

鼻咽癌患者放化疗后味觉改变和生活质量的交叉滞后研究*

南京医科大学附属肿瘤医院放疗科(210000)

余荣玲 陈立[△] 师凌云 于晓燕 张慧 王谧 马倩

【摘要】目的 采用交叉滞后回归分析模型探究鼻咽癌患者放化疗后味觉改变和生活质量之间的相互作用。**方法** 选取 2020 年 3 月至 2022 年 4 月省肿瘤医院行放化疗治疗的鼻咽癌患者 139 例作为研究对象。采用化疗相关味觉改变量表(CiTAS)评价放化疗患者的味觉改变情况,采用头颈部癌症治疗功能评估调查问卷(FACT-H&N)评定鼻咽癌患者的生活质量,先后进行 2 次评定。采用交叉滞后回归模型分析味觉改变和生活质量的相互预测关系。**结果** 味觉改变测量时间主效应有统计学意义($F_{(1, 132)} = 8.145, P < 0.01$),第二次测量显著低于第一次测量,但性别的主效应不显著($F_{(1, 132)} = 1.673, P = 0.127$);生活质量测量时间主效应有统计学意义($F_{(1, 132)} = 9.142, P < 0.01$),第二次测量显著低于第一次测量,但性别的主效应不显著,无统计学意义($F_{(1, 132)} = 1.727, P = 0.109$);Pearson 相关分析结果显示,不论是首次放化疗还是放化疗结束时,味觉改变与生活质量均呈负相关(r 为-0.327 和-0.294, P 均 < 0.01),说明味觉改变和生活质量都表现出一定的同步相关及稳定性。交叉滞后回归分析显示,控制了 T_1 生活质量后, T_1 味觉改变可以负向预测 T_2 生活质量($\beta = -0.148, P = 0.013$);控制了 T_1 味觉改变后, T_1 生活质量对 T_2 味觉改变的负向预测作用不显著($\beta = -0.083, P = 0.167$)。**结论** 味觉改变和生活质量之间存在纵向因果关系,味觉改变是生活质量的因变量,即可通过味觉改变来改善鼻咽癌患者放化疗后生活质量。

【关键词】 鼻咽癌 放化疗 味觉改变 生活质量**【中图分类号】** R739.63**【文献标识码】** A**DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.01.032

鼻咽癌是一种起源于鼻粘膜的上皮恶性肿瘤^[1]。该病发病比较隐匿,早期症状不明显,经常被人们所忽视,所以一经确诊便为中晚期。由于鼻咽癌的生物学及解剖学特性比较复杂,手术较容易损伤周围的神经组织,因此治疗方式主要以放射治疗和化疗为主^[2],而且放化疗可以降低鼻咽癌病人的远处转移率,使患者的生存率高达 70%^[3]。尽管鼻咽癌的生存率有了明显的提高,但放疗和化疗的同期进行,增加了放疗后的毒副作用,如听力下降、张口困难、口腔干燥、吞咽疼痛、视力下降以及味觉改变等^[4]。虽然毒副作用没有危及到生命,但是会直接影响鼻咽癌患者的生理和心理状态,降低患者的功能状态,致使患者的生活质量明显降低^[5],而且有些患者被迫中断治疗,影响了疾病的治疗效果。由此推断放化疗患者味觉的改变可能与生活质量存在双向关系,因此本研究采取交叉滞后的设计,验证鼻咽癌患者放化疗后味觉改变与生活质量的互相预测关系和因果关系,为改善鼻咽癌患者的预后提供一定的理论基础。

对象和方法

1. 研究对象

选取 2020 年 3 月至 2022 年 4 月省肿瘤医院行放化疗治疗的鼻咽癌患者进行两次问卷调查,第一次测试(T_1)为首次放疗进行现场问卷调查,本次共发放问卷 155 份,回收有效问卷 150 份,回收有效率 96.77%;第二次测试(T_2)为放疗结束时,10 例患者由

于各种原因未完成调查,1 例患者发生肺转移无法配合调查,被试者脱落率为 7.33%,最终有效问卷 139 份。第一次测试时为 150 例鼻咽癌患者,其中男性 113 例(75.33%),女性 37 例(24.67%),年龄 19~67 岁,平均年龄(59.43 ± 15.28)岁;第二次测试时为 139 例鼻咽癌患者,其中男性 104 例(74.82%),女性 35 例(25.18%),年龄 19~66 岁,平均年龄(59.37 ± 15.29)岁,两组的性别、年龄、文化程度等临床资料对比具有可比性($P > 0.05$),见表 1。纳入标准:①经病理学或者细胞学诊断为鼻咽癌,首次放化疗剂量 7040cGy/32F;②年龄 ≥ 18 岁;③能够理解问卷内容,并且能够配合调查;④具备良好的沟通能力,并且知情同意。排除标准:①合并其他原发恶性肿瘤的患者;②有认知障碍或者精神类疾病患者;③未能完成整个放射治疗的患者。

2. 研究工具

(1) 味觉改变

采用 Kano 等编制,钱立晶等^[6]汉化中文版的化疗相关味觉改变量表(the chemotherapy-induced taste alteration scale, CiTAS)评价放化疗患者的味觉改变情况,该量表包含基本味觉减退、整体味觉改变、幻味觉和味觉异常和进食困扰 4 个维度,分别为 5、4、3、6 条目,每个条目采用 Likert 5 级评分,1 分为没有出现味觉改变,2 分为味觉出现轻微改变,3 分为味觉有些改变,4 分为味觉有了相当大的改变,5 分为味觉改变非常严重,分值越高,味觉障碍越严重。本量表的 Cronbach's α 系数为 0.781,重测 Cronbach's α 系数为 0.716。

(2) 生活质量

* 基金项目:南京医科大学护理研究中心肿瘤护理研究分中心开放课题(NYZLKF-2-202117)

[△]通信作者:陈立, E-mail:1623574509@qq.com

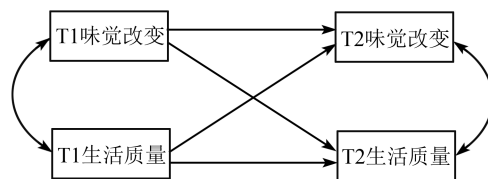
采用中文版头颈部癌症治疗功能评估调查问卷 (the functional assessment of cancer therapy-head and neck, FACT-H&N)^[7] 评定鼻咽癌患者的生活质量, 该量表的中文版包含身体状况、社会/家庭、情感状况、功能状况、头颈部特异模块 5 个维度, 分别为 7、7、6、7 和 11 个条目, 共计 38 个条目。正向条目按照回答选项数值计为 0~4 分, 逆向条目采用反向计分法, 选项数值越大, 生活质量状况会越差。正向条目得分=0+回答选项数值; 逆向条目得分=4-回答选项数值, 总量表得分为所有条目得分叠加。得分越高, 代表相应的生存质量越好。该量表的 Cronbach's α 系数为 0.847。

表 1 鼻咽癌患者的一般资料

项目	T1 (n=150)		T2 (n=139)	
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)
性别				
男	113	75.33	104	74.82
女	37	24.67	35	25.18
年龄(岁)				
19~30	31	20.67	29	20.86
31~50	67	44.67	64	46.04
>50	52	34.67	46	33.09
文化程度				
初中及以下	69	46.00	66	47.48
中专或大专	47	31.33	42	30.22
本科及以上	34	22.67	31	22.30
婚姻状况				
已婚	112	74.67	109	78.42
未婚	17	11.33	16	11.51
离异或丧偶	21	14.00	14	10.07
居住地				0.00
城市	86	57.33	83	59.71
城镇	41	27.33	39	28.06
农村	23	15.33	17	12.23
支付方式				
职工医保	27	18.00	26	18.71
居民医保	43	28.67	42	30.22
新农合	52	34.67	51	36.69
商业保险	11	7.33	9	6.47
自费	17	11.33	11	7.91
临床分期				
I~II期	20	13.33	17	12.23
III期	36	24.00	35	25.18
IV期	94	62.67	87	62.59
放射治疗方式				
IMRT	137	91.33	128	92.09
TOMO	13	8.67	11	7.91

3. 研究模型

交叉滞后模型是考察变量之间的因果关系的一种统计学方法。如果 T1 味觉改变到 T2 生活质量的路径具有显著性差异 ($P < 0.05$), 但 T1 生活质量到 T2 味觉改变无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明 T1 味觉改变能够引起 T2 生活质量的变化, 味觉改变是生活质量的原因之一, 如果两条路径均具有统计学意义, 说明味觉改变和生活质量互为因果关系。见图 1。



* : T1 表示前测, T2 表示后测, 双箭头表示相关关系, 单箭头表示路径系数

图 1 交叉滞后模型

4. 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用重复测量资料方差分析味觉改变和生活质量在不同时间和不同性别中的变化, Pearson 相关性分析核心变量, 利用 AMOS 21.0 建立交叉滞后回归分析模型进行处理和分析, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

结 果

1. 鼻咽癌患者味觉改变和生活质量测量前后统计描述

以 T1、T2 和性别(男和女)为自变量, 以味觉改变和生活质量为因变量, 进行 2×2 重复测量方差分析。结果显示, 味觉改变测量时间主效应有统计学意义 ($F_{(1, 132)} = 8.145, P < 0.01$), 第二次测量显著高于第一次测量, 但性别的主效应不显著, 无统计学意义 ($F_{(1, 132)} = 1.673, P = 0.127$); 生活质量测量时间主效应有统计学意义 ($F_{(1, 132)} = 9.142, P < 0.01$), 第二次测量显著低于第一次测量, 但性别的主效应不显著, 无统计学意义 ($F_{(1, 132)} = 1.727, P = 0.109$); 时间与性别间的交互作用无统计学意义 ($F_{(1, 132)} = 0.819, P = 0.461$); 进一步的简单效应分析, 结果显示, 味觉改变在第一次测量的性别差异不显著 ($F_{(1, 132)} = 0.765, P = 0.328$), 味觉改变在第二次测量的性别差异不显著 ($F_{(1, 132)} = 0.692, P = 0.403$), 生活质量在第一次测量的性别差异不显著 ($F_{(1, 132)} = 0.516, P = 0.402$), 生活质量在第二次测量的性别差异不显著 ($F_{(1, 132)} = 0.582, P = 0.395$), 测量时间与性别间的交互作用也不显著 ($F_{(1, 132)} = 1.427, P = 0.729$)。见表 2。

2. 味觉改变和生活质量相关性分析

Pearson 相关分析结果显示, 不管是首次放化疗还是放化疗结束, 味觉改变与生活质量均呈负相关 (r 分别为 -0.327 和 $-0.294, P$ 均 < 0.01), 说明味觉改变和生活质量都表现出一定的相关性及稳定性, 可进一步做交叉滞后回归分析。见表 3。

3. 味觉改变和生活质量交叉滞后分析

采用交叉滞后分析的方法探索味觉改变和生活质

量之间的相互关系,结果发现,该模型的拟合结果良好,CFI=0.986, RMSEA=0.017, TLI=0.964, SRMR=0.008。控制了 T1 生活质量后, T1 味觉改变可以预测 T2 生活质量($\beta=-0.148, P=0.013$);控制了 T1 味

觉改变后, T1 生活质量对 T2 味觉改变的预测作用不显著($\beta=-0.083, P=0.167$)。说明 T1 的味觉改变可显著负向预测 T2 生活质量,味觉改变为生活质量的前因变量。见图 2。

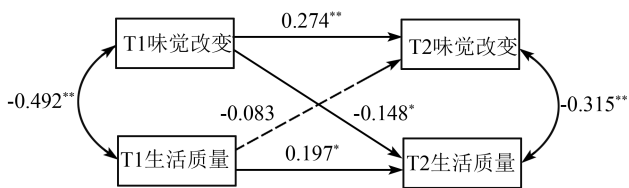
表 2 鼻咽癌患者味觉改变和生活质量测量前后统计描述(分, $\bar{x}\pm s$)

变量	T1(分)			T2(分)		
	总体	男	女	总体	男	女
味觉改变	31.79±7.30	32.17±7.28	31.06±7.31	42.59±7.29	43.96±7.31	42.08±7.27
生活质量	84.56±12.37	85.04±13.35	83.96±12.95	76.29±11.15	76.87±11.24	76.03±11.92

表 3 核心变量的相关性分析

项目	T1 味觉改变	T2 味觉改变	T1 生活质量	T2 生活质量
T1 味觉改变	1.000			
T2 味觉改变	0.315*	1.000		
T1 生活质量	-0.327*	-0.294*	1.000	
T2 生活质量	-0.294*	-0.316*	0.418*	1.000

*: * $P<0.01$ 。



*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ 。

图 2 味觉改变和生活质量的交叉滞后分析图

讨 论

鼻咽癌是头颈部的高发肿瘤,其生物学特性可以向邻近组织、器官和神经浸润,并发生淋巴结转移^[8]。鼻咽癌的生物学特性决定了该病的恶性程度较高、分化低、极易发生转移、浸润性生长等特点,可引起神经精神症状^[9]。鼻咽癌早期的症状并不明显,大部分患者都是出现了神经症状或者颈部包块才去就诊,约 70% 的患者确诊时已经为晚期^[10]。由于鼻咽癌解剖学的复杂性和特殊性,不易进行手术治疗,所以临床治疗首选放射疗法,对于进展期患者则辅以化疗^[11]。且鼻咽癌通过放疗或联合化疗,已经实现了良好的远期疗效。但治疗过程中常见嗅觉功能障碍、味觉改变、认知功能受损等副作用,虽然不危及生命,但会影响鼻咽癌患者的精神状态,使患者身心饱受煎熬,对家庭和社交等产生了严重的影响,所以针对鼻咽癌治疗后的生活质量,目前在临床备受关注。

放化疗药物损伤味蕾细胞等结构,导致患者的味觉变化异常^[12]。相关研究报道,味觉变化可以致使患者的食欲降低,能量的摄入减少,体重下降,患者出现疲乏等症状^[13]。而且味觉变化异常会激发鼻咽癌患者出现焦虑和心理痛苦等情绪,诱发营养失调等相关重症,严重者停止治疗,影响了患者的预后^[14]。本研究共计纳入了 139 例鼻咽癌患者,其中男性占比

较高,通过重复测量方差分析发现,味觉改变测量时间主效应有统计学意义,第二次测量显著高于第一次测量,但性别的主效应不显著;生活质量测量时间主效应有统计学意义,第二次测量显著低于第一次测量,但性别的主效应不显著。本研究同时还发现,味觉改变和生活质量呈负相关,与现有横断研究结果一致^[15]。放化疗能够消灭病灶和扩散的癌细胞,达到治疗癌症的目的,但是在杀伤癌细胞的同时也会对患者的正常组织和细胞产生损伤^[16],所以导致癌症患者在机体内出现各种不良的反应。癌症患者实施放化疗后,会引起暂时性的味觉改变,包括味觉异常、味觉丧失和味觉不良等。味觉改变也是放化疗患者常见和早期的不良反应之一,引起厌食,抑制食欲和少营养物质的摄取,甚至导致患者对抗癌症治疗的依从性降低^[17]。

癌症患者经过放化疗后大约有 35% 以上的患者发生味觉改变^[18],早期会出现轻度的味觉改变,后期则会出现太苦、太甜、太酸或者无味道,相关研究表明,化疗所致的味觉改变会加重癌症患者的营养风险,增加患者的心理痛苦,降低患者的生活质量^[19]。本研究通过交叉滞后回归分析发现,味觉改变对生活质量具有预测作用。味觉改变为生活质量的前因变量,味觉改变与生活质量不仅关系密切,而且还存在一定的因果关系,分析其因果关系,味觉改变是原因,生活质量是结果,因为味觉的迟钝、味觉灵敏度降低或者味觉消失,引起了患者食欲不振、饱腹感及食物摄入减少,影响营养物质摄入,致使患者的体重降低^[20]。而且味觉改变对患者的情绪状况和社会/家庭产生极大的影响,患者的负面情绪严重,进一步加重厌食,影响了患者的进一步治疗。

综上所述,对于鼻咽癌患者来说,味觉改变对生活质量具有负向预测的作用,提示针对鼻咽癌味觉改变患者,应该采取心理和药物干预,有效降低患者的心理痛苦,提升患者的生活质量,提高患者治疗的依从性。

参 考 文 献

[1] Wang S, Li S, Shen L. Combined chemoradiation vs radiation therapy alone in stage-II nasopharyngeal carcinoma: A meta-

- analysis of the published literature. *Current Problems in Cancer*, 2018, 42(3): 302-318.
- [2] Chen CY, Lin YS, Chen CH, et al. Annexin A2-mediated cancer progression and therapeutic resistance in nasopharyngeal carcinoma. *J Biol Sci*, 2018, 25(1): 30-35.
- [3] Zucchetto A, Taborelli M, Bosetti C, et al. Metabolic disorders and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Italy. *Eur J Cancer Prev*, 2018, 27(2): 180-183.
- [4] Chen YP, Tang LL, Yang Q, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in endemic nasopharyngeal carcinoma: individual patient data pooled analysis of four randomized trials. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(8): 1824-1833.
- [5] Wang F, Jiang C, Ye Z, et al. Treatment Outcomes of 257 Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Nimotuzumab Plus Intensity-Modulated Radiotherapy with or without Chemotherapy: A Single-Institution Experience. *Translational Oncology*, 2018, 11(1): 65-73.
- [6] 倪玉丹, 陈玉红, 徐莉, 等. 老年消化道肿瘤病人化疗相关性味觉改变及对营养、心理状态和生活质量的影响. *实用老年医学*, 2021, 35(5): 451-454.
- [7] 孟开, 孙鑫, 吕春梅. 头颈部癌症治疗功能评估调查问卷中文版的信度与效度分析. *中国全科医学*, 2010, 13(34): 3859-3862.
- [8] Cheng N, Li H, Luo J. Retraction: Trop2 promotes proliferation, invasion and EMT of nasopharyngeal carcinoma cells through the NF- κ B pathway. *RSC Adv*, 2022, 12(11): 6906-6909.
- [9] Yu PC, Xu L, Qin Z, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 2021, 398(11): 303-313.
- [10] Chen YP, Chan A, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80.
- [11] Slevin F, SP §, Mistry H, et al. A Multicentre UK Study of Outcomes of Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intensity-Modulated Radiotherapy \pm Chemotherapy. *Clinical Oncology*, 2020, 32(4): 238-249.
- [12] 钱立晶, 路潜. 肿瘤患者化疗相关性味觉改变的研究进展. *中华护理杂志*, 2016, 51(5): 547-550.
- [13] 李红梅, 靳帅, 张力川, 等. 头颈部恶性肿瘤放疗治疗患者味觉改变的纵向研究. *中华临床营养杂志*, 2018, 26(4): 207-213.
- [14] 阮晓莉, RENA NAKYEYUNE, 沈艺, 等. 结直肠癌患者营养相关症状与 GLIM 和生活质量的相关性研究. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2022, 9(1): 39-48.
- [15] 应丽, 朱云霞, 王薇. 鼻咽癌患者放疗治疗期间味觉改变与生活质量相关性的纵向研究. *中国实用护理杂志*, 2019, 35(34): 2682-2687.
- [16] Chapman CH, Parvathaneni U, Yom SS. Revisiting induction chemotherapy before radiotherapy for head and neck cancer, part II: nasopharyngeal carcinoma. *Future Oncology*, 2017, 13(7): 581-584.
- [17] 王莹, 周听雨, 刘均娥, 等. 乳腺癌患者化疗相关性味觉改变现状及影响因素分析. *中国护理管理*, 2021, 21(10): 1476-1480.
- [18] 刘亨, 刘丽萍. 头颈癌放疗患者营养相关症状及饮食干扰的纵向研究. *护理学杂志*, 2022, 37(8): 88-93.
- [19] 于立娟, 侯云霞, 吴婷, 等. 晚期肺癌患者化疗相关性味觉改变与生活质量及应对方式的相关性. *护理学杂志*, 2021, 36(16): 36-38.
- [20] 张丽燕, 国仁秀, 梁亚茹, 等. 消化道肿瘤患者化疗相关性味觉改变及对营养和生活质量的影响. *护理学杂志*, 2019, 34(21): 80-82.

(责任编辑:张悦)

(上接第 134 页)

- [2] 于林露, 谭曦, 李扬, 等. 医学院校学生抑郁情绪状况调查. *广西医学*, 2015, 37(8): 1076-1078.
- [3] 徐华春, 黄希庭, 柳春香, 等. 抑郁的人格易感性: 概念、理论与发展. *心理科学进展*, 2009(2): 132-138.
- [4] Noble CL, Ashby JS, Gnilka PB. Multidimensional Perfectionism, Coping, and Depression: Differential Prediction of Depression Symptoms by Perfectionism Type. *Journal of College Counseling*, 2014, 17(1): 80-94.
- [5] Beck AT. Cognitive therapy: A 30-year retrospective. *Am Psychol*, 1991, 46(4): 368-375.
- [6] Pirlaglou M, Cribbie R, Irvine J, et al. Perfectionism, anxiety, and depressive distress: evidence for the mediating role of negative automatic thoughts and anxiety sensitivity. *Journal of American College Health J of Ach*, 2013, 61(8): 477-483.
- [7] 张月娟, 阎克乐, 王进礼. 生活事件、负性自动思维及应对方式影响大学生抑郁的路径分析. *心理发展与教育*, 2005(1): 98-101.
- [8] 徐君, 佟月华. 大学生完美主义与 A 型人格的关系. *济南大学学报: 自然科学版*, 2008, 22(4): 432-434.
- [9] Starcevic V, Berle D, Milicevic D, et al. Pathological worry, anxiety disorders and the impact of co-occurrence with depressive and other anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, 2007, 21(8): 1016-1027.
- [10] 警非, 周旭. 中文 Frost 多维度完美主义问卷的信效度检验. *中国临床心理学杂志*, 2006, 14(6): 560-563.
- [11] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. *中国心理卫生杂志*, 1999(增刊): 215-217.
- [12] 张作记. 行为医学量表手册. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005, 225-227.
- [13] 温忠麟, 叶宝娟. 有调节的中介模型检验方法: 竞争还是替补?. *心理学报*, 2014, 46(5): 714-726.
- [14] 张斌, 蔡太生. 大学生完美主义双重过程模型的验证. *心理研究*, 2014, 7(5): 24-28.
- [15] Arpin-Cribbie CA, Cribbie RA. Psychological correlates of fatigue: Examining depression, perfectionism, and automatic negative thoughts. *Personality & Individual Differences*, 2007, 43(6): 1310-1320.
- [16] 郭文斌, 姚树桥, 黄敏儿, 等. 自动思维及归因方式对抑郁症作用的多因素分析. *心理科学*, 2005, 28(2): 392-394.
- [17] Hewitt PL, Flett GL. Perfectionism in the self and social contexts: conceptualization, assessment, and association with psychopathology. *Journal of Personality & Social Psychology*, 1991, 60(3): 456-470.
- [18] Du X, Luo W, Shen Y, et al. Brain structure associated with automatic thoughts predicted depression symptoms in healthy individuals. *Psychiatry Research*, 2015, 232(3): 257-263.
- [19] 方新, 钱铭怡, 罗珊红, 等. 大学生完美主义与父母养育方式, 心理健康的关系. *中国心理卫生杂志*, 2009, 23(1): 56-59.
- [20] 吴志霞, 姜乾金, 钱丽菊, 等. 负性自动思维与人格特质相关研究. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2006, 15(1): 70-71.

(责任编辑:张悦)