

•临床研究 Clinical research•

HCC 患者围介入期抑郁情况调查及其与血清脑源性神经营养因子的相关性

蒋逢辰, 周水平, 陈世园, 沈家宝, 王庆华, 戚龙菊

【摘要】 目的 了解接受肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization,TACE)的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)患者抑郁发生情况及其与血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)表达的相关性。**方法** 选择2018年1月至2019年12月南通市第三人民医院行TACE治疗的HCC患者303例,采用医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale,HADS)对HCC患者进行抑郁情况调查,收集患者TACE治疗前1d血清标本,采用ELISA法检测患者血清BDNF浓度,比较抑郁者与非抑郁者血清BDNF浓度。利用受试者工作特性曲线下面积(AUC)评估血清BDNF浓度对抑郁的诊断价值。对抑郁者随访3个月,再次测定其抑郁评分及血清BDNF浓度且进行相关性分析。**结果** 303例HCC患者中,抑郁患者183例(60.40%),焦虑患者159例(52.48%)。120例非抑郁患者血清BDNF浓度为(30 040.21±8 481.55) pg/mL,183例抑郁患者血清BDNF浓度为(23 555.55±6 921.10) pg/mL,差异有统计学意义($t=7.286, P<0.05$);BDNF的AUC为0.749(95%CI:0.687~0.811, $P<0.01$),约登指数为0.497,截断值为30 901.62 pg/mL;BDNF浓度越高,HADS-D评分越低,反之BDNF浓度越低,HADS-D评分越高,两者呈线性趋势关系,变化方向相反,Pearson相关系数为-0.730,相关系数的双侧检验 $P<0.05$ 。**结论** HCC患者围介入期抑郁发生率为60.40%,HCC抑郁患者的BDNF低于非抑郁患者,且BDNF表达量与抑郁评分呈负相关。

【关键词】 肝细胞癌;肝动脉栓塞化疗;抑郁;脑源性神经营养因子

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2023)-11-1106-04

Survey of depression in patients with hepatocellular carcinoma during perioperative period of interventional treatment and its correlation with serum BDNF concentration JIANG Fengchen, ZHOU Shuiping, CHEN Shiyuan, SHEN Jiabao, WANG Qinghua, QI Longju. School of Nursing, Medical School of Nantong University, Nantong, Jiangsu Province 226001, China

Corresponding author: QI Longju, E-mail: qilongjunt@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the occurrence of depression in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) receiving transcatheter arterial chemoembolization (TACE) therapy, and to analyze the correlation between the depression and the expression of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF). **Methods** A total of 303 patients with HCC, who were treated with TACE at the Nantong Third People's Hospital of China between January 2018 and December 2019, were enrolled in this study. By using the hospital anxiety and depression scale (HADS) a survey about the depression status in HCC patients was conducted. The serum sampling for patients was performed one day before TACE treatment. The patients' BDNF concentrations were measured by ELISA. The serum BDNF concentrations were compared between the depression patients and the non-depression patients. The area under receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) was used to assess the diagnostic value of serum BDNF concentrations for depression. The depression patients were followed up for 3 months, the depression score and serum BDNF concentration were determined again and the

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.11.010

基金项目:南通市科技局资助项目(MS12021039,MS12018020),国家级大学生创新创业训练计划(202110304036Z),南通大学博士科研启动基金(135420505015)

作者单位:226001 江苏南通 南通大学医学院护理学院(蒋逢辰、周水平、陈世园);南通大学杏林学院(沈家宝);南通大学实验动物中心(王庆华);南通市第三人民医院(南通大学附属南通第三医院)介入血管科(戚龙菊)

通信作者:戚龙菊 E-mail: qilongjunt@163.com

correlation between the two was analyzed. **Results** Among the 303 HCC patients, there were 183 (60.40%) depression patients and 159 (52.48%) anxiety patients. The serum BDNF concentration in 120 non-depression patients was $(30\ 040.21 \pm 8\ 481.55)$ pg/mL, which in the 183 depression patients was $(23\ 555.55 \pm 6\ 921.10)$ pg/mL, the difference between the two groups was statistically significant ($t=7.286$, $P<0.05$). The AUC of BDNF was 0.749 2 (95%CI:0.6872–0.8112, $P<0.001$), the Youden index was 0.497, and the cutoff value was 30 901.62 pg/mL. The higher BDNF concentration was, the lower HADS-D score would be, and vice versa. The above two indexes showed a linear trend relationship with a opposite changing direction. The Pearson correlation coefficient was -0.730 , and the two-sided test of the correlation coefficient was $P<0.05$. **Conclusion** The incidence of depression in HCC patients during the perioperative period of interventional treatment is 60.40%. The serum concentration of BDNF in depression HCC patients is lower than that in non-depression HCC patients. Moreover, the BDNF expression level is negatively correlated with the depression score. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 1106-1109)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; depression; brain-derived neurotrophic factor

癌症相关性抑郁是指因癌症的诊断、治疗及并发症等因素导致个体出现的抑郁状态。目前,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)的诊疗技术不断进步,但鉴于其发病机制复杂、病情隐匿、治疗手段有限等原因,治疗效果差强人意,使得HCC后抑郁状态极为常见^[1]。研究证实,肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization,TACE)作为手术治疗的重要补充方式,可有效抑制肿瘤生长,减少复发转移,提高患者生存质量,改善患者预后^[2-3]。然而,单次TACE疗效短暂且局限,无法完全控制肿瘤,HCC的高复发又需重复、规律、多次治疗^[4]。因反复治疗伴随着并发症多、费用高、痛苦多、疗效不确切等因素导致患者承受的心理压力持续增大,使得以抑郁为主的负性情绪更为普遍。发生抑郁的癌症患者在治疗过程中,易产生负性情绪及消极心理,降低患者对临床治疗的依从性和积极性,影响治疗效果。有研究显示,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)是神经营养因子家族的主要成员之一,有促进神经元生长、发育,维持突触可塑性、保护神经等多种功能^[5]。神经营养因子假说指出BDNF表达及功能下调与抑郁发病机制相关。因此,有效识别HCC患者抑郁状态的发生,对实施临床治疗、提高患者治疗积极性、改善生存质量等具有重要意义。目前对于住院患者抑郁症状的筛查主要通过量表进行,缺乏客观的生物学诊断指标。本研究分析围介入期原发性HCC患者抑郁发生情况,同时将患者血清BDNF浓度与抑郁评分进行相关性分析,探讨BDNF对HCC相关抑郁的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择2018年1月至2019年12月南通市第三人民医院行TACE治疗的HCC患者303例,男性231例,女性72例,年龄39~65岁。HCC诊断标准参照《原发性HCC诊疗规范(2017年版)》。首次行TACE治疗者92例,1~3次者122例,4~5次者45例,5次以上者44例。病程小于6个月116例,6个月~1年34例,1~3年67例,3年以上86例。HCC分期Ia、Ib期68例,IIa、IIb期87例,IIIa、IIIb期69例,不确定79例。141例为外科手术治疗后,162例未接受过外科手术。本研究获得医院伦理委员会批准(E2017009),且获得所有入组患者知情同意。

1.2 治疗方案

采集患者在TACE治疗前1d及TACE治疗后3个月空腹静脉血2mL,室温静置30min,于4℃冷冻离心机3 000 r/min离心15min,取上清液置1.5mL EP管,-80℃保存备用。

TACE术中应用吡柔比星、奥沙利铂等化疗药物,以及超液化碘化油、可吸收性明胶海绵颗粒栓塞肿瘤血管;术后应用异甘草酸镁、还原型谷胱甘肽、奥美拉唑、托烷司琼及地佐辛等药物加强护肝、抑酸、止吐、止痛等对症治疗;TACE治疗间隔时间根据患者复查情况决定,平均周期为3个月。

1.3 观察指标及疗效评定

收集HCC患者临床资料包括:性别、年龄、入院时间、入院诊断、HCC分期、既往介入次数、其他合并疾病等。

医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale,HADS)被用于筛查住院患者躯体疾病相关抑

郁及焦虑情绪,即非精神性抑郁、焦虑症状筛查。该量表包含 2 个分量表,14 个条目。7 个条目评定焦虑(HADS-A),7 个条目评定抑郁(HADS-D)。每个条目采用 Likert 4 级计分(0~3 分),每个分量表总分为 0~21 分。以 8 分作为分界点,分值<8,表明无焦虑或抑郁;分值 ≥ 8 ,说明有焦虑或抑郁;得分越高,焦虑、抑郁越严重。在本研究中总量表内部一致性信度为 0.890,焦虑、抑郁分量表内部一致性信度分别为 0.820 及 0.807。

采用酶联免疫吸附试验检测患者 TACE 治疗前 1 d 及 TACE 治疗后 3 个月血清 BDNF 浓度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理及分析。正态及近似正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,比较采用 *t* 检验;利用受试者工作特性曲线下面积(AUC)评估血清 BDNF 浓度对抑郁的诊断价值;采用 Pearson 相关分析 BDNF 表达量与 HADS-D 的相关性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC 患者围介入期抑郁发生现况

303 例行 TACE 治疗的 HCC 患者中,HADS-D ≥ 8 分(即存在抑郁症状)183 例(60.40%);HADS-A ≥ 8 分(即存在焦虑)159 例(52.48%)。

2.2 抑郁与非抑郁患者血清 BDNF 和 HADS-D 评分比较

120 例非抑郁患者血清 BDNF 浓度为(30 040.21 \pm 8 481.55) pg/mL,HADS-D 评分为(5.38 \pm 1.64)分;183 例抑郁患者血清 BDNF 浓度为(23 555.55 \pm 6 921.10) pg/mL,HADS-D 评分为(11.85 \pm 2.15)分;差异均有统计学意义($t=7.286$,-28.029,均 $P<0.01$)。

2.3 血清 BDNF 浓度对 HCC 患者抑郁的诊断价值

利用受试者工作特性曲线及相关分析 HCC 患者血清 BDNF 浓度对 HCC 抑郁的诊断价值。结果表明,BDNF 的 ROC 曲线下面积为 0.749(95%CI: 0.687~0.811, $P<0.01$),约登指数为 0.497,截断值为 30 901.62 pg/mL。HCC 患者血清 BDNF 浓度及 HADS-D 评分蜜蜂图(见图 1)显示:HADS-D ≥ 8 分者血清 BDNF 浓度较低,反之亦然。以上结果提示血清 BDNF 浓度对 HCC 患者抑郁具有一定的诊断价值。

2.4 HCC 抑郁患者血清 BDNF 表达量与 HADS-D 相关性

对 183 例 HCC 抑郁患者随访 3 个月,即下次介入治疗前,再次测定其 HADS-D 评分及血清

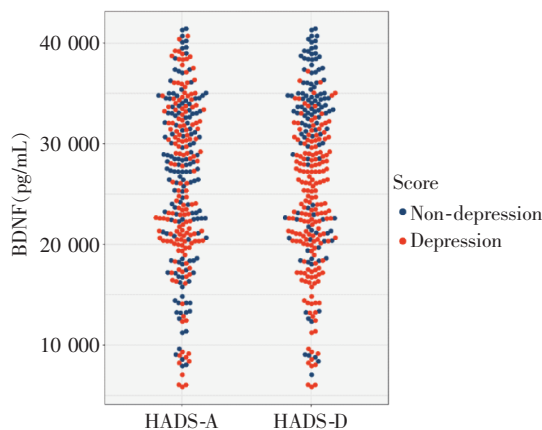


图 1 HCC 患者血清 BDNF 浓度及 HADS-D 蜜蜂图

BDNF 浓度,并将 HADS-D 评分与血清 BDNF 浓度进行相关性分析。随访过程中死亡 2 例,失访 4 例,因疾病加重退出 3 例,剔除无效问卷 2 份,剔除依从性差者 5 例。最终 167 例 HCC 抑郁者完成 2 次随访,本研究样本失访率为 8.7%。从图 2 可以看出:总体趋势是 BDNF 浓度越高,HADS-D 评分越低;反之 BDNF 浓度越低,HADS-D 评分越高。说明 BDNF 与 HADS-D 呈线性趋势,且变化方向相反。采用 Pearson 分析血清 BDNF 和 HADS-D 相关性,相关系数为-0.730,说明两个变量为负相关,即 BDNF 值越高,HADS-D 值越低,相关系数的双侧检验 $P<0.01$,说明该相关系数差异有统计学意义。

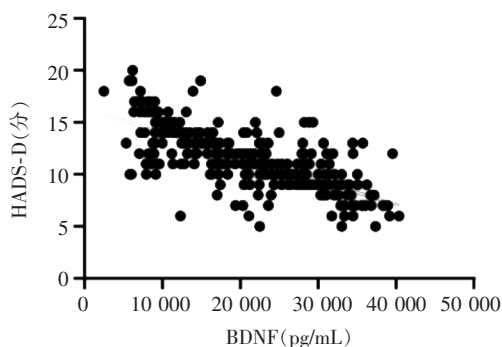


图 2 HCC 抑郁患者血清 BDNF 表达量与 HADS-D 相关性散点图

3 讨论

越来越多的证据表明,精神心理因素与肝脏疾病的发生发展存在着相互作用。Hirose 等^[6]发现,心理压力可明显降低肝血流量,影响肝脏功能。Li 等^[7]的动物研究从蛋白组学方面揭示了抑郁情绪可加重大鼠肝脏损伤程度。研究证实,TACE 可延长不可手术切除的 HCC 患者的生存期,虽然 HCC 患者的异质性使 TACE 治疗后患者的生存获益不尽相同,但其在 HCC 的治疗过程中仍然是不可被取代的^[8-9]。而

反复 TACE 治疗带来的各种负担导致患者承受的心理压力持续增大,抑郁焦虑情绪更为普遍及严重,使患者生存质量、治疗依从性、治疗效果等都受到不同程度影响,提示早期筛查和诊断 HCC 相关抑郁是非常重要的。

抑郁既可以是独立于躯体疾病的心理障碍,也可以是躯体疾病的一种心理反应。HCC 作为一种常见的恶性肿瘤,同时也作为心理疾病的危险因素,可加重心理障碍。两者互相影响,对疾病预防、治疗、预后造成严重干扰。本研究结果显示,围介入期 HCC 患者抑郁发生率为 60.4%,稍低于文献报道的 62.3%^[10],可能与被研究人群、测量工具、观察时间节点等不同有关。但毋庸置疑的是行 TACE 治疗的 HCC 患者存在明显抑郁症状,推测围介入期是 HCC 患者抑郁发生的一个易感阶段,提示临床医务人员需加强对此类患者的识别,从而及早进行干预。

BDNF 作为神经营养素家族一类重要的保护因子,主要在神经元中合成,存在于中枢神经系统,生理状态下具有促进突触生长、维持神经元活性等神经营养作用。有研究表明,血清 BDNF 活性及浓度的变化与抑郁情绪的发生、发展及治疗有关,是目前抑郁相关神经生物学领域研究最多的神经营养因子^[11-13]。本研究发现抑郁者血清 BDNF 浓度低于非抑郁者;此外,相关性分析结果显示 BDNF 浓度与 HADS-D 评分呈负相关。诸多研究证实抑郁和焦虑症状与神经因子有关^[14-15],本研究结果也支持了神经营养因子假说,并证实了血清 BDNF 浓度对 HCC 相关抑郁有较好的诊断价值。目前对于住院患者抑郁症状的筛查主要通过量表进行,主观性较强,缺乏客观的生物学指标诊断。本研究中血清 BDNF 的检测结果可弥补仅通过量表进行自我报告诊断的不足,为疾病相关抑郁的诊断提供客观的生物学标志物依据。

恶性肿瘤的综合性治疗不仅包括生物医学治疗,还应包括心理健康的防治。目前对 HCC 的治疗多关注疾病本身,对其心理功能恢复的重视程度相对薄弱。本研究结果提示,HCC 患者血清 BDNF 水平较低时,可能伴有抑郁,影响预后。因此,HCC 患者血清 BDNF 水平可用于其抑郁情况的评估,为其诊断提供量化指标。

本研究的不足之处:未对睡眠、疲乏等一些潜在的抑郁相关变量等混杂因素进行控制;且由于时间、条件限制,未观察血清 BDNF 水平在抑郁与 HCC 复发中的作用,今后将进一步研究探讨。

[参考文献]

- [1] Shun S, Chen C, Sheu J, et al. Quality of Life and its associated factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving one course of transarterial chemoembolization treatment: a longitudinal study[J]. *Oncologist*, 2012, 17: 732-739.
- [2] Hu S, Gan W, Qiao L, et al. A new prognostic algorithm predicting HCC recurrence in patients with Barcelona clinic liver cancer stage B who received PA-TACE[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 742630.
- [3] Razi M, Jianping G, Xu H, et al. Conventional versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization: a better option for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Interv Med*, 2021, 4: 11-14.
- [4] Liang L, Li C, Diao Y, et al. Survival benefits from adjuvant transcatheter arterial chemoembolization in patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2020, 13: 1756284820977693.
- [5] Kowianski P, Lietzau G, Czuba E, et al. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38: 579-593.
- [6] Hirose S, Hirayama C, Ikemi Y. The influence of emotional stress on the liver blood flow[J]. *Kyushu J Med Sci*, 1961, 12: 319-323.
- [7] Li C, Guo Z, Zhao R, et al. Proteomic analysis of liver proteins in a rat model of chronic restraint stress-induced depression[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7508316.
- [8] 陈晓明,程永德. 中期 HCC TACE 之争论与研究现状[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30: 751-755.
- [9] 徐家晨,张申,黄鹏,等. 进展期 HCC 患者接受肝动脉化疗栓塞术后生存获益的影响因素分析[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30: 398-402.
- [10] 傅亚萍,陈庆华,袁雪梅,等. 原发性 HCC 患者负性情绪的影响因素分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2015, 42: 96-99.
- [11] Nguyen M, Perlman G, Kim N, et al. Depression in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of blood inflammatory markers[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, 134: 105448.
- [12] Guan W, Xu DW, Ji CH, et al. Hippocampal miR-206-3p participates in the pathogenesis of depression via regulating the expression of BDNF[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105932.
- [13] Miyaniishi H, Nitta A. A role of BDNF in the depression pathogenesis and a potential target as antidepressant: the modulator of stress sensitivity "shati/Nat81-BDNF system" in the dorsal striatum[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14: 889.
- [14] Luan S, Zhou B, Wu Q, et al. Brain-derived neurotrophic factor blood levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Asian J Psychiatr*, 2020, 51: 101983.
- [15] Brivio P, Sbrini G, Corsini G, et al. Chronic restraint stress inhibits the response to a second hit in adult male rats: a role for BDNF signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 6261.

(收稿日期:2022-05-27)

(本文编辑:新宇)