

## 针灸治疗癌因性疲乏 Meta 分析 \*

袁超<sup>1</sup>, 肖江<sup>1</sup>, 秦玮珣<sup>2</sup>, 钟悦<sup>1</sup>, 袁青<sup>1△</sup>

(1. 广州中医药大学针灸康复临床医学院, 广东 广州 510405; 2. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710003)

**摘要:** **目的** 系统评价针灸治疗对癌症患者疲乏症状的疗效。**方法** 通过计算机检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science、CBM、WanFang Data、VIP、CNKI 数据库, 收集针灸治疗癌因性疲乏的随机对照试验, 检索时限均从建库至 2020 年 3 月, 对纳入文献进行资料提取并评估偏倚风险后, 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 11 项 RCT 研究, 包括 832 例患者。Meta 分析结果显示: 与对照组相比, 针灸组疲乏症状改善[SMD=-1.06, 95%CI(-1.73, -0.40),  $P=0.002$ ]。亚组分析结果显示, 对于结束抗肿瘤治疗后的患者, 针刺作用更显著[SMD=-1.00, 95%CI(-1.87, -0.12),  $P=0.03$ ]。Meta 分析结果提示, 针灸对于患者生活质量[SMD=0.26, 95%CI(-0.03, 0.55),  $P=0.08$ ]及随访期的疲乏症状[SMD=-0.85, 95%CI(-2.86, 1.16),  $P=0.41$ ]的改善效果尚不明确。**结论** 当前研究证据表明, 针灸可缓解癌症病人疲乏症状, 尤其对于结束抗肿瘤治疗的患者效果明确, 且不良反应极少; 但对患者生活质量及随访期临床效果不确切。受纳入研究数量及质量限制, 该结论有待更多高质量研究进行验证。

**关键词:** 针灸; 癌因性疲乏; Meta 分析; 随机对照试验

**中图分类号:** R246.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1000-2723(2020)04-0061-10

**DOI:** 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.04.011

## Efficacy of Acupuncture and Moxibustion for Cancer Related Fatigue: A Meta-analysis

YUAN Chao<sup>1</sup>, XIAO Jiang<sup>1</sup>, QIN Weixun<sup>2</sup>, ZHONG Yue<sup>1</sup>, YUAN Qing<sup>1</sup>

(1. Clinical Medical College of Acupuncture Moxibustion and Rehabilitation,

Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. Shaanxi Provincial TCM Hospital, Xi'an 710003, China)

**ABSTRACT: Objective** This study was designed to systematically evaluate the efficacy of acupuncture and moxibustion for cancer-related fatigue (CRF). **Methods** Eight databases (Embase, Web of Science, The Cochrane, CBM, CNKI, VIP and WanFang Data) were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) on acupuncture and moxibustion for cancer related fatigue from inception to March, 2020. Two reviewers critically and independently assessed the risk of bias using Cochrane Collaboration criteria and extracted correlated data using the designed form. All analyses were performed with Review Manager 5.3 software. **Results** Eleven RCTs were included for meta-analysis, involving a total of 832 subjects. The results of meta-analysis showed that, acupuncture and moxibustion had a marked effect on fatigue in cancer patients compared with the control group [SMD=-1.06, 95%CI(-1.73, -0.40),  $P=0.002$ ]. The meta-analysis also indicated that for patients who had finished anti-tumor treatment, the acupuncture effect is more significant [SMD=-1.00, 95%CI(-1.87, -0.12),  $P=0.03$ ]. The effect of acupuncture on improving the quality of life of patients is inaccurate [SMD=0.26, 95%CI(-0.03, 0.55),  $P=0.08$ ]. During follow-up period, 2-4 weeks after finishing treatment, no improvements in fatigue symptoms were found [SMD=-0.85, 95%CI(-2.86, 1.16),  $P=0.41$ ]. **Conclusion** Current evidence shows that acupuncture and moxibustion can effectively relieve fatigue symptoms in cancer patients, especially for those who have finished anti-tumor therapy and rarely have adverse effects. However obvious effects are not found on improving the quality of life of patients and on relieving fatigue symptoms during follow-up period. Due to limited quality of the included studies, more higher quality studies are required to verify above conclusion.

**KEY WORDS:** acupuncture and moxibustion; cancer related fatigue; systematic review; Meta-analysis; randomized controlled trial

收稿日期: 2020-07-06

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81973950)

第一作者简介: 袁超(1995-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 靳三针临床研究。

△通信作者: 袁青, E-mail: yuanqing1005@126.com

疲乏是癌症患者最常见的临床症状,其发病率高达 80%<sup>[1]</sup>。癌因性疲乏(cancer related fatigue, CRF)与肿瘤本身及化疗、放疗、骨髓移植和生物反应调节剂治疗密切相关,主要表现为身体、情绪、认知上的主观疲乏或疲惫<sup>[2]</sup>,与正常人所经历的疲乏相比,其更严重、更痛苦、更不可能通过休息来缓解<sup>[3]</sup>。CRF 发病机制并不明确,在癌症患者中普遍存在,但是并没有被充分诊断、报告和治疗<sup>[4-6]</sup>。

根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南,专家小组推荐进行体育活动、瑜伽活动、推拿治疗、心理社会干预、睡眠疗法等缓解癌因性疲乏症状,但是这些疗法多需要患者主观配合,进行主动活动,临床可实施性不强。从中医角度看,癌因性疲乏属于“虚劳”范畴,以“不寐”“神疲乏力”“倦怠身重”等为典型症状。“虚劳”这一病名首次由汉代医家张仲景提出,并指出“精气夺则虚”“损极不复谓之劳”,故治疗上多以扶正补虚为法。针灸作为一种非药物治疗手段,安全性高,不需要患者主动活动,减少能量消耗,可调节人体免疫系统,减轻负性情绪,通过调节整体气机,缓解疲乏症状,具有很强的临床应用价值。

2019 年版 NCCN 指南首次建议对癌因性疲乏患者进行针灸治疗,尤其是针对结束抗肿瘤治疗后的患者<sup>[2]</sup>。目前国内外多个临床试验表明,针灸对治疗 CRF 有较好疗效<sup>[7-9]</sup>,但是随机对照试验规模较小,且治疗组多为针灸治疗与中药、健康教育等其他疗法结合治疗,不能明确单纯地验证针灸临床疗效;多篇系统评价也肯定了针刺治疗 CRF 的作用<sup>[10-11]</sup>,而近 3 年发表了多个针刺治疗 CRF 的临床研究,上述研究并未更新,也未对随访后的疗效进行评估。因此有必要对针灸治疗 CRF 的作用进行重新评价。本研究采用循证医学方法,检索国内外已发表的相关文献,客观评价针灸干预 CRF 的临床疗效,以期提供针灸治疗 CRF 循证医学最新证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),文种限制为中英文。

1.1.2 研究对象 ① 对象明确诊断为肿瘤(类型不限);② 疲乏与肿瘤相关,经疲乏量表或评估者评定符合 CRF;③ 年龄 $\geq 18$ 岁;④ 不限种族和性别。

1.1.3 干预措施 试验组为针灸治疗(针刺或针刺+艾灸),除此以外不接受中药及其他任何中医类治疗;对照组为安慰剂(假针刺或穴位按压)或常规治疗方法。

1.1.4 结局指标 ① 主要结局指标为癌因性疲乏相关量表;② 次要结局指标包括生活质量评估量表;抑郁量表及焦虑量表;③ 安全性指标为不良反应发生情况。

1.1.5 排除标准 无法准确提取数据或数据缺失的研究;重复发表文献。

1.2 文献检索策略 计算机检索 The Cochrane Library、PubMed、EMbase、Web of Science、CBM、WanFang Data、VIP、CNKI 8 个数据库,搜集关于针灸治疗癌因性疲乏的 RCT,检索时限均从建库至 2020 年 3 月。追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。检索采取主题词和自由词相结合的方式。英文检索词包括:neoplasia\*、cancer\*、tumour\*、malignan\*、radiotherap\*、chemotherap\*、fatigue、acupunctur\*、meridian\*、moxi\*等;中文检索词包括:癌、肿瘤、化学疗法、放射疗法、疲劳、劳累、针灸、针刺等。

1.3 文献筛选与资料提取 由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧,则通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如有需要,通过邮件、电话联系原始研究者获取未确定但对本研究非常重要的信息。资料提取内容包括:① 纳入研究的基本信息:研究题目、第一作者、发表期刊等;② 研究对象的基本特征(样本量、诊断标准、疗效标准、人口学基线等)和干预措施;③ 偏倚风险评价的关键要素;④ 所关注的结局指标和结果测量数据;⑤ 试验组的穴位选择(腧穴使用的频次及归经)及治疗频次。

1.4 纳入研究的风险偏倚评估 由 2 位研究者独立评价纳入研究的风险偏倚,并交叉核对结果。偏倚风险评价采用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评估工具进行。

1.5 统计分析 采用 RevMan5.3 统计软件进行 Meta 分析,因结局指标均为连续型变量,结局指标量表存在差异,故采用标准化均数差(SMD)为效应指标,各效应量均给出点估计值及 95%CI。纳入研究的异质性采用  $\chi^2$  检验进行分析(检验水准为  $\alpha=0.1$ ),并结合  $I^2$

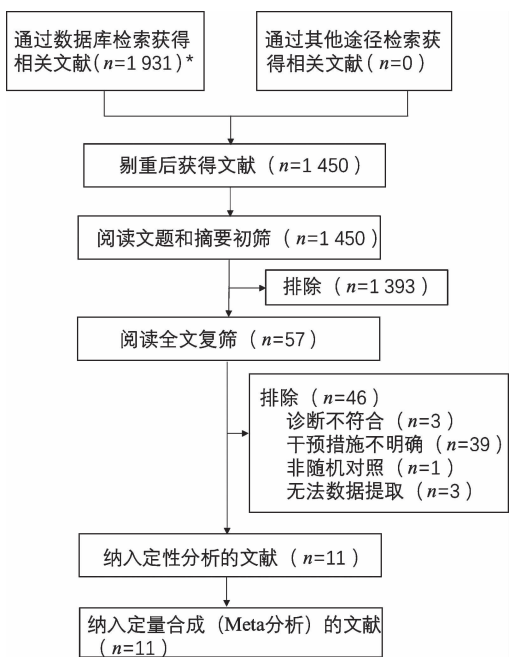
统计量进行评价。若异质性检验结果  $I^2 < 50\%$ , 说明各组间存在低、中度异质性, 则采用固定效应模型进行分析; 若异质性检验结果  $I^2 \geq 50\%$ , 则说明各研究结果间存在高度异质性, 需进一步分析异质性来源。首先检查数据正确性, 其次回顾文献, 运用亚组分析排除明显临床和方法学的异质性, 然后可采用随机效应模型再次进行 Meta 分析。Meta 分析的检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。敏感性分析为依次剔除单个研究后, 重新进行 Meta 分析, 并评估剔除后结果与原合并结果的差异。

## 2 结果

**2.1 文献筛选流程及结果** 按照 PRISMA 流程图初检共获得 1 931 篇文献, 经逐层筛选, 最终纳入 11 个 RCT<sup>[9, 12-21]</sup>, 其中中文文献 3 篇, 英文文献 8 篇, 文献筛选流程及结果见图 1。

**2.2 纳入研究的基本特征** 共纳入研究 11 项, 发表时间为 2007-2019 年。共纳入 CRF 患者 832 例, 针灸干预组 486 例, 对照组 346 例。其中 10 项研究<sup>[9, 12-17, 19-21]</sup> 治疗组措施为单纯针刺, 1 项研究<sup>[18]</sup> 为针刺联合艾灸; 4 项研究<sup>[9, 12, 16-17]</sup> 对照组实施假针刺, 1 项研究<sup>[13]</sup> 实施穴位按压, 1 项研究<sup>[18]</sup> 进行药物治疗, 5 项研究<sup>[14-15, 19-21]</sup> 为基础常规治疗。

CRF 诊断标准情况: 4 项研究<sup>[12, 14, 16, 18]</sup> 采用简明疲乏量表 (Brief Fatigue Inventory, BFI); 3 项研究<sup>[13, 20-21]</sup> 采用自制的、经过验证检验效力与疲乏量表相同 ( $r =$



注: \* 所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed ( $n=225$ )、The Cochrane Library ( $n=376$ )、EMbase ( $n=288$ )、Web of Science ( $n=696$ )、CBM ( $n=71$ )、CNKI ( $n=54$ )、VIP ( $n=64$ ) 和 WanFang Data ( $n=157$ )。

图 1 文献筛选流程及结果

0.75) 的十分制疲乏量表<sup>[13]</sup>; 3 项研究<sup>[9, 17, 19]</sup> 采用第 10 版国际疾病分类标准 ICD-10-CD code R53.0<sup>[22]</sup>; 1 项研究<sup>[15]</sup> 未具体描述诊断标准运用的量表, 但是实际判断条目与上述疲乏量表诊断标准相吻合。纳入文献的基线水平均具有可比性。见表 1。

表 1 纳入研究的基本信息

| 纳入研究                             | 国家   | 例数(T/C)     | 癌症种类    | 抗肿瘤治疗     | 治疗组措施 | 对照组  | 结局指标 |
|----------------------------------|------|-------------|---------|-----------|-------|------|------|
| Cheng 2017 <sup>[17]</sup>       | 中国   | 28(14/14)   | 非小细胞性肺癌 | 正在进行化疗或放疗 | 针刺    | 假针刺  | ①⑦   |
| Molassiotis 2007 <sup>[13]</sup> | 英国   | 31(15/16)   | 不清楚     | 完成化疗      | 针刺    | 穴位按压 | ②    |
| Molassiotis 2012 <sup>[20]</sup> | 英国   | 302(227/75) | 乳腺癌     | 完成化疗      | 针刺    | 常规治疗 | ②    |
| Deng 2013 <sup>[16]</sup>        | 美国   | 97(47/50)   | 不清楚     | 完成化疗      | 针刺    | 假针刺  | ①⑤⑥  |
| Smith 2013 <sup>[12]</sup>       | 澳大利亚 | 20(10/10)   | 乳腺癌     | 完成化疗      | 针刺    | 假针刺组 | ①    |
| Jeon 2019 <sup>[15]</sup>        | 韩国   | 26(13/13)   | 甲状腺乳头状癌 | 完成化疗      | 针刺    | 常规治疗 | ①⑨   |
| 于明薇 2017 <sup>[9]</sup>          | 中国   | 72(36/36)   | 乳腺癌     | 完成化疗      | 针刺    | 假针刺  | ④⑤   |
| 苏雅 2016 <sup>[19]</sup>          | 中国   | 60(30/30)   | 混杂      | 不清楚       | 针刺    | 常规治疗 | ④⑧   |
| 郭莉媛 2014 <sup>[18]</sup>         | 中国   | 80(40/40)   | 混杂      | 化疗中       | 针灸    | 常规治疗 | ①    |
| Johnston 2011 <sup>[14]</sup>    | 美国   | 12(5/7)     | 不清楚     | 不清楚       | 针刺    | 常规治疗 | ①    |
| Molassiotis 2013 <sup>[21]</sup> | 英国   | 130(65/65)  | 乳腺癌     | 完成化疗      | 针刺    | 无针刺  | ②    |

注: ① BFI; ② MFI; ③ FSS; ④ PFS; ⑤ HADS; ⑥ FACT-G; ⑦ FACT-LCS; ⑧ KPS 评分; ⑨ SF-36。

2.3 偏倚风险评估 纳入的 11 篇文献均采用随机分配法,其中 3 篇<sup>[13, 17, 19]</sup>采用随机数字表法,7 篇<sup>[9, 12, 14, 16, 18, 20-21]</sup>采用计算机随机法,1 篇<sup>[15]</sup>未具体描述随机方法。纳入文献中 4 项研究<sup>[9, 12, 16, 20]</sup>实施分配隐藏,1 项<sup>[12]</sup>运用密封信封法,3 项<sup>[9, 16, 20]</sup>运用第三方分配法保证分配隐匿。4 项研究运用了盲法,其中 3 项<sup>[12, 16-17]</sup>采用单盲(对受试者施盲),1 项<sup>[13]</sup>仅对结局测量者施盲。病例脱落情况:4 项研究<sup>[14, 17-19]</sup>病例完整

无脱落,余下 7 项研究出现失访、脱落,且都对失访、脱落原因进行相关描述,其中 5 项研究<sup>[12-13, 16, 20-21]</sup>有病例脱落,但脱落比例均低于 20%,且对临床研究结果都采用了意向性分析法(intention-to-treat analysis, ITT);2 项研究<sup>[9, 15]</sup>有病例脱落且未描述结果处理方法,但其脱落率极低,均不到 10%。纳入研究均不存在选择性发表结果或其他偏倚。综合分析,纳入的 11 篇文献方法学质量中等,见图 2。

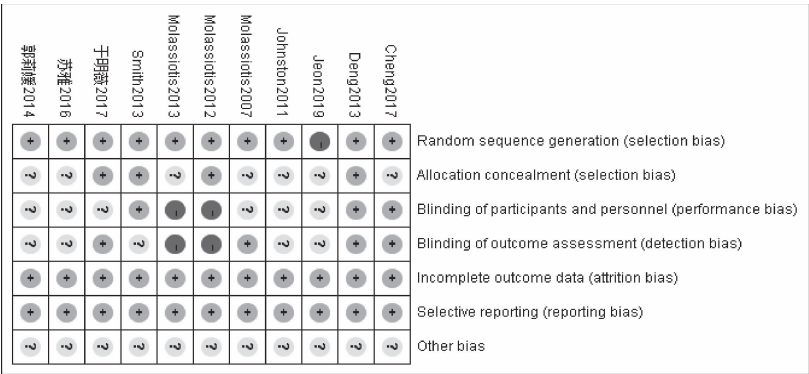


图 2 针刺治疗癌因性疲乏纳入文献风险偏倚评估

2.4 Meta 结果分析

2.4.1 疲乏量表 共纳入 11 项研究<sup>[9, 12-21]</sup>,包括 832 例患者,采用的量表包括简明疲乏量表(Brief Fatigue Inventory, BFI),多维疲乏量表(Multi-Dimensional Fatigue Inventory-20, MFI),Piper 疲乏评分(Piper Fa-

tigue Score-12, PFS)及疲乏程度量表(Fatigue Severity Scale, FFS)。异质性检验,  $P=94\%$ ,  $P<0.000\ 01$ ;运用随机效应模型分析提示:针灸治疗可缓解疲乏症状,降低疲乏量表评分[SMD=-1.06, 95%CI(-1.73, -0.40),  $P=0.002$ ]。森林图见图 3。

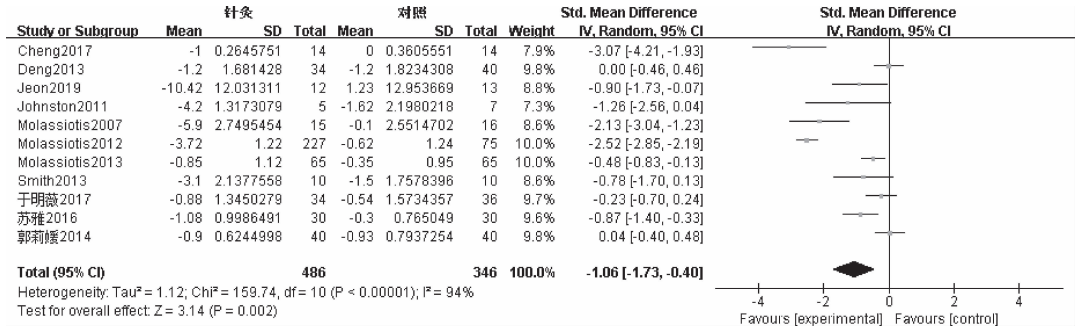


图 3 针灸治疗癌因性疲乏 Meta 分析

亚组分析结果显示:在抗肿瘤治疗期间进行针灸治疗,疲乏症状的改善无统计学意义[SMD=-1.38, 95%CI(-3.36, 0.60),  $P=0.17$ ],而当患者结束抗肿瘤治疗(化疗、放疗及手术)后再接受针灸治疗,对于疲乏症状的改善明显,差异具有统计学意义[SMD=-1.00, 95%CI(-1.87, -0.12),  $P=0.03$ ];Meta 分析结果还提示,针刺联合灸法[SMD=0.04, 95%CI(-0.40, 0.48),  $P=0.85$ ]对于缓解癌因性疲乏的作

用并不大于单纯针刺[SMD=-1.18, 95%CI(-1.89, -0.48),  $P=0.000\ 9$ ];针灸次数方面,当总次数为 8 或 9 次时,缓解疲乏的效果很明显[SMD=-0.93, 95%CI(-1.79, -0.08),  $P=0.03$ ],而针灸次数增加至 10 次以上,缓解效果并未见提高[SMD=-0.88, 95%CI(-1.32, -0.43),  $P=0.000\ 1$ ];针灸频率方面,每周 1~2 的针灸治疗对于缓解疲乏有统计学意义[SMD=-1.12, 95%CI(-1.97, -0.27),  $P=0.01$ ];每次针刺时

长 30 min 或 45 min 对于缓解疲乏均有效果, 但是 45 min 的效果最明显[SMD=-3.07, 95%CI(-4.21, -1.93),  $P<0.000\ 01$ ]。

2.4.2 疲乏症状随访 共纳入 3 项研究, 2 项研究<sup>[13,17]</sup>为结束针灸治疗后 2 周时进行疲乏量表再次

评估, 1 项研究<sup>[9]</sup>在结束治疗后 4 周时进行。随机效应模型 Meta 分析提示: 针灸对 CRF 患者随访期的效果不明显[SMD=-0.85, 95%CI(-2.86, 1.16),  $P=0.41$ ]。森林图见图 4。

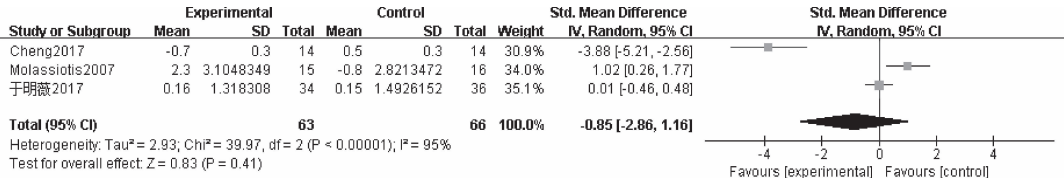


图 4 针灸对随访期癌因性疲乏患者作用的 Meta 分析

2.4.3 生活质量 共纳入 4 项研究<sup>[15-17,19]</sup>, 评估量表包括: 癌症患者生命质量量表(Functional Assessment of Cancer Treatment-General, FACT-G), 肺癌患者生命质量量表(Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Cancer Subscale, FACT-LCS), 生活质

量评价量表(Short Form-36, SF-36)及卡氏评分(KPS评分)。固定效应模型 Meta 分析提示: 针灸对于改善 CRF 患者的整体生活质量未见明显效果[SMD=0.26, 95%CI(-0.03, 0.55),  $P=0.08$ ]。森林图见图 5。

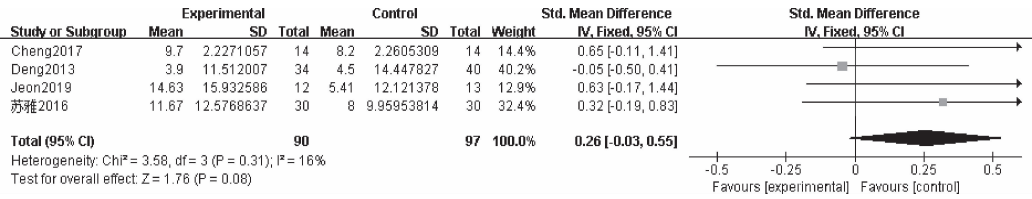


图 5 针灸对癌因性疲乏患者生活质量的 Meta 分析

2.4.4 情绪障碍 2 项研究<sup>[9,16]</sup>都采用汉密尔顿抑郁及焦虑量表评估受试者情绪状态。固定效应模型 Meta 分析提示: 针灸对于改善 CRF 患者的焦虑或抑郁情绪均未见明显效果[SMD=-0.50, 95%CI(-1.69, 0.69),  $P=0.41$ ]; [SMD=-0.12, 95%CI(-1.49, 1.25),  $P=0.86$ ]。

2.4.5 不良反应 纳入的研究中有 3 项研究<sup>[13,15,19]</sup>报

道了不良反应, 主要有局部出血、血瘀、疼痛、恶心及心悸, 其余研究未报道明显不良反应。

2.5 腧穴使用规律 纳入研究中有 10 篇均提及具体取穴, 腧穴频次 5 次及以上的穴位: 足三里(10 次)、三阴交(9 次)、合谷(5 次)、气海(5 次)、太溪(5 次); 归经频数前 3 位: 足阳明胃经、足太阴脾经和任脉。腧穴频数分布见图 6, 归经频数分布见图 7。

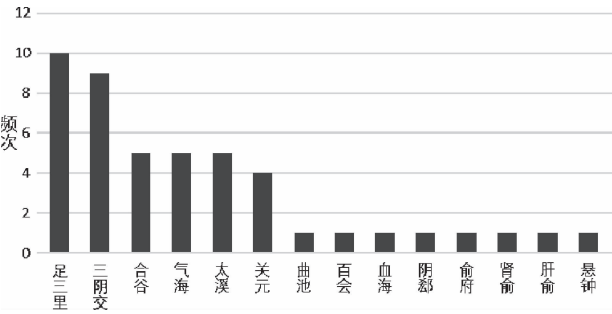


图 6 腧穴分布图

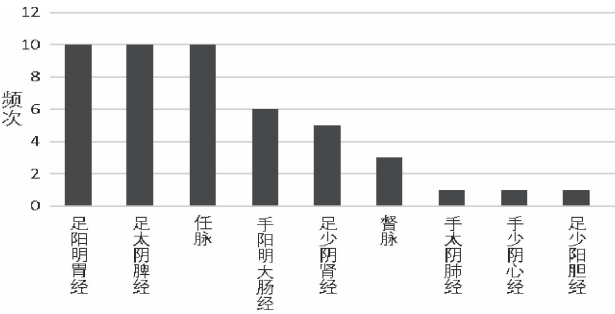


图 7 腧穴归经分布图

2.6 发表偏倚 运用 Stata14.0 软件对纳入研究进行定性及定量的发表偏倚检测, 如表 2。根据 Egger's 检验,  $P=0.846$ , 纳入研究无发表性偏倚。

2.7 敏感性分析 利用 RevMan5.3 统计软件采

用逐一删除纳入研究的方法对疲乏量表评分进行敏感性分析, 当删除任意一项研究时, 对于整体的异质性及效应量均无明显改变, 提示结果稳定可信。

表 2 Egger's 检验

| Std_Eff | Coef.        | Std.Err.    | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |           |
|---------|--------------|-------------|-------|-------|----------------------|-----------|
| slope   | -0.810 354 2 | 0.857 726 1 | -0.94 | 0.369 | -2.750 665           | 1.129 957 |
| bias    | -0.645 463 5 | 0.233 297   | -0.20 | 0.846 | -7.959 69            | 6.668 763 |

3 讨论

3.1 有效性及安全性分析 本研究共纳入 11 个临床对照试验,从疲乏症状、随访期疲乏评分、生活质量、情绪障碍、不良反应这 5 方面评估。Meta 分析结果表明,针灸对改善 CRF 有明显疗效,但对随访期的患者疲乏症状改善不确切,对生活质量的改善及对焦虑、抑郁情绪的缓解作用也不确切。针灸治疗 CRF 的不良反应极少,仅少数研究提及可接受的、轻度的不适症状。

亚组分析提示,当患者结束抗肿瘤治疗后再进行针灸治疗,对于改善 CRF 效果确切,这一点也同 2019 年版 NCCN 指南相契合;相对于针刺联合艾灸而言,单用针刺效果明确;本研究结果提示最佳的针

刺治疗方案为:每次治疗 45min、每周治疗 1~2 次、共治疗 8~9 次(三者并非并列关系)。

3.2 研究的意义与局限 本研究系统评价单纯针灸治疗癌因性疲乏的临床疗效,证实了针灸对于治疗 CRF 的临床有效性,尤其对结束抗肿瘤治疗后的患者效果明确。表明针灸对治疗 CRF 临床疗效肯定。

本研究结局指标异质性较大,故运用 Meta 回归探讨异质性来源,将对照组措施(假针刺/穴位按压/对症处理),抗肿瘤治疗(已结束/未结束),肿瘤类型(乳腺癌/肺癌/甲状腺癌/其他混杂类型),治疗次数,治疗时长,治疗频率及病例国家这七项特征分类作为协变量研究,结果如表 2,未能发现异质性的来源。

表 3 Meta 回归分析

| _ES   | Coef.        | Std. Err. | t     | P>t   | [95% Conf. Interval] |           |
|-------|--------------|-----------|-------|-------|----------------------|-----------|
| 对照组措施 | -0.428 472 6 | 1.103 144 | -0.39 | 0.724 | -3.939 171           | 3.082 225 |
| 抗肿瘤治疗 | 0.752 573 5  | 1.508 636 | 0.50  | 0.652 | -4.048 578           | 5.553 725 |
| 肿瘤类型  | -0.065 638 1 | .9907282  | -0.07 | 0.951 | -3.218 577           | 3.087 301 |
| 治疗次数  | 1.094 921    | 1.996 538 | 0.55  | 0.622 | -5.258 955           | 7.448 797 |
| 治疗时长  | -0.785 080 7 | 1.617 076 | -0.49 | 0.661 | -5.931 338           | 4.361 176 |
| 治疗频率  | -0.477 531 2 | 2.094 012 | -0.23 | 0.834 | -7.141 612           | 6.186 55  |
| 病例国家  | -0.326 509 8 | 1.392 543 | -0.23 | 0.830 | -4.758 202           | 4.105 182 |
| _cons | -0.655 998 8 | 5.990 69  | -0.11 | 0.920 | -19.721 05           | 18.409 05 |

原因有:① 不同研究干预措施的差异性,如各个研究选取的穴位不同、操作手法不同、是否得气等;如假针刺组有的是在本穴位但不刺入<sup>[17]</sup>,有的选取非穴位<sup>[12,16]</sup>,有的选取其他与治疗不相关的穴位<sup>[9]</sup>;② 纳入研究针对不同的癌症人群,4 项<sup>[9,12,20-21]</sup>研究乳腺癌患者,1 项<sup>[17]</sup>研究肺癌患者,1 项<sup>[15]</sup>研究甲状腺癌患者,其余 5 项<sup>[13-14,16,18-19]</sup>为混杂性肿瘤患者或未明确说明,导致协变量分组不明确;③ 纳入研究的样本量和方法学质量参差不齐。由于纳入研究数量、质量及获取资料的限制,本研究无法对可能存在的临床异质性

进行处理,故采用随机效应模型合并效应量,敏感性分析提示结果稳定。

本研究的局限性:① 纳入研究的结局指标较少,对于癌因性疲乏的评估缺少客观指标;② 纳入研究中部分研究未详细描述随机方法、分配隐藏和盲法实施,可能导致选择、实施等偏倚;③ 纳入研究样本量差异较大,部分研究的相关数据通过二次转化获得,可能存在一定偏倚;④ 未进行随访或随访时间短,远期疗效是针灸治疗的潜在优势,纳入文献中仅有 3 篇对受试者进行 2 或 4 周的随访,未能长远评估针灸疗

效;⑤ CRF 常伴有失眠、疼痛、焦虑、抑郁等症状,都可以影响生活质量,应该相互结合多维评估生活质量,而纳入文献仅2篇关注到情绪障碍问题,仅4篇关注患者整体生活质量,且用单独的量表评定,无法准确了解患者症状改善及整体生活状态。

### 3.3 机制探讨

3.3.1 中医病因病机 癌因性疲乏属中医“虚劳”范畴,是慢性劳损虚弱性证候,主要病机是脏腑功能减退,气血阴阳虚弱,“不寐”“神疲乏力”“倦怠身重”等概念均与虚劳相类似。“虚劳”这一病名首次由汉代医家张仲景提出,《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》曰:“五劳虚极羸瘦,腹满不能饮食。”隋代巢元方于《诸病源候论·虚劳病诸候》指出:“夫虚劳者,五劳、六极、七伤是也。”提出虚劳多由五劳、六极、七伤引起。随着现代医学对于“癌症”的认识及治疗方法也日渐丰富,促进了中医对于癌因性疲乏的认识与分析。恶性肿瘤早期首选手术,但手术亦如外伤,直伤损伤机体,致虚弱的正气更虚;放疗犹如燥热之邪,煎熬机体阴液,常见口、鼻、咽干灼痛,骨痛等症;化疗亦如“药毒”,耗伤机体脾胃气阴,脾胃乃气血生化之源,脾胃虚弱则气血生化无源,无力滋养机体,故有疲劳、乏力、纳差、头晕等症状;故癌因性疲乏基本病机为“虚”,以脾肾受损为主<sup>[23]</sup>。针灸治疗 CRF 也以调理脾肾二脏为本。脾胃为后天之本,脾主四肢,主升清,《素问·太阴阳明论》曰:“今脾病不能为胃行其津液,四肢不得禀水谷气,气日以衰,脉道不利,筋骨肌肉,皆无气以生,故不用焉”,肿瘤本身或其相关治疗皆可损及脾胃,后天生化乏源,气血不充而生疲乏。故临床针灸取穴以脾胃经为主,如足三里为足阳明胃经合穴、胃之下合穴,具有补益气血之功用;三阴交属足太阴脾经,又与肝经、肾经相交通,有滋阴养脾、调补肝肾之功效。肾为先天之本,肿瘤患者有形之邪积聚日久,脏腑功能受损,放化疗等治疗手段进一步损伤正气,导致肾脏受损,肾主藏精,肾为气之根,主一身之阴阳,肾精受损则少气、疲乏等症生。针灸调补肾气肾精,一可取足少阴肾经,如太溪穴为肾经原穴,为肾精充盈升发之处,有滋阴补肾之效;二可取任督二脉,沟通阴阳,激发正气,如气海穴,《景岳全书》云:“气海……连命门,实为生气之海,经脉之本”,可补益中气;百会穴,为诸阳之会,是人体阳气最强盛的地方,一穴补诸阳。本研究对各

个文献中的选穴进行汇总分析,发现临床最常用穴依次为足三里、三阴交、太溪、气海,最常运用足太阴脾经、足阳明胃经、任脉、督脉及足少阴肾经穴位,通过健脾益胃、补益肾精,达到调节整体气机、平衡五脏阴阳作用。

3.3.2 现代医学机理 目前对于 CRF 没有明确的病因,普遍认为与肿瘤本身、对肿瘤的各种治疗等因素相关。肿瘤本身原因是指由于肿瘤的生长直接对周围组织和器官的侵犯、机体反应性分泌的炎性因子等直接导致疲乏;放疗、化疗、手术、激素疗法以及这些疗法的组合都有可能引起或加重疲乏,而疲劳程度随着化学疗法的不同类型和不同策略的组合而发生变化<sup>[14,24]</sup>。CRF 的发病机制也尚不明确,主要假说包括关于细胞因子失调<sup>[25]</sup>,下丘脑-垂体-肾上腺-轴(HPA)破坏<sup>[26]</sup>,昼夜节律失调<sup>[27]</sup>,5-羟色胺(5-HT)失调及迷走神经传入神经激活<sup>[28]</sup>、骨骼肌和线粒体功能障碍<sup>[29-30]</sup>。CRF 不是一个孤立的症状,常常与其它症状一起,成为症候群,如情绪低落、疼痛及睡眠障碍等。因此,NCCN 指南建议对患者进行多种症状的筛查,需要对心理痛苦、抑郁、焦虑等可治疗因素及时发现并处理。治疗方面,以哌醋甲酯为首的中枢神经兴奋药因其有限的改善作用和不良反应较多而不被推荐<sup>[31]</sup>,而其他治疗方法如体育活动、瑜伽活动、睡眠疗法等因为需要患者主观活动配合,加重体力消耗,临床上可实施性较低。

2019 年 NCCN 指南首次推荐针灸用于治疗癌因性疲乏,进一步加快推动了针灸治疗癌因性疲乏的临床研究。针灸作为一种非药物治疗手段,安全性高,不需要患者主动活动,可以减少能量消耗,缓解疲乏症状,减轻负性情绪,具有很强的临床应用价值。

以下将从4个方面探讨针灸治疗 CRF 的可能机制。① 针灸可改变血清中相关细胞因子水平。CRF 虽发病机制尚未明确,但以细胞因子失调模型最为经典。Malihe<sup>[32]</sup>研究发现白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平与急性髓系白血病患者疲劳程度呈正相关,叶建增<sup>[33]</sup>研究发现,肿瘤细胞坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )表达水平升高,引起 ATP 酶结构功能异常,降低神经肌肉活动能力,出现乏力症状。Yim 等<sup>[34]</sup>发现针刺足三里穴可降低关节炎小鼠血清中 IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平。赵玉雪等<sup>[35]</sup>通过针刺足

三里干预内毒素模型大鼠,观察血清细胞因子含量变化,发现造模 2 h 和 6 h 后,针刺组大鼠血清  $\text{TNF-}\alpha$  显著降低。② 针灸可从下丘脑、垂体、肾上腺等不同水平调节 HPA 轴,使其恢复正常水平。HPA 轴破坏假说<sup>[26]</sup>为 CRF 病理机制的另一经典模型。HPA 轴为保证机体内环境稳定的重要内分泌调节系统,下丘脑室旁核神经元可分泌促肾上腺素激素释放激素(CRH),CRH 与垂体促皮质激素细胞上的特异性受体结合,刺激促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌,ACTH 作用于肾上腺束状带和网状带分泌糖皮质激素(皮质醇和皮质酮)。癌症(或其治疗方法)会直接或间接破坏 HPA 轴,引起内分泌水平(以皮质醇为代表)变化或内分泌紊乱,从而诱导 CRF 的发生。Bower 等<sup>[36]</sup>测定了幸存的乳腺癌患者的血清皮质醇,结果显示 CRF 的患者血清皮质醇水平明显低于未报告疲乏症状者。Liu 等<sup>[37]</sup>发现通过电针持续刺激大鼠足三里穴,可刺激下丘脑进而增加 ACTH 的分泌。Wu 等<sup>[38]</sup>发现电针可下调下丘脑 CRH 的表达。Liu 等<sup>[39]</sup>在一项观察电针镇痛与相关因子血清水平关系的研究中发现,针刺效应与皮质醇水平升高相关。③ 针灸可触发神经-免疫系统。癌症的治疗手段如放疗、化疗等可能抑制骨髓造血功能、影响免疫系统。针灸可调节人体免疫系统,早在 1989 年研究者就认为足三里穴(ST36)可能是调节免疫活动的特异性点之一<sup>[40]</sup>。针灸通过对免疫细胞<sup>[41-43]</sup>、免疫因子<sup>[44-45]</sup>及对神经-内分泌-免疫网络的调节<sup>[46-47]</sup>来整体多靶点地调节免疫功能,如调控巨噬细胞的吞噬能力<sup>[41]</sup>、增加肥大细胞脱颗粒效应<sup>[48]</sup>、双向调控自然杀伤细胞<sup>[49]</sup>等是针灸发挥免疫调节作用的重要靶点。④ 针灸可改善抑郁等负性情绪。CRF 患者常伴有抑郁症状<sup>[50-51]</sup>,这种负性情绪常常被忽略,得不到相关治疗<sup>[52]</sup>,而改善抑郁情绪可提高癌症生存质量<sup>[53]</sup>、延长生存时间<sup>[54]</sup>,诸多临床研究均证实针灸可改善临床疾病相关的抑郁情绪<sup>[55]</sup>,甄君等<sup>[56]</sup>研究针刺治疗抑郁症睡眠障碍大鼠,发现针刺可能通过调整 5-HT 受体间不平衡而发挥治疗效果<sup>[56]</sup>。研究表明针灸对抑郁症状的改善是多靶点、整体调节的,而 HPA 轴破坏及 5-HT 水平异常<sup>[57]</sup>是抑郁症与 CRF 共有的神经内分泌机制,提示针灸对抑郁、疲乏的缓解作用可能相互影响,但具体机制仍需神经生理病理学研究。

3.4 总结 综上所述,针灸可改善 CRF 的临床症状,降低疲乏量表评分,且对于已经结束抗肿瘤治疗的患者疗效确切。受纳入研究数量、质量限制,以上结论有待更多高质量研究进行验证。同时,也提示未来在进行此类研究时,应明确肿瘤类型、分期、抗肿瘤治疗方案等基本信息,应对其进行随访评估后期疗效,对 CRF 患者伴随症状如焦虑、抑郁等也应深入关注。

#### 参考文献:

- [1] HENRY D H, VISWANATHAN H N, ELKIN E P, et al. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U. S[J]. Support Care Cancer, 2008, 16(7): 791-801.
- [2] BERGER A M, MOONEY K, ALVAREZ-PEREZ A, et al. Cancer-Related fatigue, Version 2. 2015 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(8): 1012-1039.
- [3] GIVEN C W, GIVEN B, AZZOUZ F, et al. Comparison of changes in physical functioning of elderly patients with new diagnoses of cancer[J]. Med Care, 2000, 38(5): 482-493.
- [4] ABRAHAMS H J G, GIELISSEN M F M, SCHMITS I C, et al. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12327 breast cancer survivors[J]. Ann Oncol, 2016, 27(6): 965-974.
- [5] 胡素清, 梁晓凤. 老年食管癌患者癌因性疲乏情况调查及其影响因素探讨[J]. 西部中医药, 2017, 30(9): 90-93.
- [6] 周婷, 张晶, 于建春, 等. 癌因性疲乏流行病学调查浅析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(30): 172.
- [7] HAN K, KWON O, PARK H J, et al. Moxibustion for treating cancer-related fatigue: a multicenter, assessor-blinded, randomized controlled clinical trial [J]. Advances in integrative medicine, 2019, 6: S21.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] ZHANG Y, LIN L, LI H, et al. Effects of acupuncture on cancer-related fatigue: a meta-analysis [J]. Support Care Cancer, 2018, 26(2): 415-425.

- [11] ZENG Y, LUO T, FINNEGAN-JOHN J, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of acupuncture for cancer-related fatigue [J]. *Integr Cancer Ther*, 2014, 13(3): 193-200.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] JOHNSTON M F, HAYS R D, SUBRAMANIAN S K, 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.
- [15] JEON E, KWAK M, SHIN I, et al. Acupuncture for the treatment of fatigue after total thyroidectomy in women with papillary thyroid cancer: a pilot study [J]. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Research*, 2019, 44(1): 23-38.
- [16] DENG G, CHAN Y, SJOBERG D, et al. Acupuncture for the treatment of post-chemotherapy chronic fatigue: a randomized, blinded, sham-controlled trial [J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(6): 1735-1741.
- [17] CHENG C S, CHEN L Y, NING Z Y, et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in lung cancer patients: a randomized, double blind, placebo-controlled pilot trial [J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(12): 3807-3814.
- [18] 郭莉媛, 刘淑兰, 彭艳, 等. 针灸对妇科肿瘤病人化疗后癌性疲劳影响的研究 [J]. *针灸临床杂志*, 2014, 30(6): 67-70.
- [19] 苏雅, 祝永福, 夏黎明. 针刺治疗脾肾亏虚型癌因性疲乏的临床研究 [J]. *上海针灸杂志*, 2016, 35(7): 830-832.
- [20] 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.
- [21] MOLASSIOTIS A, BARDY J, FINNEGAN-JOHN J, et al. A randomized, controlled trial of acupuncture self-needling as maintenance therapy for cancer-related fatigue after therapist-delivered acupuncture [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6): 1645-1652.
- [22] PORTENOY R K, ITRI L M. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management [J]. *Oncologist*, 1999, 4(1): 1-10.
- [23] 乔靖, 林丽珠, 孙玲玲. 林丽珠运用膏方治疗癌因性疲乏经验举隅 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(9): 1827-1829.
- [24] BERGER A M, LOCKHART K, AGRAWAL S. Variability of patterns of fatigue and quality of life over time based on different breast cancer adjuvant chemotherapy regimens [J]. *Oncol Nurs Forum*, 2009, 36(5): 563-570.
- [25] SALIGAN L N, KIM H S. A systematic review of the association between immunogenomic markers and cancer-related fatigue [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(6): 830-848.
- [26] BEGLEY S, ROSE K, O'CONNOR M. The use of corticosteroids in reducing cancer-related fatigue: assessing the evidence for clinical practice [J]. *Int J Palliat Nurs*, 2016, 22(1): 5-9.
- [27] MEDYSKY M E, TEMESI J, CULOS-REED S N. Exercise, sleep and cancer-related fatigue: Are they related? [J]. *Neurophysiol Clin*, 2017, 47(2): 111-122.
- [28] SALIGAN L N, OLSON K, FILLER K, et al. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature [J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(8): 2461-2478.
- [29] ARGILES J M, LOPEZ-SORIANO F J, BUSQUETS S. Muscle wasting in cancer: the role of mitochondria [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18(3): 221-225.
- [30] MORRIS G, BERK M, WALDER K, et al. Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses [J]. *BMC Med*, 2015, 13: 28.
- [31] QU D, ZHANG Z, YU X, et al. Psychotropic drugs for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Cancer Care*, 2016, 25(6): 970-979.
- [32] KHOSRAVI M, TAGHVAYE MASOUMI H, GHOLAMI K, et al. The relationship between fatigue and cytokine levels in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2018, 12(4): 318-321.
- [33] 叶建增, 申维玺, 马慧利, 等. TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$  与癌症相关性乏力关系的免疫组化研究 [J]. *医学研究杂志*, 2008, 37(5): 38-40.
- [34] YIM Y K, LEE H, HONG K E, et al. Anti-inflammatory

- and immune-regulatory effects of subcutaneous perillae fructus extract injections on OVA-induced asthma in mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2010, 7(1):79-86.
- [35] 赵玉雪, 何伟, 高昕妍, 等. 电针耳甲区对内毒素血症模型大鼠的抗炎保护作用 [J]. *针刺研究*, 2011, 36(3): 187-192.
- [36] BOWER J E, GANZ P A, AZIZ N, et al. Inflammatory responses to psychological stress in fatigued breast cancer survivors: relationship to glucocorticoids[J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(3):251-258.
- [37] LIU Y M, LIU X J, BAI S S, et al. The effect of electroacupuncture on T cell responses in rats with experimental autoimmune encephalitis [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 220(1-2):25-33.
- [38] WU H G, LIU H R, ZHANG Z A, et al. Electro-acupuncture relieves visceral sensitivity and decreases hypothalamic corticotropin-releasing hormone levels in a rat model of irritable bowel syndrome[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 465(3):235-237.
- [39] Liu J L, Chen S P, Gao Y H, et al. Effects of repeated electroacupuncture on beta-endorphin and adrenocorticotrophic hormone levels in the hypothalamus and pituitary in rats with chronic pain and ovariectomy[J]. *Chin J Integr Med*, 2010, 16(4):315-323.
- [40] TRINCHIERI G. Biology of natural killer cells[J]. *Adv Immunol*, 1989, 47:187-376.
- [41] ZHAO J, WANG L, LI Y. Electroacupuncture alleviates the inflammatory response via effects on M1 and M2 macrophages after spinal cord injury[J]. *Acupunct Med*, 2017, 35(3):224-230.
- [42] ZHU S, LI L, LI Y, et al. Macrophage related cytokine expressions in depression mouse model induced by chronic unpredictable mild stress[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(Suppl 5):1951-1955.
- [43] 谢璐霜, 吴巧凤, 唐勇, 等. 电针对阿尔兹海默病大鼠海马区 M2 型小胶质细胞极化的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5):1816-1820.
- [44] SUN J, ZHANG H, WANG C, et al. Regulating the balance of Th17/Treg via electroacupuncture and moxibustion: an ulcerative colitis mice model based study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017:7296353.
- [45] 蒋莉娅, 黄继人, 赵弘卿, 等. 针刺对重症急性胰腺炎早期急性肺损伤大鼠血清 MIP-2 蛋白及肺与大肠组织 MIP-2 mRNA 表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(7):958-962.
- [46] 余曙光, 景向红, 唐勇, 等. 针灸-免疫: 现状与未来[J]. *针刺研究*, 2018, 43(12):747-753.
- [47] 杨新月, 徐小茹, 王之虹. 针灸抗肿瘤机制研究进展[J]. *世界中医药*, 2019, 14(6):1625-1628.
- [48] 何天峰, 陈云飞. 针灸与肥大细胞相关性研究的最新进展[J]. *中国针灸*, 2010, 30(1):84-87.
- [49] MORI H, KUGE H, TANAKA T H, et al. Effects of acupuncture treatment on natural killer cell activity, pulse rate, and pain reduction for older adults: an uncontrolled, observational study [J]. *J Integr Med*, 2013, 11(2):101-105.
- [50] 庞英, IRMELA F, MAIKE K, 等. 乳腺癌患者的心身症状与生活质量 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2013, 27(4): 257-261.
- [51] LANSNER M W, JAKOBSEN K K, JENSEN J S, et al. Development of depression in patients with oral cavity cancer: a systematic review[J]. *Acta Otolaryngol*, 2020, 140(10):876-881.
- [52] WALKER J, HANSEN C H, MARTIN P, et al. Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data [J]. *Lancet Psychiatry*, 2014, 1(5):343-350.
- [53] WALKER J, SHARPE M. Integrated management of major depression for people with cancer[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2014, 26(6):657-668.
- [54] SULLIVAN D R, FORSBERG C W, GANZINI L, et al. Longitudinal Changes in Depression Symptoms and Survival Among Patients With Lung Cancer: A National Cohort Assessment[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(33):3984-3991.
- [55] 陈泰宇, 蒋小东, 唐诗宇, 等. 基于“玄府理论”研究针灸联合中药口服对脾肺气虚型慢性传输型便秘患者肠神经递质水平及焦虑抑郁状态的影响[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(1):131-133.
- [56] 甄君, 范建中, 姚晓黎, 等. 针刺对抑郁症睡眠障碍大鼠行为学及海马 5-羟色胺受体表达水平的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2011, 17(7):625-627.
- [57] 王睿, 黄树明. 抑郁症发病机制研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(12):1332-1336.