仅针对早期认知功能,今后会持续追踪并探索PP是否会改善远期POCD。

综上,虽然CPB期间的PP能够更好地改善微循环,可能存在潜在的器官保护作用,从而减少ICU留置时间。但相较于NPP,PP并不能有效改善早期POCD的发生。

参考文献

- Rodés-Cabau J, DeBlois J, Bertrand OF, et al. Nonrandomized comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in octogenarians[J]. Circulation, 2008, 118(23): 2374-2381.
- Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery[J]. N Engl J Med, 2008, 358(12): 1229-1239.
- 3. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive

- dysfunction after major noncardiac surgery[J]. Anesthesiology, 2008, 108(1): 18-30.
- Harten van AE, Scheeren TW, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia [J]. Anaesthesia, 2012, 67(3): 280-293. 10.
- Boshes B, Priest WS, Yacorzynski GK, et al. The neurologic, psychiatric and psychological aspects of cardiac surgery[J]. Med Clin North Am, 1957, 41(1): 155-169.
- Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery[J]. N Engl J Med, 1996, 335(25): 1857-1863.
- Tovedal T, Thelin S, Lennmyr F. Cerebral oxygen saturation during pulsatile and non- pulsatile cardiopulmonary bypass in patients with carotid stenosis. Perfusion [J]. Lancet, 2016, 31(1): 72-77.
- Wang S, Haines N, Undar A. Hemodynamic energy delivery of the pulsatile flow in a simulated pediatric extracorporeal circuit[J]. ASAIO J, 2009, 55(1): 96-99.
- Newman S, Stygall J, Hirani S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review[J]. Anesthesiology, 2007, 106(3): 572-590.
- Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2010, 45(3): 275-289.
- 11. 方开云,何祥,朱焱,等. 三种评判标准对非心脏手术患者术后认 知功能障碍评估的比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2014(6): 564-567. FANG Kaiyun, HE Xiang, ZHU Yan, et al. Evaluation of cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery[J]. Journal of

本文引用: 许程晨, 杭东元, 顾达民, 张科, 张梦澄. 搏动灌注体外循环技术对心脏手术患者术后早期认知功能的影响[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(7): 1573-1579. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.009

Cite this article as: XU Chengchen, HANG Dongyuan, GU Damin, ZHANG Ke, ZHANG Mengcheng. Effect of pulsatile perfusion cardiopulmonary bypass on early postoperative cognitive function of patients undergoing cardiac surgery[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(7): 1573-1579. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.009

- Clinical Anesthesiology, 2014(6): 564-567.
- Nam MJ, Lim CH, Kim HJ, et al. A meta-analysis of renal function after adult cardiac surgery with pulsatile perfusion[J]. Artif Organs, 2015, 39(9): 788-794.
- Duval B, Besnard T, Mion S, et al. Intraoperative changes in blood lactate levels are associated with worse short-term out-comes after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. Perfusion, 2019, 34(8): 640-650.
- 14. Egea J, Buendia I, Parada E, et al. Anti-inflammatory role of microglial alpha7 nAChRs and its role in neuroprotection[J]. Biochem Pharmacol, 2015, 97(4): 463-472.
- Niu W, Li Q, Jiang R. Progress on the roles of glia in postoperative cognitive dysfunction [J]. J Biomed Eng, 2020, 37(4): 708-713.
- Murphy GS, Hessel EA 2nd, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach[J]. Anesth Analg, 2009, 108(5): 1394-1417.
- O'Neil MP, Fleming JC, Badhwar A, et al. Pulsatile versus nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass: microcirculatory and systemic effects[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(6): 2046-2053.
- 18. Engels GE, Dodonov M, Rakhorst G, et al. The effect of pulsatile cardiopulmonary bypass on lung function in elderly patients[J]. Int J Artif Organs, 2014, 37(9): 679-687.
- Lin X, Chen Y, Zhang P, Chen G, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people[J]. Exp Gerontol, 2020, 130: 110791.