

乳腺癌患者内分泌治疗期感知认知功能现况调查

欧阳蝶¹, 张男², 袁书琪¹, 袁晓玲¹

摘要:目的 了解乳腺癌患者内分泌治疗期感知认知功能现状,并分析其影响因素。方法 应用患者一般资料调查表、癌症患者功能评估—认知功能量表、匹兹堡睡眠质量指数、国际体力活动问卷、医院焦虑抑郁量表、慢性病治疗功能评估—疲乏量表对 366 例乳腺癌患者进行调查。结果 乳腺癌内分泌治疗期患者感知认知功能总分 108.46 ± 16.20 。多元线性回归分析结果显示,年龄、既往激素替代治疗、静坐时间、疲乏、焦虑与日间功能障碍是影响患者认知功能的主要因素(均 $P < 0.01$)。结论 医护人员应重视患者内分泌治疗期间认知功能的变化,通过改善疲乏与焦虑、缩短静坐时间、减轻日间功能障碍方面制定干预策略,改善患者感知认知功能水平。

关键词:乳腺癌; 内分泌治疗; 认知功能; 体力活动; 睡眠; 焦虑; 抑郁; 疲乏; 激素替代治疗

中图分类号:R473.73 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2022.04.028

Cross-sectional study on perceived cognitive function among breast cancer patients on endocrine therapy Ouyang Die, Zhang Nan, Yuan Shuqi, Yuan Xiaoling. School of Nursing, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Abstract: **Objective** To investigate the level of perceived cognitive function in Chinese breast cancer patients on endocrine therapy, and to explore the influencing factors. **Methods** A total of 366 breast cancer patients were included in the cross-sectional study, and filled out the demographic questionnaire, Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Scale (FACT-Cog), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Functional Assessment of Chronic illnesses Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue). **Results** The total cognitive function scores averaged (108.46 ± 16.20) points. Multiple linear regression analysis showed that, age, previous hormone replacement therapy, sedentary time, fatigue, anxiety and daytime dysfunction were the main factors affecting cognitive function of breast cancer patients ($P < 0.01$ for all). **Conclusion** Clinical workers should pay attention to the change of cognitive function of breast cancer patients during endocrine therapy. Intervention measures which aim at alleviating fatigue and anxiety, shortening the sedentary time, reducing daytime dysfunction, are helpful to improve patients' cognitive function level.

Key words: breast cancer; endocrine therapy; cognitive function; physical activity; sleep; anxiety; depression; fatigue; hormone replacement therapy

75%的乳腺癌患者为激素受体阳性,需要接受持续 5~10 年的内分泌治疗(Endocrine Therapy, ET)^[1],通过阻断体内雌激素产生或抑制其与雌激素受体结合,抑制肿瘤生长。但由于雌激素受体广泛分布于大脑额叶和海马区,对协调认知功能起着重要作用,因此,长期接受 ET 可能对患者认知功能造成损伤^[2]。认知功能是人脑接收、加工、储存和提取信息的能力,涉及多个相互关联的功能领域,如记忆力、注意力和执行功能等^[3]。既往神经心理测量研究发现,ET 与某些特定认知功能领域损伤相关。近年有进一步研究指出,乳腺癌患者 ET 相关认知功能损伤可能被低估,因为个体在处理日常事务时,往往需同时调动多个认知功能领域,而神经心理测量无法反映个体对认知功能的整体感知^[4]。本研究旨在了解乳腺癌患者 ET 期间感知认知功能现状并

分析其影响因素,为后续构建有针对性的干预策略提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 采用方便抽样法,选取 2020 年 7~12 月上海交通大学医学院附属瑞金医院乳腺癌内分泌治疗随访患者进行调查。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②病理报告确诊为乳腺癌,且正在接受 ET;③具有完整的阅读和理解能力,能独立填写问卷或清晰回答问题;④知情同意并自愿参与。排除标准:①严重精神心理病史;②神经系统疾病史;③乙醇或药物成瘾。本研究共获得有效研究对象 366 例,均为女性,年龄 23~87(56.69 ± 12.52)岁。病程 2~275 个月,中位数 35 个月;ET 时间 1~216 个月,中位数 25 个月。体重指数:偏瘦(< 18.5)14 例,正常($18.5 \sim 23.9$)216 例,超重($24.0 \sim 27.9$)103 例,肥胖(≥ 28.0)33 例。文化程度:初中及以下 91 例,高中/中专 107 例,大专/高职 67 例,本科及以上 101 例。工作状况:在职 105 例,非在职 28 例,退休 233 例。受调查时仍饮酒 8 例,吸烟 2 例。既往激素替代治疗 32 例。有共病 77 例。组织类型:浸润性导管癌 301 例,浸润性小叶癌 13 例,导管原位癌 34 例,小叶性原位癌 5 例,其他 13 例。TNM 分级:0 级 18 例,Ⅰ级 165 例,Ⅱ级

作者单位:1. 上海交通大学护理学院(上海,200025);2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院乳腺疾病诊治中心

欧阳蝶:女,硕士在读,学生

通信作者:袁晓玲, xiaolingy@sjtu.edu.cn

科研项目:上海交通大学护理学院本科毕业设计基金项目(HLBKBSJJ20-03);上海交通大学医学院附属瑞金医院院级课题(RJHK-2020-23)

收稿:2021-09-15;修回:2021-11-19

124 例,Ⅲ级及以上 59 例。乳房手术方式:保乳术 132 例,乳房切除术 228 例,其他 6 例。ET 方案:他莫昔芬 104 例,芳香化酶抑制剂 245 例,他莫昔芬→芳香化酶抑制剂 17 例。治疗方案:单独 ET 83 例,化疗+ET 64 例,放疗+ET 71 例,化疗+放疗+ET 148 例。本研究获得医学院伦理审查委员会批准。

1.2 研究工具 根据 Lange 等^[5]提出的乳腺癌认知功能理论框架,乳腺癌患者认知功能的影响因素包括:社会人口学资料、诊断与治疗信息、共病、治疗后效应、心理状态、生活方式等。为此本研究确定以下变量及研究工具:①一般资料调查表。包括年龄、文化程度等人口学资料,病程、组织类型等疾病资料。②癌症治疗功能评估—认知功能量表(第 3 版)(Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Scale, FACT-Cog, 3rd Version)。由 Wagner 等^[6]编制,用于评估癌症患者自我评价的认知功能,包括知觉的认知功能障碍(20 条)、他人评语(4 条)、知觉的认知能力(9 条)和对生活质量的影响(4 条)4 个维度,共 37 个条目。除 4 个条目不计分外,其余 33 个条目采用 Likert 5 级(0~4 分)评分法,各维度得分为量表总分(0~132 分),得分越高提示感知认知功能越好。中文版经 Cheung 等^[7]汉化,应用于乳腺癌人群测得 Cronbach's α 系数 0.87~0.96。③国际体力活动问卷(International Physical Activity Questionnaire, IPAQ)。由屈宁宁等^[8]汉化,分短卷和长卷 2 个版本,用于评价成年人体力活动水平。本研究使用短卷,包括高强度体力活动、中等强度体力活动、步行和静坐 4 部分,共 7 个条目。计算得出个体高强度、中等强度与步行体力活动水平=该类体力活动对应的代谢当量(MET)赋值×每周频率(d/w)×每天时间(min/d),3 种强度体力活动水平相加即为总体体力活动水平。中文版问卷重测信度 0.626~0.887。④匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)。该问卷用于评价个体睡眠质量,包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物和日间功能障碍 7 个维度共 19 项自评条目。采用 4 级(0~3 分)评分法,总分 0~21 分,得分越高提示睡眠质量越差。Cronbach's α 系数 0.70~0.83^[9]。⑤医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)。该量表用于筛查患者非精神病性焦虑和抑郁症状,包含焦虑和抑郁 2 个子量表,各 7 个条目相互穿插。采用 0~3 分评分,各子量表总分 0~21 分,得分越高提示症状越严重。焦虑及抑郁子量表的 Cronbach's α 系数分别为 0.82、0.81^[9]。⑥慢性病治疗功能评估—疲乏量表(第 4 版)(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F, 4th Version)^[10]。该量表为单维度,用于评估慢性病患者疲乏水平,共 13 个条目。采

用 Likert 5 级(0~4 分)评分法,总分 0~52 分,得分越高提示疲乏程度越轻。总量表 Cronbach's α 系数 0.76。

1.3 资料收集方法 研究员进入随访门诊诊室,向符合调研标准的患者介绍研究的目的和意义,获取知情同意后,指导其填写问卷。问卷当场回收并检查完整性。患者疾病信息由研究员调阅病历后获得。共发放问卷 383 份,回收有效问卷 366 份,有效回收率 95.6%。

1.4 统计学方法 缺失值填补时,正态分布资料用均数替代缺失值,偏态分布资料用中位数替代缺失值。应用 SPSS23.0 软件进行描述性分析,采用方差分析、非参数检验进行单因素分析,采用 Spearman 相关性分析对连续型变量进行相关分析。将认知功能总分作为因变量,以单因素分析与相关性分析结果中有统计学意义的变量为自变量,采用逐步法,进行多元线性回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 乳腺癌患者 ET 期间感知认知功能水平 乳腺癌患者 ET 期间认知功能总分 44.00~132.00(108.46±16.20)分,其中知觉的认知功能障碍 62.00(54.00, 68.00)分,他人评语 16.00(15.00,16.00)分,知觉的认知能力 20.00(17.00,23.00)分,对生活质量的影响 15.00(12.00,16.00)分。得分最低的 5 个条目,见表 1。

表 1 乳腺癌患者 ET 期间认知功能得分最低的条目($n=366$)

条 目	所属维度	得分 ($\bar{x}\pm s$)
我的记忆力如往常一样好	知觉的认知能力	2.31±1.02
我的头脑如往常一样敏锐	知觉的认知能力	2.55±0.97
我能记住事情,如我把钥匙或 钱包放在何处	知觉的认知能力	2.81±0.95
我走进房间,却忘了自己要拿 什么或做什么	知觉的认知功能障碍	2.63±1.09
我难以记住把东西(如钥匙或 皮夹)放在何处	知觉的认知功能障碍	2.86±1.06

2.2 乳腺癌患者 ET 期间感知认知功能水平的单因素分析 相关性分析结果显示,患者的年龄与认知功能总分呈负相关($r=-0.165, P=0.001$),病程和 ET 持续时间与认知功能总分无显著相关($r=-0.005、-0.023, P=0.923、0.659$)。不同体重指数、文化程度、工作状况、是否饮酒、是否吸烟、有无共病、肿瘤组织类型、TNM 分级、治疗方案、乳房手术方式的患者,其认知功能得分比较,差异无统计意义(均 $P>0.05$);有统计学差异的项目,见表 2。

2.3 乳腺癌患者体力活动、睡眠质量、焦虑、抑郁、疲乏水平及与认知功能的相关性 见表 3。

2.4 乳腺癌患者 ET 期间认知功能的多元线性回归

分析 以认知功能总分为因变量,取单因素分析和相关分析中 $P<0.10$ 的因素作为自变量(各量表将各维度纳入),建立多元线性逐步回归方程($\alpha_{\text{入}}=0.05$, $\alpha_{\text{出}}=0.10$),年龄、既往激素替代治疗、静坐时间、疲乏、焦虑与日间功能障碍6个变量进入回归方程,见表4。共线性诊断分析结果显示,各变量膨胀因子1.021~1.317,不存在多重共线性问题。

表2 不同特征乳腺癌患者ET期间感知认知功能水平的单因素分析

项 目	例数	认知功能得分 ($\bar{x}\pm s$)	统计量	P
既往激素替代治疗			$t=2.776$	0.006
无	334	109.19±16.15		
有	32	100.94±14.96		
绝经状态			$t=2.399$	0.017
未绝经	47	113.72±14.67		
已绝经	319	107.69±16.29		

表3 乳腺癌患者体力活动、睡眠质量、焦虑、抑郁、疲乏水平及与认知功能的相关性($n=366$)

项 目	数值[$\bar{x}\pm s$ / $M(P_{25},P_{75})$]	认知功能	
		r_s	P
体力活动(MET·min/周)			
总水平	931.50(693.00,1386.00)	0.060	0.253
高强度	0(0,0)	0.099	0.059
中强度	0(0,120.00)	0.061	0.247
步行	693.00(495.00,1039.50)	0.030	0.568
静坐时间(min)	300.00(240.00,360.00)	-0.140	0.007
睡眠质量(分)			
总分	6.85±4.15	-0.217	0.000
睡眠质量	1.15±0.81	-0.185	0.000
入睡时间	1.00(1.00,2.00)	-0.155	0.003
睡眠时间	0(0,1.00)	-0.130	0.013
睡眠效率	1.00(1.00,2.00)	-0.155	0.003
睡眠障碍	1.00(1.00,1.00)	-0.210	0.000
催眠药物	0(0,1.00)	-0.122	0.019
日间功能障碍	0(0,1.00)	-0.207	0.000
HADS(分)			
焦虑	3.00(1.00,6.00)	-0.413	0.000
抑郁	4.00(1.00,6.00)	-0.395	0.000
疲乏(分)	40.76±7.90	0.506	0.000

表4 乳腺癌患者认知功能水平的多元线性回归分析($n=366$)

变量	β	SE	β'	t	P
常量	98.632	6.067	—	16.256	0.000
疲乏	0.731	0.097	0.354	7.499	0.000
焦虑	-1.318	0.211	-0.280	6.239	0.000
静坐时间	-0.014	0.005	-0.116	2.798	0.005
年龄	-0.159	0.054	-0.123	2.935	0.004
既往激素替代治疗	-6.518	2.386	-0.114	2.731	0.007
日间功能障碍	-2.958	1.097	-0.119	2.696	0.007

注:自变量赋值,既往激素替代治疗,无=0,有=1;疲乏、焦虑、静坐时间、年龄、日间功能障碍为原值输入。 $R^2=0.392$,调整 $R^2=0.382$;F=38.653,P=0.000。

3 讨论

3.1 乳腺癌患者ET期间感知认知功能现状 由于不同研究对象疾病类型、严重程度、治疗方式等差异,

不同地区乳腺癌患者ET期认知功能得分差异较大,本研究结果与Cheung等^[7]对新加坡亚裔患者调查结果类似,但高于欧美国家研究结果^[11-12]。本研究中,认知功能得分最低的5个条目均来自知觉的认知功能障碍和知觉的认知能力维度。由此提示,接受ET的乳腺癌患者对认知功能减退的自我感知较敏感。其中最突出的认知功能问题为记忆力减退(如:我走进房间,却忘了自己要拿什么或做什么)。该结果与Yamamoto等^[13]对日本乳腺癌患者研究结果一致。有动物实验发现,雌激素可以增加大鼠胆碱乙酰转移酶的活性,促进大脑记忆功能的重要神经递质——乙酰胆碱的释放^[14];而ET通过抑制雌激素水平,可能间接造成记忆缺陷。

3.2 乳腺癌患者ET期间感知认知功能的影响因素

3.2.1 年龄 本研究结果显示,年龄是影响ET乳腺癌患者感知认知功能的预测因子,年龄越大,感知认知功能水平越差。首先,衰老是认知功能衰退的重要因素,该结果与衰老—认知理论^[15]一致,即认知功能会随着年龄增长而衰退;其次,女性随着年龄的增加,其雌激素水平下降,也可能是导致认知功能损伤风险增加的原因之一^[2]。Mandelblatt等^[16]一项持续7年的前瞻性研究发现,乳腺癌患者早期认知功能衰退基本与正常老龄化平行,但随着老化进展,认知功能衰退明显加速。乳腺癌患者认知衰退加速现象是否与衰老后激素水平变化有关,尚待未来进一步探索。

3.2.2 既往激素替代疗法 激素替代疗法是通过围绝经期女性补充外源性雌激素及孕激素,以缓解潮热出汗、心悸、易激动等症状的常用治疗。本研究结果发现,既往接受激素替代疗法的患者感知认知功能更差。该结果与Berndt等^[17]对德国ET期乳腺癌患者调查结果一致。但在健康人群研究中发现,既往接受激素替代疗法的女性比无用药史者表现出更好的认知功能^[18]。其具体机制尚不明确,由此提示,激素替代疗法对不同人群感知认知功能的影响有待进一步研究。

3.2.3 静坐时间 本研究结果显示,静坐时间越长,患者感知认知功能越差。既往研究已证实,久坐可影响体内葡萄糖、胰岛素和脂代谢,而这些指标改变已证实是影响认知水平的重要因素;久坐会降低神经增生、影响神经突触可塑性、脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)生成及增加炎症反应等,影响大脑活动,降低认知功能^[19]。Ehlers等^[20]探索性地采用体力活动替代静坐行为,建立等时间替代模型,结果发现,乳腺癌患者神经心理学测试的认知表现明显提高。由此提示,减少静坐时间,增加体力活动可能是改善乳腺癌患者认知功能水平的一种潜在干预方法。

3.2.4 疲乏 本研究结果显示,疲乏程度越高,患者感知认知功能越差。与Small等^[21]对化疗期乳腺癌

患者的研究结果类似。疲乏是乳腺癌患者最常见的主观症状。虽然乳腺癌疲乏的具体分子机制尚不明确,但研究证实,炎症细胞因子参与了癌因性疲乏的病理改变^[22]。目前,疲乏影响认知功能的机制也不明确,有研究认为,它可能通过降低大脑代谢水平、改变脑神经节活动,或干扰患者参与具有潜在神经保护作用的日常活动,从而影响认知功能水平^[23]。由此提示,改善疲乏症状可能有助于改善患者感知认知功能水平。

3.2.5 焦虑 本研究结果显示,焦虑水平越高,患者感知认知功能越差。盛巍^[24]通过分析焦虑患者大脑静息态磁共振成像发现,与认知处理密切相关的丘脑、海马等区域的自发功能活动发生改变,从影像学角度支持了本研究结果。

3.2.6 日间功能障碍 本研究结果显示,日间功能障碍越严重,患者认知功能越差。日间功能障碍是反映睡眠对日常活动影响的重要指标,如日常生活和工作时无法保持清醒或足够的热情^[9]。约 60% 的乳腺癌患者存在睡眠障碍,日间功能障碍为主要症状之一^[25]。殷昊^[26]通过建立小鼠慢性睡眠剥夺模型,研究睡眠与认知老化之间的关系发现,慢性睡眠剥夺能引起小鼠学习和记忆功能轻度下降,明显激活星形胶质细胞。此外,长期日间功能障碍可能加重患者疲乏和焦虑,形成恶性循环,进一步加剧认知功能损害。由此提示,临床医护人员应重视患者的睡眠问题,给予正确的休息指导,维持日间功能水平,对改善认知功能水平具有重要意义。

4 小结

乳腺癌患者 ET 期间感知认知功能状况值得关注,导致其下降的主要因素包括年龄、既往使用激素替代疗法、静坐时间长、疲乏、焦虑与日间功能障碍。提示临床工作中,应重视 ET 患者的认知功能变化,通过正确的生活和心理指导,改变久坐行为、调整情绪、开展疲乏和睡眠管理,可能对改善患者感知认知功能水平有积极意义。本研究存在一定局限性,首先,本研究为横断面调查,无法观察接受 ET 时间对认知功能水平的动态变化。此外,本研究采用多元线性回归分析影响患者感知认知功能的因素,但无法反映各变量之间的交互及中介关系,未来的研究可通过结构方程模型,探索不同变量间的路径关系,进一步明确影响患者感知认知功能水平的因素路径。

参考文献:

- [1] 黄香,殷咏梅. 2018 年中国临床肿瘤学会乳腺癌治疗指南更新要点[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(16): 1213-1217.
- [2] Wu L M, Amidi A. Cognitive impairment following hormone therapy: current opinion of research in breast and prostate cancer patients[J]. Curr Opin Support Palliat

- Care, 2017, 11(1): 38-45.
- [3] 李洁. 乳腺癌患者认知功能受损及其预测因素的研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [4] Joly F, Lange M, Dos Santos M, et al. Long-term fatigue and cognitive disorders in breast cancer survivors[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(12): 1896.
- [5] Lange M, Joly F. How to identify and manage cognitive dysfunction after breast cancer treatment[J]. J Oncol Pract, 2017, 13(12): 784-790.
- [6] Wagner L, Sweet J, Butt Z, et al. Measuring patient self-reported cognitive function: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function instrument[J]. Support Oncol, 2009, 7(6): W32-W39.
- [7] Cheung Y T, Lim S R, Shwe M, et al. Psychometric properties and measurement equivalence of the English and Chinese versions of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive in Asian patients with breast cancer[J]. Value Health, 2013, 16(6): 1001-1013.
- [8] 屈宁宁, 李可基. 国际体力活动问卷中文版的信度和效度研究[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(3): 265-268.
- [9] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册[M]. 增订版. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 223-226, 375-378.
- [10] 高昶, 张翠翠, 徐佟, 等. 中文版癌症治疗功能评估疲乏量表在肿瘤患者中应用的信效度分析[J]. 中国全科医学, 2016, 19(21): 2596-2600.
- [11] Breckenridge L M, Bruns G L, Todd B L, et al. Cognitive limitations associated with tamoxifen and aromatase inhibitors in employed breast cancer survivors[J]. Psychooncology, 2012, 21(1): 43-53.
- [12] Leach H J, Danyluk J M, Nishimura K C, et al. Benefits of 24 versus 12 weeks of exercise and wellness programming for women undergoing treatment for breast cancer[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(11): 4597-4606.
- [13] Yamamoto S, Masutani E, Arao H. Self-reported cognitive decline in Japanese patients with breast cancer treated with endocrine therapy[J]. Breast Cancer, 2020, 27(4): 670-682.
- [14] Luine V N. Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats[J]. Exper Neurol, 1985, 89(2): 484-490.
- [15] Ahles T A, Root J C, Ryan E L. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(30): 3675-3686.
- [16] Mandelblatt J, Clapp J, Luta G, et al. Long-term trajectories of self-reported cognitive function in a cohort of older breast cancer survivors: CALGB 369901 (Alliance)[J]. Cancer, 2016, 122(22): 3555-3563.
- [17] Berndt U, Leplow B, Schoenfeld R, et al. Memory and spatial cognition in breast cancer patients undergoing adjuvant endocrine therapy[J]. Breast Care (Basel), 2016, 11(4): 240-246.