

肺癌中医证型与客观指标的相关性研究概述

李蒙^{1,2} 吴玖斌³ 张培彤¹ 徐鹏翔⁴

(1.中国中医科学院广安门医院肿瘤科,北京 100053; 2.北京中医药大学,北京 100029;
3.天津中医药大学第一附属医院骨伤科,天津 300000; 4.中国中医科学院西苑医院呼吸科,北京 100091)

摘要 随着现代医学检测方法的日趋发展,对肺癌中医证型的客观化研究不断增多,主要包括与病理分型、TNM分期、肿瘤标志物、免疫指标、基因表型、影像学检查等的相关性研究。如能将原发性肺癌中医证型客观化,得出具有疾病特色的、标准统一的证候分型,尽可能将中医特定证型与临床客观指标逐一对应,那么将极大地促进中西医汇通、交流,有助于肺癌的诊断和治疗,这将是中医证候学的发展方向之一。

关键词 肺癌 中医证型 客观指标 综述

中图分类号 R273.42 文献标志码 A 文章编号 1672-397X(2017)07-0083-03

通过不断寻找辨证分型的客观依据来建立规范标准的证型体系,并为中西医结合辨治肺癌提供新的契机,仍是目前中医界亟待解决的问题之一。本文通过对近 10 年有关肺癌中医辨证分型与临床客观指标相关性的文献进行整理,并将其研究进展综述如下。

1 与病理分型的相关性

众所周知,目前肺癌诊断的金标准仍是病理检测。而针对肺癌中医证型与病理分型的相关性研究显示有两种不同的结果。部分学者认为两者存在相关性,如徐永强^[1]通过比较发现鳞癌以实证为主,而腺癌以虚证为主;而周伟生等^[2]发现肺腺癌多见于痰毒瘀滞型,而未分化癌多见于气阴两虚,认为可能与腺癌、未分化癌等发病部位的不同,导致对肺脏功能的影响程度不同,进而产生证型的差别。然而纵观近几年的相关研究^[3-10],多数学者则认为中医证型在不同病理类型中的分布无明显差异。由于病例来源的特殊性,导致就诊时晚期肺癌患者较多,此时虽与初发时的病机有显著的改变,但与最初的病理类型却无明显相关性。同样,周建龙等^[10]指出,随着肺癌病情的进展中医证型会发生不断变化,早期多以实证为主,晚期多以虚证或虚实夹杂证为主,而肺癌的病理类型在各个分期中则不会发生改变,故两者之间并无相关性。

2 与 TNM 分期的相关性

TNM 分期是肺癌诊断的关键步骤,有严格的规范可循,对治疗方式的选择有决定性的作用。然而针对肺癌患者中医证型与临床分期关系的研究不多,其中有学者发现 I—III 期患者以肺脾气虚证为

主,而 IV 期患者辨证多以气阴两虚证为主^[9]。由此推出气阴两虚证型的出现可能预示着病情恶化或者预后不佳。

3 与肿瘤标志物的相关性

肿瘤标志物的检测对动态观察肺癌治疗疗效及监测有无复发具有重要的实践意义。如何把这一指标与中医辨证论治的体系相结合,并为临床诊治开阔思路,许多学者进行了有益的探讨。孟鹏^[8]通过观察发现原发性非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清 CA125 的水平按虚实夹杂型、正虚为主型、邪实为主型依次降低。另外,在邪实为主型中,CA125 含量低于其他证型($P<0.05$),而 CA199 在邪实为主型中的浓度水平显著高于其他各组($P<0.01$)。而朱海龙等^[11]研究发现肺癌患者肿瘤标志物的升高以实证者(痰湿阻肺型)升高为主,虚证(肺阴虚型、肺脾气虚型、气阴两虚型)的升高幅度显著低于实证者,该研究提示正气越虚而邪实越盛时,患者的 CEA、CA199、CA125 和 CA153 表达水平越高,其中 CA199 与证型的关系与孟鹏得出的结果相同。晏雪生等^[12]研究发现辨证以实证为主的痰湿蕴肺型、气血瘀滞型、痰热毒炽盛型肺癌患者,其血清 CEA、CA199 和 CA242 的浓度明显高于气阴两虚型(虚证)($P<0.01$);此结论与朱海龙等的研究结论较为相似,但是针对气血瘀滞型、痰湿蕴肺型、气阴两虚型中 CA125 的浓度明显高于热毒炽盛型($P<0.01$)这一结果似乎又与朱氏等不一致。

然而杜娟^[13]的研究发现气血瘀滞证、气阴两虚证、热毒炽盛证、痰湿蕴肺证的 CEA 浓度依次降低,

而气阴两虚证与热毒炽盛证 CA125 和 NSE 浓度显著高于气血瘀滞证和痰湿蕴肺证($P<0.05$);气阴两虚型 CA199 浓度显著高于其他各证型($P<0.05$)。可以认为 CEA 水平的显著升高与肺癌气血瘀滞型相关性最强,属疾病早期阶段,治疗当偏重理气活血。NSE 和 CA125 水平与肺癌气阴两虚型和热毒炽盛型相关性最强,而 CA199 水平与气阴两虚型有较强的相关性,均属疾病较晚期阶段,治疗上当以益气养阴为主,辅以清热解毒,这为肺癌的中医论治提供了一定的指导。由此可以看出,肺癌患者血清肿瘤标志物的表达含量与中医证型密切相关,有望成为辨证分型的微观指标之一。然而众多学者所得的结果却不完全相同,部分研究结果甚至相互矛盾。究其原因,可能与目前我国肺癌的中医辨证分型尚无一致意见有关,各学者根据患者临床表现,多自拟证型,导致中医分型千差万别,研究结果也自然不尽相同。

4 与免疫指标的相关性

CD3+是成熟 T 淋巴细胞表面的标志;CD4+具有激发 T 淋巴细胞和 NK 细胞活性的作用,具有辅助免疫作用;CD8+为抑制性 T 淋巴细胞,可促进肿瘤的生长、形成、扩展和转移;CD4+/CD8+比值反映了机体细胞免疫功能状态的稳定性,比值降低表示细胞免疫功能降低^[14]。NK 细胞则具有广谱的杀伤肿瘤细胞的作用,因此通过检测肺癌患者外周血中 T 细胞亚群及 NK 细胞的活性,对于分析患者的免疫功能,观察肿瘤控制及复发情况、评估治疗疗效及疾病预后具有一定的临床价值。李际强等^[15]对 219 例肺癌患者外周血淋巴细胞进行检测,结果发现实证组患者的 CD3+、CD4+淋巴细胞水平均显著高于虚证组($P<0.01$)。其他研究进一步证实 CD3+、CD4+、NK 细胞水平,虚实夹杂证组>虚证组,差别具有统计学意义($P<0.05$)^[16]。可以认为,肺癌辨证属虚者的免疫功能较低,而其产生的机制和调控措施有待深入研究。在接下来的具体证型与免疫细胞水平的相关性研究中,杨丽等^[17]发现 CD4+细胞数以气虚痰湿型最高,气阴两虚型最低;另外,CD4+/CD8+比值以气阴两虚型最低,而 CD8+细胞数则以气阴两虚型最高。因此可以推出气虚痰湿型(虚实夹杂证)患者的免疫功能较高,而气阴两虚型(虚证)患者的免疫功能最差的结论,这与前面的研究相符。监测各中医证型免疫功能的变化情况将有助于指导疾病的治疗及对预后的判断。

但前述的结论并未在其他学者的研究中得到体现,如胡小梅等^[18]将各证型按气滞血瘀、脾肺气虚、痰湿瘀阻、气阴两虚的顺序比较,发现 CD4+细胞数、CD4+/CD8+比值依次减少;而 CD8+细胞数依

次增多。尽管气阴两虚证的患者免疫功能为最差,但是同属虚证的脾肺气虚证患者免疫功能相对较好。同样有学者发现辨证为脾肺气虚型的中晚期 NSCLC 患者 CD3+、CD4+、NK 细胞水平最高,且差异有统计学意义(前两者 $P<0.01$ 、后者 $P<0.05$);而 CD8+细胞则无统计学差异($P>0.05$)^[14]。进一步表明脾肺气虚证患者的免疫功能相对较好。

5 与基因表型的相关性

基因表型的研究是目前肺癌研究最为热门的领域之一,对于基因治疗的发展具有中流砥柱的作用。中医证型的不同与基因表型之间存在一定的相关性。如姚逸临等^[14]发现脾肺气虚型肺癌患者的血管内皮生长因子(VEGF)最低、阴虚内热型患者稍高,气阴两虚型患者最高,且有统计学差异($P<0.05$)。然而马科等^[19]研究却发现 VEGF 在脾肺气虚证及肾阳虚衰中明显增高,表明晚期肺癌由于癌变的进一步内侵而出现脾肺同病、脾肾同病的脏腑病变。在对表皮生长因子(EGFR)的表达与中医证型的相关性研究中发现,其水平依痰湿蕴肺型、气滞血瘀型、阴虚热毒型、气阴两虚型依次增高^[20]。前两者证型邪实正亦足;而阴虚热毒型以邪实正虚为主;气阴两虚型则正虚最甚,邪实较甚。因此 EGFR 的表达可作为反映肺癌患者本虚标实状况的指标。

6 与影像学检查的相关性

随着影像学技术的迅猛发展,关于多层螺旋 CT (MSCT)对肺癌中医辨证分型客观化的研究方兴未艾。孙伟明等^[21]回顾性分析 98 例周围型肺癌患者的临床资料,发现肺癌 MSCT 与中医证型存在一定关系。其中肺癌肺郁痰瘀证患者 MSCT 影像学表现中具有显著影响的是空泡征、深分叶、浅分叶和胸膜凹陷征(P 均 <0.01);而脾虚痰湿证患者 MSCT 影像学表现中具有显著差别的是浅分叶和空泡征(P 均 <0.01);阴虚痰热证患者 MSCT 影像学表现中有显著差别的是局灶性坏死($P<0.05$);气阴两虚证则无显著影响因素。因此肺癌 MSCT 表现可作为临床辨证分型的客观依据之一。然而徐志根等^[22]在对 48 例同样为周围型肺癌 MSCT 表现及中医临床证型的相关性研究中,虽然与孙伟明等^[21]采用相同的回顾性及双盲法研究,但是得出的结果却大相径庭。在气阴两虚型中 MSCT 表现为分叶征和血管集束征多于其他证型($P<0.05$);在气滞血瘀型中则是胸膜凹陷征多于其他证型($P<0.05$);而胸腔积液则以气虚痰湿型多见;另外,当增强 60 秒后 CT 值气阴两虚型高于气滞血瘀型和阴虚内热型。赵娴^[23]对 206 例肺癌患者核素骨扫描后进行分析,其中有骨转移与无骨转移的中医证型比较差异具有统计学意义($P<0.05$);另外,当合并骨转移时,患者

的中医证型以阴毒虚热型和气阴两虚型多见,无骨转移患者则多以气血瘀滞型和痰湿蕴肺型为主。肺癌影像学表现与中医证型之间有一定关联,有望作为临床辨证论治及判断预后的依据。

7 其他

有学者运用气相色谱-质谱法观察 3 组肿瘤或良性结节组织虚实证型的代谢物成分变化,探索其敏感性诊断指标^[24]。结果显示葡萄糖、乳酸、磷酸胆碱及肌醇为最敏感的诊断化合物,进一步发现乳酸、肌醇及磷酸胆碱在虚证中显著高于实证组,可作为虚、实证型最敏感的鉴别诊断物。由此说明 NSCLC 患者虚证较实证肿瘤能量、糖类、脂质代谢更为活跃,当机体免疫功能较差时肿瘤细胞增殖速度更快。该研究结果可能从代谢组学角度解释其前期研究发现虚证患者较实证患者肿瘤免疫较低^[25],与李际强等^[15-16]的研究不谋而合。

8 结语

中医证型的客观化研究热潮不断高涨,尤其是与肿瘤标志物和免疫指标的相关性研究,其所得结果虽然大体一致,但多有百家争鸣的特点。纵观所有参考文献,学者们对于中医辨证参考,多以《中药新药临床研究指导原则》^[26]为依据,然而所得出的原发性肺癌的中医证型分类却几乎没有完全相同者,可能与各医院单位的肺癌人群分布差异及各学者之前的主观分析不同有关。如能将原发性肺癌中医证型客观化,得出具有疾病特色的、标准统一的证候分型,尽可能将中医特定证型与临床客观指标逐一对应,那么将极大地促进中西医汇通、交流,有助于肺癌的诊断和治疗,这将是中医证候学的发展方向之一。

参考文献

- [1] 徐永强. 原发性支气管肺癌中医证型与国际 TNM 分期、病理类型及相关肿瘤标志物的相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2010.
- [2] 周伟生, 杨贤卫, 何蓉. 中晚期周围型肺癌临床分期病理分型与中医证型相关性研究[J]. 中医药学刊, 2006, 24(8): 1436.
- [3] 王蕾, 宁小晓, 李和根, 等. 肺癌患者中医证型与其组织类型、临床分期及肿瘤标志物的相关性分析[J]. 检验医学, 2013, 28(5): 387.
- [4] 姚逸临, 田建辉, 赵丽红, 等. 肺癌术后患者证型分布及其与免疫功能、细胞因子关系[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(5): 66.
- [5] 张明萍, 王建军, 李志宏. 中晚期非小细胞肺癌中医证型的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(8): 706.
- [6] 李蓉, 焦丽静, 许玲. 非小细胞肺癌的中医证型分布规律[J]. 上海中医药杂志, 2012(9): 95.
- [7] 王少墨, 董志毅, 屠洪斌, 等. 388 例原发性肺癌中医证候分布状况分析[J]. 上海中医药大学学报, 2013, 27(5): 30.
- [8] 孟鹏. 非小细胞肺癌的中医辨证分型与血清肿瘤标志物及病理分型的相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [9] 马齐襄, 朱晓丹, 胡凯文, 等. 253 例原发性肺癌转移特征及中医证型分析[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3659.
- [10] 周建龙, 梁静, 邓青南. 非小细胞肺癌的中西医分型分期相关性研究[J]. 吉林中医药, 2015, 35(4): 358.
- [11] 朱海龙, 梁淑慧, 刘志辉, 等. 原发性肺癌患者辨证分型与癌胚抗原及糖链抗原的关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(24): 3736.
- [12] 晏雪生, 李瀚曼, 彭亚琴. 肺癌肿瘤标志物与中医辨证分型的相关性研究[J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(9): 11.
- [13] 杜娟. 肺癌肿瘤标志物与中医辨证分型相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2005.
- [14] 殷纛, 张盈华, 张利朝, 等. 恶性肿瘤患者 T 细胞亚群与红细胞免疫功能的变化及其相关性分析[J]. 实用癌症杂志, 2001, 16(2): 171.
- [15] 李际强, 徐凯, 罗翌, 等. 肺癌患者中医证候分型与 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的相关性研究[J]. 江西中医学院学报, 2007, 19(4): 36.
- [16] 杨瑶瑶. 非小细胞肺癌患者中医证候与免疫等指标的相关性研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- [17] 杨丽, 徐非莉. 晚期非小细胞肺癌患者免疫功能与中医证型的相关性研究[J]. 新疆医学, 2011, 41(1): 73.
- [18] 胡小梅, 张文艺, 李道睿, 等. 晚期非小细胞肺癌中医证型与免疫功能相关性研究[J]. 陕西中医, 2007, 28(10): 1343.
- [19] 马科, 马立凤, 施志明. 原发性支气管肺癌中医证型与免疫指标、细胞因子的相关性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(1): 64.
- [20] 童凤军. 肺癌患者小同证型表皮生长因子受体表达的研究[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(8): 446.
- [21] 孙伟明, 赵兴家. 周围型肺癌多层螺旋 CT 表现与中医证型相关性分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014(6): 765.
- [22] 徐志根, 程有根, 胡利荣. 周围型肺癌多层螺旋 CT 表现与中医证型相关性探讨[J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(9): 676.
- [23] 赵娟. 肺癌不同中医证型与骨转移关系的初步探讨[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [24] 马俊杰, 王小龙, 刘会平. 不同证型非小细胞肺癌患者肿瘤组织代谢组学研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(6): 659.
- [25] 马俊杰, 刘会平, 周春祥. 运用胸腔镜技术探索细支气管肺泡细胞癌证型与 Th1/Th2 关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(8): 1069.
- [26] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 56.

第一作者: 李蒙(1990—), 女, 博士研究生, 研究方向为肺癌的证候研究。

通讯作者: 张培彤, 医学博士, 主任医师。
drzhangpeitong@hotmail.com

收稿日期: 2017-01-20

编辑: 傅如海