

# 青少年急性白血病化疗患者症状的潜在亚组和网络分析

王妹香<sup>1,2</sup>,胡小燕<sup>2</sup>,周丽川<sup>1</sup>,陈蓉蕙<sup>1</sup>,孟江南<sup>3</sup>,林艳<sup>1,2</sup>

(1.广东药科大学 护理学院,广东 广州 510006;2.广州市妇女儿童医疗中心 护理部,广东 广州 510623;  
3.南方医科大学南方医院 儿科,广东 广州 516006)

**【摘要】目的** 探讨青少年急性白血病化疗患者症状的潜在亚组及网络特征。**方法** 便利抽样法选取广州市某三级甲等医院化疗的366例青少年急性白血病患者为研究对象,采用一般资料调查表和儿童记忆症状评估量表对其进行问卷调查,采用潜在剖面分析对症状进行分组,采用网络分析揭示各亚组的症状网络结构和核心症状。**结果** 青少年急性白血病化疗患者的症状分为3个潜在亚组:症状低负担组(42.1%)、症状中负担组(40.7%)和症状高负担组(17.2%)。网络分析显示,症状低负担组的核心症状是焦虑和悲伤,症状中负担组和症状高负担组的核心症状是恶心。**结论** 青少年急性白血病化疗患者的症状存在群体异质性,可分为3个亚组。临床医护人员应对不同亚组患者的症状特征进行针对性的症状管理。

**【关键词】** 急性白血病;潜在剖面分析;网络分析;症状管理

**doi:** 10.3969/j.issn.2097-1826.2023.12.017

**【中图分类号】** R473.72 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2097-1826(2023)12-0068-05

## Symptoms of Adolescent Patients Undergoing Chemotherapy for Acute Leukemia: A Latent Profile and Network Analysis

WANG Meixiang<sup>1,2</sup>, HU Xiaoyan<sup>2</sup>, ZHOU Lichuan<sup>1</sup>, CHEN Rongyi<sup>1</sup>, MENG Jiangnan<sup>3</sup>, LIN Yan<sup>1,2</sup> (1.School of Nursing, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China; 2.Department of Nursing, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, Guangdong Province, China; 3.Department of Pediatrics, Nanfang Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangzhou 511436, Guangdong Province, China)

Corresponding author: LIN Yan, Tel: 020-87719281

**【Abstract】Objective** To identify subgroups and network characteristics of adolescent patients undergoing chemotherapy for acute leukemia (AL). **Methods** A convenient sample of 366 adolescent patients with AL who underwent chemotherapy at a Children and Women's Hospital in Guangzhou were surveyed with the general information questionnaire and the Memorial Symptom Assessment Scale. Latent profile analysis was used to classify them into subgroups based on the severity of symptoms. Network analysis was conducted to reveal the network structure of symptoms and identify core symptoms within each subgroup. **Results** Adolescent patients with AL could be divided into 3 potential subgroups, "low symptom burden subgroup" (42.1%), "medium symptom burden subgroup" (40.7%), and "high symptom burden subgroup" (17.2%). Network analysis revealed that anxiety and sadness were the core symptoms in the low symptom burden subgroup, while nausea emerged as the core symptom in both the medium and high symptom burden subgroups. **Conclusions** This study demonstrates the existence of population heterogeneity in symptom presentation among adolescent patients with AL, which can be divided into three subgroups. Clinical healthcare professionals should provide personalized care based on the characteristics of symptoms in different subgroups among adolescent patients with AL.

**【Key words】** adolescent patient with acute leukemia; latent profile analysis; network analysis; symptom management

[Mil Nurs, 2023, 40(12): 68-72]

白血病是儿童时期发病率最高的恶性肿瘤,其中急性白血病(acute leukemia, AL)是最常见的类型(占95%),严重威胁儿童的生命健康<sup>[1]</sup>。联合化疗是白血

病首选的治疗方案,但化疗期间因肿瘤细胞侵蚀及化疗药物副作用,给患儿带来严重的症状负担<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>表明,青少年AL化疗患者主要照顾者存在明确的预后不良基因,更易归于高危组,症状更为严重,影响其生活质量。目前,对于白血病患儿的症状管理包括将症状分组以探索症状群类型和将患者分组以探索不同症状特征的潜在亚组。美国症状科学研讨会<sup>[4]</sup>上指出,由于症

**【收稿日期】** 2023-08-10 **【修回日期】** 2023-11-13

**【基金项目】** 广州市卫生健康科技项目(20241A010020)

**【作者简介】** 王妹香,硕士在读,电话:020-87719281

**【通信作者】** 林艳,电话:020-87719281

状存在个体差异,通过个体在症状上的不同表现区分具有异质性的症状亚组可能正是进行有效症状管理的关键点。潜在剖面分析(latent profile analysis, LCA)是以个体为中心,根据个体在量表条目上的作答模式将表面具有相似症状的同质个体区分为具有显著异质性的不同类别,从个体化角度对类别间差异进行最大化区分<sup>[5]</sup>。因此,本研究采用 LCA 探索青少年 AL 化疗患者主要照顾者症状的潜在亚组,并揭示各亚组的症状网络结构和核心症状,以期青少年 AL 化疗患者主要照顾者症状管理模式的建立和干预研究提供理论依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2021 年 2 月至 2023 年 2 月,便利抽样法选取广州市 2 所三级甲等医院住院化疗的 366 例青少年 AL 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合中华医学会儿童白血病诊断标准;(2)年龄 10~18 岁;(3)接受化疗;(4)患儿和家属同意并由家属签署知情同意书。排除标准:(1)患儿及家属患有认知障碍或精神疾病者;(2)患儿病情危重、合并有其他严重心、脑、肾等疾病者。本研究已通过医院生物医学研究伦理委员会审批(2022-240A01)。根据潜在类别模型的计算公式<sup>[6]</sup>,每个潜在类别至少有 50 例样本量才可以保证分类结果的稳定性,本研究共分为 3 个潜在类别,因此,样本量至少为 150 例。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 研究工具

1.2.1.1 一般资料调查表 由研究者自行设计,包括年龄、性别、主要照顾者、医疗费用支付方式和化疗阶段等。

1.2.1.2 儿童记忆症状评估量表(memorial symptom assessment scale, MSAS-18) 该量表由 Collins 等<sup>[7]</sup>基于记忆症状评估量表成人版改编而成,用于评估癌症患儿过去 1 周的症状。该量表包含 3 个维度即生理症状、心理症状和总困扰指数,共 31 个症状。采用 Likert 5 级评分法,症状得分为发生频率、严重程度和困扰程度的平均分,MSAS 总分是所有症状的平均分,总分 0~4 分,分数越高,代表症状负担水平越高<sup>[8]</sup>。本研究中该量表的 Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.83。

1.2.2 资料收集和质量控制 研究者使用统一指导语讲解问卷填写要求。一般资料调查表由患儿家属完成,MSAS10-18 量表由患儿填写,若遇到患儿及家属不理解的条目则采取问答形式填写。疾病资料由研究者查阅电子病历完成,每份问卷耗时约 15 min。问卷完成后,由研究者当场回收并审查,及时与家长及患儿讨论遗漏部分并补充遗漏条目。本研究共回收有效问卷 366 份,有效回收率 98.9%。

1.2.3 统计学处理 采用 Mplus 8.0 和 R 4.0.2 进

行数据分析。(1)采用 Mplus 8.0 软件对发生率  $\geq 25\%$  的 24 个症状的严重程度得分进行 LCA。首先估计初始模型(1 个类别),接着逐步增加类别数目,并进行各类别模型的参数估计和适配性检验。检验潜在类别模型的拟合指标有:赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)、贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)和样本校正的 BIC(adjusted Bayesian information criterion, aBIC)是目前运用较广泛的评价指标,数值越小表明模型拟合度越好。似然比检验(Lo-Mendell-Rubin, LMR)和基于 Bootstrap 的似然比检验(Bootstrapped likelihood ratio test, BLRT)用于模型拟合差异的比较,当  $P < 0.05$  时,则表明  $k$  个类别的模型优于  $k-1$  个类别的模型。Entropy 值用于模型分类准确度的评价,越接近 1,分类准确度越高, $> 0.8$  表示准确率 90% 以上。<sup>[5]</sup>最后通过各类别模型的拟合指标决定最佳类别模型并进行类别的命名。(2)采用 R 4.0.2 和 Qgraph 模块进行网络分析。采用 Spearman 相关性分析评估整体样本和子组中的症状对(节点)之间的关系(边缘)。采用弗特曼算法和弹簧布局生成症状网络,中心性最强的节点(症状)被放置在网络中心,而连接较多的两个节点彼此相邻,节点间连线粗细可反映节点间关系,边越粗表示关系越强<sup>[9]</sup>。3 个中心性指数(强度、中介中心性和紧密中心性)被用来确定网络分析中的核心症状。强度是指某一节点与其他节点的相关系数的权重绝对值之和,是衡量一个节点在网络中重要性的指标,强度越大,表明该症状越重要,越能影响其他症状。既往研究<sup>[10]</sup>表明,强度指标是最稳定的,因此本研究使用强度指标来识别核心症状。

## 2 结果

### 2.1 青少年 AL 化疗患者主要照顾者的一般资料

青少年患者年龄 10~17 岁,平均(10.95  $\pm$  1.44)岁;男 233 例(63.7%)、女 133 例(36.3%);主要照顾者为母亲 258 例(70.5%);医疗费用支付情况:城镇医疗保险 125 例(34.2%)、新农村合作医疗保险 155 例(42.3%)、自费支付 86 例(23.5%);化疗阶段:诱导缓解期 107 例(29.2%),巩固强化期 123 例(33.6%),维持治疗期 136 例(37.2%)。

2.2 青少年 AL 化疗患者主要照顾者症状的潜在剖面分析 本研究共拟合 5 个潜在类别模型,由表 1 可知,随着潜在类别个数的增加,AIC、BIC 和 aBIC 的统计数值逐渐减小,并且当类别数目为 3 时,熵值较大为 0.927,模型的分类精确度好,LMR、BLRT 的  $P$  值均达到显著水平,因此将 3 个潜在类别模型确定为最优模型。3 个潜在类别的归属概率矩阵显示,每个类别中的量表

条目归属于该类别的平均概率分别为 98.5%、94.0%和 98.4%,说明 3 个潜在类别分类模型的结果可信。

表 1 潜在类别模型拟合指数

模型	LL	AIC	BIC	aBIC	LMR-LRT(P)	BLRT(P)	Entropy	类别概率
1	-12525.0	25146.0	25333.4	25181.1	—	—	—	1
2	-11864.4	23874.9	24159.7	23928.1	<0.001	<0.001	0.904	0.44/0.56
3	-11474.4	23144.8	23527.2	23216.3	0.036	<0.001	0.927	0.42/0.41/0.17
4	-11263.6	22773.3	23253.4	22863.1	0.156	<0.001	0.939	0.21/0.42/0.14/0.23
5	-11122.8	22541.7	23119.3	22649.8	0.612	<0.001	0.961	0.11/0.45/0.22/0.06/0.16

2.3 青少年 AL 化疗患者主要照顾者症状潜在亚组的特点和命名 根据青少年 AL 化疗患者主要照顾者的 3 个潜在亚组症状严重程度的条件概率分布图可知,亚组 1(症状低负担组):该类患儿的症状严重程

度均处于较低水平,有 154 例(42.1%);亚组 2(症状中负担组):该类患儿的症状严重程度处于中等水平,有 149 例(40.7%);亚组 3(症状高负担组):该类患儿的症状严重程度明显较高,有 63 例(17.2%),见图 1。

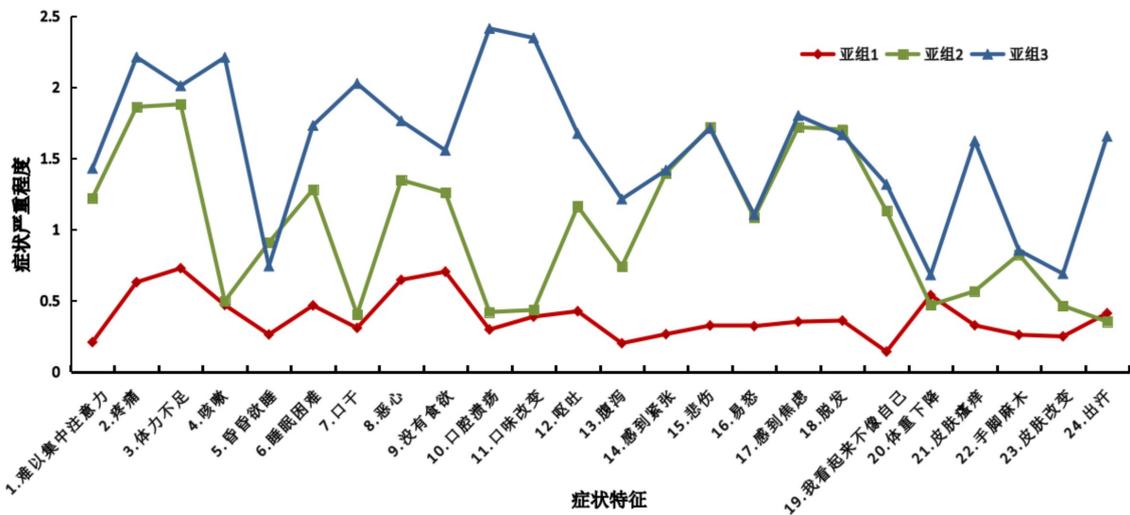


图 1 青少年 AL 化疗患者主要照顾者的 3 个潜在亚组症状严重程度分布图

2.4 症状网络和中心性指数 整体样本和三个亚组的症状网络结构见图 2;整体样本和三个亚组中每个症状节点的强度指数( $r_s$ )见图 3。整体样本的症状网络(见图 2a)显示,“焦虑”是最核心的症状( $r_s=1.35$ ),与“紧张”“悲伤”“脱发”“易怒”“我看起来不像自己”“难以集中精神”等心理症状密切相关。症状中负担组症状网络(见图 2c)显示,“恶心”是最核心的症状( $r_s=0.72$ ),与“呕吐”和“没有食欲”密切相关。症状高负担组症状网络(见图 2d)显示,最核心的症状也是“恶心”( $r_s=0.70$ ),与“呕吐”和“没有食欲”密切相关。

### 3 讨论

3.1 青少年 AL 化疗患者主要照顾者症状存在群体异质性 本研究采用潜在剖面分析将青少年 AL 化疗患者主要照顾者的症状特征分为 3 个潜在亚组,分别为症状高负担组、症状中负担组和症状低负担组,与徐艳华等<sup>[11]</sup>研究结果相似,这提示 AL 患儿化疗期间症状存在显著的群体异质性。其中,症状

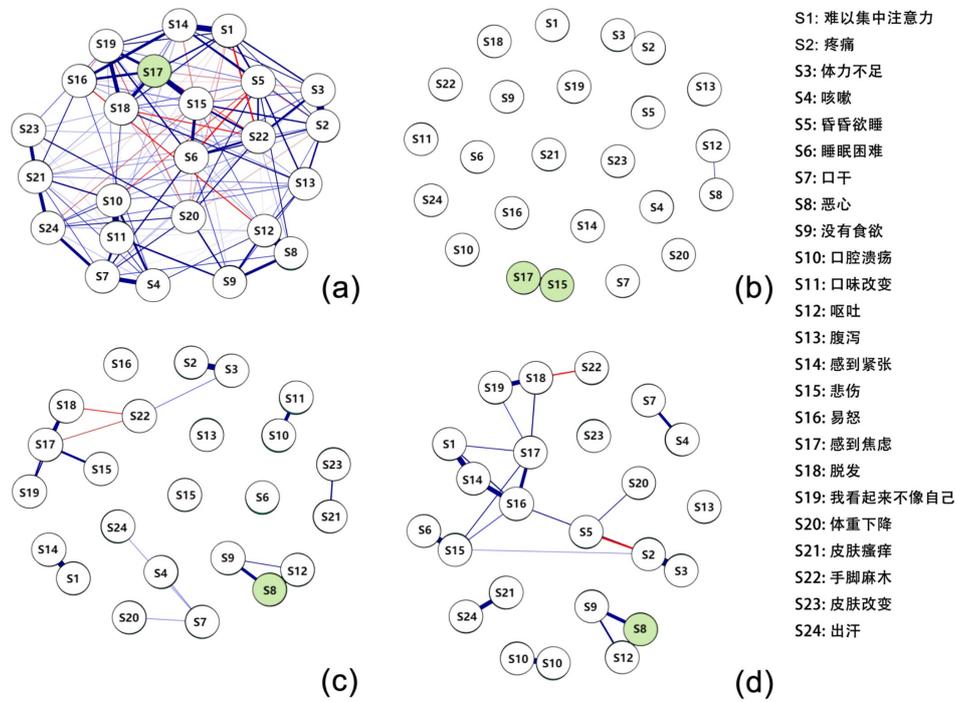
高负担组虽然占比最低(17.2%),但该组患儿所有症状的发生率和严重程度均明显高于整体。症状高负担与患者的不良结局相关,因此对群体进行分类可有助于临床医护人员识别症状严重的高危患儿,以开展针对性的护理干预措施。

#### 3.2 青少年 AL 化疗患者主要照顾者潜在亚组的症状网络结构和核心症状分析

3.2.1 症状低负担组 该组患儿症状之间关联较少,核心症状是“悲伤”和“焦虑”等心理症状,同时“疼痛”和“体力不足”等的躯体症状也较严重,这也是整体和各亚组患儿都存在且较严重的症状。既往研究<sup>[12]</sup>也表明,白血病患者普遍存在“疼痛”“疲乏”等躯体症状和“焦虑”“悲伤”等心理症状。但本研究中患儿的心理症状更为突出,可能的原因是本研究对象为青少年,青少年时期是开始独立承担社会角色及建立自我认同感的关键时期,但白血病的化疗患儿长期住院,使患儿只能依赖父母,脱离社会和学

校,导致其陷入自我认同危机,对自己的价值观和信仰产生质疑,从而出现心理症状<sup>[13]</sup>。同时,青少年心智发育趋于成熟,对白血病的化疗痛苦和不良预后有更多的认知,但是心理承受能力较差,情绪敏感和脆弱,因此常感到无助、焦虑和悲伤,甚至出现自

杀倾向。因此,应制订完善的随访及干预体系,建立针对青少年患者生理(生殖、内分泌等)、心理及社会功能的管理系统,以提高青少年 AL 化疗患者主要照顾者的生存质量。



(a)整体样本,(b)症状低负担组,(c)症状中负担组,(d)症状高负担组。深色节点代表强度最高的节点,浅色代表其他节点。

图2 整体样本和3个亚组的症状网络

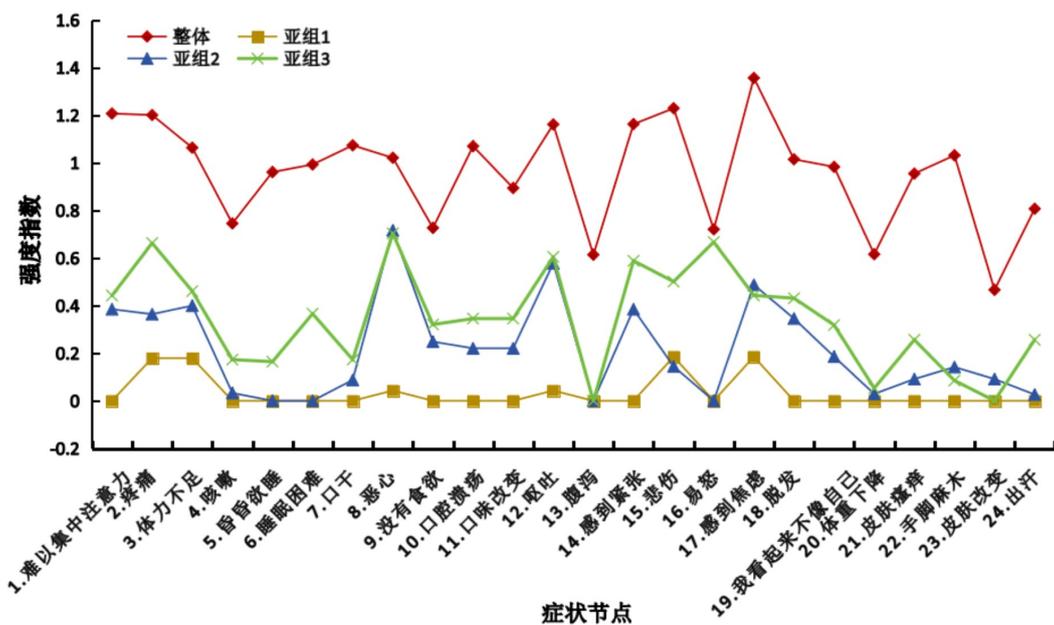


图3 整体样本和3个亚组的强度指数

3.2.2 症状中负担组 该组患儿的核心症状为“恶 心”,并与“呕吐”和“没有食欲”密切相关。申心怡

等<sup>[14]</sup>的纵向研究表明,“恶心”“呕吐”“食欲不振”等胃肠道症状是白血病患者普遍存在的症状,并且在化疗开始后更为突出。可能的原因是化疗开始后大剂量使用甲氨蝶呤等化疗药物刺激小肠嗜铬细胞释放5-羟色胺,兴奋迷走传入神经,引起胃肠道反应。胃肠道症状控制不佳可造成患儿水电解质紊乱、免疫力低下,严重影响患儿的治疗依从性及预后<sup>[14]</sup>。因此,可采取早期应用止吐药物及穴位按摩<sup>[15]</sup>等措施进行症状管理。同时该组患儿的“悲伤”“焦虑”等心理症状较为突出,与“脱发”和“我看起来不像自己”紧密相连,说明症状之间具有相关性。许丽玲等<sup>[9]</sup>研究表明,大剂量化疗药物可抑制毛囊细胞分裂,导致患儿脱发,尤其在巩固强化期更为严重。脱发可使青少年AL化疗患者主要照顾者造成外貌焦虑,从而逐渐封闭自己,容易产生悲伤、焦虑等负面情绪。有研究<sup>[16]</sup>显示,头皮冷疗预防化疗所致脱发得到广泛的应用,但应用于青少年AL化疗患者主要照顾者尚无相关研究。

3.2.3 症状高负担组 该组患儿的核心症状也是“恶心”,同样与“呕吐”和“没有食欲”密切相关。但该组的症状比症状中负担组的症状强度更高,症状之间的关联更多,症状更为严重。同时,该组的心理症状较为突出。与症状中负担组相比,该组的心理症状不仅与“脱发”“我看起来不像自己”密切相关,还与“睡眠困难”“昏昏欲睡”密切相关。有研究<sup>[17]</sup>表明,白血病患者普遍存在日间小睡和夜间觉醒等睡眠障碍。良好的睡眠由下丘脑-垂体-肾上腺轴通过皮质醇的合成调节,但由于白血病患者频繁使用地塞米松等化疗药物诱导皮质醇耗竭而引起睡眠-觉醒节律紊乱,造成睡眠困难<sup>[18]</sup>。申心怡等<sup>[14]</sup>研究表明,睡眠困难是情绪心理症状群的前哨症状,睡眠困难影响患儿认知和情绪调节能力,使患儿出现焦虑、悲伤等负性心理;同时,负性心理也会反过来影响睡眠质量,造成负性循环<sup>[18]</sup>。可通过体力运动或虚拟现实的运动游戏改善患儿的睡眠质量。

#### 4 小结

青少年AL化疗患者主要照顾者的症状存在群体异质性,可分为症状低负担组、症状中负担组和症状高负担组。网络分析显示,症状低负担组的症状较轻,症状关联较少,但悲伤、焦虑等心理症状仍然突出。症状中负担组的恶心、呕吐、食欲不振等胃肠道症状需要重点管理,但不能忽视由脱发引起的悲伤、焦虑等心理症状。症状高负担组的恶心、呕吐、食欲不振等胃肠症状更为严重,但由睡眠困难和脱发引起的悲伤、焦虑、紧张、易怒等心理症状也需要重视。因此,临床医护人员应根据每个亚组的症状

特征制定有针对性的干预措施,以减轻青少年AL化疗患者主要照顾者的症状负担,提高生活质量。

#### 【参考文献】

- [1] DIXON S B, CHEN Y, YASUI Y, et al. Reduced morbidity and mortality in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(29): 3418-3429.
- [2] RODGERS C C, HOOKE M C, TAYLOR O A, et al. Childhood cancer symptom cluster: leukemia and health-related quality of life[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2019, 46(2): 228-237.
- [3] 于皎乐, 吴敏媛, 张瑞东, 等. 青少年急性淋巴细胞白血病临床特征及预后分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(9): 687-692.
- [4] MIASKOWSKI C, BARSEVICK A, BERGER A, et al. Advancing symptom science through symptom cluster research: expert panel proceedings and recommendations[J/OL]. [2023-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5939621/>. DOI: 10.1093/jnci/djw253.
- [5] 温忠麟, 谢晋艳, 王惠惠. 潜在类别模型的原理、步骤及程序[J]. *华东师范大学学报: 教育科学版*, 2023, 41(1): 1-15.
- [6] 杨丽敏, 刘佳丽, 王亚兰, 等. 中晚期肺癌患者症状和困扰发生的潜在类别分析[J]. *军事护理*, 2023, 40(10): 61-65.
- [7] COLLINS J J, BYRNES M E, DUNKEL I J, et al. The measurement of symptoms in children with cancer[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2000, 19(5): 363-377.
- [8] 冯芳茗, 楼建华, 徐红, 等. 癌症患儿症状体验的现况调查[J]. *中国护理管理*, 2012, 12(1): 30-34.
- [9] 许丽玲, 林艳, 王妹香. 巩固强化期急性淋巴细胞白血病患儿症状群与核心症状的研究[J]. *护理学报*, 2023, 30(5): 59-64.
- [10] 陈丽君, 蒋销柳, 黄亮, 等. 因色情使用寻求心理帮助青年男性的类别及特征[J]. *中国心理卫生杂志*, 2022, 36(6): 512-518.
- [11] 徐艳华, 沈南平, 袁长蓉, 等. 潜类别模型用于白血病患者多症状特征分类研究[J]. *护理学杂志*, 2018, 33(19): 22-25.
- [12] LI R, MA J, CHAN Y, et al. Symptom clusters and influencing factors in children with acute leukemia during chemotherapy[J]. *Cancer Nurs*, 2020, 43(5): 411-418.
- [13] RODGERS C, HIGHBERGER M, POWERS K, et al. Symptom trajectories of adolescents during hematopoietic stem cell recovery[J]. *Cancer Nurs*, 2019, 42(6): 468-474.
- [14] 申心怡, 李蓉蓉, 阚玉英, 等. 急性淋巴细胞白血病维持化疗阶段患儿的症状群及其前哨症状的调查[J]. *护理学报*, 2022, 29(15): 59-64.
- [15] 王丽婷, 单月华. 耳穴按摩缓解急性白血病化疗病人症状的效果分析[J]. *护理研究*, 2022, 36(17): 3156-3159.
- [16] 肖星婷, 王娟, 王燕, 等. 乳腺癌患者化疗所致脱发预防及护理的证据总结[J]. *中华护理杂志*, 2021, 56(7): 1072-1078.
- [17] STEUR L, KASPERS G, VAN SOMEREN E, et al. The impact of maintenance therapy on sleep-wake rhythms and cancer-related fatigue in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(12): 5983-5993.
- [18] CASTELLI L, ELTER T, WOLF F, et al. Sleep problems and their interaction with physical activity and fatigue in hematological cancer patients during onset of high dose chemotherapy[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(1): 167-176.

(本文编辑: 王园园)