

肿瘤相关性失眠概况及中医治疗研究进展

孙旭 郭佼 马云飞 王笑民

【摘要】 失眠是肿瘤患者高发的临床症状,它增加了肿瘤患者的症状负担,严重影响患者的生活质量。但是与其他肿瘤相关的症候相比,它并没有得到足够的重视,缺少统一的治疗指南。本文对现有的关于肿瘤相关性失眠(cancer-related Insomnia, CRI)的研究进行回顾,从 CRI 的定义及病因、临床筛查、药物及非药物干预措施等方面阐述了现有研究的利弊,重点结合中医经典及文献研究总结了中医药治疗 CRI 的理论依据,整理了现有的中医药治疗 CRI 的临床研究。综合来看,CRI 的有效干预措施不足,需要基础和临床进一步的研究。

【关键词】 失眠; 肿瘤; 临床试验

【中图分类号】 R273 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.12.043

Research progress of cancer-related insomnia and TCM treatment SUN Xu, GUO Jiao, MA Yun-fei, et al. Oncology Department, Beijing Hospital of TCM Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China

Corresponding author: WANG Xiao-min, E-mail: wangxiaomin_bhtcm@126.com

【Abstract】 Insomnia is highly prevalent in cancer patients. Insomnia increases cancer symptom burden and impairs quality of life. However, it has not gained as much attention as other cancer symptoms, and lack of standard treatment guidelines. This paper reviews the current researches from the aspects of definition and etiology, clinical screening, pharmacotherapy and non-pharmacotherapy interventions. Based on the classics of Traditional Chinese Medicine (TCM) and document research progress, we summary the theoretical basis of TCM for CRI. In conclusion, we lack the efficient interventions for CRI, more preclinical and clinical researches are needed.

【Key words】 Insomnia; Cancer; Clinical research

肿瘤相关性失眠(cancer-related insomnia, CRI)又称为肿瘤相关性睡眠障碍、癌因性失眠,是与肿瘤和肿瘤治疗相关的一个高发生率结果事件,作为肿瘤症状群中的一种,失眠在肿瘤患者中比较常

见,特别是肺癌、乳腺癌、头颈部肿瘤的患者^[1]。相关报道显示,CRI 发病率为 19% ~ 63%^[2-4]。相关肿瘤症状研究表明,睡眠障碍的发病率仅低于疲乏,排在发病率的第二位^[5]。现今,CRI 的治疗面临文献的相对不足以及缺乏统一的诊断标准、确切的评估手段等难题,基于此,本文以回顾现有的关于 CRI 的研究为手段,希望能通过对文献的搜集总结寻找出确切证据,以支持 CRI 的评价和治疗,也为今后的相关研究提供帮助。

1 CRI 的定义及病因

CRI 是一个严重的临床症状,可造成患者白天的疲乏,认知的负面作用(例如注意力和记忆力的减退),严重影响患者的健康和生活质量^[6-8]。尽管如此,肿瘤相关性睡眠障碍并没有得到像其他肿瘤相关性症状的关注。许多评价肿瘤患者症状的量

基金项目:国家自然科学基金(81373815,81202840);教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20131107110014);北京市科委科技发展计划面上项目(KM201510025025);北京市医管局扬帆课题(XM201410);北京市科委首都临床特色应用研究专项(Z131107002213037)

作者单位:100010 首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科 [孙旭(博士研究生)、郭佼(硕士研究生)、马云飞(硕士研究生)、王笑民]

作者简介:孙旭(1989-),2015 级在读博士研究生。研究方向:中医药防治恶性肿瘤的机制研究。E-mail:jiayoux@yeah.net

通讯作者:王笑民(1965-),博士,教授,博士生导师。研究方向:中医药防治恶性肿瘤的机制研究。E-mail:wangxiaomin_bhtcm@126.com

表,比如埃德蒙顿症状评价量表就不包含有睡眠障碍。

睡眠是由大脑主动产生的生物节律控制,受环境因素影响^[2,9-10]。睡眠对体温的调节和免疫过程有着重要作用,高质量的睡眠对 NK 细胞的活性和循环辅助性 T 细胞的数量有着积极的影响^[9]。睡眠障碍不仅影响患者的生活质量,还可造成更多的健康问题,增加了患者的入院次数和医疗负担^[11-12]。有研究表明,睡眠障碍不仅影响肿瘤患者的生活质量,并且还影响到患者的家属及陪护者的生活质量^[13]。CRI 主要包括入睡困难、清晨觉醒过早、不能熟睡、睡眠时间短、睡眠中断;临床表现为平均每周大于 3 个夜里的失眠,不能入睡或者夜里觉醒时间大于 30 分钟,睡眠时间与躺在床上时间比值<85%,影响了患者日间的身体功能状况^[14-16]。一般人群的失眠症状按照病程可以分为 3 类,一过性或者急性失眠:病程小于 4 周;短期或亚急性失眠:病程大于 4 周小于 3 到 6 个月;长期或慢性失眠:病程大于 6 个月^[17]。明确分类对治疗方法的选择具有指导作用。

对于肿瘤患者,失眠的病因是不明确的,有多重因素可能影响到患者的睡眠,主要分为 3 类,包括风险因素、持续因素、诱发因素^[6-8,16,18]。风险因素主要包括:女性、高龄、家族史、个人史、精神疾病等;持续因素主要包括:过多的白天睡眠、作息不规律、不实际的睡眠期望、长期不当用药史;诱发因素包括:肿瘤的侵袭引起的激素水平的改变,手术、放疗、化疗等治疗因素,其他症状比如疼痛、疲乏的影响,因肿瘤或者肿瘤治疗引起的压力等。由此可见,CRI 的病因需要更多的分子层面的研究,针对病因的靶向治疗才能有望提供有效的临床干预。

2 CRI 临床筛查和评估

与其他肿瘤症状一样,重视临床的筛查是有效治疗的关键。一些 CRI 患者就诊时不报告他们的睡眠问题,其中 80% 的患者假设这个问题是因为治疗造成的,60% 的患者错误的以为症状只是暂时的,甚至 50% 的患者认为医生并不能帮助他们解决这个问题^[14,19-20]。美国国立卫生研究院(national institutes of health,NIH)推荐使用 2 个问题询问患者的睡眠问题:(1) 你是否有平均每周三个或者以上夜晚的睡眠问题?(2) 这些睡眠问题是否对你白天的状态产生了负面影响?如果这 2 个问题的答案都

是肯定的,那么就需要患者做一个睡眠障碍的针对性评估。

目前最广泛使用的量表为匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index,PSQI),该量表包含 19 个与睡眠障碍相关的条目,包含了睡眠质量、睡眠时间和睡眠因素等综合评价,得分越高代表睡眠质量越差,该表在国内由刘贤臣等^[21]进行信度和效度检验,认为该量表适合国内患者应用。部分研究采用的是阿森纳失眠量表(Athens insomnia scale,AIS),相对 PSQI,该量表只包含了 5 个条目,但是优势在于对白天的功能进行了评价,该表作为一般的睡眠情况筛查具有快速方便的优势,但是作为深度的评测、评价效能较 PSQI 不足。

其他量表如失眠严重程度指数(insomnia severity index,ISI)和埃普沃斯嗜睡量表(Epworth sleepiness scale,ESS),由于适用范围较为狭窄,不适用于 CRI 的评测。患者的自我睡眠日记是一项重要的主观评价工具,但是由于每天的记录负担和数据丢失问题使得可行性较差^[21],睡眠日记有助于临床医生对随访时间较长、不能经常就诊的患者进行睡眠质量评价。客观的评估可以采用多功能睡眠记录仪(polysomnography,PSG),其评价范围非常广,包括神经功能、心肺功能的评价,但是 PSG 评测需要患者在特定的实验室,这无疑减低了患者的依从性。现有的情况下,客观和主观的评估相结合是最好的评估方式^[1]。临床工作中,通常可以发现 CRI 伴随疼痛和疲乏,以及焦虑、抑郁等精神病学的症状^[4]。为了更好的反应患者的睡眠状况和病因,以及治疗效果,建议也对这些症状进行评估。由于目前缺乏国际公认的评估手段,临床试验设计中应该注意不能仅是多个评价方式的累计,更应该注重的是不同评估手段的互补性。

3 非药物干预措施

3.1 认知行为疗法

认知行为疗法(cognitive behavioral therapy,CBT)主要是通过多种干预措施相结合,包括睡眠限制、刺激控制、认知重建、睡眠教育、睡眠卫生等,达到改善睡眠的目的^[7,22-24]。Savard 等^[25]对 27 例乳腺癌失眠患者进行了为期 8 周的 CBT 治疗,对照组采用常规治疗,主要的疗效评价采用 ISI 和 PSQI,结果显示在睡眠效率、觉醒时间、ISI 评分等方面,CBT 治疗组患者的睡眠情况有明显改善,但是总睡眠时

间没有显著差异。该试验结果也得到了 Fiorentino 等^[26]和 Berger 等^[27]两个大样本的随机对照试验的支持,这两个研究同样显示出 CBT 对乳腺癌失眠患者的睡眠质量和睡眠效率有较好的治疗效果,但是两个试验中采用的睡眠活动记录仪取得的数据差异无统计学意义;而且 Berger 等^[27]试验也表明,在 CBT 治疗后 1 年与对照组相比,差异没有统计学意义。Espie 等^[28]的研究纳入了不同类型的肿瘤失眠患者,对照组仅仅采用睡眠教育,5 周后的治疗显示 CBT 干预组在睡眠潜伏期、觉醒时间、睡眠效率方面取得了显著的改善。

3.2 锻炼干预

Payne 等^[29]尝试以步行锻炼作为 CRI 的干预方法,对照组采用常规治疗,干预组患者在 PSQI 的评分和通过睡眠活动记录仪显示的觉醒时间和夜间活动显示出了显著差异,Tang 等^[30]的研究也支持了这一结果。Cohen 等^[31]观察了 30 例淋巴瘤失眠患者,治疗组患者进行了 8 周的瑜伽锻炼,与对照组相比,患者的 PSQI 评分有显著性差异。锻炼可能使 CRI 患者受益,但是现有的文献存在偏倚^[32],所以锻炼疗法的疗效需要更高级别的临床研究去验证。

3.3 针刺治疗

Chung K^[33]制作了一篇关于针刺治疗失眠的系统评价,该研究结果发表在 Cochrane 图书馆,该系统评价纳入 33 个研究,涉及 2293 受试者,研究结果显示,针刺能够改善一般人群的睡眠质量。该系统评价纳入的研究干预措施包括一般针刺、头针、电针等,国内的诸多研究尝试从耳针、灸法、电针、梅花针、滚针、穴位埋线、拔罐、杵针等各方面探索对于一般人群的失眠的治疗,并且取得了一定的疗效。目前关于针刺治疗 CRI 的高质量研究不多,检索到的国外数据库文献研究多为小型的临床试验。Otte 等^[34]开展了一项单组临床试验,采用睡眠活动记录仪作为主要的疗效评价,经过 3 个周期的针刺治疗,10 例乳腺癌患者的入睡时间和夜间觉醒时间得到显著的改善。在 Feng 等^[35]开展的针刺对于肿瘤患者抑郁的疗效的研究和 Frisk 等^[36]开展关于针刺对于肿瘤患者的潮热疗效研究中,睡眠障碍作为伴随症状也得到了显著的改善,但是因为睡眠障碍不是主要的治疗目标,因此通过这两个研究不能确定针刺是否对 CRI 具有直接的疗效。国内的宋建蓉等^[37]开展了一项较大样本量针刺治疗 CRI 的随

机对照试验,试验组针刺百会、印堂、神庭、神门、足三里、三阴交,对照组口服艾司唑仑,采用睡眠效率和 PSQI 作为评价指标,试验结果显示试验组与对照组疗效相当,后期随访试验组疗效高于对照组,显示了针刺对 CRI 具有较好的疗效。在该实验中,虽然统计研究表明患者基线资料具有可比性,但是试验对纳入患者的肿瘤类型和治疗措施等较多因素未作详细的限制,因此该结论需要后期设计更好的高质量试验来验证。由于该研究中试验组同时还艾灸神阙、关元等穴位,试验组的疗效是来自针刺或者艾灸,也需要进一步分析探讨。

4 药物干预

关于药物干预 CRI 的文献非常有限,缺少相关的大样本随机对照试验研究。目前临床常用的治疗失眠药物有如下 5 类。

4.1 苯二氮卓类药物

非选择性拮抗 γ -氨基丁酸 A 复合受体,具有镇静催眠、抗焦虑和肌松弛作用,是治疗失眠药物中应用最广泛的一类药物。按照其作用时间,可以分为短效、中效、长效三种。短效药物主要用于入睡困难的患者;中效药物对入睡困难和易醒的患者有较好的疗效。短效用时间建议不宜超过 4 周,但是一旦患者选用了有效的短效药,很多患者拒绝停药或者换药。药物的不良反应为白天的持续镇静作用、眩晕和共济失调等。近年来,苯二氮卓类药物的滥用和依赖性已引起人们的广泛关注,长期大量使用和药物的依赖性已被临床证实^[17]。

4.2 非苯二氮卓类

非苯二氮卓类药物,像唑吡坦被报道有更多的受体选择性和较少的不良反应^[9],尽管缺少该类药物的药效、安全性、耐受性以及药物依赖的长期研究,但是该类物质被认为优于苯二氮卓类药物^[1]。

4.3 抗抑郁药

临床上常用作治疗失眠的抗抑郁药包括阿米替林、多虑平、米氮平、曲唑酮等。如果患者失眠的主要病因是抑郁,那么该类物质可作为治疗失眠的首选药物。该类物质不良反应包括:口干、谵妄和体位性低血压等。

4.4 激素替代类药物

褪黑素可以通过调节睡眠觉醒周期来提高睡眠质量^[38-40],它或许可以使初期的失眠患者受益,但是它所表现出来的口干、便秘等不良反应同样不

容忽视。同时,它在肿瘤相关性失眠的作用没有得到进一步的研究。

5 CRI 的中医病机分析

CRI 可归属于中医学“不寐”的范畴,《足臂十一脉灸经》《阴阳十一脉灸经》《黄帝内经》和《难经》中都有记载,“不得卧、目不瞑”等。正常的睡眠依赖于人体的“阴平阳秘”。不寐的病因错综复杂,核心病机在于阴阳失调,《灵枢·口问》言:“卫气昼日行于阳,夜半则行于阴,阴者主夜,夜主卧……阳气尽,阴气盛,则目瞑,阴气尽,而阳气盛,则寤矣。”从阴阳的角度来说,睡眠可以归纳为以下几个方面:阳入于阴则眠;阳动于阴则梦;阳出于阴则醒。

5.1 外邪致病

外邪侵袭,损于阴阳。《灵枢·邪客》曰:“夫邪气之客入也,故令人目不瞑,不卧出者,……今厥气客于五脏六腑,则卫气独卫其外,行于阳,不得入于阴。行于阳则阳气盛,阳气盛则阳跻陷,不得入于阴,阴虚,故不瞑。”《灵枢·淫邪发梦》记载:“正邪从外袭内,而未有定舍,反淫于藏,不得定处,与营卫俱行,而与魂魄飞扬,使人卧不得安而喜梦。”《景岳全书》也将失眠分为有邪、无邪两类。

5.2 内伤情志

情志不舒,心神不安,肝气怫郁,心神不安而不寐。不寐,《内经》中有云:“肝藏魂,主情志,喜条达,恶抑郁。若数谋不决或情志不畅则肝气郁结,气枢不转,欲伸则内扰神魂而致不寐。”《症因脉治·内伤不得卧》曰:“肝火不得卧之因,或因恼怒伤肝,肝气怫郁;或尽力谋虑,肝血所伤。肝主藏血,阳火扰动血室,则夜卧不宁矣。”又如《景岳全书·不寐》中所说:“盖寐本乎阴,神其主也。神安则寐,神不安则不寐。”情志不畅,郁而化火,扰动心神而不寐。

5.3 营卫失常,目不得瞑

营卫是人体生命活动的重要物质基础,他们的正常运行是人体必需维持的基本生命节律^[41]。从生理上看,卫气的正常运行造成了人体的日常睡眠觉醒,而且这种规律是与自然界的昼夜节律相应的。人体睡眠觉醒节律是依赖于卫气随时交替行于阴阳。《灵枢·口问》:“卫气昼日行于阳,夜半则行于阴。阴者主夜,夜者卧。”又“阳气尽,阴气盛,则目瞑;阴气尽而阳气盛则寤矣。”《难经·四十六难》曰:“荣卫之道涩,故昼日不能精,夜不得寐

也。”故营卫失和,运行无调而致不寐。

5.4 饮食失节,脾胃不和

脾胃中焦是全身气机升降之枢纽,饮食失节,脾胃不和所导致气滞中焦,脾胃升降失司而不寐^[41]。阳不升,浊阴不降,阳气浮越于外而卧寐不安。如明代荣景明所言:“中脱之气窒塞不舒,阴阳之脉逆而不下,而不寐之证作矣。”或过食肥甘厚味,蕴湿成痰,久而化热,酿生痰热,扰动心神而不寐。如《张氏医通·不得卧》云:“脉滑数有力不眠者,中有宿滞痰火,此为胃不和则卧不安也。”

6 CRI 的中医证型分析

曹欣等^[41]对 200 例 CRI 患者进行调查,发现 CRI 的中医证型分为肝郁化火(13%)、痰热内扰(8%)、心胆气虚(18.5%)、心脾两虚(44.5%)、阴虚火旺(16%),且实证的失眠程度较虚证的失眠程度重。王志祥等^[42]经过多年的临证经验将化疗的肿瘤患者分为脾虚湿困、肝胃不和、心胆气虚、心阴亏虚、心脾两虚等 5 个证型,认为 CRI 患者在化疗期间心脾两虚的证型最多。众多的医家经验和调查关注的是普通人群的失眠,关于 CRI 的中医证型研究不多,由于缺乏研究支持,现在尚不能确认肿瘤患者与普通人群失眠的中医证型的差别。同时 CRI 是否由于患者接受的抗肿瘤治疗的类型不同而有所差别,需要更多的研究来探索。

7 CRI 的中医药干预疗法

除了针刺治疗 CRI 得到广泛关注外,在辨证施治原则指导下给予 CRI 患者中药组方的疗效得到了临床的证实。

7.1 中药干预

张志明^[43]报道了天王补心丹对证属阴血亏虚、虚火内扰心神的肿瘤患者的失眠具有较好的改善,有效率达到 82.37%。李志明等^[44]采用加味桂枝甘草龙骨牡蛎汤治疗 35 例符合心阳虚的 CRI 患者,1 个疗程后总有效率为 94.29%。裴霞等^[45]组织了另一项单臂临床试验显示辨证论治可以较好改善 CRI 的症状。但是这些非随机对照的试验证据力度不足。吴智琴^[46]观察了自制中药足疗治疗肿瘤患者失眠症状的疗效,治疗组给予自制的中药粉剂(组成为酸枣仁汤和天王补心丹二方加减,主要成分为酸枣仁、茯苓、生地黄、麦冬)开水冲泡后,患者浸泡双足,对照组给予安乐舒定片 1 mg,1 个疗程

后,治疗组患者的睡眠总时间得到了显著的改善。王珺^[47]采用经典方“孔圣枕中丹”治疗证属心肾不交的 CRI 患者,取得了较好的临床疗效。

7.2 穴位按压

宋亚平等^[48]将 100 例化疗期间失眠的患者随机分为 2 组,对照组给予常规护理,观察组在此基础上给予耳穴压豆,干预 10 天后,使用 PSQI 和睡眠效率值进行评价,观察组的总有效率达到 80%。陆凤琴等^[49]和金淑等^[50]都采用了耳穴压豆法治疗 CRI,也均取得了较好的疗效。上官小影等^[51]对 CRI 纳入的 156 例患者随机分组,试验组在常规护理基础上采用手掌穴位按压,对按压力度、时间进行了较为严格的要求,1 个疗程后,试验组有效率达到了 64.1%。

7.3 灸法

徐颂安^[52]在患者化疗前 5 天对关元、足三里、脾俞等穴位进行隔姜灸,每周 3 次,每次 20 分钟,治疗持续至化疗开始后第 60 天,患者的失眠症状得到较大改善。

国内中医药干预 CRI 都取得了较好的疗效,但是上述试验都未采用权威的量表作为评价工具,样本量较小,中药干预的临床试验方法学质量较低,加上 CRI 中医证型的不统一,这都限制了中医药治疗 CRI 的大型多中心的临床试验的实施。

8 讨论

CRI 增加了肿瘤患者的医疗负担,对患者的生活质量有严重的影响,应该引起临床医师和研究者的重视。CRI 病因较为复杂,发病机制的探索需要更多的试验研究。面对 CRI 患者,应综合患者的整体状况,制定合理的睡眠目标,选择个体化的治疗才能使患者受益。CBT 疗法无不良反应,患者容易接受,通过对现有的关于 CBT 的大样本随机试验研究回顾,CBT 的疗效有足够的证据支持,但是由于其他干预措施缺少高质量的研究,因此还不能确认 CBT 是否对于其他干预具有优越性^[53]。在部分大样本随机试验中,采用睡眠活动记录仪作为 CRI 疗效客观评价,虽无统计学差异,但这可能与睡眠活动记录仪低敏感性有关,Buysse 等^[54]指出,睡眠活动记录仪不如睡眠记录准确,但是作为一种客观的测量指标,具有临床适用性,可作为患者主观评价睡眠参数的标准。实际临床工作中,CBT 治疗较为繁琐,对临床医师的实施技能较高,其临床可行性

可能低于药物治疗^[4]。

研究显示,非药物治疗对于 CRI 有显著地改善,但是晚期的肿瘤患者,由于病情的严重使得 CBT 的作用受限。对于肿瘤病人来说,综合患者的预期的生存期和生活质量,谨慎的使用药物是合理的支持疗法,因为它能明显地改善患者的生活质量^[2],但是可能的药物长期依赖性问题是不容忽视的。对于接受肿瘤治疗的患者来说,另外一个需要关注的是药物间的相互作用。美国国立癌症研究所推荐药物性和非药物性干预联合应用。目前尚未有较多的非药物干预与药物干预联合治疗的研究,其联合应用的疗效需要更多的临床研究去验证。

目前的西医治疗采用的药物干预造成的患者药物负担以及与肿瘤治疗用药之间不可忽视的药物之间作用,使得 CRI 患者对西医治疗耐受较差,考虑到辨证施治原则指导下的中药和针刺对 CRI 显示出了积极的信号,现有的研究已显示中药和针刺对于一般人群的睡眠问题有较好的改善,因此需要更多的设计良好的关于中医药疗效的大样本 RCT 研究来证明其安全性和疗效。

参 考 文 献

- [1] Induru RR, Walsh D. Cancer-Related Insomnia[J]. American Journal of Hospice & Palliative Care, 2014, 31(7):777-785.
- [2] O'Donnell JF. Insomnia in cancer patients[J]. Clin Cornerstone, 2004, 6(S1): 6-14.
- [3] Kvale EA, Shuster JL. Sleep disturbance in supportive care of cancer: a review[J]. J Palliat Med, 2006, 9(2): 437-450.
- [4] Davis MP, Khoshknabi D, Walsh D, et al. Insomnia in patients with advanced cancer [J]. American Journal of Hospice & Palliative Care, 2014, 31(4):365-373.
- [5] Reilly CM, Bruner DW, Mitchell SA, et al. A literature synthesis of symptom prevalence and severity in persons receiving active cancer treatment [J]. Support Care Cancer, 2013, 21(6): 1525-1550.
- [6] Berger AM. Update on the state of the science: sleep-wake disturbances in adult patients with cancer[J]. Oncol Nurs Forum, 2009,36(4): 165-177.
- [7] Graci G. Pathogenesis and management of cancer-related insomnia[J]. J Support Oncol, 2005, 3(5): 349-359.
- [8] 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.
- [9] Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(3): 895-908.
- [10] Davidson JR, Maclean AW, Brundage MD, et al. Sleep

- disturbance in cancer patients[J]. *Soc Sci Med*, 2002, 54(9): 1309-1321.
- [11] Simon GE, Vonkorff M. Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care [J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154(10): 1417-1423.
- [12] Kales JD, Kales A, Bixler EO, et al. Biopsychobehavioral correlates of insomnia, V: Clinical characteristics and behavioral correlates[J]. *Am J Psychiatry*, 1984, 141(11): 1371-1376.
- [13] Kurtz ME, Kurtz JC, Given CW, et al. Relationship of caregiver reactions and depression to cancer patients' symptoms, functional states and depression—a longitudinal view[J]. *Soc Sci Med*, 1995, 40(6): 837-846.
- [14] Ancoli-Israel S. Recognition and treatment of sleep disturbances in cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 5864-5866.
- [15] Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, et al. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Sleep*, 2010, 33(5): 585-592.
- [16] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [M]*. 4th Ed. Washington DC: APA, 1994; 551-557.
- [17] 范瑞明, 杨丽. 失眠症的临床治疗进展[J]. *中国临床康复*. 2006, 10(10): 149-151.
- [18] Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Precipitating factors of insomnia[J]. *Behav Sleep Med*, 2004, 2(1): 50-62.
- [19] Stone P, Richardson A, Ream E, et al. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey[J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(8): 971-975.
- [20] Curt GA, Breitbart W, Cella D, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition[J]. *Oncologist*, 2000, 5(5): 353-360.
- [21] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J]. *中华精神科杂志*, 1996, 29(2): 103-107.
- [22] Erickson JM. Approaches to measure sleep-wake disturbances in adolescents with cancer [J]. *J Pediatr Nurs*, 2009, 24(4): 255-269.
- [23] Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders[J]. *J Psychopharmacol*, 2010, 24(11): 1577-1601.
- [24] Montgomery P, Dennis J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (1): 3161.
- [25] Savard J, Simard S, Ivers H, et al. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part II: Immunologic effects[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 6097-6106.
- [26] Fiorentino L, Mcquaid JR, Liu L, et al. Individual cognitive behavioral therapy for insomnia in breast cancer survivors: a randomized controlled crossover pilot study[J]. *Nat Sci Sleep*, 2010, 2(1): 1-8.
- [27] Berger AM, Kuhn BR, Farr LA, et al. One-year outcomes of a behavioral therapy intervention trial on sleep quality and cancer-related fatigue[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 6033-6040.
- [28] Espie CA, Fleming L, Cassidy J, et al. Randomized controlled clinical effectiveness trial of cognitive behavior therapy compared with treatment as usual for persistent insomnia in patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(28): 4651-4658.
- [29] Payne JK, Held J, Thorpe J, et al. Effect of exercise on biomarkers, fatigue, sleep disturbances, and depressive symptoms in older women with breast cancer receiving hormonal therapy[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2008, 35(4): 635-642.
- [30] Tang MF, Liou TH, Lin CC. Improving sleep quality for cancer patients: benefits of a home-based exercise intervention [J]. *Support Care Cancer*, 2010, 18(10): 1329-1339.
- [31] Cohen L, Warneke C, Fouladi RT, et al. Psychological adjustment and sleep quality in a randomized trial of the effects of a Tibetan yoga intervention in patients with lymphoma [J]. *Cancer*, 2004, 100(10): 2253-2260.
- [32] Youngstedt SD. Effects of exercise on sleep [J]. *Clin Sports Med*, 2005, 24(2): 355-365.
- [33] Chung K. Acupuncture for insomnia[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, 9(3): 5472.
- [34] Otte JL, Carpenter JS, Zhong X, et al. Feasibility study of acupuncture for reducing sleep disturbances and hot flashes in postmenopausal breast cancer survivors[J]. *Clin Nurse Spec*, 2011, 25(5): 228-236.
- [35] Feng Y, Wang XY, Li SD, et al. Clinical research of acupuncture on malignant tumor patients for improving depression and sleep quality [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(3): 199-202.
- [36] Frisk J, Kallstrom AC, Wall N, et al. Acupuncture improves health-related quality-of-life (HRQoL) and sleep in women with breast cancer and hot flashes[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(4): 715-724.
- [37] 宋建蓉, 赵以兰, 彭晓红, 等. 针灸治疗肿瘤患者失眠的临床随机对照研究[J]. *四川中医*, 2015, 33(4): 163-165.
- [38] Budur K, Rodriguez C, Foldvary-Schaefer N. Advances in treating insomnia[J]. *Cleve Clin J Med*, 2007, 74(4): 251-252, 255-258, 261-262.
- [39] Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2003, 17(2): 273-285.
- [40] Hughes RJ, Badia P. Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in humans [J]. *Sleep*, 1997, 20(2): 124-131.
- [41] 曹欣. 肿瘤患者失眠特征与中医辨证的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2010.
- [42] 王志祥, 石彧, 邢晓娟. 中医治疗肿瘤患者失眠[J]. *河南中医*, 2013, 33(3): 374-375.
- [43] 张志明. 天王补心汤治疗恶性肿瘤患者失眠证 63 例体会 [J]. *内蒙古中医药*, 2009, (23): 11.
- [44] 李志明, 罗兰, 张芸, 等. 加味桂枝甘草龙骨牡蛎汤治疗恶性肿瘤患者失眠 35 例[J]. *现代中医药*, 2012, 32(3): 54-55.
- [45] 裴霞, 杜业勤. 自拟清心安神汤治疗恶性肿瘤患者失眠 40 例 [J]. *中外医学研究*, 2011, 9(23): 18-19.

- [46] 吴智琴. 自制中药足疗治疗肿瘤患者失眠症状的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2012, 10(24): 248-249.
- [47] 王珺. 孔圣枕中丹治疗恶性肿瘤相关性失眠的临床疗效观察[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [48] 宋亚平,何芳芳,安雪梅. 耳穴压豆治疗肿瘤患者化疗期间失眠症的效果评价[J]. 中国中医药现代远程教育,2014,12(2):47-48.
- [49] 陆凤琴,宋为霞. 耳穴埋籽加放松疗法在肿瘤失眠患者中的应用[J]. 中外医疗,2015,33(26):62-63.
- [50] 金淑,梁波,金凤. 耳穴压豆联合综合调护改善恶性肿瘤失眠患者效果观察[J]. 新中医,2015,47(12):244-245.
- [51] 上官小影,陈小青,林慧静,等. 手足穴位按摩对恶性肿瘤患者失眠、便秘的影响[J]. 解放军护理杂志,2009,26(3): 14-15.
- [52] 徐颂安. 隔姜灸对化疗期患者外周血象及生存质量影响的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
- [53] Howell D, Oliver TK, Keller-Olaman S, et al. Sleep disturbance in adults with cancer: a systematic review of evidence for best practices in assessment and management for clinical practice [J]. Ann Oncol, 2014, 25(4): 791-800.
- [54] Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, et al. Recommendations for a standard research assessment of insomnia [J]. Sleep, 2006, 29(9): 1155-1173.

(收稿日期: 2016-02-19)

(本文编辑: 韩虹娟)