

针灸干预癌因性疲乏基础及临床研究进展

严一成^{1,2} 周庆辉²

(1 上海中医药大学, 上海, 201203; 2 第二军医大学长海医院中医系, 上海, 200433)

摘要 癌因性疲乏是中晚期肿瘤患者最为困扰的症状之一, 并且严重影响患者的机体功能和生活质量。针灸疗法安全有效, 不良反应少, 简便易行, 近年来针灸在癌因性疲乏领域的应用逐步受到关注。本文通过收集和整理维普、知网、万方、PubMed 和 Cochrane Library 等国内外数据库中的相关文献, 综述了近 10 年来国内外运用针灸干预癌因性疲乏基础及临床研究进展, 客观评价针灸治疗的有效性, 并初步分析其可能的作用机制; 同时指出研究中存在的相关问题, 有待进一步规范与研究。

关键词 针灸疗法; 癌因性疲乏; 综述

Progress in Basic and Clinical Research of Acupuncture and Moxibustion for Cancer-Related Fatigue

Yan Yicheng^{1,2}, Zhou Qinghui²

(1 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Changhai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract Cancer-related fatigue is one of the most distressing symptoms which affects the functional status and quality of life of cancer patients in late stage. Acupuncture and moxibustion gain popularity in the management of cancer-related fatigue for its effective treatment with little side effect. By retrieving relevant medical literatures from VIP, CNKI, Wan Fang, PubMed and Cochrane Library databases, the article reviewed progress in basic and clinical research of acupuncture and moxibustion for cancer-related fatigue over the past decades and evaluated its efficacy. Meanwhile, this article also analyzed its potential mechanisms and pointed out the existing problems in the previous research, which needs further research and application.

Key Words Acupuncture and moxibustion; Cancer-Related Fatigue; Review

中图分类号: R245.3; R273 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.053

疲乏是中晚期肿瘤患者最常见的症状之一。2000 年美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 将癌因性疲乏 (Cancer-Related Fatigue, CRF) 定义为一种由癌症或癌症治疗引起的、扰乱机体正常功能的、持续存在的主观感觉^[1], 并且严重影响肿瘤患者的机体功能和生活质量。尽管 CRF 的发生率因肿瘤类型的不同而各有所异, 但却有超过 40% 经过明确诊断, 90% 接受放疗以及 80% 接受化疗的肿瘤患者容易出现明显的疲乏^[2]。目前癌因性疲乏的发病机制尚不明确, 一般认为是由生理 (贫血、肿瘤治疗、肿瘤负荷、恶病质等) 及社会心理 (抑郁、焦虑、睡眠紊乱) 等多重因素影响所致^[3]。针对 CRF 的药物治疗主要包括精神类兴奋药、促红细胞生成素以及抗抑郁药等^[4], 而非药物干预手段主要涵盖运动及心理干预、纠正睡眠紊乱及营养指导等^[5]。传统中医药在改善疲乏方面有其独特优势, 其中针灸治疗简便验廉, 绿色安

全, 不良反应少, 其在 CRF 领域的应用逐步受到关注。本文就近年来针灸干预癌因性疲乏基础及临床研究进展作一综述。

1 基础研究

1.1 血清素 血清素, 又名 5-羟色胺 (5-Hydroxytryptamine, 5-HT), 被认为在介导慢性疲乏过程中发挥重要作用^[6]。恶性肿瘤以及慢性疲劳综合征患者体内血清素水平升高^[7], 过量的血清素使脑部功能活动受到抑制, 这是基于血清素和下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能而产生的。一般认为, 针刺缓解化疗后恶心呕吐的机制在于调控 5-HT 等中枢神经递质, 而相关研究指出针刺后机体血清素水平发生变化^[8], 这可能是针刺缓解 CRF 的作用机制之一。

1.2 细胞因子 细胞因子是由细胞分泌的具有生物学活性的小分子蛋白质的统称。在肿瘤生长的微环境中存在多种促炎性细胞因子, 如白细胞介素 (Interleukin, IL) 和肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis

作者简介: 严一成 (1989.10—), 男, 2013 级针灸推拿专业硕士研究生, 研究方向: 针灸干预癌因性疲乏临床与基础研究, E-mail: cheng3332004@126.com

通信作者: 周庆辉 (1965.09—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 腕踝针镇痛临床与基础研究, E-mail: qinghui2016@163.com

Factor α , TNF- α) 等。这些细胞因子通过直接作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴或通过诱发贫血、抑郁、厌食等介导 CRF 的产生^[9]。针刺可以调节体内细胞因子如 IL-2、IL-4、IL-6、TNF- α 等的合成、分泌及其生物学活性^[10],从而缓解 CRF。而艾灸对穴位表面直接或间接的热刺激也有助于减少氧化应激并提升其免疫抑制状态^[11],这可能与艾灸上调脑皮质 IL-1 β 、IL-2 mRNA,而下调 IL-6 mRNA 表达有关^[12-13]。艾灸还可以明显提高 CD3⁺、CD4⁺的转化率,激活机体免疫系统,提高免疫应答水平,从而增强免疫功能^[14]。以上效应可能是艾灸缓解 CRF 的潜在作用机制。

1.3 神经递质 肿瘤本身及其治疗可引起外周释放神经活性物质,从而激发迷走传入神经,导致机体骨骼肌活动受到抑制而产生疲乏感^[15]。穴位按摩可通过释放神经递质,在神经元周围传递信号或直接激活 HPA 轴来调控机体免疫功能^[16];与此同时,穴位按摩也可促进脑神经递质、内啡肽以及其他影响神经系统化学物质的释放,从而缓解疲乏等不适症状^[17]。

2 临床应用

2.1 针刺疗法 针刺在治疗中晚期恶性肿瘤并发症,特别是针对癌痛及化疗后恶心呕吐等方面有着良好疗效^[18]。针刺治疗有助于提升患者的生活质量,并减少 CRF 的诱因^[19],如睡眠紊乱、抑郁、焦虑等。自从 Vicker^[20]发表了第一篇针刺干预 CRF 的研究论文以后,针刺治疗的有效性成为国内外研究的热点。Balk 等^[21]论证了针刺干预放疗后 CRF 的有效性。27 例乳腺癌及子宫内膜癌患者接受每周 1~2 次的针刺或假针刺干预,选穴包括太溪、三阴交、合谷、足三里、气海,采用慢性病治疗功能评估-疲劳量表 (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) 进行评价。结果:尽管针刺与假针刺均有助于缓解癌性疲乏,改善抑郁状态并提高患者生活质量,但组间比较并无统计学意义 ($P > 0.05$)。Johnson 等^[22]对 13 例乳腺癌术后 CRF 患者运用针刺配合护理宣教,取合谷、三阴交、足三里、太溪穴进行为期 8 周的治疗,对照组则采用常规护理宣教。结果发现针刺配合护理宣教可以显著改善患者简易疲乏量表 (Brief Fatigue Inventory, BFI) 评分。作者指出这项研究需要更多的样本以得到更可靠的结论。Molassiotis 等^[23]则在此基础上开展了一项多中心、大样本临床研究。302 例乳腺癌患者被随机分为针刺配合护理宣教组与常规护理组。治

疗组接受每周 1 次,持续 6 周的针刺治疗,对照组则接受常规护理宣教。结果显示治疗组的疲乏、情绪以及生活质量评分均优于对照组 ($P < 0.001$),提示针刺可能有助于缓解 CRF 并提升患者的生活质量。Smith 等^[24]比较了针刺、假针刺以及等待对照组干预 CRF 的疗效差异。研究共纳入 30 例乳腺癌术后出现疲乏的患者,对其施行 6 个疗程持续 8 周的针刺治疗。结果显示,比较假针刺组与等待对照组而言,2 周后针刺组患者的疲乏得到明显缓解 ($P = 0.05$),6 周后针刺组各项生活质量评分也有明显提升 ($P < 0.01$)。

2.2 艾灸疗法 艾灸也常被用于中晚期恶性肿瘤的姑息治疗^[25]。癌因性疲乏在传统医学中可归为“虚劳”范畴。根据“虚则补之,损则益之,劳则温之”的治疗法则,艾灸是驱散疲乏、恢复元气、调动和增强机体抗癌能力最有效的手段之一。聂斌等^[26]选择阳虚型 CRF 患者 75 例,随机分为扶阳火艾灸组、单纯火疗组及常规对照组。结果证实 3 组治疗方案在改善疲乏、生活质量、中医证候方面均有效;扶阳组疗效优于单纯火疗组及常规对照组 ($P < 0.01$)。覃霄燕等^[27]针对晚期肿瘤出现 CRF 的患者运用艾条温和灸任督二脉、足阳明胃经诸穴,以 20 天为 1 个疗程,并以常规对症支持治疗作对照。结果显示治疗组中有 75% 的患者疲乏得到缓解,生活质量也得以有效提升,而对照组中仅有 36% 的患者症状有所改善 ($P < 0.05$)。杨吉利等^[28]将 180 例晚期肿瘤患者随机分为对照组、艾灸组以及艾灸配合中药组,采用 Piper 疲乏量表进行评估。作者指出艾灸以及艾灸联合中药可以明显提高患者的生活质量,改善疲乏状态 ($P < 0.05$),对于提升患者 T 淋巴细胞亚群百分率也有明显作用,并且艾灸联合中药注射剂疗效更为显著。李静等^[29]探讨了艾灸关元穴对 III/IV 期乳腺癌患者 CRF 的干预作用。艾灸 4 周时患者疲劳评分开始降低,8 周时疲劳状态得到持续改善,患者单核细胞计数也在艾灸 4 周后显著提升。作者认为艾灸干预 CRF 的作用机制可能与其对免疫状态的调节有关。

2.3 穴位按摩 穴位按摩简便易行,不良反应少,更容易为患者接受;并且有助于改善中晚期肿瘤患者的睡眠质量及抑郁状态,减少 CRF 的诱发因素^[30]。Zick 等^[31]论证了高频按摩、低频按摩或放松式穴位按摩对中重度 CRF 患者的不同影响。放松式穴位按摩组选用三阴交、神门、太冲、安眠、印堂穴;而低频和低频组则选用中脘、合谷、足三里、太

溪、神门、太冲、安眠、四神聪、印堂穴。以 12 周为 1 个疗程,以 BFI 量表作为主要评价指标。结果显示 3 组患者治疗前后 BFI 评分有明显差异,而放松式穴位按摩疗效尤为显著。Molassiotis 等^[32]则比较了不同针刺方法干预 CRF 的疗效差异。47 名化疗后 CRF 患者被随机分为针刺组、指压组及假指压对照组。针刺组接受为期 2 周共 6 次针灸治疗,取穴为合谷、三阴交及足三里,而其余 2 组则接受培训,每天自行对指定穴位进行按摩,采用多维疲乏量表(Multidimensional Fatigue Inventory, MFI)在治疗前后评价疗效。结果:针刺及穴位按摩可显著改善患者 MFI 评分(分别为 36% 和 19%),甚至在治疗结束 2 周后评分也有提升,针刺较指压及假指压更为有效。

2.4 耳穴贴压 耳者,宗脉之所聚也^[33]。手足三阴三阳经皆上循于耳或别络于耳,刺激耳穴有助于激发经络感传,调节脏腑功能,从而使机体趋向平衡。耳穴可通过调节神经体液内分泌系统,缓解慢性疲劳^[34]。余兰芳等^[35]将 80 例乳腺癌术后化疗出现 CRF 的患者随机分为 2 组。对照组实施常规护理,观察组在此基础上选取耳穴肝、脾、胃、神门、内分泌为主穴进行贴压,15 天后以 BFI 量表及生活质量问卷加以评价。结果证实观察组患者的疲乏程度低于对照组,各项生活质量评分也优于对照组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。刘琼等^[36]将 72 例卵巢癌化疗后 CRF 患者随机分为 2 组,对照组接受常规护理宣教,观察组在此基础上给予耳穴贴压及有氧运动干预,运用 BFI 量表及 Spitzer 生活质量指数进行评价。结果显示干预后观察组疲乏程度显著轻于对照组,生活质量评分显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2.5 经皮穴位电刺激 经穴电刺激(Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation, TEAS)在疲劳的康复治疗上具有一定应用价值^[37]。孙秋子^[38]采用 TEAS 干预消化道肿瘤患者 CRF,通过 Piper 疲乏量表评定疗效。结果显示观察组躯体疲乏和行为疲乏维度在治疗前后进行比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

癌因性疲乏是一种痛苦的、持续的、主观的乏力感,并且容易引发患者机体和心理一系列变化。针灸干预 CRF 易为患者接受,不良反应少,应用前景广阔。通过对已有文献的初步回顾分析,尚不足以得出可靠的结论,有待进一步深入研究。针灸干预 CRF 的作用机制仍不明确。目前学术界一般认为可

能与其下调炎症反应因子表达以及提高 T 淋巴细胞百分比有关^[39],也有学者指出这可能与针灸的安慰剂效应有关^[40]。

尽管国内外研究大多证实了针灸干预 CRF 的良好疗效,我们也必须清楚地认识到研究过程中仍然存在着不少问题。首先,有不少随机对照研究样本量偏少,方法学质量不高,很难得出可靠的结论。其次,由于疲乏本身就是一种主观症状,很难用客观的评价指标准确地反映患者的疲乏程度。目前国际上通用的疲乏评估量表也容易受到患者对疗效的预期以及对治疗方式有所偏好的影响,对于患者生活质量的评估也存在同样的问题。再者,针对 CRF 的研究容易受到患者自身因素及病情的影响,基线资料不一致会在很大程度上增加研究结果的偏倚风险。而大部分国内研究未能公开相应的基线资料,合理地进行随机分组并对盲法进行具体描述,这很有可能影响疗效评价的准确性。此外,有关针灸治疗的不良反应事件也鲜有报道,这并不代表针灸干预 CRF 就是安全有效的。最后,值得注意的是,目前针对 CRF 的相关研究在国内尚处于起步阶段,国外研究也则主要围绕针刺和穴位按摩展开,有关 CRF 的作用机制研究更是相对滞后,由此制约了针灸干预 CRF 的临床应用。

针对以上问题,今后的研究应从以下几个方面加以改进:1)临床研究应着力于加大样本量,提高方法学质量,参照《针灸临床研究规范》^[41]加强多中心、前瞻性、随机对照临床研究;2)论文撰写方面也应参考《针刺临床试验干预措施报告标准修订版:CONSORT 声明的扩展》^[42-43],切实提高国内临床研究报道质量;3)由于现行的疲乏评估量表很难排除患者主观因素的影响,在临床研究中设立盲法是有必要的。而有关艾灸的安慰剂对照组设置始终是该领域研究的瓶颈问题,目前已有国外学者对假艾灸装置进行了前期探索^[44],值得借鉴应用;4)对于针灸干预 CRF 的安全性评价也不容忽视;5)应重视临床试验与基础研究相结合。

参考文献

- [1] Mock V, Atkinson A, Barsevick A, et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue[J]. Oncology, 2000, 14(11): 151-161.
- [2] Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, et al. Cancer-related fatigue: the scale of the problem[J]. Oncologist, 2007, 12 Suppl 1: 4-10.
- [3] Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, et al. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults[J]. Lancet, 2003, 362(9384): 640-650.

- [4] Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(7): CD006704.
- [5] Wanchai A, Armer JM, Stewart BR. Nonpharmacologic supportive strategies to promote quality of life in patients experiencing cancer-related fatigue: a systematic review[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2011, 15(2): 203-214.
- [6] Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia[J]. *Psychol Med*, 2001, 31(8): 1331-1345.
- [7] Feldman JM, Davis JA. Radioenzymatic assay of platelet serotonin, dopamine and norepinephrine in subjects with normal and increased serotonin production[J]. *Clin Chim Acta*, 1981, 109(3): 275-283.
- [8] Sprott H, Franke S, Kluge H, et al. Pain treatment of fibromyalgia by acupuncture[J]. *Rheumatol Int*, 1998, 18(1): 35-36.
- [9] Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue[J]. *Cancer*, 2001, 92(6 Suppl): 1684-1688.
- [10] 郭义. 实验针灸学[M]. 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 318-319.
- [11] Kim JI, Choi JY, Lee H, et al. Moxibustion for hypertension: a systematic review[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2010, 10: 33.
- [12] 华金双, 李丽萍, 朱现民. 艾灸对脑缺血大鼠 SOD 与 MDA 的影响[J]. *中医杂志*, 2008, 28(4): 282-292.
- [13] 裴建, 魏海, 刘志丹, 等. 艾灸“大椎”对荷瘤小鼠脑皮质白介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-6 mRNA 及蛋白表达的影响[J]. *针刺研究*, 2010, 35(4): 243-249.
- [14] 唐照亮, 宋小鸽, 李俊, 等. 艾灸抗炎免疫作用的实验观察与分析[J]. *针刺研究*, 1996, 21(2): 67-70.
- [15] Barsevick A, Frost M, Zwiderman A, et al. I'm so tired: biological and genetic mechanisms of cancer-related fatigue[J]. *Qual Life Res*, 2010, 19(10): 1419-27.
- [16] Kaptchuk TJ. Acupuncture: theory, efficacy, and practice[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 136(5): 374-83.
- [17] Deering BM, Fullen B, Egan C, et al. Acupuncture as an adjunct to pulmonary rehabilitation[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2011, 31(6): 392-399.
- [18] Lu W, Rosenthal DS. Acupuncture for cancer pain and related symptoms[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2013, 17(3): 321.
- [19] 米登海. 癌因性疲乏[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 147-148.
- [20] Vickers AJ, Straus DJ, Fearon B, et al. Acupuncture for postchemotherapy fatigue: a phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1731-1735.
- [21] Balk J, Day R, Rosenzweig M, et al. Pilot, randomized, modified, double-blind, placebo-controlled trial of acupuncture for cancer-related fatigue[J]. *J Soc Integr Oncol*, 2009, 7(1): 4-11.
- [22] Johnston MF, Hays RD, Subramanian SK, et al. Patient education integrated with acupuncture for relief of cancer-related fatigue randomized controlled feasibility study[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2011, 11: 49.
- [23] Molassiotis A, Bardy J, Finnegan-John J, et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36): 4470-4476.
- [24] Smith C, Carmady B, Thornton C, et al. The effect of acupuncture on post-cancer fatigue and well-being for women recovering from breast cancer: a pilot randomised controlled trial[J]. *Acupunct Med*, 2013, 31(1): 9-15.
- [25] 蒯乐, 陈颢, 杨华元. 癌症疼痛的针灸治疗现状与展望[J]. *中西医结合学报*, 2008, 6(2): 197-202.
- [26] 聂斌, 李志明, 钟旭敏, 等. 扶阳火艾灸治疗阳虚型癌因性疲乏临床观察[J]. *上海针灸杂志*, 2015, 34(6): 527-530.
- [27] 覃霄燕, 刘展华. 腹背温灸法治疗晚期癌症患者癌因性疲乏的临床研究[J]. *中医学报*, 2012, 27(3): 273-274.
- [28] 杨吉利, 于蕾, 徐蕾, 等. 艾灸治疗老年晚期肿瘤患者癌因性疲乏的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(20): 4408-4410.
- [29] 李静, 陈军. 艾灸干预晚期乳腺癌患者癌因性疲劳的临床研究[J]. *中医临床研究*, 2013, 5(22): 1-4.
- [30] Cho YC, Tsay SL. The effect of acupressure with massage on fatigue and depression in patients with end-stage renal disease[J]. *J Nurs Res*, 2004, 12(1): 51-59.
- [31] Zick SM, Alrawi S, Merel G, et al. Relaxation acupressure reduces persistent cancer-related fatigue[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 1-4.
- [32] Molassiotis A, Sylt P, Diggins H. The management of cancer-related fatigue after chemotherapy with acupuncture and acupressure: a randomised controlled trial[J]. *Complement Ther Med*, 2007, 15(4): 228-237.
- [33] 灵枢·口问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 67-69.
- [34] 刘占宝. 按压耳穴治疗慢性疲劳综合征 32 例[J]. *中国针灸*, 2007, 27: 79.
- [35] 余兰芳, 郑素华, 陶玲. 耳穴贴压缓解乳腺癌术后化疗患者癌因性疲乏的研究[J]. *全科护理*, 2012, 10(29): 2689-2691.
- [36] 刘琼, 刘向阳, 涂敏. 有氧运动联合耳穴指压对卵巢癌化疗患者癌因性疲乏的影响[J]. *护理学杂志*, 2013, 28(15): 44-45.
- [37] 宋莉, 刘慧, 王泉云. 经皮神经电刺激(TENS)的研究新进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2006, 12(5): 300-302.
- [38] 孙秋子. 简易式经皮穴位电刺激缓解肿瘤患者癌因性疲乏的效果[J]. *中华现代护理杂志*, 2011, 17(29): 3486-3488.
- [39] Stone JA, Johnstone PA. Mechanisms of action for acupuncture in the oncology setting[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2010, 11(3-4): 118-127.
- [40] Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, et al. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(19): 1444-1453.
- [41] 杜巍, 庄鼎, 刘炜宏. 针灸临床研究规范[J]. *中国针灸*, 1998, 18(8): 699-700.
- [42] Hugh MP, Douglas GA, Richard H, 等. 针刺临床试验干预措施报告标准修订版: CONSORT 声明的扩展[J]. *中西医结合学报*, 2010, 8(9): 804-817.
- [43] Hugh MP, 李霄茜, 周庆辉, 等. 更好的报道针刺临床试验中的干预措施[J]. *中西医结合学报*, 2010, 8(9): 801-803.
- [44] Zhao B, Wang X, Lin Z, et al. A novel sham moxibustion device: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Complement Ther Med*, 2006, 14(1): 53-60, 61.