

青少年急性淋巴细胞性白血病患者化疗早期疼痛-焦虑-抑郁-疲乏症状群的变化特征

成磊^{1△} 王燕青² 黄海英³ 于玲⁴ 段明霞⁵ 毛孝容⁶

¹复旦大学护理学院 上海 200032; ²浙江大学医学院附属儿童医院血液肿瘤科 杭州 310003;

³广州市妇女儿童医疗中心血液肿瘤科 广州 510623; ⁴复旦大学附属儿科医院血液肿瘤科 上海 201102;

⁵安徽省儿童医院血液肿瘤科 合肥 230051; ⁶四川省医学科学院/四川省人民医院护理研究中心 成都 610072)

【摘要】 目的 探讨青少年急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患者化疗早期疼痛-焦虑-抑郁-疲乏症状群的变化特征及相关因素。方法 于2019年11月至2021年10月纳入上海、浙江、四川、安徽、广东5省市各1家三级医院或儿童专科医院青少年ALL新发患者进行前瞻性纵向研究。使用PROMIS儿科-25量表在化疗早期的5个时间点(T₁~T₅)收集患者自我报告的疼痛、焦虑、抑郁和疲乏症状。采用潜在剖面分析(latent profile analysis, LPA)和潜在转换分析(latent transition analysis, LTA)探索症状群的潜在类别及随时间的转换概率,并分析不同类别间的危险或保护因素。结果 共纳入154例ALL患者,根据化疗早期5个时间点的症状群分为3组,即轻症组、中症组和重症组。重症组在T₁~T₅占比最高,分别为54.5%、59.7%、66.4%、49.3%和47.0%,而轻症组和中症组占比呈现先下降后上升的趋势。40.2%的患者状态保持不变,77.4%的患者在化疗周期中出现重症组症状。宗教信仰(T₃)和家庭月收入>5 000元(T₂、T₄、T₅)为患者进入重症组的保护因素,患者基线疲乏水平(T₁)较高与随后4个时间点进入重症组相关。结论 青少年ALL患者化疗早期的疼痛-焦虑-抑郁-疲乏症状群可分为轻症、中症和重症,并随时间发生转换。基线疲乏水平较高与患者发生重症相关,家庭收入和宗教信仰则具有一定的保护作用。

【关键词】 青少年; 急性淋巴细胞性白血病(ALL); 化疗; 症状群; 潜在类别

【中图分类号】 R557+.4 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2025.06.004

Characteristics of pain-anxiety-depression-fatigue symptom clusters in adolescents with acute lymphoblastic leukemia during early chemotherapy

CHENG Lei^{1△}, WANG Yan-qing², HUANG Hai-ying³, YU Ling⁴,
DUAN Ming-xia⁵, MAO Xiao-rong⁶

¹School of Nursing, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China; ³Department of Hematology and Oncology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, Guangdong Province, China; ⁴Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital, Fudan University, Shanghai 201102, China; ⁵Department of Hematology and Oncology, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, Anhui Province, China; ⁶Sichuan Academy of Medical Sciences/Nursing Research Center, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China)

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of changes in pain-anxiety-depression-fatigue

国家自然科学基金青年项目(71904030)

[△]Corresponding author E-mail: chenglei@fudan.edu.cn

网络首发时间:2025-11-07 17:31:36 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20251107.1341.002

symptom clusters and their possible associated factors in adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) during early chemotherapy. **Methods** A prospective longitudinal study was conducted from Nov 2019 to Oct 2021, enrolling newly diagnosed adolescent ALL patients from 5 tertiary or pediatric specialty hospitals in Shanghai, Zhejiang Province, Sichuan Province, Anhui Province and Guangdong Province. Patient-reported pain, anxiety, depression, and fatigue were collected at five time points within the first nine weeks of chemotherapy using the PROMIS Pediatric-25 instrument. Latent profile analysis (LPA) and latent transition analysis (LTA) were applied to explore the latent classes of symptom clusters, their transition probabilities over time, and possible risk or protective factors associated with class membership. **Results** A total of 134 ALL cases were enrolled, and symptom clusters at all the 5 time points (T_1 - T_5) were consistently classified into three groups of mild, moderate and severe symptoms. The severe symptoms group accounted for the largest proportion at each time point (54.5%, 59.7%, 66.4%, 49.3%, and 47.0%, respectively), while the mild and moderate symptoms groups showed an initial decline followed by an increase. Among participants, 40.2% maintained the same symptom status, and 77.4% experienced at least one episode of severe symptom status during the trajectory. Religious affiliation (T_5) and family monthly income $>5\ 000$ Yuan (T_2 , T_4 and T_5) served as protective factors against severe symptoms. Higher baseline fatigue (T_1) was associated with membership in the severe symptoms group at subsequent time points. **Conclusion** Pain-anxiety-depression-fatigue symptoms in adolescents with ALL during early chemotherapy can be categorized into mild, moderate and severe symptoms with dynamic transitions over time. Higher baseline fatigue was associated with increased risk of severe symptoms, whereas higher family income and religious affiliation appeared protective effects.

【Key words】 adolescents; acute lymphoblastic leukemia (ALL); chemotherapy; symptom clusters; latent class

* This work was supported by the Youth Program of National Natural Science Foundation of China (71904030).

青少年是年龄在10~19岁的人群,处于儿童向成人过渡的阶段,具有独特的生理、心理和社会适应特征。据国际癌症研究机构统计,青少年癌症的发病负担正在上升,急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是其中常见恶性肿瘤之一^[1]。与低龄儿童相比,青少年ALL患者通常呈现更多不利的临床危险分型,如年龄 >10 岁、T系免疫表型比率上升等,因此常接受强化联合化疗方案^[2],这会增加短期内经历多重躯体和心理症状的风险,从而对生活质量、治疗依从性和社会功能造成影响。

研究表明,癌症患者的症状常以症状群形式出现,多个症状相互作用、共存并共同影响患者结局^[3]。症状群会随时间动态变化,仅依赖横断面研究难以捕捉症状的时间动态与个体异质性,限制了对高风险亚组的及早识别与分层化干预,有必要采用纵向、以个体为中心的统计方法理解症状轨迹,识别高风险患者,并制定阶段化干预路径^[4]。

既往针对儿童和青少年ALL患者的研究显示,

疲乏、疼痛、焦虑和抑郁是化疗早期高发生、常共存并与功能损害密切相关的核心症状^[5-7]。疲乏常被认为是情绪困扰和疼痛等其他症状加重的潜在驱动因素^[8],针对癌因性疲乏的干预已有循证依据,如能量管理、分段活动处方、睡眠卫生及营养支持等措施在临床上具有可操作性^[9]。这些研究多为横断面设计,或将儿童与青少年合并分析,缺乏针对单一疾病、单独青少年人群的纵向探索,难以揭示化疗早期症状群的动态变化与异质性。本研究聚焦青少年ALL患者,采用潜在剖面分析(latent profile analysis, LPA)和潜在转换分析(latent transition analysis, LTA),在化疗早期不同时间点描绘疼痛-焦虑-抑郁-疲乏症状群的分类及跨时轨迹,并探索包括社会人口学因素及基线疲乏在内的可能影响因素,以期及早识别高症状负担患者、制定阶段化和分层化干预策略提供循证依据。

资料和方法

研究对象 本研究为前瞻性纵向研究,采用方便抽样法于2019年11月至2021年10月在上海、浙江、四川、安徽、广东各选取1家三级医院或儿童专科医院(共计5家)的青少年ALL新发患者为研究对象。纳入标准:经临床与实验室确诊的新发ALL患者;处于化疗期;年龄10~19岁(WHO对青少年的界定);能独立阅读和填写问卷。排除标准:既往其他恶性肿瘤史;合并对研究实施有明显影响的严重共病(如失代偿性心/肝/肾功能不全、重度精神障碍等);意识障碍、明显认知功能障碍或不能配合填写问卷。本研究经复旦大学护理学院医学伦理委员会批准(批件号:IRB#2019-02-06),所有参与研究的患者及其监护人均知情同意。研究实施前,研究团队将伦理批件及完整研究计划提交至各参与医院备案。

调查内容

一般情况调查 采用自制的一般资料调查表收集研究对象的性别、年龄、民族、宗教信仰、主要照顾者文化程度、家庭月收入等基本信息和确诊时间、ALL风险度分级、有无其他疾病史、首次化疗日期等疾病治疗相关信息。

症状调查 PROMIS 儿科-25量表^[10]适用于8岁以上儿童自我报告,包含4个症状子集和2个功能子集。本研究采用的是量表4个症状子集,包括疼痛4个条目、焦虑4个条目、抑郁4个条目和疲乏4个条目。按照李科特评分每个条目得分1~5分,1分表示“从来没有”,5分表示“总是有”。每个症状各条目的原始均分之之和为该症状的总原始分数,并通过邮件发至PROMIS国际中心,转换为T标准分。T标准分基于普通儿科人群的常模建立,均值为(50±10)分,分值越高反映症状性痛苦越明显。该量表中文版焦虑、抑郁、疲劳和疼痛的Cronbach α 分别为0.891、0.873、0.880和0.912^[10]。

根据《儿童急性淋巴细胞性白血病诊疗规范(2018年版)》,诱导期治疗方案采用VDLP/VLDL/CVDLD,即长春新碱+柔红霉素+L-天冬酰胺酶+泼尼松/地塞米松±环磷酰胺;强化期治疗方案采用CAM/CAML,即环磷酰胺+阿糖胞苷+6-巯基嘌呤±L-天冬酰胺酶;巩固期治疗方案采用mM/HR-1'

(标准风险)/HR-2'(中危)/HR-3'(高危),mM:甲氨蝶呤+6-巯基嘌呤。在化疗早期症状负荷较重的前9周,于疾病确诊后化疗前(T_1)、诱导治疗中期(T_2 ,VDLP/VLDL/CVDLD化疗后第2周)、诱导治疗末期(T_3 ,VDLP/VLDL/CVDLD化疗结束后1~3天,一般在治疗第4周)、早期强化治疗期(T_4 ,CAM/CAML化疗结束后1~3天,一般在治疗第7周)、巩固治疗期(T_5 ,mM/HR-1'/HR-2'/HR-3'中首次化疗结束后1~3天,一般在治疗第9周)分布在化疗早期症状负荷较重的前9周,收集青少年ALL患者在这5个时间点自我报告的症状数据。 $T_1\sim T_5$ 各时间点PROMIS 儿科-25量表2.0的Cronbach α 系数如下:焦虑分别为0.879、0.882、0.880、0.884和0.881;抑郁分别为0.851、0.853、0.852、0.854和0.853;疲乏分别为0.864、0.865、0.866、0.865和0.864;疼痛分别为0.921、0.923、0.924、0.922和0.923。

调查方法

样本量估算 LPA的样本量需求取决于类别数、指标数和效应量^[11]。既往研究显示儿童化疗症状群潜在类别间Cohen's d 为2.6~2.8,提示类别分离度较大^[7]。在类别数2~4、连续指标4个且效应量中等的条件下,样本量为100~200例可获得稳定结果。本研究实际纳入134例,可保证潜在类别划分及跨时分析的可靠性。

研究方法 由经过统一培训的5家医院的临床科研护士进行资料收集,研究开始前将研究目的和填写问卷的注意事项充分告知患者及其监护人。为保证患者自我报告症状的准确性,所有问卷由研究对象自评,科研护士指导其在规定时间点完成。每次问卷完成后,由科研护士当场收回核对,并及时补齐漏项、纠正多选。

统计学方法 采用Mplus 8.0软件进行分析,使用全信息最大似然法(full information maximum likelihood, FIML)处理缺失数据,假设缺失为随机缺失(missing at random, MAR)。先行LPA探索各时间点患者症状群的潜在类别,模型拟合优度评价指标包括对数似然值(log-likelihood, LL)、赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)、贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)、校正贝叶斯信息准则(sample-adjusted BIC, aBIC)、熵值(Entropy)、基于Bootstrap的似然比检验

(Bootstrapped likelihood ratio test, BLRT) 和 Lo-Mendell-Rubin 似然比检验 (Lo-Mendell-Rubin likelihood ratio test, LMR-LRT)。将 LPA 扩展为 LTA, 用于识别患者症状群随时间的动态变化, 并在施加测量等价性限制后验证 LPA 结果, 根据拟合指标综合选择最佳模型并计算潜在类别人数及转换概率。将患者类别作为分类变量, 建立多元 Logistic 回归模型分析可能的危险或保护因素, 纳入标准为 $P < 0.05$ 。由于纵向随访缺失比例较低 ($< 10\%$), 未采用多重插补方法。在回归分析前对自变量进行共线性诊断, 采用方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 进行评估, 以 $VIF < 5$ 为无明显多重共线性。

结 果

一般资料 本研究共纳入研究对象 134 人, 男性 78 人 (58.21%), 女性 56 人 (41.79%); 平均年龄 13.13 (10~16) 岁; 小学 118 人 (88.06%), 初中 14 人 (10.45%), 高中 2 人 (1.49%); 7 人 (5.22%) 有宗教信仰; 回族 2 人 (1.49%); 家庭主要照顾者为父母亲

120 人 (89.55%); 主要照顾者教育水平在高中及以下 86 人 (64.18%); 68 人 (50.75%) 家庭平均月收入 $< 5\,000$ 元。ALL 疾病风险中危组 106 人 (79.1%), 高危组 28 人 (20.9%)。T₁~T₅ 完成随访的人数分别为 134 人 (100%)、134 人 (100%)、134 人 (100%)、130 人 (97.01%) 和 124 人 (92.54%)。失访原因为患儿转至其他医院治疗或因病情原因采用其他的治疗方法。比较完成随访者与失访者的基线人口学特征及症状评分, 包括年龄、性别及基线疲乏等, 差异均无统计学意义。

各时间点症状群的 LPA 分析结果 基于患者自我报告的疼痛、焦虑、抑郁和疲乏的 T 评分, 分别对各时间点进行 LPA 以探索症状群的潜在类别。从单类别模型开始, 逐步增加类别数, 并通过 LL、AIC、BIC、aBIC、熵值、LMR-LRT 和 BLRT 综合评价模型拟合。模型拟合指标显示, 当类别数为 3 时 (即模型为 C3), 各时间点均达到最佳拟合效果: BIC/aBIC 最小, 熵值接近 1, LMR-LRT 和 BLRT 显著, 且各类别在临床上具有可解释性。各个时间点潜类别模型拟合参数见表 1。

表 1 各个时间点不同潜在类别的模型拟合参数

Tab 1 Model fit statistics of latent classes at different time points

Model	LL	AIC	BIC	aBIC	Entropy	P	
						LMR-LRT	BLRT
T ₁							
C2	-1 863.595	3 753.189	3 790.861	3 749.739	0.833	<0.001	<0.001
C3	-1 834.046	3 704.092	3 756.253	3 669.315	0.907	0.001	0.001
C4	-1 811.761	3 669.522	3 736.172	3 663.418	0.892	0.020	0.017
C5	-1 798.013	3 652.025	3 733.165	3 644.594	0.934	0.109	0.101
T ₂							
C2	-1 765.408	3 556.816	3 594.487	3 553.365	0.822	<0.001	<0.001
C3	-1 719.786	3 475.572	3 527.733	3 470.795	0.970	0.003	0.002
C4	-1 698.615	3 430.970	3 497.620	3 424.866	0.940	0.006	0.005
C5	-1 675.957	3 407.914	3 489.053	3 400.482	0.924	0.149	0.136
T ₃							
C2	-1 810.929	3 647.858	3 685.335	3 644.215	0.774	0.108	0.100
C3	-1 787.143	3 610.287	3 662.177	3 605.243	0.945	0.019	0.017
C4	-1 781.097	3 587.515	3 653.819	3 581.070	0.925	0.083	0.075
T ₄							
C2	-1 808.728	3 643.457	3 681.129	3 640.006	0.776	0.113	0.105
C3	-1 775.838	3 587.675	3 639.836	3 582.898	0.913	0.002	0.002
C4	-1 752.706	3 551.413	3 618.063	3 545.309	0.912	0.078	0.070

(续表 1)

Model	LL	AIC	BIC	aBIC	Entropy	P	
						LMR-LRT	BLRT
T ₅							
C2	-1 728.555	3 483.109	3 620.781	3 479.659	0.957	<0.001	<0.001
C3	-1 682.471	3 398.942	3 451.103	3 394.164	0.979	<0.001	<0.001
C4	-1 657.865	3 361.730	3 428.381	3 355.626	0.981	0.180	0.168

LL: Log-likelihood; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; aBIC: Sample-adjusted BIC; BLRT: Bootstrapped likelihood ratio test; LMR-LRT: Lo-Mendell-Rubin likelihood ratio test.

疲乏、疼痛、焦虑和抑郁症状的标准化 T 分越高表示症状越严重。结合临床意义和三分类模型,每个时间点的 LPA 均呈现高-中-低 3 类分布,分别命名为轻症(L)组、中症(M)组和重症(H)组。各时间点不同潜在类别的症状评分比较见表 2。

表 2 各时间点不同潜在类别的症状评分比较

Tab 2 Symptom score comparison across latent classes at different time points

Symptoms	L group	M group	H group	F	P
T ₁					
Pain	39.804	48.565	53.951	13.110	0.006
Anxiety	41.084	42.515	56.405	23.873	0.001
Depression	37.490	56.125	56.571	15.559	0.004
Fatigue	45.661	45.531	57.429	39.530	<0.001
T ₂					
Pain	44.133	48.295	57.554	15.732	0.004
Anxiety	41.070	48.157	62.021	37.854	<0.001
Depression	45.183	56.752	64.439	42.184	<0.001
Fatigue	38.392	52.630	60.598	31.318	0.001
T ₃					
Pain	44.016	48.342	57.180	15.006	0.005
Anxiety	35.539	37.322	41.572	3.202	0.113
Depression	44.416	49.865	62.170	99.843	<0.001
Fatigue	36.527	55.062	71.111	27.573	0.001
T ₄					
Pain	43.406	49.659	57.242	16.002	0.004
Anxiety	41.779	49.996	61.733	33.524	0.001
Depression	46.480	55.493	64.595	59.182	<0.001
Fatigue	37.240	53.199	63.714	27.346	0.001
T ₅					
Pain	41.633	48.751	56.279	17.990	0.003
Anxiety	38.892	54.407	66.755	64.974	<0.001
Depression	46.220	55.629	65.895	57.553	<0.001
Fatigue	38.490	52.938	64.725	32.279	0.001

各时间点症状群的 LTA 分析结果 将潜在类别模型扩展到 LTA 模型,以识别患者潜在症状群随时间变化特征。未施加等价性限制的 LTA 模型在化疗过程中每个时间点能识别 3 个潜在类别,进一

步证实了之前的 LPA 模型。对每个时间点的症状的测量均值($\bar{x} \pm s$)施加等价性限制后,LTA 模型中拟合良好:LL 为-9 257.801,AIC 为 1 863.602,BIC 为 18 799.676,aBIC 为 18 616.208,熵值为 0.905。各类别患者占比随时间转化如图 1 所示。分析各类别人数,发现 H 组在各时间点占比最多,T₁~T₅分别为 54.48%、59.70%、66.42%、49.25% 和 47.01%,占比呈现先升后降的变化趋势。L 组和 M 组则呈现占比先降后升的变化趋势。

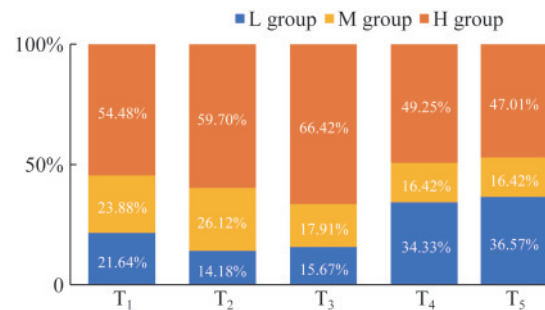


图 1 施加等价性限制后 LTA 模型中各时间点潜在类别的占比

Fig 1 Latent class proportions at different time points under invariance-constrained LTA model

进一步分析潜在类别在各时间点转换的概率矩阵(表 3),随着时间推移,半数以上(转换概率>0.5)的研究对象保持初始类别状态。

进一步分析 3 个潜在类别从 T₁→T₂→T₃→T₄→T₅的 243 种可能(3⁵=243),转换形态见表 4。初始类别为 L 组(n=29)的研究对象症状群转换有 8 种形态,转换类别占比最高的是 L→L→L→L→L(10.4%)。初始类别为 M 组(n=32)的研究对象症状群转换有 10 种形态,转换类别占比最高的是 M→M→M→M→M(9.7%)。初始类别为 H 组(n=73)的研究对象症状群转换有 9 种形态,转换类别占比最高的是 H→H→H→H→H(20.1%)。有 40.2%的研究对象在 5 个时间点都保持相同状态(L 组 14 人,M 组 13 人,H 组 27 人)。

表3 LTA模型中的潜在类别随在各时间点的转化概率
Tab 3 Transition probabilities of latent classes at different time points in the LTA model

Model	L group	M group	H group
T ₁ (rows)→T ₂ (columns)			
L	0.553	0.128	0.319
M	0.000	0.657	0.343
H	0.032	0.083	0.885
T ₂ (rows)→T ₃ (columns)			
L	1.000	0.000	0.000
M	0.000	0.524	0.476
H	0.059	0.089	0.852
T ₃ (rows)→T ₄ (columns)			
L	1.000	0.000	0.000
M	0.000	0.912	0.088
H	0.264	0.089	0.736
T ₄ (rows)→T ₅ (columns)			
L	0.911	0.000	0.089
M	0.000	0.734	0.266
H	0.103	0.092	0.804

症状群类别变化的影响因素分析 共线性诊断结果显示,各自变量的VIF值均 <5 ,提示模型中不存在多重共线性。通过建立多元Logistic模型分析各时间点分类特征的影响因素。在人口学因素中,有宗教信仰是T₅时进入H组的保护性因素,家庭月收入 >5000 元是T₂(OR=0.603, 95%CI: 0.238~0.968)、T₄(OR=0.189, 95%CI: 0.028~0.922)和T₅(OR=0.91, 95%CI: 0.013~0.650)时进入H组的保护性因素。T₁时的基线疲乏水平与T₂(OR=1.280, 95%CI: 1.156~1.395)、T₃(OR=1.099, 95%CI: 1.068~1.265)、T₄(OR=1.198, 95%CI: 1.031~1.359)和T₅(OR=1.282, 95%CI: 1.115~1.473)进入H组均呈正相关,提示基线疲乏水平较高可能是患者后续进入H组的危险因素。各时间点研究对象进入H组的影响因素见表5。

讨 论

青少年ALL患者化疗早期症状群变化存在个体差异 了解青少年ALL患者的症状经历有助于对临床症状进行评估和管理。本研究基于纵向研究设计,采用以人为中心的LPA,引入LTA,揭示了青少年ALL患者化疗早期症状随时间、病程动态变化的规律。本研究发现青少年ALL患者化疗早期疼痛-焦虑-抑郁-疲乏症状群具有明显的分类特

表4 各时间点潜在类别的转换形态

Tab 4 Transition patterns of latent classes at different time points

Latent class type at T ₁ (T ₁ →T ₂ →T ₃ →T ₄ →T ₅)	Case [n(%)]	Class transition probability
L group (n=29)		
L→L→L→L→L	14 (48.28)	0.104
L→L→L→L→H	2 (6.90)	0.014
L→M→M→M→M	1 (3.45)	0.007
L→M→M→M→H	2 (6.90)	0.014
L→M→H→H→H	1 (3.45)	0.007
L→H→H→L→L	2 (6.90)	0.014
L→H→H→H→L	1 (3.45)	0.007
M group (n=32)		
L→H→H→H→H	6 (20.70)	0.044
M→M→M→M→M	13 (40.64)	0.097
M→M→M→H→H	2 (6.25)	0.014
M→M→H→H→L	1 (3.13)	0.007
M→M→H→H→H	7 (21.88)	0.052
M→H→L→L→L	2 (6.26)	0.014
M→H→M→M→H	2 (6.26)	0.014
M→H→H→L→L	2 (6.25)	0.014
M→H→H→H→L	1 (3.13)	0.007
H group (n=73)		
M→H→H→H→H	2 (6.26)	0.014
H→L→L→L→L	3 (4.11)	0.022
H→M→H→H→H	8 (10.96)	0.059
H→H→M→M→M	2 (2.75)	0.014
H→H→M→M→H	2 (2.75)	0.014
H→H→H→L→L	19 (26.03)	0.141
H→H→H→L→H	2 (2.74)	0.014
H→H→H→H→L	4 (5.49)	0.029
H→H→H→H→M	6 (8.22)	0.044
H→H→H→H→H	27 (36.99)	0.201

征,轻症组、中症组和重症组化疗早期症状特征存在显著个体差异。特别是重症组患者人数在5个时间点占比均接近或超过50%,远超国外同类研究报道的数据^[7,12]。这可能是国外研究包含儿童和青少年两个人群,而本研究仅纳入青少年患者。一项系统评价显示,与低龄儿童相比,大龄患儿在癌症治疗期间的心理负担较重^[13]。此外,青少年患者存在较多的疾病危险度提升因素,高剂量联合化疗可能导致较为严重的身心反应^[2-3]。分析症状群随时间变化的过程,结果显示:尽管在研究后期轻症组占比逐渐上升,40.2%的研究对象在5个时间点都保持相同状态,77.4%的研究对象在症状轨迹变化中会出现重症。研究对象中呈现H→H→H→H→H

表5 各时间点进入H组的影响因素

Parameters		Associated factors for being classified into H group at each time point [OR (95%CI)]				
		T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
Sex						
Female		1.348 (0.230, 2.287)	0.322 (0.176, 1.821)	0.782 (0.074, 2.639)	7.265 (0.634, 83.270)	1.085 (0.219, 5.367)
Male		-	-	-	-	-
Age (y)						
≥14		0.339 (0.110, 1.387)	0.103 (0.035, 1.330)	0.086 (0.550, 1.761)	1.375 (0.747, 2.295)	1.395 (0.974, 1.999)
<14						
Family caregiver's education						
College and above		1.229 (0.757, 1.843)	0.888 (0.165, 1.024)	0.469 (0.590, 1.652)	1.908 (0.088, 9.105)	1.875 (0.692, 3.505)
High school and below		-	-	-	-	-
Religion						
Yes		0.669 (0.792, 1.453)	0.860 (0.614, 2.134)	0.816 (0.771, 1.098)	0.884 (0.073, 7.176)	0.787 (0.652, 0.949)*
No		-	-	-	-	-
Family monthly income (Yuan)						
≥5 000		0.561 (0.091, 2.255)	0.603 (0.238, 0.968)*	1.192 (0.964, 3.348)	0.189 (0.028, 0.922)*	0.091 (0.013, 0.650)*
<5 000		-	-	-	-	-
Fatigue score at T ₁						
>50		-	1.280 (1.156, 1.395)*	1.099 (1.068, 1.265)*	1.198 (1.031, 1.359)*	1.282 (1.115, 1.473)*
≤50		-	-	-	-	-

*P<0.05.

转换模式的人数占36.99%,这与国外的研究结果相似。Wang等^[7]回顾性分析了96例美国儿童和青少年癌症患者在单个化疗周期不同时间点的症状,把症状群(抑郁、焦虑、疼痛和疲乏)分为重症组和轻症组,其中重症组症状群在前两个时间点保持不变,直至化疗结束才显著下降。这提示我们应关注青少年ALL患者在化疗早期的症状,早期识别重症,给予综合干预措施,积极提供支持性照护,预防或减少身心痛苦。

青少年ALL患者化疗早期症状群变化的影响因素 本研究发现,化疗开始前的疲乏水平可能是化疗后患者进入重症组的危险因素。即初诊时疲乏水平较高的患者,在治疗周期内经历重症的可能性更大。疲乏与抑郁、焦虑、疼痛的相互作用可能与全身潜在炎症反应等病理生理机制有关^[14]。研究发现,高痛苦症状群的儿童更易出现严重疲乏体验^[16],且治疗早期的疲乏水平是治疗后期症状负担的独立预测因素^[7]。这提示我们应关注患者在治疗早期的疲乏症状,并关注伴随出现的其他症状,尽早提供多症状综合照护。人口社会学因素方面,本研究显示宗教信仰是患者后期进入重症组的保护性因素,随着治疗时间延长及患者适应,心理精神需求仍值得关注。家庭月收入>5 000元在3个时间点显示出保护作用。在本研究中,不少家庭需异

地就医,高收入家庭的父母可投入更多时间和精力照护患者。青少年患者面对癌症及其治疗带来的重大生活变化,对外界环境敏感,医务人员须评估家庭照护负担并提供适当支持。

分阶段、个体化症状管理策略 基于症状群变化特征,临床可开展有针对性的分阶段干预:对于化疗早期疲乏高发的患者,应在初诊阶段进行系统评估,并将基线疲乏作为持续监测指标。结合现有的循证证据^[9,16-17],早期干预包括能量管理与活动处方(个体化轻中度活动计划)、睡眠卫生教育(规律作息、优化睡眠环境)、营养支持(高能量饮食及必要微量营养素补充),以降低疲乏对后续情绪及疼痛症状的驱动作用。对于重症组患者,在化疗诱导中期至强化期应实施多症状联合干预,包括药物镇痛、心理干预(如认知行为疗法、放松训练)、社工支持及家庭教育,以减轻症状互作的累积负担。重症组患者可重点关注单一高负荷症状(如疼痛或焦虑),通过阶段性心理辅导、疼痛日记监测及非药物镇痛措施进行干预。对于巩固阶段仍处于重症组的患者,应评估社会支持及家庭照护资源,并结合个性化随访与线上干预,帮助患者逐步恢复生活功能。社会经济因素对症状轨迹具有一定调节作用,高收入家庭的保护性效应提示可通过资源支持和社工介入,尽可能弥补低收入家庭照护资源的不

足。结合疾病治疗阶段、患者症状负荷及家庭资源状况,临床可提供以患者需求为中心的分阶段、个体化症状管理和健康教育,从而提升患者健康相关结局并优化医疗资源配置。

本研究存在一定局限性:(1)密集采集短期急性症状波动,可能遗漏部分短期变化,未来可通过更高频次测量加以弥补;(2)主要纳入社会人口学与基线症状变量,其中宗教信仰的样本量较小,其对症状群的影响需谨慎解读,不宜过度推论;(3)缺乏炎症生物标志物和治疗反应指标(如微小残留病灶),限制了对潜在机制的探讨;(4)对社会经济因素的测量不够全面,可能导致结果受到未测量混杂因素的影响;(5)样本量仅满足基本要求,分析结果提示了可能的危险或保护因素,但结论仅限于相关性推断,还需在更大样本和其他预测模型进一步验证。

综上所述,青少年ALL患者在化疗早期疼痛-焦虑-抑郁-疲乏症状群变化呈现出显著的分类差异。医务人员应在治疗早期重点识别并干预疲乏及其伴随症状,同时关注患者心理需求和家庭照护负担,根据症状群变化特征制定个体化分期干预策略,以提升症状管理精准性和整体照护效果。

作者贡献声明 成磊 研究设计,统计分析,论文撰写和修订。王燕青,黄海英 研究实施,数据采集,质量控制,论文修订。于玲,段明霞,毛孝容 数据采集,质量控制,论文修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL. 2017 annual report [EB/OL]. (2025-05-21) [2025-09-10]. <https://www.uicc.org/resources/annual-report-2024>.
- [2] 王心雨,蔡思雨.1990—2021年中国0~19岁儿童和青少年白血病疾病负担分析[J].实用肿瘤学杂志,2025,39(2):73-79.
- [3] VERONEZ LC, LOPES-JÚNIOR LC. Cancer symptom cluster research in pediatric oncology: a work in progress [J].*Explor Target Antitumor Ther*, 2024, 5(2):400-408.
- [4] 贾薇,矫艳玲,杨晨,等.癌症症状群潜在亚组及潜在轨迹识别方法研究进展[J].循证护理,2024,10(5):841-845.
- [5] HINDS PS, WEAVER MS, WITHYCOMBE JS, et al.

- Subjective toxicity profiles of children in treatment for cancer: a new guide to supportive care? [J].*J Pain Symptom Manage*, 2021, 61(6):1188-1195.
- [6] WEAVER MS, WANG J, GREENZANG KA, et al. The predictive trifecta? Fatigue, pain, and anxiety severity forecast the suffering profile of children with cancer [J].*Support Care Cancer*, 2022, 30(3):2081-2089.
 - [7] WANG J, JACOBS S, DEWALT DA, et al. A longitudinal study of PROMIS pediatric symptom clusters in children undergoing chemotherapy [J].*J Pain Symptom Manage*, 2018, 55(2):359-367.
 - [8] CHENG L, WU M, YU L. Health-related quality of life in Chinese children and adolescents with cancer [J].*Jpn J Nurs Sci*, 2024, 21(1):e12564.
 - [9] PATEL P, ROBINSON PD, VAN DER TORRE P, et al. Guideline for the management of fatigue in children and adolescents with cancer or pediatric hematopoietic cell transplant recipients: 2023 update [J].*EClinicalMedicine*, 2023, 63:102147.
 - [10] LI D, HUANG Y, WU F, et al. Simplified Chinese version of the PROMIS Pediatric-25 profile: a validation study among cancer children [J].*J Pediatr Nurs*, 2024, 75:e1-e9.
 - [11] DZIAK JJ, LANZA ST, TAN X. Effect size, statistical power and sample size requirements for the bootstrap likelihood ratio test in latent class analysis [J].*Struct Equ Modeling*, 2014, 21(4):534-552.
 - [12] CHENG L, REEVE BB, WITHYCOMBE JS, et al. Profiles of symptom suffering and functioning in children and adolescents receiving chemotherapy [J].*Cancer Nurs*, 2023, 46(2):E129-E137.
 - [13] CHENG L, WANG L, HE M, et al. Perspectives of children, family caregivers, and health professionals about pediatric oncology symptoms: a systematic review [J].*Support Care Cancer*, 2018, 26(9):2957-2971.
 - [14] JAGER A, SLEIJFER S, VAN DER RIJTT CC. The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? [J].*Eur J Cancer*, 2008, 44(2):175-181.
 - [15] ULLRICH CK, DUSSEL V, ORELLANA L, et al. Self-reported fatigue in children with advanced cancer: results of the PediQUEST study [J].*Cancer*, 2018, 124(18):3776-3783.
 - [16] 成磊,杜顺顺,王颖雯,等.癌症患儿治疗期症状管理的最佳证据总结[J].循证护理,2022,8(10):1279-1286.
 - [17] LINDER LA, AMERINGER S, STEGENGA K, et al. A person-centered approach to symptom assessment and management for children and adolescents receiving cancer treatment [J].*Semin Oncol Nurs*, 2021, 37(3):151164.

(收稿日期:2024-01-12; 编辑:段佳)