

艾灸干预晚期乳腺癌患者癌因性疲劳的临床研究

Moxibustion intervention in advanced breast cancer Patients with cancer-related fatigue in clinical research

李 静¹ 陈 军²

(1. 海军总医院中医科, 北京 海淀, 100048;

2. 陕西中医学院针灸推拿系, 陕西 西安, 712046)

中图分类号: 473.32

文献标识码: A

文章编号: CCAC(2013)-08-0011-05

【摘要】目的: 疲劳是肿瘤患者最常见的并发症, 乳腺癌患者经常忍受着“癌因性疲劳”(Cancer related fatigue, CRF) 并严重影响其生活质量, 探讨缓解 CRF 的有力策略将显著改善患者 CRF 指数, 本研究则是主要探索艾灸对 III/IV 乳腺癌患者 CRF 的干预作用。方法: 设计前瞻性随机对照研究设计双盲研究, 纳入 168 例乳腺癌患者随机分为艾灸组及对照组, 艾灸组予以艾条施灸关元穴位分别 2 周、4 周、8 周, 以生活质量 (KPS) 评分来评价功能状态, 简明疲劳量表 (BFI) 分析其疲劳指数, 并分析血清白蛋白及单核细胞计数的差异。结果: 本次研究共入组 168 名乳腺癌患者, 患者平均 62.61 ± 12.25 岁; 均衡分组后, 艾灸 4 周开始患者疲劳评分开始降低, 8 周时其疲劳状态持续改善 ($P < 0.05$) 并同时伴随 KPS 的改善; 两组患者的血清白蛋白无明显差异, 但是其单核细胞计数在艾灸 4 周后显著提高。结论: 艾灸可显著改善晚期乳腺癌患者的疲劳指数, 并初步分析可能通过其免疫状态的调节起作用; 我们将在随后的研究中进一步扩大研究样本及病种, 以期为中医药姑息法治疗用于 CRF 领域提供科学依据。

【关键词】 艾灸; 癌因性疲劳 CRF; 乳腺癌

【Abstract】Objection :Fatigue is one of the most common and distressing side effects of cancer and its treatment. Breast cancer Patients often suffer from cancer related fatigue which frequently imPairs their life quality. Chinese medicine is often used by Patients with chronic fatigue or chronic fatigue syndrome to manage their symPtoms. This study aimed to assess the effect of week moxa-wool moxibustion (MWM) intervention Program among Patients with stage III/IV breast cancer. Methods 168 ParticiPants were randomly assigned to either an intervention grouP or a wait list control grouP. Outcome measures included fatigue symPtoms, life quality score, cardiovascular status, and some fitness data. Results:Fatigue symPtoms and mental functioning were significantly imProved in the MWM grouP compared to control, together with their life quality imProving ($P < 0.05$). There was however a significant increase in monocytes ($P < 0.05$) after MWM 4 weeks, while no significant change in serumalbumin.Conclusion:MWM may be used as an alternative and comPlementary theraPy or rehabilitative Program for CRF of breast cancer Patients.

【Keywords】 moxibustion,; cancer-related fatigue; breast cancer

疲劳是肿瘤患者最常表述的症状之一，美国 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 将癌因性疲劳 (Cancer-related fatigue, CRF) 定义为一种与癌症或抗癌治疗有关、妨碍正常功能的、持续的主观疲倦感。我国对 CRF 的认识和研究刚刚起步，探索积极有效缓解 CRF 的方式可使得患者获得更好的治疗效果，并且显著提高生活质量。

研究表明，约 60% 的晚期乳腺癌患者存在不同程度的 CRF，并且发现这些 CRF 状态几乎要存在数月甚至伴随肿瘤患者的余生^[1]。目前，尚没有有效针对 CRF 的具体策略，一些有氧运动或是类似兴奋剂药物小规模的在部分人群中进行了尝试，其治疗效果十分局限^[2]。中医学对待肿瘤始终强调“正气”的作用，以扶正为主兼以驱邪是中医抗癌的主要策略；并且在改善患者生活质量、延长生存时间具有显著疗效^[3]。我们推测，中医诸多治疗方法都可能通过改善肿瘤患者 CRF 起作用，因此，本研究拟通过观察艾灸关元对于晚期乳腺癌患者 CRF 的干预情况，通过评价生活质量 (Karnofsky)、评分简明疲劳量表 (Brief fatigue inventory, BFI) 的差异，分析血清白蛋白以及外周血单核细胞绝对值的变化，初步探索其干预的内在机理。

1 研究方案

1.1 研究对象

选取 2011 年 11 至 2013 年 5 月在海军总医院中医科病房及门诊的乳腺癌患者共计 128 人；依据 2011 年 NCCN 指南，纳入 III/IV 期女性乳腺癌患者，其纳入标准：①女性患者，分期 III-IV；②年龄 ≥18；③体重指数 BMI ≥18kg/m²；④能够理解艾灸的意义并愿意积极配合，并签署知情同意书；⑤KPS 评分 30 分以上；⑥已经完成相关抗癌治疗 2 个月，并且预计生存期在 2 个月以上。排除标准：①严重的感染疾；②任何情况下都不能行走或是站立；③严重的精神缺陷、心血管系统疾病、呼吸系统疾病或其他严重基础疾病；④正入组其他临床试验的患者。

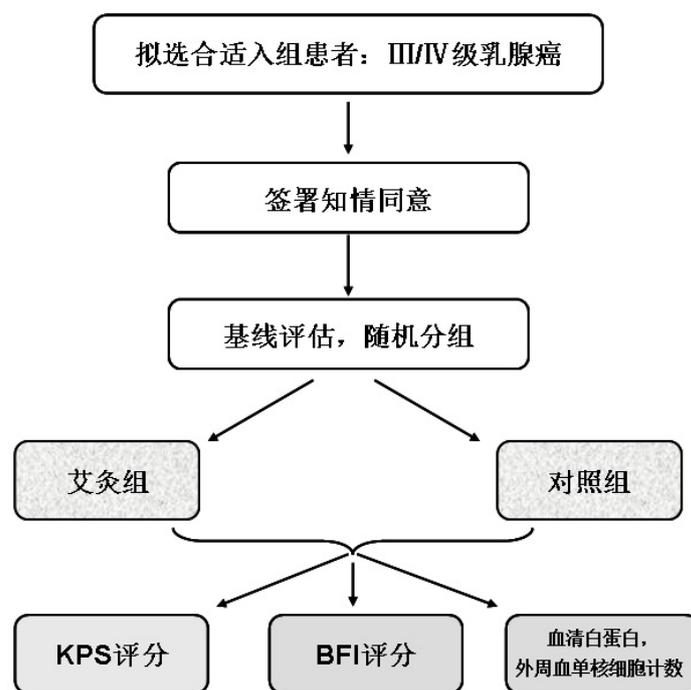
1.2 研究流程及艾灸干预方法

该随机对照试验遵循双盲原则，将入组的患者随机分成两个组，艾灸组与实验组；将设定 3 个时间点为数据采集点，干预前一天、干预 2 周时及干预 1 月时，分别对其进行 KPS、BFI 评分并进行血清白蛋白及外周血单核细胞计数检测。

本研究的艾条为自制，取纯净细软的艾绒 24 克，

肉桂末 5g，白芥子末 5g，细辛末 5g，平铺在 26 厘米长、20 厘米宽的细草纸上，将其卷成直径约 1.5 厘米圆柱形的艾卷，外裹桑皮纸，用胶水或浆糊封口而成。艾灸组患者选择关元穴，在下腹部，前正中线上，当脐中下 3 寸，暴露皮肤，将灸条点燃置于关元 2-3 厘米左右，使患者局部有温热感而无灼痛为宜，一般每处灸 10-15 分钟，至皮肤红晕为度，其干预时间分别为 2 周，4 周，8 周，简明见图 1。

图 1 实验设计流程图



注释：艾灸干预晚期乳腺癌患者癌因性疲劳的前瞻随机对照研究流程图

1.3 研究评价工具

生活质量评分 (Karnofsky, KPS 百分法) 来评价功能状态，得分越高，健康状况越好；反之得分越低，健康状况越差，体质状态就越差。

BFT 属于单维疲劳测评量表，总共有 9 个条目，其中三项条目对过去 24 小时内患者最严重、通常和目前的疲劳程度进行计分。采用 11 点计分法 (0-10) 评估癌因性疲劳的特异症状，0=没有疲劳，10=所能想象最严重的疲劳。7 分以上属于严重疲劳，7 分以下不严重。综合疲劳程度评分为三个疲劳条目分的平均值。六个附加条目描述了过去 24 小时疲劳对患者生活中不同方面的影响，包一般活动、情绪、行走能力、正常工作 (户外工作和家务)、人际关系和享受活。相应地，0=没有影响，10=彻底的影响。综合疲劳影响评

分为 6 个条目评的平均值。BFI 评分越高，患者的疲劳程度越高。

测评方法：由受过专门培训的病区护士专门负责，为保证采集数据的真实性，研究者采用抽样复核的方法对所有参与调查的人员所完成的病例进行准确性和真实性评估。KPS 由主管医师负责。

1.4 血清白蛋白和单核细胞计数检测

采用生化自动分析仪检测血清白蛋白；流式细胞术检测单核绝对值。

1.5 本研究采用横断面、描述性相关设计

所有统计过程均在统计软件 SPSS V13 (SPSS, Inc) 中进行，显著性水平设定为 0.05，所有 P 值均为双尾。根据克朗巴赫 (Cronbach) α 系数判断量表各维度评分的内在一致性，Cronbach α 系数从 0-1，数值越高表示测量错误越少，一般至少要求在 0.7 以上量表评分才有可信度。两组计数资料均用 t 检验。

2 结果

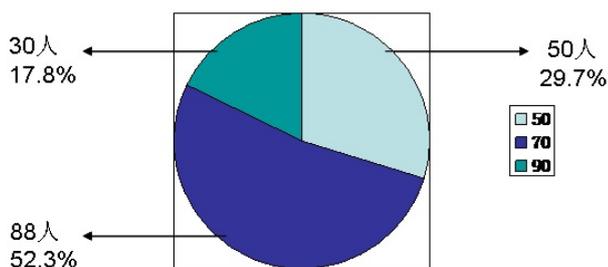
2.1 患者的一般资料

本次研究共入组 168 名女性乳腺癌患者，患者年龄 33~86 岁，平均 62.61±12.25 岁，中位年龄 65 岁，III 期 102 人 (61%)，IV 66 人 (39%)，见图 1。以期别为基线，随机分组，每组各 84 人。随着研究进行艾灸组脱落 5 名 (条件为 45/III, 52/III, 53/IV, 55/IV, 82/III)，对照组脱落 2 名 (条件为 48/III, 50/III)，为实现均衡再次随机剔除 3 名 (46/IV, 55/IV, 82/III)。入组患者 KPS 评分都在 50 分以上。

2.2 KPS 及 BFI 评分的变化

入组患者 KPS 评分均在 50 分以上，其中 50 分 30 人，70 分 88 人，90 分 50 人，描述性百分比图 (见图 2)。经过艾灸治疗后，其 KPS 评分均有所提高，较对照组明显提高，见表 1。

图 1 入组病例 KPS 分布图



注释：纳入的患者先行 KPS 评分，其中 50 分占 29.7%，70 分

占 52.3%，90 分占 17.8。在以此为基线进行分层，随机分为艾灸组及对照组，每组各 8 人。

表 1. 两组患者 KPS 评分比较

	n	0	2w	4w	8w
艾灸组	79	72±1.2	73±1.1 ◇	80±1.4 ★	85±0.9 ★
对照组	79	72±1.5	72±1.3	75±1.0	73±1.2

注释：与对照组相比，艾灸可改善患者 KPS 评分，艾灸 2 周两组患者其 KPS 评分无明显差异；而艾灸干预 4 周后，艾灸组 KPS 评分显著提高；★ $P<0.05$ ，◇ $P>0.05$ 。

我们对基线疲劳分值进行计算，两组的 BFI 综合疲劳评分分别为 5.69±2.31, 5.48±2.85，其附加项目评分 4.89±2.55, 5.10±2.12，其组内相应的 Cronbach α 系数为 0.961，标准化 Cronbach α 系数为 0.965，说明各维度反应患者疲劳情况均一，存在着良好的信度。以此为基础，我们进一步以患者综合疲劳计分情况进行比较，艾灸 2 周患者疲劳提指数有改善趋势，约提高高 2.73%，但是无统计学意义；而在艾灸 4 周后实验组疲劳评分开始显著降低 28.3% ($P<0.05$)，8 周时其疲劳状态持续改善其 BMI 评分降低 32.8% ($P<0.05$)，具体见表 2。

表 2 两组患者 BFI 评分比较

	n	0	2w	4w	8w
艾 灸 组	79	5.69±2.31	5.31±1.82 ◇	4.12±1.05 ★	3.85±1.09 ★
对 照 组	79	5.48±2.85	5.46±2.23	5.75±2.10	5.73±2.26

注释：与对照组相比，艾灸可改善患者 BFI 评分，艾灸 2 周两组患者其 BFI 评分无明显差异；而艾灸干预 4 周后，艾灸组 BFI 评分显著提高；★ $P<0.05$ ，◇ $P>0.05$ 。

2.3 血清白蛋白含量及单核细胞计数

首先比较基点时两组人群中单核粒细胞及白蛋白的差异，其中艾灸组：单核粒(0.612±0.211)×10⁹/L，白蛋白(32±2.23)g/L；对照组：单核粒(0.632±0.253)×10⁹/L，白蛋白(32±2.44)g/L。在进行艾灸干预后，艾灸 4 周组其单核细胞数稍有提高，提高比例 6.2%，但是没有明显统计学意义；艾灸 8 周组单核细胞进一步提高，提高幅度 9.6%，有统计学意义。与对照组相比，艾灸组白蛋白含量无明显改变。具体见

图 3.

图 3 单核细胞计数及白蛋白检测

	单核细胞绝对值 (X 10 ⁹)			血清白蛋白 (g/L)	
	n	艾灸组	对照组	艾灸组	对照组
0	79	0.61±0.21	0.63±0.25	32±2.23	32±2.44
2w	79	0.63±0.32 ◇	0.64±0.23	31±3.61 ◇	32±2.63
4w	79	0.71±0.85 ◇	0.67±0.34	32±1.89 ◇	31±2.50
8w	79	0.91±0.79 ★	0.63±0.26	32±2.59 ◇	31±3.26

注释：与对照组相比，艾灸 8 周方可改善患者单核细胞计数，艾灸 2 周及 4 周其单核细胞计数并无明显差异；而艾灸干预没有改变患者血清白蛋白含量。★*P*<0.05，◇*P*>0.05。

3 讨论

随着对肿瘤认识的深入，临床上已不再将缓解率作为肿瘤治疗的最终目标，与此同时，以提高患者及家庭生活治疗为目标的姑息治疗越来越多的运用于肿瘤临床。传统中医学的独特治疗方式在缓解肿瘤病痛、改善生活治疗更具有现实意义^[4]。癌因性疲劳（CRF）作为影响肿瘤进展的独立危险因子也越来越多的受到西方学者重视，CRF 会随着时间增加并持续存在，不会因为时间的推移而减轻和消失，给患者产生一种耗尽的感觉，被成为“压迫压倒性的感觉（overwhelming）”，这种感觉可直接影响预后以及患者后续的治疗选择^[5]。

有关 CRF 国外已经产生了诸多的评价模式，如 1998 年就提出的 PiPer 疲劳量表及癌症直线类比表（CLAS），这些表诞生较早，多是从其他慢性病演化来缺少癌症针对性；随后人们发现癌症治疗相关疲劳功能评价表（FACT-F）^[6]，它比较全面的概括了肿瘤患者的身等多维度情况，但是由于过于繁琐并且主要针对即将接受特定治疗的患者，限制了应用。我们在本研究中采用简明疲劳量表（BFI），它包含 9 个条目，按十分法评估患者的疲劳严重程度以及疲劳对患者日常生活的影响^[7]。研究表明，该表内的所有维度测量一致性高，适用于中国患者，该量表已有汉化版。

关元穴源自《灵枢·寒热病》，别名三结交、下纪、次门、丹田、大中极，属任脉，足三阴、任脉之会，是培补元气的重穴。大量研究发现，艾灸关元穴可以调节机体免疫状态，改善代谢模式等多种机制改善慢性疾病患者的症状及生活治疗^[8, 9]。

本研究首先评估 III/IV 乳腺癌患者治疗前其生活

质量及疲劳情况，发现广泛的疲劳确实存在于广泛的患者，几乎所有的患者都有或多或少的疲劳状况，其评分接近于 6 属于中重度疲劳；随后本研究按疾病期别分层随机分为两组，实验组行艾灸治疗，对照组无干预，发现艾灸 4 周后患者的疲劳评分下降了 1.57 分，降幅 27.6%，8 周组其疲劳评分进一步降至 3.85，降幅为 32.3%。同时，我们比较了患者的 KPS 评分，发现与 BFI 指数同步，艾灸 4 周后患者的生活质量指数也有提高。

现有多种学说来阐释 CRF 的形成。从目前证据看，贫血、抗癌治疗、恶液质、肿瘤负荷、免疫状态都与疲劳的发生有关。放疗、化疗本身就可诱发疲劳。Jones T 等发现用干扰素治疗者 70-100%有疲劳，为干扰素治疗的剂量限制性副反应，与神经内分泌功能紊乱有关^[10, 11]。为了观察艾灸是否通过改善营养状况来逆转疲劳的内在机制，我们测定干预前及艾灸 2 周、4 周、8 周血清白蛋白含量，发现艾灸组患者干预前后其血清白蛋白并没有明显波动，这提示艾灸对 CRF 的改善可能与营养状态并没有直接关系。研究发现，免疫系统功能紊乱是肿瘤的发病机制之一，其中细胞介导的细胞毒杀伤能力下降是产生机体缺乏肿瘤识别与清除的重要原因。在本研究中，我们发现艾灸 4 周便可显著提高患者单核细胞计数水平，因此我们推测患者 CRF 指数改善可能与艾灸提高患者免疫功能状态有关。

高发病率伴随着低死亡率是乳腺癌的重要流行病学特点，患者在经受肿瘤本身折磨的同时，其伴发的疲劳状态显著影响患者生存质量。乳腺癌患者在其“幸存”期往往长期忍受“消耗”的 CRF 状态，而目前国内外关于改善 CRF 的干预措施研究尚无确切报道。我们的研究表明，艾灸可显著改善晚期乳腺癌患者的疲劳指数，并初步分析可能通过其免疫状态的调节起作用；我们将在随后的研究中进一步扩大研究样本、多维度分层研究，以期中医药姑息法治疗用于 CRF 领域提供科学依据。

参考文献：

[1]S. Alexander, O. Minton and P. C. Stone, Evaluation of screening instruments for cancer-related fatigue syndrome in breast cancer survivors, *J Clin Oncol*, 2009(27), P. 1197-1201.
 [2]P. Jean-Pierre, G. R. Morrow, J. A. Roscoe, et al., A Phase 3 randomized, Placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 Patients receiving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center

Community Clinical Oncology Program Research base study, Cancer, 2013(116), P. 3513-3520.

[3]R. Chen, J. Moriya, J. Yamakawa, T. Takahashi and T. Kanda, Traditional chinese medicine for chronic fatigue syndrome, Evid Based Complement Alternat Med, 2013(7), P. 3-10.

[4]S. Xue-min, AcuPuncture and Moxibustion. Second Edition. Beijing: China Press of Traditonal Chinese Medicine, 2007(8), P. 110-115.

[5]W. Liang, The Prevalence and Moderators of cancer-related fatigue in cancer Patients, Degree dissertation of Second Military Medical University, 2007..

[6]J. S. Lai, D. Cella, C. H. Chang, R. K. Bode and A. W. Heinemann, Item banking to improve, shorten and computerize self-reported fatigue: an illustration of steps to create a core item bank from the FACIT-Fatigue Scale, Qual Life Res, 2003(12), P. 485-501.

[7]K. Potthoff, M. E. Schmidt, J. Wiskemann, et al., Randomized controlled trial to evaluate the effects of Progressive resistance training compared to Progressive muscle relaxation in breast cancer Patients undergoing adjuvant radiotherapy: the BEST study, BMC cancer 2013(13), P. 162-170.

[8]陈秀玲, 徐凯, 周杰, 等, 艾灸关元、气海穴治疗慢性疲劳综

合征临床观察, 新中医 2011(2), P. 109-110

[9]宋云娥, 徐放明, 唐成林, 等, 原发性痛经患者关元穴艾灸前后的静息态功能磁共振研究, 重庆医科大学学报, 2012(9), P. 753-758.

[10]R. Chen, M. Chen, J. Xiong, F. Yi, Z. Chi and B. Zhang, Comparison of heat-sensitive moxibustion versus fluticasone/salmeterol (seretide) combination in the treatment of chronic Persistent asthma: design of a multicenter randomized controlled trial, Trials, 2013(11), P. 121-130.

[11]Y. Seo, H. Oh and W. Seo, Causal relationships among factors associated with cancer-related fatigue, Eur J Oncol Nurs, 2010(14), P. 380-386.

作者简介:

李静 (1981-), 医学博士, 主治医师, 研究方向: 恶性肿瘤的中医治疗。

基金项目:

国家自然科学基金-青年科学基金项目 (81102678)。

相似参考文献:

艾灸治疗肿瘤呃逆 32 例的观察与护理

目的:探讨艾灸治疗肿瘤呃逆的疗效与护理. 方法:对住院 32 例肿瘤伴发呃逆患者采用艾灸穴位治疗. 结果:经所选穴位艾灸治疗 1~2 个疗程治疗, 32 例中治愈 27 例, 好转 4 例, 未愈 1 例, 总有效率 96. 88%. 结论:艾灸穴位治疗肿瘤伴发呃逆, 疗效显著, 值得临床推广.

作者 汪成书 (驻马店市中医院, 河南 驻马店, 463000); 南新记 (驻马店市中医院, 河南 驻马店, 463000);

刊名 中医临床研究 2013 年卷 04 期 104-105 页

英文期刊名 Clinical Journal of Chinese Medicine

关键词 艾灸 呃逆 观察与护理 Moxibustion Hiccups Observation and caring

MeSH 主题词 呃逆(Hiccup). 针刺穴位(Acupuncture Points). 护理(Nursing Care). 住院(Hospitalization). 肿瘤(Neoplasms).

分类号 R256. 31

DOI 号 10. 3969/j. issn. 1674-7860. 2013. 04. 065