

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.041

干燥综合征疲乏症状研究进展*

董 庆 综述,徐旭娟[△] 审核

(南通大学附属医院护理部,江苏南通 226000)

[关键词] 干燥综合征;疲乏;综述

[中图分类号] R593.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)02-0264-03

干燥综合征(sjögren's syndrome,SS),又名舍格伦综合征,是一种主要侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺的慢性系统性自身免疫性疾病。该病最常见的临床表现为进行性口干、眼干,腮腺肿大,猖獗齿等。此外,SS还会伴随一些非特异性症状,如疲乏、疼痛不适等^[1]。疲乏是SS患者常见的主诉之一,也是最为普遍的腺体外症状之一^[2]。2011年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)已将疲乏纳入患者主观症状的疾病活动度指标^[3],成为风湿病研究的新热点之一。疲乏本身是一种个体体验,轻度疲乏可致情绪心理的变化,重度疲乏可致认知功能和女性性功能障碍^[4],甚至会增加冠心病和猝死的发生率,导致患者的自理能力和生活质量明显下降,严重影响了患者的工作、学习、娱乐、家务。Westhoff等^[5]研究表明:疲乏与SS患者的就医次数及工作状况明显相关,疲乏与眼干、口干症状相比给家庭和社会带来更多的负担,对康复结局的影响较大。因此加强对SS患者疲乏的研究具有十分重要的意义。本文就SS患者疲乏的特征、测量工具、影响因素和干预措施进行综述,为今后的研究发展提供参考。

1 疲乏特征

疲乏是指躯体、身体的疲乏,它是一种主观状态,是势不可挡的疲倦、软弱或筋疲力尽的感觉,导致体力或脑力活动能力的下降。SS相关性疲乏不同于一般的疲乏,它始终存在,不可自行缓解,且具有波动性^[6]。van Oers等^[7]连续2d测量女性SS患者疲乏状况时也发现:SS患者在觉醒后1h内疲乏程度升高或无变化,此后的1d内疲乏程度急剧上升。到目前为止,SS相关疲乏的波动规律尚无定论。

2 测评工具

评估工具是否适合SS,以及能否反映出其存在的疲乏问题,将影响到评估的准确性。评估时不仅要重视疲乏的强度和变化规律,更应该去描述疲乏不同维度的细节体验。目前用于SS患者疲乏的测评工具有如下几种。

2.1 视觉模拟量表(visual analogue scale,VAS) VAS疲乏评分量表是通过水平标尺评估疲乏程度,左边起始数字0代表“完全没有乏力”,结束数字100代表“非常严重的乏力”,患者可根据自己感受的疲乏程度,在0~100之间以1为单位移动锚点来表示疲乏的程度。该量表是目前最为简洁并且行之有效的量化工具,但不能客观评价疲乏程度。

2.2 疲乏程度量表(fatigue severity scale,FSS) FSS是1989年由Krupp LB研制,是一个普适的、单维度的疲乏评价工具。包括9项条目,分别从积极性、运动情况、躯体活动、执行任务,以及影响工作、家庭或社会生活这5个方面来评价疲乏对患者生活的影响。采用Likert 7级评分法,1代表“完全不同意”,7代表“完全同意”,评分越高代表疲乏越严重,FSS得分为9项

分数的平均数,在临床研究中将4分作为评价疲乏与否的标准^[8]。已在SLE、帕金森、肥胖患者中广泛使用,信效度较好。此量表条目简单、易于理解,能区分疲乏的严重程度,但受测量维度的限制,不可测量心理方面的疲乏程度。

2.3 慢性疾病治疗的功能评估——疲劳评价量表(Funtional assessment of chronic illness therapy-Fatigue, FACIT-F)

FACIT 测评系统是由 Yellen 在 1997 年以癌症患者的疾病功能评估问卷为基础发展而来,最初用于测量贫血患者的疲乏程度,之后被广泛用于类风湿关节炎患者。FACIT-F 包括 13 个条目,每个条目下设 5 个等级,分别用 0~4 分表示,得分范围为 0~52 分,得分越高表示疲乏程度越重。目前此量表应用于风湿病患者中,具有良好的信效度,但用于 SS 患者疲乏测评中较罕见。

2.4 多维疲劳量表(Multiple fatigue inventory,MFI-20) 由荷兰医学心理系 Smets 博士于 1995 年设计,分 5 个维度,即综合疲劳、身体疲劳、心理疲劳、活动减少、能力减退,共 20 个条目。每个条目为 Likert 5 分制,其中表述疲劳的条目正向计分,不表述疲劳的条目反向计分,各有 10 条。其分数越高,说明疲劳症状越严重。量表已在放疗患者、慢性疲乏患者、医学生、军人、医护人员中进行了验证,具有较好的同质性和结构效度。在 SS 中应用较广泛,但非特异性。

2.5 疲乏概况量表(the Profile of Fatigue,ProF) ProF 量表是 2004 年由 Bowman 等^[9]研究设计而成,是 SS 疲乏的特异性评估量表,此量表在其他风湿性疾病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮)中的有效性也得到了证实。ProF 由 16 个条目组成,分为两个维度:躯体疲乏和精神疲乏(ProF-S,ProF-M),躯体疲乏维度又包含 4 个方面:需要休息、行动力低、持久力低、肌肉无力;精神疲乏包含两个方面:注意力差和记忆力差。被调查者根据近 2 周的自己情况对每项条目进行评分:0~7 分。0 分代表完全没有问题,7 分代表非常糟糕。ProF 得分越高,疲乏程度越严重。该量表在巴西等人群使用具有较高的信效度^[10],且研究显示:ProF 较 MFI 能更灵敏反映躯体方面的疲劳。

3 影响因素

3.1 疲乏相关症状

3.1.1 疼痛 疼痛是疲乏相关症状中最强的预测因子^[11]。疼痛越严重,疲乏水平也越高。原因可能为疼痛本身可致患者活动耐力降低、诱发抑郁和(或)沮丧,从而影响疲乏;疼痛亦可对患者的食欲和睡眠产生负性作用,导致身体体能下降。因此积极有效的控制疼痛,对于改善疲乏尤为重要。

3.1.2 夜间不适、睡眠障碍 充足有效的睡眠对于维持身心健康、增加免疫功能、提高生活质量起着重要的作用。Good-

* 基金项目:南通大学附属医院科技项目资助(Tfh1505)。 作者简介:董庆(1982—),主管护师,硕士,主要从事临床护理方面研究。

[△] 通信作者,E-mail:xjx_1124@126.com

child 等^[12]利用腕部体动记录仪调查 SS 睡眠状况,发现夜间不适(关节疼痛、口干、眼干)可能会导致睡眠质量降低,由此恶性循环导致疲乏程度加剧。Theander 等^[11]研究也表明:夜间觉醒次数、夜尿症、干燥症状均是导致 SS 睡眠紊乱的因素。SS 患者夜间关节疼痛、口干、夜尿频繁等因素相互交错、协同导致 SS 睡眠障碍的发生。

3.2 生理生化因素

3.2.1 血压 血压的长期调节主要依靠肾脏-体液-压力调节机制,这种机制包括通过调节血量所产生的血压调节作用及由肾素-血管紧张素系统和醛固酮对肾功能的调节作用,受下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)的调控。有学者对 48 例 SS 患者测量右手臂静脉血压时发现:疲乏与收缩压、舒张压呈负相关^[13]。可能由 HPA 轴调控导致自主神经系统紊乱所致,与二者相同的发生机制相关。但 Barendregt 等^[2]测量了 49 例女性 SS 患者肱动脉和桡动脉血压,结果显示疲乏与血压无关。究其原因可能与血压的不同测量方法有关。

3.2.2 白细胞介素(IL) IL-6 可促进 B 细胞分化,在自身抗体的形成中具有关键作用^[14],它在疲乏的发病机制中也起重要作用,在疲乏状况下 IL-6 的水平升高,并且 IL-6 的阻滞剂可改善 RA 的疲乏症状。研究发现,血清中 IL-6 受体水平与 MFI、VAS 量表的疲乏得分呈负相关;与 SF-36 量表生命活力维度得分呈正相关^[15]。国外研究还发现,脑脊液中 IL-1 受体拮抗剂与疲乏存在较强的相关性,提示 IL-1 系统可能是与疲乏发生相关的生物学因素^[16]。

3.2.3 疾病活动度 目前疾病活动度与疲乏关系的研究结果尚存争议。Segal 等^[8]对 94 例原发性 SS 患者进行调查时发现,疲乏与淋巴细胞计数呈负相关。此外,血清 IgG、ANA、SSA 也被发现与 SS 相关疲乏有关。国内研究表明:干燥程度、中性粒细胞百分比和血红蛋白水平可以影响患者疲乏水平^[17]。但随着 2009 年欧洲抗风湿联盟新的 SS 病情评估指数(ESSDAI)的出台,已有研究表明疾病活动度与疲乏水平无相关性^[11]。因此,有关疾病活动度和疲乏间的关系需进一步探索。

3.3 社会心理因素

3.3.1 习得性无助 习得性无助是指通过学习形成的一种对现实的无望和无可奈何的行为、心理状态。习得性无助感患者往往具有消极的思维定势和低自我概念、低自我效能感。研究发现,习得性无助是疲乏的重要预测因子^[8]。可能由于无助感患者采用不恰当的评价方式和不正确的归因理论,从而缺少积极的健康促进行为、合理的药物使用及有效的社会支持。

3.3.2 焦虑、抑郁 SS 患者不仅忍受躯体上的痛苦,同时也遭受强烈的精神刺激,从而诱发不同程度的心理应激反应,焦虑、抑郁是最常见的症状。研究显示:抑郁与疲乏维度中的动力下降、心理疲乏呈正相关^[2]。类似研究也报道:焦虑、抑郁是疲乏症状较强的预测因子^[18]。Ibn 等^[19]研究显示抗抑郁治疗可缓解疲乏。抑郁与疲乏相关,但两者关系复杂,可能存在相同的发生机制。

3.3.3 社会经济、文化程度 Ibn 等^[19]研究显示疲乏与教育水平有相关性。有资料显示,缺乏对运动锻炼的正确认知是疲乏的更强预测因子^[20]。其原因可能与患者缺乏涉及疾病本身的相关治疗知识及其费用,无法预测疾病的治疗效果和预后情况,这种对于疾病的不确定感增加了患者对治疗不良反应的感受,导致应对能力降低,从而加重了疲乏。此外,病程的延长、合并其他疾病(如不宁腿综合征)等均会直接或间接导致疲乏的发生^[11]。

4 干预措施

疲乏的出现不可避免,但可通过干预缓解症状。疲乏自身

的多维性要求有效的干预方案应该是药物和非药物的结合。

4.1 药物治疗 由于大部分试验性研究很少将疲乏作为主要观察指标,因此目前仍无公认的有效对抗疲劳的药物治疗方法。现对可缓解疲乏相关的药物进行阐述:(1)脱氧表雄酮(DHEA):Virkki 等^[21]将 107 例 MFI 疲乏得分 ≥ 14 分的 SS 患者分组进行随机双盲对照试验,结果显示每日 50 mg DHEA 替代疗法和安慰剂组治疗疲乏疗效相当,差异无统计学意义。(2)利妥昔单抗(Rituximab):Brown 等^[22]针对 110 例 SS 患者进行了 48 周的多中心对照试验,结果显示治疗组疲乏程度明显改善。2014 年 Devauchelle-Pensec 等^[23]研究发现,尽管利妥昔单抗在早期可缓解疲乏症状,但是在 24 周时它对于缓解症状和疾病活动度无效。(3)阿巴西普(Abatacept):Meiners 等^[24]对 15 例 SS 患者进行第 1、15、29 天和之后每 4 周 1 次共 8 次阿巴西普的静脉注射后再行随访,表明阿巴西普安全有效并且耐受性较好,可降低疲乏程度,提高患者的生活质量,未见严重的不良反应。

4.2 运动疗法 SS 患者身体机能下降,需更多的精力进行体力活动。运动可以改善和提高心肺功能,维持正常的肌力,减轻疲乏症状。Strombeck 等^[25]对 21 例 SS 患者进行为期 12 周、每周 3 次的北欧式健走有氧运动干预,发现中高强度运动疗法可提高身体有氧代谢能力,有效缓解疲乏与抑郁。运动疗法能刺激垂体腺分泌内啡肽,刺激神经系统产生微电刺激,缓解肌肉紧张和精神抑郁,从而使患者大脑皮质放松,缓解疲乏。

4.3 认知行为疗法 有学者应用聚类分析 SS 患者的心理状况,发现存在 4 种不同的心理类型并伴随不同的疲乏程度^[26]。认知疗法可以提高患者的认知水平和生活积极性;行为疗法可降低患者的应激反应水平,减轻其疲乏感。SS 患者因疲乏的不适,以及疲乏对生活质量的影響会出现一系列的心理问题。护士应有针对性地提供支持性的干预,重视患者对疲乏的认知度,提高患者应对疲乏的能力,从而改变患者的行为。国外学者研究表明:疲乏与运动量及对运动的认知度具有相关性,可通过增加运动量和改变认知,从而改善疲乏^[20]。Malouff 等^[27]Meta 分析也得到了一致的结果,表明认知行为疗法对于缓解疲乏是中度有效的。研究还发现,认知行为疗法对于抑郁的 SS 患者疲乏症状也同样有效。

5 健康教育

健康教育是护士针对服务对象的生理、心理、社会的适应能力等方面进行的教育,可以提高疾病的认知性、治疗的依从性,以及应对的积极性。它同样是疲乏管理的重要组成部分,且受过风湿病专家健康教育的患者管理疲乏的自我效能增强。在今后临床实践中,应将健康教育与患者的教育需求相结合,探索个性化的健康教育方法,从而有效改善患者的疲乏。

综上所述,疲乏在 SS 患者中广泛存在,严重影响着患者的生活质量。国外有关 SS 患者疲乏的研究取得了一定的进展,但特异性测评工具确立不久,并且随着新的疾病活动度评估指标的出台,需要进一步进行大量的临床研究。目前我国对于 SS 疲乏症状的认识度不够,疲乏的管理研究较少,应加强临床医务人员和患者乃至家庭对于疲乏的重视度,借鉴国外的研究工具与方法,掌握疲乏的发生规律和变化特点,具体分析 SS 疲乏的相关因素,从多角度来探寻适合国内的干预措施,最终改善患者的疲乏程度,为患者提供全程优质的护理服务。

参考文献

- [1] 王知俊,俞创奇,郑凌艳.舍格伦综合症的病情评价指数[J].华西口腔医学杂志,2013,31(5):541-544.
- [2] Barendregt PJ, Visser MR, Smets EM, et al. Fatigue in

- primary Sjogren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 1998, 57(5):291-295.
- [3] Seror R, Ravaud P, Mariette X, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(6):968-972.
 - [4] Blazquez A, Ruiz E, Aliste L, et al. The effect of fatigue and fibromyalgia on sexual dysfunction in women with chronic fatigue syndrome[J]. *J Sex Marital Ther*, 2015, 41(1):1-10.
 - [5] Westhoff G, Dorner T, Zink A. Fatigue and depression predict physician visits and work disability in women with primary Sjogren's syndrome; results from a cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(2):262-269.
 - [6] Mengshoel AM, Norheim KB, Omdal R. Primary Sjogren's syndrome; fatigue is an ever-present, fluctuating, and uncontrollable lack of energy [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(8):1227-1232.
 - [7] van Oers ML, Bossema ER, Thoolen BJ, et al. Variability of fatigue during the day in patients with primary Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2010, 28(5):715-721.
 - [8] Segal B, Thomas W, Rogers T, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjogren's syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(12):1780-1787.
 - [9] Bowman SJ, Booth DA, Platts RG. Measurement of fatigue and discomfort in primary Sjogren's syndrome using a new questionnaire tool[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43(6):758-764.
 - [10] Miyamoto ST, Paganotti MA, Serrano EV, et al. Assessment of fatigue and dryness in primary Sjogren's syndrome; Brazilian version of "Profile of Fatigue and Discomfort - Sicca Symptoms Inventory (short form) (PRO-FAD-SSI-SF)"[J]. *Rev Bras Reumatol*, 2015, 55(2):113-122.
 - [11] Theander L, Strombeck B, Mandl T, et al. Sleepiness or fatigue? Can we detect treatable causes of tiredness in primary Sjogren's syndrome? [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(6):1177-1183.
 - [12] Goodchild CE, Treharne GJ, Booth DA, et al. Daytime patterning of fatigue and its associations with the previous night's discomfort and poor sleep among women with primary Sjogren's syndrome or rheumatoid arthritis[J]. *Musculoskeletal Care*, 2010, 8(2):107-117.
 - [13] D'Elia HF, Rehnberg E, Kvist G, et al. Fatigue and blood pressure in primary Sjogren's syndrome[J]. *Scand J Rheumatol*, 2008, 37(4):284-292.
 - [14] Yoshimoto K, Tanaka M, Kojima M, et al. Regulatory mechanisms for the production of BAFF and IL-6 are impaired in monocytes of patients of primary Sjogren's syndrome[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(5):R170.
 - [15] D'Elia HF, Bjurman C, Rehnberg E, et al. Interleukin 6 and its soluble receptor in a central role at the neuroimmunoendocrine interface in Sjogren syndrome; an explanatory interventional study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(2):285-286.
 - [16] Norheim KB, Harboe E, Goransson LG, et al. Interleukin-1 inhibition and fatigue in primary Sjogren's syndrome; a double blind, randomised clinical trial [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):e30123.
 - [17] 钱丹琪. 原发性干燥综合征疲乏症状的临床调查研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2013:39-40.
 - [18] Priori R, Iannuccelli C, Alessandri C, et al. Fatigue in Sjogren's syndrome; relationship with fibromyalgia, clinical and biologic features[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2010, 28 6 Suppl 63:S82-86.
 - [19] Ibn YY, Rostom S, Laataris A, et al. Primary Sjogren's syndrome in Moroccan patients; characteristics, fatigue and quality of life[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(9):2637-2643.
 - [20] Wouters EJ, van Leeuwen N, Bossema ER, et al. Physical activity and physical activity cognitions are potential factors maintaining fatigue in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(5):668-673.
 - [21] Virkki LM, Porola P, Forsblad-D'Elia H, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) substitution treatment for severe fatigue in DHEA-deficient patients with primary Sjogren's syndrome[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(1):118-124.
 - [22] Brown S, Navarro CN, Pitzalis C, et al. The TRACTISS protocol; a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjogren's Syndrome[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014(15):21.
 - [23] Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab; a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(4):233-242.
 - [24] Meiners PM, Vissink A, Kroese FG, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjogren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(7):1393-1396.
 - [25] Strombeck BE, Theander E, Jacobsson LT. Effects of exercise on aerobic capacity and fatigue in women with primary Sjogren's syndrome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(5):868-871.
 - [26] van Leeuwen N, Bossema ER, Knoop H, et al. Psychological profiles in patients with Sjogren's syndrome related to fatigue; a cluster analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 32(10):294-302.
 - [27] Malouff JM, Thorsteinsson EB, Rooke SE, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy for chronic fatigue syndrome; a meta-analysis[J]. *Clin Psychol Rev*, 2008, 28(5):736-745.