

# 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

李志明\*

(广州中医药大学, 广州 510000)

**[摘要]** **目的:**探讨健脾益肾法对晚期肠癌患者癌因性疲乏症状的改善效果并初步探讨其作用机制,为中医药治疗癌因性疲乏提供客观依据。**方法:**选取肠癌脾肾亏虚型患者 150 例,采用数字表法随机分为中药治疗组和对照组,治疗前后分别填写脾肾亏虚型症状分级量表, Piper 疲乏量表和功能状态评分(Karnofsky, KPS 评分),检测血清细胞因子的含量,探讨细胞因子与癌因性疲乏的关系并比较两组患者治疗前后疲乏程度、中医临床症状、生活质量、血清细胞因子的变化及不良反应的程度。**结果:**患者的疲乏积分和症状积分呈显著正相关性,且两者均与血清干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), 白细胞介素-2 (IL-2) 及 Th1/Th2 水平呈负相关性,与 IL-4 和 IL-5 则呈正相关性( $P < 0.05$ );两组患者在治疗期间未出现明显不良反应且中药治疗组的患者疲乏程度及生活质量的改善均明显优于对照组( $P < 0.05$ );两组患者治疗后的血清 IFN- $\gamma$ , IL-2 及 Th1/Th2 水平均明显升高,但中药治疗组升高程度较对照组大( $P < 0.05$ );而血清 IL-4 和 IL-5 则降低且中药治疗组降低程度更大( $P < 0.05$ )。**结论:**健脾益肾法可纠正 Th1/Th2 的失衡,有效改善晚期大肠癌患者癌因性疲乏的症状,提高患者的生活质量。

**[关键词]** 健脾益肾法; 晚期大肠癌; 癌因性疲乏; Th1/Th2

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)09-0148-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2016090148

## Effect and Mechanism of Jianpi Yishen Method on Improving Cancer-related Fatigue in Patients with Advanced Colorectal Cancer

LI Zhi-ming\*

(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect and mechanism of Jianpi Yishen method on improving the cancer-related fatigue in patients with advanced colorectal cancer, and to provide objective evidence for the traditional Chinese medicine (TCM) treatment of cancer-related fatigue. **Method:** Totally 150 cases of colorectal cancer patients with the spleen and kidney deficiency were collected and randomly divided into Chinese medicine treatment group and control group by using random number table method. They were asked to fill out a spleen and kidney deficiency symptoms rating table, Piper Fatigue Scale and Karnofsky (KPS) scale before and after treatment. The serum cytokines content was detected, then the relationship between cytokines and the cancer-related fatigue was investigated. The degree of fatigue, TCM clinical symptoms, quality of life, serum cytokines changes, and the degree of adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Result:** There were significantly positive correlations between the fatigue scores and symptom scores, and these two items were negatively correlated to the levels of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin-2 (IL-2), and Th1/Th2 in serum, but were positively correlated to IL-4 and IL-5 levels in colorectal cancer patients ( $P < 0.05$ ). No obvious adverse reactions were found in patients of both groups during the treatment, and the improvement in fatigue and the quality of life in the Chinese medicine treatment group was significantly better than that in the control group

**[收稿日期]** 20150701(008)

**[基金项目]** 广东省中医药局建设中医药强省项目(20152005)

**[通讯作者]** \* 李志明, 硕士, 副主任中医师, 从事中医内科学肿瘤研究, Tel:13808885791, E-mail:125720948@qq.com

( $P < 0.05$ )。The levels of Th1/Th2, IL-2 and IFN- $\gamma$  in serum were significantly increased after treatment in two groups, and the increase degree in the Chinese medicine treatment group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ); however the levels of IL-4 and IL-5 in serum were significantly decreased after treatment in both groups and the decrease degree in Chinese medicine treatment group was more obvious than that in the control group ( $P < 0.05$ )。 **Conclusion:** The Jianpi Yishen method can redress the imbalance of Th1/Th2, and effectively improve the symptoms and the quality of life in the patients with advanced colorectal cancer.

[ **Key words** ] Jianpi Yishen method; advanced colorectal cancer; cancer-related fatigue; Th1/Th2

癌因性疲乏 (cancer-related fatigue, CRF) 自 1979 年提出后就受到研究者的重视,早期 CRF 简单定义为能量的丧失或者是生理功能的降低,随着研究的进展,人们认识到癌性疲乏是一种复杂的、多维度个体性主观体验,除受个体本身差异性的影响外,还涉及生理、精神、心理、社会文化背景等诸多因素<sup>[1]</sup>。癌因性疲乏持续时间久、程度重、能量消耗大且疲乏程度与患者行为活动无明显相关性,因而对癌症患者体力、社会、精神、心理、认知等各方面造成严重影响并可显著降低患者的生活质量<sup>[2]</sup>。目前癌因性疲乏的发病机制尚不十分清楚,对其治疗也缺乏有效手段,中医在治疗疾病时注重从整体出发,遵循辨证论治的原则,对疲乏证候群能更全面的把握及治疗,故近年来各方专家学者渐渐将目光转向中医药领域。

辅助性 T 淋巴细胞 (Th) 对人体正常的免疫应答发挥重要的作用,其中 Th1 主要介导细胞免疫,可分泌干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ), 白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 等细胞因子, Th2 介导体液免疫,主要分泌白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4) 和白细胞介素-5 (interleukin-5, IL-5) 等。正常状态下体内 Th1 和 Th2 两类细胞亚群保持平衡,维持机体的正常免疫功能,而一旦平衡发生失调 (Th1/Th2 漂移),就会导致机体免疫调节功能的紊乱,甚至诱发肿瘤的发生和转移。多项研究表明 Th1/Th2 漂移在乳腺癌、大肠癌、胃癌等多种肿瘤中均有发现<sup>[3-4]</sup>。研究发现在大肠癌患者外周血中会发生 Th1 细胞向 Th2 细胞漂移,故结直肠癌患者血清 Th1/Th2 细胞因子的不平衡表达可作为机体免疫状态转换与病情判断的指标<sup>[5-6]</sup>。

本研究以健脾益肾法治疗晚期肠癌患者的疲乏,从分子生物学的角度探讨免疫指标 Th1/Th2 与癌因性疲乏的相关性,并通过临床试验验证中药辨证论治对改善癌因性疲乏的优势以及对血清 Th1/Th2 水平的影响,为中医药治疗癌因性疲乏的临床应用及机制探讨提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 1 月期间在广州中医药大学附属医院就诊的确诊为肠癌脾肾亏虚型患者 150 例,其中男性 88 例,女性 62 例,年龄 18 ~ 75 岁,平均 (53.76  $\pm$  4.28) 岁。癌症 TNM 分期 III 期患者 97 例,IV 期 53 例。采用数字表法随机分为中药治疗组 and 对照组,每组 75 例。中药治疗组平均年龄 (52.98  $\pm$  5.71) 岁,男性 40 例,女性 35 例, TNM 分期 III 期患者 50 例,IV 期 25 例,对照组平均年龄 (54.21  $\pm$  4.93) 岁,男性 48 例,女性 27 例; TNM 分期 III 期患者 47 例,IV 期 28 例,两组患者的年龄、性别及 TNM 分期比较不具有统计学差异,具有可比性。

**1.2 纳入标准** 所有患者均经病理学诊断确诊为晚期肠癌 III ~ IV 期 (UICC/AJCC TNM 分期标准 2010 年);符合中医“脾肾亏虚”证型标准;符合“癌因性疲乏”的诊断标准 (国际疾病分类标准第 10 版)<sup>[7]</sup>;所有患者的 Karnofsky 评分  $\geq 50$  分,预计生存时间  $\geq 3$  个月<sup>[8]</sup>。

**1.3 排除标准** 合并心、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发疾病;伴有系统严重其他并发症需专科治疗者;肠穿孔、出血或并发严重感染者;有明显进食障碍、心理疾病、肠道梗阻者;过敏体质;依从性差者;治疗过程中因种种原因被迫中断者<sup>[9]</sup>。

**1.4 治疗方法** 两组患者均给予最佳支持治疗加对证治疗,根据患者的症状进行药物治疗,疼痛严重者给予适当止痛治疗,严重营养不良者给予营养支持治疗等,进而控制患者病情,缓解患者痛苦,延长生命。21 d 为 1 疗程,前后共观察 3 疗程。中药治疗组在支持治疗和对证治疗的基础上全程辅助健脾益肾方 (党参 20 g,白术 15 g,茯苓 10 g,甘草 5 g,薏苡仁 30 g,法半夏 10 g,山茱萸 20 g,补骨脂 15 g,陈皮 10 g) 同时辨证加减:中焦气滞予紫苏梗、厚朴、枳实、木香等理气和胃;湿阻中焦予白扁豆、苍术、砂仁等健脾燥湿;中焦虚寒予吴茱萸、干姜、生姜、炮姜等温中散寒;脾肾阳虚,更见形寒肢冷者,可去法半

夏,加附子、肉桂等;久泻不止,可加石榴皮、五倍子、罂粟壳益气固脱;便下赤白,出血多者,可加用槐花、地榆、大黄炭等凉血止血。中药采用广东一方制药有限公司中药配方颗粒,日 1 剂,温水 150 mL,饭前 1 h 冲服。对照组给予补中益气丸(北京同仁堂,国药准字 Z11020244)1 袋(6 g),1 日 3 次,温水送服。

### 1.5 观察指标及检测方法

**1.5.1 Piper 疲乏量表** 测评患者的疲乏程度。本量表由 22 个条目及 5 个开放式问题组成,22 个条目采用 10 分制进行描述,按疲乏严重程度分为 0~10 分,每个条目分值相加再除以总条目数即为疲乏积分。积分下降  $\geq 2/3$  为显效;积分下降  $\geq 1/3$  而  $< 2/3$  为有效;积分下降  $< 1/3$  为无效;积分增加为恶化。

**1.5.2 脾肾亏虚型症状测评量表** 按照神疲乏力、食少、纳呆、恶心呕吐、大便秘结或溏泄,便血、头晕、耳鸣、腰酸、膝软、失眠、形体消瘦、舌脉等内容分为 12 个项目,每个项目按无、轻、中、重分别处以 0~3 分,每个相关项目分数相加再除以项目总数即为症状积分。

**1.5.3 KPS(Karnofsky) 评分** 评价患者生活质量状况,治疗后评分较治疗前增加 10 分及以上者为改善,无增加者为稳定,减少 10 分及以上者为下降。

**1.5.4 外周血血清细胞因子检测** 采集患者外周抗凝血 2 mL,37 °C 孵育 2 h,以  $3\ 000\ r \cdot \min^{-1}$  离心 20 min,吸取血清,取 20  $\mu$ L 加入 4 种相应的抗体避光反应 3 h 后用洗液洗 2 次并进行流式细胞术测定,用 CBA 软件对数据分析。测定 IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5 共 4 种细胞因子。

**1.5.5 其他安全性检测指标** 血压、心率、心律、血尿便常规、心(心电图)、肝功能[谷氨酸-丙酮酸转氨酶(GPT)]、肾功能[血清尿素氮(BUN)及血清肌酐(Cr)]等检查。

**1.6 统计学方法** 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间均值比较采用独立样本  $t/t'$  检验,干预前后自身对照均值比较,采用配对  $t$  检验;计数资料均以频数( $f$ )和百分率或构成比( $P$ )表示,小样本等级资料以平均秩次表示( $R$ ),进行两独立样本秩和 Mann-Whitney U 检验;两计量变量间相关性分析,采用 Pearson 相关系数( $r$ )表示,对相关系数进行  $t$  检验,上述数据均由 SPSS 19.0 进行统计, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者癌因性疲乏与脾肾亏虚症状的相关**

性 将 150 例患者治疗前的癌因性疲乏积分与脾肾亏虚型症状积分进行 Pearson 相关性分析发现两者具有明显的正相关性( $P < 0.01$ ),表明癌症患者的疲乏与脾肾亏虚之间有一定联系,也验证了中医学将 CRF 归于“虚劳”范畴这一理论,为本研究从中医学角度的脾肾论治癌因性疲乏提供了科学依据。

**2.2 患者癌因性疲乏及脾肾亏虚型症状与血清 Th1/Th2 水平的关系** 将 150 例患者治疗前的癌因性疲乏积分及脾肾亏虚型症状积分与其血清 IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5 及 Th1/Th2 水平进行 Pearson 相关性分析,疲乏积分和症状积分与血清 IFN- $\gamma$ , IL-2 及 Th1/Th2 水平呈负相关性,与 IL-4 和 IL-5 水平则呈正相关性,均  $P < 0.05$ 。见表 1。

表 1 癌因性疲乏及脾肾亏虚型症状与血清 Th1/Th2 水平的关系  
Table 1 Correlation between cancer related fatigue, symptoms of spleen and kidney deficiency and Th1/Th2 level in serum

类型	指标	疲乏积分		亏虚症状积分	
		$r$	$P$	$r$	$P$
Th1	IFN- $\gamma$	-0.437	0.028	-0.214	0.020
	IL-2	-0.582	0.016	-0.326	0.014
Th2	IL-4	0.653	<0.001	0.517	<0.001
	IL-5	0.374	0.034	0.173	0.043
Th1/Th2	IFN- $\gamma$ /IL-4	-0.648	<0.001	-0.357	0.007
	IL-2/IL-5	-0.673	<0.001	-0.284	0.026

**2.3 两组患者临床治疗效果比较** 经过 3 个疗程的治疗,对照组有 1 例患者因改用手术治疗而剔除本次研究,中药治疗组有 1 例中断中药治疗,1 例发生肠出血而剔除。中药治疗组的患者疲乏及生活质量的改善均明显优于对照组( $P < 0.05$ ),两组患者在研究期间均未出现明显的严重不良反应。见表 2。

表 2 两组患者的临床治疗效果分析  
Table 2 Analysis on clinical therapeutic effect of two groups

组别	疲乏改善				生活质量		
	显效	有效	无效	恶化	改善	稳定	下降
治疗	20 <sup>2)</sup>	36 <sup>2)</sup>	11	6	50 <sup>1)</sup>	18	5
对照	10	19	34	11	33	30	11

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

**2.4 两组患者治疗前后疲乏程度、症状及 KPS 评分的比较** 两组患者治疗前的疲乏积分、症状积分和 KPS 评分比较无统计学差异( $P < 0.05$ )。对照组治疗前后疲乏积分及 KPS 评分没有明显改变,症状评分稍有降低( $P < 0.05$ );中药治疗组治疗后各指

标较治疗前均有明显改善,与对照组相比也均有显著效果( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.5 两组患者治疗前后血清细胞因子水平的比较** 对两组患者血清细胞因子进行分析发现,两组患者治疗前的 IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ /IL-4 及 IL-2/IL-5 比较均无统计学差异,  $P < 0.05$ 。两组患者治疗后的血清 IFN- $\gamma$ , IL-2 及 Th1/Th2 水平均明显升高,且中药治疗组升高程度较对照组高( $P < 0.05$ );而血清 IL-4 和 IL-5 治疗后显著降低,中药治疗组降低程度更高( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清细胞因子水平的比较

Table 4 Comparison of cytokines level in serum before and after treatment in two groups

组别	例数	时间	Th1		Th2		Th1/Th2	
			IFN- $\gamma$	IL-2	IL-4	IL-5	IFN- $\gamma$ /IL-4	IL-2/IL-5
治疗	73	治疗前	31.24 $\pm$ 13.62	24.45 $\pm$ 6.13	45.17 $\pm$ 9.01	56.51 $\pm$ 12.54	0.68 $\pm$ 0.19	0.44 $\pm$ 0.13
		治疗后	58.46 $\pm$ 17.36 <sup>1,2)</sup>	72.03 $\pm$ 11.54 <sup>1,2)</sup>	31.96 $\pm$ 7.87 <sup>1,2)</sup>	44.67 $\pm$ 11.86 <sup>1,2)</sup>	1.81 $\pm$ 0.67 <sup>1,2)</sup>	1.62 $\pm$ 0.64 <sup>1,2)</sup>
对照	74	治疗前	30.97 $\pm$ 13.84	23.39 $\pm$ 5.97	44.21 $\pm$ 9.16	55.47 $\pm$ 10.88	0.71 $\pm$ 0.21	0.45 $\pm$ 0.16
		治疗后	47.86 $\pm$ 14.49 <sup>1)</sup>	53.18 $\pm$ 8.74 <sup>1)</sup>	34.32 $\pm$ 8.46 <sup>1)</sup>	50.02 $\pm$ 11.14 <sup>1)</sup>	1.37 $\pm$ 0.54 <sup>1)</sup>	1.13 $\pm$ 0.49 <sup>1)</sup>

### 3 讨论

癌因性疲乏在肿瘤患者中极其常见且与肿瘤类型关系不大<sup>[10]</sup>,以往的研究报道<sup>[11]</sup>在总体肿瘤患者中至少有 50% 的患者会出现 CRF,而在肿瘤治疗过程中几乎全部的患者均出现过疲乏,甚至有 40% 的患者在肿瘤诊断之前就有疲乏的症状。癌因性疲乏与癌症患者体内激活的免疫系统防御机制有关。多项临床病例研究发现致炎细胞因子 IL-1, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 与肿瘤患者的食欲减退、贫血、恶病质及疲劳等症状有关<sup>[12-13]</sup>。大鼠模型也发现 IL-6 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子的水平有意义的升高会引起肿瘤的发生<sup>[14]</sup>。Th1/Th2 是人类重要的免疫相关细胞因子当机体处于正常生理状态时, Th1/Th2 维持动态平衡,而平衡状态被打破时就会引起机体免疫功能失衡,甚至导致肿瘤的发生。研究发现在大肠癌患者中 Th2 类细胞因子发生优势漂移,从而降低机体抗肿瘤的能力,使得肿瘤细胞在机体内能够生存和发展<sup>[3]</sup>。但 Th1/Th2 漂移与大肠癌患者的癌因性疲乏的关系目前研究还不太明确。

目前对于癌因性疲乏的机制研究尚无确切定论,其治疗也还缺乏有效手段,在此情况下中医的整体观念和辨证论治原则凸显出了其优势<sup>[15]</sup>。中医将 CRF 归于“虚劳”范畴,历代医家多从脾肾论治。汉·张仲景在《金匮要略·虚劳篇》中指出:“五脏气虚损成劳,治疗上重视补益脾肾二脏。”明·李中

表 3 两组患者治疗前后疲乏程度、症状及 KPS 评分比较

Table 3 Comparison of fatigue, symptoms and KPS scores between two groups before and after treatment

组别	例数	时间	疲乏积分	症状积分	KPS 评分
治疗	73	治疗前	4.39 $\pm$ 0.61	1.42 $\pm$ 1.06	61.17 $\pm$ 5.93
		治疗后	3.32 $\pm$ 0.57 <sup>1,2)</sup>	1.07 $\pm$ 1.11 <sup>1,2)</sup>	70.12 $\pm$ 6.75 <sup>1,2)</sup>
对照	74	治疗前	4.47 $\pm$ 0.63	1.48 $\pm$ 1.01	62.43 $\pm$ 6.14
		治疗后	4.28 $\pm$ 0.65	1.26 $\pm$ 1.05 <sup>1)</sup>	63.64 $\pm$ 6.28

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ (表 4 同)。

梓在《病机沙篆·虚劳》认为:“血之源头在乎肾,气之源头在乎脾,而人资之以为始者也。”因此本研究采用健脾益肾法治疗晚期大肠癌患者的癌因性疲乏,并得到了良好的临床效果。

本次研究收集了 150 例晚期脾肾亏虚型大肠癌患者,采用 Piper 疲乏量表和脾肾亏虚型症状测评量表测定其疲乏积分和症状积分并采用流式细胞数测定外周血血清 Th1 和 Th2 类细胞因子,探讨了晚期大肠癌患者癌因性疲乏及脾肾亏虚型症状与 Th1/Th2 的关系,结果提示癌因性疲乏及脾肾亏虚型症状与 Th1/Th2 向 Th2 方向漂移有关。

采用健脾益肾法加上积极支持治疗和对症治疗可明显改善患者的癌因性疲乏、脾肾亏虚型症状及生活质量,证实了中医药治疗的临床效果。中医理论认为肾为先天之本,主骨生髓,肾气足则精血盛,肾气虚则精血亏虚,津液代谢失常;脾为后天之本,生化之源,主运化,主统血,脾虚则不运,气血生化无源。脾肾亏虚引起肾不藏精,精不生髓,加上脾不能运化水谷精微,导致营养吸收不良、代谢失调,气血双虚,五脏失养,百病而生<sup>[16]</sup>。本次研究在以上理论基础上采用健脾补肾法使得脾气健运,肾阳充足,调养正气,从而达到消除疲乏的效果。

前面的研究结果提示癌因性疲乏与脾肾亏虚型症状具有显著的正相关关系,且癌因性疲乏及脾肾亏虚型症状与 Th1/Th2 的 Th2 方向漂移有正相关

关系,而健脾补肾法对改善癌因性疲乏及脾肾亏虚型症状有很好的临床效果,那么健脾补肾法能否改善大肠癌患者的 Th1/Th2 漂移是笔者下一步解决的问题。笔者检测两组患者治疗前后的血清 Th1 和 Th2,结果发现两组患者治疗后血清 IFN- $\gamma$ , IL-2 及 Th1/Th2 水平均明显升高,且中药治疗组升高程度更大,而血清 IL-4 和 IL-5 治疗后则显著降低,中药治疗组降低的程度更大。综合检测结果提示健脾补肾法可以使 Th1 类细胞因子的水平升高,同时可降低 Th2 类细胞因子的水平,纠正大肠癌患者 Th1/Th2 失衡状态。现代药理学研究证实白术具有促进 T 淋巴细胞和 NK 细胞活性的功能;动物实验发现山茱萸、补骨脂等具有提高机体免疫力的功能。马俊杰等<sup>[17]</sup>采用人参注射液联合 DC 治疗恶性肿瘤也发现人参注射液联合 DC 可纠正肿瘤患者的 Th1/Th2 失衡状态。

本研究证实癌因性疲乏及脾肾亏虚型症状与大肠癌患者 Th1/Th2 的 Th2 方向漂移有明正相关关系,且中医药健脾补肾法可纠正 Th1/Th2 的失衡状态,改善晚期大肠癌患者的癌因性疲乏,具有较好的临床疗效。

#### [参考文献]

[1] Meriggi F. Cancer-related fatigue: still an enigma to be solved quickly[J]. Rev Recent Clin Trials, 2014, 9(4): 267-270.

[2] Bower J E, Lamkin D M. Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications[J]. Brain Behav Immun, 2013, 30 (Suppl): S48-S57.

[3] 陈远崇,陈竹雨. 结直肠癌患者血清 Th1/Th2 细胞因子水平变化及其临床意义研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(36): 4136-4138.

[4] Veal I, Peat N, Jones G. Comment on "effects of scheduled exercise on cancer-related fatigue in women with early breast cancer" [J]. Sci World J, 2015, 2015: 264695.

[5] 张芸,李志明,杨薇,等. 参附注射液联合化疗对中晚期大肠癌患者生存质量影响的研究[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(6): 4-5.

[6] 王玉华. 补脾益肾方联合化疗治疗晚期大肠癌的临床观察[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(4): 84-85.

[7] 刘青. 益气养血方治疗结直肠癌化疗后疲乏的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2014.

[8] 李诺. 健脾益肾法治疗术后大肠癌的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2012.

[9] 吴晓琴,夏海鹰,孔振芳,等. 结直肠癌患者癌因性疲乏的多维度纵向研究[J]. 护理学杂志, 2015, 30(4): 21-25.

[10] Chongqing T, Liubao P, Xiaohui Z, et al. Cost-utility analysis of the newly recommended adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer patients in the 2011 Chinese National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer[J]. Pharmacoeconomics, 2014, 32(3): 235-243.

[11] Tazi E M, Errihani H. Evaluation and management of fatigue in oncology: a multidimensional approach[J]. Indian J Palliat Care, 2011, 17(2): 92-97.

[12] 米登海,刘小荣,李忠信,等. 癌因性疲乏相关细胞因子[J]. 国际肿瘤学杂志, 2011, 38(8): 577-579.

[13] 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(6): 321-330.

[14] Lamkin D M, Lutgendorf S K, Lubaroff D, et al. Cancer induces inflammation and depressive-like behavior in the mouse; modulation by social housing[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(3): 555-564.

[15] 刘青,方明治. "益气养血方"治疗结直肠癌化疗后疲乏 25 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2014, 12(2): 48-49.

[16] 王玉华. 补脾益肾方联合化疗治疗晚期大肠癌的临床观察[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 5(4): 84-85.

[17] 马俊杰,徐彬,刘会平. 人参多糖注射液联合 DC 干预肺、肠癌 Th1/Th2 研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(8): 203-206.

[责任编辑 邹晓翠]