

·临床研究·

居家有氧运动对肝癌介入治疗患者负性情绪及血清BDNF、5-HT、NT-3水平的影响*

蒋逢辰^{1,2} 周水平^{1,2} 陈世园¹ 沈家宝³ 王庆华⁴ 戚龙菊^{2,5}

摘要

目的:探讨居家有氧运动对行肝动脉栓塞化疗术(TACE)治疗的肝癌患者焦虑及抑郁情绪和血清BDNF、5-HT、NT-3的影响。

方法:选取2018年1月—2019年12月行TACE治疗的183例肝癌患者,分为运动组91例和对照组92例。对照组接受常规介入科护理教育,运动组在此基础上接受3个月个性化的居家有氧运动。采用医院焦虑抑郁量表评估焦虑及抑郁程度,采用ELISA法检测患者血清BDNF、5-HT、NT-3含量。

结果:运动组82例,对照组85例顺利完成研究。干预前,运动组与对照组焦虑和抑郁评分及血清BDNF、5-HT、NT-3含量无显著性差异($P>0.05$)。干预后,运动组焦虑和抑郁评分为(8.46±3.34)和(9.95±2.67)分,显著低于对照组(10.08±4.33)和(12.26±3.09)分;运动组血清BDNF、5-HT和NT-3含量为(23428.74±9885.53)pg/ml、(3987.48±2297.55)ng/ml和(11325.43±3253.96)pg/ml,显著高于对照组(18887.79±8404.10)pg/ml、(3191.08±2163.46)ng/ml和(9235.05±3820.01)pg/ml。

结论:居家有氧运动能够改善肝癌行TACE治疗患者的负性情绪,增加患者血清BDNF、5-HT、NT-3含量。

关键词:肝癌;居家有氧运动;焦虑;抑郁;细胞因子

中图分类号:R493,R735.7 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2023)-02-0192-07

Effects of home-based aerobic exercise on negative emotions and serum BDNF, 5-HT and NT-3 levels in patients with hepatocellular carcinoma undergoing interventional therapy/JIANG Fengchen, ZHOU Shuiping, CHEN Shiyuan, et al//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2023, 38(2): 192—198

Abstract

Objective: To investigate the effects of home-based aerobic exercise on anxiety, depression and serum BDNF, 5-HT, NT-3 level in patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for liver cancer.

Method: A total of 183 hepatocellular carcinoma patients who received TACE treatment from January 2018 to December 2019 were selected and divided into exercise group (91 patients) and control group (92 patients). The control group received routine interventional nursing education, and the exercise group received personalized home-based aerobic exercise for 3 months on this basis. The levels of anxiety and depression were assessed by hospital anxiety and depression scale, and the levels of serum BDNF, 5-HT and NT-3 were detected by ELISA.

Result: Eighty-two cases in the exercise group and 85 cases in the control group completed the study successfully. Before intervention, there were no significant differences in anxiety and depression scores and serum BDNF, 5-HT and NT-3 levels between the exercise group and the control group ($P>0.05$). After intervention,

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.02.009

*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)

1 南通大学医学院,江苏省南通市,226001; 2 南通大学附属南通第三医院; 3 南通大学杏林学院; 4 南通大学实验动物中心; 5 通讯作者
第一作者简介:蒋逢辰,男,硕士研究生,住院医师; 收稿日期:2022-07-28

the anxiety and depression scores of exercise group were 8.46 ± 3.34 and 9.95 ± 2.67 , which were significantly lower than those of control group 10.08 ± 4.33 and 12.26 ± 3.09 . Serum BDNF, 5-HT and NT-3 levels in exercise group were (23428.74 ± 9885.53) pg/ml, (3987.48 ± 2297.55) ng/ml and (11325.43 ± 3253.96) pg/ml, respectively and significantly higher than those of the control group (18887.79 ± 8404.10) pg/ml, (3191.08 ± 2163.46) ng/ml and (9235.05 ± 3820.01) pg/ml, respectively.

Conclusion: Home-based aerobic exercise can ease the negative emotions of hepatocarcinoma patients after TACE, and increase the levels of BDNF, 5-HT and NT-3 in serum.

Author's address School of Medicine, Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226001

Key word hepatocarcinoma; home-based aerobic exercise; anxiety; depression; cytokines

2020年全球癌症最新数据显示^[1],肝癌的发病率在全球恶性肿瘤发病率中居第六位,但是致死率高居第三位。在我国,肝癌的发病率居第四位,而死亡率居第二位^[2]。很多患者在发现时已失去手术机会。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是无法行切除手术的肝癌患者最常用的局部治疗方式之一,广泛应用于中国肝癌临床分期(China liver cancer staging, CNLC) Ib-IIIb期的患者^[3]。尽管多项研究证实TACE能够显著延长中晚期肝癌患者总生存期及疾病无进展生存期,但单次介入治疗难以完全控制肿瘤,术后容易复发,同时出现肝区疼痛、发热、胃肠道反应等抵抗力下降表现^[3],易产生紧张、焦虑、抑郁等负性情绪,严重影响患者生存质量^[4]。

焦虑与抑郁尚无确切发病机制,目前大致存在单胺类递质假说、神经可塑性与神经营养因子假说等^[5]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),属于神经生长因子家族,有促进神经元的存活和生长发育、调节中枢神经系统的突出可塑性等功能,在多种人类恶性肿瘤中表达上调^[6-7]。脑营养因子3(neurotrophin-3, NT-3),也属于神经营养因子家族,在增加突触可塑性、促进神经元存活等方面扮演重要角色^[8]。5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT),广泛存在于大脑皮质及神经突触中,能促进神经元分化^[9]。大量研究表明^[8-10],BDNF、5-HT及NT-3与焦虑、抑郁情绪存在显著相关性。有氧运动作为多种疾病康复的首选措施之一,被众多研究证实能够有效缓解疲乏、提高免疫力、改善抑郁、抑制肿瘤细胞生长及提高生存质量等^[11]。前期研究表明^[12],居家有氧运动可以改善肝癌TACE治疗患者的疼痛、疲乏、睡眠障碍等症状。同时,大量

临床及基础研究表明^[13-18],有氧运动能提高血清内BDNF、5-HT、NT-3、NT-4等细胞因子含量。

我国肝癌的发病率及死亡率久居高位,如何缓解患者焦虑、抑郁等负性情绪,改善患者生存质量是亟待解决的问题。因此,本研究将探讨中等强度居家有氧运动对肝癌行TACE治疗患者焦虑、抑郁情绪及血清BDNF、5-HT、NT-3的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

便利选取2018年1月—2019年12月间在南通市某三甲医院介入科行TACE治疗的183例肝癌患者,随访至出院后3个月。入组标准:①根据2017版原发性肝癌诊断规范行TACE治疗者;②性别不限,年龄18—65岁,意识清楚,无精神障碍,具备一定阅读理解能力;③有独立运动能力,但目前没有进行规律运动者;④通过运动安全评估的患者(运动安全性评估:Barthel指数评分大于90分,6min步行试验大于150m);⑤知晓病情且签署同意书,同意参加本研究者。

排除标准:①依从性差者(依从性即实际依从率,其计算方法为患者实际运动的总次数除以理论上应该运动的总次数。在本次研究中规定当患者实际依从率 $\geq 75\%$ 时,即认为依从性较高,当患者实际依从率 $< 75\%$ 时,说明依从性差);②有规律运动的习惯(每周规律有氧运动超过3次,每次超过30min);③孕妇或哺乳期妇女;④严重原发性疾病或合并其他严重并发症者;⑤正在参加其他研究者;⑥随访期内服用抗焦虑、抗抑郁药物者。本研究已获医院伦理批准(E2017009),所有研究对象都知情同意,自愿参与。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集:入组患者在TACE治疗前1天及TACE治疗后3月采集空腹静脉血液标本2ml,室温静置30min,4℃ 3000r/min离心15min,将上层血清吸出至1.5ml EP管,于-80℃冰箱冻存、备用。

1.2.2 血清BDNF、5-HT、NT-3含量检测:采用ELISA试剂盒检测外周血清中BDNF、5-HT、NT-3含量。

1.2.3 治疗方案:所有入组患者均按照2017版原发性肝癌诊疗规范行TACE治疗,TACE术后主要予保肝、护胃、止吐、止痛等对症支持治疗;多功能监护24h,密切监测血压、心率、血氧等生命体征。

1.2.4 运动组干预措施:成立专门的有氧运动康复团队:研究前进行统一培训,讲解研究内容及分工方案。团队需完成对全部患者的运动前筛查及运动指导;干预过程的监督和审查;专业护理及健康宣教;随访统计及数据分析。

制定个性化居家有氧运动方案:参照美国运动医学会(ACSM)推荐的中等强度有氧运动处方,同时结合科室具体情况、管理方针,以患者安全为前提,考虑患者身体素质、疾病状态、兴趣爱好等因素,制定个体化运动方案。

本研究干预频率为每周5天,时间为每次半小时,周期为12周。运动强度根据Borg自觉劳累分级量表(Borg's perceived exertion scale)确定,中等运动强度评分为12—13分。每次运动包括热身运动、有氧运动及整理运动。如运动前及运动中出现任何身体不适症状,暂停当日运动。

院内宣教:①集体宣教:团队对患者及其家属讲解久坐久卧的危害、居家有氧运动的重要性、可采用的方式方法、主观疲劳程度的判断、注意事项等,调动患者参与的积极性及依从性。同时发放自制的居家有氧运动手册,内含运动要求、规范、注意事项等,患者可随时翻阅回忆。②个性化教育:团队成员一对一评估患者运动耐力,制定个性化方案,进行个性化运动指导。鼓励家人监督、陪同患者一起运动,增加患者运动支持感。院外随访:①发放运动笔记本,并指导患者做好每次运动记录,以便团队判断患者每次运动量是否到达个体方案要求。记录内容包括:运动前后Borg评分、运动形式、本次身体有无不适等。②通过电话、微信随访。③家庭访视并根据

日记本情况决定是否需对运动方案做出调整。④鼓励家属参与,增加患者锻炼积极性,避免运动懈怠。

1.2.5 对照组干预措施:住院期间进行常规介入科护理教育,出院后随访时除询问疾病及一般状况外,需重点询问患者最近有无规律运动。若患者存在规律运动,则剔除本次研究。

1.2.6 观察指标:肝癌患者一般资料调查表:由研究者依据本研究目的,在参考其他文献研究基础上自行设计改进。主要涵盖患者一般资料:姓名、性别、年龄、身高、体重等;临床资料包括:入院时间、入院诊断、既往介入次数、肝癌分期等。医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale,HADS):该量表被广泛应用于筛查住院患者躯体疾病相关抑郁及焦虑症状,即非精神性抑郁焦虑症状筛查。由Zigmond和Snaith于1983年编制,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)。每条目采用Likert 4级计分(0—3分),每个分量表总分范围0—21分。以7分作为分界点,分值<7,表明无焦虑或抑郁;分值≥7,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(Cronbach's α)为0.890,焦虑分量表Cronbach α 为0.820,抑郁分量表Cronbach α 为0.807。其他还有血清BDNF、5-HT、NT-3浓度。

1.3 统计学分析

双人录入数据后由统计学专家进行监督审查,采用SPSS 23.0软件进行数据分析。正态分布及近似正态分布的计量资料用均数±标准差来描述,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;偏态分布的计量资料用中位数(四分位间距)M(P25,P75)描述,组间用Mann-Whitney U秩和检验。计数资料用频数和构成比描述,组间比较用 χ^2 检验。 $\alpha=0.05$ 作为检验水准, P 值均为双侧概率,以 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

根据临床情况及患者介入术后运动干预情况,参照以上纳排标准,将183例入组的经病理或影像学检查证实为肝癌并行TACE治疗的患者纳入本研

究,分为运动组 91 例和对照组 92 例。研究过程中,失访 4 例、病情恶化及死亡 2 例、依从性差 10 例,被剔除本研究,最终 167 例患者纳入本研究,其中运动组 82 例,对照组 85 例。运动组:身高(166.80±5.76)cm;年龄(57.68±6.25)岁;体重(58.67±5.82)kg;首次 TACE 22 例;既往 TACE 1—3 次 41 例;既往 TACE 4—5 次 15 例;既往 TACE>5 次 13 例;CNLC 分期 Ia、Ib 期 20 例;CNLC 分期 IIa、IIb 期 24 例;CNLC 分期 IIIa、IIIb 期 21 例;CNLC 分期不确定 26 例。对照组:身高(166.41±5.83)cm;年龄(58.39±6.29)岁;体重(58.58±5.69)kg;首次 TACE 32 例;既往 TACE 1—3 次 36 例;既往 TACE 4—5 次 11 例;既往 TACE>5 次 13 例;CNLC 分期 Ia、Ib 期 22 例;CNLC 分期 IIa、IIb 期 26 例;CNLC 分期 IIIa、IIIb 期 21 例;CNLC 分期不确定 23 例。两组的身高、年龄、体重、既往 TACE 次数、CNLC 分期等差异无显著性意义($P>0.05$)。

2.2 居家有氧运动对焦虑、抑郁情况的影响

结果显示,两组患者干预前 HADS-D、HADS-A 得分比较差异无显著性意义($t=1.541, P>0.05; t=-0.485, P>0.05$),基线水平均衡可比。两组患者干预后 HADS-D、HADS-A 得分比较差异有显著性意义($t=5.155, P<0.05; t=2.713, P<0.05$),且运动组干预后

焦虑、抑郁得分较干预前降低,差异有显著性意义($t=6.394, P<0.05; t=5.891, P<0.05$),对照组干预前后 HADS-D、HADS-A 得分组内比较无显著性意义($t=0.306, P>0.05; t=0.446, P>0.05$)。见表 1 及图 1。

2.3 居家有氧运动对血清 BDNF、5-HT、NT-3 含量的影响

结果显示,两组患者干预前血清 BDNF、5-HT、NT-3 含量比较无显著性差异($t=-1.394, P>0.05; t=-1.198, P>0.05; t=-0.44, P>0.05$),干预后运动组患者血清 BDNF、5-HT、NT-3 含量均较对照组显著增加,且运动组干预前后组内血清 BDNF、5-HT、NT-3 含量比较,差异有显著性意义($t=-11.347, P<0.05; t=-2.273, P<0.05; t=-2.504, P<0.05$),对照组干预前后组内血清 BDNF、5-HT、NT-3 含量比较无显著性差异($t=1.018, P>0.05; t=-0.892, P>0.05; t=0.234, P>0.05$)。见表 2 及图 2。

3 讨论

3.1 居家有氧运动能够提高 TACE 患者血清 BDNF、5-HT、NT-3 水平

有氧运动是常规康复治疗手段之一,长期运动能调节单胺类物质、细胞因子及中枢神经机制^[9]。BDNF 是神经营养因子之一,在神经细胞存活、神经

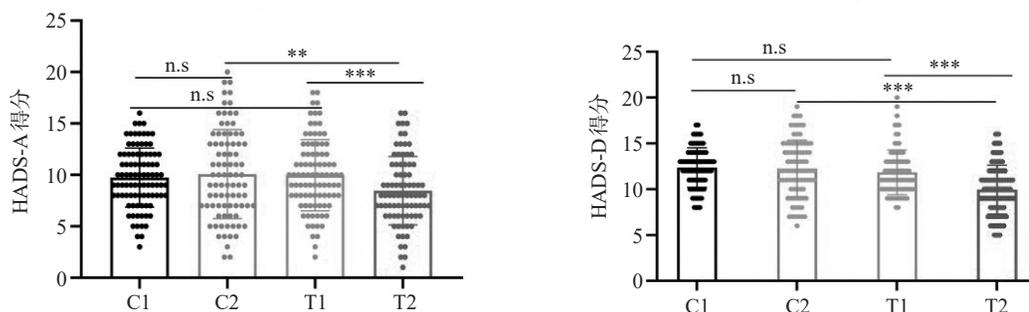
表 1 两组患者焦虑、抑郁评分比较

($\bar{x}\pm s$)

变量	肝癌对照组		肝癌运动组		组间效应				组内效应			
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前		干预后		对照组		运动组	
	(n=92)	(n=85)	(n=91)	(n=82)	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值
焦虑得分	9.74±2.88	10.08±4.33	9.97±3.46	8.46±3.34	-0.485	0.628	2.713	0.007 ^①	0.446	0.657	5.891	0.000 ^②
抑郁得分	12.37±2.14	12.26±3.09	11.85±2.44	9.95±2.67	1.541	0.125	5.155	0.000 ^②	0.306	0.760	6.394	0.000 ^②

注:① $P<0.01$,② $P<0.001$

图 1 干预前后两组焦虑、抑郁得分



注:C1 肝癌对照组干预前,C2 肝癌对照组干预后,T1 肝癌运动组干预前,T2 肝癌运动组干预后。*** $P<0.001$,** $P<0.01$,n.s 无显著性差异。

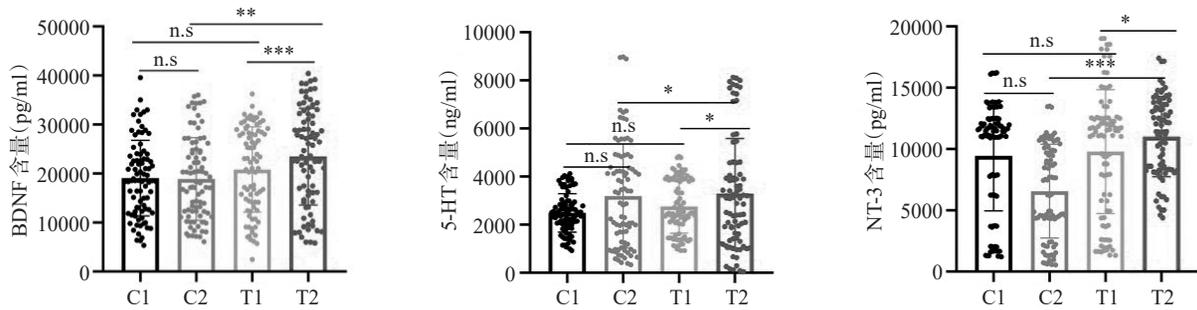
表2 干预前后肝癌患者血清BDNF、5-HT、NT-3表达量比较

($\bar{x} \pm s$)

变量	肝癌对照组		肝癌运动组		组间效应				组内效应			
	干预前 (n=92)	干预后 (n=85)	干预前 (n=91)	干预后 (n=82)	干预前		干预后		对照组		运动组	
					t值	P值	t值	P值	t值	P值	t值	P值
BDNF(pg/ml)	19053.60± 7699.24	18887.79± 8404.10	20825.77± 8677.17	23428.74± 9885.53	-1.394	0.165	-3.202	0.002 ^②	1.018	0.312	-11.347	0.000 ^③
5-HT(ng/ml)	3075.19± 798.72	3191.08± 2163.46	3245.52± 1102.94	3987.48± 2297.55	-1.198	0.233	-2.307	0.022 ^①	-0.892	0.375	-2.273	0.026 ^①
NT-3(pg/ml)	9434.55± 4479.04	9235.05± 3820.01	3245.52± 1102.94	11325.43± 3253.96	-0.44	0.661	-3.811	0.000 ^③	0.234	0.815	-2.504	0.014 ^①

注:①P<0.05,②P<0.01,③P<0.001

图2 血清BDNF、5-HT、NT-3表达量



注:C1 肝癌对照组干预前,C2 肝癌对照组干预后,T1 肝癌运动组干预前,T2 肝癌运动组干预后。

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, n.s.无显著性差异

可塑性等方面具有广泛的作用。研究表明^[20],BDNF的变化与抑郁的发生、发展密切相关。运动训练能够增加脊髓损伤患者血清中BDNF含量,并且呈正相关^[21]。5-HT又称血清素,广泛存在于哺乳动物血清中,能促进神经元分化。BDNF是5-HT能神经元的生长因子,对5-HT多巴胺能神经元的分化和再生具有促进作用,其表达降低导致5-HT合成减少^[22]。Pietrelli^[15]的研究结果显示,有氧运动能调节大鼠BDNF-5-HT系统,改善大鼠认知功能。Zhang^[16]的研究表明体育锻炼可以上调血管性痴呆大鼠的多巴胺和5-HT水平来保护其认知行为。NT-3由人类12号染色体上的NFT3基因编码,在情绪障碍的神经生物学过程中发挥重要作用。NT-3能够调节单胺类神经递质,如5-HT和去甲肾上腺素的释放,并增强BDNF的表达^[23]。而研究证实^[17]运动训练显著提高了多发性硬化症患者血清NT-3及BDNF水平。对于肝癌患者的康复治疗,居家有氧运动是简便易行的方式,而有氧运动对于各种细胞因子的作用在大量基础及临床研究中得到证实。本研究结果显

示:通过3个月的居家有氧运动干预,肝癌行TACE患者血清BDNF、5-HT、NT-3水平较干预前显著升高,干预组的血清BDNF、5-HT、NT-3水平显著高于对照组,证实了居家有氧运动对于单胺类递质及多种细胞因子的改善作用,但具体机制及三者之间的相互作用关系尚需进一步研究。

3.2 居家有氧运动能够改善TACE患者焦虑、抑郁情绪

TACE治疗是无法行手术切除的中晚期肝癌患者最常采用的方式之一,大多数患者能够从TACE治疗中获益。但是TACE治疗是姑息治疗,很难达到根治的目的^[3]。TACE术后大多数患者肝区会产生间歇性或持续性的疼痛,严重影响患者的生存质量,严重的患者甚至拒绝再次介入治疗^[24]。研究表明^[12,25],疼痛、焦虑、疲乏、睡眠障碍是栓塞术后常见并发症,对患者的健康及心理状态造成极大的困扰。Glithero C^[26]的研究发现癌痛也能够直接影响患者焦虑、抑郁等情绪反应。疼痛反应、焦虑及抑郁等不良情绪已经严重影响患者TACE疗效及生存质

量^[27]。因此,缓解患者介入术后焦虑及抑郁情绪至关重要。运动锻炼作为一种简便易行的康复疗法,对肿瘤患者的有益作用被大量研究所证实^[28-29]。在前期研究^[12]中,我们发现居家有氧运动能改善TACE患者疼痛-疲乏-睡眠障碍症候群。同时,相关临床研究证实^[11-12,30-31],有氧运动能改善肝癌患者的生存质量、负性情绪等。本研究通过对肝癌行TACE治疗患者进行为期3个月的居家有氧运动干预,并通过HADS评估两组患者的焦虑及抑郁程度,发现干预后运动组的焦虑及抑郁得分较对照组低,运动组干预前后组内比较差异显著,提示居家有氧运动能改善TACE患者焦虑及抑郁情绪。本研究结果不仅表明TACE治疗给肝癌患者带来的心理压力及不良情绪,也进一步证实了居家有氧运动对于肝癌患者缓解负性情绪的作用,更是首次阐述了居家有氧运动对肝癌患者焦虑及抑郁情绪的改善作用,有利于患者的长期疗效。

3.3 血清BDNF、5-HT、NT-3水平升高改善TACE患者焦虑及抑郁情绪

焦虑及抑郁等不良情绪是影响疾病治疗效果的重要因素。目前对于焦虑及抑郁的发生机制并无明显定论,即使是最经典的“单胺递质假说”也无法彻底解释抑郁的发病原因,环境、遗传、炎症、肠道菌群等因素均可能参与其中。但现有研究证实^[5,32-34]焦虑和抑郁症状与BDNF、5-HT、NT-3等中枢神经递质及神经营养因子有关。鉴于现有研究基础及本研究上述结果,我们进一步探究了血清BDNF、5-HT、NT-3水平与TACE患者焦虑及抑郁情绪的相关性。结果显示,干预组患者的血清BDNF、5-HT、NT-3水平较对照组显著升高,同时,干预组患者的焦虑及抑郁情绪较对照组显著改善。结合既往文献理论及本研究结果,表明居家有氧运动能通过提高血清BDNF、5-HT、NT-3水平来改善TACE患者焦虑及抑郁情绪。

综上所述,本研究提示中等强度的居家有氧运动可作为肝癌行TACE治疗患者术后康复的辅助治疗方案,能有效提升患者血清BDNF、5-HT、NT-3水平,并改善患者焦虑及抑郁情绪。但本研究尚有部分不足之处,焦虑及抑郁情绪的判断主要依靠量表进行,缺乏客观的生物学指标,可能造成一定的误

差。后续可通过开发量化评估指标、增加患者样本量或开展多中心研究等来进一步观察研究。

4 结论

目前国内肝癌的发病率和死亡率仍然居高不下,TACE及多种新兴治疗方式的出现让肝癌患者的生存期得到明显延长。但TACE术后的不良反应及肿瘤带来的压力给患者造成了极大的心理负担和生活困扰。有氧运动作为现代康复医学中的主要内容,目前广泛应用于多种疾病的康复治疗。本研究针对肝癌患者TACE治疗后焦虑及抑郁情绪,开展了为期3个月的居家有氧运动干预,患者焦虑及抑郁等负性情绪得到有效缓解,血清BDNF、5-HT、NT-3水平升高。原因可能是有氧运动改善患者血液循环及新陈代谢,改善患者生存质量;此外,有氧运动可以调节细胞因子、神经递质及炎症通路^[35-36],从而改善患者焦虑及抑郁情绪。本研究结果证实了肝癌患者行中等强度有氧运动锻炼的可行性及有氧运动锻炼对肝癌介入治疗患者的益处,为进一步改善肝癌TACE治疗患者术后负性情绪及生存质量提供了理论基础,值得临床推荐借鉴。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *The Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [3] 安天志, 高嵩, 靳勇, 等. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗临床实践指南[J]. *中华介入放射学电子杂志*, 2019, 7(3): 178-184.
- [4] 欧阳玲花. 全面性护理对肝癌介入术后并发症发生及患者负面情绪的影响研究[J]. *现代医用影像学*, 2019, 28(7): 1676-1677+1684.
- [5] 尹一淑, 刘军莲, 王佳平, 等. 抑郁症相关发病机制研究进展[J]. *医学综述*, 2022, 28(12): 2368-2372.
- [6] Guo D, Hou X, Zhang H, et al. More expressions of BDNF and TrkB in multiple hepatocellular carcinoma and anti-BDNF or K252a induced apoptosis, suppressed invasion of HepG2 and HCCLM3 cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 97.
- [7] Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and

- BDNF[J]. *Neuroscientist*, 2012, 18(1): 82—97.
- [8] 程莉晶, 付万理, 许新炜, 等. 脑卒中后抑郁大鼠小脑NT-3及其受体Trk-C表达变化[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(7): 612—616.
- [9] Bhatt S, Devadoss T, Manjula SN, et al. 5-HT₃ receptor antagonism a potential therapeutic approach for the treatment of depression and other disorders[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(9): 1545—1559.
- [10] Pallavi P, Sagar R, Mehta M, et al. Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity[J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(2): 415—423.
- [11] 戚龙菊, 王佳慧, 孙泽升, 等. 有氧运动调节肝癌患者MAGED1水平、炎症反应及脂代谢[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(7): 618—623.
- [12] 何佳枫, 戚龙菊, 余静, 等. 居家有氧运动对肝癌肝动脉化疗栓塞术后患者症状群的干预研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2022, 37(4): 470—475.
- [13] Kallies G, Rapp MA, Fydrich T, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) at rest and after acute aerobic exercise in major depressive disorder[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 102: 212—215.
- [14] Kerling A, Kuck M, Tegtbur U, et al. Exercise increases serum brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2017, 215: 152—155.
- [15] Pietrelli A, Matkovic L, Vacotto M, et al. Aerobic exercise upregulates the BDNF-serotonin systems and improves the cognitive function in rats[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, 155: 528—542.
- [16] Zhang L, Fan Y, Kong X, et al. Neuroprotective effect of different physical exercises on cognition and behavior function by dopamine and 5-HT level in rats of vascular dementia[J]. *Behav Brain Res*, 2020, 388: 112648.
- [17] Banitalebi E, Ghahfarrokhi MM, Negaresh R, et al. Exercise improves neurotrophins in multiple sclerosis independent of disability status[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 43: 102143.
- [18] Dominguez- Sanchez MA, Bustos- Cruz RH, Velasco- Orjuela GP, et al. Acute effects of high intensity, resistance, or combined protocol on the increase of level of neurotrophic factors in physically inactive overweight adults: the brain fit study[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 741.
- [19] 王少堃, 王世强, 王一杰, 等. 运动对抑郁的影响及其神经生物学机制研究进展[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(27): 3443—3451.
- [20] Jin Y, Sun LH, Yang W, et al. The role of BDNF in the neuroimmune axis regulation of mood disorders[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 515.
- [21] 张佳丽, 索吕, 李向哲, 等. 不同运动训练强度对不完全性SCI患者痉挛程度和BDNF浓度的影响[J]. *中国康复*, 2022, 37(2): 80—84.
- [22] Chen ZY, Jing D, Bath KG, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior[J]. *Science*, 2006, 314(5796): 140—143.
- [23] De Miranda AS, De Barros J, Teixeira AL. Is neurotrophin-3 (NT-3): a potential therapeutic target for depression and anxiety?[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(12): 1225—1238.
- [24] 罗君, 邵国良, 郑家平, 等. 原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后腹痛的发生规律及影响因素[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26(7): 613—617.
- [25] 李迎, 程菲, 任玮, 等. 阶段性心理干预在原发性肝癌患者经导管肝动脉化疗栓塞术后疼痛与焦虑治疗中的应用效果: 一项单中心随机对照研究[J]. *肝癌电子杂志*, 2020, 7(4): 48—51.
- [26] Glithero C. The challenges of managing bone pain in cancer[J]. *Ulster Med J*, 2020, 89(1): 7—10.
- [27] 臧爽, 徐阳, 梁松年. 原发性肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术后住院天数影响因素的多元线性回归分析[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24(1): 80—83.
- [28] 张雅琳, 张静. 有氧运动结合松弛疗法对乳腺癌化疗病人症状群和生活质量的影响[J]. *护理研究*, 2016, 30(22): 2764—2767.
- [29] Turner RR, Steed L, Quirk H, et al. Interventions for promoting habitual exercise in people living with and beyond cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 9(9): CD010192.
- [30] 孙惠杰, 赵勇, 周世平. 音乐干预与步行锻炼对老年肝癌患者情绪及睡眠的改善作用[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(10): 2367—2368.
- [31] 郑爱波, 赵爱青, 吴沛霞. 步行锻炼缓解肝癌患者癌因性疲乏的效果[J]. *解放军护理杂志*, 2013, 30(8): 72—74.
- [32] 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.
- [33] 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(17): 6261.
- [34] 李艳静, 翟南因, 万芳, 等. 维持性血液透析患者IL-1 β 、BDNF及5-HT水平与焦虑/抑郁的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(12): 1935—1938.
- [35] 戚龙菊, 王庆华, 丁苇, 等. 基于计划行为理论的运动锻炼对肝癌患者运动依从性的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36(12): 1539—1544.
- [36] 赵非一, 赵英侠, 娄淑杰, 等. 运动训练抗失眠及对睡眠-觉醒周期调控的神经生物学机制 [J]. *武汉体育学院学报*, 2016, 50(2): 75—82.