

## 论著·临床研究

## 乳腺癌患者化疗期间抑郁状态的相关因素分析\*

冉启志<sup>1</sup>, 冉文<sup>2</sup>, 谭月<sup>3</sup>, 朱宁<sup>3</sup>, 吴绍勇<sup>3△</sup>

(1. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院健康管理中心, 四川 成都 610041; 3. 四川大学华西医院头颈乳腺肿瘤科, 四川 成都 610041)

**[摘要]** **目的** 探讨乳腺癌患者化疗期间抑郁状态的危险因素及血清 C 反应蛋白(CRP)与抑郁状态的相关性。**方法** 收集 2018 年 5 月至 2021 年 4 月四川大学华西医院头颈乳腺肿瘤科收治的 217 例初诊乳腺癌患者的临床资料, 采用 logistic 多因素回归模型分析乳腺癌患者化疗期间抑郁状态的危险因素及血清 CRP 与乳腺癌患者抑郁状态的关系。**结果** 在 217 例初诊乳腺癌患者中, 筛查出抑郁状态 28 例(12.90%)。单因素分析结果显示, 患者病理分期、疼痛、睡眠状态、血清 CRP 水平与抑郁有关( $P < 0.05$ ); 多因素分析结果显示, 血清 CRP 水平升高和失眠与患者抑郁状态均有关( $P < 0.05$ )。**结论** 初诊乳腺癌患者抑郁状态的发生率较高, 患者失眠、血清 CRP 水平升高是初诊乳腺癌患者抑郁状态的独立危险因素。

**[关键词]** C 反应蛋白; 乳腺癌; 抑郁状态; 化学治疗; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.16.009

中图法分类号: R737.9

文章编号: 1009-5519(2023)16-2742-04

文献标识码: A

**Analysis of related factors of depression state in breast cancer patients during chemotherapy\***RAN Qizhi<sup>1</sup>, RAN Wen<sup>2</sup>, TAN Yue<sup>3</sup>, ZHU Ning<sup>3</sup>, WU Shaoyong<sup>3△</sup>

(1. School of Medicine and Life Science, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Health Management Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 3. Department of Head, Neck and Mammary Gland Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the risk factors of depression in breast cancer patients during chemotherapy and the correlation between serum C-reactive protein (CRP) and depression state. **Methods** Clinical data of 217 newly diagnosed breast cancer patients admitted to Department of Head, Neck and Mammary Gland Oncology of West China Hospital of Sichuan University from May 2018 to April 2021 were collected. Logistic multivariate regression model was used to analyze the risk factors of depression state during chemotherapy and the relationship between serum CRP and depression state in breast cancer patients. **Results** Among the 217 newly diagnosed breast cancer patients, 28 (12.90%) cases were found to be in depression state. Univariate analysis showed that pathological stage, pain, sleep state, and serum CRP level were related to depression ( $P < 0.05$ ). The results of multivariate analysis showed that elevated serum CRP level and insomnia were correlated with depression state ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The incidence of depression state is high in newly diagnosed breast cancer patients. Insomnia and elevated serum CRP level are independent risk factors for depression in newly diagnosed breast cancer patients.

**[Key words]** C-reactive protein; Breast cancer; Depression state; Chemotherapy; Risk factors

目前, 多项有关抑郁状态及抑郁症患者免疫反应假说的研究发现, 炎症因子活化吡啶胺 2, 3-双加氧酶(IDO)在抑郁症病理机制中的作用越来越受到关注, 炎症标志物升高可增加抑郁症发生的风险<sup>[1-5]</sup>。C 反应蛋白(CRP)作为一种急性时相反应蛋白, 其表达升

高导致前炎性细胞因子过度分泌, 5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素功能障碍, 从而引起抑郁症状<sup>[1, 3-13]</sup>。本研究通过监测初诊乳腺癌患者血清 CRP 水平, 分析 CRP 水平与乳腺癌抑郁状态的关系, 探讨血清 CRP 水平是否可以作为乳腺癌抑郁状态及其临床特征的

\* 基金项目: 四川省科技厅科技支撑计划(2015SZ0157); 成都中医药大学“杏林学者”学科人才提升计划医院专项课题(2018yky13)。

作者简介: 冉启志(1965—), 本科, 副教授, 主要从事全科医学和肿瘤临床研究。△ 通信作者, E-mail: wusy6@163.com。

生物学指标,并分析乳腺癌患者化疗期间抑郁状态的其他危险因素,以期为乳腺癌抑郁状态的病因及发病机制研究提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 纳入标准:(1)2018 年 5 月至 2021 年 4 月华西医院头颈乳腺肿瘤科收治的病理学初诊为乳腺癌患者;(2)近 2 周内无急、慢性感染,无创伤、发热史。排除标准:(1)重度心、肝、肾功能障碍;(2)糖尿病;(3)冠心病;(4)年龄小于 18 岁;(5)有精神病性症状的抑郁症、双相情感障碍、痴呆;(6)由于文化水平、语言能力等原因无法完成问卷调查。所有纳入研究患者或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 方法** 采用自制的一般情况调查问卷及 Zung 抑郁自评量表(SDS)中文版进行调查。

**1.2.1 一般情况问卷内容** (1)一般资料:包括年龄、性别、文化程度、婚姻状况、医疗费用来源等。(2)疾病信息:包括饮酒史、吸烟史、肿瘤 TNM(cTNM)分期、并发症、疼痛情况、睡眠状态等。

**1.2.2 心理学评定**<sup>[14-15]</sup> 纳入研究的患者入院时由经过培训的 2 名心理咨询师采用 SDS 评估其抑郁症状及抑郁的严重程度。按照我国常模结果,SDS 总分粗分的分界值为 41 分,标准分=粗分 $\times$ 1.25,标准分为 51 分。本研究以标准分作为标准,SDS 得分在 51~60 分为轻度抑郁状态;在 61~70 分为中度抑郁状态;在 71 分及以上为重度抑郁状态。

**1.2.3 CRP 测定** 所有住院患者在入院次日清晨 8:30 之前,在空腹、安静休息状态下抽取肘部静脉血 3 mL 送检。在美国 BECKMAN 公司全自动 IMMAGE 免疫分析仪上采用散射比浊法测定 CRP,成人参考范围: $<5$  mg/L。CRP $>5$  mg/L 为升高。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS26.0 统计软件对数据进行处理,计数资料用例数表示,采用 $\chi^2$  检验及 Fisher 精确概率法进行单因素分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$  表示。采用 Spearman 相关性分析及多元逐步回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者一般情况及抑郁状态发生情况** 217 例初诊乳腺癌患者中男 4 例,女 213 例;年龄 26~72 岁,平均(47.64 $\pm$ 9.09)岁。28 例患者在初次确诊时发现伴抑郁状态,抑郁发生率为 12.90%(28/217),其中轻度抑郁 17 例,中度抑郁 9 例,重度抑郁 2 例。

**2.2 初诊乳腺癌患者 CRP 水平及与抑郁的关系** 217 例初诊乳腺癌患者 CRP 水平 1.00~39.50(mg/L),平均(3.97 $\pm$ 3.16)mg/L,40 例患者 CRP 水平升高。28 例抑郁患者中 CRP 水平升高 16 例(57.14%)。无抑郁患者 CRP(3.34 $\pm$ 2.70)mg/L,轻

度抑郁患者 CRP(6.06 $\pm$ 4.91)mg/L,中度抑郁患者 CRP(8.08 $\pm$ 5.98)mg/L,重度抑郁患者 CRP(16.50 $\pm$ 12.02)mg/L,抑郁与 CRP 呈正相关[相关系数( $r$ )=0.301, $P<0.001$ ]。

**2.3 初诊乳腺癌患者发生抑郁相关因素的单因素分析** 患者病理分期、疼痛、睡眠状态、CRP 水平与抑郁状态有关( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 初诊乳腺癌发生抑郁相关因素的单因素分析( $n$ )

因素	$n$	无抑郁 ( $n=189$ )	抑郁 ( $n=28$ )	$\chi^2$	$P$
年龄				1.526	0.676
$\leq 35$ 岁	20	19	1		
$>35\sim 50$ 岁	108	93	15		
$>50\sim 65$ 岁	82	71	11		
$>65$ 岁	7	6	1		
性别				0.435	0.509
男	4	3	1		
女	213	186	27		
cTNM 分期				12.530	0.006
I 期	37	34	3		
II 期	104	91	13		
III 期	58	53	5		
IV 期	18	11	7		
分子亚型				2.123	0.547
Luminal B	20	19	1		
Luminal A	132	116	16		
Her-2 过表达	36	30	6		
TNBC	29	24	5		
医疗费用来源				0.556	0.757
社保	153	133	20		
新农合	62	54	8		
自费	2	2	0		
文化程度				4.640	0.980
小学及以下	41	38	3		
中学	118	105	13		
大学及以上	58	46	12		
婚姻状态				4.600	0.100
已婚	212	186	26		
未婚	1	0	1		
离异及丧偶	4	3	1		
疼痛				12.600	$<0.001$
无	210	186	24		
有	7	3	4		
睡眠状态				19.230	$<0.001$
正常	149	140	9		
失眠	68	49	19		
CRP 水平				32.040	$<0.001$
正常	177	165	12		
升高	40	24	16		

**2.4 初诊乳腺癌患者发生抑郁相关因素的多因素分析** 对单因素分析中有统计学意义的因素进一步进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,初诊乳腺癌患

者发生抑郁的独立危险因素为失眠、CRP 水平升高 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 初诊乳腺癌患者发生抑郁相关因素的多因素分析

因素	B	SE	Wald $\chi^2$	95%CI	OR	Sig(P)
病理分期	0.212	0.299	0.503	0.688~2.224	1.237	0.478
疼痛	0.919	1.096	0.703	0.292~21.500	0.402	2.507
失眠	1.915	0.493	15.098	2.583~17.818	6.784	<0.001
CRP 水平升高	2.100	0.508	17.079	3.017~22.116	8.168	<0.001

注:B 表示回归系数;SE 表示标准误;95%CI 表示 95%可信区间;OR 表示优势比。

### 3 讨 论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤<sup>[16]</sup>,抑郁症发生率为 8.80%~49.98%<sup>[17-20]</sup>。抑郁发生与肿瘤密切相关,患者可表现为情绪低落、兴趣减退、悲观绝望、睡眠障碍、疲乏及情感障碍,影响患者的生活质量,严重者会导致自杀。有研究结果显示,癌症的死亡率和抑郁情绪密切相关,重度抑郁者的死亡率是非抑郁者的 2 倍<sup>[21]</sup>。因此,分析影响肿瘤患者发生抑郁的高危因素对提高患者的生活质量具有重要意义。

目前,学者们研究影响肿瘤抑郁的临床因素主要归纳为<sup>[20,22-23]</sup>:(1)失眠,失眠既是抑郁症发病或复发的重要预测指标,也是抑郁症常见的伴随症状。睡眠障碍与抑郁可能呈双向病程关系,改善睡眠能显著提高抑郁症治疗效果。本研究单因素和多因素分析结果显示,初诊乳腺癌患者发生抑郁与失眠均有关( $P < 0.001$ )。(2)癌性疼痛,抑郁情绪与癌性疼痛呈明显的正相关,有疼痛的患者抑郁发生率明显增高。(3)肿瘤治疗及并发症。(4)心理因素。(5)遗传因素。(6)应激下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴和生长因子等。

除临床因素外,影响肿瘤患者发生抑郁的可能因素还包括炎性因子的作用<sup>[24-27]</sup>。炎症反应过程与抑郁症关系密切,抑郁症患者存在免疫激活及促炎症细胞因子分泌增加,炎症因子可以作为一种神经调节剂来介导抑郁的发生,发现炎症标志物表达升高可影响神经可塑性从而增加抑郁症发生的风险。目前,关于抑郁症病因尚未明确,涉及多个假说,细胞因子假说是抑郁症病理机制研究的热点,该假说认为抑郁症是一种心理-神经-免疫功能紊乱性疾病,其中重要途径是色氨酸代谢的犬尿氨酸通路,导致抑郁的发生。当机体表现出抑郁的不良情绪时,随着体内去甲肾上腺素水平的升高,血清 CRP 水平也显著升高,抑郁状态越明显。

本研究的多因素分析结果显示,失眠和 CRP 水平高的乳腺癌患者发生抑郁的风险增加,抑郁与 CRP 呈正相关( $r = 0.301, P < 0.001$ ),说明 CRP 与抑郁程

度之间存在正向的弱相关关系,但 CRP 参与抑郁的发病机制不明<sup>[6-7,11-12]</sup>,可能是人体的抑郁状态可以抑制其免疫功能失调导致单核巨噬细胞或淋巴细胞的激活,体内的促炎症细胞因子分泌增加,刺激肝脏和上皮细胞合成 CRP,致 CRP 水平升高。甚至有学者提出<sup>[27-28]</sup>采用替代 5-HT 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂以外的容易获得的治疗方法,可能是未来抑郁状态治疗的主要研究方向。但 CRP 促进抑郁状态发生的具体机制尚有待进一步研究。

识别乳腺癌患者发生抑郁的相关因素有助于早期发现高危患者,并进行针对性的检查,以尽早诊断,采取更为积极的防治措施,避免自杀风险,提高患者的生命质量,延长患者的生存时间。本研究不足之处主要为纳入的样本量相对较小,这可能会对结果造成一定程度的偏倚。今后研究有待进一步扩大样本量,进一步验证肿瘤患者抑郁的发生率及可能的影响因素。

### 参考文献

- [1] MANIGAULT A W, GANZ P A, IRWIN M R, et al. Moderators of inflammation-related depression: A prospective study of breast cancer survivors[J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 615.
- [2] NERURKAR L, SIEBERT S, MCINNES I B, et al. Rheumatoid arthritis and depression: An inflammatory perspective[J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(2): 164-173.
- [3] TROUBAT R, BARONE P, LEMAN S, et al. Neuroinflammation and depression: A review [J]. Eur J Neurosci, 2021, 53(1): 151-171.
- [4] KRAUS C, KADRIU B, LANZENBERGER R, et al. Prognosis and improved outcomes in major depression: A review[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 127.

- [5] GAŁECKI P, TALAROWSKA M. Inflammatory theory of depression[J]. *Psychiatr Pol*, 2018, 52(3):437-447.
- [6] ZHANG A M, GANOCY S J, OWUSU C, et al. Associations among irritability, high-sensitivity C-reactive protein/interleukin-6, and depression in patients with early-stage breast cancer undergoing chemotherapy: A prospective study [J]. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*, 2022, 63(3):260-267.
- [7] STARKWEATHER A, KELLY D L, THACKER L, et al. Relationships among psychoneurological symptoms and levels of C-reactive protein over 2 years in women with early-stage breast cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(1):167-176.
- [8] SUMAYA I C, BAILEY D, CATLETT S L. Differential effects of a short-term high-fat diet in an animal model of depression in rats treated with the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, ondansetron, the 5-HT<sub>3</sub> receptor agonist, 2-methyl-5-HT, and the SSRI, fluoxetine [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2016, 144:78-84.
- [9] PERT M M, HEVEY D, BOYLE N T, et al. C-reactive protein predicts fatigue independently of depression in breast cancer patients prior to chemotherapy[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 34:108-119.
- [10] HAN T J, FELGER J C, LEE A, et al. Association of childhood trauma with fatigue, depression, stress, and inflammation in breast cancer patients undergoing radiotherapy [J]. *Psychooncology*, 2016, 25(2):187-193.
- [11] MANIGAULT A W, KUHLMAN K R, IRWIN M R, et al. Vulnerability to inflammation-related depressive symptoms: Moderation by stress in women with breast cancer [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 94:71-78.
- [12] MADISON A A, ANDRIDGE R, PADIN A C, et al. Endotoxemia coupled with heightened inflammation predicts future depressive symptoms [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 122:104864.
- [13] BOYLE C C, GANZ P A, VAN DYK K M, et al. Inflammation and attentional bias in breast cancer survivors [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66:85-88.
- [14] DUNSTAN D A, SCOTT N, TODD A K. Screening for anxiety and depression: Reassessing the utility of the Zung scales [J]. *BMC Psychiatry*, 2017, 17(1):329.
- [15] 冉启志, 冉文, 谭月, 等. 初诊鼻咽癌病人抑郁状态的相关因素研究 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(1):40-43.
- [16] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [17] JACOB L, KALDER M, KOSTEV K. Incidence of depression and anxiety among women newly diagnosed with breast or genital organ cancer in Germany [J]. *Psychooncology*, 2017, 26(10):1535-1540.
- [18] TSARAS K, PAPATHANASIOU I V, MITSID, et al. Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients: Prevalence and associated factors [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(6):1661-1669.
- [19] MAASS S W M C, BOERMAN L M, BRANDENBARG D, et al. Symptoms in long-term breast cancer survivors: A cross-sectional study in primary care [J]. *Breast*, 2020, 54:133-138.
- [20] REZAGHOLI P, ABDI K, BARZANJI A, et al. Prevalence of depression in Iranian women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Przegl Epidemiol*, 2022, 76(1):29-36.
- [21] SMITH K J, AU B, OLLIS L, et al. The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: A systematic review and meta-analysis [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 102:109-132.
- [22] GIOLLABHUI N M, NG T H, ELLMAN L M, et al. The longitudinal associations of inflammatory biomarkers and depression revisited: Systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(7):3302-3314.
- [23] SADAQA D, FARRAJ A, NASEEF H, et al. Risk of developing depression among breast cancer patients in palestine [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):295. (下转第 2751 页)



- [3] 管丽丽,杜立哲,马弘. 精神分裂症的疾病负担(综述)[J]. 中国心理卫生杂志, 2012, 26(12): 913-919.
- [4] BOBES J, ARANGO C, GARCIA-GARCIA M, et al. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical Practice: Findings from the CLAMORS study [J]. J Clin Psychiatry, 2010, 71(3): 280-286.
- [5] NEMOTO T, NIIMURA H, RYU Y, et al. Long-term course of cognitive function in chronically hospitalized patients with schizophrenia transitioning to community-based living [J]. Schizo Phr Res, 2014, 155(1/3): 90-95.
- [6] 吕钦谕. 精神分裂症医院康复的现状与发展 [J]. 精神医学杂志, 2010, 23(5): 393-396.
- [7] KOPELOWICZ A, LIBERMAN R P. Integrating treatment with rehabilitation for persons with major mental illnesses [J]. Psychiatr Serv, 2003, 54(11): 1491-1498.
- [8] 申文武, 张倬秋, 陈娟, 等. “医院-社区-家庭”一体化精神康复模式对精神分裂症患者生存质量的影响 [J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(10): 1176-1179.
- [9] ADDINGTON J, GIRARD T A, CHRISTENSEN B K, et al. Social cognition mediates illness-related and cognitive influences on social function in patients with schizophrenia-spectrum disorders [J]. J Psychiatry Neurosci, 2010, 35(1): 49-54.
- [10] 司天梅, 杨建中, 舒良, 等. 阳性和阴性症状量表(PANSS, 中文版)的信、效度研究 [J]. 中国心理卫生杂志, 2004, 18(1): 45-47.
- [11] 祖拉叶提·吐尔逊, 张桂青, 姚永坤, 等. 全病程管理模式在精神分裂症患者中的应用效果研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(5): 595-602.
- [12] 赵靖平. 精神分裂症患者的全病程管理 [J]. 心理与健康, 2019, 26(10): 6-8.
- [13] ÄKINEN J, MIETTUNEN J, ISOHANNI M, et al. Negative symptoms in schizophrenia: A review [J]. Nord J Psychiatry, 2008, 62(5): 334-341.
- [14] 张文静, 高雪屏. 精神分裂症阴性症状的神经生物学因素探讨及治疗进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2022, 49(1): 1-3.
- [15] AO J, YI H W, TANG X W, et al. Corrigendum: DNA methylation and gene expression of matrix metalloproteinase 9 gene in deficit and non-deficit schizophrenia [J]. Front Genet, 2020, 11: 823.
- [16] GRAYSON D R, GUIDOTTI A. The dynamics of DNA methylation in schizophrenia and related psychiatric disorders [J]. Neuro Psycho Pharmacol, 2013, 38: 138-166.
- [17] 杨程青, 周永佳, 吴海苏, 等. 精神分裂症原发性阴性症状的治疗进展 [J]. 精神医学杂志, 2022, 35(1): 99-103.
- [18] 陈健, 刘贝, 梁云飞, 等. 早期综合干预对首发精神分裂症患者认知功能及社会功能的影响 [J]. 临床医学, 2022, 42(7): 67-69.
- [19] 齐小强. 精神分裂症抑郁 [J]. 国外医学(精神病学分册), 2002, 29(1): 15-17.

(收稿日期: 2022-09-29 修回日期: 2023-06-22)

(上接第 2745 页)

- [24] XIAO C, MILLER A H, FELGER J, et al. Depressive symptoms and inflammation are independent risk factors of fatigue in breast cancer survivors [J]. Psychol Med, 2017, 47(10): 1733-1743.
- [25] ZAINAL N H, NEWMAN M G. Depression and worry symptoms predict future executive functioning impairment via inflammation [J]. Psychol Med, 2021, 3: 1-11.
- [26] MILENKOVIC V M, STANTON E H, NOTH DURFTER C, et al. The role of chemokines in the pathophysiology of major depressive disorder [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 2283.
- [27] LANG U E, BORGWARDT S. Molecular mechanisms of depression: Perspectives on new treatment strategies [J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 31(6): 761-777.
- [28] SIKORSKA M, ANTOSIK-WÓJCINSKA A Z, DOMINIAK M. Probiotics as a tool for regulating molecular mechanisms in depression: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3081.

(收稿日期: 2022-11-06 修回日期: 2023-06-25)