

康复期肺癌患者癌因性疲乏与血清皮质醇激素相关性的初步研究

任维维^{1,2}, 李 征^{1,2}, 米登海^{1,2}, 温志震¹, 李忠信¹, 刘小荣¹

(1. 甘肃省第二人民医院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000)

摘 要: [目的] 探讨康复期肺癌患者癌因性疲乏与血清皮质醇激素水平的关系。[方法] 59 例康复期肺癌患者分成疲乏组(39 例疲乏患者)和非疲乏组(20 例非疲乏患者), 利用多维疲乏症状量表—简化版(MFSI-SF)和疲劳症状量表(FSI)对患者进行评估。电化学发光法检测血清皮质醇的水平, 酶联免疫吸附法测定血清促肾上腺皮质激素(ACTH)的水平。[结果] 疲乏组患者血清皮质醇水平低于非疲乏组($118.86 \pm 11.74 \text{ nmol/L}$ vs $166.43 \pm 62.82 \text{ nmol/L}$, $P < 0.05$), 促肾上腺皮质激素水平高于非疲乏组($100.17 \pm 31.36 \text{ ng/L}$ vs $52.87 \pm 26.20 \text{ ng/L}$, $P < 0.05$)。疲乏组患者 MFSI-SF 评分与血清皮质醇激素水平呈负相关($r = -0.820$, $P < 0.001$), 与血清促肾上腺皮质激素水平呈正相关($r = 0.813$, $P < 0.001$); 疲乏组患者 FSI 评分与血清皮质醇激素水平呈负相关($r = -0.778$, $P < 0.001$), 与血清促肾上腺皮质激素水平呈正相关($r = 0.629$, $P < 0.001$)。[结论] 疲乏组患者癌因性疲乏评分增高, 而血清皮质醇激素水平降低, 促肾上腺皮质激素水平升高。血清皮质醇激素水平低下在一定程度上影响康复期肺癌患者癌因性疲乏的严重程度。

关键词: 肺癌; 癌因性疲乏; 皮质醇激素; 促肾上腺皮质激素; 康复期

中图分类号: R732.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)11-0856-05

The Relationship Between Cancer Related Fatigue and Cortisol in Convalescent Patients with Lung Cancer

REN Wei-wei^{1,2}, LI Zheng^{1,2}, MI Deng-hai^{1,2}, et al.

(1. Gansu Provincial Second People's Hospital, Lanzhou 730000, China;

2. The First Clinical Medicine College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the relationship between cancer related fatigue and cortisol in convalescent patients with lung cancer. [Methods] Fifty-nine cases with lung cancer were divided into fatigue group (39 cases with cancer-related fatigue) and no fatigue group (20 cases without fatigue). The score were evaluated by Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short (MFSI-SF) and The Fatigue Symptom Inventory (FSI). Serum specimens were examined by electrical chemiluminescent immunoassay and enzyme-linked immunoadsorbent assay. [Results] The level of cortisol in fatigue group was significant lower than that in no fatigue group ($118.86 \pm 11.74 \text{ nmol/L}$ vs $166.43 \pm 62.82 \text{ nmol/L}$, $P < 0.05$), and the level of ACTH in fatigue group was significant higher than that in no fatigue group ($100.17 \pm 31.36 \text{ ng/L}$ vs $52.87 \pm 26.20 \text{ ng/L}$, $P < 0.05$). There was negative correlation of cortisol with MFSI-SF ($r = -0.820$, $P < 0.001$), and positive correlation with ACTH ($r = 0.813$, $P < 0.001$). There were negative correlations of cortisol with FSI ($r = -0.778$, $P < 0.001$), and positive correlations with ACTH ($r = 0.629$, $P < 0.001$). [Conclusion] The MFSI-SF score increase, serum cortisol hormone reduce, and ACTH increase are found in patients with cancer-related fatigue. The level cortisol impacts on the severity of cancer-related fatigue in convalescent patients with lung cancer.

Key words: lung cancer; cancer-related fatigue; cortisol; ACTH; convalescent

癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)是一种持续性的主观疲劳感觉,与癌症或癌症治疗相关,而与近期活动无关,可干扰患者的正常生活^[1]。肺癌作

为目前国内外发病率最高的恶性肿瘤,在其整个诊疗过程中,癌症相关性乏力是一个普遍存在的问题,严重影响了患者的生活质量^[2]。

目前虽然 CRF 还没有明确的概念界定,但是不同学者先后提出的定义都认为是一种主观感受,其测量工具的研发都基于癌症患者的疲乏感知。多维

收稿日期:2012-07-16;修回日期:2012-08-13

基金项目:甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWST09-06);甘肃省自然科学基金项目(1010RJZA162)

通讯作者:米登海, E-mail: mi.dh@163.com

疲乏症状量表—简化版 (multidimensional fatigue symptom inventory-short form, MFSI-SF) 和疲劳症状量表 (the fatigue symptom inventory, FSI) 是在国外已得到成熟应用的疲劳评估量表^[3,4], FSI 量表在中国台湾的临床应用中显示了较高的信度及效度。

CRF 与皮质醇的关系的研究在国外有报道, Bower 等^[5,6]研究表明癌因性疲乏可能与皮质酮分泌减少有关, 他们关于乳腺癌患者的研究表明: 经历疲劳的患者比没有疲劳的患者血清皮质醇水平明显低, 唾液中昼夜氢化皮质醇坡度显著平坦。

肿瘤患者康复期是经过手术、化疗、放疗等手段治疗后, 使患者恢复到原来正常或良好的状态的时期, 处于恢复期的患者包括躯体和心理康复。癌症患者经过积极治疗原发病, 并且纠正贫血等影响疲乏的因素后, 患者仍然感到疲乏, 也就是肺癌康复期癌因性疲乏, 其是影响患者日常生活的症状之一^[7-9]。本研究初步调查了肺癌康复期癌因性疲乏与血清皮质醇、促肾上腺皮质激素水平的关系, 为癌因性疲乏的临床客观评估、治疗和深入研究提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准: ①年龄 18 岁以上的原发性肺癌患者 (育龄女性患者必须已经采用有效的避孕措施); ②有病理学或细胞学诊断依据; ③既往无内分泌病史和异位内分泌病史; ④已经使用综合抗肿瘤治疗后, 按照 WHO 实体瘤疗效判定标准为完全缓解 (CR); ⑤符合 ICD-10 CRF 诊断标准; ⑥卡氏评分 ≥ 80 分; ⑦无贫血和营养不良; ⑧同意并签署知情通知书、愿意合作者。

纳入 2009 年 1 月至 2012 年 3 月, 甘肃省第二人民医院 59 例康复期肺癌患者 (39 例自述疲乏, 20 例自述无疲乏感), 均经组织病理学或细胞学确诊为肺癌患者, 均无认知功能障碍, 可独立完成调查量表, KPS ≥ 80 分。疲乏组与非疲乏组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

1.2 研究试剂

罗氏 E170 皮质醇功能电化学发光检测试剂盒, France CIS biointernational ACTH 检测试剂盒。

表 1 疲乏组与非疲乏组患者一般资料比较

指标	疲乏组	非疲乏组
年龄 (中位)	45~73 岁 (66 岁)	45~78 岁 (68 岁)
性别		
男性	26	14
女性	13	6
临床分期		
II 期	24	12
III 期	15	8
组织类型		
非小细胞	32	18
小细胞	7	2

1.3 疲乏量表

多维疲乏症状量表 (MFSI), 用 83 个条目来评估癌症患者整体的疲乏状况及疲乏的躯体、情感、认知和行为各方面的症状。由于多维疲乏量表条目繁多, 使用不便, 于是就将原来的 83 个条目减为 30 个, 形成多维疲乏症状量表—简化版 (MFSI-SF), MFSI-SF 采用 5 级评分法 (0 表示一点也不, 4 表示非常严重), 分别从整体、生理、情绪、心理和精力五个方面评定疲乏, 总分为四项 (整体、生理、情绪、心理) 得分之和减去精力得分。疲劳症状量表 (FSI) 包括 14 项, 每项有 0~10 等级, 第 1 至第 4 项之和为疲劳程度得分, 第 5 至第 11 项之和为疲劳对生活影响的得分, 最后 3 项之和为疲劳持续时间得分, 各项得分之和为总分。

1.4 资料收集

在调查前对调查员统一培训。患者在调查前已签署知情同意书, 量表由患者自己填写, 如对量表有疑问, 采用一致性的语言进行解释。对无法自己填写量表者, 由研究者按量表内容逐项询问后代为填写。对填答有遗漏的问卷, 回收时进行询问、补填。有效回收率为 100%。

1.5 皮质醇和促肾上腺皮质激素检测

采集康复期肺癌患者清晨 8:00 静脉血, 常规离心分离血清, -20°C 低温冷冻备用。电化学发光法检测皮质醇正常值: $147.3 \sim 609.3 \text{ nmol/L}$, 酶联免疫吸附测定促肾上腺皮质激素 (ACTH) 正常值: $12 \sim 78 \text{ ng/L}$ 。

1.6 统计学处理

所有数据均输入 SPSS 19.0 软件包建库, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本均数比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。本研究评分数据均是经过综合计算后得出的标准总分, CRF 和甲状腺激素相关性采

用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疲乏组与非疲乏组患者 MFSI-SF、FSI 评分比较

疲乏组与非疲乏组患者 MFSI-SF 评分比较,差异有统计学意义($t=12.55, P<0.001$);疲乏组与非疲乏组患者 FSI 评分比较,差异有统计学意义($t=11.86, P<0.001$)。非疲乏组患者的 MFSI-SF 评分与 FSI 评分之间无差异,说明患者对疲乏的认知相同,初次自述没有疲乏的患者代表非疲乏组基线可比,主观影响因素少;疲乏组患者的 MFSI-SF 评分与 FSI 评分之间有差异,是由两种评分方法所选择的分值标准不同造成的。见表 2。

2.2 疲乏组与非疲乏组患者血清皮质醇、ACTH 水平比较

非疲乏组皮质醇水平为 $166.43\pm62.82\text{nmol/L}$,疲乏组皮质醇水平为 $118.86\pm11.74\text{nmol/L}$ ($t=-4.61, P<0.001$);非疲乏组 ACTH 水平为 $52.87\pm26.20\text{ng/L}$,

疲乏组 ACTH 水平为 $100.17\pm31.36\text{ng/L}$ ($t=5.78, P<0.001$)。见表 2。

2.3 疲乏组患者 MFSI-SF、FSI 评分与皮质醇、ACTH 水平的相关性

Pearson 相关分析表明:康复期肺癌患者疲乏组 MFSI-SF 评分与血清皮质醇水平呈负相关($r=-0.820, P<0.001$)。康复期肺癌患者疲乏组 MFSI-SF 评分与血清 ACTH 水平呈正相关($r=0.813, P<0.001$)。见图 1。

康复期肺癌患者疲乏组 FSI 评分与血清皮质醇水平呈负相关($r=-0.778, P<0.001$)。康复期肺癌患者疲乏组 FSI 评分与血清 ACTH 水平呈正相关($r=0.629, P<0.001$)。见图 2。

3 讨 论

癌因性疲乏在肺癌患者积极抗肿瘤治疗后普遍存在,严重影响患者的生活质量^[10,11]。临床上积极预防放化疗不良反应,处理患者出现的各种不适症状后,康复期癌因性疲乏仍是影响患者日常生活的主

表 2 疲乏组与非疲乏组患者 MFSI-SF、FSI 评分比较及皮质醇、促肾上腺皮质激素水平比较

组 别	例数	MFSI-SF 评分	FSI 评分	皮质醇水平(nmol/L)	促肾上腺皮质激素水平(ng/L)
疲乏组	39	34.59 ± 11.02	54.85 ± 19.36	118.86 ± 11.74	100.17 ± 31.36
非疲乏组	20	3.40 ± 1.54	3.20 ± 1.64	166.43 ± 62.82	52.87 ± 26.20

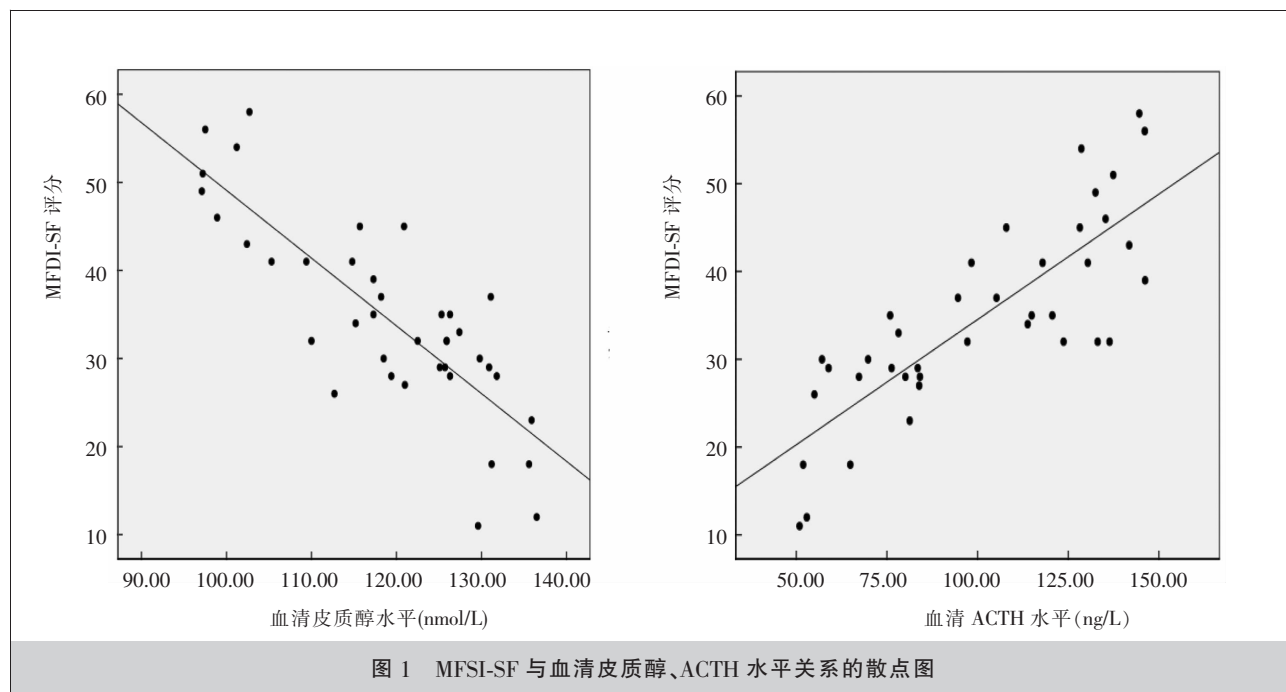
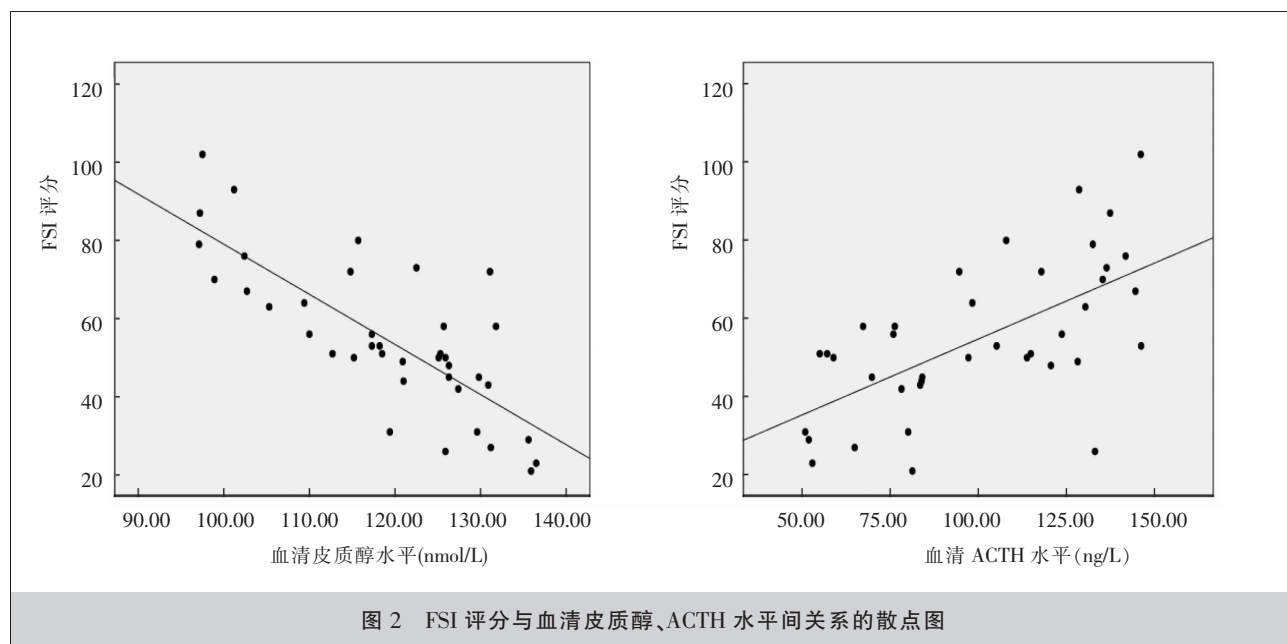


图 1 MFSI-SF 与血清皮质醇、ACTH 水平关系的散点图



要症状,而且由于疲乏属于自我认知,所以合理准确的疲乏评估方法和客观的测量指标的应用显得尤为重要^[12,13]。

下丘脑—垂体—肾上腺轴(HPA 轴)是神经内分泌系统的重要部分,参与控制应激的反应,控制着皮质醇等应激激素的释放,在一定应激状态下外界或自身信号传达至中枢,使激素的正常释放发生变化,从而产生相应的生理和心理变化,调节许多身体活动,如消化、免疫系统、心情和情绪以及能量贮存消耗。研究表明:在肿瘤患者、慢性疲乏综合征患者中都有 HPA 轴功能低下,血清皮质醇含量降低现象,但机制尚未明确,可能与受体不敏感,降低了皮质醇的分泌有关^[14,15]。Bower 等^[5]关于乳腺癌患者的研究表明:经历疲劳的患者比没有疲劳的患者血清皮质酮水平明显低,唾液中昼夜皮质酮坡度显著平坦。控制抑郁和其他因素对患者疲乏症状的影响时,测定诱导 HPA 轴活化作用的研究结果表明,感到疲乏的患者的 HPA 轴对应激的反应不敏感。

本研究康复期肺癌患者疲乏组与非疲乏组的皮质醇激素水平比较结果显示:疲乏组肺癌患者血清皮质醇激素水平低于非疲乏组,而 ACTH 的水平高于疲乏组。说明康复期肺癌患者血清皮质醇激素降低,并且 HPA 轴有反应,但反应迟钝,也就是皮质醇激素降低,通过负反馈机制引起 ACTH 的轻度升高,但因受体反应迟钝等原因,使血清皮质醇激素持

续保持在较低的水平,这种受体的不敏感在康复期肺癌患者中,可以由癌症相关的细胞因子分泌或癌症相关放疗引起的。

本研究疲乏组患者 MFSI-SF、FSI 评分与皮质醇激素、ACTH 水平的相关性结果显示:疲乏组肺癌患者 MFSI-SF 评分与血清皮质醇水平呈负相关($r=-0.820, P<0.001$);疲乏组肺癌患者 FSI 评分与血清皮质醇水平呈负相关($r=-0.778, P<0.001$);疲乏组 MFSI-SF 评分与血清 ACTH 水平呈正相关($r=0.813, P<0.001$),疲乏组 FSI 评分与血清 ACTH 水平呈正相关($r=0.629, P<0.001$)。表明康复期肺癌患者疲乏量表评分增高,血清皮质醇水平降低,而血清 ACTH 水平升高。并且从图 1、2 可以看出,在皮质醇激素、ACTH 水平最低和最高处,总有几个离群点,这种现象可能是由血清皮质醇激素和 ACTH 含量、主观评分差异、试剂盒的灵敏度等因素影响引起的。总之,从结果可以看出,康复期肺癌患者血清皮质醇激素和 ACTH 水平与患者的癌因性疲乏程度有一定关系,可以作为一项康复期肺癌患者癌因性疲乏评估的客观指标。

综上所述,康复期肺癌患者血清皮质醇水平与疲乏程度呈负相关,与 ACTH 的水平呈正相关。由于有关癌因性疲乏的相关因素还没有完全确定,并且神经内分泌由一个复杂的、直接作用和反馈互动的网络构成,肺癌患者康复期癌因性疲乏与血清皮

质醇激素水平的关系尚需要进一步深入研究确认。

参考文献:

- [1] Jean-Pierre P, Figueroa-Moseley CD, Kohli S, et al. Assessment of cancer-related fatigue: implications for clinical diagnosis and treatment [J]. *Oncologist*, 2007, 12(Suppl 1): 11-21.
- [2] 王季颖, 鲁冰. 晚期非小细胞肺癌患者癌症相关性乏力的临床观察[J]. *肿瘤*, 2011, 31(12): 1108-1110.
- [3] Stein KD, Jacobsen PB, Blanchard CM, et al. Further validation of the multidimensional fatigue symptom inventory-short form[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2004, 27(1): 14-23.
- [4] Hann DM, Denniston MM, Baker F. Measurement of fatigue in cancer patients: further validation of the Fatigue Symptom Inventory[J]. *Qual Life Res*, 2000, 9(7): 847-854.
- [5] Bower JE, Ganz PA, Aziz N. Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue[J]. *Psychosom Med*, 2005, 67(2): 277-280.
- [6] Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS, et al. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30(1): 92-100.
- [7] Donnelly S, Walsh D, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: identification of clinical and research priorities by assessment of prevalence and severity [J]. *J Palliat Care*, 1995, 11(1): 27-32.
- [8] 杨金菊, 丁敏. 肿瘤患者癌因性疲乏干预措施的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(2C): 593-595.
- [9] Campos MP, Hassan BJ, Riechelmann R, et al. Cancer-related fatigue: a practical review [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(6): 1273-1279.
- [10] 颜梅, 洪丽霞. 肺癌术后化疗病人癌因性疲乏相关因素调查分析[J]. *全科护理*, 2011, 9(11): 2990-2991.
- [11] 张景屹, 杜红娣. 肺癌化疗患者癌因性疲乏状况调查分析[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(15): 24-26.
- [12] 解婧, 李睿, 钱建新, 等. 恶性肿瘤患者癌因性疲乏的质性研究[J]. *中国肿瘤*, 2010, 19(3): 171-174.
- [13] Yeh ET, Lau SC, Su WJ, et al. An examination of cancer-related fatigue through proposed diagnostic criteria in a sample of cancer patients in Taiwan [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 387.
- [14] Maes M, Lin A, Bonaccorso S, et al. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1998, 98(4): 328-335.
- [15] Cleare AJ, Miell J, Heap E, et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(8): 3545-3554.