

• 调查报告 •

早期临床试验肿瘤受试者认知功能调查与影响因素分析*

莫 娇, 龚婷婷, 蔡雅雯, 白 敏, 伍 青[△]

(重庆大学附属肿瘤医院 I 期病房, 重庆 400030)

[摘要] **目的** 调查参与早期临床试验的肿瘤受试者认知功能的现状, 并进行影响因素分析。**方法** 选取 2019 年 9 月至 2021 年 7 月该院参与早期临床试验的肿瘤受试者 83 例, 采用自行设计的一般调查问卷收集肿瘤受试者基本信息, 采用北京版蒙特利尔认知评估量表调查肿瘤受试者认知功能现状。**结果** 不同文化程度肿瘤受试者认知功能总评分比较, 差异有统计学意义($F=7.667, P<0.001$), 主要表现在视空间与执行功能($F=4.736, P=0.004$)、命名($F=2.889, P=0.041$)、语言($F=5.049, P=0.003$)、抽象($F=6.155, P=0.001$)、延迟记忆($F=3.126, P=0.030$)、定向($F=3.249, P=0.026$)5 个维度。不同医疗保险(医保)参保情况肿瘤受试者认知功能总评分比较, 差异有统计学意义($F=8.150, P=0.001$), 主要表现在空间($F=9.568, P<0.001$)、注意($F=4.712, P=0.012$)、定向($F=3.654, P=0.030$)3 个维度。不同睡眠状况肿瘤受试者在语言维度上的认知功能评分比较, 差异有统计学意义($F=4.012, P=0.010$)。**结论** 参与早期临床试验的肿瘤受试者认知功能的主要影响因素为文化程度、睡眠状况、医保参保情况。

[关键词] 肿瘤受试者; 临床试验; 认知功能

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.13.016 **中图法分类号:**R-1

文章编号:1009-5519(2023)13-2239-07 **文献标识码:**A

**Investigation on cognitive function of tumor subjects in early clinical trials
and analysis of its influencing factors***

MO Jiao, GONG Tingting, CAI Yawen, BAI Min, WU Qing[△]

(Department of Phase I Ward, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the current status of cognitive function among the tumor subjects participating in early clinical trials, and analyze the influencing factors. **Methods** From September 2019 to July 2021, a total of 83 tumor subjects who participated in early clinical trial in the hospital were selected. The basic information of the tumor subjects was collected with self-designed general questionnaires. The status of cognitive function of the tumor subjects was investigated with Montreal Cognitive Assessment (Beijing version). **Results** There was statistically significant difference in total cognitive function score among the tumor subjects with different educational levels ($F=7.667, P<0.001$), mainly manifested in five dimensions: visual space and executive function ($F=4.736, P=0.004$), naming ($F=2.889, P=0.041$), language ($F=5.049, P=0.003$), abstraction ($F=6.155, P=0.001$), delayed memory ($F=3.126, P=0.030$), and orientation ($F=3.249, P=0.026$). There was statistically significant difference in total cognitive function score among the tumor subjects with different medical insurance participation status ($F=8.150, P=0.001$), mainly manifested in three dimensions: spatial ($F=9.568, P<0.001$), attention ($F=4.712, P=0.012$), and directional ($F=3.654, P=0.030$). There was statistically significant difference in cognitive function score in language dimension among the tumor subjects with different sleep status ($F=4.012, P=0.010$). **Conclusion** The main influencing factors on cognitive function of the tumor subjects participating in early clinical trials are educational level, sleep status, and medical insurance participation status.

[Key words] Tumor subjects; Clinical trials; Cognitive function

* 基金项目:重庆市技术创新与应用发展专项项目(cstc2019jcsx-gksbX0019)。

作者简介:莫娇(1991-),本科,护师,主要从事内科护理研究。 [△] 通信作者, E-mail: qingwuphase I@163.com。

肿瘤早已成为危及全球人民健康的强劲对手,根据国家癌症中心公布的 2020 年全国癌症调查数据可以看出,我国癌症的发病率持续上升,但经过标准化治疗后,患者病死率呈下降趋势^[1-2]。药物临床试验有利于提升我国现有诊治水平,是评价肿瘤创新治疗与安全性中的一个关键环节,其以临床需求为导向,开展新药研发,改善患者生活质量,让其得到更多的医疗资源^[3-5]。有研究指出,积极参与肿瘤临床试验可提高肿瘤患者生活质量及降低病死率,同时对于罕见性、难治性、生存率较低的肿瘤患者,参与临床试验或许会改变现状^[6]。近年来,我国抗肿瘤药物研发蓬勃发展,临床试验发展迅猛^[7]。其中,Ⅰ期临床试验的主要目的是考察试验药物的安全性与耐受性,并探索最大耐受剂量或最大给药剂量及药代动力学特征,以指导下一阶段的临床试验,其是药物研发是否成功的关键环节,也是新药获得上市资格的必要条件。我国自开启仿制药一致性评价、大面积集采以来,创新药迎来了大环境下的催化式发展。新开发的化药 1 类新品种由 2019 年的 100 个增加到 2021 年近 250 个,由此可见肿瘤创新药物发展迅猛。新版《药物临床试验质量管理规范》于 2020 年 7 月 1 日正式实施,该规范特别要求强化受试者的保护,其中第二十三条指出,与受试者的口头沟通、提供给受试者的资料如知情同意书、健康教育单等均应采用通俗易懂的语言和表达方式,使受试者、家属或其法定代理人、见证人易于理解^[8]。受试者作为主观能动性极强的试验主体,受限于年龄、过往经历、智力水平、受教育水平、理解能力、交流顺畅程度等因素,其认知功能水平直接影响是否能正确理解并配合临床试验,从而影响药物临床试验的质量。因此,开展肿瘤受试者认知评估是保证其权益的手段,也是临床试验顺利开展的必要条件。本研究初步调查了重庆市某医院参与早期临床试验的肿瘤受试者认知功能现状,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9 月至 2021 年 7 月参与早期临床试验的肿瘤受试者。纳入标准:(1)筛选成功的所有肿瘤受试者;(2)同意自愿参与本次调查者;(3)能进行正常语言交流、能读写中文者;(4)无严重听力、视力及语言障碍者。排除标准:(1)拒绝参与调查者;(2)未完成问卷调查者。共发放调查问卷 87 份,回收有效问卷 83 份,有效回收率为 95.4%。

1.2 方法

1.2.1 调查工具 (1)一般调查问卷:自行设计一般调查问卷,包括姓名、年龄、性别、文化程度、就业状况、婚姻状况、有无脑转移、医疗保险(医保)参保情况、吸烟史、饮酒史、慢性病史、睡眠状况、肿瘤类型等

基本情况。(2)蒙特利尔认知评估量表(MoCA):量路由 NASREDDINE 等研制,其是一种简单的认知障碍筛查工具,具有良好的效度、信度及敏感度,并在国外被广泛使用^[9]。由王伟等^[10]翻译修订的北京版 MoCA(MoCA-BJ)更加贴合于国内,同时杨立新等^[11]研究结果显示,MoCA-BJ 量表用于重复测试的一致性较好,其诊断轻度认知障碍(MCI)的阳性预测值为 89%,阴性预测值为 91%;诊断阿尔兹海默病(AD)的阳性预测值为 89%,阴性预测值为 100%。因此,MoCA-BJ 对于认知功能的评估更具有准确性及有效性。MoCA-BJ 包括视空间与执行功能、命名、注意、语言、抽象、延迟记忆和定向 7 项,总分为 30 分。原版的筛查截断值为 26 分,>26 分时为认知功能正常。如受教育年限小于 12 年时,则最终分值增加 1 分,以校正文化程度引起的偏倚^[10]。

1.2.2 调查方法 (1)研究前对调查者进行统一培训,保证调查的统一性。(2)测试环境要求安静、舒适,光线充足、无干扰。(3)采用一对一问答方式,现场对肿瘤受试者进行量表解读,指导其作答。(4)针对视力功能较差的肿瘤受试者,调整问卷字体,以便其能准确阅读。(5)所有调查问卷现场收回,并逐一进行检查,对缺项或漏项问卷及时指导肿瘤受试者填写补充。

1.3 统计学处理 采用 Excel 2010 进行数据录入,采用 SPSS22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率或百分比表示,组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料调查情况 成功参与调查的肿瘤受试者共 83 例,其中男 43 例,女 40 例。一般资料调查情况具体见表 1。

2.2 不同临床特征肿瘤受试者认知功能调查情况 不同文化程度肿瘤受试者认知功能评分比较,差异有统计学意义($F = 7.667, P < 0.001$),主要表现在视空间与执行功能($F = 4.736, P = 0.004$)、命名($F = 2.889, P = 0.041$)、语言($F = 5.049, P = 0.003$)、抽象($F = 6.155, P = 0.001$)、延迟记忆($F = 3.126, P = 0.030$)、定向($F = 3.249, P = 0.026$)5 个维度。不同医保参保情况肿瘤受试者认知功能评分比较,差异有统计学意义($F = 8.150, P = 0.001$),主要表现在空间($F = 9.568, P < 0.001$)、注意($F = 4.712, P = 0.012$)、定向($F = 3.654, P = 0.030$)3 个维度。不同睡眠状况肿瘤受试者认知功能评分比较,差异无统计学意义($F = 1.253, P = 0.296$),但在语言维度上比较,差异有统计学意义($F = 4.012, P = 0.010$)。见表 2。

表 1 一般资料调查情况 (n=83)

项目	n	占比(%)
性别		
男	43	51.8
女	40	48.2
文化程度		
小学及以下	28	33.7
初中	26	31.3
高中	14	16.9
大学及以上	15	18.1
就业状况		
否	77	92.8
是	6	7.2
婚姻状况		
未婚	2	2.4
已婚	77	92.8
离异	2	2.4
丧偶	2	2.4
医保参保情况		
职工医保	36	43.4
居民医保	33	39.8
自费医疗	14	16.9
饮酒史		
无	66	79.5
有	17	20.5
吸烟史		
无	63	75.9
有	20	24.1
有无脑转移		
无	72	86.7

续表 1 一般资料调查情况 (n=83)

项目	n	占比(%)
有	11	13.3
高血压史		
无	73	88.0
有	10	12.0
糖尿病史		
无	78	94.0
有	5	6.0
冠心病史		
无	81	97.6
有	2	2.4
其他病史		
无	60	72.3
有	23	27.7
睡眠状况		
正常	53	63.9
间断入睡	27	32.5
失眠	2	2.4
药物辅助睡眠	1	1.2
肿瘤类型		
肺癌	16	19.3
胰腺癌	11	13.3
妇科肿瘤	14	16.9
乳腺癌	6	7.2
肝癌	5	6.0
结直肠癌	11	13.3
泌尿系统肿瘤	6	7.2
血液系统肿瘤	7	8.4
其他	7	8.4

表 2 不同临床特征肿瘤受试者认知功能调查情况 ($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	临床特征	n	评分	F	P
视空间与执行功能	睡眠状况			0.773	0.513
	正常	53	3.26±1.30		
	间断入睡	27	2.93±1.62		
	失眠	2	2.00±1.41		
	药物辅助睡眠	1	3.00±0.00		
	文化程度			9.406	<0.001
	小学及以下	28	2.32±1.39		
	初中	26	3.15±1.29		
	高中	14	3.29±1.19		
	大学及以上	15	4.40±0.83		
医保参保情况	医保参保情况			9.568	<0.001
	职工医保	36	3.64±1.26		
	居民医保	33	2.36±1.30		
	自费医疗	14	3.57±1.28		
命名	睡眠状况			0.225	0.879
	正常	53	2.72±0.63		

续表 2 不同临床特征肿瘤受试者认知功能调查情况($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	临床特征	<i>n</i>	评分	<i>F</i>	<i>P</i>
注意	间断入睡	27	2.70±0.54	2.889	0.041
	失眠	2	3.00±0.00		
	药物辅助睡眠	1	3.00±0.00		
	文化程度				
	小学及以下	28	2.46±0.84		
	初中	26	2.85±0.37		
	高中	14	2.86±0.36		
	大学及以上	15	2.87±0.35		
	医保参保情况				
	职工医保	36	2.69±0.53		
	居民医保	33	2.67±0.74		
	自费医疗	14	2.93±0.27		
	睡眠状况				
	正常	53	5.57±0.69		
	间断入睡	27	5.07±1.13		
	失眠	2	5.00±0.00		
药物辅助睡眠	1	4.00±0.00			
语言	文化程度			1.124	0.344
	小学及以下	28	5.14±1.21		
	初中	26	5.38±0.90		
	高中	14	5.50±0.65		
	大学及以上	15	5.67±0.62		
	医保参保情况				
	职工医保	36	5.50±0.70		
	居民医保	33	5.03±1.12		
	自费医疗	14	5.86±0.36		
	睡眠状况				
	正常	53	2.55±0.64		
	间断入睡	27	1.96±1.02		
	失眠	2	3.00±0.00		
	药物辅助睡眠	1	3.00±0.00		
	文化程度				
	小学及以下	28	1.93±1.02		
初中	26	2.50±0.71			
高中	14	2.64±0.50			
大学及以上	15	2.73±0.46			
医保参保情况					
职工医保	36	2.50±0.74			
居民医保	33	2.15±0.94			
自费医疗	14	2.57±0.65			
抽象	睡眠状况			1.01	0.394
	正常	53	1.57±0.64		
	间断入睡	27	1.30±0.87		

续表 2 不同临床特征肿瘤受试者认知功能调查情况($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	临床特征	<i>n</i>	评分	<i>F</i>	<i>P</i>	
延迟记忆	失眠	2	1.50±0.71	6.155	0.001	
	药物辅助睡眠	1	2.00±0.00			
	文化程度			2.674	0.075	
	小学及以下	28	1.07±0.90			
	初中	26	1.69±0.47			
	高中	14	1.5±0.65			
	大学及以上	15	1.87±0.35			
	医保参保情况			2.674	0.075	
	职工医保	36	1.67±0.63			
	居民医保	33	1.27±0.80			
	自费医疗	14	1.5±0.65			
	定向	睡眠状况			0.431	0.732
		正常	53	2.40±1.67		
		间断入睡	27	2.04±1.93		
		失眠	2	2.50±2.12		
药物辅助睡眠		1	1.00±0.00			
文化程度				3.126	0.030	
小学及以下		28	1.61±1.89			
初中		26	2.27±1.46			
高中		14	2.57±1.65			
大学及以上		15	3.20±1.66			
医保参保情况				2.623	0.079	
职工医保		36	2.50±1.86			
居民医保		33	1.76±1.60			
自费医疗		14	2.86±1.56			
总分		睡眠状况			0.889	0.450
	正常	53	5.70±0.70			
	间断入睡	27	5.37±1.33			
	失眠	2	6.00±0.00			
	药物辅助睡眠	1	6.00±0.00			
	文化程度			3.249	0.026	
	小学及以下	28	5.21±1.40			
	初中	26	5.96±0.20			
	高中	14	5.79±0.58			
	大学及以上	15	5.53±0.74			
	医保参保情况			3.654	0.030	
	职工医保	36	5.78±0.54			
	居民医保	33	5.27±1.33			
	自费医疗	14	5.93±0.27			
	总分	睡眠状况	83	23.69±4.48	1.253	0.296
正常		53	24.36±3.10			
间断入睡		27	22.37±5.75			
失眠		2	24.50±0.71			

续表 2 不同临床特征肿瘤受试者认知功能调查情况($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	临床特征	n	评分	F	P
	药物辅助睡眠	1	22.00±0.00		
	文化程度	83	23.69±4.48	7.667	<0.001
	小学及以下	28	20.86±5.99		
	初中	26	24.88±2.10		
	高中	14	24.29±2.84		
	大学及以上	15	26.33±2.55		
	医保参保情况	83	23.69±4.48	8.150	0.001
	职工医保	36	24.94±3.53		
	居民医保	33	21.45±5.22		
	自费医疗	14	25.71±2.16		

3 讨 论

3.1 肿瘤受试者对抗肿瘤药物临床试验的认知存在局限性 随着社会经济的不断发展、人口出生率的降低和人均寿命的延长,世界人口呈现老龄化趋势,且我国人口老龄化趋势更加明显^[12]。老龄化面临的最大问题是认知功能障碍。MCI 是指介于正常衰老和痴呆之间的一种认知缺损状态,其诊断标准未达痴呆,临床表现为对事件的回忆不符合当前年龄。确诊的 MCI 患者发生 AD 的概率极高,其转化率为每年 6%~25%^[13]。有文献报道,对于 MCI 患者采取早期干预措施能降低 AD 发生率^[14]。然而在临床试验过程中,只有患者对知情同意书、试验流程及注意事项充分认知后才能更好地配合研究者完成试验,才能保证临床试验的数据客观、真实、完整、有效,提高临床试验质量。本研究结果显示,影响参与早期临床试验的肿瘤受试者认知功能的因素有睡眠状况、医保参保情况和文化程度。

3.2 影响肿瘤受试者认知功能相关因素

3.2.1 睡眠紊乱对认知功能具有重要影响 睡眠是生命的需要,良好的睡眠质量对健康起着重要作用。良好的睡眠能有效放松身体、缓解疲劳、延缓衰老等。睡眠可有效促进认知功能及记忆的稳定、整合及巩固,二者息息相通。睡眠质量可受年龄、环境、疾病、药物等因素影响,常见的睡眠异常为失眠。失眠具体可表现为入睡困难、深度睡眠时间较短、过早或间歇性醒等,其是睡眠障碍的一种表现形式。张贤等^[15]发现,长期不能进入深度睡眠可能会影响情绪、血压、心肌供血等生理功能,同时还会影响其认知功能及公共关系。本研究结果显示,间断入睡对于语言沟通能力的影响最明显,良好的护患沟通贯穿于整个护理工作中,其既是重点也是难点。研究者通过与肿瘤受试者进行有效沟通传递护理及康复治疗等直接或间接信息,这点在临床试验中对于安全性评价尤为重要,研究者需要严密观察不良反应的发生,并采取必要的措

施以保障肿瘤受试者不受损害。当肿瘤受试者出现新的症状或症状加重时,研究者需要及时与肿瘤受试者进行有效的沟通交流,这样能建立一个疗效临界值,有助于研究者及时处理不良事件,保障肿瘤受试者安全。所以在开展临床试验过程中,可以为肿瘤受试者提供良好的睡眠环境,指导肿瘤受试者建立良好的睡眠习惯和行为,提高睡眠质量,改善其认知状态。

3.2.2 享有医保是认知功能的重要影响因素 经济基础直接影响中老年人对生活方式的选择、医疗卫生保健和机体的营养状态。黄秋敏等^[16]发现,居住于城市地区并且人均月收入高的人群认知功能评分高,相较于经济落后地区,其发生 MCI 及其亚型的可能性也越低。其原因在于拥有经济基础的这类人群获得医疗服务更容易,对于个体和群体等所产生的社会互动行为的可能性更高,接受认知刺激的深度与广度更为显著,有助于延缓认知功能衰退的进程^[17]。本研究结果显示,不同医保参保情况肿瘤受试者认知功能评分比较,差异有统计学意义($P=0.001$)。提示经济收入高、医疗保障好的肿瘤受试者认知能力更好。其中,享有职工医保的肿瘤受试者认知能力较好,而享有居民医保及自费医疗肿瘤受试者认知能力较差。以重庆居民医保为例:居民医保是具有城镇户籍但没有工作的老年居民、低保对象、重度残疾人员、学生、儿童及其他非从业人员为主,其门诊医保报销比例:一级医疗机构报销 60%,二级医疗机构报销 40%,三级医疗机构不报销,其中年保额和起付线均设置了标准。因此,这类人群自付的费用较高,其对于医疗服务的要求比较低,加之受教育程度有限,因此对于医疗知识的认知及接收度也较低。

3.2.3 良好的教育直接影响肿瘤受试者认知功能 张馨月^[4]研究显示,文化程度越高患 MCI 的危险性越小,受教育程度会直接影响受试者对 MoCA 的理解能力与执行能力。年轻时受教育程度高可推迟大脑衰弱的到来,这一现象称为詹姆斯·佛莱斯中的

“病程理论”——受教育程度越高,受痴呆的时间越短。姜玲等^[18]研究认为,学历越高的人大脑退化越慢,因为受到的教育越多,大脑的神经网络会相应增加,且大脑神经元、脑细胞等储备充足。本研究结果显示,文化程度的高低对肿瘤受试者认知能力有一定影响。文化程度较低的肿瘤受试者主要集中于农村及偏远地区,其受地理位置、文化背景、交通状况、教育资源分配不均等影响。在临床试验中,研究者需要根据肿瘤受试者文化程度及个人理解水平,采用个性化、通俗易懂的语言对其进行宣教。如通过文字、图案、宣教单及影像资料等多种方式进行多次反复宣教,动态了解肿瘤受试者的掌握情况并进行复述反馈等。对于老年肿瘤受试者应多给予关心及帮助,同时鼓励家属参与对肿瘤受试者的照顾。

综上所述,参与早期临床试验的肿瘤受试者认知功能的主要影响因素为文化程度、睡眠状况、医保参保情况。关注肿瘤受试者文化程度、睡眠状况、医保参保情况,能保证肿瘤受试者充分理解知情同意书及试验流程,可有效提高肿瘤受试者对临床试验的依从性,从而保证临床试验的质量。临床试验是临床研究的全面实施,需要受试者的积极参与及配合,只有充分解决了受试者的疑虑,让其充分了解临床试验流程及注意事项,才能保障受试者权益。本研究由于样本量较小,且属于横断面研究,具有一定局限性。

参考文献

- [1] 尹周一,王梦圆,游伟程,等. 2022 美国癌症统计报告解读及中美癌症流行情况对比[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2022,8(2):54-63.
- [2] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):1-13.
- [3] 唐凌,周明,夏琳,等. 以患者为核心的抗肿瘤药物临床研发的审评考虑[J]. 临床肿瘤学杂志,2021,26(7):577-582.
- [4] 张馨月. 农村老年人认知功能障碍的危险因素模型构建及干预研究[D]. 唐山:华北理工大学,2021.
- [4] RYAN D N, LEE H, POWELL E, et al. Financial burden of cancer clinical trial participation and the impact of a cancer care equity program [J]. *Oncologist*. 201. 21(4):467-474.
- [5] 苏娴,姚珠星,王海学,等. 2020 年中国药物临床试验进展分析[J]. 中国食品药品监管,2021(10):14-20.
- [6] STILLER C A. Centralised treatment, entry to trials and survival[J]. *Br J Cancer*,1994,70(2):352-362.
- [7] LI N, HUANG H Y, WU D W, et al. Changes in clinical trials of cancer drugs in mainland China over the decade 2009-18: A systematic review[J]. *Lancet Oncol*,2019,20(11):619-626.
- [8] 周吉银. 2020 年版《药物临床试验质量管理规范》研究者和申办者保护受试者的要求[J]. 中国医学伦理学,2021,34(2):205-210.
- [9] ZIAD S N M, PHILLIPS N A, BÉDIRIAN V, et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*,2005,53(4):695-699.
- [10] 王伟,王鲁宁. “蒙特利尔认知评估量表”在轻度认知损伤患者筛查中的应用[J]中华内科杂志,2007,46(5):414-416.
- [11] 杨立新,唐旋,周宁,等. 北京版蒙特利尔认知评估量表在成人 OSAHS 认知功能评估中的应用及可靠性验证[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(1):58-64.
- [12] 王振杰,于海军,唐婧,等. 中国老年人认知障碍率的 meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2022,20(11):1295-1300.
- [13] TRICCO A C, SOOBIAN C, BERLINER S, et al. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis [J]. *CMAJ*,2013,185(16):1393-1401.
- [14] 邢怡,唐毅. 认知训练早期干预痴呆的研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2020,27(6):422-423.
- [15] 张贤,刘文斌,李钦辉. 失眠患者焦虑抑郁及认知功能的研究进展[J]. 医学综述,2018,24(24):4908-4911.
- [16] 黄秋敏,高悦,李解生,等. 2018—2019 年中国四省 55 岁及以上人群认知功能现状及人口经济学影响[J]. 卫生研究,2021,50(1):21-28.
- [17] 周媛媛,周香莲,王杰,等. 轻度认知功能障碍向痴呆进展的危险因素及保护因素研究[J]. 中国全科医学,2018,21(33):4149-4156.
- [18] 姜玲,朱响,张福春. 综合医院老年患者认知功能障碍及其影响因素分析[J]. 中华老年医学杂志,2017,36(10):1092-1096.

(收稿日期:2022-09-02 修回日期:2023-02-15)