· 临床研究 ·

音频转换听觉训练对乳腺癌化疗患者执行功能障碍的影响

宋琼[1]　陈长香[1]　周立芝[2]　窦娜[1]　孙竹梅[1]　高俊[1]　赵润平[3]

[1]华北理工大学护理与康复学院，唐山　063210；[2]唐山市人民医院乳腺一科，唐山　063000；[3]沧州市人民医院护理部，沧州　061000

通信作者：陈长香，Email：hlxccx@163.com

【摘要】 **目的**　观察 Tomatis 音频转换听觉训练对乳腺癌化疗患者执行功能障碍的影响。**方法**　纳入符合条件的乳腺癌化疗且存在执行功能障碍的患者 80 例，按随机数字表法分成对照组和实验组，每组 40 例。实验组采用 Tomatis 高低音频转换听觉训练，对照组采用未经处理的普通音乐训练，每个阶段连续干预 5 d 间隔 21 d，2 组患者各干预 4 个阶段，分别于干预前和干预 4 个阶段后（干预后），采用执行缺陷综合征的行为评价测验工具（BADS）对 2 组患者的执行功能（包括规则转换能力、问题解决能力、计划能力、监督行为、组织能力等）进行测评。**结果**　干预后，实验组的规则转换卡片测验（RSCT）、动作计划测验（APT）、找钥匙测验（KST）、修订六元素测验（MSET）评分及 BADS 总分分别为（3.03±0.62）、（2.60±0.63）、（2.08±0.62）、（2.88±0.52）和（13.88±1.77）分，5 项评分均较干预前［（2.35±0.77）、（1.68±0.86）、（1.38±0.84）、（2.35±0.62）和（11.00±2.55）分］明显提高（$P<0.05$）；而对照组干预后仅在 KST 评分［（1.83±0.78）分］和 BADS 总分［（11.68±1.19）分］两项评分明显高于干预前［（1.40±0.78）和（10.98±1.39）分］，差异有统计学意义（$P<0.05$）；且干预后实验组的 RSCT、APT、MSET 评分和 BADS 总分均明显高于对照组干预后［（3.03±0.62）vs（2.48±0.64）、（2.60±0.63）vs（1.58±0.64）、（2.88±0.52）vs（2.58±0.59）、（13.88±1.77）vs（11.68±1.19）分］，组间差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论**　Tomatis 音频转换听觉训练可改善乳腺癌化疗患者的执行功能障碍，且效果优于普通音乐训练方法。

【关键词】 音频转换听觉训练；　乳腺癌；　执行功能障碍；　化疗

基金项目：河北省科技厅项目（162777283）；河北省卫计委项目（20170886）

DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.03.007

Converted auditory training can improve executive function among breast cancer patients undergoing chemotherapy

Song Qiong[1], Chen Changxiang[1], Zhou Lizhi[2], Dou Na[1], Sun Zhumei[1], Gao Jun[1], Zhao Runping[3]

[1]College of Nursing and Rehabilitation, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China; [2]Mammary Gland Department of Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China; [3]Nursing Department of Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, China

Corresponding author: Chen Changxiang, Email: hlxccx@163.com

【**Abstract**】 **Objective**　To observe the effect of Tomatis converted auditory training on the executive functioning of breast cancer patients undergoing chemotherapy. **Methods**　Eighty breast cancer patients with the executive dysfunction who were undergoing chemotherapy were divided into a control group and an experimental group, each of 40. The experimental group was given Tomatis high and low frequency auditory training, while the control group was given ordinary music training. The patients in both groups were treated in 4 stages, each of 5 consecutive days with intervals of 21 days. The Chinese Version of the Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS) was used to evaluate both groups before and after the intervention, including rule transformation ability, problem solving ability, planning ability, supervising ability and organizing ability. **Results**　After the intervention, the experimental group had a significantly higher average score than before the intervention in the rule-switching card test, the action planning test, the key-finding test, and the modified six-element test. Their average BADS score was also significantly improved. The control group showed a significantly better average score only in the key-finding test and in its average BADS total score. After the intervention, the experimental group had a significantly higher average score than the control group in the rule-switching card test and the action planning and six-element tests. Its average BADS rating was also significantly better. **Conclusion**　Tomatis high and low frequency auditory training can improve the executive

function of patients undergoing chemotherapy for breast cancer. Its effect is better than that of ordinary music training.

【**Key words**】 Tomatis listening training; Breast cancer; Executive dysfunction; Chemotherapy

Fund program: A research project of Hebei's Science and Technology Department (no. 162777283); A research project of Hebei's Provincial Health Planning Commission (no. 20170886)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.03.007

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一[1],随着化疗药物的应用,在治愈乳腺癌疾病的同时也带来了一系列的不良反应。研究表明,化疗药物可以通过血脑屏障,导致海马、双侧额叶等特定区域脑结构和功能受损[2],后扣带回出现功能连接性降低,患者外在表现出不同程度的执行功能障碍[3]。目前国内外对乳腺癌化疗患者执行功能障碍的干预主要以行为认知等心理干预方法为主[4],方法繁琐、依从性差且患者易出现疲劳等症状。为寻求有效而简便的乳腺癌化疗后执行功能障碍的干预方法,本研究选用由法国马赛大学 Tomatis 博士首创的 Tomatis 音频转换听觉训练方法进行干预,旨在探讨音频转换听觉训练对乳腺癌化疗患者执行功能障碍的康复效果。

资料与方法

一、病例资料及分组

纳入标准:①经病理诊断为乳腺癌浸润性导管癌化疗患者[5];②女性,年龄≥18 周岁;③执行缺陷综合征的行为学评价测验工具(behavioral assessment of dysexecutive syndrome, BADS)评分异常;④意识清楚无障碍;⑤具有一定文化基础,认识并理解常见文字及语言;⑥化疗方案为表喃吡星(A)+环磷酰胺(C)+多西他赛(T)(ACT 化疗方案),且化疗总周期≥5 个疗程[4];⑦病情稳定,愿意并能配合进行实验;⑧签署知情同意书。

排除标准:①视、听及表达能力严重异常;②既往发生过脑卒中病、精神病、近期内有抗抑郁药物摄入史;③严重关节病变;④药物及酒精依赖者。⑤使用镇痛类、镇静催眠类、抗抑郁癫痫类及抗胆碱能类等影响记忆功能药物者。本实验已经通过唐山市人民医院伦理委员会审批(RMYYYWLL201817)。

选取 2016 年 10 月至 2017 年 9 月唐山市人民医院乳腺科收治且符合上述标准的乳腺癌化疗患者 80 例,按照随机数字表法分成实验组和对照组,每组 40 例。2 组患者在年龄、学历程度、婚姻状况方面经统计学分析与比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。详见表 1。

二、治疗方法

2 组患者均接受常规康复训练、理疗等临床常规康复治疗,实验组在此基础上增加 Tomatis 听觉音频转换训练,而对照组给予未经特殊处理的音频音乐训练。

表 1　2 组患者一般情况比较

组别	例数(例)	平均年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	学历(例)			婚姻状况(例)	
			小学及以下	中学	大专及以上	已婚	离异丧偶
实验组	40	52.15±10.08	7	26	7	35	5
对照组	40	54.10±10.07	10	25	5	35	5

1.实验组:给予 Tomatis 听觉音频转换训练(SN150103-0000472 型,由法国 Tomatis 科研机构研发生产)。采用法国最新研发的音频转换训练仪并将其音频设置为针对乳腺癌化疗相关认知障碍模式,Tomatis 音频训练仪是由法国 Tomatis 博士创建,并由他的名字而命名的训练方法,包括无线发射器、主机、若干个具有空气传导及骨传导功能的无线耳机(无线发射器的信号辐射范围为半径 30 m 圆周范围),因耳机有左右之分,需要指导或协助患者佩戴好无线耳机,保证耳机顶部的骨传导器紧贴患者的颅顶正中位置,患者可自行调节音量[6]。每次实验可多人同时进行[6]。干预音乐选择、音频选择、干预周期、干预频率、干预时间等设计均由课题组和法国马赛大学神经认知学专家针对疾病特点、治疗进程等进行设计。

训练周期:患者从第 2 个化疗周期开始,分别于第 2、3、4、5 个化疗周期进行,共 4 个阶段,各阶段间隔 21 d。每个阶段连续对患者干预 5 d,每日 4 次,具体时间安排如下:第一、四阶段,分别于每日的 8∶00~9∶00,10∶00~10∶45,14∶00~14∶30,16∶00~16∶15 进行;第二、三阶段,分别于每日的 8∶00~9∶20,10∶00~11∶00,14∶00~14∶40,16∶00~16∶20进行。

音乐内容:每个阶段的音乐程序均不相同,Tomatis 听觉音频转换训练仪在有安抚镇静效果的母体音频基础上融合 Gregoria 圣歌和莫扎特歌曲;Gregoria 圣歌可舒缓植物性神经网络[7],莫扎特音乐可激活皮质功能区[8]。患者每次训练均按照已设定好的音乐程序集体播放,每次音乐内容均不相同。

具体高低音频设置如下:①第一阶段——40%的非过滤音,15%的 6000 Hz 低通滤波器音乐,20%的 4000 Hz 低通滤波器音乐,25%的 1000 Hz 高通滤波器音乐组成;②第二阶段——75%的非过滤音,25%的混声或女格里高利圣咏程序组成;③第三阶段——55%的非过滤音,10%的 6000 Hz 低通滤波器音乐,10%的 4000 Hz 高通滤波器音乐,25%的混声或女格里高利圣咏程序组成;④第四阶段——60%的

非过滤音,10%的 6000 Hz 低通滤波器音乐,5%的 4000 Hz 高通滤波器音乐,25%的混声或女格里高利圣咏程序组成。

高低音频转换原理:Tomatis 高低音频转换训练的原理是让患者接受经过人为处理的高-低音频转换的“托马提斯效应”对患者进行全面刺激,即利用门控系统来支配高-低空气传导(air conduction,AC)与骨传导(bone conduction, BC)通道之间的交替[9],其中骨传输通道和空气传输通道均包括 C1 和 C2 两部分[9],骨传导信号从 BC1 至 BC2 的变换为“延迟”转变速率[9],空气传输信号 AC1 到 AC2 的变换为“先行”转变速率[9],实现音乐频率从 20 Hz 到 16000 Hz 之间的变换[9]。通过这种有规律的信号转换,对耳部形成刺激,调节大脑中央区域负责人类认知及情绪等的神经系统[9]。

2.对照组:除使用音频未经特殊处理的音乐外,其余与实验组完全相同。

三、评定方法

分别于干预前和干预 4 个阶段后(干预后),由同一位对分组不知情的研究员采用 BADS 对 2 组患者的执行功能进行测试评估。

执行功能的评定:采用 BADS 对 2 组患者的执行功能进行评价。BADS 测验是由 Wilson 等人于 1996 年将多种执行功能的研究方法进行归纳发展而来的[10]。目前应用广泛,BADS 的 Cronbach α 为 0.88,具有较好的信效度[10],其整个测验包括规则转换卡片测验(rule shift cards test, RSCT)、动作计划测验(action program test, APT)、找钥匙测验(key seek test, KST)、时间判断测验(temporal judgement test, TJT)、动物园分布图测验(zoo map test, ZMT)、修订六元素测验(modified six elements test, MSET)[10],整个测验要求在 10 min 内按照规则完成任务,每一项都单独积分,在换算成标准分。单项标准分范围为 0~4 分,标准总分为 0~24 分,分值越低说明执行功能越差[11]。

四、统计学方法

使用 SPSS 19.0 版统计软件对所得数据进行统计学分析处理,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组内组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

结　　果

治疗前,2 组患者的 BADS 测验各项评分及总分组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。干预后,实验组的 RSCT、APT、KST、MSET 及 BADS 总分五项评分均较干预前评分明显提高(t 值依次为-9.000、-7.061、-6.827、-4.891、-10.618),差异有统计学意义($P<0.05$);对照组干预后仅 KST 和 BADS 总分两项评分较干预前评分明显提高(t 值分别为-4.226 和-4.350),差异有统计学意义($P<0.05$);且实验组干预后的 RSCT、APT、MSET 及 BADS 总分明显高于对照组干预后(t 值依次为-3.905、-7.228、-2.411、-6.529),差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

讨　　论

相关研究证实,乳腺癌化疗后患者的前运动区皮质及背外侧前额叶皮质中部、尾侧前额叶的激活程度显著降低,信息处理速度下降明显[12-13],患者可出现行为、运动及感情等多个功能领域不同程度的执行功能障碍[2,14]。研究显示损伤后的中枢神经系统具有高度的可塑性[15],因此早期对乳腺癌化疗患者执行功能障碍的康复治疗尤显重要。

本研究显示,通过 4 个阶段的干预后,对照组患者干预后的执行功能评分仅 KST 和 BADS 总分两项评分较干预前评分提高($P<0.05$),提示普通音乐训练对乳腺癌化疗患者执行功能也可以起到一定的改善作用,与类似研究结论相一致[7,18-19]。既往研究显示,神经系统在结构和功能上有很强的再生、重建等可塑性,给予一定强度的刺激训练,可以促进损伤部脑功能区建立起新的认知神经网,逐渐恢复其神经认知功能[16-17]。对照组患者接收到的是未经高低音频处理的普通莫扎特音乐和 Gregoria 圣歌,Xing 等[18]对大鼠给予长期倾听莫扎特音乐干预,结果发现大鼠血液中多巴胺神经递质分泌增多,提高了大鼠的执行能力和注意力;Gregoria圣歌音色丰富,无明显重音旋律,频

表 2　2 组患者干预前后 BADS 各维度评分及其总分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BADS 各维度评分						BADS 总分
		RSCT	APT	KST	TJT	ZMT	MSET	
实验组								
干预前	40	2.35±0.77	1.68±0.86	1.38±0.84	2.33±0.66	0.93±0.83	2.35±0.62	11.00±2.55
干预后	40	3.03±0.62[ab]	2.60±0.63[ab]	2.08±0.62[a]	2.28±0.68	1.10±0.74	2.88±0.52[ab]	13.88±1.77[ab]
对照组								
干预前	40	2.30±0.72	1.43±0.78	1.40±0.78	2.35±0.66	1.00±0.85	2.50±0.60	10.98±1.39
干预后	40	2.48±0.64	1.58±0.64	1.83±0.78[a]	2.28±0.64	0.95±0.75	2.58±0.59	11.68±1.19[a]

注:与组内干预前比较,[a]$P<0.05$;与对照组干预后比较,[b]$P<0.05$

率与人类呼吸频率相同,速度缓慢,可以有效舒缓植物神经,有利于逻辑思维的培养[19]。

本研究还显示,通过 4 个阶段的干预后,实验组患者执行功能的评分在 RSCT、APT、KST、MSET 及 BADS 总分五项评分均较干预前评分提高($P<0.05$),且实验组干预后的 RSCT、APT、MSET 及 BADS 总分四项评分均明显高于对照组患者干预后对应项评分,组间差异有统计学意义($P<0.05$),提示 Tomatis 高低音频转换训练效果优于普通音乐训练,与相关研究结论相一致[4,9]。Tomatis 高低音频转换训练在改善患者执行功能表现的优势,一方面归因于高频率音频刺激耳蜗向皮质充电,充实耳部神经系统,刺激那些富有感受功能细胞的部位,而低音频可以缓解和释放听觉功能,音频在一高一低间转换,消除患者对熟悉音频下一秒预知而带来的疲倦感,让患者在倾听过程中永保新鲜,使大脑皮质较长时间处于兴奋状态,不断地刺激大脑前额叶及边缘系统,最终提高患者的执行功能[3-4];另一方面可通过增加神经营养因子,减少自发凋亡细胞的死亡,促进神经突触发生、及树突棘形态树枝化,改变神经递质的水平或受体[17-18],从而改善大脑功能。

综上所述,Tomatis 转换音频听觉训练改善乳腺癌化疗患者执行功能效果好,方法操作简便,无不良刺激。但目前本研究的周期较短,还有待于今后适当延长干预周期,以及结合临床脑电图、磁共振成像等客观指标,全面观测 Tomatis 转换音频听觉训练的阶段性及远期效果。

参 考 文 献

[1] Chen C, Huang YB, Liu XO, et al. Active and passive smoking with breast cancer risk for Chinese females: a systematic review and meta-analysis[J]. Chin J Cancer,2014,33(6):306-316. DOI:0.5732/cjc.013.10248.

[2] Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, et al. Late effects of adjuvant chemotherapy for adult onset non-CNS cancer; cognitive impairment, brain structure and risk of dementia[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013,88(1):87-101. DOI:org/10.1016/j.critrevonc.2013.04.002.

[3] Tao L, Lin H, Yan Y, et al. Impairment of the executive function in breast cancer patients receiving chemotherapy treatment: a functional MRI study[J]. Eur J Cancer Care,2017,26(6):19. DOI:10.1111/ecc.12553.

[4] 高俊,杨芳,陈长香.高低音频转换训练对乳腺癌化疗患者认知及记忆功能的影响[J].中国康复医学杂志, 2018, 33(7):789-793. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.07.007.

[5] 姜蕾,李继生,王征,等.青年与中老年乳腺浸润性导管癌 MRI 增强形态类型的差异及病理基础初探[J].医学影像学杂志,2015,25(2):254-257.

[6] 张晶晶,陈长香,李淑杏,等.Tomatis 音频训练对脑卒中患者记忆功能的影响[J].中国全科医学,2016,19(27):3367. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2016.27.021.

[7] Corbett BA, Shickman K, Ferrer E. Brief report: the effects of Tomatis sound therapy on language in children with autism[J]. J Autism Dev Disord,2008,38(3):562. DOI:org/10.1007/s10803-007-0413-1.

[8] Verrusio W, Ettorre E, Vicenzini E. The Mozart effect:a quantitative EEG study[J]. Conscious Cogn, 2015, 35(5):150. DOI:10.1016/j.concog.2015.05.005.

[9] 张晶晶,陈长香.音频训练对卒中患者执行功能障碍的作用[J].中国脑血管病杂志,2016,13(7):356-359. DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2016.07.005.

[10] Vargas ML, Sanz JC, Marín JJ. Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome battery (BADS) in schizophrenia: a pilot study in the Spanish population[J]. Cogn Behav Neurol, 2009, 22(2):95-100. DOI:org/10.1097/WNN.0b013e318192cd08.

[11] 赵雅宁,吴玉静,郭霞,等.BADS 和 WCST 测验在识别缺血性脑卒中患者执行功能评估中的比较[J].中国老年学杂志,2014,34(2):449-451. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2014.02.076.

[12] Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer[J]. Arch Neurol,2011,68:1447-1453. DOI:org/10.1001/archneurol.2011.245.

[13] Wang L, Yan Y, Wang X. Executive function alternations of breast cancer patients after chemotherapy: evidence from resting-state functional MRI[J]. Acad Radiol,2016,23(10):1264-1270. DOI:10.1016/ j.acra. 2016.05.014.

[14] Rozental-Iluz C,Zeilig G, Weingarden H, et al.Improving executive function deficits by playing interactive video-games: secondary analysis of a randomized controlled trial for individuals with chronic stroke[J]. Eur J Phys Rehabil Med,2016,52(4):508-515.

[15] Kamtchum TJ, Allali G, Saj A, et al. Incidence, risk factors and anatomy of peripersonal visuospatial neglect in acute stroke[J]. Eur Neurol,2016,4(3/4):157-163. DOI:10.1159/000444709.

[16] 廖亮华,江兴妹,滕新,等.眼针联合认知训练治疗脑卒中后认知功能障碍的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2016,38(2):118-121. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.02.009.

[17] Han EY, Chun MH, Kim BR, et al. Functional improvement after 4-week rehabilitation therapy and effects of attention deficit in Brain tumor patients: comparison with subacute stroke patients[J]. Ann Rehabil Med, 2015,39(4):560-569. DOI:10.5535/arm.2015.39.4.560.

[18] Xing Y, Qin Y, Jing W, et al. Exposure to Mozart music reduces cognitive impairment in pilocarpine-induced status epilepticus rats[J]. Cogn Neurodyn, 2016, 10(1):23-30. DOI:org/10.1007/s11571-015-9361-1.

[19] 张红海. 浅析中世纪的声乐艺术之《格里高利圣咏》[J]. 黄河之声,2016,(9):61-63. DOI:10.19340/j.cnki.hhzs.2016.09.046.

(修回日期:2018-12-20)
(本文编辑:汪　玲)