中文版慢性病治疗功能评估-疲劳量表在 ITP 患者中的应用及疲劳影响因素分析*

杨冉¹ 林琳¹ 季建敏¹ 董雯¹ 沈群¹

[摘要] **目的:**评价中文版慢性病治疗功能评估-疲劳量表(FACIT-F量表)在原发免疫性血小板减少症(ITP)患者中的信效度,并分析患者疲劳程度的影响因素。**方法:**首先向量表授权机构提出申请,获取中文版FACIT-F量表。纳入206例成人ITP患者。采用中文版FACIT-F量表、健康调查简表(SF-36)进行患者自评,记录相关临床资料。计算中文版FACIT-F量表的Cronbach α 系数、重测信度和效标关联系数,运用多因素线性回归分析筛选患者疲劳程度的影响因素。**结果:**206例患者中男84例,女122例,中位年龄50(18~76)岁。中文版FACIT-F量表的Cronbach α 系数为0.934,重测信度为0.971,与SF-36量表中“活力”维度的效标关联系数为0.591($P<0.01$)。多因素线性回归分析显示,女性($P=0.022$)及血小板计数偏低($P=0.007$)是ITP患者疲劳的独立危险因素。**结论:**中文版FACIT-F量表信效度良好,可作为国内ITP患者疲劳的评价工具。女性ITP患者可能更易受到疲劳困扰;提升血小板计数有助于改善疲劳状态。

[关键词] 原发免疫性血小板减少症;疲劳;信效度;影响因素

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.03.013

[中图分类号] R558.2 **[文献标志码]** A

Application of Chinese version of functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale in ITP patients and analysis of factors affecting fatigue

YANG Ran LIN Lin JI Jianmin DONG Wen SHEN Qun

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China)

Corresponding author: SHEN Qun, E-mail: shenqun1016@163.com

Abstract Objective: To evaluate the reliability and validity of the Chinese version of functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP), and to analyze the possible factors that affect the severity of fatigue. **Method:** We applied to the scale authority to obtain the Chinese version of FACIT-F. A total of 206 eligible adult patients with ITP were enrolled in this study. The Chinese version of FACIT-F and the short form health survey (SF-36) were used for patient self-assessment. At the same time, we recorded the patients' relevant clinical data. The Cronbach's alpha coefficient, the test-retest reliability and the criterion correlation coefficient of the Chinese version of the FACIT-F scale were calculated, and the factors affecting the patients' fatigue were screened by multivariate linear regression analysis. **Result:** Among 206 patients with ITP, there were 84 males and 122 females, with a median age of 50 (18-76) years. The Chinese version of the FACIT-F had a Cronbach α of 0.934 and a test-retest reliability of 0.971, and the criterion validity with the "vitality" dimension of the SF-36 scale was 0.591 ($P<0.01$). Multivariate linear regression analysis showed that women ($P=0.022$) and low platelet counts ($P=0.007$) were independent risk factors for fatigue in patients with ITP. **Conclusion:** The Chinese version of the FACIT-F has good reliability and validity and can be used as an evaluation tool for fatigue in domestic ITP patients. Women with ITP may be more susceptible to fatigue, and increasing platelet counts can help improve fatigue.

Key words immune thrombocytopenia; fatigue; reliability and validity; affecting factors

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是血小板(PLT)破坏过多和生成不足双重打击下的获得性自身免疫性疾病,

临床表现以皮肤黏膜出血为主,严重者可有内脏出血,甚至颅内出血^[1]。近年研究发现,ITP并非单纯的出血性疾病,部分患者有明显的疲劳症状^[2]。疲劳是导致患者健康相关生活质量下降的重要因素,可导致直接的社会经济后果。因此,ITP相关的疲劳必须加以关注。由于疲劳主观性强,选择可靠、有效的评估量表是开展疲劳研究的基础^[3]。慢

*基金项目:中国中医科学院江苏分院开放课题(No: FY201702)

¹南京中医药大学附属医院血液科(南京,210029)
通信作者:沈群, E-mail: shenqun1016@163.com

性病治疗功能评估-疲劳量表(functional assessment of chronic illness therapy-fatigue, FACIT-F) 条目简单、通俗易懂,具有良好的可操作性和临床适用性^[4]。本研究将其应用于国内成人 ITP 患者,进行中文语言环境下的信效度检验,以用于评价 ITP 患者的疲劳现状,分析疲劳程度的影响因素。

1 资料与方法

1.1 资料

研究对象为就诊于江苏省中医院的成人 ITP 患者。纳入标准:①符合中华医学会制定的《成人 ITP 诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》诊断标准^[1];②年龄 ≥ 18 岁;③意识清楚并具有一定的阅读和理解能力;④对本研究知情同意,自愿参加。排除标准:①不符合上述纳入标准;②伴有严重合并症(如感染、肿瘤、心脑血管疾病等);③患有精神类疾病。

1.2 研究工具

1.2.1 一般情况调查表 包括患者人口学特征和临床资料。①人口学特征:性别、年龄、教育背景、婚姻状态、职业状态;②临床资料(最近 1 周内):病程、疾病分期、有无合并症、有无 ITP 相关治疗、WHO 出血评分、白细胞计数、血红蛋白、PLT 计数、中性粒细胞比例。

1.2.2 FACIT-F 量表 FACIT-F 量表共 13 个条目,为单维度疲劳量表,用于评估患者最近 1 周的疲劳程度及患者对疾病认知、生理、心理和社交方面的影响。量表采用 Likert5 级评分法,其中 0 代表“一点也不”,1 代表“有一点”,2 代表“有些”,3 代表“相当”,4 代表“非常”。除项目 An5 和 An7 为正向计分,其余条目均为反向计分。量表总分 0~52 分,分值越高,代表疲劳程度越轻^[4]。

1.2.3 健康调查简表(SF-36) SF-36 中的“活力”维度设为本研究的校标。“活力”维度包含 4 个条目,采用 1~6 分评分法,总分 4~24 分,可转化为百分制,分值越高代表越好的活力状态^[5]。

1.3 研究方法

1.3.1 预调查 首先与量表授权机构取得联系,获取中文版 FACIT-F 量表。依据纳入标准,选取 20 例患者进行预调查。所有患者均在 3 min 内完成自测,90%(18/20)的患者认为问卷条目表达清晰。中文版 FACIT-F 量表在 ITP 患者中具有较高的接受度。

1.3.2 资料收集 调查前对研究人员进行统一培训。采用便利抽样法纳入患者,并向患者介绍研究目的、内容和意义,征得知情同意。随后协助患者完成问卷调查,记录相关资料。间隔 2 周,抽取 50 例患者对中文版 FACIT-F 量表进行重测,2 次研究人员和测量环境需保持一致。所得数据经双人核对,录入 Excel 表。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 进行统计学描述与分析。计量资料符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合者以中位数(范围)表示;计数资料以例(%)表示。信度检验采用 Cronbach α 系数,重测信度、效度检验和相关性分析采用 Pearson 相关系数。组间差异比较采用 *t* 检验,多因素线性回归分析用于筛选疲劳的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料收集

2017-05—2018-11 共计发放问卷 230 份,其中有效问卷 206 份(有效率 90%)。206 例 ITP 患者中男 84 例,女 122 例,男女比例 1.00:1.45;中位年龄 50(18~76)岁;中位病程 16(0.5~372)个月;中位 PLT 计数 $42(1 \sim 468) \times 10^9/L$ 。46 例患者有皮肤、黏膜出血表现,WHO 出血评分为 1 分。所有患者均知情同意。

2.2 信效度检验

中文版 FACIT-F 量表的 Cronbach α 系数为 0.934。重测信度(2 次测量结果的相关系数)为 0.971($P < 0.01$),表明该量表具有良好的内部一致性和时间稳定性。

本研究以 SF-36 量表中“活力”维度为效标。结果显示,中文版 FACIT-F 量表与“活力”维度的相关系数为 0.591($P < 0.01$),效标关联效度良好。

2.3 影响因素分析

2.3.1 不同亚组 ITP 患者 FACIT-F 量表得分 本研究纳入患者 FACIT-F 量表平均得分为(37.92 $\pm$ 7.60)分。按年龄、性别、教育程度、婚姻状态、职业状态等分组,各亚组间量表得分见表 1。其中性别、疾病分期、WHO 出血评分、PLT 计数、有无 ITP 相关治疗的组间得分,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3.2 相关性分析 相关性分析显示,FACIT-F 量表得分与 PLT 计数呈正相关($r = 0.219, P < 0.05$),与病程呈负相关($r = -0.170, P < 0.01$),与患者年龄、白细胞计数、血红蛋白、中性粒细胞比例无明显相关(r 值分别为 0.088、-0.054、0.017、0.070, P 值均 > 0.05)。

2.3.3 独立危险因素分析 以患者 FACIT-F 得分为因变量,分别以患者相关影响因素和疾病相关影响因素为自变量,构建相关模型,单因素分析显示,影响 ITP 患者疲劳程度的因素有女性($P = 0.025$)、病程($P = 0.015$)、有当前治疗($P = 0.023$)、WHO 出血评分($P = 0.025$)和 PLT 计数($P = 0.002$)。将上述模型中有意义的变量作为自变量纳入最终的多因素分析模型,最终得出,女性($P = 0.022$)和 PLT 计数($P = 0.007$)是本研究中 ITP 患者疲劳程度的独立危险因素。详见表 2。

表1 206例 ITP 患者不同亚组 FACIT-F 量表得分

组别	例数(%)	量表得分	t/F 值	$\bar{x} \pm s$
				P 值
年龄				
<60 岁	183(88.8)	38.36±7.56	1.797	0.074
≥60 岁	23(11.2)	35.35±7.76		
性别				
男	84(40.8)	39.45±6.48	2.353	0.020
女	122(59.2)	37.04±8.19		
教育程度				
小学及以下	46(22.3)	38.09±7.81	0.063	0.950
中学及以上	160(77.7)	38.01±7.59		
婚姻状态				
已婚	168(81.6)	37.83±7.72	-0.756	0.451
单身(未婚、丧偶、离异)	38(18.4)	38.87±7.20		
职业状态				
在职	143(69.4)	38.04±7.78	0.050	0.960
无业(失业、退休)	63(30.6)	37.98±7.29		
分期				
新诊断	36(17.5)	38.86±7.16	5.088	0.007
持续性	47(22.8)	40.72±6.31		
慢性	123(59.7)	36.75±7.95		
WHO 出血评分				
0 分	160(77.7)	38.66±7.49	2.265	0.025
1 分	46(22.3)	35.80±7.72		
PLT 计数				
<30×10 ⁹ /L	43(20.9)	30.88±8.59	30.913	<0.001
(30~99)×10 ⁹ /L	145(70.4)	39.83±5.81		
≥100×10 ⁹ /L	18(8.7)	40.50±8.26		
ITP 相关治疗措施				
有	166(80.6)	37.43±7.72	-2.290	0.023
无	40(19.4)	40.48±6.74		
合并症				
有	57(27.7)	37.47±7.43	-0.641	0.522
无	149(72.3)	38.23±7.70		

表2 基于患者相关因素和疾病相关因素的线性回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	非标准化系数 β(95%CI)	P 值	非标准化系数 β(95%CI)	P 值
患者相关因素模型				
女性	-2.411(-4.520,-0.303)	0.025	-2.499(-4.641,-0.357)	0.022
年龄	0.047(-0.027,0.120)	0.211		
高教育程度	-0.081(-2.600,2.438)	0.950		
单身	1.035(-1.666,3.736)	0.451		
无业	-0.058(-2.335,2.219)	0.960		
无合并症	0.761(-1.582,3.104)	0.522		
疾病相关因素模型				
病程	-0.002(-0.036,-0.004)	0.015	-0.011(-0.029,0.008)	0.260
持续性	1.862(-1.400,5.125)	0.262		
慢性	-2.113(-4.905,0.678)	0.137		
当前治疗	3.041(0.422,5.660)	0.023	1.582(-1.146,4.310)	0.254
WHO 出血评分	-2.858(-5.346,-0.370)	0.025	-0.895(-3.497,1.708)	0.499
白细胞计数	-0.137(-0.489,0.214)	0.442		
血红蛋白	0.007(-0.047,0.060)	0.808		
PLT 计数	0.037(0.014,0.060)	0.002	0.034(0.009,0.058)	0.007
中性粒细胞比例	0.012(-0.012,0.036)	0.320		

3 讨论

疲劳是指与机体能量消耗不相符、不能为睡眠或休息所缓解的乏力感。近年研究发现,疲劳是 ITP 除出血表现外最常见的症状之一^[2],严重影响患者生活质量、心理健康及就业选择。2012 年版 ITP 中国专家共识提到患者可有明显的乏力症状,对于这部分患者,如果治疗确实可以改善,则有必要进行治疗^[6]。但国内学者对 ITP 疲劳的关注度普遍不高,相关研究匮乏。这可能与疲劳主观性过强,难以定量评估,在普通人群中易见以及 ITP 本身引发疲劳的机制不明有关。2017 年中国医学科学院血液病研究所的一项调查表明,成人 ITP 患者 FACIT-F 得分为 (37.5 ± 9.05) 分^[3],与本研究结果 (37.92 ± 7.60) 分相近,均远低于普通人群常模,提示国内 ITP 患者疲劳负担较重。

准确、实用的评估量表是开展疲劳研究的基础,良好的信效度是确保问卷调查研究可靠性的前提。FACIT-F 量表条目简短、表达清晰,2~3 min 即可由患者自行完成,适合临床应用。获得授权后,本研究首次检验了 FACIT-F 量表在国内成人 ITP 患者中的信效度。结果显示,中文版量表的 Cronbach α 系数为 0.934 (一般认为 ≥ 0.8 为极好),首测分值与再测分值高度相关($r=0.971, P<0.01$),与“活力”维度得分中度相关($r=0.591, P<0.01$),表明中文版量表具有良好的同质性、可靠性和时间稳定性,适合作为国内 ITP 患者疲劳的测量工具。

相关性分析提示,患者 FACIT-F 得分与 PLT 计数($r=0.219$)、病程($r=-0.170$)有相关性。PLT 计数高的患者疲劳程度较轻,与李洋等^[3]、Signorovitch 等^[4]研究结论一致。随着病程延长,患者疲劳加重,如表 1 所示,相较于新诊断和持续性,慢性 ITP 患者疲劳负担最重。分析原因,可能与患者病情迁延反复、频繁往返医院和药物不良反应累积有关。进一步行多因素分析发现,PLT 计数($P=0.007$)是疲劳的独立危险因素。Newton 等^[7]发现超过半数的 ITP 患者,在 PLT 较低时更易感到疲劳。罗米司亭临床试验显示,对治疗有反应的患者($PLT > 50 \times 10^9/L$)疲劳程度明显较轻^[8]。值得注意的是,PLT 过低时可能会引起出血,长期慢性出血导致患者贫血和铁缺乏,常伴有疲劳。在本研究中,单因素分析显示出血评分影响疲劳程度,但多因素分析差异无统计学意义,这可能与伴出血表现的样本量较少有关。女性($P=0.022$)是另一项独立危险因素。由于性别差异,女性更易出现焦虑、抑郁等情绪,被认为与疲劳显著相关,这在许多慢性病疲劳研究中也得到验证^[9]。此外,有数据显示,13.5%的 ITP 女性患者试图掩盖瘀斑,减少社交以避免他人怀疑是由家庭暴力导

致^[2],这可能会进一步引起女性患者的负面情绪,加重疲劳。

ITP 相关疲劳的机制目前尚不清楚,有学者认为,除了活动限制、药物不良反应和合并症外,ITP 机体促炎症状态可能是引发疲劳的原因^[2]。多项研究证实 ITP 发病与体内炎症反应有关^[10]。疾病活动期时,过多的外周促炎因子进入中枢神经系统,刺激局部炎症信号通路,引起神经递质代谢的剧烈变化和早期热原反应,大脑从合成代谢转为分解代谢,下调活力和快感,引发疲劳^[11]。这也解释了本研究相关性分析的结果,病程长、PLT 低的患者持续处于促炎症状态,对神经递质系统产生深远、持久变化,因此感受到疲劳的概率更高。

综上所述,FACIT-F 量表在中文语言环境下具有良好的信效度,适合作为国内 ITP 患者疲劳的评价工具。女性 ITP 患者可能更易受到疲劳困扰,提升 PLT 计数有助于改善疲劳。本研究结果对于重视及推动国内 ITP 相关疲劳的评估,以及采信实用量表提供依据。倡导临床实践中,关注 ITP 相关疲劳的客观评价,特别是伴有危险因素的患者。通过针对性干预,缓解疲劳症状,改善患者健康相关生活质量。需指出的是,本研究属于横断面调查,仅能确定变量之间的统计关联,未来可采用纵向设计方法,扩大样本量,延长随访时间,以进一步观察疲劳的动态变化,明确疲劳与各影响因素间的因果联系。

参考文献

- [1] 侯明,秦平.成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(2016版)解读[J].临床血液学杂志,2016,29(7):523-527.
- [2] Grace RF,Neunert C.Second-line therapies in immune thrombocytopenia[J].Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2016,2016:698-706.
- [3] 李洋,吕明恩,郝亚停,等.成人原发免疫性血小板减少症患者疲劳症状及影响因素分析[J].中华血液学杂志,2017,38(5):384-389.
- [4] Signorovitch J,Brainsky A,Grotzinger KM,et al.Validation of the FACIT-fatigue subscale,selected items from FACT-thrombocytopenia,and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia [J].Qual Life Res,2011,20:1737-1744.
- [5] 陈振萍,周泽平,杨丽,等.成人特发性血小板减少性紫癜患者生活质量研究[J].临床血液学杂志,2008,21(4):339-342.
- [6] 秦平,侯明.2012版成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识解读[J].临床血液学杂志,2013,26(3):151-155.
- [7] Newton JL,Reese JA,Watson SI,et al.Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia [J].Eur J Haematol,2011,86:420-429.

形成 CBF β -MYH11 融合基因。融合基因的形成破坏核心结合因子的正常功能,功能异常的核心结合因子会对正常造血细胞的增殖、分化和凋亡造成干扰导致白血病的发生^[1-2]。

该例患者根据 MICM 结果,诊断为:急性非淋巴细胞白血病 M4 CBF β /MYH11 阳性。完善染色体核型分析、预后基因测定结合既往病史资料评估预后和分层,分为预后良好组,存在发病初高白细胞 1 项不良预后因素。给予 DA 方案 1 个疗程诱导缓解治疗,复查骨髓像达到 CR,后给予 IA 方案 1 个疗程、大剂量阿糖胞苷 2 个疗程化疗巩固。治疗期间患者与胞妹行 HLA 配型为全相合。因考虑高白细胞是影响伴 t(16)/t(16;16)/CBF β -MYH11 阳性 AML 患者 CR 率、无复发生存率和总生存率的一个独立不良预后因素,继而行异基因外周造血干细胞移植术。术后 +12 天白细胞植活,+16 天血小板植活。目前随访至 +60 天复查骨髓像、MRD 提示病情 CR,嵌合状态为 99.5%。

除本例患者所涉及的治疗方案外,王慧娟等^[3]报道抗 CD33 单抗联合化疗治疗原发耐药的急性粒单核细胞白血病。CD33 是髓系细胞分化抗原,在 90% 的 AML 患者都能检测到,因此作为部分高表达 CD33 的难治性急性髓系白血病,使用人源化抗 CD33 单克隆抗体(Gemtuzumab ozogamicin, GO)可以通过免疫学途径初步控制疾病进展。程译帆等^[4]报道应用其他靶向药物治疗,如伴有 FLT3 突变的患者可应用 FLT3 抑制剂,包括 PKC412、CEP701 等。赵佳强等(2008)报道 1 例因拒绝化疗而采用糖皮质激素进行治疗的效果明显的患者,在文献中提及患者免疫分型结果诊断为急性粒单核细胞白血病 M4Eo,但伴有 CD4、CD8、CD20 等淋系表达。此外国外有报道异基因造血干细胞移植术后,采用 DLI 诱导 DVL 结合化疗治疗的病例^[5]。

CBF β -MYH11 阳性的急性白血病总体较其他类型的白血病可获得更长的生存期,此类患者发病年龄小,多为中青年,常有外周血白细胞计数升高,

肝、脾、淋巴结肿大,诱导化疗缓解率高等特点。虽然 AML-M4Eo 预后较好,但是近 1/3 的患者在 1 年内复发,此外诱导化疗后未达到分子水平缓解的患者为高危患者^[6],仅 60% 的患者能生存 5 年,死亡原因主要是多脏器功能衰竭、急性肿瘤溶解综合征和凝血功能障碍。提示不同的临床表现可能与不同的基因突变损害有关联,如出现 FLT3-ITD 阳性伴随抗原 CD7 表达升高的患者预后差,且目前没有针对性的靶向治疗。探索更多的靶点进行靶向治疗、更加优化的移植方案、更精准地应用高通量测序技术进行 MRD 监测^[7]、更安全地利用 GVL 效应清除残留病灶防止复发,从而有效的控制病情。

参考文献

- [1] 李巍,秘营昌,刘兵城,等.核结合因子相关的急性髓系白血病的临床分析[J].中国医学科学院学报,2011,33(5):517-524.
- [2] Zareema M, Shashirekha S, Valeria V, et al. Acute myeloid leukemia with inv(16)(p13.1q22), abnormal eosinophils, and absence of peripheral blood and bone marrow blasts[J]. Am J Hematol, 2016, 91: 273-274.
- [3] 王慧娟,李燕柳,陈世伦.抗 CD₃₃ 单克隆抗体联合化疗治疗原发耐药的急性粒单核细胞白血病一例[J].白血病·淋巴瘤,2006,15(5):400-400.
- [4] 程译帆,金洁.急性粒-单核及单核细胞白血病研究[J].国际输血及血液学杂志,2008,31(3):243-246.
- [5] Stephan Z, Stefan S, Justin H, et al. Granulocytic Sarcoma by AML M4eo (inv16) after Allogeneic Stem Cell Transplantation without Bone Marrow Involvement[J/OL]. Case Reports in Hematology, 2011, <http://europepmc.org/articles/PMC3420739>.
- [6] 任汐鹰,张晓辉.基于 MRD 监测对急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后复发的诊治[J].临床血液学杂志,2018,31(9):653-657.
- [7] 邱林.未来精准治疗白血病的卫士:新一代高通量测序技术[J].临床血液学杂志,2017,30(5):342-349.
(收稿日期:2017-12-21)
- [8] Cutler DJ, Mathias SD, Rummel M, et al. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care[J]. Am J Hematol, 2012, 87: 558-561.
- [9] Efficace F, Mandelli F, Fazi P, et al. Health-related quality of Life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease[J]. Am J Hematol, 2016, 91: 995-1001.
- [10] 王明镜,胡晓梅,邓中阳,等.免疫性血小板减少症的免疫机制研究进展[J].临床血液学杂志,2017,30(9):725-728.
- [11] Mohandas H, Jaganathan SK, Mani MP, et al. Cancer-related fatigue treatment: an overview[J]. J Cancer Res Ther, 2017, 13(6): 916-929.
(收稿日期:2019-01-08)

(上接第 216 页)