

干燥综合征患者心理状态分析

叶·叶尔丁其木克 帕里杂·赛力克 崔天晓 米扎尼也古丽·卡哈尔 龚翠婷 周晓娟 张继云*

(新疆医科大学第二附属医院风湿免疫科 新疆乌鲁木齐市 830000)

摘要:干燥综合征(SS)是一种淋巴细胞增殖和进行性外分泌腺体损伤为特征的慢性炎症性自身免疫病,其发生发展与心理因素具有一定关系。压力和情绪可能影响免疫系统,进而促进免疫功能紊乱。同样,免疫系统疾病作为全身性疾病,也可能影响患者情绪状态。心理弹性作为积极心理学的一部分已成为国内外研究的热点领域,越来越多学者研究心理弹性和情绪障碍的发展之间的关系,对于患有慢性疾病的患者是一种宝贵资源。焦虑抑郁等心理因素,对患者的依从性及生活质量具有极大的负面影响,故本综述总结了焦虑抑郁、心理弹性对SS患者的影响,SS患者焦虑抑郁发展的可能发病机制以及此类患者的管理方面的最新进展。

关键词:干燥综合征,心理弹性,焦虑抑郁

1. 焦虑抑郁、心理弹性与干燥综合征

干燥综合征(Sjogren's syndrome,SS)是常见的结缔组织病之一,主要影响中年女性,平均男女比例为1:9,我国人群患病率为0.33%-0.77%,在美国患病率约为103/10万,在韩国原发性干燥综合征(pSS)的年发病率约为2.34/10万^[1-2]。SS包括原发性(Primary Sjogren's syndrome,pSS)和继发性(Secondary Sjogren's syndrome,sSS),sSS主要见于类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis,RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)、硬皮病(scleroderma,ssc)、皮炎(dermatomyositis,DM)等^[3]。至今SS病因尚不完全明确,遗传因素、感染、环境因素等会诱发SS。由于SS发病机制主要以淋巴细胞浸润外分泌腺体为特征,临床症状为口干、眼干、腮腺肿大、猖獗齿等,腺体外可侵犯关节、肌肉、肺、肾和皮肤、血液及神经系统等造成多系统、多器官受损^[4],同时可具有疼痛、疲劳、抑郁和焦虑等腺外特征。而SS患者合并焦虑抑郁的报道越发频繁,一项横断面研究发现33.8%的pSS患者存在焦虑,36.9%的pSS患者存在抑郁,显著高于对照组^[5]。Gandia等人则通过使用ESSPRI问卷评估患者症状,表明口干的严重程度与焦虑和抑郁显著相关^[6]。

焦虑抑郁是一种情绪障碍,以心情低落、兴趣丧失、焦虑为主要表现,影响人们的日常工作、人际关系和健康状况,导致生活质量和工作效率降低。慢性疾病患者伴有抑郁症是很常见的。越来越多的证据表明,pSS患者与对照组相比伴有焦虑抑郁的风险更高,Liu等人还发现pSS患者在医院焦虑量表(HAS)和医院抑郁量表(HDS)上的得分[分别为7(4,10)和6(3,10)]高于其他内科疾病患者(3.37±2.81)和3.83±3.14,p均<0.001^[7],提示pSS患者可能更容易出现情绪障碍。研究已证实干燥综合征的症状的严重程度与患者的焦虑抑郁水平有显著关联^[8]。相关Meta分析表明pSS患者的抑郁和焦虑状态发生率比健康对照组更高且更重^[9]。一项荟萃分析表明,抗炎治疗会减轻抑郁症状^[10]。因此,临床医生必须重视SS患者的心理状态。

心理弹性作为积极心理学的一部分已成为国内外研究的热点领域,越来越多学者研究心理弹性和情绪障碍的发展之间的关系,对于慢性疾病的患者来说是一种宝贵的资源。心理弹性,被定义为个体在急性或慢性应激暴露后恢复自身内稳态和避免精神病理结果发展的能力^[10-11],心理弹性水平低表现为无法有效地改变行为以应对即时的压力源或不断变化的环境需求。这种无法适应环境变化的能力可能会加剧压力,可能导致精神病理学的发作和维持,包括抑郁和焦虑的内化障碍^[12]。研究表明个体的心理弹性水平高,可表现出积极适应性行为,并促进其主观幸福感和生活质量的提高;个体的心理弹性水平低,可能会表现出焦虑、抑郁、分离和物质滥用等适应不良性行为^[13]。系统性红斑狼疮(SLE)女性和年龄匹配的健康女性之间的心理弹性相似,SLE患者的抑郁症状与复原力呈负相关^[14]。随着心理弹性的重视,SS的研究领域也引入了此概念,近期,第一个评估pSS心理弹性的研究发现,最有心理弹性的pSS患者抑郁程度较低,并表现出更好的健康感知,更大的韧性往往与更少的焦虑,身体和精神疲劳,以及更积极的生活方式相关^[15]。

2. 干燥综合征焦虑抑郁发展的可能机制

SS患者炎症、疲劳、食欲下降、睡眠障碍、情绪和认知改变等是患者抑郁焦虑状态的影响因素。然而,SS患者焦虑抑郁的确切机制尚不清楚,在过去的十多年,许多研究人员进行了研究来回答这个问题。研究表明,在pSS的免疫炎症背景下,大脑的结构变

化、细胞因子调节网络的功能障碍和自身免疫炎症系统的激活升高可能共同促进焦虑抑郁的发展。抑郁症在结缔组织病中的高患病率已被证实^[14],可达32-45.8%^[15]。多项研究发现多种自身抗体的产生与中枢神经系统受累和情绪障碍的发展有关,抗N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体NR1或NR2亚基的抗体,与抗NMDAR脑炎相关,也可能参与自身免疫性疾病情绪障碍的发展,包括pSS^[16-19]。目前已证实促炎细胞因子如白介素(IL)-1 β ,IL-6,IL-12,肿瘤坏死因子(TNF)- α ,干扰素(INF)在pSS的起始和进展中发挥重要作用,而抗炎细胞因子如IL-4和IL-10在发病过程中具有保护作用。这些细胞因子大多也与抑郁症有关,其中IL-1和IL-6在自身免疫性疾病患者抑郁症发展中的作用已被广泛研究^[20-21]。神经精神性SLE(NPSLE)患者血清IL-6和脑脊液IL-6的水平高,可表现为急性混淆状态、焦虑障碍和情绪障碍^[22],同样IL-6可能在SS患者抑郁的发病机制中也发挥类似的作用。当促炎细胞因子的分泌增加和/或抗炎细胞因子的合成被抑制,就会出现一系列病理性炎症。作用于大脑信号通路的细胞因子可能导致抑郁和焦虑症状。因此,越来越多的研究表明,SS的发生发展与心理因素具有一定的关系,常伴随焦虑抑郁等精神状态改变^[23-26]。研究在风湿病患者中发现了意外且异常高的未确诊抑郁和焦虑症状^[25],故这类患者的心理因素亟待重视,明确分析SS和心理因素之间的联系。

中枢神经和免疫系统具有双向相互作用。一方面,心理因素会对神经内分泌通路,如交感神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴产生长期影响。这些途径可以直接或间接地调节免疫功能(例如,通过改变免疫细胞中的基因转录活性)。在这些连接的长期刺激之后,免疫系统可能会变得失调,导致自身免疫疾病的发展和进展^[10-11,26]。另一方面,免疫反应会影响大脑并可能增加情绪障碍的风险,免疫成分,如促炎细胞因子和脑反应性抗体,可诱导与精神障碍相关的神经递质和神经内分泌功能的变化^[16-18,27]。SS患者中抑郁和焦虑的患病率很高,而口腔健康和吞咽障碍是pSS患者焦虑的最重要预测指标^[5]。

3. 干燥综合征患者焦虑抑郁状态管理方面的最新进展

一些药物已应用于pSS伴发抑郁患者的治疗。尽管最近的临床试验发现,使用抗炎药物,包括IL-1受体拮抗剂和利妥昔单抗(一种抗CD20单克隆抗体)治疗pSS患者可以改善抑郁和精神疲劳,但一些研究得出的结论是,这种改善是有限的^[14]。除常规治疗SS的药物外,还服用抗焦虑和抗抑郁药物,如帕罗西汀。心理治疗对患者也很重要。在一项比较pSS、SLE和RA患者的疾病感知和心理困扰的研究中,Kotsis等人发现,与其他组患者相比,pSS患者对自己的疾病知之甚少,并将更多症状归因于自己的疾病^[26]。运动疗法可以刺激脑下垂体释放内啡肽,刺激神经系统产生微电刺激,缓解肌肉紧张和抑郁,进而使大脑皮层放松。两项以步行项目为形式的运动疗法的研究都表明,该疗法可以有效缓解pSS患者的疲劳和抑郁症状^[28-29]。因此,针对SS治疗的心理教育治疗、行为干预和讲座可以提高患者对疾病和药物的认识,缓解患者的负面情绪,有助于改善患者的人力资源质量。最近的研究也证明了中医在改善pSS患者焦虑抑郁症状和生活质量方面的疗效^[30],为今后通过中西医结合缓解患者焦虑抑郁提供了新的方向。心理素质(个人控制,积极影响,乐观和社会支持)可以减轻压力对免疫力的不利影响,特别是炎症反应^[31],而心理弹性又是积极心理学的一部分,故增强患者心理弹性,或可增强免疫力,改善病情及情绪障碍。

总结与展望

随着积极心理学的研究,自身免疫性疾病的心理问题研究也不再局限于关注和析其不良心理反应,而更多的关注积极视角下患者的态度、应对、适应能力。因此如何从积极心理学的角度关注患者的心理健康(情绪、心理弹性、应对方式等)以及生存质量问题已然成为研究的热点。抑郁、焦虑、睡眠障碍等因素与自身免疫性疾病的发生发展的具有相关性,而心理弹性作为心理健康的保护性因素在癌症、胃食管反流病、肠易激综合征等疾病中广泛被研究:近期一项系统评价,发现对于癌症患者而言重要的是提高抵抗力以维持心理健康和生生活质量,研究结果表明,对降低心理弹性的因素进行干预将为癌症患者提供支持^[32];研究发现高弹性与肠易激综合征患者的较低焦虑独立相关^[33]。目前关于心理弹性在SS患者焦虑抑郁水平与症状间的相关性研究报道较少,故进一步研究分析SS患者焦虑抑郁水平、心理弹性与pSS症状各变量间的关系,探讨心理弹性是否作为重要因素参与pSS患者焦虑抑郁水平对pSS症状的影响是必要的。

参考文献:

- [1]张欢,刘春红,吴斌.原发性干燥综合征的流行病学研究进展[J].现代预防医学,2020,47(16):3056-3058+3063.
- [2]吴斌.原发性干燥综合征生物标志物的研究进展[J].中国免疫学杂志,2022,38(2):5.
- [3]Lin CE.One patient with Sjogren's syndrome presenting schizophrenia-like symptoms[J].Neuropsychiatr Dis Treat,2016,12:661-663.
- [4]Negrini S,Emmi G,Greco M, et al.Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease[J].Clin Exp Med,2022,22(1):9-25.
- [5]Cui Y,Xia L,Li L, et al.Anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome: a cross-sectional study[J].BMC Psychiatry,2018,18(1):131.
- [6]Gandía M,Morales-Espinoza EM,Martín-González RM, et al.Factors influencing dry mouth in patients with primary Sjögren syndrome: usefulness of the ESSPRI index[J].Oral Health Dent Manag,2014,13(2):402-407.
- [7]Liu Z,Dong Z,Liang X, et al.Health-related quality of life and psychological status of women with primary Sjögren's syndrome: A cross-sectional study of 304 Chinese patients[J].Medicine (Baltimore),2017,96(50):e9208.
- [8]李娥,叶倩,曾波.原发性干燥综合征患者焦虑和抑郁状态的Meta分析[J].华南国防医学杂志,2021,(005):035.
- [9]Cooper C,Wratten S,Williams-Hall R, et al.Qualitative Research with Patients and Physicians to Assess Content Validity and Meaningful Change on ESSDAI and ESSPRI in Sjögren's[J].Rheumatol Ther,2022,9(6):1499-1515.
- [10]Stewart DE,Yuen T.A systematic review of resilience in the physically ill[J].Psychosomatics,2011,52(3):199-209.
- [11]Quiceno Japcy,Vinaccia Stefano.Resiliencia: una perspectiva desde la enfermedad crónica en población adulta[J].2011,9:69-82.
- [12]Gilbert KE,Tonge NA,Thompson RJ.Associations between depression, anxious arousal and manifestations of psychological inflexibility[J].J Behav Ther Exp Psychiatry,2019,62:88-96.
- [13]Sher L.Resilience as a focus of suicide research and prevention[J].Acta Psychiatr Scand,2019,140(2):169-180.
- [14]García-Carrasco M,Mendoza-Pinto C,León-Vázquez J, et al.Associations between resilience and sociodemographic factors and depressive symptoms in women with systemic lupus erythematosus[J].J Psychosom Res,2019,122:39-42.
- [15]Priori R,Giardina F,Izzo R, et al.Resilience in women with primary Sjögren's syndrome[J].Rheumatol Int,2021,41(11):1987-1994.
- [16]DeGiorgio LA,Konstantinov KN,Lee SC, et al.A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus[J].Nat Med,2001,7(11):1189-1193.
- [17]Faust TW,Chang EH,Kowal C, et al.Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2010,107(43):18569-18574.
- [18]Lauvsnes MB,Maroni SS,Appenzeller S, et al.Memory dysfunction in primary Sjögren's syndrome is associated with anti-NR2 antibodies[J].Arthritis Rheum,2013,65(12):3209-3217.
- [19]Lauvsnes MB,Beyer MK,Kvaløy JT, et al.Association of hippocampal atrophy with cerebrospinal fluid antibodies against the NR2 subtype of the N-methyl-D-aspartate receptor in patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjögren's syndrome[J].Arthritis Rheumatol,2014,66(12):3387-3394.
- [20]Gentile A,Freseghna D,Musella A, et al.Interaction between interleukin-1β and type-1 cannabinoid receptor is involved in anxiety-like behavior in experimental autoimmune encephalomyelitis[J].J Neuroinflammation,2016,13(1):231.
- [21]Tiosano S,Yavne Y,Watad A, et al.The impact of tocilizumab on anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis[J].Eur J Clin Invest,2020,50(9):e13268.
- [22]Hirohata S,Kikuchi H.Role of Serum IL-6 in Neuropsychiatric Systemic lupus Erythematosus[J].ACR Open Rheumatol,2021,3(1):42-49.
- [23]Dai YX,Tai YH,Chang YT, et al.Association between major depressive disorder and subsequent autoimmune skin diseases: A nationwide population-based cohort study[J].J Affect Disord,2020,274:334-338.
- [24]Cui Y,Li L,Yin R, et al.Depression in primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis[J].Psychol Health Med,2018,23(2):198-209.
- [25]Pérez-García LF,Silveira LH,Moreno-Ramírez M, et al.FREQUENCY OF DEPRESSION AND ANXIETY SYMPTOMS IN MEXICAN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES DETERMINED BY SELF-ADMINISTERED QUESTIONNAIRES ADAPTED TO THE SPANISH LANGUAGE[J].Rev Invest Clin,2019,71(2):91-97.
- [26]Kotsis K,Voulgari PV,Tsifetaki N, et al.Illness perceptions and psychological distress associated with physical health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome compared to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[J].Rheumatol Int,2014,34(12):1671-1681.
- [27]Rong X,Xiong Z,Cao B, et al.Case report of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a middle-aged woman with a long history of major depressive disorder[J].BMC Psychiatry,2017,17(1):320.
- [28]Farn J,Tripp N. H.,Lendrem D., et al.Symptom-based stratification of patients with primary Sjögren's syndrome: multi-dimensional characterisation of international observational cohorts and reanalyses of randomised clinical trials[J].The Lancet Rheumatology,2019.
- [29]Arends Suzanne,Meiners Petra M,Moerman Rada V, et al.Physical fatigue characterises patient experience of primary Sjögren's syndrome[J].CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY,2016,35(2).
- [30]REN L: Self-designed Ziyin Jieyu Decoction combined with Western medicine in the treatment of 50 cases of anxiety and depression in Sjögren's syndrome patients. Zhejiang J Tradit Chin Med (Chin) 2016; 51: 205.
- [31]McEwen BS.Protective and damaging effects of stress mediators[J].N Engl J Med,1998,338(3):171-179.
- [32]Tamura S,Suzuki K,Ito Y, et al.Factors related to the resilience and mental health of adult cancer patients: a systematic review[J].Support Care Cancer,2021,29(7):3471-3486.
- [33]Philippou A,Sehgal P,Ungaro RC, et al.High Levels of Psychological Resilience Are Associated With Decreased Anxiety in Inflammatory Bowel Disease[J].Inflamm Bowel Dis,2022,28(6):888-894.

通讯作者: 张继云、女、1974.2.15、副主任医师、硕士学位、风湿免疫学。