

· 综述 ·

## 中医药治疗对癌因性疲乏免疫功能影响的研究进展<sup>\*</sup>

郑子超<sup>1</sup> 卢丽莎<sup>2▲</sup>

**摘要** 癌因性疲乏(CRF)是肿瘤患者临床上不可忽视的伴随症状之一,发病率较高,极大影响患者的生存质量,随着治疗手段的提高和治疗观念的转变,肿瘤患者的生存率及治愈率逐年提高,提高患者生存质量成为目前肿瘤研究热点之一。中医学凭借其独特的理论体系,在一定程度上可缓解 CRF 患者的症状且能改善其生活质量,研究表明 CRF 的发生与免疫功能受损相关,中医药治疗具有调节免疫功能作用。本文基于免疫调节机制,对中医药治疗癌因性疲乏患者免疫功能方面的作用进行综述。

**关键词** 癌因性疲乏;免疫功能;中医药;研究进展

癌因性疲乏(Cancer-Related Fatigue, CRF)是常见的影响肿瘤患者治疗和生活质量的并发症,是造成大多数癌症患者痛苦的问题之一。美国国立综合癌症网络(National comprehensive cancer network, NCCN)将其定义为一种痛苦的、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,与癌症或者癌症的治疗有关,并且妨碍日常功能<sup>[1]</sup>。据报道,CRF 的发病率为 52%~90%<sup>[2]</sup>,CRF 可加剧患者的心理负担,甚至可导致延长或暂缓抗肿瘤治疗,严重影响患者的生活质量。CRF 出现于肿瘤发生、发展的各个阶段,且长期存在于肿瘤治疗后,其疲乏程度亦与肿瘤原发灶有一定的相关性<sup>[3]</sup>。随着治疗手段的提高和治疗观念的转变,肿瘤患者的生存率及治愈率逐年提高,而如何提高患者生存质量已成为目前肿瘤的研究热点之一。目前,西医学对 CRF 没有特异性治疗手段,主要分为非药物和药物措施,其中药物性治疗主要采用中枢兴奋剂、皮质类固醇及抗抑郁药,疗效不确切且长期使用不良反应大,其安全性尚未得到证实。中医药干预治疗可有效减轻患者疲乏症状且可提高生存质量<sup>[4]</sup>。近年来,运用中医药治疗 CRF 的研究多数从免疫功能着

手,为临床治疗提供新的理论依据。笔者总结近年来中医药治疗对 CRF 患者免疫功能影响的研究进展,概述如下。

### 1 CRF 中医病因病机

CRF 当归属于中医学“虚劳”范畴,其症状常被描述为“乏力、不想做任何事、不思饮食、失眠抑郁”等。“虚劳”病名首见于张仲景的《金匮要略》。陈无择明确提出“三因学说”,CRF 的中医病因、病机不外以下三种情况:一为内因,肿瘤为久病痼疾,人体正气所不胜,损耗机体气血津液,以致脏腑功能失调,在外表现为疲乏无力、不思饮食等症状;二为外因,机体外感六淫之邪,流溢四肢九窍,加之肿瘤患者正气本虚,祛邪无力,外邪乘虚而入,加重疲乏症状;三为不内外因,肿瘤患者若经过手术、化疗等相关抗肿瘤治疗,多损伤脾胃,致气血化生无源,加之心理负担较重,七情郁结,气机不畅,肝失疏泄,久病及肾,损伤人体元阴元阳,致脏腑阴阳气血失调,引起疲乏、倦怠等症状。总之,虚劳是以五脏虚损为特征的多种慢性疾病的总称,以气血阴阳亏虚、脏腑功能衰退,日久不复为主要病机。谷珊珊等<sup>[5]</sup>通过回顾分析 11854 例 CRF 患者的中医证治规律,发现 CRF 中医辨证以虚证为主,治疗多以补虚为主。正如《素问·三部九候论》所言“虚则补之”“损者益之”,虚劳的治疗当以补益为基本原则<sup>[6]</sup>。

### 2 中医药的免疫调节作用

由于 CRF 存在于肿瘤发生、发展及治疗的过程

<sup>\*</sup>基金项目 福建中医药大学校级课题(No.XB2019038);福建省科技计划引导性项目(No.2020Y0048)

▲通讯作者 卢丽莎,女,主治医师,主要从事恶性肿瘤中西医结合治疗。E-mail:lulisha2005@126.com

•作者单位 1.福建中医药大学(福建 福州 350122);2.福建中医药大学附属人民医院(福建 福州 350004)

中,现代肿瘤学已证实肿瘤的发生、发展与免疫功能密切相关,且抗肿瘤治疗会损害人体正常免疫系统,减弱机体自身对肿瘤细胞的杀伤力,如此形成恶性循环,使CRF存在于肿瘤发生、发展的各个阶段。关于免疫机制研究,Dunn等<sup>[7-8]</sup>提出了肿瘤免疫编辑理论,即机体免疫系统可对肿瘤细胞进行识别、破坏,但同时部分肿瘤细胞因“免疫选择”逃避免疫监视而存活,其理论核心是免疫系统不仅具有清除肿瘤细胞的作用,还起到促进肿瘤生长的作用。多项研究表明,可以通过免疫治疗改善患者疲乏症状<sup>[9]</sup>。免疫系统由免疫器官、免疫细胞及免疫分子构成,具有免疫监视、免疫防御及免疫调控三大作用。《素问·刺法论》云:“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚。”疾病的发生、发展都是正邪交争的结果,“正气”相当于人体的免疫系统,正气充盛,阴平阳秘,气血充盈,则邪气不能入;反之,若正气亏虚,无力鼓邪外出,导致邪入脏腑经络,阴阳失衡而发病。可见,调节免疫功能是治疗CRF的关键。

**2.1 从免疫器官角度调节CRF** 人体的免疫器官可分为中枢免疫器官和外周免疫器官,主要包括骨、胸腺、淋巴结、脾脏、黏膜相关淋巴组织等。其中脾和胸腺是人体重要的免疫器官,脾的白髓是淋巴细胞聚集的主要部位,主要包括大量的T淋巴细胞(T细胞)、B淋巴细胞(B细胞)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)等。胸腺所分泌的胸腺肽、胸腺五肽等活性物质具有免疫调节作用,胸腺肽类药物广泛运用于临床肿瘤治疗中,具有激活人体免疫应答及降低感染风险的作用。脾脏和胸腺是发生免疫应答及合成免疫活性物质的重要场所,其脏器指数的高低决定了免疫细胞增殖数量,从而表达了机体免疫功能的强弱<sup>[10]</sup>。欧阳明子<sup>[11]</sup>通过建立乳腺癌小鼠模型研究自制维康颗粒对肿瘤化疗所引起的乳腺癌小鼠CRF的作用,结果表明维康颗粒对小鼠模型的脾指数与正常对照组比较有显著提高,并且维康颗粒联合化疗可以显著提高小鼠治疗期间胸腺指数,增强T、B淋巴细胞的增殖能力,从而增强小鼠的免疫功能状态,具有良好的缓解CRF的作用。关洁珊<sup>[12]</sup>研究表明,正元胶囊联合化疗的治疗方案与单纯化疗比较,能增加化疗后CRF小鼠的脾指数,使机体的免疫活性细胞来源增多,可增加荷瘤小鼠的运动耐力、减弱躯体疲劳感。刘元雪<sup>[13]</sup>采用H<sub>22</sub>荷瘤小鼠力竭游泳实验造成CRF模型,使用楼黄山复方干预,能够显著提高小鼠脾指数,延长小鼠

的负重游泳时间,有效改善小鼠疲乏现象。

**2.2 从免疫细胞角度调节CRF** 免疫细胞是指参与免疫应答或与免疫应答相关的细胞,作为人体免疫系统的第三道防线,时刻保卫机体,抵抗抗原入侵、识别和清除人体异常细胞,稳定内环境。其中参与肿瘤调控的免疫细胞主要包括T细胞、B细胞、巨噬细胞、白细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、NK细胞以及髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)等<sup>[14]</sup>。其中针对改善CRF的研究以T淋巴细胞、NK细胞为主。

**2.2.1 对T淋巴细胞的调节作用** T淋巴细胞具有免疫调节和介导炎症反应的作用。T淋巴细胞根据其表面膜分子和生物学功能分为许多亚群,对淋巴细胞亚群的分析能够反映肿瘤患者当前的免疫功能。其中CD3<sup>+</sup>反映机体整体的免疫状态;CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>则分别起着促进机体免疫和抑制机体免疫的功能,其二者比值则动态反应机体的免疫平衡状态。黄小玲<sup>[15]</sup>运用龟鹿二仙胶汤治疗大肠癌CRF患者33例,研究结果表明治疗组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的百分比水平均较治疗前改善,且高于对照组,证实该方可提高机体免疫功能,减轻CRF程度,改善患者生存质量。刘畅等<sup>[16]</sup>研究发现,肺岩宁方联合抗瘤增效方可提高中晚期肺腺癌化疗后的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平,可缓解疲乏程度,提高外周血淋巴细胞水平。张建军等<sup>[17]</sup>研究证实,八珍汤加味可升高大肠患者癌术后CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平,降低CD8<sup>+</sup>水平,有效改善大肠癌术后CRF症状。李文涛<sup>[18]</sup>研究表明,调益三焦针灸法干预中晚期非小细胞肺癌CRF患者,可明显缓解其疲乏症状,认为与其提高患者CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>的计数含量,提高免疫功能有关。张莹莹等<sup>[19]</sup>研究表明,六君子汤可缓解宫颈癌辅助治疗后的疲乏不适症状,减轻放、化疗后的免疫抑制,可能与其提高CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的水平相关。免疫功能失调与CRF发病有一定相关性,中医药治疗通过提高T淋巴细胞水平,重塑免疫微环境,从而缓解肿瘤患者CRF症状。

**2.2.2 对NK细胞的调节作用** NK细胞是一种独特的淋巴细胞,与其他免疫细胞不同的是,其杀伤活性无MHC限制,无需特异性抗原刺激即可杀死靶细胞。史永亮等<sup>[20]</sup>研究认为,肠益煎联合化疗方案对比大肠癌术后单纯辅助化疗方案,可显著降低观察组治疗后的疲乏量表评分,且观察组的NK细胞水平高于治疗前水平。夏小健等<sup>[21]</sup>研究气血舒服散治疗气血两虚

证 CRF 患者,结果显示患者的 NK 细胞水平呈上升趋势。李正等<sup>[22]</sup>将 90 例非小细胞肺癌 CRF 患者随机分为对照组和治疗组,其中对照组给予介入化疗 GP 方案,治疗组在此基础上加用益气养阴方,治疗后发现治疗组的疲乏量表总评分远低于对照组,且 NK 细胞活性高于同期对照组,可有效改善患者免疫水平,减轻 CRF 症状。吴辉渊等<sup>[23]</sup>纳入 120 例中晚期肺癌 CRF 患者,探讨热敏灸对 CRF 的治疗效果,结果显示可降低 RPFS 总评分各维度评分并提高 NK 细胞数,从而达到缓解临床症状,提高机体修复力的目的。NK 细胞作为机体免疫系统的重要组成部分,凭其独特的抗肿瘤机制,在肿瘤免疫中发挥重要的作用。有证据表明,放化疗会加速恶性肿瘤患者免疫功能的下降,加重疲乏症状,其表现为 NK 细胞活性下降,因此通过中医药手段可扩增 NK 细胞数量,提高 NK 细胞活性,有效改善 CRF。

**2.3 从免疫分子角度调节 CRF** 免疫分子是广义上具有免疫能力的物质,包括免疫球蛋白、细胞因子、补体等。针对 CRF 患者,中医药对免疫分子起着不同的调节作用。李志明<sup>[24]</sup>纳入肠癌脾肾亏虚型 CRF 患者 150 例,评估疲乏和血清细胞因子水平之间的相关性,治疗组予健脾益肾中药,结果发现治疗组 INF- $\gamma$ 、IL-2、Th1/Th2 水平均较对照组显著升高,疲乏症状改善明显,提示 CRF 发生与免疫分子水平有一定相关性,且通过中医治疗可纠正 Th1/Th2 失衡来治疗 CRF。另有研究表明,参麦注射液<sup>[25]</sup>、阿胶黄芪口服液<sup>[26]</sup>等中成药可提高人体免疫力,缓解 CRF 患者疲乏症状,认为其作用机制可能与增加人体免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 含量相关。王虚实等<sup>[27]</sup>将 100 例宫颈癌伴疲乏患者随机分为对照组和治疗组,对照组行 TP 新辅助化疗方案,治疗组在对照组治疗基础上加口服西黄丸,12 周后评价治疗效果,结果治疗组患者疲乏及生存质量评分均较前下降,且各项评分优于对照组;两组血清 IgA、IgM 水平均较本组化疗后降低,但治疗组高于对照组,提示 TP 新辅助化疗可导致晚期宫颈癌患者免疫功能抑制,而加用西黄丸可在一定程度上改善免疫抑制,增强体液免疫,提高患者预后,从而减轻 CRF。陈丹等<sup>[28]</sup>发现隔姜灸关元、气海穴可通过纠正失衡的炎症因子(IL-1、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ )以改善晚期肝癌患者的疲乏及营养状况。游怡<sup>[29]</sup>研究发现,扶正解毒方联合针刺可上调免疫球蛋白水平,能有效改善肠癌术后辅助化疗的疲乏症状,认为与其激活体内免疫分

子,抑制肿瘤细胞增殖有关。健脾类方剂治疗 CRF 的 Meta 分析显示<sup>[30]</sup>,基于益气健脾治疗 CRF 可提高 Th1 细胞因子水平,并降低 Th2 含量,达到免疫平衡状态,从而改善 CRF 临床症状。

### 3 小结与展望

综上所述,现阶段研究表明,免疫功能低下与 CRF 发病呈正相关关系,两者互为因果,互相影响。当机体免疫功能低下时,随之而来就是疾病的发生、发展,伴随疾病的进展,患者 CRF 的症状会进一步加重。因此改善患者免疫功能是解决 CRF 的有效手段之一。中医药治疗 CRF 主要通过调节免疫器官、免疫细胞及免疫活性物质来鼓舞人体正气,从而改善免疫抑制功能、调节免疫紊乱,重塑免疫微环境,有效缓解 CRF 临床症状。从目前研究来看,基础研究相对较少,其具体作用机制及治疗靶点尚未明确,因此需要深化机制探讨的基础研究,为中医药治疗 CRF 提供有力证据。

### 参考文献

- [1] 谢晓冬,张潇宇. 癌因性疲乏最新进展—NCCN(2018 版)癌因性疲乏指南解读[J]. 中国肿瘤临床,2018,45(16):817-820.
- [2] STREBKOVÁ R. Cancer-related fatigue in patients with oncological diseases: causes, prevalence, guidelines for assessment and management[J]. Folia Med (Plovdiv), 2020, 62(4): 679-689.
- [3] 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.
- [4] QI F, ZHAO L, ZHOU A, et al. The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer[J]. Biosci Trends, 2015, 1(9): 16-34.
- [5] 谷珊珊,宋卓,李蒙,等. 基于现代文献分析癌因性疲乏的中医证治规律[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(12):2198-2203, 2215.
- [6] 薛博瑜. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:326.
- [7] MUENST S, LUBLI H, SOYSAL SD, et al. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts[J]. Intern Med, 2016, 279(6): 541-562.
- [8] 唐振豪,兰聪颖,林丽珠. 从肿瘤免疫编辑假说探讨肿瘤“正虚邪实”及其治疗[J]. 中医杂志,2019,60(13):1113-1117.
- [9] 颜悦,于晓宇,郭珊琦,等. 中医药治疗癌因性疲乏研究进展[J]. 天津中医药,2019,36(1):96-100.
- [10] 刘文立,莫海云. 白及多糖通过调节免疫作用抑制结肠癌 CT26 荷瘤小鼠肿瘤生长[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(8):941-945.
- [11] 欧阳明子. 维康颗粒对肿瘤相关性疲劳小鼠的影响及机制研究[D]. 广州:南方医科大学,2013.
- [12] 关洁珊. 正元胶囊防治癌因性疲乏的疗效及机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2016.

[13]刘元雪. 楼黄山复方抗肝癌及改善其症状的研究[D]. 天津: 天津大学, 2017.

[14]GAO S, HSU TW, LI MO. Immunity beyond cancer cells: perspective from tumor tissue[J]. Trends Cancer, 2021, 7(11):1010-1019.

[15]黄小玲. 龟鹿二仙胶汤治疗阴阳两虚型中晚期大肠癌癌因性疲乏患者的临床观察及对免疫功能的影响[D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.

[16]刘畅, 赵晓珍, 王中奇, 等. 肺岩宁方联合抗瘤增效方对中晚期肺癌患者化疗后癌因性疲乏、免疫功能及肿瘤标志物影响的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(6):49-53.

[17]张建军, 张永强, 周芳, 等. 八珍汤加味调节大肠癌术后癌因性疲乏免疫功能[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11):196-201.

[18]李文涛, 刘云鹤, 潘攀, 等. 调益三焦针灸法对中晚期非小细胞肺癌癌因性疲乏的疗效及免疫功能的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(12):1000-1005.

[19]张莹莹, 靳莉莉, 崔婷. 六君子汤对宫颈癌辅助化疗患者免疫功能、癌因性疲乏与生活质量的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(7):1721-1723.

[20]史永亮, 张志伟, 尹玉凤. 肠益煎联合奥沙利铂方案对大肠癌术后患者免疫功能、癌因性疲乏和生活质量的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(18):2766-2769.

[21]夏小健, 张进科, 黄蓓, 等. 气血舒服散治疗晚期肺癌癌因性疲乏患者气血两虚证 36 例[J]. 环球中医药, 2021, 14(7):1332-1335.

[22]李正, 景欣, 张永强. 益气养阴方对老年非小细胞肺癌介入化

疗患者癌因性疲乏的改善作用[J]. 河北中医, 2019, 41(9):1311-1315, 1320.

[23]吴辉渊, 郭红飞, 徐婷, 等. 热敏灸干预对中晚期肺癌患者癌因性疲乏的作用[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(7):52-54.

[24]李志明. 健脾益肾法改善晚期大肠癌患者癌因性疲乏的疗效及机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9):148-152.

[25]梁健, 许东升, 韦伟. 参麦注射液治疗癌因性疲乏 86 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17):279-281.

[26]徐国荣. 阿胶黄芪口服液治疗癌因性疲乏的临床评价[J]. 中医临床杂志, 2014, 26(8):774-776.

[27]王虚实, 沈洪, 许丹, 等. 西黄丸联合 TP 新辅助化疗对晚期宫颈癌患者化疗疗效、免疫功能及肿瘤标志物的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(6):827-831, 836.

[28]陈丹, 池敏, 严越台. 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[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(1):35-37.

[29]游怡. 扶正解毒方联合针刺治疗结肠直肠癌术后化疗患者癌因性疲乏疗效及对外周血 T 细胞亚群、血清免疫球蛋白的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(6):598-601, 651.

[30]胡静温, 杨柳, 陈锦秀, 等. 健脾类方剂治疗癌因性疲乏的 Meta 分析[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(2):115-121.

(收稿日期:2022-04-07)

(本文编辑:蒋艺芬)

(上接第 56 页)

情况而设,通过推按任脉、手太阴肺经、手少阴心经、手厥阴心包经、足厥阴肝经等经脉及其重点腧穴,以疏通经络、调畅气机,最终达到通调三焦之目的。其中推按任脉天突至曲骨段可梳理任脉经气,顺三焦之气机;推按肺经中府至云门段可宣肺降气、止咳定喘;推按心包经天池至天泉段可活血散瘀,促进血行;推按肝经期门穴至章门穴之间部位可疏调肝气,加强肝条达气机之功;推擦腰部肾俞至关元俞段可温壮肾阳,补命门之火;摩腹则能健运脾胃、斡旋中焦,有助于运化痰湿;按揉肺俞及膏肓则可进一步调理肺气、补虚强壮。考虑到 CVA 患者多伴有胸廓弹性度变差、气道顺应性下降并伴随气道痉挛等特点,本套手法还结合解剖学及生理病理学相关内容,特设按压呼吸法。通过不同部位的适度按压与患者主动呼吸相配合,以激发相关肌群的主动活动,恢复原有的弹性,提高胸廓活动度,改善气道顺应性,解除气道痉挛。如膻中穴按压后突然释放,胸廓压缩后迅速回弹,是通过胸廓的活动带动肺的通气 and 换气,而剑突下的按压

与回弹则可通过调节与激发膈肌的功能带动肺通气与换气功能的提升。

本案患者经手法治疗后,临床症状及心肺运动试验的各项指标均得到明显改善,提示近期疗效肯定,患者生活质量显著提高。远期随访病情亦较平稳。“通调三焦”推拿法治疗 CVA 安全性良好,患者无痛苦、依从性高,值得临床推广应用。

参考文献

[1]廖燃,陈沁,吴润华,等. 定喘汤加减联合耳穴贴压治疗痰热郁肺型咳嗽变异性哮喘临床观察[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(12):2954-2956.

[2]曲丽芳. 从《金匮要略》腠理探三焦系统形质功能[J]. 中国医药学报, 2002, 17(3):149-151.

[3]韩平常. 浅谈三焦系统与循环系统的相似性[J]. 吉林中医药, 1995, 15(5):45.

(收稿日期:2022-04-20)

(本文编辑:黄明愉)