

乳腺浸润性导管癌中医证候与 p53、Her-2 蛋白及 Ki-67 表达相关性研究

冯钰晴¹ 罗娅红²

(1.辽宁中医药大学, 辽宁沈阳 110847; 2.辽宁省肿瘤医院, 辽宁沈阳 110042)

摘要 目的:探讨肝郁气滞证、冲任失调证和正虚毒炽证乳腺浸润性导管癌患者肿瘤组织中p53、Her-2蛋白及增殖指数Ki-67的表达特点和意义。方法:选择乳腺浸润性导管癌患者279例,其中肝郁气滞证124例,冲任失调证99例,正虚毒炽证56例。采用免疫组织化学方法检测各证型患者乳腺肿瘤组织内p53、Her-2蛋白及Ki-67表达情况并做统计学比较。结果:肝郁气滞证p53蛋白阳性表达比例明显低于冲任失调证和正虚毒炽证($P<0.05$),正虚毒炽证Her-2蛋白阳性表达比例明显高于肝郁气滞证和冲任失调证($P<0.05$),正虚毒炽证Ki-67表达水平明显高于肝郁气滞证和冲任失调证($P<0.05$)。结论:乳腺癌中医辨证分型与p53、Her-2蛋白表达程度及增殖指数Ki-67存在相关性,对于冲任失调证、正虚毒炽证和p53、Her-2蛋白及增殖指数Ki-67高表达的肝郁气滞证乳腺癌患者均应加强随访并定期复查。

关键词 乳腺癌;肝郁气滞;冲任失调;正虚毒炽;p53;Her-2;Ki-67

中图分类号 R737.9 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)01-0033-03

基金项目 国家公益性行业专项基金(201402020)

乳腺癌(breasts cancer, BC)是女性最常见的恶性肿瘤,虽然治疗效果相对较好,但部分分型易转移、易复发,总生存率并不尽如人意。目前,病理及免疫组化已成为乳腺癌患者的常规检验项目,可以全面评估乳腺癌患者复发风险及预后,并加强对高复发风险患者的随访和监测。同时,中医学也对乳腺癌的治疗提供了重要的补充。有研究者发现,乳腺癌中医辨证分型与ER、PR、Her-2以及病理组织学分级、p53等部分生物学指标均有相关性^[1-2]。本研究从乳腺浸润性导管癌3种常见中医证型肝郁气滞证、冲任失调证和正虚毒炽证入手,分析了3种证型患者肿瘤组织中p53、Her-2蛋白及增殖指数Ki-67的表达特点,旨在研究中医证型与乳腺浸润性导管癌预后相关蛋白的关系,为临床对乳腺癌患者进行复查、随访提供建议,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2014年1月至2017年8月辽宁省肿瘤医院收治的乳腺浸润性导管癌患者279例,全部为女性,年龄分布在33~67岁之间,呈正态分布,平均年龄为(50.7±5.6)岁,所有患者的临床症状均表现为乳房肿块、疼痛或不适、压痛等,发现乳房肿块症状的持续时间在6d~1年之间,平均发现时

间为(6±0.5)个月。由2名资深中医师对患者进行辨证分型,其中肝郁气滞证124例(44.44%),冲任失调证99例(35.48%),正虚毒炽证56例(20.07%)。

1.2 诊断与辨证标准 所有患者符合《NCCN乳腺癌筛查和诊断临床实践指南》(第1版)中乳腺浸润性导管癌的诊断标准^[3],中医辨证分型标准根据《中医病证诊断疗效标准》^[4]。

1.3 纳入标准 符合乳腺浸润性导管癌诊断标准,符合中医辨证标准,有明确病理诊断;既往未接受治疗;心、肝、肾功能和造血功能正常;意识清楚;KPS评分>60分;预计生存期>6个月。

1.4 排除标准 过敏体质及药物过敏者;孕期及哺乳期妇女;精神类疾病患者;资料不全者。

2 研究方法

2.1 免疫组织化学检测患者肿瘤组织中p53、Her-2蛋白及增殖指数Ki-67的表达 取各证型患者肿瘤组织石蜡包埋组织块,切片常规脱蜡至水,3% H_2O_2 灭活内源性过氧化物酶,EDMT(pH9.0)热修复,5%BSA封闭液封闭没有被抗原占据的空白点,滴加一抗标记,稀释,4℃孵育过夜,滴加二抗标记,DAB显色,苏木素复染,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,光镜观察。免疫组化结果的评判标准:

>5%的肿瘤组织上皮细胞核呈中等或强棕黄色为p53蛋白表达阳性；>10%的肿瘤组织细胞膜全层呈高强度棕黄染色为Her-2阳性；细胞核呈中等或强棕黄色为Ki-67表达阳性。

2.2 统计学方法 所有数据采用SPSS 19.0统计软件进行处理,使用卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 研究结果

乳腺浸润性导管癌各中医证型患者肿瘤组织中p53、Her-2蛋白及增殖指数Ki-67表达比较见表1。冲任失调证和正虚毒炽证患者p53蛋白阳性表达比例基本相同,差异无统计学意义($P>0.05$)；肝郁气滞证患者p53蛋白阳性表达比例明显低于冲任失调证和正虚毒炽证($P<0.05$)。肝郁气滞证和冲任失调证患者Her-2蛋白阳性表达比例基本相同,差异无统计学意义($P>0.05$)；正虚毒炽证患者Her-2蛋白阳性表达比例高于肝郁气滞证和冲任失调证($P<0.05$)。正虚毒炽证患者Ki-67表达水平明显高于肝郁气滞证和冲任失调证($P<0.05$)；冲任失调证患者Ki-67表达水平略高于肝郁气滞证,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 乳腺浸润性导管癌各中医证型患者肿瘤组织中p53、Her-2蛋白及增殖指数Ki-67表达比较

证型	例数	p53 阳性表达 [例(%)]	Her-2 阳性表达 [例(%)]	Ki-67 表达 (%)
肝郁气滞证	124	22 (17.74)	3 (2.42) [#]	18.7±17.9 [#]
冲任失调证	99	75 (75.76) [*]	4 (4.04) [#]	25.1±17.3 [#]
正虚毒炽证	56	39 (69.64) [*]	25 (44.64)	47.9±22.9

注：与肝郁气滞证患者比较，* $P<0.05$ ；与正虚毒炽证患者比较，# $P<0.05$ 。

4 讨论

乳腺癌属于中医学“乳岩”“石乳”等范畴。早在隋代《诸病源候论·乳石痈候》即对本病作出了描述：“石痈之状，微强不甚大，不赤微痛热，热自歇，是足阳明之脉，有下于乳者，其经虚为风寒气客之，则血涩结成痈肿。而寒多热少者，则无大热，但结核如石。”明·陈实功《外科正宗》中详细描述了乳腺癌发生及发展的情况，并认为正气不足、气血亏虚是乳腺癌发生的内在因素，气虚不能卫外致邪客乳络为本病外在因素。情志不畅、冲任失调、气血凝滞，致经络痞涩，聚结成核，形成乳岩。现代中医医家总结前人经验，认为乳腺癌及其转移的根本病机为肝脾郁怒、气血亏损、脾肾亏虚导致冲任不和，属正虚邪实^[5]，并按临床经验将乳腺癌辨证分为多种证型，如肝郁脾虚、痰瘀毒结、气血两虚、肝肾亏虚等^[6]。

现代医学认为乳腺癌的发生与多种因素相关，并通过大量实验研究发现了与乳腺癌发生发展密切

相关的基因及蛋白。其中p53基因定位于17p13.1，分为野生型和突变型两种^[7]。野生型p53为抑癌基因，可调控细胞周期，维持其正常生长，抑制恶性增殖。而在多种致癌因素作用下野生型p53可以发生突变、缺失或重排等成为突变型p53基因，突变型p53基因可以抑制野生型p53基因活性，并引起细胞的转化，促进其恶变，延迟或阻止其凋亡。但由于野生型p53基因半衰期较短，而突变型p53基因半衰期可达数小时，因此免疫组化检测到的p53基因均为突变型。Harris等^[8]认为p53基因突变与乳腺癌的不良预后呈正相关。原癌基因Her-2是人类表皮生长因子受体(EGFR)家族的第2个成员，分子量约为185kD，因此又被称为p185^[9]。研究表明，约20%的原发性BC患者存在Her-2基因的扩增及其编码蛋白的过度表达，且与肿瘤的强侵袭性、高复发率密切相关，其预后不良。Ki-67蛋白是一种具有蛋白酶性质的碱性核蛋白，是维持细胞周期的必需物质，可反映细胞增殖程度及情况。Rosa等^[10]通过RT-PCR及免疫组化方法发现，Ki-67与ER、PR的转录和蛋白质表达呈负相关性，而与淋巴结转移阳性呈正相关，并由此认为Ki-67可作为判断肿瘤预后的指标之一。贾

实等^[11]研究发现Ki-67阳性表达率与临床分期具有相关性，且随临床分期升高而升高，由此认为Ki-67与乳腺癌淋巴结转移情况及肿瘤的生长活跃程度密切相关。

本研究结果显示，乳腺浸润性导管癌正虚毒炽证患者肿瘤组织内p53、Her-2蛋白阳性表达率及Ki-67表达水平均明显升高，这说明此证型患者今后有更高的可能性出现肿瘤的复发、进展或转移。冲任失调证患者虽Her-2蛋白阳性表达率及Ki-67表达水平较低，但易出现p53蛋白过度表达，因此，对于冲任失调证乳腺癌患者也应加强随访。另外，本研究发现肝郁气滞证组部分患者会出现p53、Her-2蛋白的过度表达及Ki-67表达水平的升高，对于这部分患者也必须定期动态监测。而冲任失调证组Ki-67表达水平高于肝郁气滞证组，但无统计学差异的原因，可能是本项目是基于中医证型的临床基础研究，病例资料限定条件较多，造成病例数量较少。今后笔者将继续收集病例，并进行相关基础实验研究。

参考文献

- [1] 毕晶晶,李娟,张晶.乳腺癌的中医辨证分型及疾病预后因素的相关性[J].中国实用医药,2016,11(17):138.

“肺积丸”联合 TP 方案治疗非小细胞肺癌痰热阻肺证 23 例临床研究

卢言平 徐 雨

(淄博市中医医院, 山东淄博 255300)

摘 要 目的:观察肺积丸联合TP(多西他赛联合顺铂)方案治疗非小细胞肺癌痰热阻肺证的临床疗效及不良反应发生情况。方法:46例非小细胞肺癌患者随机分为治疗组与对照组,对照组予TP方案化疗,治疗组使用肺积丸联合TP方案治疗,2组均以3周为1个治疗周期,连续治疗4个周期。观察并比较2组患者的临床疗效、生活质量改善情况、血清癌胚抗原(CEA)含量的变化情况及不良反应发生率。结果:治疗组患者临床总有效率为69.6%,对照组总有效率为60.9%,组间比较无统计学差异($P>0.05$)。治疗组患者生活质量改善率为87.0%,明显高于对照组的65.2%($P<0.05$)。2组患者血清CEA含量治疗后较治疗前均明显下降($P<0.05$),治疗组较对照组下降更为明显但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组患者消化道反应及白细胞减少等不良反应发生率明显低于对照组($P<0.05$)。结论:肺积丸联合TP方案可明显提高非小细胞肺癌痰热阻肺证患者的生活质量,降低化疗不良反应的发生率。

关键词 肺积丸;非小细胞肺癌;生活质量评分;CEA;化疗副反应;抗肿瘤联合化疗方案

中图分类号 R734.2

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2019)01-0035-03

肺癌作为我国发病率最高的一种恶性肿瘤,是导致患者死亡的主要因素,其中约80%~85%为非小细胞肺癌^[1]。患者经治疗的5年生存率约在21%~58%之间^[2]。大部分非小细胞肺癌患者在确诊

时已属中晚期^[3],失去了手术治疗机会,全身化疗是主要的治疗方法。肺积丸是我科经过多年临床经验总结出的抗肿瘤中成药,作为院内制剂已应用多年,对痰热阻肺证肺癌疗效最为可靠。该药具有清热化

- [2] 武瑞仙,梁晨,裴晓华,等.乳腺癌中医证型与生物学指标相关性研究[J].中医学报,2017,32(8):1391.
- [3] 张瑾,陈薇,刘蕾.2017年《NCCN乳腺癌筛查和诊断临床实践指南》(第1版)更新与解读[J].中国全科医学,2017,20(24):2939.
- [4] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:130.
- [5] 何立丽,孙桂芝.孙桂芝治疗乳腺癌经验[J].北京中医药,2009,28(1):18.
- [6] 王辉.益气活血法抗乳腺癌血道转移的基础与临床转化研究[D].北京:中国中医科学院,2012.
- [7] LI Y W, BHUIYAN M, VAITKEVICIUS V K, et al. Structural alteration of P53 protein correlated to survival in patients with pancreatic adenocarcinoma[J].Pancreas, 1999, 18(1):104.
- [8] HARRIS S L, LEVINE A J. The P53 pathway: positive and negative feedback loops[J].Oncogene, 2005, 24(17):2899.

- [9] HYNES N. The biology of erbB-2/nue/HER-2 and its role in cancer[J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 1994, 1198(2/3):165.
- [10] ROSA F E, CALDEIRA J R F, FELIPES J, et al. Evaluation of estrogen receptor α and β and progesterone receptor expression and correlation with clinicopathologic factors and proliferative marker Ki-67 in breast cancers[J].Human Pathology, 2008, 39(5):720.
- [11] 贾实,张文海,李建一,等.乳腺癌Ki-67和p53表达分析及其意义[J].中国医科大学学报,2010,39(12):1061.

第一作者:冯钰晴(1994—),女,硕士研究生,住院医师,研究方向为肿瘤的诊治。

通讯作者:罗娅红,本科学历,主任医师,博士研究生导师。luoyahong8888@hotmail.com

收稿日期:2018-06-01

编辑:吴 宁