

# 基于大数据的艾条改善肿瘤患者失眠穴位选取的研究与实践

赵 岚, 张芙芙, 刘燕燕

福建中医药大学附属第二人民医院, 福建 福州

收稿日期: 2022年9月19日; 录用日期: 2022年10月13日; 发布日期: 2022年10月20日

## 摘要

目的: 分析基于大数据下选取穴位进行艾灸对肿瘤失眠患者的临床疗效。方法: 选择2020年07月~2021年04月就诊于福建中医药大学附属第二人民医院普外科患者, 符合相关诊断标准和纳入标准的结直肠癌手术后化疗失眠患者80例, 按照住院先后顺序随机分成治疗组(40例)和对照组(40例)。对照组采用常规住院治疗, 治疗组在此基础上进行艾灸治疗。比较2组入院第1 d, 化疗第1 d、第3 d及化疗周期结束日患者失眠量表评分、癌症疲乏状态(CFS)及生活质量评分(FACT-G)。统计并比较2组治疗期间所发生的不良反应情况。结果: 治疗组化疗第3 d及化疗周期结束日失眠量表评分低于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗组化疗第3 d及化疗周期结束日CFS评分低于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗组化疗第3 d及化疗周期结束日FACT-G评分高于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗期间2组均未发生严重不良反应。结论: 基于大数据下选取穴位进行艾灸对肿瘤失眠患者疗效确切, 可改善患者失眠状况, 明显缓解患者癌症疲乏状态, 提高患者生活质量, 且不增加不良反应发生风险。

## 关键词

肿瘤, 失眠, 艾灸

# Research and Practice of Moxa Sticks Based on Big Data to Improve Insomnia Acupoint Selection for Cancer Patients

Lan Zhao, Fufu Zhang, Yanyan Liu

The Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

Received: Sep. 19<sup>th</sup>, 2022; accepted: Oct. 13<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 20<sup>th</sup>, 2022

文章引用: 赵岚, 张芙芙, 刘燕燕. 失眠穴位选取的研究与实践[J]. 护理学, 2022, 11(5): 672-678.  
DOI: 10.12677/ns.2022.115106

## Abstract

**Objective:** Analyze the clinical efficacy of moxibustion at selected acupoints based on big data on patients with tumor insomnia. **Methods:** From July 2020 to April 2021, 80 patients with insomnia after chemotherapy for colorectal cancer who met the relevant diagnostic criteria and inclusion criteria were selected for treatment at the Second People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine. They were randomly divided into groups according to the order of hospitalization: Treatment group (40 cases) and control group (40 cases). The control group was treated with conventional hospitalization, and the treatment group was treated with moxibustion on this basis. The first day of admission, the first day, the third day of chemotherapy and the end of the chemotherapy cycle on the insomnia scale score, cancer fatigue status (CFS) and quality of life assessment (FACT-G) were compared between the two groups. The adverse reactions that occurred during the treatment of the two groups were counted and compared. **Results:** The scores of the Insomnia Scale on the 3rd day of chemotherapy and the end of the chemotherapy cycle in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The CFS score of the treatment group on the 3rd day of chemotherapy and the end of the chemotherapy cycle was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The FACT-G score of the treatment group on the 3rd day of chemotherapy and the end of the chemotherapy cycle was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). No serious adverse reactions occurred in both groups during treatment. **Conclusions:** Moxibustion on selected acupoints based on big data has a definite effect on patients with tumor insomnia, which can improve the patient's insomnia, significantly alleviate the patient's cancer fatigue, improve the patient's quality of life, and does not increase the risk of adverse reactions.

## Keywords

Tumor, Insomnia, Moxibustion

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

早期结直肠癌无明显症状，多数结直肠癌患者就诊时已处于晚期，错失最佳手术时机，需接受放化疗等治疗以延长生存时间[1]。近年来随着生活水平的提高，肿瘤患者治疗疾病的要求越来越高，不仅仅局限于治“病”本身，对自身的生活质量要求也随之升高。研究[2]显示，近50%的肿瘤患者会发生睡眠紊乱，这种睡眠紊乱又被称为癌因性失眠(Cancer related insomnia, CRI)。CRI多因肿瘤本身或放化疗等治疗时所产生的毒副作用引起的，当患者发生CRI时，影响患者体内炎性因子水平及免疫功能，可能导致病情恶化，甚至增加患者死亡风险[3]。现阶段临床治疗失眠包括一般治疗、药物治疗及物理治疗。其中镇静药物使用最为广泛，其可明显改善患者睡眠持续时间及连续性，但其无法保证患者睡眠质量，长期使用还可产生依赖性，停药时病情易反复，无法从根本上解决睡眠问题[4]。中医将失眠归于“不寐”范畴，认为失眠病位在心，与肺、脾、肝、肾及气血运行有关。中医治疗失眠方法包括内服外治两种，内服即中药汤剂，外服即针刺、艾灸、推拿及耳穴等。艾灸具有安全、无毒副作用等优势，可通过温热感刺激经络传感，使经气传至病位，达到治疗效果[5]。故本研究针对2020年07月至2021年04月80例来

院就诊的结直肠癌手术后化疗失眠患者基于大数据下选取穴位进行艾灸治疗，分析其临床疗效，现报告如下。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 临床资料

选择医院 2020 年 07 月至 2021 年 04 月就诊于福建中医药大学附属第二人民医院普外科患者，符合相关诊断标准和纳入标准的结直肠癌手术后化疗失眠患者 80 例，按照住院先后顺序随机分成治疗组和对照组，每组各 40 例。对照组男 21 例，女 19 例，年龄 23~68 岁，平均( $53.45 \pm 3.88$ )岁，病程 1~3 年，平均( $2.12 \pm 0.35$ )年，体重指数  $19.68\sim26.35 \text{ kg/m}^2$ ，平均( $21.24 \pm 2.33$ ) $\text{kg/m}^2$ ；文化程度：小学 6 例，初中 12 例，高中/中专 15 例，大专及以上 7 例。研究组男 23 例，女 17 例，年龄 22~70 岁，平均( $54.21 \pm 3.42$ )岁，病程 1~3 年，平均( $2.18 \pm 0.37$ )年，体重指数  $19.55\sim27.21 \text{ kg/m}^2$ ，平均( $21.32 \pm 2.35$ ) $\text{kg/m}^2$ ；文化程度：小学 5 例，初中 10 例，高中/中专 17 例，大专及以上 8 例。两组基础资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，具有可比性。本研究在实施前已经医院伦理委员会批准。

纳入标准：① 符合《中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)》[6] 中结直肠癌诊断标准，术后各项指标证实为需实行化疗，且已行腹腔镜下根治术者；② 手术前未实行新辅助化疗，术后行 FOLFOX4 化疗方案者；③ 符合《中国成人失眠诊断与治疗指南(2017 年版)》[7] 中失眠诊断标准；④ 入组前一周内未服用其它镇静安眠药物；⑤ 无精神及认知功能障碍，具有基本读写能力；⑥ 近三个月未参加过其它临床实验；⑦ 生命体征平稳，预计生存期超过三个月；⑧ 签署知情同意书。

排除标准：① 出现癌转移者；② 在外院接受手术，在我院化疗的；③ 接受热敏灸治疗过程中，出现身体不适等生理变化者；④ 实施操作部位有破损或不配合治疗者；⑤ 中途服用有助眠功效的汤剂者；⑥ 实行化疗患者伴有其它主要器官功能障碍者。

### 2.2. 方法

对照组：予以常规治疗，如中成药抗肿瘤及对症处理，若患者严重失眠症状时给予 1 mg 艾司唑仑辅助治疗。

治疗组：在常规治疗基础上加用热敏灸，基于大数据的穴位选择：神阙穴、神门穴、三阴交穴、心俞穴、脾俞穴等。艾灸材料选用清艾条。心俞穴及脾俞穴为膀胱经穴，每日申时(15:00~17:00)为其当令，此时施灸更易于刺激膀胱经络，提高治疗效果，且此时患者住院常规治疗基本结束，便于患者变换体位配合施灸，并可排除时间对睡眠的干扰，故将施灸时间定于每日下午 4 点。每次选取神阙穴，加之一侧神门、三阴交、心俞及脾俞穴共 5 个穴位进行热敏灸治疗，左右两侧隔日交替治疗。操作方法：首先嘱患者取最佳舒适体位后，充分暴露施治部位皮肤，用艾条于患者神阙穴、及神门、三阴交、心俞及脾俞穴等 5 穴周围约 3 cm 内的范围，进行温和灸，当患者感到热敏感时，在此部位进行标记，随后用艾条在敏感穴处施以回旋灸及悬灸，以促进局部气血温通，再施以雀啄灸加强患者热敏化，并手持艾条循经往返，激发经气，最后再次予以温和灸激发感传，温通经络。平均每穴施灸时间约 20 min，具体根据患者热敏感消失为标准，每日施予热敏灸 1 次。2 组均治疗 1 个化疗周期。热敏灸治疗期间备烟灰缸便于随时清除艾灰，以免艾灰掉落至患者皮肤造成烫伤。热敏化：热敏灸时患者出现透热、传热、扩热、表面微热深部热、局部微热远部热、酸、重、麻、胀其中任何一项或多项即为热敏化。

### 2.3. 观察指标及评定标准

1) 对比 2 组失眠量表评分。于入院第 1 d，化疗第 1 d、第 3 d 及化疗周期结束日进行失眠量表评分，

包含入睡时间、睡眠时间、睡眠质量、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物使用情况及日间功能障碍 7 个项目，总分 0~21 分，患者所得分值越高，表示其睡眠质量越差。

2) 对比 2 组患者癌症疲乏状态。于入院第 1 d，化疗第 1 d、第 3 d 及化疗周期结束日参考文献[8]采用癌症疲乏量表(Cancer fatigue scale, CFS)评价患者癌症疲乏状态，包括躯体疲乏、认知疲乏及情感疲乏 3 个项目，总分 0~60 分，患者所得分值越高表示，其疲乏状态越严重。

3) 对比 2 组生活质量。于入院第 1 d，化疗第 1 d、第 3 d 及化疗周期结束日参考文献[9]采用癌症患者生命质量测定量表(Functional Assessment of Cancer Therapy-Generic Scale, FACT-G)评价患者生活质量，包括生理状况、社会家庭状况、情感状况及功能状况 4 个项目，总分 0~108 分，患者所得分值越高，表示患者生活质量越高。

4) 对比 2 组安全性。统计并比较治疗期间 2 组不良反应发生情况。

## 2.4. 统计学分析

使用 SPSS24.0 软件分析处理数据，计数资料采用  $n(\%)$ ，采用  $\chi^2$  检验。计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，采用  $t$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 比较 2 组失眠量表评分

2 组入院第 1 d 及化疗第 1 d 失眠量表评分比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，2 组化疗第 3 d 及化疗周期结束日较入院第 1 d 及化疗第 1 d 均下降( $P < 0.05$ )，治疗组化疗第 3 d 及化疗周期结束日较对照组明显更低( $P < 0.05$ )，见表 1。

**Table 1.** Comparison of insomnia scale scores between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ , points)  
**表 1.** 2 组失眠量表评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	<i>n</i>	入院第 1 d	化疗第 1 d	化疗第 3 d	化疗周期结束日
治疗组	40	$15.48 \pm 2.43$	$14.61 \pm 2.10$	$9.68 \pm 1.62^{ab}$	$5.33 \pm 1.56^{abc}$
对照组	40	$15.56 \pm 2.46$	$14.72 \pm 2.15$	$11.34 \pm 1.89^{ab}$	$7.89 \pm 1.71^{abc}$
<i>t</i> 值		0.146	0.231	4.218	6.995
<i>P</i> 值		0.884	0.818	0.000	0.000

注：与入院第 1 d 比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与化疗第 1 d 比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ ；与化疗第 3 d 比较，<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 3.2. 比较 2 组 CFS 评分

2 组入院第 1 d 及化疗第 1 d CFS 评分比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，2 组化疗第 3 d 及化疗周期结束日较入院第 1 d 及化疗第 1 d 均下降( $P < 0.05$ )，治疗组化疗第 3 d 及化疗周期结束日较对照组明显更低( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 3.3. 比较 2 组 FACT-G 评分

2 组入院第 1 d 及化疗第 1 d FACT-G 评分比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，2 组化疗第 3 d 及化疗周期结束日较入院第 1 d 及化疗第 1 d 均上升( $P < 0.05$ )，治疗组化疗第 3 d 及化疗周期结束日较对照组明显更高( $P < 0.05$ )，见表 3。

**Table 2.** The comparison of CFS scores between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ , points)  
**表 2.** 2组 CFS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	入院第 1 d	化疗第 1 d	化疗第 3 d	化疗周期结束日
治疗组	40	$35.48 \pm 8.76$	$32.65 \pm 7.33$	$25.33 \pm 6.12^{ab}$	$20.15 \pm 5.25^{abc}$
对照组	40	$35.69 \pm 8.77$	$33.45 \pm 7.42$	$29.25 \pm 6.35^{ab}$	$24.33 \pm 5.72^{abc}$
t 值		0.107	0.485	2.811	3.405
P 值		0.915	0.629	0.006	0.001

注：与入院第 1 d 比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与化疗第 1 d 比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ ；与化疗第 3 d 比较，<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

**Table 3.** Comparison of FACT-G scores between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ , points)  
**表 3.** 2组 FACT-G 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	入院第 1 d	化疗第 1 d	化疗第 3 d	化疗周期结束日
治疗组	40	$30.33 \pm 7.68$	$33.24 \pm 8.12$	$55.36 \pm 10.35^{ab}$	$68.45 \pm 12.65^{abc}$
对照组	40	$30.48 \pm 7.72$	$32.51 \pm 8.24$	$49.28 \pm 10.11^{ab}$	$60.53 \pm 12.34^{abc}$
t 值		0.105	0.399	2.658	2.834
P 值		0.917	0.691	0.010	0.006

注：与入院第 1 d 比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与化疗第 1 d 比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ ；与化疗第 3 d 比较，<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 3.4. 比较 2 组不良反应情况

治疗期间 2 组患者均未发现血常规、肝功能、肾功能及血压异常情况，治疗组有 2 例(5.00%)患者发生轻微烫伤，予以局部龙胆紫涂抹后短时间内恢复正常。

## 4. 讨论

化疗是结直肠癌患者常用的辅助治疗方法，但临床研究[10]显示化疗后有诸多不良反应，如胃肠反应及失眠等。研究[11]发现失眠在肿瘤患者中发病率约为普通人群的 3 倍。目前肿瘤人群失眠首选治疗方式是药物治疗，虽有一定效果，但其长期服用可导致患者发生记忆障碍等不良反应。因此需寻求更有效、科学的治疗方式治疗肿瘤失眠患者。中医认为恶性肿瘤患者由于长期接受化疗，患者心理压力较大，多焦虑抑郁等负面情绪，过思则伤脾，且化疗药物多有毒性，可伤及机体正气，耗气伤血，损伤心脾，最终导致耗伤机体阴津，阴损及阳，机体内阴阳失调，发为失眠。故治疗肿瘤失眠患者应以调和心神，补气通络，健脾安神为治疗原则。

中医学中“药之不及，针之不到，必须灸之”。热敏灸为腧穴热敏化艾灸新疗法，是一种在经络理论的指导下，以饱和消敏灸量悬灸热敏化反应点，从而产生热敏灸感和经气感传，大幅度提高疗效的艾灸新疗法[12]。其通过敏化态的腧穴产生透热、扩热、传热、局部不(微)热而远部热、表面不(微)热而深部热和非热觉(酸、胀、压、痛、麻、重、冷)等六种敏化现象，从而大幅度提高临床疗效。赖永金等[13]研究中纳入 80 例脑卒中睡眠障碍患者，其中对照组在常规对症治疗基础上予以佐匹克隆，治疗组在在对照组基础上予以热敏灸联合佐匹克隆，结果显示治疗组患者睡眠障碍改善情况明显优于对照组。本研究中与对照组相比，治疗组化第 3 d 及化疗周期结束日失眠量表评分及 CFS 评分更低，提示基于大数据下选取穴位艾灸治疗肿瘤失眠患者，可明显改善患者失眠情况及癌症疲乏状态，与上述研究观点相符合。

其原因可能在于，本研究中基于大数据下选择神阙穴、神门穴、三阴交穴、心俞穴、脾俞穴作为治疗穴位，神阙穴具有温中补虚调理脾胃之效；神门穴可调理心经气血，具有宁心安神之效；三阴交具有健脾肾、理气活血之作用，可使机体阴阳平衡；心俞穴及脾俞穴可补益心脾，使气血生化有源，从而心神得养，神归其舍。肿瘤失眠患者对上述所选穴位进行艾灸治疗后，失眠情况改善，机体得到充分休息，其疲乏状态得以缓解。

长期失眠可加重患者疲乏或焦虑抑郁等负面情绪，影响患者疾病恢复及生活质量。改善患者疲乏状态，减轻患者心理负面情绪，可促进患者生活质量的提升。Hu H 等[14]研究表明子宫内膜异位症患者接受隔药灸治疗后，其生活质量明显提升。本研究结果显示，与对照组相比，治疗组化疗第 3 d 及化疗周期结束日 FACT-G 评分更高，基于大数据下对肿瘤失眠患者选取穴位进行治疗可改善患者生活质量，与上述研究结论基本一致。此外，本研究中发现治疗期间 2 组均未发生严重不良反应，说明基于大数据下选取穴位艾灸治疗肿瘤失眠患者是安全可行的，与 Shin S 等[15]研究结论具有同质性。

## 5. 结论

综上所述，针对肿瘤失眠患者基于大数据下选取穴位进行艾灸，可降低患者失眠评分及癌症疲乏状态评分，促进患者生活质量的提升，且安全可靠。

## 基金项目

福建省教育厅中青年教师教育科研项目(JAT190291)。

## 参考文献

- [1] Piawah, S. and Venook, A.P. (2019) Targeted Therapy for Colorectal Cancer Metastases: A Review of Current Methods of Molecularly Targeted Therapy and the Use of Tumor Biomarkers in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer*, **125**, 4139-4147. <https://doi.org/10.1002/cncr.32163>
- [2] Schieber, K., Niecke, A., Geiser, F., Erim, Y., Bergelt, C., Büttner-Teleaga, A., et al. (2019) The Course of Cancer-Related Insomnia: Don't Expect It to Disappear after Cancer Treatment. *Sleep Medicine*, **58**, 107-113. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.02.018>
- [3] Yue, H., Zhou, S., Wu, H., Yin, X., Li, S., Liang, T., et al. (2020) Efficacy and Safety of Electro-Acupuncture (EA) on Insomnia in Patients with Lung Cancer: Study Protocol of a Randomized Controlled Trial. *Trials*, **21**, Article No. 788. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04721-4>
- [4] Garland, S.N., Xie, S.X., Du Hamel, K., Bao, T., Li, Q., Barg, F.K., et al. (2019) Acupuncture versus Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Cancer Survivors: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, **111**, 1323-1331. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz050>
- [5] Yuan, T., Xiong, J., Wang, X., Yang, J., Jiang, Y., Zhou, X., et al. (2019) The Effectiveness and Safety of Moxibustion for Treating Knee Osteoarthritis: A PRISMA Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Research and Management*, **2019**, Article ID: 2653792. <https://doi.org/10.1155/2019/2653792>
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局，中华医学学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(3): 1-21.
- [7] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017 版) [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 324-335.
- [8] Tu, M., Wang, F., Shen, S., Wang, H. and Feng, J. (2021) Influences of Psychological Intervention on Negative Emotion, Cancer-Related Fatigue and Level of Hope in Lung Cancer Chemotherapy Patients Based on the PERMA Framework. *Iranian Journal of Public Health*, **50**, 728-736. <https://doi.org/10.18502/ijph.v50i4.5997>
- [9] Song, L., Tan, X., Bredle, J., Bennett, A.V. and Northouse, L. (2020) Psychometric Properties of the FACT-G Quality of Life Scale for Family Caregivers of Cancer Patients. *Quality of Life Research*, **29**, 2241-2252. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02477-7>
- [10] Shahrokhi, M., Ghaeli, P., Arya, P., Shakiba, A., Noormandi, A., Soleimani, M., et al. (2021) Comparing the Effects of Melatonin and Zolpidem on Sleep Quality, Depression, and Anxiety in Patients with Colorectal Cancer Undergoing

- Chemotherapy. *Basic and Clinical Neuroscience*, **12**, 105-114. <https://doi.org/10.32598/bcn.12.1.1650.2>
- [11] Savard, J. and Ivers, H. (2019) Screening for Clinical Insomnia in Cancer Patients with the Edmonton Symptom Assessment System-Revised: A Specific Sleep Item Is Needed. *Support Care Cancer*, **27**, 3777-3783. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-4662-2>
- [12] Zhou, X., Wu, Q., Zhang, G., Wang, Y., Li, S., Wang, B., et al. (2020) Heat-Sensitive Moxibustion Self-Administration in Patients in the Community with Primary Hypertension: A Protocol for a Multi-Center, Pragmatic, Non-Randomized Trial. *Medicine*, **99**, e22230. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022230>
- [13] 赖永金, 马淑娟, 魏威. 热敏灸联合佐匹克隆对卒中后睡眠障碍患者睡眠质量的影响[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(11): 1771-1773.
- [14] Hu, H., Chen, L., Jin, X., Li, R. and Fang, J. (2020) Effect of Herb-Partitioned Moxibustion on Pain and Quality of Life in Women with Endometriosis: A Protocol for a Randomized Clinical Trial. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **40**, 324-332.
- [15] Shin, S., Jang, B.H., Park, S.H., Lee, J.W., Chae, M.S., Kim, N., et al. (2019) Effectiveness, Safety, and Economic Evaluation of Adjuvant Moxibustion Therapy for Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgia of Postmenopausal Breast Cancer Stage I to III Patients: Study Protocol for a Prospective, Randomized, Assessor-Blind, Usual-Care Controlled, Parallel-Group, Pilot Clinical Trial. *Medicine*, **98**, e17260. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017260>