

doi:10.3969/j.issn.1005-0264.2019.01.012

艾灸关元、气海穴联合对症支持疗法治疗晚期肝癌患者临床观察^{*}

陈 丹 池 敏[△] 严越台

台州市第一人民医院中医科 (浙江 台州, 318020)

摘 要 目的:探讨艾灸对晚期肝癌患者癌因性疲乏、营养状况的影响及作用机制。方法:将台州市第一人民医院 2013 年 9 月~2015 年 8 月确诊的 60 例晚期肝癌患者分为两组。对照组采用对症支持治疗;治疗组在对照组基础上,采用艾灸关元、气海穴。记录 2 组患者治疗前后 Piper 疲乏量表积分、营养风险 NRS-2002 评分及炎症因子水平。结果:治疗组患者疲乏程度评分、营养风险评分以及血清 IL-1、TNF- α 、TGF- β 含量均显著低于对照组($P < 0.05$)。结论:艾灸关元、气海穴能改善晚期肝癌患者的癌因性疲乏及营养状况,其机制可能与纠正失衡的炎症因子有关。

关键词 艾灸;癌因性疲乏;营养状况;炎症因子

Clinical observation of moxibustion at Guanyuan and Qihai points in patients with advanced liver cancer

CHEN Dan, CHI Min[△], YAN Yue-tai. Department of Traditional Chinese Medicine, the First People's Hospital of Taizhou (Taizhou Zhejiang, 318020) China

Abstract Objective: To study the effect and mechanism of moxibustion on cancer related fatigue and the nutritional status of patients with advanced liver cancer. **Methods:** Total 60 patients with advanced liver cancer in our hospital from September 2013 to August 2015 were enrolled and divided into two groups. The control group received the symptomatic treatment, while the treatment group received additional moxibustion at Guanyuan and Qihai based on the therapy in the control group. Before and after treatment, the Piper fatigue scale scores, nutritional risk screening(NRS-2002) score and the level of inflammatory factor were recorded in 2 groups. **Results:** The degree of fatigue score and nutritional risk screening score were significantly lower in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). serum Interleukin 1 (IL-1), Tumor necrosis factor- α (TNF- α), Transforming growth factor β (TGF- β) content in Treatment group were lower than those of the control group. **Conclusion:** Combined with the prophase research of this topic, moxibustion at Guanyuan and Qihai points can improve the cancer-related fatigue and nutritional status in patients with advanced liver cancer, and its mechanism may be related to inhibiting the production of inflammatory factors and regulating immune function.

Key Words: Moxibustion; Cancer-related fatigue; The nutritional status; Inflammatory factor

原发性肝癌其起病隐匿,相当多的患者在确诊时已属于中晚期,失去手术及介入治疗机会^[1]。晚期肝癌患者随着病情演变,会出现不同程度的疲劳感,被称为癌因性疲乏(CRF),它是指由癌症或癌症治疗引起的一种持续的主观上的疲劳感^[2],约 39%~99% 的癌症患者会出现 CRF,严重影响患者的生活质量。此外,恶性肿瘤患者存在不同程度的营养不良^[3],可使患者抗肿瘤治疗的耐受性、有效性下降,毒副作用增加,机体防御能力下降,生活质量降低,生存时间缩短,直接影响预后。近年来中西医结合治疗广泛应用于晚期肝癌,艾灸是常见的中医外

治法,现代实验研究表明,其可增强机体内在的抗病能力,提高免疫功能,达到强壮身体、祛除病邪、抑制肿瘤发展、缓解病情、延长生命的目的^[4]。本研究将 60 例晚期肝癌患者随机分为 2 组,对照组予常规对症治疗,治疗组在常规对症治疗的基础上,予艾灸关元、气海穴,探讨该法对患者 CRF、营养状况的影响及作用机制,为临床研究提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 病例来源为台州市第一人民医院 2013 年 9 月~2015 年 8 月确诊的肝癌晚期患者,经病理结果确诊^[5]的住

* 基金项目:浙江省台州市科技计划项目(No. 1401ky30);[△]通讯作者,E-mail:1023158@qq.com

院、门诊病例,本研究经院伦理委员会批准。全部患者采用随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 30 例。治疗组男 21 例,女 9 例,年龄 43 ~ 79 岁,平均(52.64 ± 5.19)岁,肿瘤类型分为块状型 16 例,结节型 9 例,弥漫型 5 例;临床分期分为Ⅲ期 22 例,Ⅳ期 8 例;其中伴有乙型肝炎 20 例,门脉癌栓 23 例。对照组男 23 例,女 7 例,年龄 47 ~ 80 岁,平均(52.71 ± 5.06)岁,肿瘤类型分为块状型 17 例,结节型 7 例,弥漫型 6 例;临床分期分为Ⅲ期 23 例,Ⅳ期 7 例;其中伴有乙型肝炎 22 例,门脉癌栓 21 例。2 组患者性别比、年龄、肿瘤类型、临床分期、伴有乙型肝炎、门脉癌栓等对比差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①经病理及影像学确诊为肝癌伴有多发转移灶患者;②年龄 43 ~ 80 岁;③卡氏(KPS)评分 > 40 分;④无严重的心、肺、肾、造血、神经功能障碍者;⑤不适合或不接受手术、放化疗、介入治疗;⑥预期生存期 ≥ 2 个月。排除标准:①未按规定治疗,发生不良事件或资料不全者;②入组前 30d 内参加其他药物临床试验的患者;③住院期间行拟全身化疗、手术、放疗或介入治疗者;④精神病患者病情不稳定者;⑤吸毒、长期酗酒以致影响试验结果评价的患者;⑥研究者判定不适合参加本研究者。

1.3 终止及脱落标准 ①疾病进展;②发生严重并发症及不良反应;③无法控制的并发症;④患者要求退出;⑤依从性差;⑥研究者认为应该结束治疗。

1.4 治疗方法 对照组予止吐、镇痛、支持等对症治疗。治疗组在对照组治疗的基础上,予艾灸关元、气海穴。操作方法:患者仰卧位,以李时珍牌温灸纯艾条做成高度为 1cm 的艾炷,以鲜姜切片,片厚 0.3 ~ 0.5cm,用 30 号一寸毫针刺 10 ~ 15 个小孔后放于穴位上,将艾炷置放于姜片上,点燃艾炷施灸,待受术者觉烫时添加姜片 1 片继续施灸,待艾炷燃尽后更换艾炷继续治疗,每次施灸 3 壮。时间约为 30min,隔日一次,1 个疗程共 10 次。1 个疗程结束后休息 10d 再进行下一疗程,治疗 2 个疗程后统计疗效。

1.5 观察指标

1.5.1 疲乏程度比较 采用 Piper 疲乏量表(PFS)^[6],包括行为、情感、感觉、认知 4 个维度共 24 个条目,第 3 至 24 个条目,每条目 0 ~ 10 分,总分除以 22 所得到的数值,分值越高表明疲乏程度越重,0 ~ 3 分即为无疲乏或轻度疲乏,4 ~ 6 分为中度疲乏, ≥ 7 分则为重度疲乏,治疗前后各评价 1 次。

1.5.2 营养风险评分 采用 NRS-2002^[7] 进行营养风险评分:①营养状况受损评分(0 ~ 3 分);②疾病严重程度评分(0 ~ 3 分);③年龄评分,在以上评分基础上年龄 ≥ 70 岁者加 1 分。总评分 = 营养状况受损评分 + 疾病严重程度评分(年龄大于 70 岁者加 1 分),总分 0 ~ 7 分,总评分 ≥ 3 分者说明存在营养风险,需营养支持。评价标准:提高指治疗后较治疗前 NRS 评分降低 > 1 分;稳定指 NRS 评分变化 < 1 分;降低指治疗后较治疗前 NRS 评分提高 > 1 分。

1.5.3 炎症因子检测 治疗前后经静脉采取患者血液,离心保留患者上层血清。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)试

剂盒(南京建成生物科技有限公司)检测患者血清白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,等级资料采用 $Ridit$ 分析,以 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后疲乏状况变化比较 见表 1、表 2。

表 1 两组患者治疗前后 PFS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	行为评分	情感评分	感觉评分	认知评分	总分
对照组 治疗前	5.79 ± 1.02	6.89 ± 1.03	5.78 ± 1.06	6.81 ± 1.28	6.32 ± 1.22
(n = 30) 治疗后	3.93 ± 0.78 [#]	4.07 ± 0.67 [#]	3.90 ± 0.68 [#]	3.81 ± 0.69 [#]	3.94 ± 0.79 [#]
治疗组 治疗前	5.72 ± 0.96	6.94 ± 1.12	5.91 ± 1.12	6.79 ± 1.22	6.45 ± 1.27
(n = 30) 治疗后	2.72 ± 0.65 ^{##}	2.67 ± 0.49 ^{##}	2.87 ± 0.51 ^{##}	2.68 ± 0.54 ^{##}	2.75 ± 0.57 ^{##}

与本组治疗前比较,[#] $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^{*} $P < 0.01$

表 2 两组患者治疗前后疲乏程度比较

组别	n	轻度或无	中度	重度
对照组	30	19	8	3
治疗组	30	25	4	1

2.2 2 组患者治疗前后营养状况比较 见表 3。

表 3 两组患者营养风险 NRS-2002 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	治疗前	治疗后
对照组	30	5.57 ± 1.28	4.8 ± 0.93
治疗组	30	5.40 ± 1.19	4.23 ± 0.94 [*]

与对照组比较,^{*} $P < 0.05$

2.3 2 组患者治疗前后生化指标的比较 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清 IL-1、TNF- α 、TGF- β 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1	TNF- α	TGF- β
对照组 治疗前	79.45 ± 13.89	148.68 ± 22.43	97.56 ± 14.97
(n = 30) 治疗后	62.86 ± 10.67 [#]	142.74 ± 20.07	103.72 ± 17.63
治疗组 治疗前	75.73 ± 12.18	149.83 ± 18.78	96.47 ± 13.32
(n = 30) 治疗后	40.34 ± 7.76 ^{###}	121.96 ± 17.16 ^{###}	62.21 ± 10.85 ^{###}

与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^{*} $P < 0.05$,^{*} $P < 0.01$

3 讨论

CRF 是癌症患者对疲乏的一种主观感觉,肝癌患者普遍存在不同程度的疲乏症状,给他们的生活质量造成极大的影响,因此受到越来越多的关注。古代中医文献中,尚无与“癌因性疲乏”对应的中医病名记载。因 CRF 患者表现出精力疲乏,身体虚弱,记忆力减退,情志抑郁以及嗜睡等中医证候特点,符合中医“虚劳”范畴^[8],故临床多按“虚劳”论治。CRF 涉及五脏六腑,以脾、肝、肾为主,五脏失调、气血不足、清阳不升、浊阴不降是其根本原因。现代研究证明,艾灸具有提高免疫功能、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞的增殖及转移等作用,对机体有整体调节作用,因此近年来艾灸在肿瘤临床治疗中的应用越来越受到重视^[9]。腹部为中焦所在,气血生化之源,气机升降之枢纽,且有任脉所过,为“阴脉之海”。关元、气海为任脉之

穴,有调培元气的作用,故温灸可以资助生化之源,使阳得阴助,阴得阳升,达到扶阴助阳的目的。脏腑阴阳得调,脾胃机能得复,则正气渐复,气血得养,周身疲乏随之消减,营养状况随之改善。本研究表明,治疗组予艾灸关元、气海穴可有效缓解癌因性疲乏,改善营养状况,且较对照组有统计学意义,提示艾灸关元、气海穴能有效改善 CRF 症状及营养状况,提高生活质量。

目前对 CRF 的研究缺乏肯定性的结论,已报道的实验和临床证据表明,各种与 CRF 关联的生理因素(如炎症、感染)和心理因素(如焦虑、抑郁)都与免疫相互作用和神经激素变化相关,而许多这些变化都是通过促炎细胞因子介导的^[10,11]。如 IL-1 β 可促进 5-HT 合成、释放增加,进而引起厌食;TNF- α 在化疗相关的食欲减退、贫血、疼痛、疲劳和意志消沉等症状中发挥重要的作用^[12]。本研究显示,艾灸关元、气海穴后,治疗组能显著降低患者血清中 IL-1、TNF- α 、TGF- β 的含量,且较对照组有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。因此,认为艾灸关元、气海穴能改善晚期肝癌患者的癌因性疲乏及营养状况,其机制可能与纠正失衡的免疫炎症因子有关。

艾灸作为常见的中医外治法,对晚期肝癌患者具有抑制炎症因子生成、改善疲乏程度,提高生活质量的作用,临床实施简便易行,患者易接受,更能体现中医药治疗晚期肝癌的特色与优势,值得推广。但在临床应用中,需注意选穴,避免肿瘤局部艾灸,艾灸后注意患者皮肤情况,使艾灸能在肿瘤治疗领域得到合理应用。

参考文献

[1] 王辉,花宝金,孙桂芝. 中医药防治恶性肿瘤营养不良的研究进展. 中华中医药学刊,2012,30:1492-1494.

- [2] 杨守梅,陈磊. 癌症相关疲劳的诊断与处理[J]. 国际肿瘤学杂志,2007,34(1):71-74.
- [3] 彭鹏,龚杨明,鲍萍萍,等. 中国 2008 年前列腺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测[J]. 中华流行病学杂志,2012,33(10):1056-1059.
- [4] 李玲,高翠霞,何伟,等. 温阳艾灸法联合三阶梯止痛法对癌痛患者止痛效果和生活质量的影响[J]. 中医研究,2016,29(9):48-50.
- [5] 刘连新,李轲宇. 2015 年胆道肿瘤 NCCN 临床实践指南更新与解[J]. 中国实用外科杂志,2015,35(3):287-290.
- [6] 王琦,李峻岭. 癌因性疲乏的相关因素及发病机制[J]. 癌症进展,2011,9(1):85-88.
- [7] Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002[J]. Clin Nutr,2003,22(4):415-421.
- [8] 李万辉. 中医扶正疗法在恶性肿瘤姑息治疗中的地位[J]. 北京中医药,2008,27(2):112-114.
- [9] 郝智慧,徐兰凤. 艾灸抗肿瘤作用研究概况[J]. 江苏中医药,2014,46(1):79-81.
- [10] McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators[J]. Eur J Pharmacol,2008,583(2):174-185.
- [11] Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and Meta-analysis[J]. Brain Behav Immun,2007,21(7):901-912.
- [12] 王琦,李峻岭. 癌因性疲乏的相关因素及发病机制[J]. 癌症进展,2011,9(1):85-88.

(收稿日期:2018-09-06 编辑:陈盛铎)

(上接第 22 页)

3 讨论

研究资料表明肠源性内毒素血症是肝功能衰竭发生、发展的主要原因^[3]。由于大多数肝衰竭患者消化道症状严重,且大部分合并有胃粘膜损伤。药物难以口服,肠道又是机体最大的细菌和内毒素贮存库,在目前西药缺乏有效治疗情况下,针对结肠粘膜天然吸收的生物膜特性,结肠透析治疗较普通保留灌肠扩大了结肠粘膜的可滤过面积。它能充分利用结肠黏膜的生物半透膜特性及天然广阔的透析面积,主动排出体内血液中的内毒素,达到血液净化的目的,同时利用肠黏膜强大的吸收功能,通过肠腔内灌药达到治疗目的,为肝衰竭的治疗开辟了一条新的途径。

中医学没有肝衰竭病名,多归于瘟黄、血证、臌胀、昏迷等病范畴,其病机多因湿热痰结、淤毒蕴结,气机阻滞,水气内聚,出现热毒炽盛,弥漫三焦,侵犯肝胆脾胃,内窜心包,扰乱神明,迫血动血,故可出现昏迷、出血、腹水、黄疸等主要证候。笔者在综合治疗的基础上,积极采用中西医结合疗法,而通里攻下法是中医治疗体系的一个重要法则,在治疗多脏器衰竭上有良好疗效^[4]。此临床研究结果也证明此法有很好的临床效果。

前期的实验研究发现赤芍承气汤可显著降低急性肝衰竭大鼠血中内毒素、TNF α 水平,具有保护肝细胞膜、抗肝细胞凋

亡、促进和调节机体免疫功能减轻肝损害的作用^[5]。

针对本病湿热邪毒瘀结、肠道菌群失衡、肠源性内毒素血症的特点以及结肠粘膜天然吸收的生物膜特性,笔者进行了进一步的临床观察,结果提示赤芍承气汤高位结肠透析治疗慢加急性肝衰竭患者,可显著改善患者肝功能等生化指标,阻断或减少肠源性内毒素及 TNF α 的产生或吸收,帮助肠道微生态恢复正常,降低患者死亡率。

参考文献

- [1] 张霖,赵明敬. 微生态制剂对慢性肝衰竭患者肠道菌群与血浆内毒素及细胞因子的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2015,24(2):52-54.
- [2] 中华医学会肝病学会分会及感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 实用肝脏病杂志,2011,14(2):81-89.
- [3] Sakaguchi S, Furusawa S, Yokota R, et al. The enhance effect of tu-mor necrosis factoralpha on oxidative stressing endotoxemia[J]. Pharmacol-Toxicol,1996,79(5):259-265.
- [4] 李俊峰,段钟. 慢加急性肝衰竭:从病理生理到临床实践[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(9):641-644.
- [5] 吴其恺,杨大国,乐晓华. 赤芍承气汤对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2001,11(1):24-26.

(修回日期:2018-11-21 编辑:韦 怡)