

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.08.015

◇临床医学◇

抑郁情绪对肺癌病人化疗后认知功能的影响

李宜敏,余春华

作者单位:四川大学华西医院胸部肿瘤科,四川 成都 610041

通信作者:余春华,女,主任护师,研究方向为肿瘤护理,E-mail:724478785@qq.com

摘要:目的 探讨抑郁情绪对肺癌病人化疗后认知功能的影响。方法 对四川大学华西医院肿瘤科2017年1—5月期间收治的76例肺癌病人分别在化疗前后采用抑郁自评量表(SDS)和简易精神状态检查表(MMSE)、前瞻性记忆问卷(PM)、回顾性记忆问卷(RM)进行测试。化疗后根据SDS评分,将病人分为抑郁组(34例)、未抑郁组(42例),比较化疗前后抑郁评分及认知神经心理学特征的变化。结果 76例病人顺利完成化疗前后的测试。化疗前病人在SDS、MMSE、PM、RM得分分别是(36.34±7.11)分、(27.52±1.72)分、(18.78±4.24)分、(17.97±4.34)分,化疗后得分分别是(49.21±12.45)分、(26.01±1.78)分、(20.52±3.70)分、(19.50±2.70)分,差异有统计学意义($P<0.05$)。化疗后抑郁组病人在MMSE、PM、RM得分分别是(25.02±1.09)分、(21.56±3.01)分、(21.23±3.21)分,未抑郁组病人得分分别是(27.11±1.47)分、(19.32±4.05)分、(17.50±2.30)分,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 肺癌病人化疗后存在不同程度的认知障碍,且认知障碍与抑郁状态呈正相关。

关键词:肺肿瘤; 抑郁; 认知障碍; 抗肿瘤联合化疗方案/副作用

Effect of depression on chemotherapy-induced cognitive impairment of lung cancer patients

LI Yimin, YU Chunhua

Author Affiliation: Department of Chest Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of depression on chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI) of lung cancer patients. **Methods** A total of 76 lung cancer patients admitted to the Oncology Department of West China Hospital of Sichuan University from January to May 2017 were administered with self-rating depression scale (SDS), mini mental state examination (MMSE), prospective memory (PM) and retrospective memory (RM) questionnaires before and after chemotherapy. After chemotherapy, the patients were divided into the depressed group (34 cases) and the non depressed group (42 cases) according to the SDS. The cognitive test was conducted again, and the scores of depression and cognitive neuropsychological characteristics were compared before and after chemotherapy. **Results** A total of 76 lung cancer patients completed tests. The scores of SDS, MMSE, PM and RM before chemotherapy were (36.34±7.11), (27.52±1.72), (18.78±4.24) and (17.97±4.34), respectively, and the scores after chemotherapy were (49.21±12.45), (26.01±1.78), (20.52±3.70), and (19.50±2.70), respectively, with statistically significant differences ($P<0.05$). The scores of MMSE, PM and RM in the depressed group were (25.02±1.09), (21.56±3.01) and (21.23±3.21), respectively, and those in the non-depressed group were (27.11±1.47), (19.32±4.05) and (17.50±2.30), respectively, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** Lung cancer patients have different levels of cognitive impairment after chemotherapy, and cognitive impairment of patients is positively correlated with depression.

Key words: Lung neoplasms; Depression; Cognition disorders; Antineoplastic combined chemotherapy protocols/adverse effects

肺癌是我国常见的恶性肿瘤,目前其主要治疗手段仍是化疗。而化疗相关认知障碍(chemotherapy-induced cognitive impairment, CICI)是指在化疗过程中或化疗结束后病人所出现的定向力、记忆力、语言能力、信息处理能力等认知功能受损的情况^[1],是化疗后普遍存在的并发症之一^[2]。近年来化疗相关性认知功能障碍被认为是影响预后的重

要原因,严重影响着病人的生命质量^[3],已成为肿瘤心理学领域研究的热点问题^[4]。研究表明肺癌化疗结束后病人中抑郁的发生率为87.5%^[5]。抑郁情绪往往对肺癌病人的生活质量、治疗依从性产生消极影响,甚至缩短生存期,影响预后^[6]。研究显示乳腺癌化疗后合并抑郁病人存在总体认知及记忆功能下降^[7]。但目前抑郁情绪对肺癌病人的

CICI 是否有影响还鲜有报道。因此,本研究拟探讨肺癌病人 CICI 与抑郁情绪之间的关系,为制定针对性的措施减轻病人认知障碍、改善病人抑郁情绪、提高生活质量提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用方便抽样法,调查四川大学华西医院胸部肿瘤科 2017 年 1—5 月期间收治的 76 例肺癌病人。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

纳入标准:(1)病理学诊断、分期明确的肺癌病人;(2)进行标准方案的化疗。依托泊苷联合顺铂、紫杉醇联合顺铂、培美曲塞联合顺铂、吉西他滨联合顺铂、紫杉醇单药、培美曲塞单药 4~6 个周期,预计生存期在 3 个月以上;(3)未行脑部放疗,抑郁自评评分 < 53 分,精神状态得分 ≥ 26 分;(4)年龄 ≥ 18 岁;(5)具有小学及以上文化程度;(6)病人知情同意并自愿参与。

排除标准:(1)有听觉、视觉、语言等认知功能障碍者;(2)既往或现有神经系统或精神疾病病史者;(3)并发有颅内转移者;(4)有药物或酒精依赖史。

1.2 方法

1.2.1 研究工具 (1)一般情况调查表。包括病理分型、疾病分期、化疗方案、性别、年龄、受教育程度、身高、体质量、合并症等。

(2)简易精神状态量表(MMSE)。MMSE 量表是目前最常用的认知筛查量表,由 Folstein 编制完成^[8]。具有良好的信效度、易于开展^[9]。本研究采用的由李格等^[10]修订的中文版 MMSE 量表,主要评估内容包括记忆力、注意力、定向力、计算力、回忆能力、语言能力等。共 30 题,回答正确得 1 分,不知道或回答错误不得分。总分 ≥ 26 分则认为被试者认知正常,总分 < 26 分为被试者认知功能缺损,分数越高被试者的认知功能越好。内容效度为 0.85,总 Cronbach's α 系数为 0.82。

(3)前瞻性记忆问卷调查和回顾性记忆问卷调查(PRMQ)。PRMQ 是对记忆功能进行评估的问卷。PRMQ^[11]量表为自评量表,测量被试者前瞻性记忆、回顾记忆的受损情况。中文版的 PRMQ 问卷^[12],共 16 题,前 8 题为前瞻性记忆问卷(PM),后 8 题为回顾性记忆问卷(RM),每题评估被试者记忆受损的严重程度并分别给予 1、2、3、4 分的评分,分数越高则记忆受损越严重,总分分别为 PM 和 RM 问卷中各条目的分数之和。内容效度为 0.77,总 Cronbach's α 系数为 0.94。

(4)抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)。该量表由 Zung 编制,用于评估被试者抑郁状态的严重程度以及在治疗过程中的变化情况。该量表共 20 个项目,采用 4 级评分法,将各个项目的得分相加,为粗分;用粗分乘以 1.25 以后取整数部分,为标准分,分数越高,抑郁程度越严重。按照中国常模^[13],SDS 标准分为 53 分,53~62 分为轻度抑郁,63~72 分为中度抑郁, ≥ 72 分为重度抑郁。内容效度为 0.81,总 Cronbach's α 系数为 0.90。

1.2.2 资料收集 肺癌病人在确诊化疗前进行一般情况、抑郁情况、认知情况调查,在完成 4~6 个周期化疗后 2 周内,再次进行抑郁情况以及认知情况调查。调查前,对参与调查的医务人员进行统一的培训。测试时,医务人员使用一般情况调查表、SDS 量表、MMSE 量表、PRMQ 问卷进行调查,并负责对相关条目进行解释,直至被试者能正确理解。测试结束后,当场收回问卷,并逐一核对各条目,对缺项、漏项找被试者进行补填。共发放问卷 80 份,回收问卷 76 份,有效问卷 76 份,有效回收率为 95%。

1.3 统计学方法 数据采用 SPSS 20.0 统计软件处理,采用 $\bar{x} \pm s$ 构成比描述一般资料,抑郁组和非抑郁组一般情况中的计量资料差异比较采用两独立样本 t 检验,计数资料率的差异性比较采用 χ^2 检验;化疗前后病人的抑郁情况、认知功能以及 MMSE 各维度的比较均采用配对样本 t 检验;化疗后抑郁组与未抑郁组病人认知功能比较采用两独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 76 例肺癌病人中,34 例出现抑郁情况,42 例未出现抑郁情况。抑郁组与未抑郁组一般情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 肺癌 76 例一般情况比较

项目	抑郁组 ($n = 34$)	未抑郁组 ($n = 42$)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	51.66 $\pm$ 9.78	50.23 $\pm$ 10.32	(0.615)	0.541
教育年限/(年, $\bar{x} \pm s$)	7.28 $\pm$ 1.63	7.02 $\pm$ 2.01	(0.609)	0.544
高血压/例(%)	10(29.41)	12(28.57)	0.006	0.936
高脂血症/例(%)	5(14.71)	4(9.52)	0.114	0.735
冠心病/例(%)	4(11.76)	7(16.67)	0.076	0.782
Ⅲ期/Ⅳ期/例	5/29	7/35	0.054	0.816
腺癌/例(%)	21(61.76)	25(59.52)	0.039	0.842
鳞癌/例(%)	10(29.41)	11(26.19)	0.098	0.755
其他病理分型/ 例(%)	3(8.82)	6(14.29)	0.141	0.707

2.2 肺癌病人化疗前后抑郁情况及认知功能比较

肺癌病人化疗前与化疗后相比,SDS、MMSE、PM、RM 方面差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 肺癌 76 例化疗前后抑郁情况、认知功能比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

类别	例数	SDS 得分	MMSE 得分	PM 得分	RM 得分
化疗前	76	36.34 $\pm$ 7.11	27.52 $\pm$ 1.72	18.78 $\pm$ 4.24	18.78 $\pm$ 4.24
化疗后	76	49.21 $\pm$ 12.45	26.01 $\pm$ 1.78	20.52 $\pm$ 3.70	19.50 $\pm$ 2.70
<i>t</i> 值		-7.826	5.318	-2.696	-2.610
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.008	0.010

注:SDS 为抑郁自评量表,MMSE 为简易精神状态量表,PM 为前瞻性记忆问卷,RM 为回顾性记忆问卷

2.3 肺癌病人化疗前后 MMSE 中各维度比较

肺癌病人化疗前后相比,记忆力、回忆力、语言能力方面差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 化疗后抑郁组与未抑郁组病人认知功能比较

化疗后未抑郁组病人的 MMSE、PM、RM 得分与化疗后抑郁组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 肺癌 76 例化疗后抑郁组与化疗后未抑郁组
认知功能比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMSE 得分	PM 得分	RM 得分
未抑郁组	42	27.11 $\pm$ 1.47	19.32 $\pm$ 4.05	17.50 $\pm$ 2.30
抑郁组	34	25.02 $\pm$ 1.09	21.56 $\pm$ 3.01	21.23 $\pm$ 3.21
<i>t</i> 值		-6.894	2.680	5.894
<i>P</i> 值		<0.001	0.009	<0.001

注:MMSE 为简易精神状态量表,PM 为前瞻性记忆问卷,RM 为回顾性记忆问卷

3 讨论

随着“化疗脑”概念的提出,化疗所致的认知损害开始受到关注,然而对肺癌病人的关注较少,更多的是关注生存期较长的乳腺癌^[14-16]。本研究对肺癌病人的 MMSE 评分在化疗后出现了下降,主要表现在语言能力、记忆力、回忆能力等方面,而注意力及定向力、计算力等方面差异无统计学意义。而病人在化疗后 PM、RM 评分均出现了一定程度的升高。提示化疗后肺癌病人认知障碍进一步加重,语言能力、记忆力受到明显影响。此研究结果与国内外^[17-18]研究结果相似。目前,肿瘤病人认知功能障碍的具体发病机制尚未清楚,大

多认为与激素、遗传、细胞因子、化疗药物和癌症本身等有关^[19-21]。化疗可损伤神经元细胞,诱发神经细胞凋亡,从而导致认知功能障碍。同时,化疗对消化系统、心血管系统等毒性作用,影响病人的生活质量,也可能直接或间接地导致认知障碍。有针对乳腺癌的研究显示,化疗认知障碍中记忆力的障碍最突出,也成为影响病人长期生存质量的重要因素之一^[22]。如 Cheng 等^[23]对 40 例乳腺癌病人进行研究发现化疗对病人的认知以及记忆力均有损伤,并且前瞻性记忆的测查可能会有利于化疗认知障碍的早期诊断。本研究结果发现肺癌病人的化疗所致认知障碍中记忆力的受损也比较明显。

抑郁是肺癌病人普遍存在的心理状态,研究^[6,24-25]显示肺癌病人抑郁发生率为 38.0%~46.1%。随着化疗周期的延长,肺癌病人的抑郁情绪会越来越重^[26]。分析其原因主要是肿瘤病人对肿瘤的诊治及预后的应激状态,主要分为 3 个方面:①肿瘤的诊断对于病人来说是重大负性事件;②病人需要承受化疗所致消化道反应、脱发、骨髓抑制等副作用;③社会学因素,如受教育程度、年龄、婚姻状态、收入、社会支持等,均可能对抑郁情况的出现产生影响^[7]。目前有研究显示肺癌病人认知功能与化疗、放疗及抑郁水平有关^[27]。本研究显示化疗后抑郁组在 MMSE 得分低于未抑郁组,PM、RM 得分均高于未抑郁组,表明化疗后伴抑郁的病人总体认知功能障碍、前瞻性记忆、回顾性记忆均往往较未伴有抑郁状态的病人更为严重。抑郁病人常伴有认知功能障碍,与大脑代谢异常、脑部结构改变、脑内神经递质改变等因素有关。随着功能成像技术的进一步发展,有研究表明没有脑转移证据的肺癌病人,大脑代谢状态仍然发生了改变,出现了结构性症状、认知功能障碍和情绪变化^[28]。当肺癌病人同时出现认知障碍和抑郁情绪时,大脑代谢状态的异常可能会加重,从而进一步加重认知障碍。因此建立由医疗、护理、社工、心理治疗师、营养师等多学科成员组成的治疗小组,给予病人有效的社会支持,及时的心理疏导,全方位的化疗后健康指

表 3 肺癌 76 例化疗前后简易精神状态量表中各维度比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

类别	例数	定向力	记忆力	注意力、计算力	回忆力	语言能力
化疗前	76	9.61 $\pm$ 0.19	2.68 $\pm$ 0.39	4.49 $\pm$ 0.22	2.45 $\pm$ 0.21	8.69 $\pm$ 0.10
化疗后	76	9.68 $\pm$ 0.31	2.03 $\pm$ 0.36	4.43 $\pm$ 0.18	1.98 $\pm$ 0.29	7.92 $\pm$ 0.95
<i>t</i> 值		-1.698	10.776	1.890	11.464	7.227
<i>P</i> 值		0.100	<0.001	0.063	<0.001	<0.001

导,对化疗后认知障碍以及抑郁情况可能会有所帮助。

综上所述,肺癌化疗后伴抑郁病人存在总体认知及记忆功能的下降,并推测抑郁可能进一步加重肺癌病人化疗后认知障碍,主要表现在语言能力以及记忆力方面,为对肺癌 CICI 的干预提供了理论基础。

参考文献

- [1] LI W,GAN C, LV Y, WANG S, et al. Chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer patients with different hormone receptor expression[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(13):e6514. DOI:10.1097/MD.00000000000006514.
- [2] HODGSON KD, HUTCHINSON AD, WILSON CJ, et al. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(3):297-304.
- [3] 冒雷明,周春英.成人白血病患者心理问题及治疗的研究进展[J]. *南通大学学报(医学版)*, 2017, 37(1):62-66.
- [4] GALICA J, RAJACICH D, KANE D, et al. The impact of chemotherapy-induced cognitive impairment on the psychosocial adjustment of patients with nonmetastatic colorectal cancer[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2012, 16(2):163-169.
- [5] 曹建存,王燕,张丽,等.肺癌化疗前后生活质量及抑郁情绪改变分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(4):358-361.
- [6] CHEN J, LI W, CUI L, et al. Chemotherapeutic response and prognosis among lung cancer patients with and without depression[J]. *J Cancer*, 2015, 6(11):1121-1129.
- [7] 杨明慧,程怀东,陈振东,等.乳腺癌化疗后抑郁情绪对其认知功能影响的研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(5):645-647.
- [8] MAMIKONYAN E, MOBERG PJ, SIDEROWF A, et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(3):226-231.
- [9] ISMAIL Z, RAJJI TK, SHULMAN KI. Brief cognitive screening instruments: an update[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 25(2):111-120.
- [10] 李格,陈昌惠,张维熙.简易精神状态检查表在不同人群中的试测研究[J]. *中国心理卫生杂志*, 1989, 3(4):148-151.
- [11] CRAWFORD JR, SMITH G, MAYLOR EA, et al. The prospective and retrospective memory questionnaire (PRMQ): normative data and latent structure in a large non-clinical sample[J]. *Memory*, 2003, 11(3):261-275.
- [12] 贾倩倩,轩菡,程怀东,等.三阴性乳腺癌患者化疗后回顾性记忆与前瞻性记忆损害的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(10):648-651.
- [13] 张明园.精神科评定量表手册[M].2版.长沙:湖南科学技术出版社,1998:81.
- [14] 曾雅力,曾燕华,谭创,等.乳腺癌患者化疗相关认知障碍与自我效能的相关性研究[J]. *护理学杂志*, 2017, 32(2):9-12.
- [15] 张从军,丁琦,宁洁,等.三阴性乳腺癌化疗相关认知障碍与年龄的相关性研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(1):109-112.
- [16] HENNEGHAN A. Modifiable factors and cognitive dysfunction in breast cancer survivors: a mixed-method systematic review[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(1):481-497.
- [17] 莫梦姣,胡先伟,毛玉巧,等.肺癌病人生活质量及认知改变分析[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(8):1370-1373.
- [18] SIMÓ M, ROOT JC, VAQUERO L, et al. Cognitive and brain structural changes in a lung cancer population[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(1):38-45.
- [19] CRUZADO JA, LÓPEZ-SANTIAGO S, MARTÍNEZ-MARÍN V, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunctions induced by adjuvant chemotherapy in colon cancer patients[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(7):1815-1823.
- [20] CHENG X, HE P, LEE T, et al. High activities of BACE1 in brains with mild cognitive impairment[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(1):141-147.
- [21] 王尚虎,程怀东,李烦繁,等.ER、PR的表达与乳腺癌患者化疗相关认知障碍的相关性研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(2):206-209.
- [22] CHEUNG YT, CHUI WK, CHAN A. Neuro-cognitive impairment in breast cancer patients: pharmacological considerations[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 83(1):99-111.
- [23] CHENG H, YANG Z, DONG B, et al. Chemotherapy-induced prospective memory impairment in patients with breast cancer[J]. *Psychooncology*, 2013, 22(10):2391-2395.
- [24] 王飞龙,卢兆桐,路威,等.肺癌患者心理健康状况调查及其影响因素分析[J]. *实用医药杂志*, 2016, 33(7):586-589.
- [25] SHI Y, GU F, HOU LL, HU YQ. Self-reported depression among patients with non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(3):334-337.
- [26] 杨志彦,楚新霞.化疗前后肺癌患者生活质量、焦虑抑郁情绪变化及生活质量影响因素[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(5):122-125.
- [27] PARAGEORGIOU C, DARDOUFAS C, KOULOULIAS V, et al. Psychophysiological evaluation of short-term neurotoxicity after prophylactic brain irradiation in patients with small cell lung cancer: a study of event related potentials[J]. *J Neurooncol*, 2000, 50(3):275-285.
- [28] BENVENISTE H, ZHANG S, REINSEL RA, et al. Brain metabolic profiles of lung cancer patients prior to treatment characterized by proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2012, 5(2):154-164.

(收稿日期:2017-06-04,修回日期:2017-07-24)