

· 调查报告 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.01.037

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20241119.0833.004\(2024-11-19\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20241119.0833.004(2024-11-19))

乳腺癌内分泌治疗患者运动系统症状潜在类别的影响因素分析*

蔡喜喜,倪建芬[△],张锐

(浙江省肿瘤医院乳腺肿瘤外科,杭州 310000)

[摘要] **目的** 了解乳腺癌内分泌治疗患者运动系统症状潜在类别及其影响因素。**方法** 采用方便抽样法于 2021 年 1 月至 2023 年 8 月选取浙江省某三甲肿瘤医院胸部肿瘤外科门诊收治的乳腺癌内分泌治疗患者为研究对象。采用自行设计的一般资料调查表、乳腺癌内分泌症状评估量表中的运动系统分量表对患者进行调查,并进行潜在剖面分析(LPA)。采用 t 检验、 χ^2 检验、秩和检验对不同潜在类别的影响因素进行单因素分析,单因素分析中差异有统计学意义的变量采用二元 logistic 回归进行多因素分析。**结果** 共发放问卷 553 份,回收有效问卷 505 份,有效回收率为 91.32%。研究对象经 LPA,运动系统症状可分为疼痛僵硬($n=116$)和影响轻微($n=389$)2 个潜在类别。二元 logistic 回归分析结果显示,服药时间和用药种类是影响运动系统症状潜在类别的因素($P<0.05$)。**结论** 乳腺癌内分泌治疗患者运动系统症状存在分类特征。医护人员需尽早觉察疼痛僵硬类患者,定期了解其运动系统症状和临床检查结果。

[关键词] 乳腺癌;内分泌治疗;运动系统症状;潜在剖面分析;影响因素

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)01-0202-05

Influencing factors analysis of potential category of motor system symptoms in breast cancer patients with endocrine therapy*

CAI Xixi, NI Jianfen[△], ZHANG Rui

(Department of Breast Tumor Surgery, Zhejiang Provincial Tumor Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310000, China)

[Abstract] **Objective** To understand the potential types and influencing factors of motor system symptoms in breast cancer patients with endocrine therapy. **Methods** The convenience sampling method was used to select 505 breast cancer patients with endocrine therapy in a class 3A hospital of Zhejiang Province from January 2021 to August 2023 as the research subjects. The self-designed general information questionnaire and the motor system subscale in the Breast Cancer Endocrine Symptom Assessment Scale were used to investigate the patients, and the latent profile analysis (LPA) was performed. The t test, χ^2 test and rank sum test were adopted to conduct the univariate analysis on the influencing factors of different latent categories. The variables with statistical significance in the single factor analysis adopted the binary logistic regression for conducting multivariate analysis. **Results** A total of 553 questionnaires were distributed, and 505 valid questionnaires were recovered with an effective recovery rate of 91.32%. The research subjects conducted LPA. The motor system symptoms could be divided into the two potential categories of the pain and stiffness group ($n=116$) and slight influence group ($n=389$). The binary logistic regression results showed that the medication time and medication type were the potential category factors affecting the motor system symptoms ($P<0.05$). **Conclusion** There are classification characteristics of motor system symptoms in breast cancer patients with endocrine therapy. The medical and nursing staff should early identify the patients with pain and stiffness, and understand the symptoms of motor system and clinical detection results at regular intervals.

[Key words] breast cancer; endocrine therapy; motor system symptoms; latent profile analysis; influence factor

乳腺癌是全球女性的“健康杀手”之一,近年来发 病率逐渐攀升,其中近 3/4 的患者激素受体阳性,需

* 基金项目:2020 年浙江省医药卫生科技计划(2020KY456)。 [△] 通信作者,E-mail:1761163637@qq.com。

长时间服用内分泌药物以改善预后^[1-2]。但内分泌治疗是一把“双刃剑”，会诱发患者内分泌、泌尿生殖系统和睡眠等多方面的功能失调。对东方女性来说，骨安全问题尤为突出。在中国，乳腺癌患者人群中骨丢失、骨质疏松发生概率分别为 77.7%、30.5%^[3]。有研究者发现，接受芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)的患者由于骨关节疼痛等不适而停止治疗的患者比例超过 20%^[4]。接受内分泌治疗的乳腺癌患者依从性差是死亡的独立危险因素。目前对乳腺癌内分泌治疗患者骨的健康管理，主要集中于降低骨质疏松发生率和增加骨密度，对于患者的主诉和症状管理关注较少^[5]。当前围绕乳腺癌患者症状管理多从单一影响因素或根据量表总分高低来判断症状负担现状，未能充分考虑患者内部的异质性。潜在剖面分析(latent profile analysis, LPA)将目标变量进行分类，主要目的是根据特定的变量在总体中识别潜在的亚型和对存在差异的研究对象进行特性分类^[6]。因此，本研究基于内分泌药物对骨健康和运动系统的影响，通过 LPA，聚类患者不同特征的运动系统受损表现，旨在探讨不同剖面患者在症状困扰方面的差异，并识别其影响因素，为今后开展乳腺癌内分泌治疗患者运动系统管理提供现实参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为横断面研究，采用方便抽样法进行抽样。选取 2021 年 1 月至 2023 年 8 月浙江省某三甲肿瘤医院胸部肿瘤外科门诊收治的乳腺癌内分泌治疗患者为研究对象。纳入标准：(1)病理结果为乳腺癌，免疫学检查雌激素受体和/或孕激素受体阳性；(2)年龄 ≥ 18 岁；(3)严格遵医嘱接受内分泌治疗，未接受放疗、化疗或结束超过 6 个月；(4)无沟通理解能力问题；(5)同意参与本研究。排除标准：其他重要脏器或机体功能不全或障碍。本研究共分发问卷 553 份，最终回收有效问卷 505 份，有效回收率为 91.32%。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求，已获得所属医疗机构的伦理委员会审查(审批号：IRB-2020-62)。

1.2 方法

1.2.1 研究工具

(1)采用自制一般资料调查表，收集患者年龄、居住地、居住状态、婚姻状况、文化程度、工作状态、医疗支付方式、有无例假、内分泌治疗情况等。(2)选用由李晴晴等^[7]于 2021 年研制的《乳腺癌内分泌治疗症状评估量表》中的运动系统分量表，共 8 个条目，包括骨关节疼痛、肌肉疼痛、肌肉僵硬、肌力下降、骨痛、晨起时关节僵硬、肢体感觉异常、关节活动度下降，用于描述被调查者过去 1 周内的临床表现严重程度，“无异常”至“非常严重”采用 0~10 级评分，各条目得分

越高，临床表现越严重，研究者计算该评价工具 Cronbach' α 系数为 0.907。

1.2.2 资料收集方法

与研究对象接触后充分解释此次调查的目的与意义，获取知情同意后，研究者发放问卷(附统一说明)后患者自行填写或由照护者或研究者逐条为患者朗读解释后完成。为保证填写质量，填写结束后，研究者检查后方回收。

1.3 统计学处理

采用 Mplus7.0 软件分析研究对象运动系统症状群的潜在类别。检验指标包括：Akaike 信息准则(Akaike information criterion, AIC)、贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)、调适贝叶斯信息标准(adjusted Bayesian information criterion, aBIC)、熵值(Entropy 指数)、似然比检验(lo-men-dell-rubin, LMR)和基于 Bootstrap 的似然比检验(Bootstrapped likelihood ratio test, BLRT)等。Entropy 指数 ≥ 0.8 表示分类准确率超过 90%。AIC、BIC 和 aBIC 值与潜在类别模型拟合呈负相关，其中最有效的指标为 BIC。此外，潜在类别模型的拟合差异还可以通过 LMR 和 BLRT 的 P 值($P < 0.01$)确定。本研究将根据 Entropy 指数、BIC、BLRT 的 P 值(P_{BLRT})及 LMR 的 P_{LMR} 选择最优模型。此外 Mplus7.0 还提供了 LMR 的 P 值(P_{LMR})和 P_{BLRT} 两个指标来比较潜在类别模型的拟合差异，如果其中一个 $P > 0.05$ ，则表明 k 个类别的模型并不优于 $k-1$ 个类别，因此选择 $k-1$ 个类别的模型^[8]。采用 SPSS26.0 软件对不同潜在类别在相关变量上的差异进行单因素分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；计数资料采用例数或百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验。等级资料组间比较采用秩和检验。将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入二元 logistic 回归进行多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LPA 和命名

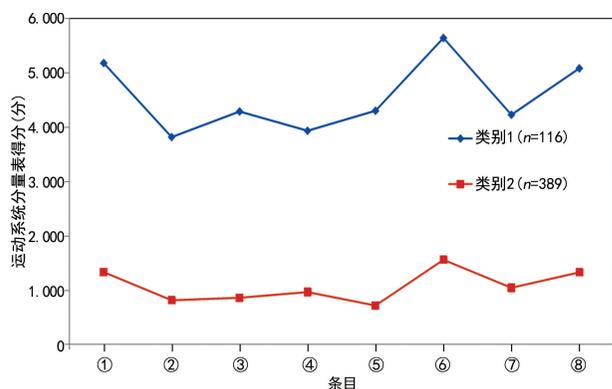
研究者共调查了 505 例乳腺癌患者，年龄 23~74 岁，平均(47.34 \pm 8.35)岁，本研究建立了 1~3 个潜在类别模型，505 例患者运动系统症状的 LPA 结果见表 1。为了提升区分度，分析各拟合指数、分类有效性和类别数等参数。模型 2、3 中 Entropy 指数 > 0.8 ，代表分类的准确率超过了 90%，均符合分类标准；其次，BIC 在这 2 个模型中较低($P < 0.01$)，因此综合各个 Entropy 指数、BIC、 P_{LMR} 、 P_{BLRT} 指标(模型 2、3 的 Entropy 指数 > 0.8 ，模型 3 $P_{LMR} > 0.05$)，模型 2 最优，分为 2 个类别。基于已确立的潜在类别模型，绘制 2 个类别在 8 项运动系统症状方面的潜在剖面图

(图 1)。类别 1 共 116 例(23%),该类别患者症状明显,并且骨关节疼痛和晨起时骨关节僵硬较类别 2 更

明显,因此命名为疼痛僵硬。类别 2 共有 389 例(77%),该类别总体症状较轻,故命名为影响轻微。

表 1 505 例乳腺癌内分泌治疗患者运动系统症状的 LPA 结果

模型	对数似然值	AIC	BIC	aBIC	Entropy 指数	$P_{\text{LMR}}(k-1 \text{ vs. } k)$	$P_{\text{BIRT}}(k-1 \text{ vs. } k)$	例数(n)
模型 1	-9 089.157	18 210.314	18 277.907	18 227.121				
模型 2	-8 283.136	16 616.273	16 721.887	16 642.534	0.936	0.000 6	<0.001	116/389
模型 3	-8 032.629	16 133.258	16 276.893	16 168.973	0.907	0.106 0	<0.001	161/304/40



①关节疼痛;②肌肉疼痛;③肌肉僵硬;④肌力下降;⑤骨痛;⑥晨起时关节僵硬;⑦肢体感觉异常;⑧关节活动度下降。

图 1 乳腺癌内分泌治疗患者 2 个潜在类别运动系统症状的特征分布

2.2 乳腺癌内分泌治疗患者运动系统症状潜在类别影响因素的单因素分析

患者的年龄、居住地、居住状态、婚姻状况、文化程度、工作状态、医疗支付方式、疾病病程比较差异无统计学意义($P>0.05$),而两类别患者有无月经、服药时间、药物种类比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 乳腺癌内分泌治疗患者运动系统症状潜在类别影响因素的单因素分析

项目	疼痛僵硬 (n=116)	影响轻微 (n=389)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄	47.30±8.64	47.35±8.28	0.054	0.957
居住地			1.508	0.471
农村	60	176		
非省会城市	29	110		
省会城市	27	103		
居住状态			0.311	0.920
独居	3	9		
和家人同住	111	374		
其他	2	6		
婚姻状况			1.058	0.589
已婚	108	353		
未婚	3	9		
离异、分居或丧偶	5	27		

续表 2 乳腺癌内分泌治疗患者运动系统症状潜在类别影响因素的单因素分析

项目	疼痛僵硬 (n=116)	影响轻微 (n=389)	$t/\chi^2/Z$	P
文化程度			3.798	0.434
文盲	2	7		
小学	19	39		
初中	41	147		
高中/中专	28	94		
大专及以上	26	102		
是否工作			1.178	0.278
是	38	149		
否	78	240		
医疗支付方式			0.387	0.824
自费	8	22		
公费	11	33		
医保	97	334		
有无月经			4.490	0.034
有	17	93		
无	99	296		
疾病病程			5.755	0.056
<1 年	50	129		
1~5 年	61	223		
>5 年	5	37		
服药时间			10.383	0.006
<1 年	63	146		
1~5 年	45	208		
>5 年	8	35		
药物种类			11.321	0.001
AIs	83	210		
激素调节剂	33	179		

2.3 乳腺癌内分泌治疗患者运动系统症状潜在类别二元 logistic 回归分析

以不同的潜在类别作为应变量(影响轻微=1,疼痛僵硬=0),单因素分析中差异有统计学意义的因素作为自变量进行二元 logistic 回归分析,结果显示:服

药时间和药物种类是乳腺癌内分泌治疗患者运动系统症状的独立影响因素。与服药时间<1年的患者比较,服药时间为1~5年的患者症状更轻微($OR = 1.852, 95\%CI: 1.189 \sim 2.884, P = 0.006$),与使用AIs药物的患者比较,使用激素调节剂的患者症状更轻微($OR = 2.001, 95\%CI: 1.270 \sim 3.154, P = 0.003$),见表3。

表3 乳腺癌内分泌治疗患者运动系统症状影响因素的 logistic 回归分析结果($n = 505$)

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
服药时间						
<1年(参照)					1.000	
1~5年	0.616	0.226	7.436	0.006	1.852	1.189~2.884
>5年	0.567	0.424	1.786	0.181	1.762	0.768~4.045
药物种类						
AIs(参照)					1.000	
激素调节剂	0.694	0.232	8.928	0.003	2.001	1.270~3.154

3 讨论

3.1 乳腺癌内分泌治疗患者运动系统症状的评价方法

以往研究中骨健康管理的主要结局指标包括骨折事件发生情况、西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and Mc Master universities osteoarthritis index, WOMAC 指数)、手部慢性类风湿病评估和量化改良评分指标(the modified score for the assessment and quantification of chronic rheumatoid affections of the hands, M-SACRAH)等,次要结局指标包括简明疼痛评估量表(the brief pain inventory, BPI)、视觉模拟评分法(visual analogue score, VAS)评分、骨密度(bone mineral density, BMD, 含 T 值)及骨代谢指标等^[9-10]。但上述评价指标仅从单一角度对骨关节症状进行界定和评估,无法从整体角度反映患者的症状负担和主管感受。而患者报告结局未经中间媒介或他人转述,可减少被篡改和干扰的概率,结果真实、直接^[11]。此外,也有研究者采用若干单一症状评估工具共同描述症状负担水平,但该种评估方法会忽视症状间的协同作用^[12-13]。

骨丢失和骨质疏松症前期症状隐匿,大部分患者仅仅在发生骨关节痛、脊椎变形或骨折时才会重视^[14]。乳腺癌内分泌治疗患者中骨关节痛、肌肉痛、骨关节僵硬发生率分别为 57.88%、33.42%、39.67%^[15],这不仅影响患者生活质量和运动锻炼的积极性,也影响内分泌治疗用药的积极性,20%的患者甚至因为疼痛自行停药。有报道显示,乳腺癌内分泌治疗患者骨关节症状包括四肢、肩背、髋部等处疼痛和灵活性减退,甚至会发生腕管综合征和狭窄性腱

鞘炎,严重时会导致内分泌药停用^[16]。此外,骨关节不适会加剧患者衰老感知,增加 AIs 治疗不依从风险^[16]。虽然乳腺癌内分泌患者症状负担评估量表并不缺乏,但是除了本研究使用的《乳腺癌内分泌治疗症状评估量表》,其他研究工具并未关注亚裔女性骨骼肌肉症状。但是此工具缺乏对发生骨关节症状的性质、部位和频率的评估。

3.2 乳腺癌内分泌治疗引发运动系统症状的异质性分析

既往研究常常从评价工具得分高低判断研究对象的分类,可能忽略研究对象个体特征。本研究基于 LPA 发现乳腺癌内分泌治疗患者骨关节症状存在明显个体差异,将其分别命名为疼痛僵硬类别和症状轻微类别。其中疼痛僵硬类别占比 23%,该类别患者骨关节各项临床表现严重,原因在于采用内分泌治疗的手段会引起体内雌激素下降,打破了骨吸收、骨形成所呈现的一种动态平衡,进而导致患者的骨小梁的结构疏松、骨损伤^[17]。有研究显示,戈舍瑞林、他莫昔芬、第三代 AIs 等各类药物的使用均可能会造成患者的骨密度有所下降,可能导致患者出现慢性骨质疏松^[18]。因此,护理人员应该密切关注乳腺癌内分泌治疗患者的主诉,督促患者开展运动康复锻炼,必要时报告医生,确保内分泌治疗依从性和生活质量。本研究影响轻微组患者所占比例是 77%,主要原因可能是作者所在机构为浙江省三级甲等肿瘤专科医院,医院坚持长期随访和个案管理,督促患者及时检查骨关节健康状况,提升了骨健康管理能力,因此骨关节疼痛发生率相对较低。

3.3 乳腺癌内分泌患者运动系统症状的影响因素

3.3.1 药物种类

内分泌药物种类是乳腺癌患者运动系统临床症状分类的独立影响因素之一。本研究显示,服用 AIs 和激素调节剂的患者疼痛僵硬的发生率分别是 28.33%(83/293)、15.57%(33/212),服用 AIs 患者运动系统症状发生率更高,和以往研究类似^[19]。章雨帆等^[15]发现 AIs 是骨折风险增加的独立影响因子,服用者的骨关节痛患病率是非内分泌治疗患者的 2 倍多^[19-20]。AIs 是更年期乳腺癌人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌内分泌治疗患者的首选。在 AIs 中断用药原因中,骨关节症状排在首位。CREW 等^[21]和 ROMERO 等^[22]都发现,AIs 相关骨关节痛导致的停药率为 13%。MAO 等^[23]发现发生 AIs 相关骨关节痛最多的位置依次为:手腕/手(60.4%)、膝盖(59.7%)、背部(54%)、脚踝/脚(51.8%)和髋骨关节(42.5%)。因此,对接受 AIs 治疗的患者进行骨健康管理意义重大。

3.3.2 服药时间

本研究中,服药时间也是乳腺癌内分泌治疗患者运动系统症状分类的独立影响因素,其中服药时间<1年的患者疼痛僵硬较1~5年严重。关于内分泌治疗时间与骨关节临床表现的关系的研究目前仍有分歧。FATA-GIM3研究5年跟踪观察结果显示早期使用AIs患者中Ⅱ级及以下骨关节症状人群发生率超过50%,最广泛的Ⅲ级及以上不良反应为骨关节不适,发生率约7%^[12]。国内王海珠^[4]发现骨关节疼痛程度由低到高依次为:初始服药期>随访6周>随访12周,初始服药期手部慢性类风湿症状和骨关节炎症状最严重。与之相反的是,吴培丽等^[24]对163例治疗后并已绝经的乳腺癌患者的数据分析发现治疗时间是BMD的独立影响因素,治疗时间<2年的患者腰椎、股骨颈BMD值高于≥2年者,骨质疏松发生率低于≥2年者。不同研究者对乳腺癌内分泌治疗时间与骨关节症状和骨折风险的不同观点除了因研究工具不同,还因为内分泌治疗与化疗间隔时间较短,化疗诱导的周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy,CIPN)未消退,而CIPN的症状之一就是感觉神经受损,主要表现为双侧手/足麻木、刺痛、痛觉敏感等^[25],与骨关节症状具有相似之处,除非行BMD等检测,否则难以区分二者。

乳腺癌内分泌治疗患者的骨关节症状通过LPA分为疼痛僵硬、影响轻微2个类别,其中疼痛僵硬类别占比为23%,症状明显,医护人员应给予更多的关注。但本研究仍存在以下不足:(1)研究对象为省级三甲医院患者,治疗意愿和拥有资源方面具有选择偏倚,未来可将研究对象扩展到不同级别、不同地区患者,开展多中心调查;(2)本研究所采用的研究工具为患者自我填写式研究工具,易受主观意志和个体差异影响,建议结合BMD等临床指标综合评估骨关节症状。

参考文献

[1] NISHA Y,DUBASHI B,BOBBY Z,et al. Cytotoxic chemotherapy is associated with decreased bone mineral density in postmenopausal women with early and locally advanced breast cancer [J]. Arch Osteoporos,2023,18(1):41.

[2] KHAN M I. Management of bone loss due to endocrine therapy during cancer treatment[J]. Osteoporos Int,2023,34(4):671-680.

[3] 伍娟. 乳腺癌患者骨健康状况的横断面研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2023.

[4] 王海珠. 乳腺癌 AIMSS 的临床症状及中药用药规律调查研究[D]. 广东:广州中医药大学,

2020.

[5] LAMBERTINI M,ARECCO L,WOODARD T L,et al. Advances in the management of menopausal symptoms, fertility preservation, and bone health for women with breast cancer on endocrine therapy[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book,2023,43:e390442.

[6] HU H,ZHAO Y,SUN C,et al. Symptom profiles and related factors among patients with advanced cancer:a latent profile analysis[J]. Asia Pac J Oncol Nurs,2023,10(11):100296.

[7] 李晴晴,倪建芬,方群英,等. 乳腺癌内分泌治疗患者症状评估量表的编制和信效度检验[J]. 中华护理杂志,2021,56(6):880-886.

[8] UHER R,MUTHÉN B,SOUERY D,et al. Trajectories of change in depression severity during treatment with antidepressants[J]. Psychol Med,2010,40(8):1367-1377.

[9] 张宇. 唑来膦酸对乳腺癌内分泌治疗相关骨流失的保护作用[D]. 吉林:吉林大学,2021.

[10] DIANA A,CARLINO F,GIUNTA E F,et al. Cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): state of the art and proper management in breast cancer patients on endocrine therapy[J]. Curr Treat Options Oncol,2021,22(5):45.

[11] ADESOYE T,LIAO K P,PETERSON S,et al. Patient-reported outcomes in older breast cancer survivors with and without prior chemotherapy treatment[J]. Cancer Med,2023,12(17):17740-17752.

[12] 陈宇晗. 中医药干预乳腺癌芳香化酶抑制剂相关骨关节症状的 meta 分析[D]. 北京:北京中医药大学,2022.

[13] 荆凤,邢唯杰. 乳腺癌内分泌治疗相关症状及评估工具的研究进展[J]. 护士进修杂志,2021,36(5):400-404.

[14] GO J,PARK S,KIM K S,et al. Risk of osteoporosis and fracture in long-term breast cancer survivors[J]. Korean J Clin Oncol,2020,16(1):39-45.

[15] 章雨帆,张平,戴静,等. 绝经后乳腺癌患者辅助AIs治疗骨折及骨关节症状危险因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2020,27(15):1230-1235.

[16] 余佳霖. 中药复方防治乳腺癌内分泌治疗相关骨质疏松的系统评价与 meta 分析[D]. 南京:南京中医药大学,2019.

[17] KUBA S,WATANABE K,CH-(下转第 212 页)