

# 乳腺癌化疗后抑郁情绪对其认知功能影响的研究

杨明慧 程怀东 陈振东 黄忠连 王小磊

**摘要** 目的 探讨乳腺癌化疗后患者合并抑郁情绪与其认知障碍发生的关系。方法 采用抑郁自评量表和成套认知神经心理学量表分别对 68 例乳腺癌术后未合并抑郁状态的患者进行化疗前和化疗后测查,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 与化疗前相比,化疗后患者在抑郁自评量表、简易精神状况检查表、延迟记忆和数字广度倒背成绩方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ );化疗后合并抑郁患者的简易精神状况检查表、词语流畅性测验量表、即刻记忆、延迟记忆及数字广度倒背得分低于化疗后无抑郁组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 乳腺癌化疗后合并抑郁患者存在总体认知及记忆功能下降,推测抑郁可能进一步加重乳腺癌术后化疗后认知障碍。

**关键词** 抑郁; 认知障碍; 乳腺癌

中图分类号 R 749.42; R 745.7; R 737.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)05-0645-03

化疗相关认知障碍(chemotherapy-induced cognitive impairment, CICI)是指癌症患者在化疗过程中或化疗后所导致的记忆、信息加工速度、注意等认知功能的损害。有研究<sup>[1]</sup>提示乳腺癌 CICI 对乳腺癌长期生存患者的影响甚至超过了肿瘤本身的复发及转移,已成为影响其生活质量的重要因素。抑郁是乳腺癌患者最常见的心理障碍之一。抑郁情绪影响着乳腺癌患者生理功能、治疗的依从性、心理功能以及生活质量等多方面,乳腺癌 CICI 的发生与其合并抑郁状态是否有关,目前尚不清楚。该研究试图探讨乳腺癌化疗后患者合并抑郁情绪与其认知障碍发生的关系,以 68 例乳腺癌术后患者为研究对象,评估其化疗前后抑郁及认知功能变化,探讨抑郁对其认知功能的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取 2013 年 10 月至 2014 年 8 月安徽医科大学第二附属医院肿瘤科及乳腺外科的女

性乳腺癌术后行辅助化疗的患者 68 例,术后病理显示 62 例为浸润性导管癌,6 例为浸润性小叶癌,分化程度 I ~ III 级,其中 I 级 18 例,II 级 41 例,III 级 9 例,术后分期在 I ~ III 期。所有受试者教育程度  $\geq 5$  年,右利手、视力或矫正视力正常、双耳听力尚可,可以配合完成检查。

**1.2 入组标准** 乳腺癌患者的纳入标准:乳腺癌改良根治术后患者;具有明确的组织病理学诊断;术后未行内分泌治疗或脑放疗的初始患者;预期生存期  $\geq 3$  个月;术后准备行标准 FAC 方案(氟尿嘧啶 500 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天静脉滴注,阿霉素 50 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天静脉滴注,环磷酰胺 500 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天静推,21 d 为 1 个周期,共 6 个周期)化疗;抑郁自评量表评分  $< 53$  分;一般认知功能正常;日常生活能力基本正常,卡氏功能状态评分(KPS)  $\geq 80$  分或体力状况 ECOG 评分 0 ~ 1 分;无听觉、视觉、语言等功能障碍。排除标准:晚期恶病质或有远处转移的患者;接受内分泌治疗或脑放疗等辅助治疗的患者;伴有明显焦虑、抑郁及其他精神疾患无法合作的患者;其他可以导致认知功能障碍的躯体和精神疾患;有酒精或药物依赖史;服用相关改善认知的药物如多奈哌齐等;头颅 CT 或 MRI 存在颅内转移及其他颅内异常者;ECOG 评分  $> 2$  分;合并严重心、肝、肾、脑及造血系统疾病。

**1.3 研究方法** 68 例乳腺癌患者在术后确诊未行化学治疗时进行抑郁自评量表及认知神经心理学测查,在完成 6 周期 FAC 化疗后 2 周内,68 例患者再次进行上述量表的评估。在实验室安静无干扰的环境下进行,具体如下:① 抑郁状态评估:抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)用于衡量抑郁状态的轻重程度及其在治疗中的变化。按照国内标准划分抑郁程度为:53 ~ 62 分为轻度抑郁,63 ~ 72 分为中度抑郁,72 分以上为重度抑郁。对于住院患者抑郁障碍筛查具有较高的诊断效能<sup>[2-3]</sup>。② 认知神经心理学测试:包括简易精神状况检查表(mini-mental state examination, MMSE)、词语流畅性测验量表(verbal fluency test, VFT)、听觉词语记忆测验表(auditory words memory test, AVMT)和数字广度试验(digit span, DS),其中,AVMT 包括即刻记忆和 5 分

2015-02-02 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81372487)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院肿瘤科,合肥 230601

作者简介:杨明慧,女,硕士研究生;

陈振东,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-

mail: chenzhendong@esco.org.cn

钟延迟记忆,DS 包括顺背和倒背测试。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件处理,患者在化疗前后 2 个时间段比较应用配对样本 *t* 检验,化疗后抑郁组与非抑郁组一般资料比较及两组患者之间认知神经心理学特征比较应用两独立样本 *t* 检验。

## 2 结果

2.1 一般资料比较 68 例乳腺癌患者在化疗后评估时,脱落 5 例,其中 3 例为病情进展迅速,2 例为自行退出。63 例乳腺癌化疗后患者,29 例患者化疗后合并抑郁情绪,34 例患者不合并抑郁情绪。化疗后合并抑郁组与不合并抑郁组在年龄(50.66 ± 7.76 vs 47.35 ± 8.56)、教育年限(7.90 ± 3.36 vs 9.44 ± 3.57)等方面差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2 乳腺癌患者化疗前后抑郁及认知功能比较 与化疗前相比,化疗后患者在 SDS、MMSE、延迟记忆和数字广度倒背成绩方面差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 乳腺癌患者化疗前后抑郁及认知功能比较(分  $\bar{x} \pm s$ )

项目	化疗前	化疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
SDS	37.44 ± 6.74	48.31 ± 13.09	-8.226	0.000
MMSE	27.84 ± 1.73	26.19 ± 1.77	5.249	0.000
VFT	11.32 ± 1.59	11.27 ± 1.71	0.186	0.853
即刻记忆	4.81 ± 1.34	4.55 ± 1.15	1.655	0.103
延迟记忆	3.41 ± 0.99	2.73 ± 0.99	4.556	0.000
数字广度顺背	7.66 ± 0.60	7.67 ± 0.51	0.000	1.000
数字广度倒背	4.40 ± 1.02	3.60 ± 0.99	4.856	0.000

2.3 化疗后合并抑郁状态患者与不合并抑郁状态患者认知功能比较 化疗后合并抑郁患者的 MMSE、VFT、即刻记忆、延迟记忆及数字广度倒背得分低于化疗后无抑郁组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 化疗后抑郁组与化疗后非抑郁组认知功能比较(分  $\bar{x} \pm s$ )

项目	抑郁组( <i>n</i> = 29)	非抑郁组( <i>n</i> = 34)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
MMSE	25.14 ± 1.19	27.01 ± 1.67	-5.202	0.000
VFT	10.69 ± 1.50	11.76 ± 1.76	-2.591	0.012
即刻记忆	4.07 ± 0.88	4.97 ± 1.20	-3.358	0.001
延迟记忆	2.34 ± 0.86	3.06 ± 0.98	-3.047	0.003
数字广度顺背	7.55 ± 0.57	7.76 ± 0.43	-1.683	0.097
数字广度倒背	3.31 ± 0.71	3.85 ± 1.13	-2.231	0.029

## 3 讨论

乳腺癌的高发生率及相对较长的生存期为乳腺

癌 CICI 研究提供重要窗口。现有的研究<sup>[4-6]</sup> 证据提示乳腺癌 CICI 主要涉及以下几个方面:记忆力、注意力、执行功能、信息加工速度、语言功能、视觉空间功能等。本研究显示乳腺癌患者化疗后存在总体认知功能及记忆下降,与国外研究<sup>[5-6]</sup> 结果类似。目前,关于乳腺癌 CICI 机制研究主要集中于以下几个方面:① 化疗药物直接毒副作用。几乎所有化疗药物都有毒副作用,其中,乳腺癌化疗常用药物环磷酰胺、多柔比星、紫杉醇、氟尿嘧啶等有神经系统毒性作用,现有研究<sup>[7-8]</sup> 已证实了化疗与神经毒性之间的关联;② 雌激素水平变化,大部分乳腺癌患者化疗后出现卵巢功能减退而引起雌激素水平下降;③ 端粒缩短、DNA 损伤、细胞因子调节异常及遗传易感性等也是化疗相关认知障碍机制<sup>[9]</sup>。

抑郁是女性乳腺癌患者普遍存在心理状态,在 20 世纪 60 年代国外已经开始关注女性乳腺癌患者抑郁情况,至今已有 50 年历史。Fann et al<sup>[10]</sup> 回顾了过去 20 年乳腺癌患者确诊后一年内发生抑郁情况,这些研究显示乳腺癌术后抑郁的发生比率大约是 10% ~ 25%。Luutonen et al<sup>[11]</sup> 研究表明刚确诊乳腺癌的患者抑郁症状发生率高达 32.1%,其中,19.4% 表现为中度及或轻度抑郁,12.7% 表现为中度或重度抑郁。Levkovich et al<sup>[12]</sup> 统计分析了 95 名乳腺癌患者化疗后 1 ~ 6 月内抑郁发生率,高达 67%。但是,大量研究<sup>[13-14]</sup> 表明,乳腺癌患者抑郁情况不是暂时性的,大部分女性乳腺癌患者在随后数月的放化疗期间,会经历情绪低落、苦恼、失眠、无助甚至绝望等情绪,会诱发抑郁出现或进一步加重患者抑郁症状,甚至部分患者在治疗完全结束后仍然表现较高水平抑郁症状。

研究<sup>[10-12]</sup> 显示,不是所有的乳腺癌患者都会出现抑郁,而且伴发抑郁的个体其抑郁程度、表现形式以及抑郁持续的时间等也不完全一样。分析乳腺癌患者出现抑郁情绪的原因主要是患者对疾病的诊断、治疗及预后情况的应激反应,表现为 4 个方面:① 乳腺癌的确诊对患者造成的冲击;② 乳腺对女性患者有特殊重要意义,大部分乳腺癌患者首选手术治疗,形体上的缺失对患者躯体和精神的双重打击;③ 社会人口学因素,如年龄、受教育程度、工作性质、家庭收入、肥胖、婚姻状态等,对患者抑郁情绪产生影响,但是目前对此观点有争议;④ 治疗的副作用。如放化疗对生育、性功能和围绝经期及相关健康问题的影响引起患者明显的忧虑和痛苦。

众所周知,抑郁患者存在明显认知功能障碍。

本研究显示化疗后合并抑郁组在 MMSE、VFT、即刻记忆、延迟记忆、数字广度倒背测试中得分低于化疗后非抑郁组 提示化疗后合并抑郁可能进一步加重患者认知功能障碍。目前研究<sup>[15]</sup> 显示乳腺癌患者认知功能与患者化疗、内分泌治疗、种族及抑郁水平有关 其中抑郁是引起乳腺癌患者认知功能下降重要因素。

综上所述 乳腺癌化疗后合并抑郁患者存在总体认知及记忆功能下降 推测抑郁可能进一步加重乳腺癌术后化疗后认知障碍 为临床对乳腺癌 CICI 的干预提供了理论基础。

### 参考文献

- [1] Cheung Y T, Chui W K, Chan A. Neuro-cognitive impairment in breast cancer patients: pharmacological considerations [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 83(1): 99-111.
- [2] 王汝展, 刘兰芬, 葛红敏, 等. ZUNG 氏抑郁自评量表 (SDS) 作为外科住院患者抑郁障碍常规筛查工具的可行性研究 [J]. *精神医学杂志*, 2009, 22(4): 251-3.
- [3] 王汝展, 刘兰芬, 崔开艳, 等. ZUNG 氏抑郁自评量表作为内科住院患者抑郁障碍筛查工具的可行性研究 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2009, 17(8): 923-5.
- [4] Duijts S F, Faber M M, Oldenburg H S, et al. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis [J]. *Psychooncology*, 2011, 20(2): 115-26.
- [5] Phillips K A, Ribi K, Fisher R. Do aromatase inhibitors have adverse effects on cognitive function? [J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(1): 203.
- [6] Shaffer V A, Merkle E C, Fagerlin A, et al. Chemotherapy was

- not associated with cognitive decline in older adults with breast and colorectal cancer: findings from a prospective cohort study [J]. *Med Care*, 2012, 50(10): 849-55.
- [7] Dutta V. Chemotherapy, neurotoxicity, and cognitive changes in breast cancer [J]. *J Cancer Res Ther*, 2011, 7(3): 264-9.
  - [8] Yang M, Kim J S, Kim J, et al. Acute treatment with methotrexate induces hippocampal dysfunction in a mouse model of breast cancer [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 89(1): 50-6.
  - [9] Walker C H, Drew B A, Antoon J W, et al. Neurocognitive effects of chemotherapy and endocrine therapies in the treatment of breast cancer: recent perspectives [J]. *Cancer Invest*, 2012, 30(2): 135-48.
  - [10] Fann J R, Thomas-Rich A M, Katon W J, et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2008, 30(2): 112-26.
  - [11] Luutonen S, Vahlberg T, Eloranta S, et al. Breast cancer patients receiving postoperative radiotherapy: distress, depressive symptoms and unmet needs of psychosocial support [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(2): 299-303.
  - [12] Levkovich I, Cohen M, Pollack S, et al. Cancer-related fatigue and depression in breast cancer patients postchemotherapy: Different associations with optimism and stress appraisals [J]. *Palliat Support Care*, 2014: 1-11.
  - [13] Schmid-Büchi S, Halfens R J G, Dassen T, et al. Psychosocial problems and needs of posttreatment patients with breast cancer and their relatives [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2011, 15(3): 260-6.
  - [14] Hopwood P, Sumo G, Mills J, et al. The course of anxiety and depression over 5 years of follow-up and risk factors in women with early breast cancer: results from the UK Standardisation of Radiotherapy Trials (START) [J]. *Breast*, 2010, 19(2): 84-91.
  - [15] Seliktar N, Polek C, Brooks A, et al. Cognition in breast cancer survivors: hormones versus depression [J]. *Psychooncology*, 2014, doi: 10.1002/pon.3602.

## The impact of depression on chemotherapy induced cognitive impairment in breast cancer patients

Yang Minghui, Cheng Huaidong, Chen Zhendong, et al

(Dept of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

**Abstract Objective** To investigate the relationships of cognitive impairment and depression in postoperative breast cancer patients who had received chemotherapy. **Methods** Sixty-eight postoperative breast cancer patients without depression underwent self-rating depression scale and neuropsychological tests before the start of chemotherapy and after six cycles of standard treatment. **Results** The sixty-three breast cancer patients after chemotherapy performed significantly difference in self-rating depression scale, mini-mental state examination, delayed recall and digit span backward. As compared with non-depression group after chemotherapy, the correct numbers of mini-mental state examination, verbal fluency test, immediate recall, delayed recall and digit span backward were lower in the depression group. **Conclusion** There are total cognition and memory impairment in postoperative breast cancer patients with depression. The evidence suggests that depression maybe further aggravate chemotherapy induced cognitive impairment in postoperative breast cancer patients.

**Key words** depression; cognitive impairment; breast cancer