

· 文献综述 ·

中医药治疗乳腺癌癌因性疲乏临床研究进展

高 宠¹ 杨国旺¹ 张佳慧¹ 陈信义² 徐咏梅¹

(1. 首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科,北京 100010; 2. 北京中医药大学东直门医院血液肿瘤科,北京 100700)

【摘要】癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)是肿瘤患者最常见的症状之一,与肿瘤本身和治疗相关,具有发生快、持续时间长、程度重和不可预知等特点,严重影响肿瘤患者的生存质量。中医学认为,CRF可归属于“虚劳”范畴,脏腑功能不足、气血阴阳虚损为其发病的主要病机,病位多在肝、脾、肾,病性属虚实夹杂;而癌毒、手术、化疗、放疗、内分泌治疗等综合因素均可诱发乳腺癌CRF,可采用中药、针刺、灸法等中医疗法治疗。

【关键词】乳腺癌;癌因性疲乏;中医药;文献综述

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.05.032

近年来,我国乳腺癌发病率呈明显上升趋势,其发病率位居女性癌症之首,占比为女性癌症的15%^[1]。随着医学技术不断发展,乳腺癌患者的治愈率和生存率逐年提高,生存时间不断延长。癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)是肿瘤患者最常见的症状之一,与肿瘤本身和治疗相关,具有发生快、持续时间长、程度重和不可预知等特点,严重影响患者的生存质量^[2]。美国国立综合癌症网络(National comprehensive cancer network, NCCN)指南(2018版)将CRF定义为一种痛苦的、持续的、主观的,有关躯体、情感或认知方面的疲乏感或疲惫感,与近期的活动量不符,与癌症或癌症的治疗有关,并且严重妨碍患者的日常生活。目前西医治疗CRF尚缺乏有效的药物或措施,中医药在治疗和改善CRF方面有着独特的优势和显著的疗效,且近年来大量临床研究证实中医药在乳腺癌CRF防治中具有积极作用。本文从CRF的中医病因病机认识及临床治疗现状进行综述,以期为后续确立乳腺癌CRF的病因病机及临床辨证论治提供参考。

1 病因病机

CRF临床可表现为虚弱、冷漠、沮丧、懒散、精力不旺、注意力不集中、记忆力减退等,同时还伴随疼痛、焦虑、抑郁、睡眠差等相关症状。

中医学中并无CRF病名,根据其临床表现,CRF可归属于“虚劳”范畴。虚劳又称虚损,是

以正气不足、脏腑功能损伤、气血阴阳虚损为主要病机,以多种慢性虚弱性证候为主要临床表现的病证。虚劳病名首见于《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》,提出忧伤、食伤、饮伤、饥伤、房劳伤、劳伤、亡血失精、内有干血、风气百病是引起“诸不足”的病因,并阐述了阳虚、阴虚等各种虚劳的治法,开创了虚劳治疗先河。《诸病源候论·虚劳病诸候》曰:“夫虚劳者,五劳六极七伤是也。”《理虚元鉴·虚证有六因》指出:“有先天之因,有后天之因,有痘疹及病后之因,有外感之因,有境遇之因,有医药之因。”可见引起虚劳的原因不外先天和后天两大因素,先天不足及后天烦劳过度、饮食不节、大病久病、失治误治、情志因素等均可导致虚劳,其病理性质主要为气血阴阳不足,病损部位主要在五脏。

现代医学研究表明,乳腺癌CRF发病与肿瘤本身(癌毒)、手术、化疗、放疗、内分泌治疗等综合因素相关。肿瘤本身或治疗耗气伤阴、损伤五脏,引起脏腑功能不足,日久可使机体气、血、阴、阳亏耗,随着病势逐渐发展,病情趋于复杂,最终导致CRF发病。马云飞等^[3]对650例康复期乳腺癌患者疲乏状况进行调查,通过Logistic回归分析发现康复期乳腺癌CRF与肝肾亏虚证、肝郁脾虚证、脾肾亏虚证均有一定的相关性,其证候总属脏腑亏虚,其中以肝、脾、肾为要。吴心力等^[4]认为气血阴阳亏虚及痰湿内阻是乳腺癌CRF

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(82004289)

作者简介:高宠,男,34岁,博士,主治医师。研究方向:中西医结合防治肿瘤及其并发症。

通信作者:徐咏梅, E-mail: xymlfc@163.com

引用格式:高宠,杨国旺,张佳慧,等. 中医药治疗乳腺癌癌因性疲乏临床研究进展[J]. 北京中医药, 2022, 41(5): 585-588.

发病的主要病机, 临床辨证分为脾肾阳虚、脾气亏虚、脾虚湿困、气血两虚证。任黎萍等^[5]总结了 100 例乳腺癌术后 CRF 患者的中医证候规律, 发现乳腺癌术后 CRF 的临床证型为肝气郁滞型、脾胃虚弱型、气血亏虚型、气阴两虚型, 其中以气阴两虚型、脾胃虚弱型占比较大。虽然乳腺癌 CRF 不同阶段的临床辨证繁杂, 但脏腑功能不足、气血阴阳虚损为其发病的主要病机, 病位多在肝、脾、肾, 病性属虚实夹杂, 而肿瘤本身和治疗因素是其发病的病因。

2 中医治疗现状

2.1 中药汤剂

2.1.1 肝郁脾虚型: 冯正权^[6]认为, 由于肿瘤的长期消耗及治疗的影响, 使得机体气血阴阳亏虚, 脏腑功能不足, 导致痰湿、气滞、血瘀等夹杂, 患者多表现为疲乏、焦虑、抑郁等不适, 其病位在肝、脾, 故应将疏肝健脾法贯穿 CRF 治疗始终。念家云等^[7]认为肝郁脾虚是乳腺癌 CRF 患者的主要证型之一, 临床治疗应以疏肝解郁为法, 以逍遥散为基础方的疏肝健脾颗粒剂可以明显改善 CRF 患者的疲乏、焦虑抑郁状态及体能状况。周旭东等^[8]研究发现, 益气健脾疏肝汤结合心理干预能显著改善乳腺癌术后化疗患者的疲乏、抑郁和焦虑症状, 提高患者的社会适应能力及生活质量。

2.1.2 脾肾亏虚型: 乳腺癌的治疗过程中, 手术及放化疗等最易损伤脾胃, 因二脏为先后天之本, 受损则机体气血阴阳化生、转运均将受到影响, 从而出现一系列疲乏症状, 导致 CRF 的发生。任红兵^[9]观察 70 例乳腺癌康复期 CRF 患者发现, 培本扶正方可从行为、情感、感觉 3 个维度改善患者神疲、乏力、气短等不适症状。刘宇飞^[10]观察芪蛭康颗粒治疗乳腺癌术后 CRF 患者 30 例, 发现该药以补气为主, 兼顾健脾、补肾、养肝, 能够明显改善患者疲乏、抑郁等症状。从云等^[11]研究发现, 乳腺癌 CRF 患者多有嗜睡、精神不济、身体虚弱、不欲食等症状, 认为脾肾亏损是 CRF 发病的主要病机, 自拟补脾益肾方治疗 66 例脾肾亏虚型 CRF 患者, 发现该药能明显缓解患者的疲乏程度, 改善患者的睡眠、精神、情绪、体力状况。

2.1.3 脾胃虚弱型: 众医家认为脾胃虚弱、气血亏虚是乳腺癌 CRF 发病的关键之一^[12-13]。气血亏虚使得脏腑失养, 影响脏腑功能, 以致心神失养、肝气郁滞等, 从而出现焦虑、抑郁及失眠等, 故治

疗当以益气扶正、健脾固本为主则, 而应用益气健脾养血类中药治疗乳腺癌 CRF, 不仅改善疲劳症状, 还可以减轻骨髓抑制及增强免疫功能。陈恋春^[14]在常规护理的基础上, 加用补中益气汤治疗乳腺癌 CRF, 发现其能明显改善患者的疲乏症状。

虽然乳腺癌 CRF 不同阶段的临床辨证繁杂, 但其病机主要责之于肝、脾、肾脏腑功能不足, 气、血、阴、阳虚损, 其证候规律以虚证为主, 同时兼夹痰、瘀、毒等病理因素。故中药汤剂治疗以“扶正补虚”为治则, 同时还要兼顾祛邪(痰、瘀、毒等)。

2.2 中成药

目前国内尚未批准专门治疗 CRF 的中成药。中成药治疗癌因性疲乏临床应用指南(2020)^[15]推荐的药物包括参芪扶正注射液、康艾注射液、艾迪注射液及贞芪扶正颗粒, 上述 4 种药物治疗 CRF 的临床研究涉及肺癌、胃癌、肠癌, 无针对乳腺癌 CRF 治疗的研究。因此, 需开展治疗乳腺癌 CRF 的临床研究, 为中成药治疗乳腺癌 CRF 提供可靠证据支持。

2.3 针刺

针刺在治疗肿瘤相关并发症方面疗效显著, 如疼痛、失眠、抑郁、恶心、呕吐等, 而以上并发症亦是导致乳腺癌 CRF 发病的重要因素。目前, 针刺治疗已广泛应用于乳腺癌 CRF 的治疗中, 1 项关于针刺治疗 CRF 的 Meta 分析^[16], 研究共纳入 10 项 RCT, 包含 1 327 例患者(针刺组 733 例, 对照组 594 例), 分析显示针刺治疗 CRF 有效, 应推荐作为有益的替代疗法, 特别是对于乳腺癌患者, 为临床治疗乳腺癌 CRF 选择针刺疗法提供了依据。Molassiotis 等^[17]开展了 1 项针刺治疗乳腺癌 CRF 的 RCT, 共纳入 302 例患者, 以针刺足三里、三阴交、合谷穴、阳陵泉、阴陵泉为主, 结果显示针刺可以改善患者疲乏评分, 是治疗乳腺癌 CRF 的有效手段。Mao 等^[18]开展了一项电针治疗乳腺癌患者伴芳香化酶抑制剂相关关节痛的 RCT, 共纳入 67 例患者, 研究发现, 与假针刺相比, 电针可以改善患者的疲乏、睡眠障碍、抑郁情绪。然而于明薇等^[19]开展的针刺治疗乳腺癌 CRF 的 RCT 显示, 与假穴浅刺或常规护理比较, 针刺百会、内关、气海、足三里、三阴交具有改善 CRF 的趋势, 但无统计学差异, 可能因患者安慰剂效应及入组病例少造成。

上述研究发现, 针刺治疗能改善乳腺癌 CRF, 提高患者生活质量, 可广泛应用于临床。尽管多为 RCT, 但多数研究未设置安慰剂对照且入组病例少, 研究结果存在偏倚等不足。然而, 2017 年美国整合肿瘤学会发布的乳腺癌诊疗指南中提到针刺治疗能改善患者疲乏及生活质量, 推荐乳腺癌患者接受针刺治疗 (证据级别 C), 同时 NCCN 2019 版 CRF 指南已将针刺治疗新增至非药物治疗中。未来针对针刺治疗乳腺癌 CRF 应开展全球、多中心、大样本的随机对照试验, 以期提高针刺治疗乳腺癌 CRF 的证据级别。

2.4 灸法

灸法通过疏通机体经络, 促进经络气机运行, 改善疲乏、焦虑、抑郁等症状, 达到治疗 CRF 的作用。谢婷婷等^[20]观察隔姜灸足三里治疗乳腺癌 CRF, 发现隔姜灸能够缓解患者的疲乏症状, 明显提高癌症疲乏量表中的躯体评分、认知评分, 可以提高患者的满意度。卢璐等^[21]采用雷火灸治疗乳腺癌化疗后气虚型 CRF, 发现雷火灸能够明显减轻患者的疲乏程度, 同时, 还可以提高化疗后白细胞计数。张敏^[22]观察麦粒灸治疗乳腺癌化疗后 CRF, 发现麦粒灸可明显改善患者化疗后疲乏及食欲减退症状, 提高生活质量。但以上研究偏倚风险较高且报告质量偏低, 因此, 对于灸法治疗 CRF 的疗效存在一定争议。

2.5 穴位贴敷及耳穴压贴

穴位贴敷疗法通过药物的渗透或对穴位的刺激, 激发经气运行, 以达到疏通经络、扶正祛邪的目的。何佩珊等^[23]开展了 1 项“温阳益气方”穴位贴敷治疗乳腺癌 CRF 的 RCT, 结果显示, “温阳益气方”穴位贴敷可通过缓解患者化疗期间的疲乏程度, 减轻焦虑和抑郁症状, 提高生活质量。

耳穴压贴治疗是将药籽等贴于耳廓穴位处, 通过刺激穴位, 使局部产生酸、麻、胀、痛等反应, 从而达到疏通经络气血、调节阴阳、调和脏腑等目的^[24]。余兰芳等^[25]在常规护理基础上选取耳穴肝、脾等区域进行耳穴压贴治疗乳腺癌术后辅助化疗的 CRF 患者, 发现耳穴压丸能够明显缓解患者的疲乏程度, 显著改善生活质量。

穴位贴敷及耳穴压贴疗法均显示出对治疗 CRF 的疗效, 其与针灸相比, 操作更简便, 但上述研究的样本量较小, 今后仍需开展大样本、多中心的临床研究来证实其疗效。

2.6 太极拳

太极拳基于中医阴阳理论, 通过入静放松、以意导气、以气催形的反复练习, 达到修身养性、强身健体的目的。对于长期服用芳香化酶抑制剂的乳腺癌患者, 关节痛十分常见, 且是导致 CRF 出现的重要原因之一。Mary 等^[26]观察发现, 通过 8 周的太极拳练习, 患者疼痛减轻、情绪放松, 疲乏症状得到了明显改善。Larkey 等^[27]开展了 1 项太极拳治疗乳腺癌 CRF 的双盲 RCT, 将 87 例患者随机分为太极拳组和假气功组, 经过 12 周干预, 发现太极拳组能够明显改善患者的疲乏、抑郁程度及睡眠。此外, Ni 等^[28]开展的 1 项 Meta 分析 (22 项 RCT, 1 410 例患者) 显示, 有低水平的证据表明, 太极拳可以改善生活质量和睡眠质量; 有中等水平的证据表明, 太极拳可降低患者皮质醇和 CRF 水平, 并能改善四肢功能。

上述研究表明, 太极拳治疗乳腺癌 CRF 具有一定可行性, 但目前的研究样本量少、质量低, 在今后需要开展更大样本量和更高质量的 RCT。

3 结语

综上所述, 乳腺癌 CRF 发病的病因病机已达成一致的认识, 其与中医学中“虚劳”的形成相似, 正气不足, 脏腑功能 (肝、脾、肾) 虚耗, 气血阴阳亏损为其基本病机, 而肿瘤本身和治疗等综合因素是导致其发病的原因。临床上准确抓住 CRF 发病病机, 通过辨证与辨病结合, 采用中药、针灸、穴位贴敷、推拿等治疗乳腺癌 CRF, 可取得显著疗效。大量的临床研究数据表明中医药在治疗乳腺癌 CRF 方面具有安全可控、经济的优点, 可有效缓解患者的疲乏、焦虑、抑郁等不适症状, 具有良好的疗效和发展前景。

然而, 对于中医药治疗乳腺癌 CRF 也存在一些问题。首先, CRF 是一个多维度的临床症状, 包含躯体功能、情感功能、认知功能、社会功能等多方面, 现阶段对其认识不足, 在诊断、治疗和评价指标上均具有一定难度。目前关于乳腺癌 CRF 的研究以问卷调查为主, 相关的量表超过 20 种, 尚缺乏客观统一评价标准。其次, 目前关于中医治疗乳腺癌 CRF 的文献报道多为小样本、单中心的临床研究, 研究或统计方法设计不严谨, 如随机方法不明确或不适合、未交待脱落病例的处理, 虽然多数研究得出了阳性结果, 但证据等级及可信度低, 可重复性差, 缺乏多中心、多学

科交叉、大样本、随机双盲的高质量 RCT。因此,在今后的临床研究实践中,需在高级别循证医学及药物临床试验管理规范(GCP)的指导下,设计多中心、多学科、大样本且适用于中医药的规范化研究,应用客观统一且被广泛认可的评判标准,通过严格规范的随访,第三方数据管理和质量控制,生物统计学专家的全程参与,开展高质量、高证据等级的中医药临床研究,为乳腺癌 CRF 的中医治疗提供更为可信的数据支持,同时应加强中西医结合,充分发挥中西医的优势,实现中西医协同综合治疗。

参考文献

- [1] CHEN W,ZHENG R,BAADE PD,et al.Cancer statistics in China,2015[J].CA:Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [2] 田利,王芬,薛崑,等.肿瘤科医护人员对癌因性疲乏管理认知的质性研究[J].中国实用护理杂志,2015,31(36):2756-2758.
- [3] 马云飞,孙旭,于明薇,等.康复期乳腺癌中医证候与癌因性疲乏的相关性研究[J].四川中医,2019,37(11):69-71.
- [4] 吴心力,赵磊.乳腺癌癌因性疲乏的中医治疗浅析[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(38):89-90.
- [5] 任黎萍,李娟娟.100 例乳腺癌术后疲劳综合征中医辨证规律探析[J].陕西中医,2008(7):798-800.
- [6] 姜丙梅,冯正权.冯正权从肝脾论治癌因性疲乏经验介绍[J].新中医,2019,51(1):271-273.
- [7] 念家云,于明薇,李琛,等.疏肝健脾颗粒治疗 38 例乳腺癌癌因性疲乏肝郁脾虚证患者的临床疗效[J].北京中医药,2020,39(3):283-286.
- [8] 周旭东,舒琦瑾,徐海虹,等.益气健脾疏肝汤结合心理干预对乳腺癌术后化疗患者生活质量的影响[J].新中医,2013,45(12):121-124.
- [9] 任红兵.重用黄芪联合培本扶正法对康复期乳腺癌患者癌因性疲乏的影响[D].广州:广州中医药大学,2015.
- [10] 刘宇飞.芪蛭康颗粒治疗乳腺癌术后癌因性疲乏的临床疗效观察[D].北京:北京中医药大学,2018.
- [11] 从云,夏黎明,许泽亚.自拟补脾益肾方联合针刺治疗脾肾亏虚型乳腺癌癌因性疲乏的临床疗效观察[J].中医药临床杂志,2019,31(9):1724-1727.
- [12] 王蕾,谢智慧,邬晓敏,等.中医辨证治疗乳腺癌患者癌因性疲劳的临床观察[J].中华中医药杂志,2016,31(12):5375-5378.
- [13] 刘德钊.归脾汤加减治疗乳腺癌癌因性疲乏的临床研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.
- [14] 陈恋春.护理干预结合中药内服治疗乳腺癌术后癌因性疲乏 30 例临床观察[J].中医药导报,2011,17(8):89-90.
- [15] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组.中成药治疗癌因性疲乏临床应用指南(2020 年)[J].中国中西医结合杂志,2021,41(5):534-541.
- [16] ZHANG Y, LIN L, LI H, et al. Effects of acupuncture on cancer-related fatigue: a meta-analysis [J]. Supportive Care cancer, 2017.
- [17] 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.
- [18] MAO JJ, FARRAR JT, BRUNER D, et al. Electroacupuncture for fatigue, sleep, and psychological distress in breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia: a randomized trial [J]. Cancer, 2014, 120(23):3744-3751.
- [19] 于明薇,李道睿,杨国旺,等.针刺治疗康复期乳腺癌患者癌因性疲乏的随机对照研究[J].中国医药导报,2017,14(19):89-93.
- [20] 谢婷婷.隔姜灸足三里在乳腺癌术后化疗患者癌因性疲乏中的应用效果[J].慢性病学杂志,2019,20(11):1678-1679,1682.
- [21] 卢璐,李薇晗,郭小川,等.雷火灸治疗乳腺癌化疗患者气虚型癌因性疲乏的临床研究[J].针刺研究,2018,43(2):110-113.
- [22] 张敏.麦粒灸对乳腺癌化疗所致癌因性疲乏及血液学改变干预作用的临床观察[D].南京:南京中医药大学,2014.
- [23] 何佩珊,潘国风,杨公博,等.“温阳益气方”穴位贴敷治疗乳腺癌化疗期间疲乏的临床研究[J].时珍国医国药,2019,30(2):391-393.
- [24] 付利霞,王超,王政研,等.耳穴压丸疗法临床应用进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(98):130-131.
- [25] 余兰芳,郑素华,陶玲.耳穴贴压缓解乳腺癌术后化疗病人癌因性疲乏的研究[J].全科护理,2012,10(29):2689-2691.
- [26] GALANTINO ML, CALLENS ML, CARDENA GJ, et al. Tai chi for well-being of breast cancer survivors with aromatase inhibitor-associated arthralgias: a feasibility study[J]. Altern Ther Health Med, 2013, 19(6):38-44.
- [27] LARKEY LK, ROE DJ, WEIHS KL, et al. Randomized controlled trial of Qigong/Tai Chi Easy on cancer-related fatigue in breast cancer survivors[J]. Ann Behavioral Med, 2015, 9(2):165-176.
- [28] NI X, CHAN RJ, YATES P, et al. The effects of Tai Chi on quality of life of cancer survivors: a systematic review and meta-analysis[J]. Supportive Care Cancer, 2019, 27(10):3701-3716.

Clinical research progress in treating breast cancer-related fatigue with TCM

GAO Chong, YANG Guo-wang, ZHANG Jia-hui, CHEN Xin-yi, XU Yong-mei

(收稿日期: 2021-08-02)