

造血干细胞移植相关心理痛苦的研究进展

刁向媛 兰光华

【关键词】 造血干细胞移植； 精神健康； 心理痛苦； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.018

Research progress of hematopoietic stem cell transplantation related psychological distress DIAO Xiang-yuan, LAN Guang-hua. Department of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Mental health; Psychological distress; Reviews

随着造血干细胞移植(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)技术的成熟,其应用越来越广泛,患者在移植过程中的心理健康状况需要更多关注。国内外研究发现,HSCT患者在移植过程中可能伴发许多精神障碍,如抑郁、焦虑、创伤后应激障碍(PTSD)以及睡眠障碍等,此外,较常见的心理健康问题还有疲劳、恐惧复发等。同时研究也发现许多心理社会因素有可能改善以上症状,现对此进行综述,以期对早期治疗或心理干预提供依据。

1 HSCT概述

1.1 定义 HSCT是指通过大剂量放化疗预处理,清除受者体内的肿瘤或异常细胞,再将自体或异体干细胞移植给受者,使受者重建正常造血及免疫系统。

1.2 流行病学 随着HSCT技术及相关技术的进一步发展,HSCT不仅广泛应用于血液系统恶性疾病,亦成为治疗实体瘤、遗传性疾病以及自身免疫性疾病的重要手段。异基因HSCT已成为具有适应证患者的标准治疗方法,加上不相关供体数量增加,以及使用脐带血作为干细胞来源,行HSCT的患者数量将继续增长。迄今为止,全世界进行骨髓移植和外周血HSCT的患者已超过10万例,且每年全世界有3万~4万名患者进行HSCT,并以每年10%~20%的速度增长,其中移植患者中无病生存最长的已超过30年。因此恶性血液病患者长期存活已成为可能^[1]。

HSCT的意义可能不止于此,国外一些研究报告了HSCT对患者的心理、人际发展或创伤后成长(Post-Traumatic Growth, PTG)可能具有潜在的积极影响^[2-4]。具体来说,患者报告的PTG包括更加感恩生活、更加

懂得关爱家人和朋友,明确生活重心,对健康的益处、个人的力量、事情优先次序等问题有更多的考虑,有信仰者更加坚定宗教或精神信仰。这些研究表明,虽然HSCT可能降低患者的生活质量,但有些患者能够将HSCT重新解释为一种有意义的生活经历。

2 心理痛苦概述

2.1 定义 心理痛苦是指由多种原因引起的不愉快的情绪体验,包括心理的(认知、行为和情感)、社会和(或)精神体验。而这些体验可能会影响患者有效应对癌症及其躯体症状和治疗的能力。根据国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)给出的定义,心理痛苦表现为一个连续的症状谱,从常见的脆弱、悲伤、害怕复发等正常的情绪反应,到抑郁、焦虑、恐惧、社会孤立感、生存危机等表现。

2.2 心理痛苦温度计(Distress Thermometer, DT) 目前国内外广泛使用的测量心理痛苦程度的工具是DT,DT是由NCCN推荐用于快速筛查患者心理痛苦的自评量表,该量表共包含两个方面:一是0~10分共11个尺度的DT,经相关人员指导,患者根据自己近一周的心理痛苦平均水平在相应的数字上标记,其中0分表示无痛苦,1~3分表示轻度痛苦,4~6分表示中度痛苦,7~9分表示重度痛苦,10分表示极度痛苦;另一方面,是由实际问题、家庭问题、情感问题、宗教信仰问题和躯体问题5个方面共40个条目组成的问题目录(Problem List, PL)。张叶宁等^[5]研究发现,DT适用于我国癌症患者心理痛苦程度的评估。

3 HSCT患者的心理痛苦

虽然针对恶性肿瘤患者的心理社会因素研究有很多,但是关于心理痛苦的相关研究在国内起步较晚,研究也较少,国外调查显示,45%的癌症患者在

作者单位: 215006 苏州大学附属第一医院精神医学科

通讯作者: 兰光华 Email: sdfyylgh@163.com

治疗期间表现有明显的心理痛苦。张叶宁等^[5]是国内第一批进行癌症患者心理痛苦相关研究的学者,他们使用DT调查发现,国内癌症患者心理痛苦检出率为24.2%,相较其他国家检出率低的原因可能是国人对心理疾病的“病耻感”导致其不愿意暴露相关症状。Hefner等^[6]发现,HSCT后心理痛苦的发生率高达44%,主要包括焦虑、恐惧疾病复发或进展、抑郁和PTSD等,他们同时发现越年轻的患者对疾病进展的恐惧感越明显。El-Jawahri等^[7]发现,疼痛、疲劳、失眠、恶心和抑郁是导致HSCT住院期间患者生活质量下降的最突出症状。

3.1 抑郁 Pereira等^[8]研究表明,缺乏精神支持与HSCT后更差的预后相关,精神支持缺失患者移植后1年的死亡率更高;Hoodin等^[9]通过总结大量研究证据得出,情绪状态与HSCT的死亡率有关,在15项相关研究中有10项显示两者之间相关,抑郁症是其常见的危险因素,对移植后早期死亡率影响较为显著。Grulke等^[10]认为有必要进行更深入的研究以确定移植前抑郁是否应该作为移植成功与否的独立危险因素。El-Jawahri等^[11]通过大样本对比研究发现,在7 433例行异基因HSCT的患者中,有1 116例(15%)移植前合并抑郁,且移植前抑郁与总生存率较低、2~4级急性移植物抗宿主病发生率较高有关,移植前并发抑郁患者是移植后并发症的高风险人群。

Loberiza等^[12]发现,HSCT后生存6个月以上的患者中,35%并发抑郁,且随访发现,并发抑郁的患者在接下来6个月内的死亡率是无抑郁患者的3倍,他们发现,至少在移植后6个月~1年中,HSCT患者并发抑郁与较高的死亡率相关。

研究报道,患者在移植前及移植过程中即表现为明显的抑郁状态,移植后2周左右可见抑郁程度减轻^[13];Bevans等^[14]发现,抑郁自评量表(SDS)评分在移植当天最高。Miller等^[15]发现约1/3的HSCT患者在移植后3个月左右仍有明显的抑郁症状,约80%的患者在移植后1年持续存在心理困扰。

3.2 焦虑 焦虑和抑郁一样是常见的危险因素,影响HSCT患者的预后,Keogh等^[16]研究发现,移植前患者的焦虑症状较为明显,但是在出院后1个月减少。国内研究同样发现,移植前和移植过程中患者的焦虑症状较为显著,早期研究发现移植前焦虑的发生率高达85%,而移植过程中甚至100%的患者并发焦虑症状,相比较而言移植后焦虑的发生率有明显下降的趋势,为23.3%~31.71%^[17]。

Sorrer等^[18]通过大样本研究移植前并发症对预后的影响发现,抑郁、焦虑甚至比心脏状况、糖尿病、

脑血管疾病及其他常见的并发症对预后的影响更大,需要引起重视,并给予药物治疗或者心理咨询。Smith等^[19]的最新研究认为干细胞移植合并抑郁、焦虑是发生心理痛苦的危险因素。

3.3 恐惧复发 恐惧癌症复发是癌症患者正常的应激反应,然而过度恐惧则会降低患者治疗的依从性,影响患者的生活质量和社会功能;而影响恐惧癌症复发的危险因素有很多,包括性别、年龄、病情严重程度、治疗情况、患病时间以及患者的人格特征、生活方式、生活质量等。同样,恐惧复发是血液系统恶性肿瘤患者普遍存在的问题;Sarkar等^[20]使用恐惧疾病进展简化量表(Fear of Progression Questionnaire-Short Form, FoP-Q-SF)调查发现,移植前、移植后100 d和移植后1年分别有36%、24%和23%的患者达到高恐惧癌症复发的标准。目前国内有关HSCT后恐惧复发的相关研究极少。

3.4 PTSD PTSD与患者的整体健康状况和生活质量直接相关。El-Jawahri等^[21]发现,HSCT后6个月,约28.4%的患者符合PTSD的诊断,而住院行干细胞移植期间生活质量的降低、并发抑郁和焦虑症状,是移植后6个月发生PTSD、生活质量降低的强烈预测因素;他们认为移植住院期间的体验是移植后结局的重要预测因素,因此改善患者住院期间的生活质量,有助于优化移植后6个月的生活质量,以及预防PTSD的发生。Liu等^[22]还发现,移植后是否发生PTSD和患者的性别有关,女性患者移植后更易发生PTSD。

3.5 疲劳 Anderson等^[23]研究发现,自体HSCT移植的急性期有一半以上的患者存在中度或重度疲劳;同样,Bevans等^[14]研究证实,疲劳感贯穿HSCT的始末,移植前约68%的患者有疲劳感,而移植后30 d,这一比例高达81%,在移植后100 d尚有11%的患者存在疲劳;亦有研究发现疲劳感在移植后多年依然持续存在。国内相关研究发现移植后6个月和1年的随访发现,疲劳感得分依然很高,说明癌性疲劳在移植后1年内持续存在。

3.6 睡眠障碍 研究认为,睡眠障碍可能是与疲劳、疼痛、抑郁共存的癌症相关性症状簇的一部分,共同影响移植患者的预后和生活质量。Bevans等^[14]发现移植当天失眠患者达32%;睡眠障碍导致HSCT患者的生活质量下降,然而,HSCT患者住院治疗过程中的相关治疗可导致睡眠障碍,Zittoun等^[24]研究巩固化疗期间或移植期间的生活质量,发现在细胞毒性治疗过程中,睡眠困难最严重。国内研究也发现,移植期间更易发生睡眠障碍,表现为睡眠时间减少和睡眠质量差等。

4 改善患者心理痛苦的心理社会因素

4.1 社会支持 社会支持作为应激反应中的积极影响因素,具有减轻应激反应的作用,并与应激反应产生的心身反应呈负相关,同样,HSCT 患者心理健康程度与社会支持呈负相关,即社会支持越高,移植患者的心理健康问题越少。Jacobsen 等^[25]发现,移植前一个月较低的社会支持是移植后 7 个月并发 PTSD 的重要因素。一项纳入了 400 例 HSCT 患者的研究发现,情绪支持与治疗相关死亡率较低有关^[26]。

4.2 应对方式 应对方式分为积极应对方式和消极应对方式,而癌症患者多选择消极应对方式,但消极应对方式能够加剧癌症患者的创伤症状,进而影响患者的预后和生活质量。Jacobsen 等^[25]发现回避型应对方式是移植后 7 个月并发 PTSD 的重要因素。国外最新研究发现,在移植后急性期对疾病的消极看法和回避型应对方式加剧了心理痛苦^[27]。值得注意的是应对方式和患者的社会支持,包括家庭支持、经济支持等有密切的关系,有的患者移植后发生家庭关系变化,如离异、被家人抛弃或冷落,以及巨大的经济负担,从而加重消极情绪,更易采取消极的应对方式。

4.3 行为干预 运动可以改善 HSCT 患者的躯体功能、情绪状态和总体满意度。一项接受 HSCT 的住院患者的随机对照试验发现,结构化锻炼可能对移植治疗后患者身体和情绪恢复具有积极影响,并可能促进患者恢复健康和功能^[28]。Dóro 等^[29]通过随机对照试验研究发现,音乐疗法可以显著改善移植患者的情绪状态。此外,疾病健康教育、放松训练等方法可通过改善情绪,间接影响患者的健康和功能,亦可以尝试应用。

4.4 心理治疗 Penalba 等^[30]研究发现,心理治疗可以降低心理痛苦程度、抑郁焦虑的发病率;相反,没有进行心理治疗的患者有 25% 报告中至高水平的心理痛苦,分别有 71% 和 60% 的患者并发抑郁症和焦虑症。

5 小结

国内外许多研究已经发现,良好的精神健康与整个移植过程中患者的生活质量呈正相关;虽然不可否认创伤后成长的积极作用,但是目前仍然认为相较健康对照组,HSCT 后幸存者心理功能和社会功能均较差,这种差异可能在 HSCT 后持续多年。有研究发现 HSCT 后长期幸存者需要格外关注其情绪问题、抗抑郁药和苯二氮草类镇静催眠药物依赖问题。因此移植患者伴发的心理痛苦或者精神健康问题,应和躯体症状、移植抗宿主病等并发症一样受到重视。

参 考 文 献

[1] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-

sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study[J]. *Blood*, 2015, 125(25): 3 956-3 962.

[2] Fromm K, Andrykowski MA, Hunt J. Positive and negative psychosocial sequelae of bone marrow transplantation: implications for quality of life assessment[J]. *J Behav Med*, 1996, 19(3): 221-240.

[3] Widows MR, Jacobsen PB, Booth-Jones M, et al. Predictors of posttraumatic growth following bone marrow transplantation for cancer[J]. *Health Psychol*, 2005, 24(3): 266-273.

[4] Sinclair S, McConnell S, Raffin BS, et al. Patient and healthcare perspectives on the importance and efficacy of addressing spiritual issues within an interdisciplinary bone marrow transplant clinic: a qualitative study[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(11): e009 392.

[5] 张叶宁,张海伟,宋丽莉,等.心理痛苦温度计在中国癌症患者心理痛苦筛查中的应用[J].*中国心理卫生杂志*, 2010, 24(12): 897-902.

[6] Hefner J, Kapp M, Drebing K, et al. High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(4): 581-584.

[7] El-Jawahri AR, Traeger LN, Kuzmuk K, et al. Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Cancer*, 2015, 121(6): 951-959.

[8] Pereira DB, Christian LM, Patidar S, et al. Spiritual absence and 1-year mortality after hematopoietic stem cell transplant[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(8): 1 171-1 179.

[9] Hoodin F, Uberti JP, Lynch TJ, et al. Do negative or positive emotions differentially impact mortality after adult stem cell transplant? [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 38(4): 255-264.

[10] Grulke N, Larbig W, Kächele H, et al. Pre-transplant depression as risk factor for survival of patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Psychooncology*, 2008, 17(5): 480-487.

[11] El-Jawahri A, Chen YB, Brazauskas R, et al. Impact of pre-transplant depression on outcomes of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Cancer*, 2017, 123(10): 1 828-1 838.

[12] Loberiza FR, Rizzo JD, Bredeson CN, et al. Association of depressive syndrome and early deaths among patients after stem-cell transplantation for malignant diseases[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(8): 2 118-2 126.

[13] Woodbury D, Reynolds K, Black IB. Adult bone marrow stromal stem cells express germline, ectodermal, endodermal, and mesodermal genes prior to neurogenesis[J]. *J Neurosci Res*, 2002, 69(6): 908-917.

[14] Bevans MF, Mitchell SA, Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) [J]. *Support Care Cancer*, 2008, 16(11): 1 243-1 254.

[15] Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, et al. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(6): 971-982.

[16] Keogh F, O' Riordan J, McNamara C, et al. Psychosocial adaptation of patients and families following bone marrow transplantation: a prospective, longitudinal study[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 22(9): 905-911.

激素与格林-巴利综合征

项宁 金凤 尹立勇 兰希发

【摘要】 激素自20世纪50年代开始用于治疗格林-巴利综合征(Guillain-Barre Syndrome, GBS),但至今其临床疗效仍不明确。70年代后进行的多数临床随机对照试验都没有发现激素和对症支持治疗有显著差别,但其中两个样本量最大的试验在调整影响偏倚的因素后再重新分析,则显示静点甲强龙优于对症治疗或者其与静脉注射免疫球蛋白联合治疗会显现更好的疗效。目前仍没有十分有力的证据证明或否定大剂量甲强龙的疗效,激素治疗GBS还有很多问题需要继续研究。

【关键词】 格林-巴利综合征; 激素; 血浆置换; 免疫球蛋白; 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.019

Steroid and Guillain-Barre syndrome XIANG Ning, JIN Feng, YIN Li-yong, et al. Department of Neurology, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

【Key words】 Guillain-Barre Syndrome; Hormones; Plasma exchange; Immunoglobulin; Reviews

格林-巴利综合征(Guillain-Barre Syndrome, GBS)是临床常见的自身免疫介导的周围神经疾病,主要损害多数脊神经根和周围神经,也常累及脑神经,致残率、致死率比较高。发现这种疾病已经100多年,至

今仍没有令人十分满意的治疗方法,血浆置换(Plasma Exchange, PE)和静脉注射免疫球蛋白(Intravenous Immunoglobulin, IVIG)仅对60%~70%患者有效,而激素治疗从一开始就争议不断,一直持续到今天。

1 口服与肌注激素治疗GBS

20世纪50年代前包括Guillain在内的很多人认为GBS像脊髓灰质炎一样是由于病毒感染引起的,

作者单位: 066000 秦皇岛市第一医院神经内科(项宁、尹立勇、兰希发),教育处(金凤)

通讯作者: 兰希发 Email: 1262578271@qq.com

- [17] 李佩恩, 吴秉毅, 郭坤元, 等. 造血干细胞移植后长期存活患者的生活质量分析[J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30(7): 431-433.
- [18] Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT[J]. Blood, 2005, 106(8): 2912-2919.
- [19] Smith SR, Hobson ME, Haig AJ. Distress prior to undergoing hematopoietic stem cell transplantation: demographic and symptom correlations and establishing a baseline[J]. Patient Relat Outcome Meas, 2016, 7: 137-144.
- [20] Sarkar S, Scherwath A, Schirmer L, et al. Fear of recurrence and its impact on quality of life in patients with hematological cancers in the course of allogeneic hematopoietic SCT[J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(9): 1217-1222.
- [21] El-Jawahri AR, Vandusen HB, Traeger LN, et al. Quality of life and mood predict posttraumatic stress disorder after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Cancer, 2016, 122(5): 806-812.
- [22] Liu L, Yang YL, Wang ZY, et al. Prevalence and Positive Correlates of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms among Chinese Patients with Hematological Malignancies: A Cross-Sectional Study[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0145103.
- [23] Anderson KO, Giral SA, Mendoza TR, et al. Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 39(12): 759-766.
- [24] Zittoun R, Achard S, Ruzsniowski M. Assessment of quality of life during intensive chemotherapy or bone marrow transplantation[J]. Psychooncology, 1999, 8(1): 64-73.
- [25] Jacobsen PB, Sadler IJ, Booth-Jones M, et al. Predictors of posttraumatic stress disorder symptomatology following bone marrow transplantation for cancer[J]. J Consult Clin Psychol, 2002, 70(1): 235-240.
- [26] Ehrlich KB, Miller GE, Scheide T, et al. Pre-transplant emotional support is associated with longer survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(12): 1594-1598.
- [27] Baliouis M, Rennoldson M, Dawson DL, et al. Perceptions of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Coping Predict Emotional Distress During the Acute Phase After Transplantation[J]. Oncol Nurs Forum, 2017, 44(1): 96-107.
- [28] DeFor TE, Burns LJ, Gold EM, et al. A randomized trial of the effect of a walking regimen on the functional status of 100 adult allogeneic donor hematopoietic cell transplant patients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13(8): 948-955.
- [29] Dóro CA, Neto JZ, Cunha R, et al. Music therapy improves the mood of patients undergoing hematopoietic stem cells transplantation (controlled randomized study)[J]. Support Care Cancer, 2017, 25(3): 1013-1018.
- [30] Penalba V, Asvat Y, Deshields TL, et al. Rates and predictors of psychotherapy utilization after psychosocial evaluation for stem cell transplant[J]. Psychooncology, 2017.

(收稿日期: 2017-06-06)