

恶性血液病化疗患者疾病感知与生活质量关系：希望的中介作用

李 亚

山东大学护理与康复学院, 山东 济南

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月30日

摘 要

目的: 探讨希望在恶性血液病化疗患者疾病感知与生活质量之间的中介作用。方法: 采用便利抽样法选取2022年12月~2023年5月于山东济南某三级甲等医院血液科住院的220例恶性血液病患者作为研究对象, 采用一般资料调查表、简化版疾病感知问卷、Herth希望量表和生活质量量表对病人进行调查。结果: 恶性血液病化疗患者疾病感知得分为 50.44 ± 8.22 , 患者希望水平得分为 35.41 ± 5.04 , 生活质量得分为 59.95 ± 14.06 。疾病感知与希望、生活质量得分呈负相关($r = -0.676, P < 0.05$; $r = -0.750, P < 0.05$), 希望与生活质量得分呈正相关($r = 0.671, P < 0.05$)。希望在疾病感知与生活质量间存在中介作用, 中介效应占总效应的49.7%。结论: 疾病感知可直接影响恶性血液病化疗患者生活质量水平, 也可通过希望水平的中介作用间接影响。医护人员应加强健康教育改善恶性血液病患者的疾病感知, 加强积极心态的培养, 提高患者希望水平, 提高病人生活质量。

关键词

恶性血液病, 疾病感知, 希望, 生活质量

The Relationship between Illness Perception and Quality of Life in Hematologic Malignancies Patients Undergoing Chemotherapy: The Mediating Role of Hope

Ya Li

School of Nursing and Rehabilitation of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 30th, 2024

文章引用: 李亚. 恶性血液病化疗患者疾病感知与生活质量关系: 希望的中介作用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2817-2824. DOI: 10.12677/acm.2024.1441360

Abstract

Objective: To explore the mediating effect of hope between illness perception and quality of life in patients with malignant hematological diseases undergoing chemotherapy. **Methods:** From December 2022 to May 2022, convenience sampling was used to select 220 patients with malignant hematological diseases who were hospitalized in the Hematology Department of a Class III Grade a hospital in Jinan, Shandong Province as the research object. All of the patients were investigated with the general information questionnaire, Simplified Illness Perception Questionnaire, Herth Hope Index and Quality of Life Questionnaire. **Results:** The scores of illness perception, hope level and quality of life were 50.44 ± 8.22 , 35.41 ± 5.04 and 59.95 ± 14.06 , respectively. Illness perception was negatively correlated with hope and quality of life ($r = -0.676$, $P < 0.05$; $R = 0.750$, $P < 0.05$), hope was positively correlated with quality of life ($r = 0.671$, $P < 0.05$). Hope had a mediating effect between illness perception and quality of life, and the mediating effect accounted for 49.7% of the total effect. **Conclusions:** Illness perception can directly affect the quality of life of patients with malignant hematological diseases undergoing chemotherapy, and it can also indirectly affect it through the mediating effect of hope level. Medical staff should strengthen health education to improve the disease perception of patients with malignant blood diseases, strengthen the cultivation of positive attitude to improve the hope level of patients and improve the quality of life of patients.

Keywords

Hematologic Malignancies, Perception of Illness, Hope, Quality of Life

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性血液病(Hematologic Malignancies, HMs)是一组起源于造血组织及(或)器官的恶性克隆性疾病,主要包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征等[1]。在世界范围内,恶性血液病的发病率约占所有癌症的9%,是第四大最常见的恶性疾病[2]。

近年来,随着医疗技术的进步以及化疗方案的更新,恶性疾病的完全缓解率和总的生存率明显提高,一项研究显示[3],HL和NHL的5年生存率分别为88%和73%。但是由于HMs疾病本身或者治疗原因,患者常出现乏力、发热、贫血、焦虑等多种症状,这些生理以及心理症状在一定程度上影响患者的生活质量。生活质量能够全面评估个体生理、心理、社会功能,是全面衡量人类健康的综合指标,随着生物-心理-社会医学模式的转变,逐渐成了现代健康测量的发展趋势。近年来,生活质量也已成为癌症患者治疗过程中的一个重要结果,它反映了患者身体、情感、社交以及功能方面的健康[4]。因此,评估患者的生活质量在治疗计划中是必不可少的。与一般人群相比,造血系统肿瘤患者的生活质量水平显著下降[5]。综上所述,探讨恶性血液病患者生活质量以及生活质量相关影响因素尤为重要。

疾病感知,又称疾病认知,是指个体在疾病状态或健康受到威胁时,基于自身特征、信息资源等,形成对疾病的认知以及情绪反应,导致应对行为的产生,并经由评价改正自身对疾病的认知以及应对方法,通过连续循环的反馈过程,对患者生活质量产生影响。多项研究显示,疾病感知与生活质量存在相

关性,恶性肿瘤患者对疾病负性感知越多,生活质量水平越差[6][7][8]。

希望是根据不同的背景有不同的含义。基于 Snyder 希望理论,希望是指个体在实现目标的过程中,构建内在认知评估体系,自身设置有意义的明确的目标,并根据已有的目标开发动力思维及采取相应的策略,从而促使目标实现[9]。希望是可以测量的,并且可以通过治疗干预来增强;希望已经被证明可以解释不同人群中疼痛耐受性、应对能力、心理健康症状、生活质量的差异[10]。以往研究显示[11][12][13],癌症患者希望水平与生活质量为正相关,希望水平越高,生活质量越好。

此外,吴丹等人研究显示,食管癌术后患者的疾病认知与希望呈显著相关,疾病感知良好的患者,其希望水平较高[14]。李艳艳等人对血液透析病人研究显示,血透病人的疾病感知与希望水平呈负相关[15]。另一项研究显示,抑郁症患者疾病认知与希望($r = -0.57, P < 0.01$)呈负相关,患者对疾病的不良感知会降低希望水平[16]。

综上所述,病人的疾病感知与生活质量、希望与生活质量、疾病感知与希望存在一定的相关性,但关于恶性血液病患者疾病感知、希望、生活质量三者之间关系的研究鲜有报道。基于此,本研究以恶性血液病患者为研究对象,探讨疾病感知、希望及生活质量之间的关系,以期为提高 HMs 患者生活质量提供理论依据。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

本研究为横断面研究;采用方便抽样法,选取 2023 年 2 月~2023 年 5 月在山东济南某三级甲等医院血液科住院的恶性血液病患者。纳入标准:根据《血液病诊断及疗效标准》[17]确诊为恶性血液病的住院患者;年龄 ≥ 18 周岁。排除标准:有精神疾病、意识障碍的患者;有严重心脏疾病、肾脏疾病、肝脏疾病的急危重患者;因其他原因无法配合患者。该研究符合《赫尔辛基宣言》要求,所有研究对象均知情同意。根据上述纳排标准,本研究共发放问卷 231 份,回收有效问卷 220 份,有效回收率为 95.24%。

2.2. 研究方法

2.2.1. 患者一般资料量表

自编一般社会人口学以及疾病相关资料问卷,主要包括年龄、性别、文化程度、职业、婚姻状况、居住地、疾病诊断、病程、是否共病等。

2.2.2. 简化版疾病感知问卷(The Brief Ill Perception Questionnaire, BIPQ)

BIPQ 是由 Broadbent 等人[18]在 2006 年修订疾病感知问卷基础上并进行简化,制定了简化版疾病感知问卷。该量表旨在快速评估患者对自己所患疾病的感知,由 9 个条目组成,其中第 9 条目为开放性问题,主要是调查患者疾病产生的病因。1~8 条目的得分为 0 分到 10 分,总分为 80 分(第 3、4 和 7 项为反向计分)。该量表得分越高,表明患者对疾病的负面感知就越严重。该量表翻译为包括中文在内的 26 种语言版本,并在多个国家使用,具有良好的心理学测评特性[19]。在该项研究中,该量表的 Cronbach's α 系数为 0.737。

2.2.3. Herth 希望量表(Herth Hope Index, HHI)

Herth 希望量表[20]由 Herth 于 1992 年编制,赵海平等人[21]进行翻译。该量表共有 12 个条目,三个维度:① 对现实和未来的积极态度(Temporality and Future)如快乐、自信、勇气;② 采取积极的行动(Positive Readiness and Expectancy)如主动学习疾病知识、遵从医嘱、寻求帮助;③ 与他人保持亲密的关系(Interconnectedness)如关心他人、与他人分享内心的感受[21]。Herth 希望量表每条目从非常反对、反对、

同意到非常同意，采用 1~4 四级评分，总分为 12~48 分。其中 12~23 分者为低水平；24~35 分者定义为中等水平；36~48 分为高水平。在该项研究中，该量表的 Cronbach's α 系数为 0.842。

2.2.4. 生活质量量表

本研究采用癌症质量功能评价系统共性模块(Functional Assessment of Cancer Therapy Generic Scale, FACT-G)来评估患者的生活质量。FACT-G 由美国 Cella DF [22]等研制，该量表具有良好的信效度。中文版由 Yu CL [23]等汉化而来，该量表主要评估患者在过去一周内的真实感受。量表共 28 个条目，包括身体状况、社会/家庭状况、情绪状况和功能状况 4 个维度，计分方式为 0~4 分的 5 级评分，其中正向计分的条目直接计 0~4 分，逆向条目反向计分，总分为各条目得分之和，总分在 0~108 分之间，总分越高表明患者生存质量越好，总分 ≤ 60 分为生存质量较差，61~70 分为中等，71~80 分为良好，81~108 分为非常好。在该项研究中，该量表的 Cronbach's α 系数为 0.901。

2.2.5. 统计学方法

采用 SPSS 22.0 和 AMOS 23.0 进行统计分析，计量资料采用“均数 \pm 标准差”表示，计数资料采用频数、百分率描述，相关性采用 Pearson 相关进行分析；用 AMOS23.0 建立以疾病感知为自变量，以希望为中介变量，以生活质量为因变量的结构方程模型，对恶性血液病患者的疾病感知、希望和生活质量进行路径分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ ， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 恶性血液病化疗患者一般资料结果

被调查的 220 例患者平均年龄(50.62 ± 15.43)岁，男性 117 例(53.2%)，女性 103 例(46.8%)。220 例患者中，淋巴瘤患者 82 例(37.3%)、白血病患者 80 例(36.3%)、多发性骨髓瘤患者 37 例(16.8%)、骨髓增生异常综合征患者 21 例(9.5%)。被调查患者中，58.2%为新确诊患者(病程在 3 个月以内)，多数患者处于治疗阶段，带病生存 1 年以上者占 10.9%。多数患者均接受化疗，部分淋巴瘤患者根据情况会辅以靶向治疗。

3.2. 恶性血液病化疗患者疾病感知、希望以及生活质量得分情况

恶性血液病化疗患者疾病感知得分为 50.44 ± 8.22 ，患者希望水平得分为 35.41 ± 5.04 ，生活质量得分为 59.95 ± 14.06 。各变量以及分维度得分详见表 1。

Table 1. Scores of illness perception, hope and quality of life in patients with hematological malignancies undergoing chemotherapy

表 1. 恶性血液病化疗患者疾病感知、希望以及生活质量得分情况

项目	最小值(M)	最大值(X)	平均值	标准差
疾病感知	26.00	75.00	50.44	8.22
希望	25.00	47.00	35.41	5.04
T	7.00	15.00	11.25	1.96
P	8.00	16.00	11.80	2.00
I	8.00	16.00	12.36	1.53
生活质量总分	28.00	95.00	59.95	14.06
生理状况	1.00	28.00	15.83	5.76
社会/家庭状况	7.00	24.00	16.04	3.11
情感状况	7.00	24.00	14.89	3.72
功能状况	3.00	24.00	13.20	5.32

注：T：对现实和未来的积极态度；P：采取积极的行动；I：与他人保持亲密的关系。

3.3. 恶性血液病化疗患者疾病感知、希望以及生活质量相关性分析

恶性血液病化疗患者疾病感知与希望水平负相关，疾病感知与生活质量负相关，希望水平与生活质量正相关。各变量之间的相关性详见表 2。

Table 2. Correlation of illness perception, hope and quality of life in patients with hematological malignancies undergoing chemotherapy

表 2. 恶性血液病化疗患者疾病感知、希望以及生活质量相关性

	疾病感知	希望	T	P	I	生活质量	生理状况	社会/家庭状况	情感状况	功能状况
疾病感知	1									
希望	-0.676**	1								
T	-0.662**	0.918**	1							
P	-0.606**	0.944**	0.798**	1						
I	-0.587**	0.887**	0.703**	0.781**	1					
生活质量	-0.750**	0.671**	0.660**	0.614**	0.565**	1				
生理状况	-0.614**	0.447**	0.428**	0.415**	0.384**	0.839**	1			
社会/家庭状况	-0.516**	0.564**	0.536**	0.564**	0.436**	0.564**	0.211**	1		
情感状况	-0.523**	0.460**	0.469**	0.416**	0.373**	0.819**	0.693**	0.326**	1	
功能状况	-0.649**	0.637**	0.639**	0.551**	0.560**	0.831**	0.524**	0.447**	0.521**	1

注：**：P < 0.01。

3.4. 希望在疾病感知与生活质量间的中介作用分析

以疾病感知为自变量、生活质量为因变量、希望为中介变量建立中介模型，经模型修正后最终形成图 1 的模型。模型拟合结果显示，得到 $\chi^2/df = 1.990$ ，各拟合指数显示详见表 3，说明假设模型的拟合度较好，假设模型成立。为进一步验证中介效应的显著性，采用 Bootstrap 法对中介效应进行检验，从原始数据重复取样 2000 次，计算 95% 的置信区间，直接效应与间接效应置信区间不包括 0，说明此中介效应显著。可见，希望在疾病感知对生活质量的预测中起部分中介作用，具体效应关系为：疾病感知直接负向预测生活质量，其标准化路径系数(c 路径)为 0.425；疾病感知负向预测希望水平，其标准化路径系数(a 路径)为 0.715；希望水平正向预测生活质量，其标准化路径系数(b 路径)为 0.585；以希望为中介变量间接负向预测生活质量，中介效应 a*b 为-0.420；疾病感知对于生活质量总效应 C 为-0.845，中介效应 a*b 占总效应 C 的 49.7%。详见表 4、表 5、图 1。

Table 3. Table of overall goodness-of-fit indicators for the mediation model

表 3. 中介模型整体拟合优度指标表

拟合指数	χ^2/df	NFI	RFI	IFI	TLI	CFI	RMSEA
评价标准	<3	>0.90	>0.90	>0.90	>0.90	>0.90	<0.08
结果值	1.990	0.975	0.951	0.988	0.975	0.987	0.067

Table 4. Path coefficients of the mediation model with illness perception as an independent variable
表 4. 疾病感知为自变量的中介模型的路径系数

因变量	自变量	路径	标准化路径系数	SE	P
希望	疾病感知	a	-0.715	0.036	0.001
生活质量	希望	b	0.585	0.079	0.001
生活质量	疾病感知	c	-0.425	0.079	0.002

Table 5. Tests for the significance of mediating effects
表 5. 中介效应显著性检验

路径	效应	Bootstrap 检验分析结果		P	95% BC 置信区间	
		均值 M	标准误 SE		下限	上限
C	总效应	-0.845	0.042	0.001	-0.909	-0.774
c	直接效应	-0.425	0.028	0.001	-0.429	-0.261
a*b	间接效应	-0.420	0.04	0.001	-0.550	-0.316

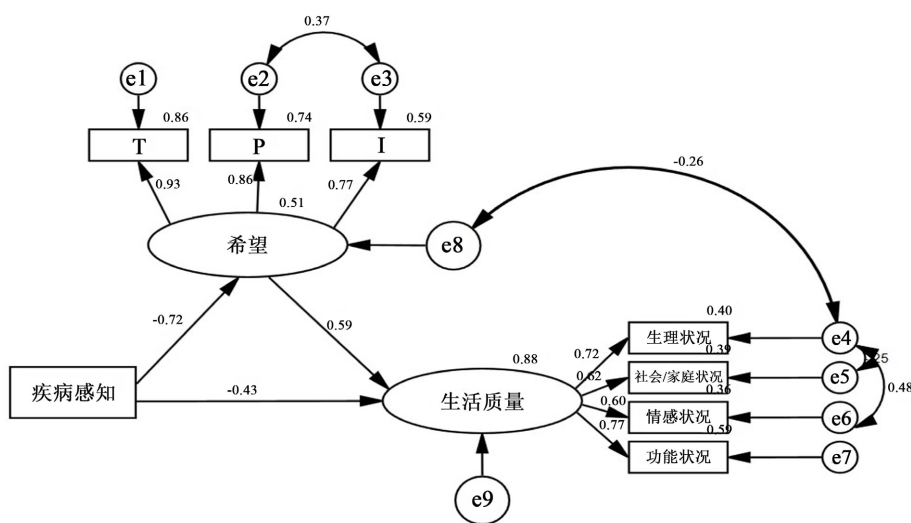


Figure 1. Model of the mediating effect of hope on the relationship between illness perception and quality of life

图 1. 希望在疾病感知及生活质量间的中介作用模型

4. 讨论

本研究结果显示，恶性血液病患者疾病感知与生活质量负相关，这与多项研究结果一致[24] [25] [26]。恶性血液病患者负性疾病感知越高，生活质量越差。患者对医护所提供的疾病治疗信息的满意程度能够影响疾病感知水平。如果医护提供的信息不充分，会降低患者的疾病感知水平。因此，医护人员应当首先做到耐心解答患者的疑惑，站在患者的角度，引导患者对疾病治疗建立科学的认识和积极的态度；由于医护工作繁重，可以制作简洁易懂的疾病治疗科普手册供患者及家属阅读，能够达到事半功倍的效果。

本研究结果显示，希望在恶性血液病患者疾病感知与生活质量间发挥着中介效应，说明疾病感知不仅直接作用于生活质量，也可通过希望间接作用于生活质量。一项研究结果显示，不良的疾病感知会降低患者的希望水平，使患者更倾向采用消极的应对方式；而正确的疾病认知可以提高自我管理水平，能

增加治疗依从性,促进患者积极寻求有效的治疗方案[16]。本研究与一项食管癌患者的相关研究结果一致,患者的希望水平越高,其生活质量相对越好[27]。希望水平较低的患者易消极地应对疾病,对治疗失去信心,自身疾病症状加重,进而又加重其焦虑抑郁等负性情绪,形成恶性循环,严重影响了患者的生活质量。

5. 结论

综上所述,恶性血液病患者疾病感知水平较高,希望水平处于中等水平,生活质量有待于进一步提高,本研究证实了疾病感知不仅直接作用于生活质量,也可通过希望间接作用于生活质量。在临床工作中,医务人员要积极解答患者的相关问题,答疑解惑,并做好相关疾病的健康教育,以减少患者的负性疾病感知。同时,从积极心理学的视角出发,医务人员采取积极的措施,提高患者的希望水平,可增加患者的依从性,提高患者的疾病应对。总之,医务人员通过减少患者的负性疾病感知,提高患者的希望水平,以达到提高患者生活质量的目标。

参考文献

- [1] Bouanani, N. and Asly, M. (2020) Adapted Physical Activity and Hematological Malignancies. *Pan African Medical Journal*, **37**, Article 168. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.168.26337>
- [2] Scheepers, E., Vondeling, A.M., Thielen, N., et al. (2020) Geriatric Assessment in Older Patients with a Hematologic Malignancy: A Systematic Review. *Haematologica*, **105**, 1484-1493. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.245803>
- [3] Rosenthal, A. (2022) Quality of Life and Survivorship in Lymphoma. *Current Oncology Reports*, **24**, 1113-1120. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01283-3>
- [4] Abu, S.L., Malak, M., Subih, M., et al. (2020) Quality of Life, Care Needs, and Information Needs among Patients Diagnosed with Cancer during Their Treatment Phase. *Psychology, Health & Medicine*, **25**, 252-258. <https://doi.org/10.1080/13548506.2019.1699660>
- [5] Inden, A., Tsukahara, T., Tachibana, E., et al. (2022) Effect of Early Nutritional Support on Quality of Life by EORTC QLQ-C30 in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood Cell Therapy*, **5**, 107-115. <https://doi.org/10.31547/bct-2022-007>
- [6] 祝宾华, 顾浩, 崔鹤. 肺癌放疗患者疾病感知与生活质量的的相关分析[J]. 中华现代护理杂志, 2018, 24(26): 3179-3181.
- [7] 谭晓娟, 杨卫霞, 徐利明, 等. 头颈部肿瘤放疗患者疾病感知与生活质量的的相关性分析[J]. 天津护理, 2019, 27(4): 401-404.
- [8] 马纯华, 史学敏. 乳腺癌病人疾病感知的研究进展[J]. 全科护理, 2022, 20(26): 3642-3646.
- [9] Snyder, C.R. (2002) Hope Theory: Rainbows in the Mind. *Psychological Inquiry*, **13**, 249-275. https://doi.org/10.1207/S15327965PLI1304_01
- [10] Corn, B.W., Feldman, D.B. and Wexler, I. (2020) The Science of Hope. *Lancet Oncology*, **21**, E452-E459. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30210-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30210-2)
- [11] Zhang, Y., Cui, C., Wang, Y., et al. (2020) Effects of Stigma, Hope and Social Support on Quality of Life among Chinese Patients Diagnosed with Oral Cancer: A Cross-Sectional Study. *Health and Quality of Life Outcomes*, **18**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01353-9>
- [12] Shahvand, T. and Sarafraz, M.R. (2021) Investigating the Mediatory Role of Hope and Shame in the Relationship between Caregiver Burden and Quality of Life of Patients with Cancer. *South Asian Journal of Cancer*, **9**, 174-179. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1723109>
- [13] Li, Y., Ni, N., Zhou, Z., et al. (2021) Hope and Symptom Burden of Women with Breast Cancer Undergoing Chemotherapy: A Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Nursing*, **30**, 2293-2300. <https://doi.org/10.1111/jocn.15759>
- [14] 吴丹, 仲继红. 食管癌术后患者希望水平与焦虑抑郁及疾病认知的相关性研究[J]. 心理月刊, 2021, 16(23): 125-127.
- [15] 李艳艳, 单岩, 杜理平, 等. 希望水平及应对方式对血液透析病人疾病感知的影响[J]. 护理研究, 2019, 33(16): 2741-2744.
- [16] 王丽婷, 李强, 魏晓薇, 等. 抑郁症患者疾病认知与自我护理的关系: 希望和应对方式的中介作用[J]. 中国临床心理学杂志, 2021, 29(4): 744-747.
- [17] 沈悌, 等. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 2018.

-
- [18] Broadbent, E., Petrie, K.J., Main, J., *et al.* (2006) The Brief Illness Perception Questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*, **60**, 631-637. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.10.020>
- [19] Broadbent, E., Wilkes, C., Koschwanetz, H., *et al.* (2015) A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Illness Perception Questionnaire. *Psychology & Health*, **30**, 1361-1385. <https://doi.org/10.1080/08870446.2015.1070851>
- [20] Herth, K. (1992) Abbreviated Instrument to Measure Hope: Development and Psychometric Evaluation. *Journal of Advanced Nursing*, **17**, 1251-1259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.1992.tb01843.x>
- [21] 赵海平, 王健. 血液透析患者的社会支持和希望[J]. 中华护理杂志, 2000, 35(5): 306-308.
- [22] Cella, D.F., Tulsky, D.S., Gray, G., *et al.* (1993) The Functional Assessment of Cancer Therapy Scale: Development and Validation of the General Measure. *Journal of Clinical Oncology*, **11**, 570-579. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.3.570>
- [23] Clara, L.M., Fielding, R., Cecelia, L.W., *et al.* (2000) Measuring Quality of Life of Chinese Cancer Patients: A Validation of the Chinese Version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) Scale. *Cancer*, **88**, 1715-1727. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000401\)88:7<1715::AID-CNCR28>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000401)88:7<1715::AID-CNCR28>3.0.CO;2-K)
- [24] 王效, 谢娟, 王国庆, 等. 宫颈癌患者术前疾病感知与术后近期生存质量的相关性分析[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(3): 12-15.
- [25] 吴娱, 陈鑫, 谢云. 头颈部肿瘤放疗患者疾病感知与生活质量的的相关性调查[J]. 海军医学杂志, 2022, 43(8): 847-851.
- [26] 雷秀红, 谭玲玲, 郑雅, 等. 鼻咽癌放化疗患者疾病感知与生活质量现状及相关性分析[J]. 中外医学研究, 2021, 19(12): 177-180.
- [27] 曹冰莹, 那建华, 龚丽, 等. 老年食管癌患者希望水平与生活质量的的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(10): 2531-2533.