

· 综 述 ·

肿瘤相关性疲劳的研究进展

谭 为 赵优雅 王昌俊

随着医学模式的转变、治疗药物和诊疗技术的不断发展,肿瘤患者的生存期也得到了显著的延长,患者的生活质量越来越受到人们的重视。肿瘤相关性疲劳(cancer related fatigue, CRF)是肿瘤患者经历的最常见的不适之一^[1]。目前,国内外大批学者及临床医师对 CRF 进行了大量的研究,但 CRF 仍没有得到充分的认识及干预。因此,本文就近年来 CRF 的研究进展做一综述。

1 CRF 的定义、一般表现及流行病学

为了强调 CRF 的重要性,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)于 2000 年公布了第 1 个 CRF 临床实践指南,并保持每年持续更新。2013.1 版 CRF 临床实践指南将 CRF 定义为一种与肿瘤或肿瘤治疗相关、与近期活动不成比例且影响日常生活的一种令人持续不适的,躯体、情感和(或)认知方面的主观疲惫或疲倦感^[2]。国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)-10 临床修改版将 CRF 描述为:非特异性乏力、虚弱、全身衰退、嗜睡或失眠、疲劳、精力不集中,悲伤感、易怒、肢体沉重感、行动缓慢、无力等症状^[3]。CRF 严重影响了癌症患者的生活质量,它可以由肿瘤本身引起,也可是在肿瘤的诊疗过程(如化疗、放疗、骨髓移植,或应用生物反应调节剂等)中出现的,是患者的一个重要并且独立的生活质量和满意度的预测因子^[4]。研究表明,CRF 的发病率超过 75%,且疲劳症状可在肿瘤治疗之后的数月或数年后仍然存在^[5]。此外,与健康人群经历的一般疲劳比较,CRF 的程度更重、更痛苦并且通常不能通过休息得到缓解。

2 CRF 的相关因素

2.1 肿瘤本身的直接影响 肿瘤细胞产生的

IL-1、IL-2、IL-6、TNF- α 等因子可以促进肿瘤的生长,阻碍机体细胞的正常代谢,并降低机体的机能,并最终产生一系列的并发症(如恶病质、贫血、发烧等)^[6]。晚期肿瘤患者的肌肉大量萎缩,从而进一步加重了疲劳。恶性肿瘤患者的糖、脂肪及蛋白质代谢均有很大程度的改变,机体对食物的利用率下降、吸收减少以及肿瘤对营养物质的消耗,最终导致机体营养不良,从而进一步加重疲劳并使患者存活率下降。上述原因均可引起或加重 CRF。

2.2 治疗因素 随着联合治疗方案、剂量密集方案以及剂量依赖方案的应用,CRF 变得日益严重。许多肿瘤患者至少经历过 1 次手术治疗,因手术创伤、麻醉及患者的精神因素等,患者在术后康复过程中都有严重的疲劳感。65%~100% 的化疗患者有疲劳感^[7]。通常在化疗最开始的几天普遍感到疲劳,在化疗后第 7~10 天,出现疲劳的峰值;在下一疗程前又逐渐好转,周期循环。同时 82%~96% 的放疗患者经历过疲劳^[7],这是局部放疗的一个全身性的反应,直接影响患者的生活质量。疲劳在放疗初期是间断的,随着放射野的扩大以及放射剂量的增加,疲劳也日益加重。接受生物调节剂,如 IFN- γ 、IL-2、TNF- α 、CSF、CIK 等治疗的患者大多经历过疲劳,70%~100% 接受 IFN- γ 治疗的患者经历过疲劳^[7]。这种疲劳与生物制剂的类型、剂量、给药途径等有关。

2.3 肿瘤或肿瘤治疗并发症 肿瘤或肿瘤治疗的并发症如贫血、甲状腺功能紊乱、感染、电解质紊乱也可起并促进疲劳。其中,肿瘤患者的贫血与肿瘤的治疗和肿瘤本身有关。研究表明,放疗前后放疗患者贫血的发生率可由 48% 上升到 57%^[8]。此外,血液中低水平的血红蛋白水平与严重疲劳和低生活质量相关^[9]。

2.4 与肿瘤治疗相关的神经内分泌异常 下丘脑—垂体—肾上腺(HPA)轴在 CRF 的发生、发展中起到了一定的作用。控制抑郁和其他因素对患者疲劳症状的影响时,感到疲劳的患者的 HPA 轴对应激的反应不敏感。有疲劳经历的乳腺癌生存妇女(平均诊断时间 ≤ 5.5 年)清晨(6:00~8:00)血浆皮质醇的水平要显著低于无疲劳出现的妇女^[10]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81302958);广东省中医药局建设中医药强省课题资助项目(No.20131102)

作者单位:广东省医学科学院广东省人民医院中医科,广东省老年医学研究所中医科(广州 510080)

通讯作者:王昌俊, Tel:020-83827812 转 70522, E-mail:gzwcjh@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.05.0636

2.5 心理因素 在肿瘤的诊断、治疗过程中,由于患者对预后、相关功能的丧失、经济负担、自我形象受损等的担心,使得患者产生失眠、抑郁、紧张、易怒、害怕、情绪紊乱、悲伤等一系列的精神心理不良反应。这些精神心理不良反应使患者可产生疲劳,亦可促进和加重疲劳。情绪消沉的肿瘤患者多伴有疲劳。肿瘤患者中,极度沮丧的约占 6%,抑郁性心理调节障碍的约占 32%^[11]。研究证实抑郁与 CRF 的严重程度有重要关系,但二者关系复杂,疲劳可以是抑郁的原因,也可以是抑郁的结果^[12]。

3 CRF 的发病机制

3.1 促炎性细胞因子调节异常 促炎性因子 IL-1、IL-2、IL-6、TNF- α 等在与 CRF 发生中发挥重要的作用^[13]。如 TNF- α 在高浓度时可增加神经递质促皮质激素释放激素的水平,刺激饱中枢而抑制摄取食物或促进消耗的糖神经对糖浓度的敏感,从而减少食物摄取。研究表明 TNF- α 在乳腺癌 CRF 的发生中起到了重要作用^[14]。

3.2 HPA 轴功能调节失常 HPA 根据身体或心理压力的变化而控制皮质醇的释放,影响着免疫细胞发展和细胞因子的产生。低皮质醇水平与疲劳的关系可能与肿瘤的治疗直接抑制了 HPA 轴功能有关^[15]。有研究显示 HPA 轴功能的改变(包括 HPA 轴功能轻微的调节异常)就与乳腺癌幸存者的疲劳密切相关^[16]。

3.3 生理节律失调 基于遗传的内在生理生物节律调节着机体(如体温、荷尔蒙的分泌、睡眠等),这些节律可以被机体内环境、身体及社会活动以及疾病所改变。不同步的生理节律与疲劳、抑郁、睡眠觉醒障碍以及增加的肿瘤风险有关。因此,肿瘤患者化疗及恢复期间出现的令人困扰的疲劳和抑郁与紊乱的昼夜活动节律有关^[17]。

3.4 骨骼肌萎缩 在部分出现恶病质症状的肿瘤患者身上,骨骼肌的萎缩是发生 CRF 的原因之一^[18]。即使正常的食物摄入和营养补充,肿瘤所致的骨骼肌萎缩仍可能出现,适当坚持锻炼可改善肿瘤患者的疲劳,但尚不清楚是否是由于锻炼增加了肌肉的质量而减少疲劳^[19]。

3.5 基因调节失常 细胞因子基因的多效性导致控制其他肿瘤相关性症状(如抑郁、疼痛)的基因可能会影响疲劳。IL-1 β (-511)和 IL-6(-174)的启动子区的单核苷酸多态性(SNP)存在控制与乳腺癌易感性和预后相关的细胞因子基因表达^[20]。此外,其他一些细胞因子基因以及他们的多态性被认为可以作

为研究 CRF 的候选标志基因,如 TNF- α (-308)、IL-8(-251)、IL-2(-330)^[21]。

4 中医学对 CRF 病因病机的认识

CRF 可归属于中医学“虚劳”的范畴,但同时兼有“百合病”、“脏躁”及“郁证”的表现。汉代张仲景在《金匮要略》虚劳篇中指出五脏气血虚损成劳,治疗上重视补益脾肾二脏。隋代巢元方在《诸病源候论·虚劳病诸候》提到:“夫虚劳者,五劳六极七伤是也”,论述了多种原因均可导致虚劳。明代汪绮石《理虚元鉴》为虚劳专著,曰“治虚有三本,肺、脾、肾是也”,强调了肺、脾、肾在治疗虚劳中的作用。CRF 是由于肿瘤患者在临床诊疗过程中,放疗、化疗、骨髓移植、生物反应调节剂等多种因素作用于机体,引起脏腑气血阴阳的亏虚,日久不复而成。其发病机制主要是正气不足、气血阴阳亏损、脏腑虚损而为病,同时或夹痰,夹湿,或气血瘀滞,其中肺、脾、肾三脏与 CRF 关系最为密切。

5 CRF 的评估

疲劳作为一种主观症状,对其进行评估相对比较困难。因此,在评估的时候首先要通过访谈、观察、问卷、体检等方式调查充分收集肿瘤患者的详细资料,具体如(1)疲劳情况:包括其发生、持续时间、严重程度、减轻或加重的因素;(2)疾病诊断及分期、与治疗有关的症状或副作用;(3)治疗史;(4)精神评估,如抑郁等;(5)睡眠、休息方式;(6)营养摄入、食欲、体重的改变;(7)疲劳对日常生活的影响;(8)引起 CRF 的常见因素,如:贫血、抑郁、疼痛、营养不良、睡眠紊乱等。根据上述资料对 CRF 进行评估。目前对 CRF 的评估主要通过量表完成,常见的评估量表有:(1)Piper 疲劳自评量表(Piper Fatigue Scale, PFS):包括 40 个条目,着重测量一般性疲乏的严重程度、抑郁和疲乏对患者的影响。为了评价疲劳的严重程度及其对情感和感知觉的影响,1998 年推出的 Piper 疲劳修订量表(Revised Piper Fatigue Scale, RPFS),由 22 个条目组成,将疲劳分为 1~10 个疲劳等级(0 为没有疲劳,10 为非常严重的疲劳),1~3 级为轻度疲劳,4~6 级为中度的疲劳,7~10 级为重度疲劳^[22]。我国香港学者根据 PFSR 制定出针对华人的 Piper 疲劳修订量表-中国版^[23]。(2)肿瘤治疗功能评定量表(the Functional Assessment of Cancer Therapy - Genera, FACT-G):该评定量表由 27 个条目组成,测量接受治疗的肿瘤患者的全部症状,集中评估其功能状态^[24]。但该表未对心理精神方面进行评估。(3)多维疲劳症状量表(Multidimensional Fatigue Symptom Inventory, MFSI):MFSI 由 83 个条目构

成,测量一般性感受、躯体性症状、认知表现以及行为症状时有一定的重复性和较好的信度。多维疲乏症状量表-简化版(Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form, MFSI-SF)采用 5 级评分法(0 表示一点也不,4 表示非常严重),可有效测量疲乏状况。我国台湾学者根据 MFSI-SF 表制定了 MFSI-SF-中国版(MFSI-SF-Chinese Version)^[25]。

6 CRF 的干预方法

6.1 健康宣教 向肿瘤患者及其家属提供疲劳及其发展历程相关知识的教育,尤其是在肿瘤患者进行治疗之前。患者应当被告知在治疗后会出现疲劳感,这可能是治疗后的反应,不是治疗不起效或肿瘤发生进展的指标。同时建议患者每天自我对疲劳程度进行监测,并做好记录。

6.2 疲劳管理策略 向患者提供一些有效对付疲劳的方法也很重要,如能量保存法和注意力分散法。能量保存法包括如帮助患者按事情的优先级和节奏来安排事情、尽量少安排一些必要活动等。采用能量保存法干预的患者的疲劳程度显著轻于未采用能量保存法干预的患者。分散注意力法(如玩游戏、听音乐、阅读、参与社会活动等)对降低疲劳感亦有帮助。还可建议患者白天打盹以帮助能量的恢复。此外,还可以采用节省体力的机器及方式(如坐轮椅、应用扶手、床边洗漱)来减轻疲劳。

6.3 非药物治疗

6.3.1 增加运动 鼓励所有肿瘤患者在肿瘤治疗中、治疗后根据自身年龄、性别、肿瘤类型、身体健康程度等参与一个适当强度的体力运动,如散步、骑自行车、游泳等运动项目。低强度有氧运动可缓解 CRF^[26]。每周进行 3~5 h 的适度强度的运动可明确减轻 CRF,且肿瘤治疗的不良反应更小^[26-28]。

6.3.2 社会心理干预 有 Meta 分析表明,运动计划以及包括认知疗法、放松疗法、咨询、社会支持、催眠、生物反馈等在内的行为方法都对改善乳腺癌患者治疗中或治疗后出现的疲劳显著有帮助^[28]。

6.3.3 营养建议 肿瘤患者的营养状态大多发生了改变,由于肿瘤及其治疗影响机体的饮食摄入。因此,营养建议可能对由厌食、恶心、呕吐、腹泻导致的营养不良的调整有益。水和电解质的平衡在预防和治疗疲劳中也是很重要的。

6.3.4 睡眠治疗 肿瘤患者在睡眠模式上的失调可能引起或加重疲劳。以睡眠紊乱为主要特征的失眠和嗜睡非常常见,非药物的方式改善睡眠主要有行为认知疗法、按摩、瑜伽、呼吸控制、逐步肌肉放松、心

理教育暗示、运动疗法等^[29]。

6.4 药物干预

6.4.1 精神兴奋剂 NCCN 推荐对正在进行肿瘤治疗的患者使用精神兴奋剂^[2]。有研究表明中枢兴奋药利他林、莫达非尼等对改善 CRF 的疲劳有帮助^[30, 31]。

6.4.2 镇静安眠药 目前只有较少的证据支持在 CRF 患者中应用安眠药,应用安眠药让人更多的是注意到其不良反应,如白天嗜睡、疲劳、停药反应、记忆障碍、失眠加重等。

6.4.3 纠正贫血药 肿瘤患者常因贫血引起或加重疲劳。研究表明,应用促红细胞生成素纠正化疗期间出现的贫血能减轻疲劳症状^[9]。

6.4.4 抗抑郁药 抑郁是肿瘤患者中觉的一个症状,抑郁可引起并加重疲劳感,但是,研究表明抗抑郁药帕罗西汀对接受化疗的患者的疲劳没有影响^[32]。因此,NCCN 并不推荐在有较轻的 CRF 肿瘤患者使用抗抑郁药^[2]。

6.5 中医药治疗 中医学认为 CRF 的治疗的关键在于扶正祛邪,调整脏腑功能,同补益气血,促使患者康复。中医药干预 CRF 的方法主要包括中药、针灸和按摩。根据对患者的辨证,可给予个体的中药方剂^[33],如气血不足者,治以益气健脾补血,可用八珍汤合当归补血汤加减;脾肾阳虚者,治以温补脾肾,可用附子理中汤合右归丸加减;气滞血瘀者,治以益气活血化瘀,可用参苓白术散合血府逐瘀汤加减;阴虚火旺者,治以滋阴清热,可用沙参麦冬汤加减;痰湿凝聚者,治以健脾除湿、化痰散结,可用六君子汤合海藻玉壶汤加减。有学者通过动物实验证实补中益气丸、五子衍宗丸对 CRF 有较好的作用^[34-36]。一项韩国的小样本临床研究也表明补中益气丸对 CRF 有效^[37]。现代中药复方制剂参附注射液^[38]、参芪扶正注射液^[39]对 CRF 也有一定疗效。研究表明针灸治疗对 CRF 有效^[40]。此外,按摩治疗对常规放疗过程中产生的 CRF 有效^[41]。

7 小结与展望

CRF 是肿瘤患者经历的最常见的主观不适,但国内对其进行评估和处理的相关研究尚未深入及范围展开。一方面,这可能与目前临床上缺乏广泛认可的干预措施有关;另一方面,可能与医护人员对 CRF 的重视不够有关。由于 CRF 的发生机制比较复杂,可能是多种因素共同作用的最终结果,这也为基础实验研究的开展带来的较大的困难。目前,对 CRF 的研究绝大多数都停留在临床试验方面,而与之相关的基础研究

相对滞后。因此,积极开展对 CRF 的研究,不仅对提高肿瘤患者的生活质量有重大意义,还具有一定的卫生经济学意义。

参 考 文 献

- [1] Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2007, 34(1): 40-47.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines in oncology (2013) cancer-related fatigue [OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fatigue.pdf, 2013.
- [3] Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management [J]. *Oncologist*, 1999, 4(1): 1-10.
- [4] Lis CG, Rodeghier M, Grutsch JF, et al. Distribution and determinants of patient satisfaction in oncology with a focus on health related quality of life [J]. *BMC Health Serv Res*, 2009, 9: 190.
- [5] Andrykowski MA, Donovan KA, Laronga C, et al. Prevalence, predictors, and characteristics of off-treatment fatigue in breast cancer survivors [J]. *Cancer*, 2010, 116(24): 5740-5748.
- [6] Tsoli M, Robertson G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumor cytokines, and metabolic mayhem [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24(4): 174-183.
- [7] 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.
- [8] Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(11): 2875-2882.
- [9] Esquerdo G, Lorca C, Cervera JM, et al. Effectiveness of darbepoetin alfa in a cohort of oncology patients with chemotherapy-induced anaemia. Relationship between variation in three fatigue-specific quality of life questionnaire scores and change in haemoglobin level [J]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13(5): 341-347.
- [10] Bower JE, Ganz PA, Aziz N, et al. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors [J]. *Psychosom Med*, 2002, 64(4): 604-611.
- [11] Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients [J]. *JAMA*, 1983, 249(6): 751-757.
- [12] Glaus A, Boehme C, Thurlimann B, et al. Fatigue and menopausal symptoms in women with breast cancer undergoing hormonal cancer treatment [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(5): 801-806.
- [13] Bower JE, Lamkin DM. Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 30 (Suppl): S48-S57.
- [14] Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, et al. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(26): 3517-3522.
- [15] Morrow GR, Hickok JT, Andrews PL, et al. Reduction in serum cortisol after platinum based chemotherapy for cancer: a role for the HPA axis in treatment-related nausea [J]. *Psychophysiology*, 2002, 39(4): 491-495.
- [16] Bower JE. Cancer-related fatigue: links with inflammation in cancer patients and survivors [J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(7): 863-871.
- [17] Berger AM, Wielgus K, Hertzog M, et al. Patterns of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy [J]. *Support Care Cancer*, 2010, 18(1): 105-114.
- [18] Ringseis R, Keller J, Eder K. Mechanisms underlying the anti-wasting effect of L-carnitine supplementation under pathologic conditions: evidence from experimental and clinical studies [J]. *Eur J Nutr*, 2013, 52(5): 1421-1442.
- [19] Alt CA, Gore EM, Montagnini ML, et al. Muscle endurance, cancer-related fatigue, and radiotherapy in prostate cancer survivors [J]. *Muscle Nerve*, 2011, 43(3): 415-424.
- [20] 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): 1419-1427.
- [21] Reyes-Gibby CC, Wu X, Spitz M, et al. Molecular epidemiology, cancer-related symptoms, and cytokines pathway [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(8): 777-785.

- [22] Borneman T, Piper BF, Koczywas M, et al. A qualitative analysis of cancer-related fatigue in ambulatory oncology [J]. Clin J Oncol Nurs, 2012, 16(1): E26-E32.
- [23] So WK, Dodgson J, Tai JW. Fatigue and quality of life among Chinese patients with hematologic malignancy after bone marrow transplantation[J]. Cancer Nurs, 2003, 26(3): 211-219, 220-221.
- [24] Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue[J]. Semin Oncol, 1998, 25(3 Suppl 7): 43-46.
- [25] Pien LC, Chu H, Chen WC, et al. Reliability and validity of a Chinese version of the Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form (MFSI-SF-C) [J]. J Clin Nurs, 2011, 20(15-16): 2224-2232.
- [26] 李向青, 李向英, 尚菊战. 低强度有氧运动干预对癌因性疲乏的影响[J]. 全科护理, 2009, 7(1): 3-4.
- [27] Kummer F, Catuogno S, Perseus JM, et al. Relationship between cancer-related fatigue and physical activity in inpatient cancer rehabilitation[J]. Anticancer Res, 2013, 33(8): 3415-3422.
- [28] Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, et al. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors - a meta-analysis [J]. Psychooncology, 2011, 20(2): 115-126.
- [29] Lotfi-Jam K, Carey M, Jefford M, et al. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: a systematic review[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(34): 5618-5629.
- [30] Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(23): 3673-3679.
- [31] Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, 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 [J]. Cancer, 2010, 116(14): 3513-3520.
- [32] Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 89(3): 243-249.
- [33] 章璐, 曹勇. 癌因性疲乏的中医辨证论治[J]. 四川中医, 2009, 27(2): 41-42.
- [34] 欧阳明子, 谭为, 刘艳艳, 等. 五子衍宗丸对小鼠乳腺癌化疗敏感性及其相关性疲劳的干预作用[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(11): 1744-1747.
- [35] 欧阳明子, 谭为, 刘艳艳, 等. 补中益气丸对小鼠乳腺癌化疗相关性疲劳的影响[J]. 热带医学杂志, 2013, 13(5): 585-589.
- [36] 谭为. 五子衍宗丸对肿瘤相关性疲劳小鼠的影响及作用机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2012.
- [37] Jeong JS, Ryu BH, Kim JS, et al. Bojungikkintang for cancer-related fatigue: a pilot randomized clinical trial[J]. Integr Cancer Ther, 2010, 9(4): 331-338.
- [38] 李红晨, 李丽. 参附注射液对肺癌患者化疗后癌因性疲乏的疗效观察[J]. 中国药房, 2011, 22(48): 4570-4571.
- [39] 顾叶春, 许虹波, 姜贵阳, 等. 参芪扶正注射液治疗癌因性疲乏的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(4): 363-365.
- [40] 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.
- [41] Fernandez-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Diaz-Rodriguez L, et al. Attitudes towards massage modify effects of manual therapy in breast cancer survivors: a randomized clinical trial with crossover design[J]. Eur J Cancer Care, 2012, 21(2): 233-241.

(收稿:2013-09-21 修回:2015-03-03)