

炎症因子及心理行为症状对胶质瘤患者疲劳的影响

李华玉¹, 时萧寒¹, 张新蕊¹, 李峰²

(1. 山东大学 护理与康复学院, 山东 济南 250012;

2. 山东第一医科大学附属肿瘤医院 神经外科, 山东 济南 250117)

【摘要】目的 探讨炎症因子及心理行为症状对胶质瘤患者疲劳的影响,为护理干预方案的制订提供理论依据。**方法** 采用便利抽样法选取济南市某三级甲等医院收治的胶质瘤患者 203 例为研究对象,采用一般资料调查表、汉密顿焦虑量表 17 项、匹兹堡睡眠质量指数量表、多维疲劳量表 20 项和疼痛数字评分量表对其进行调查,同时检测患者血浆炎症因子表达水平。**结果** 胶质瘤患者疲劳得分为(67.65±16.51)分,其影响因素包括年龄、卡氏功能状态(karnofsky performance status,KPS)评分、焦虑、睡眠障碍、疼痛以及白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)表达水平($P<0.05$)。炎症因子 IL-6 和 TNF-α 表达水平升高对疲劳有显著预测作用,焦虑、睡眠障碍和疼痛在炎症因子和疲劳之间起中介作用。**结论** 医护人员应注意观察胶质瘤患者炎症因子水平变化,采取措施缓解胶质瘤患者焦虑、睡眠障碍和疼痛症状,从而降低患者疲劳水平。

【关键词】 胶质瘤;疲劳;炎症因子;心理行为症状;护理

doi:10.3969/j.issn.2097-1826.2023.01.005

【中图分类号】 R473.73 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2097-1826(2023)01-0019-04

Effect of Inflammatory Cytokines and Psychobehavioral Symptoms on Fatigue of Patients with Glioma

LI Huayu¹, SHI Xiaohan¹, ZHANG Xinrui¹, LI Feng² (1. School of Nursing and Rehabilitation, Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China; 2. Department of Neurosurgery, Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250117, Shandong Province, China)

Corresponding author: LI Feng, Tel: 0531-67626312

【Abstract】Objective To investigate the effects of inflammatory cytokines and psychobehavioral symptoms on fatigue of patients with glioma and to provide theoretical references for formulating targeted nursing interventions. **Methods** By convenience sampling method, 203 patients with glioma from a tertiary hospital in Jinan were selected and investigated by the general information questionnaire, Hamilton Anxiety Scale-17, Pittsburgh Sleep Quality Index Scale, Multidimensional Fatigue Inventory-20 and Pain Digital Scale, while the plasma inflammatory cytokines were detected. **Results** The fatigue score of glioma patients was (67.65±16.51), and the influencing factors included age, karnofsky performance status score, anxiety, sleep disturbance, pain, and interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels (all $P<0.05$). Elevated levels of IL-6 and TNF-α had significant predictive effects on fatigue. Anxiety, sleep disturbance, and pain partially mediated the relationship between inflammatory cytokines and fatigue. **Conclusions** Medical staff should pay attention to the levels of inflammatory cytokines of patients with glioma and alleviate their anxiety, sleep disturbance and pain, thus reducing fatigue levels.

【Key words】 glioma; fatigue; inflammatory cytokines; psychobehavioral symptoms; nursing

[Mil Nurs, 2023, 40(01): 19-22]

疲劳是胶质瘤患者最常见和最痛苦的症状之一,不仅影响患者的功能状态和生活质量,还会降低治疗疗效,甚至缩短患者生存期^[1]。胶质瘤患者疲劳的生物学机制未有统一定论。纵向研

究^[2-3]表明,癌症患者疲劳严重程度与炎症激活释放的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)表达水平呈正相关,提示炎症可诱发疲劳。随着生物-心理-社会医学模式的不断发展,焦虑、睡眠障碍、疼痛等心理行为症状在疲劳的发生发展中发挥的重要作用成为近年来的研究焦点^[4]。研究^[5]发现,焦虑情

【收稿日期】 2022-03-38 **【修回日期】** 2022-12-15

【基金项目】 山东省重点研发计划项目(2017GSF218028)

【作者简介】 李华玉, 硕士在读, 电话: 0531-87766034

【通信作者】 李峰, 电话: 0531-67626312

绪、睡眠障碍是癌症患者疲劳的重要预测因素,疼痛加剧的患者有更高的疲劳水平。事实上,这些心理行为症状也被推测与炎症过程有关,具备焦虑、睡眠障碍和疼痛症状的个体在诊断时已经有炎症因子水平升高,疲劳发生风险也更高^[6]。由此,可假设炎症因子对疲劳的影响不一定是直接的,也可能通过调节焦虑、睡眠质量和疼痛水平间接地发挥作用。故本研究拟探索胶质瘤患者炎症因子、心理行为症状和疲劳之间的关联,以寻找疲劳的调节因素,改善患者的生活质量。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2020年12月至2021年12月,便利抽样法选取济南市某三级甲等医院神经外科住院的胶质瘤患者为研究对象。纳入标准:(1)病理诊断为胶质瘤;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)意识清楚、知晓自身病情且语言沟通无障碍;(4)自愿参与本研究,并签订知情同意书。排除标准:(1)合并严重的其他系统疾病或有影响免疫功能的其他病史;(2)近期内有服用抗精神病及影响免疫功能的药物史;(3)有精神疾病或认知障碍。采用样本量粗略估计法,样本量为自变量个数的5~10倍,本研究分析变量共计20个,考虑15%的无效率,最终纳入样本量为203例。本研究经山东大学护理与康复学院伦理委员会审核批准(2020-R-071),入选的受试者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 研究工具

1.2.1.1 一般资料调查表 由课题组自行设计,社会人口学资料包括年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史等;临床资料包括卡氏功能状态(karnofsky performance status, KPS)评分、手术、放疗、化疗、癌症分期等。其中KPS评分用于临床医生评估患者身体功能状态,采用0~100计分法,每10分为1个等级,共11个等级,分数越高表明患者身体活动功能状态越好,60分以下为依赖级,即生活需要别人帮助^[7]。

1.2.1.2 汉密顿焦虑量表17项(Hamilton anxiety scale-17, HAMA-17) 由Hamilton^[8]于1959年编制,蒯国宪等^[9]汉化修订,是临床上评定焦虑状态应用最普遍的量表之一,包括躯体性焦虑和精神性焦虑两大类因子,共计14个条目,采用0(无)~4(极重度)分的5级评分法,总分0~56分,得分越高表明焦虑程度越重。该量表在本研究中Cronbach's α 系数为0.861。

1.2.1.3 匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 由Buysse等^[10]于1989年编制,刘贤臣等^[11]汉化,是调查睡眠质量研究中最常使用的量表之一,量表包括主观睡眠质量、睡眠

潜伏期、睡眠持续性、习惯性睡眠效率、睡眠紊乱、使用催眠药物、白天功能紊乱7个维度,共计19个条目,采用0分(从不)~3分(总是)3点计分,总分0~21分,评分越高提示睡眠质量越差。该量表在本研究中Cronbach's α 系数为0.922。

1.2.1.4 多维疲劳量表20项(multidimensional fatigue inventory-20, MFI-20) 由Smets等^[12]于1995年编制,韩秋凤等^[13]汉化,用于评估患者疲劳程度,包括综合性疲劳、体力疲劳、脑力疲劳,动机缺乏,活力下降5个维度,共计20个条目,采用0分(无)~4分(极重度)5级评分,总分20~100分,得分越高表明疲劳感越强。该量表各维度的Cronbach's α 系数分别为0.702、0.614、0.793、0.698、0.851。

1.2.1.5 疼痛数字评分量表(numerical rating scale, NRS) 由Macintyre等^[14]编制,童莺歌等^[15]修订,是以患者为应用主体的疼痛强度评估工具,通过患者自我报告的NRS分值来评估患者的疼痛程度,采用0分(无疼痛)~10分(可想象的最严重疼痛)11级评分,分值越高代表患者疼痛程度越高。

1.2.2 实验室检查 根据炎症因子的来源及其在炎症中的作用,选定促炎症因子白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、TNF- α 、CRP及抗炎细胞因子白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)。使用双抗体夹心酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法测定炎症因子血浆浓度,所有操作基于制造商(上海奕杉生物)说明方案要求进行测量,样品检测均一式两份,最终结果采用炎症因子浓度的平均水平。

1.2.3 资料收集方法 向患者解释研究目的及意义,取得其同意后签署知情同意书,以一对一形式进行现场调查;对于文化程度受限的患者,研究者向患者说明问卷内容,根据患者的回答帮助其填写问卷。在问卷评估的同一天早晨,患者空腹状态下,研究人员通过静脉穿刺获得3~4 ml全血标本于冷冻的乙二胺四乙酸管中。将血液标本置4℃环境下以3000 g速度离心10 min分离血浆,等分至硅化聚丙烯试管储存在-80℃冰箱中,以供后续炎症标记物批量检测。共发放调查问卷230份,回收有效问卷为210份,排除不合格血标本7份,有效回收率为88.3%。

1.2.4 统计学处理 采用SPSS 22.0统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用频数及百分比表示;组间比较采用 t 检验或方差分析,采用Spearman相关分析进行变量之间的关联性分析,采用Hayes编制的PROCESS宏中的Model 4进行中介效应检验,采用基于偏差校正的非参数百分位Bootstrap法,通过抽取5000个样本估计中介效应的

95%置信区间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胶质瘤患者疲劳、各行为症状及炎症因子的相关性分析 患者 MFI-20 量表得分为 (67.65 ± 16.51) 分, HAMA 量表得分为 (16.23 ± 12.42) 分, PSQI 量表得分为 (9.14 ± 5.76) 分, NRS 量表得分为 (3.99 ± 2.97) 分。相关分析结果表明, 焦虑、睡眠障碍和疼痛与疲劳呈正相关 ($r = 0.578, 0.364, 0.410, P < 0.01$); IL-6 ($r = 0.398, 0.478, 0.318, 0.300, P < 0.01$) 和 TNF- α ($r = 0.314, 0.421, 0.289, 0.250, P < 0.01$) 表达水平与焦虑、睡眠障碍、疼痛和疲劳均呈正相关。

表 1 胶质瘤患者疲劳、各行为症状与炎症因子的相关分析 ($n = 203, r$)

项目	疲劳	焦虑	睡眠	疼痛
疲劳	1.000	0.578 ^b	0.364 ^b	0.410 ^b
IL-1 β	0.047	0.124	0.263 ^b	0.175 ^a
IL-6	0.398 ^b	0.478 ^b	0.318 ^b	0.300 ^b
IL-4	0.040	0.006	-0.095	-0.080
IL-10	0.106	-0.045	-0.074	-0.061
TNF- α	0.314 ^b	0.421 ^b	0.289 ^b	0.250 ^b
CRP	0.152	0.254 ^b	0.131	0.103

a: $P < 0.05$; b: $P < 0.01$

2.2 不同特征胶质瘤患者疲劳状况的单因素分析 本研究共纳入 203 例患者, 平均年龄为 (54.10 ± 14.10) 岁。单因素分析结果显示, 不同年龄、KPS 评分的患者 MFI-20 得分差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 具体情况见表 2 (无统计学意义 $P > 0.05$ 项目略)。

表 2 不同特征胶质瘤患者 MFI-20 得分单因素分析 ($N = 203$)

项目	例数 [n(%)]	MFI-20 (分, $\bar{x} \pm s$)	t/F	P
年龄(岁)				
<60	126(62.06)	63.44 \pm 16.72	7.948	<0.001
\geq 60	77(37.93)	74.53 \pm 13.69		
KPS 评分				
\leq 60	35(17.24)	77.06 \pm 15.50	3.829	<0.001
>60	168(82.76)	65.69 \pm 15.07		

2.3 胶质瘤患者心理行为症状在炎症因子与疲劳之间的中介效应分析 依据中介模型 4, 以疲劳为因变量, 两种炎症因子 (IL-6 与 TNF- α) 为自变量, 不同心理行为症状 (焦虑、睡眠障碍、疼痛) 为中介变量进行分析。结果显示, IL-6 和 TNF- α 对疲劳均有显著预测作用, 焦虑、睡眠障碍和疼痛在炎症因子和疲劳之间起中介作用, 结果详见表 3。

表 3 焦虑、睡眠和疼痛作为中介变量的回归分析结果 ($n = 203$)

因变量	自变量	中介变量	路径 a β (SE)	路径 b β (SE)	路径 a * b 间接效应		路径 c' 直接效应 β (SE)	路径 c 总效应 β (SE)
					β (SE)	95%CI		
疲劳	IL-6	焦虑	11.723 ^b (1.988)	0.650 ^b (0.082)	7.623(1.528)	4.906~10.924	7.828 ^b (2.506)	15.452 ^b (2.646)
		睡眠	4.487 ^b (0.947)	0.861 ^b (0.188)	3.862(1.074)	1.981~6.094	11.590 ^b (2.661)	15.452 ^b (2.646)
		疼痛	2.230 ^b (0.490)	1.846 ^b (0.359)	4.117(1.021)	2.233~6.248	11.335 ^b (2.618)	15.452 ^b (2.646)
疲劳	TNF- α	焦虑	10.763 ^b (1.743)	0.678 ^b (0.084)	7.295(1.224)	4.923~9.781	4.795 ^a (2.257)	12.090 ^b (2.379)
		睡眠	3.512 ^b (0.846)	0.921 ^b (0.188)	3.235(0.912)	1.575~5.099	8.855 ^b (2.348)	12.090 ^b (2.379)
		疼痛	1.340 ^b (0.445)	2.018 ^b (0.350)	2.703(1.003)	0.864~4.790	9.387 ^b (2.258)	12.090 ^b (2.379)

a: $P < 0.05$; b: $P < 0.01$; 路径 a: 自变量 \rightarrow 中介变量, 路径 b: 中介变量 \rightarrow 因变量, 路径 c': 自变量 \rightarrow 因变量, β 为非标准化系数。

3 讨论

3.1 胶质瘤患者疲劳状况及其影响因素 本研究显示, 203 例胶质瘤患者存在中等水平的疲劳, 与 Aprile 等^[16] 在高级别胶质瘤患者中的研究结果相似。在胶质瘤环境下, 临床医生和护士通常更关注患者的头痛、癫痫、偏瘫等颅内高压及神经功能症状, 容易忽视患者出现的行为变化, 这使得胶质瘤患者疲劳诊断异常困难, 提示护理人员应重视对胶质瘤患者疲劳的评估, 加强对疲劳患者的管理。胶质瘤患者疲劳的影响因素可分为两类, 一类是不可干预因素, 如社会人口学和临床因素, 本研究显示, 高龄和 KPS 评分 ≤ 60 是患者疲劳的危险因素, 原因可能是随着年龄增长, 身体功能下降, 患者的治疗耐受性比较差, 更容易出现疲劳, 建议护理人员熟练掌握

疲劳评估工具的使用方法, 重视高龄和 KPS 低分患者疲劳的评估, 在患者入院初准确筛查和识别疲劳患者, 治疗期间实施延续性护理, 同时调动家庭和社会力量给予其更多的社会支持, 从而缓解患者疲劳; 本研究还显示 IL-6 和 TNF- α 表达水平高的患者更容易出现疲劳, 提示护士在临床护理过程中, 应注意观察患者血液炎症指标的变化, 主动询问其疲劳情况, 帮助患者选择个体化治疗, 提前做好预防疲劳的相关准备。另一类是可干预因素, 如心理社会因素, 本研究显示焦虑、睡眠障碍和疼痛越重的患者, 疲劳程度更高, 提示医护人员应采取高质量有效的护理措施, 如从饮食和心理护理、疼痛和睡眠管理、功能锻炼等方面来缓解患者治疗期间的负性情绪及疼痛以减轻其对患者的困扰, 从而改善患者疲劳水平^[17]。

3.2 胶质瘤患者炎症因子与疲劳之间的直接效应

本研究结果显示,IL-6 和 TNF- α 对疲劳有直接效应,与 Wu 等^[2]在胃癌患者中的研究结果相似。研究^[18]表明,放化疗可触发肿瘤或免疫细胞分泌炎症因子,炎症因子可刺激下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴,HPA轴通常根据身体或心理压力调节应激激素皮质醇的释放,皮质醇的合成和释放减少会引起患者疲劳。此外,Yang 等^[19]发现,接受免疫治疗的艾滋病疲劳患者在抗逆转录病毒治疗后 TNF- α 水平降低,这表明炎症因子在免疫途径中对疲劳起调节作用的同时,疲劳的严重程度也会对其分泌产生重要影响。虽然炎症因子水平变化通常由肿瘤本身及相关治疗引发,难以通过干预措施加以改变,但近年来研究^[20]发现,TNF- α 阻断剂能有效减轻患者疲劳,这为疲劳管理提供了新方向。

3.3 心理行为症状在炎症因子与疲劳的中介效应

本研究发现,焦虑、睡眠障碍和疼痛在 IL-6 和 TNF- α 与疲劳之间的中介效应存在。肿瘤本身及相关治疗产生的炎症因子可激活免疫系统,免疫系统发出细胞因子信号可通过多个通路传到中枢神经系统作用于大脑特定区域产生焦虑、睡眠障碍和疼痛等一系列心理生理反应,从而加重患者的疲劳^[20]。从间接效应占总效应的百分比来说,炎症因子主要通过影响睡眠质量和疼痛间接对疲劳产生影响,提示护士应根据炎症因子对疲劳影响的机制不同制定合理的护理措施,在对胶质瘤患者的照护过程中,注意给予患者睡眠管理,为患者创造更加宽松、人性化的生活和治疗环境,在不影响患者护理和治疗的前提下,尽量保持和尊重患者的生活习惯和睡眠姿势,对睡眠障碍严重的患者给予药物治疗;此外,护理人员应重视患者的疼痛评估,制定合理的镇痛措施并及时评估治疗效果,以通过改善患者睡眠质量和疼痛症状来缓解患者疲劳。

3.4 本研究的局限性 本研究仅在单所肿瘤专科医院采用便利抽样法选取住院患者为研究对象,可能存在选择偏倚;另外,横断面研究设计无法确定炎症因子、心理行为症状与疲劳间的因果关系。未来需进行纵向研究设计,以进一步加以验证。

【参考文献】

[1] LOON E M P V, HEIJENBROEK-KAL M H, HOREMANS H L D, et al. The relationship between mental fatigue, cognitive functioning, and employment status in patients with low-grade glioma: a cross-sectional single-center study [J]. *Disabil Rehabil*, 2022, 44(24): 7413-7419.

[2] WU J M, YANG H T, HO T W, et al. Association between inter-

leukin-6 levels and perioperative fatigue in gastric adenocarcinoma patients [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4): 1-13.

- [3] 王玉栋,陈红珊,单玉洁,等.晚期肺癌患者癌症相关性疲乏的发生及其与血清炎症因子的关系[J].*肿瘤防治研究*, 2015, 42(6): 576-581.
- [4] EBEDE CC, JANG Y, ESCALANTE CP. Cancer-related fatigue in cancer survivorship [J]. *Med Clin North Am*, 2017, 101(6): 1085-1097.
- [5] FENG LR, FUSS T, DICKINSON K, et al. Co-occurring symptoms contribute to persistent fatigue in prostate cancer [J]. *Oncology*, 2019, 96(4): 183-191.
- [6] CARPENTER L L, GAWUGA C E, TYRKA A R, et al. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(13): 2617-2623.
- [7] 赵元立,赵继宗,富壮.颅脑损伤患者远期生存质量评估-改良功能生活指数[J].*现代康复*, 2001, 5(4): 34-35.
- [8] HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating [J]. *Br J Med Psychol*, 1959, 32(1): 50-55.
- [9] 蔺国宪,刘士协,杨德森,等.汉密顿焦虑量表(HAMA)在神经症中的应用[J].*中华神经科杂志*, 1986, 19(6): 342-344.
- [10] BUYASSE D J, REYNOLDS C R, MONK T H, et al. The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. *Psychiatry Res*, 1989, 28(2): 193-213.
- [11] 刘贤臣,唐茂芹,胡蕾,等.匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J].*中华精神科杂志*, 1996, 29(2): 103-107.
- [12] SMETS E M, GARSSSEN B, BONKE B, et al. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue [J]. *J Psychosom Res*, 1995, 39(3): 315-325.
- [13] 韩秋凤,田俊.多维疲劳量表应用于肿瘤患者的信度和效度验证[J].*中华护理杂志*, 2012, 47(6): 548-550.
- [14] MACINTYRE P E, SCHUG SA, SCOTT DA, et al. *Acute pain management: scientific evidence* [M]. 3th Edition. Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 2010: 39.
- [15] 童莺歌,刘敏君,刘冬华,等.5所三级医院术后疼痛管理质量评价分析[J].*中华医院管理杂志*, 2013, 29(1): 24-28.
- [16] APRILE I, CHIESA S, PADUA L, et al. Occurrence and predictors of the fatigue in high-grade glioma patients [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(8): 1363-1369.
- [17] TUOMINEN L, STOLT M, MERETOJA R, et al. Effectiveness of nursing interventions among patients with cancer: an overview of systematic reviews [J]. *J Clin Nurs*, 2019, 28(13-14): 2401-2419.
- [18] SCHMIDT M E, SEMIK J, HABERMANN N, et al. Cancer-related fatigue shows a stable association with diurnal cortisol dysregulation in breast cancer patients. *Brain Behav Immun*, 2016, 52(2): 98-105.
- [19] YANG S, CHU S, GAO Y, et al. A narrative review of cancer-related fatigue (CRF) and its possible pathogenesis [J]. *Cells*, 2019, 8(7): 1-19.
- [20] BOWER J E. Cancer-related fatigue-mechanisms, risk factors, and treatments [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(10): 597-609.

(本文编辑:沈园园)