

三阴性乳腺癌化疗相关认知障碍与年龄的相关性研究

张从军¹, 丁琦¹, 宁洁¹, 钱勇¹, 李敏¹, 程怀东²

摘要 目的 探讨三阴性乳腺癌化疗相关认知障碍(CICI)与年龄的相关性。方法 纳入不同年龄段乳腺癌化疗患者和健康对照组各90例,其中三阴性乳腺癌(三阴组)及非三阴性乳腺癌(非三阴组)各45例,分为青年、中年、老年组各30例,其中三阴组、非三阴组各年龄分组均为15例。分别进行简易精神状态检查表(MMSE)及回顾性记忆(RM)和前瞻性记忆(PM)问卷调查。结果 乳腺癌组与健康对照组MMSE、RM量表、PM量表评分相比差异均有统计学意义($P < 0.0001$)。乳腺癌组中,MMSE评分与年龄呈负相关性($r = -0.675, P < 0.0001$),RM量表、PM量表评分与年龄呈正相关性($r = 0.500, 0.429, P < 0.0001$)。三阴组、非三阴组在MMSE、RM量表、PM量表中差异均有统计学意义($P < 0.05$)。三阴组、非三阴组中,其青年组、中年组、老年组3组间MMSE、RM量表、PM量表评分差异均有统计学意义($P < 0.0001$)。在青年组中,三阴组与非三阴组相比,MMSE、RM量表、PM量表评分差异均有统计学意义($P < 0.0001$)。而中、老年组中,三阴组与非三阴组相比,MMSE、PM量表、RM量表评分差异均无统计学意义。多元Logistic回归分析结果显示:三阴性乳腺癌($OR = 3.763, P = 0.005$)、年龄($OR = 1.097, P < 0.0001$)为乳腺癌患者发生认知障碍的危险因素。结论 乳腺癌化疗患者均出现不同程度的认知障碍,与非三阴性乳腺癌患者相比,三阴性乳腺癌患者认知障碍较严重,其差异主要以青年患者为主,同时三阴性乳腺癌与年龄均为乳腺癌CICI的危险因素。

关键词 乳腺癌;化疗相关认知障碍;年龄;三阴性乳腺癌
中图分类号 R 737.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)01-0109-04
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.01.023

在化疗过程中或化疗后所导致癌症患者的记忆力、注意、执行力、信息加工速度等认知功能的损害称为化疗相关认知障碍(chemotherapy-induced cognitive impairment, CICI)^[1]。目前,随着认知神经心

理学的快速发展,关于CICI的研究证据越来越多,已成为肿瘤心理学领域的热点问题之一,但尚无三阴性乳腺癌CICI与年龄的相关性报道。该研究以不同病理分型及不同年龄段的乳腺癌化疗患者为研究对象,通过对其进行以相关简易精神状态检查表(minimum mental state examination, MMSE)及回顾性记忆(retrospective memory, RM)与前瞻性记忆(prospective memory, PM)的问卷为主要工具的调查,分析不同病理分型及不同年龄段乳腺癌化疗患者的认知功能,明确乳腺癌CICI是否与TNBC及年龄相关。

1 材料与方法

1.1 被试对象和分组 收集2015年1月~2016年1月安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科病房及门诊的乳腺癌化疗患者(乳腺癌组)90例,其中三阴性乳腺癌(三阴组)及非三阴性乳腺癌(非三阴组)各45例。另选取年龄、受教育程度、体能状态相匹配的健康陪护人员(健康对照组)90例。乳腺癌组与健康对照组均分为青年组(≤ 40 岁)、中年组(41岁~65岁)、老年组(> 65 岁)各30例,其中三阴组、非三阴组各年龄分组均为15例。所有受试者签署知情同意书,所有检查经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准与排除标准 乳腺癌化疗患者的纳入标准如下:①具有明确的组织病理学诊断(有细胞学或病理学证据);②进行过标准方案的化疗,预计生存期 > 1 年;③日常生活能力基本正常,卡氏(karnofsky, KPS)功能状态评分 ≥ 80 分;④一般认知功能正常,无听觉、视觉、语言等功能的障碍;⑤无明显肝肾功能损害及骨髓抑制,具体为血清肌酐 ≤ 1.5 倍正常上限、谷草转氨酶和谷丙转氨酶 ≤ 2.5 倍正常上限,血胆红素 ≤ 1.5 倍正常上限,血红蛋白浓度 ≥ 80 g/L,中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9$ /L。乳腺癌化疗患者的排除标准如下:①晚期恶病质患者,合并严重心、肝、肾、脑及造血系统疾病;②有酒精/药物依赖史;服用相关改善认知的药物;③伴有痴呆及精神症状;④其他可以导致认知功能障碍的躯体和精神疾患。在入组

2016-10-17 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81372487);安徽医科大学校科研基金资助项目(编号:2015xkj101)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科,合肥 230022

²安徽医科大学第二附属医院肿瘤中心,合肥 230601

作者简介:张从军,男,副教授,副主任医师;

程怀东,男,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: chd1975ay@126.com

病例组同期入组相匹配的健康对照组,所有正常健康人无严重躯体疾病,无记忆力减退主诉,头颅电子计算机断层扫描(computed tomography,CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)正常。

1.3 研究方法 乳腺癌组及健康对照组均在安静无干扰的环境下完成 MMSE 量表、RM 及 PM 问卷测验。MMSE 量表主要包括时间、地点、即刻记忆、延迟记忆、注意力及计算力、语言、视空间能力等方面。共 30 题,每项正确回答得 1 分,不知道或回答错误得 0 分,分数越高代表认知功能越好,得分 ≥26 分为认知正常,得分 < 26 分为认知功能缺损。对 RM 及 PM 评分参照 Crawford et al^[2]有关 RM 及 PM 问卷调查的方法,其中 RM 和 PM 各包括 8 个项目,每个项目按记忆障碍的严重程度判定为不同得分(1、2、3、4 分),最轻为 1 分,最重为 4 分。8 个项目的总分分别为 RM 和 PM 的得分,分数越高代表记忆力减退越严重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 进行统计学分析,计量资料以中位数(四分位间距) [M(Q)]表示,统计分析使用 Mann-Whitney U 检验、Kruskal-Wallis H 检验及 Spearman 相关分析,多元分析采用多元 Logistic 回归分析,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组与健康对照组年龄、受教育程度、MMSE、RM 及 PM 量表比较 两组在年龄、受教育程度上差异无统计学意义,而在 MMSE、RM 量表、PM 量表中差异均有统计学意义(P < 0.000 1)。乳腺癌组中,MMSE 评分与年龄呈负相关性(r = -0.675, P < 0.000 1),RM 量表、PM 量表评分与年龄呈正相关性(r = 0.500、0.429, P < 0.000 1),受教育程度与年龄未见明显相关性(P = 0.561),见表 1。健康对照组中,MMSE 评分与年龄呈负相关性,RM 量表、PM 量表与年龄呈正相关性(r = -0.784、0.775、0.602, P < 0.000 1),受教育程度亦未见明显

相关性(P = 0.439)。

2.2 三阴组与非三阴组年龄、受教育程度、MMSE、RM 及 PM 量表比较 两组在年龄、受教育程度上差异无统计学意义,而在 MMSE、RM 量表、PM 量表中差异均有统计学意义(P < 0.05)。见表 2。

表 1 乳腺癌组与健康对照组年龄、受教育程度、MMSE、RM 及 PM 量表比较 [n = 90, M(Q)]

项目	乳腺癌组	健康对照组	Z 值	P 值
年龄(岁)	51(28)	50(34)	0.840	0.401 0
受教育程度(年)	12.00(3)	9.00(6)	1.251	0.211 0
MMSE(分)	26.00(5)	28.00(4)	4.530	<0.000 1
RM 量表(分)	17.00(8)	12.00(7)	4.413	<0.000 1
PM 量表(分)	16.50(8)	12.00(5)	5.287	<0.000 1

表 2 三阴组与非三阴组年龄、受教育程度、MMSE、RM 及 PM 量表比较 [n = 45, M(Q)]

项目	三阴组	非三阴组	Z 值	P 值
年龄(岁)	50(27)	53(30)	0.396	0.692
受教育程度(年)	12.00(6)	12.00(6)	0.991	0.322
MMSE(分)	25.00(6)	27.00(5)	3.072	0.002
RM 量表(分)	18.00(5)	13.00(9)	2.796	0.005
PM 量表(分)	19.00(7)	15.00(8)	3.256	0.001

2.3 三阴组与非三阴组中各年龄组 MMSE、RM 及 PM 量表、受教育程度比较 两组中,其青年组、中年组、老年组 3 组间 MMSE、RM 量表、PM 量表差异均有统计学意义(P < 0.0001),而受教育程度差异无统计学意义。见表 3。

2.4 各年龄分组中三阴组与非三阴组 MMSE、RM 及 PM 量表、受教育程度比较 在青年组中,三阴组与非三阴组相比,MMSE、RM 量表、PM 量表差异均有统计学意义(P < 0.000 1),受教育程度差异无统计学意义。而中、老年组中,MMSE、PM 量表、RM 量表、受教育程度,三阴组与非三阴组差异均无统计学意义。见表 4。

2.5 乳腺癌患者发生认知障碍危险因素分析 采用多元 Logistic 回归分析,以病理分型(0 = 非三阴

表 3 三阴组与非三阴组中各年龄组 MMSE、RM 及 PM 量表、受教育程度比较 [n = 15, M(Q)]

项目	三阴组			P 值	非三阴组			P 值
	青年组	中年组	老年组		青年组	中年组	老年组	
MMSE(分)	26.00(2)	26.50(3)	21.00(3)	<0.000 1	29.00(1)	28.00(3)	23.00(3)	<0.000 1
RM 量表(分)	19.00(8)	15.00(7)	20.00(4)	<0.000 1	10.00(3)	13.00(7)	20.00(5)	<0.000 1
PM 量表(分)	20.00(7)	15.00(6)	22.00(5)	<0.000 1	11.00(7)	13.00(3)	20.00(8)	<0.000 1
受教育程度(年)	12.00(6)	9.00(6)	12.00(3)	0.506 0	12.00(3)	9.00(6)	12.00(3)	0.176 0

表4 各年龄分组中三阴组与非三阴组 MMSE、RM 及 PM 量表、受教育程度比较 [n = 30, M(Q)]

项目	青年组				中年组				老年组			
	三阴组	非三阴组	Z 值	P 值	三阴组	非三阴组	Z 值	P 值	三阴组	非三阴组	Z 值	P 值
MMSE(分)	26.00(2)	29.00(1)	4.293	<0.0001	26.00(3)	28.00(3)	1.692	0.091	21.00(3)	23.00(3)	1.760	0.078
RM 量表(分)	19.00(8)	10.00(3)	4.235	<0.0001	19.00(8)	13.00(7)	1.051	0.239	20.00(4)	20.00(5)	0.508	0.611
PM 量表(分)	20.00(7)	11.00(7)	3.539	<0.0001	15.00(6)	13.00(3)	1.130	0.259	22.00(5)	20.00(8)	0.646	0.518
受教育程度(年)	12.00(6)	9.00(6)	0.999	0.318	9.00(6)	9.00(6)	0.279	0.780	12.00(3)	12.00(3)	0.437	0.662

乳腺癌, μ = 三阴乳腺癌)、年龄为自变量,以是否发生认知障碍(0 = 无认知障碍, μ = 有认知障碍)为因变量进行分析,结果显示:三阴乳腺癌 ($OR = 3.763$, $P = 0.005$, 95% $CI: 1.550 \sim 9.135$)、年龄 ($OR = 1.097$, $P < 0.0001$, 95% $CI: 1.055 \sim 1.141$) 为乳腺癌患者发生认知障碍的危险因素。

3 讨论

目前,有关乳腺癌 CICI 的研究主要集中在记忆力减退或丧失方面,且不同人群存在显著异质性^[3]。有研究^[4]表明,多种化疗药物,如环磷酰胺、氟尿嘧啶及其衍生物、甲氨蝶呤等均可通过血脑屏障导致特定区域脑结构与功能改变。Ganz et al^[5]发现乳腺癌化疗患者血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)显著提高,而高水平 TNF- α 化疗患者记忆减退更显著,高水平的 TNF- α 同样与前额叶代谢减低有关。由此推测,化疗可导致机体炎症反应,释放炎症因子,如 TNF- α 等,导致认知功能障碍。

三阴性乳腺癌是指雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, Her-2) 均不表达的乳腺癌,对内分泌治疗及针对 Her-2 的靶向药物治疗无效,全身化疗是该亚型患者的主要治疗模式,但是远期疗效不佳^[6]。本研究显示三阴性乳腺癌与乳腺癌 CICI 异质性有关,可能与激素受体及 Her-2 在认知过程中起到保护作用有关。雌、孕激素对中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 有许多有利作用,并且参与学习和记忆的脑功能调节^[7-8]。CNS 是雌激素和孕激素的主要靶器官之一,在前额叶和海马相关记忆区域存在大量 ER 和 PR,雌激素和孕激素可通过与脑内相应的受体结合,迅速激活信号级联,调节突触可塑性来调节认知功能,这一过程在认知过程中起关键作用^[9]。国外研究^[10]表明,雌、孕激素对神经系统的保护作用与其改善胆碱能缺乏,抑制细胞凋亡与星形细胞聚集,上调 5-羟色胺 2A 的表达

有关。国内临床研究^[9]显示,ER、PR 双阴性化疗后乳腺癌患者的总体认知功能及记忆方面损害较 ER、PR 双阳性患者显著,支持激素受体与认知障碍的密切关系。Her-2 又称 ErbB-2,属于人表皮生长因子受体家族。神经调节蛋白 1 (neuregulin-1, NRG1) 是一种神经营养因子,在 CNS 发挥多种作用,具有神经保护功能。有研究^[11]推测, NRG1 信号通过 ErbB 家族受体蛋白酪氨酸激酶发挥作用, Her-2 可与之结合,而 NRG1/ErbB 通路有益于内皮细胞、少突细胞和神经元的生理作用,具有神经保护功能。由此推测,三阴性乳腺癌患者 Her-2 表达的缺失可能对 CICI 起到一定作用。

本研究同样显示,随着年龄的增长,MMSE 评分逐渐降低,而 RM 问卷、PM 问卷得分逐渐增高,年龄为乳腺癌 CICI 的危险因素。由 Kvale et al^[12]发起的 ACTIVE 试验显示随着年龄的增加,越来越多的化疗患者出现认知功能损害与信息处理速度的下降,本研究结果与之一致。除上述 CICI 机制外,老年化本身可通过影响激素水平、促进细胞衰老、诱导 DNA 损伤而影响认知功能^[13]。因此,化疗与老年化可能对乳腺癌 CICI 起协同作用^[13]。但本研究显示,三阴性乳腺癌患者 CICI 与非三阴性乳腺癌差异主要发生在青年组,可能与三阴性乳腺癌发病年龄较小有关,且年龄越小,预后越差^[14]。该结果提示,三阴性乳腺癌较年龄可能在乳腺癌 CICI 中起到更重要作用。

综上所述,三阴性乳腺癌与年龄均为乳腺癌 CICI 的危险因素,三阴性乳腺癌患者及老年患者总体认知功能及记忆方面损害较非三阴性乳腺癌患者及年轻患者较重。本研究首次报道不同病理类型及年龄的乳腺癌患者 CICI 存在差异,为进一步研究乳腺癌 CICI 机制及个体化治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] Simó M, Rifà-Ros X, Rodríguez-Fornells A, et al. Chemobrain: A systematic review of structural and functional neuroimaging studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(8): 1311-21.
- [2] Crawford J R, Smith G, Maylor E A, 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):261-75.
- [3] Castellon S A, Ganz P A, Bower J E, et al. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2004, 26(7):955-69.
- [4] Seigers R, Fardell J E. Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: A review of rodent research [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(3):729-41.
- [5] Ganz P A, Bower J E, Kwan L, et al. Does tumor necrosis factor- α play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction? [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 30:S99-108.
- [6] 朱海鹏. 三阴乳腺癌的研究进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19(21):97-9.
- [7] Ooishi Y, Kawato S, Hojo Y, et al. Modulation of synaptic plasticity in the hippocampus by hippocampus-derived estrogen and androgen [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2012, 131(1-2):37-51.
- [8] Baudry M, Bi X, Aguirre C. Progesterone-estrogen interactions in synaptic plasticity and neuroprotection [J]. *Neuroscience*, 2013, 239:280-94.
- [9] 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(2):206-9.
- [10] Hu Z, Yang Y, Gao K, et al. Ovarian hormones ameliorate memory impairment, cholinergic deficit, neuronal apoptosis and astrogliosis in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(1):89-97.
- [11] Buonanno A, Fischbach G D. Neuregulin and ErbB receptor signaling pathways in the nervous system [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2001, 11(3):287-96.
- [12] Kvale E A, Clay O J, Ross-Meadows L A, et al. Cognitive speed of processing and functional declines in older cancer survivors: an analysis of data from the ACTIVE trial [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2010, 19(1):110-7.
- [13] 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):3675-86.
- [14] 邱镜丹,马振海,马金辉,等. 三阴与非三阴性乳腺癌临床病理特征及预后比较 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2012, 6(5):313-7.

Relationship between chemotherapy-induced cognitive impairment and age in triple negative breast cancer

Zhang Congjun, Ding Qi, Ning Jie, et al

(Dept of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore correlation between age and chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI) in triple negative breast cancer (TNBC) patients. **Methods** Minimum Mental State Examination (MMSE) and questionnaires of retrospective memory (RM) and prospective memory (PM) were performed in 90 breast cancer patients with chemotherapy treatment and 90 health controls. All subjects were divided into TNBC group and non-TNBC group (45 cases for each). And all subjects were divided into three age group on average (young and middle-aged group, elderly group), each age group were consisted with 15 TNBC cases and 15 non-TNBC cases. **Results** Compared with the healthy controls, MMSE and questionnaires of RM and PM in breast cancer patients with chemotherapy treatment had statistical significance ($P < 0.0001$). Linear correlation analysis found that MMSE in breast cancer patients with chemotherapy treatment was negatively correlated with age ($r = -0.675, P < 0.0001$), and questionnaires of RM and PM were positively correlated with age ($r = 0.500, 0.429, P < 0.0001$). MMSE and questionnaires of RM and PM all had statistic significance ($P < 0.05$) between TNBC group and non-TNBC group. There was statistical significance of MMSE and questionnaires of RM and PM in young and middle-aged group and elderly group ($P < 0.0001$) in both TNBC group and non-TNBC group. In young-aged group, compared with non-TNBC group, MMSE and questionnaires of RM and PM in TNBC group had statistic significance ($P < 0.05$). While middle-aged group and elderly group did not see the same results in young-aged group. Logistic regression analysis revealed that TNBC ($OR = 3.763, P = 0.005$), age ($OR = 1.097, P < 0.0001$) were the risk factors for CICI of breast cancer. **Conclusion** Breast cancer patients with chemotherapy treatment all undergo varying degrees of cognitive impairment. Compared with non-TNBC patients, TNBC patients have worse cognitive impairment, especially in young-aged patients. TNBC and age are both the risk factors for CICI of breast cancer.

Key words breast cancer; chemotherapy-induced cognitive impairment; age; TNBC