

• 专科护理 •

造血干细胞移植患者认知功能状况及影响因素分析

方云¹, 张小蓉², 刘敏杰¹, 程斯¹, 肖显杰¹

摘要:目的 了解造血干细胞移植患者认知功能现状,分析其影响因素,为临床早期识别、早期干预提供参考。方法 采用中文版癌症患者功能评估—认知功能量表、慢性病治疗功能评估—疲乏量表、医院焦虑抑郁量表对 152 例造血干细胞移植患者进行调查。

结果 造血干细胞移植患者认知功能总分为 (120.57 ± 21.32) 分;回归分析显示,性别、年龄、疲乏是认知功能的主要影响因素($P < 0.05$, $P < 0.01$),能解释总变异的 37.3%。**结论** 造血干细胞移植患者认知功能存在受损的风险,性别、年龄和疲乏程度是重要的影响因素,医务人员需关注患者认知状态,根据认知功能损害程度进行针对性干预,以预防及减轻其认知功能障碍。

关键词:造血干细胞移植; 认知功能; 疲乏; 焦虑; 抑郁

中图分类号:R473.5 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2021.09.026

Cognitive function and its influencing factors among patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation Fang Yun, Zhang Xiaorong, Liu Minjie, Cheng Si, Xiao Xianjie. Department of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Abstract: **Objective** To investigate cognitive function among patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, and to analyze its influencing factors, so as to provide reference for early recognition and intervention in clinic. **Methods** A total of 152 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation were investigated using the Chinese version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function Instrument (FACT-Cog), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Instrument (FACIT-F), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). **Results** The total score of cognitive function among the patients was (120.57 ± 21.32) . Regression analysis indicated that, gender, age and fatigue were the main influencing factors of cognitive function ($P < 0.05$, $P < 0.01$), which explained 37.3% of the total variance. **Conclusion** Patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation are in the risk of cognitive impairment, and gender, age and fatigue are its major influencing factors. Medical staff should pay attention to the patients' cognitive status, implement targeted intervention according to their cognitive impairment, so as to prevent and alleviate their cognitive dysfunction.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation; cognitive function; fatigue; anxiety; depression

造血干细胞移植(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)是恶性血液病及某些实体瘤最有效的治疗手段之一^[1]。但是,大剂量放化疗、干细胞回输及治疗并发症如感染、移植物抗宿主病、躯体功能退化等严重损害患者身体功能的同时,也给其精神状态、神经认知功能带来影响^[2]。认知功能障碍指各种原因引起的各种程度的认知域损害,是神经认知功能的一种消极变化,独立于正常的衰老状态^[3]。国外相关研究表明,造血干细胞移植患者的认知功能在移植前、移植过程中、移植后都有损害,注意力集中困难是移植后 3 年生存者报告的最普遍的症状之一^[4-5]。朱晓健等^[6]研究显示,移植后认知功能障碍是影响术后无病生存的关键因素之一。认知功能障碍的发生发展严重影响患者日常生活活动能力及生活质量。本研究调查造血干细胞移植患者认知功能

状况,分析其影响因素,旨在为临床早期识别、早期干预患者认知功能障碍提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 2018 年 5 月至 2019 年 8 月,采用便利抽样方法选取在我院血液内科住院部及门诊复查的造血干细胞移植患者为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②在本院完成造血干细胞移植,且达到临床植活标准;③有基本的理解能力,能配合完成问卷;④知情同意,签署知情同意书。排除标准:①存在严重精神障碍、沟通障碍;②合并心、脑、肾等多脏器功能衰竭和其他肿瘤;③采取保密治疗者;④中断治疗者。

1.2 方法

1.2.1 调查工具 ①一般资料和临床资料调查表。一般资料包括性别、年龄、患病前职业状况、目前职业状况、家庭人均月收入、文化程度、婚姻状况、医疗费用来源、主要照顾者等;临床资料包括疾病诊断、初次确诊时间、首次造血干细胞移植时间、移植类型、干细胞来源、预处理方案、是否使用免疫抑制剂、是否发生移植物抗宿主病等。②中文版癌症治疗功能评估—认知功能量表(the Functional Assessment after Cancer Cognition, FACT-Cog)。由 Wagner 等^[7]根据临床癌

作者单位:1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科(湖北 武汉, 430022);2. 武汉市第四医院神经内科

方云:女,硕士,副主任护师,科护士长

通信作者:刘敏杰,344036860@qq.com

科研项目:湖北省财政厅专项基金项目(02.01.18017)

收稿:2020-11-02;修回:2021-02-05

症患者的认知问题编制,用于评估癌症患者自我评价的认知功能状况。中文版量表由李洁^[8]汉化,包括感知到的认知障碍(20 个条目)、感知到的认知能力(9 个条目)、其他人的评价(4 个条目)和对生命质量的影响(4 个条目)4 个维度 37 个条目。每个条目按 5 级评分,正向条目计 0~4 分(0=从来没有,4=每天好几次),逆向条目反向计分,得分越高表示认知功能越好。总分低于均数减去一个标准差则为认知功能障碍。量表 Cronbach's α 系数为 0.96,重测信度为 0.73^[8]。③癌症患者功能评估一疲乏量表(Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue, FACT-F)。FACT-F 包括癌症患者功能评估总量表和 13 条目的疲乏分量表。疲乏分量表后来被独立更改为慢性病治疗功能评估一疲乏量表,用于评估慢性病患者/癌症患者疲乏状况^[9]。中文版分量表 Cronbach's α 系数为 0.93。量表共 13 个条目,正向条目采用 0~4 计分,0=没有,1=有一点,2=有些,3=相当多,4=很多,逆向条目反向计分,量表总分 0~52 分,总分越高表示疲乏程度越轻^[10]。本研究中量表的 Cronbach's α 系数为 0.92。④综合医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale,HADS)。采用叶维菲等^[11]汉化的量表,用于评估综合医院患者焦虑和抑郁状态。量表包括焦虑和抑郁亚量表,分别包含 7 个条目,共 14 条目。每个条目按 4 级(0~3 分)评分,得分越高表明焦虑、抑郁程度越重。0~7 分为阴性,8~10 为轻度,11~14 分为中度,15~21 分为重度。HADS 中文版信效度良好^[12]。本研究中,焦虑、抑郁分量表的 Cronbach's α 系数分别为 0.75 和 0.81。

1.2.2 调查方法 本研究问卷由专人发放和回收,要求患者独立完成。因文化水平、视力等因素导致自行填写困难者,由调研者不加任何引导性的解释,按量表条目逐条询问后如实记录,调查结束后现场核查已完成的问卷,发现漏填或填写错误的问卷,征得患者同意后指导其及时补充和改正,确保调查质量。共发放问卷 170 份,回收有效问卷 152 份。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS23.0 软件对数据进行统计分析。计量资料服从正态分布以均数±标准差描述,组间比较采用 t 检验、单因素方差分析;不服从正态分布资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 描述,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;相关性分析采用 Pearson 相关,多因素分析采用多元线性逐步回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 造血干细胞移植患者认知功能状况 造血干细胞移植患者认知功能障碍阳性率为 15.79%,患者认知功能总分及各维度得分见表 1。得分最低的 3 个条目是:我能够记起事情,如我把钥匙或钱包放在何处(2.81±0.91);我曾走进房间时忘了自己在房间里是

要拿或做什么事(2.84±0.96);即使我被干扰,我仍然能够专注于我正在做的事情(2.86±0.96)。

表 1 造血干细胞移植患者认知功能总分及各维度得分($n=152$) $\bar{x}\pm s$

项 目	总分	条目均分
认知功能	120.57±21.32	3.26±0.27
感知到的认知障碍	65.47±11.96	3.27±0.22
其他人的评价	14.43±2.28	3.60±0.14
感知到的认知能力	26.78±7.06	2.98±0.15
对生命质量的影响	13.95±3.18	3.49±0.06

2.2 造血干细胞移植患者认知功能状况的单因素分析 见表 2。

表 2 造血干细胞移植患者认知功能状况的单因素分析 $\bar{x}\pm s/M(P_{25},P_{75})$

项 目	例数	得分	统计量	P
性别			$t=2.722$	0.007
男	84	124.71±18.24		
女	68	115.44±23.75		
年龄(岁)			$F=4.731$	0.004
18~	67	125.67±21.61		
30~	36	119.22±20.88		
40~	35	119.03±17.41		
50~64	14	103.43±21.89		
患病前职业			$F=7.971$	0.000
学生	31	134.13±11.85		
无业	12	103.83±24.29		
就业	103	118.70±20.93		
退休	6	116.00±27.18		
目前职业			$F=4.527$	0.012
与生病前相同	19	130.53±18.05		
暂停工作	121	117.99±21.36		
更换职业	12	130.75±19.28		
家庭人均月收入(元)			$F=0.626$	0.536
<1000	42	117.50±21.43		
1000~	76	122.13±21.16		
≥3000	34	120.85±21.78		
文化程度			$F=3.168$	0.045
小学以下	8	107.50±22.21		
中学	75	118.35±22.51		
大专以上	69	124.49±19.08		
婚姻状况			$t=4.081$	0.000
未婚	51	130.02±18.21		
已婚	101	115.79±21.26		
主要照顾者			$F=3.215$	0.043
父母	71	124.85±21.87		
配偶	71	117.65±20.63		
其他	10	110.90±16.72		
疾病诊断			$Hc=6.869$	0.076
白血病	111	126.00(108.00,138.00)		
再生障碍性贫血	20	106.50(80.25,134.25)		
骨髓异常增生综合征	16	129.00(106.00,141.50)		
淋巴瘤	5	129.00(106.00,141.00)		
移植时间(年)			$Hc=7.033$	0.071
<1	81	121.00(104.00,135.50)		
1~	52	132.00(110.50,140.00)		
3~	9	137.00(119.50,144.50)		
5~25	10	122.00(86.50,141.50)		
移植时年龄(岁)			$F=5.485$	0.001
18~	73	126.53±20.96		
30~	35	115.40±21.14		
40~	32	118.75±16.87		
50~62	12	104.17±23.57		
发生移植植物抗宿主病			$t=1.912$	0.059
是	55	115.89±24.62		
否	97	123.22±18.82		

2.3 造血干细胞移植患者疲乏、焦虑、抑郁得分及与认知功能的相关性分析 疲乏得分为(38.19±8.16)分,焦虑得分为(5.64±2.70)分,抑郁得分为(3.45±3.17)分。三者与认知功能的相关性,见表3。

表3 造血干细胞移植患者疲乏、焦虑及抑郁与认知功能的相关性分析(*n* = 152)

项 目	疲乏	焦虑	抑郁
认知功能总分	0.530**	-0.229**	-0.302**
感知到的认知障碍	0.490**	-0.260**	-0.258**
其他人的评价	0.264**	-0.178*	-0.197*
感知到的认知能力	0.513**	-0.227**	-0.308**
对生命质量的影响	0.473**	-0.090	-0.231**

注: * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01。

2.4 造血干细胞移植患者认知功能影响因素的多元线性回归分析 将造血干细胞移植患者认知功能总分作为因变量,焦虑、抑郁、疲乏及单因素分析差异有统计学意义的变量为自变量进行多元线性回归分析,结果见表4。

表4 造血干细胞移植患者认知功能影响因素的多元线性回归分析(*n* = 152)

项目	β	SE	β'	<i>t</i>	<i>P</i>
常数项	87.076	14.961	—	5.820	0.000
性别	-6.026	2.975	-0.148	2.025	0.045
年龄	-0.452	0.219	-0.259	2.061	0.041
疲乏	1.259	0.238	0.470	5.280	0.000

注: R^2 = 0.445, 调整 R^2 = 0.373; *F* = 6.173, *P* = 0.000。赋值,性别,男=0,女=1;年龄,18~岁=1,30~岁=2,40~岁=3,50~64岁=4;疲乏,以原值输入。

3 讨论

3.1 造血干细胞移植患者认知功能状况 本研究中,造血干细胞移植患者认知功能处于中等偏上水平,15.79%的患者存在认知功能障碍。研究表明,部分患者在造血干细胞移植后初期神经认知功能会有所下降,但随着时间的推移,部分患者会逐渐恢复^[13-14]。维度得分最高的为其他人的评价,可能因为与神经系统及血管性损伤导致的认知功能损害相比,造血干细胞移植患者的认知功能损害相对较轻,其他人不易发现患者认知功能的下降,且患者正处在康复期,亲人朋友可能更关注其身体康复,而未觉察到认知功能如记忆力下降或认为不重要。维度均分最低的为感知到的认知障碍,患者感知到的认知问题主要集中在记忆力方面(如“我能够记起事情,如我把钥匙或钱包放在何处”)、注意力方面(如“即使我被干扰,我仍然能够在专注我正在做的事情”)条目得分最低,说明患者已经感觉到日常生活受到一些影响,并因此感到苦恼。注意力集中困难是异基因干细胞移植幸存者报告的最普遍的身体症状之一^[4]。移植后患者认知功能损伤主要在注意力、视觉记忆、语言学习及

信息处理速度等方面^[15]。Syrjala等^[16]发现异基因干细胞移植后患者最有可能受到影响的认知领域是执行力、运动灵敏度、语言流畅和言语记忆力,其中大部分造血干细胞移植后患者的执行力随时间推移是可以恢复的,但记忆力很难恢复。关于造血干细胞移植后患者发生认知功能损害的原因,研究认为,移植后患者的中枢神经系统出现持续性小神经胶质细胞活化及脉管炎样改变是认知功能发生损害的器质性基础,但机制尚不明确^[6]。化疗药物的毒副作用破坏了神经网络结构的完整性,免疫抑制剂的长期使用诱发了中枢神经系统的病理性改变,加之移植后移植物抗宿主病的发生,均为患者认知功能损害的重要因素,其主要机制可能为移植后同种活化的T细胞与小神经胶质细胞相互作用,抑制中枢神经系统尤其是海马区的LTP^[6,17]。

3.2 造血干细胞移植患者认知功能的影响因素分析

①性别。本研究结果显示,男性患者认知功能优于女性,与相关研究结论^[18-19]相似。其原因可能为女性群体在家庭关系中承担生儿育女的重要角色,并且情感思维、心理承受能力较男性敏感,得知自己患病后常常会担心无法负担治疗费用,担心无法生儿育女、成为家庭沉重的负担,较男性更易产生负性情绪,从而影响到认知功能。②年龄。本研究结果显示,年龄越大患者认知功能越低,与Booth-Jones等^[18]研究结果相似。相关研究指出,随着年龄的增加,主观认知障碍的发生率会相应增加,可预示认知功能的减退^[20],这与本研究结论相似。③疲乏。疲乏是癌症患者常见症状^[21]。Harder等^[15]研究发现,疲劳是神经认知功能障碍的预测因素,与本研究结果一致。可能是因为疲乏与认知功能障碍存在相同的作用机制,有研究发现肿瘤坏死因子 α 水平与患者的疲劳及认知功能呈正相关^[22-23]。在动物模型中,化疗药物可引起外周肿瘤坏死因子 α 水平升高,进而迁移到血脑屏障,引起脑内炎症和氧化应激^[24]。可以推测是癌症及其治疗导致肿瘤坏死因子 α 升高,引起脑内炎症和氧化应激反应,进而导致疲乏和认知功能障碍出现。因此疲乏在一定程度上可以预测认知功能障碍,而认知功能障碍是否可以预测疲乏即认知障碍与疲乏是否互为因果关系则有待进一步研究证实。④其他因素。有研究表明,发生严重移植物抗宿主病患者认知功能易受损害^[24],与本研究结果不一致,可能由于本研究疾病信息通过查阅病历获取,并不能完全获取患者住院及出院期间的详细病情状况。本研究中患者焦虑、抑郁与认知功能呈负相关,但未进入回归方程,有待于进一步探讨。医护人员需关注女性、年龄大的造血干细胞移植患者,早期、动态监测其疲乏和认知功能状况,鼓励其在疾病稳定期开展力所能及的身体功能锻炼,缓解身体疲劳状况。根据认知功能损害类型选择认知训练措施,如改善睡眠干预、趣味小游戏

和数字记忆等,预防及减轻其认知功能障碍。

4 小结

造血干细胞移植患者认知功能存在受损风险,可能的影响因素为性别、年龄、疲乏。日常工作中应当关注女性性别、年龄较大,存在疲乏症状的造血干细胞移植患者,定期检查其认知功能,早期识别认知功能障碍,从而采取有针对性的干预措施。本研究采用的是描述性研究,没有进行纵向跟踪调查,所以不能推断因果关系。仅收集一所三甲综合医院的造血干细胞移植患者,样本的代表性不够。建议针对不同地区、不同城市、不同医院进行大样本的研究来验证本研究结论。有条件时可进行纵向调查,从移植前、移植后不同时期进行跟踪,了解不同阶段患者认知功能的变化。未来对于造血干细胞移植认知功能的调查可采用主观认知功能访谈与客观神经功能检测共同进行,并结合患者的影像学检测如头颅磁共振检查等,为研究提供更客观、有价值的技术支持。

参考文献:

- [1] 殷磊,刘明. 中华护理学辞典[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:416.
- [2] 刘立民,吴德沛. 长期生存的造血干细胞移植患者生存质量评估[J]. 中国实用内科杂志,2014,34(2):111-114.
- [3] Jones D, Vichaya E G, Xin S W, et al. Acute cognitive impairment in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant [J]. Cancer, 2013,119(23):4188-4195.
- [4] Bevans M F, Mitchell S A, Barrett J A, et al. Symptom distress predicts long-term health and well-being in allogeneic stem cell transplantation survivors[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2014,20(3):387-395.
- [5] Scherwath A, Schirmer L, Kruse M, et al. Cognitive functioning in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients and its medical correlates: a prospective multi-center study[J]. Psycho-oncology,2013,22(7):1509-1516.
- [6] 朱晓健,邹萍. 造血干细胞移植术后患者认知功能损害的现状及其机制[J]. 白血病·淋巴瘤,2013,22(6):339-341.
- [7] Wagner L I, Sweet J, Butt Z, et al. Measuring patient self-reported cognitive function: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function Instrument[J]. J Support Oncol,2009,7(6):32-39.
- [8] 李洁. 乳腺癌患者认知功能受损及其预测因素的研究[D]. 济南:山东大学,2014.
- [9] 侯亮. 恶性肿瘤患者癌因性疲劳流行状况和相关因素的初步分析[D]. 上海:第二军医大学,2007.
- [10] Cella D, Zagari M J, Vondoros C, et al. Epoetin alfa treatment results in clinically significant improvements in quality of life in anemic cancer patients when referenced to the general population[J]. J Support Oncol,2003,21(2):366-373.
- [11] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2005:229-231.
- [12] 郑磊磊,王也玲,李惠春. 医院焦虑抑郁量表在综合性医院中的应用[J]. 上海精神医学,2003,15(5):264-266.

- [13] Kelly D L, Buchbinder D, Duarte R F, et al. Neurocognitive dysfunction in hematopoietic cell transplant recipients: expert review from the late effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and complications and Quality of Life Working Party of the European Society for blood and marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant,2018,24(2):228-241.
- [14] 张慧婷,蒋秀美. 恶性血液病患者造血干细胞移植术后生活质量分析[J]. 江苏医药,2016,42(6):707-709.
- [15] Harder H, Cornelissen J J, van Gool A R, et al. Cognitive functioning and quality of life in long-term adult survivors of bone marrow transplantation[J]. Cancer,2002,95(1):183-192.
- [16] Syrjala K L, Artherholt S B, Kurland B F, et al. Prospective neurocognitive function over 5 years after allogeneic hematopoietic cell transplantation for cancer survivors compared with matched controls at 5 years[J]. J Med Oncol,2016,29(17):2397-2404.
- [17] Naert G, Rivest S. The role of microglial cell subsets in Alzheimer's disease[J]. Curr Alzhmer Res,2011,8(2):151-155.
- [18] Booth-Jones M, Jacobsen P B, Ransom S, et al. Characteristics and correlates of cognitive functioning following bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant,2005,36(8):695-702.
- [19] Braamse A M, Yi J C, Visser O J, et al. Developing a risk prediction model for long-term physical and psychological functioning after hematopoietic cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2016,22(3):549-556.
- [20] Jim H S, Small B, Hartman S, et al. Clinical predictors of cognitive function in adults treated with hematopoietic cell transplantation [J]. Cancer, 2012, 118 (13) : 3407-3416.
- [21] Ghazikhanian S E, Dorfman C S, Somers T J, et al. Cognitive problems following hematopoietic stem cell transplant: relationships with sleep, depression and fatigue[J]. Bone Marrow Transplant,2017,52(2):279-284.
- [22] Bower J E, Ganz P A, Irwin M R, et al. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? [J]. J Clin Oncol, 2011,29(26):3517-3522.
- [23] Ganz P A, Bower J E, Kwan L, et al. Does tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction? [J]. Brain Behav Immun, 2013,30(Suppl):S99-S108.
- [24] Monk J P. Assessment of tumor necrosis factor alpha blockade as an intervention to improve tolerability of dose-intensive chemotherapy in cancer patients[J]. J Clin Oncol,2016,24(12):1852-1859.

(本文编辑 吴红艳)