

# 乳腺癌中医证型与 BRCA1 基因突变的相关性

贾万钧, 邓飞

南方医科大学深圳医院, 广东 深圳 518101

[摘要] 目的: 研究乳腺癌患者的中医证型与 BRCA1 基因突变的相关性。方法: 对 95 例原发性乳腺癌患者分别进行中医证型分类和 BRCA1 基因突变检测, 探讨两者之间的相关性。结果: 95 例乳腺癌患者中肝郁痰凝证 51 例 (53.68%), 冲任失调证 29 例 (30.53%), 正虚毒炽证 15 例 (15.79%)。BRCA1 基因突变总阳性率为 13.68% (13/95), 3 种中医证型的 BRCA1 基因突变阳性率相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 正虚毒炽证阳性率高于肝郁痰凝证和冲任失调证 ( $P < 0.001$ )。结论: 乳腺癌患者的中医证型以肝郁痰凝证多见, 而正虚毒炽证患者 BRCA1 基因突变率最高, 乳腺癌的中医证型与 BRCA1 基因突变具有一定的相关性, 开展两者之间的相关性研究具有重要的临床意义。

[关键词] 乳腺癌; 中医证型; BRCA1 基因; 突变; 相关性

[中图分类号] R737.9 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2016) 10-0161-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.10.068

## Correlation of Breast Cancer Chinese Medicine Syndrome and BRCA1 Gene Mutation Rate

JIA Wanjun, DENG Fei

Abstract: Objective: To study the correlation of breast cancer Chinese Medicine (CM) syndrome and BRCA1 gene mutation rate. Methods: Detected CM syndrome classification and BRCA1 gene mutation of 95 cases of patients with primary breast cancer respectively, and discussed correlation between them. Results: In 95 cases, there was 51 cases with liver-qi stagnation and phlegm stagnation syndrome (53.68%), and was 29 cases with imbalance of Chongren channels syndrome (30.53%), 15 cases with vital-qi deficiency and toxicity ablazing syndrome (15.79%). Total positive rate of BRCA1 gene mutation was 13.68% (13/95). Comparing BRCA1 gene mutation positive rate of 3 types of CM syndrome, there were significant differences ( $P < 0.05$ ), positive rate of vital-qi deficiency and toxicity ablazing syndrome was higher than that of liver-qi stagnation and phlegm stagnation syndrome and imbalance of Chong ren channels syndrome ( $P < 0.01$ ). Conclusion: Liver-qi stagnation and phlegm stagnation syndrome is the most common syndrome in patients with breast cancer, while BRCA1 gene mutation of patients with vital-qi deficiency and toxicity ablazing syndrome was the highest. There was certain correlation between breast cancer CM syndrome and BRCA1 gene mutation rate. It has important clinical significance to study the correlation between them.

Keywords: Breast cancer; Chinese Medicine (CM) syndrome; BRCA1 gene; Mutation; Correlation

乳腺癌是威胁我国女性健康的常见恶性肿瘤之一, 据统计, 我国女性中乳腺癌年发病人数约 24.9 万人、发病率 37.86/10 万, 年死亡约 6.0 万人, 死亡率 9.21/10 万<sup>[1]</sup>。BRCA1 基因 (breast and ovarian cancer susceptibility gene) 突变与乳腺癌的发生密切相关, 其是乳腺癌检测的主要分子生物学标志物<sup>[2]</sup>。乳腺癌的中医证型与基因表达之间具有一定的相关性, 进行两者之间的相关性研究有助于制定治疗方案,

能有效提高患者的生存质量, 降低复发率, 具有重要的临床意义<sup>[3]</sup>。本院对 95 例原发性乳腺癌患者分别进行中医证型分类和 BRCA1 基因突变检测, 探讨两者之间的相关性, 报道如下。

### 1 临床资料

1.1 一般资料 选取本院 2010 年 1 月—2015 年 12 月收治的 95 例原发性乳腺癌患者, 年龄 27~75 岁, 平均 (46.3±8.7) 岁, 统计患者的一般情况、临床症状和体征。

[收稿日期] 2016-06-04

[作者简介] 贾万钧 (1970-), 男, 副主任医师, 主要从事肿瘤病理诊断及基础研究。

1.2 中医辨证标准 参照《中医病证诊断疗效标准》中乳岩肝郁痰凝证、冲任失调证、正虚毒炽证的辨证标准。肝郁痰凝证：症见乳腺肿块质地较硬，肤色不变，情志抑郁；患者胸闷腹胀，伴经前乳房肿胀，苔薄，脉弦。冲任失调证：症见乳腺肿块质地较硬，肤色青紫，腋下核；患者面色萎黄，神疲乏力，舌质微淡，苔白微腻，脉滑而细。正虚毒炽证：症见乳腺肿块质地坚硬，灼热疼痛，肤色紫暗，界限不清，腋下核，触之活动度小；患者头晕目眩，心悸气短，腰酸，盗汗，舌质淡，苔白，脉沉细。

## 2 研究方法

2.1 BRCA1 基因突变检测 以酚-氯仿抽提法提取外周血 DNA，以核酸蛋白定量仪进行纯度和浓度检测。将提取的 DNA 以酶链聚合反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增 BRCA1 基因的 2、11、20 等 3 个外显子，引物分别为外显子 2 上游引物 5'-GAAGTTGTCATTTTATAAACCTTT-3'，下游引物 5'-TGCTTTTCTCCCTAGTATG-3'；外显子 11 上游引物 5'-AAAGCCAGGGAGTTGGTCTGAG-3'，下游引物 5'-GTGCTCCAAAAGCATAAA-3'；外显子 20 上游引物 5'-ATATGACGTGCTGCTCCAC-3'，下游引物 5'-GGGAATCCAAATTACACAGC-3'。琼脂糖凝胶电泳回收并纯化 PCR 产物，进行 DNA 测序，与基因库序列比对，分析 BRCA1 基因突变情况<sup>[4]</sup>。

2.2 统计学方法 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计数资料以百分比进行描述，采用  $\chi^2$  检验。

## 3 研究结果

3.1 乳腺癌患者中医证型分布情况 95 例乳腺癌患者中肝郁痰凝证 51 例(53.68%)，冲任失调证 29 例(30.53%)，正虚毒炽证 15 例(15.79%)。3 种中医证型所占比例相比，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，其中肝郁痰凝证所占比例高于冲任失调证( $\chi^2 = 10.450$ ,  $P = 0.001$ )和正虚毒炽证( $\chi^2 = 30.088$ ,  $P < 0.001$ )，冲任失调证所占比例高于正虚毒炽证( $\chi^2 = 5.797$ ,  $P = 0.016$ )。

3.2 3 种中医证型的 BRCA1 基因突变情况 见表 1。95 例乳腺癌患者，BRCA1 基因突变总阳性率为 13.68%(13/95)。3 种中医证型的 BRCA1 基因突变阳性率相比，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，其中正虚毒炽证阳性率高于肝郁痰凝证( $\chi^2 = 44.629$ ,  $P < 0.001$ )和冲任失调证( $\chi^2 = 31.900$ ,  $P < 0.001$ )。

表 1 3 种中医证型的 BRCA1 基因突变情况 例

中医证型	n	BRCA1 基因突变		
		+	-	阳性率(%)
肝郁痰凝证	51	1	50	1.96 <sup>①</sup>
冲任失调证	29	0	29	0 <sup>①</sup>
正虚毒炽证	15	12	3	80.00

与正虚毒炽证比较，<sup>①</sup> $P < 0.001$

## 4 讨论

BRCA1 基因是遗传性乳腺癌的易感基因，其在乳腺癌的发生、发展中具有重要的作用，BRCA1 基因突变检测可以作为乳腺癌高危人群筛查中的金标准<sup>[5]</sup>。杨晓晨等<sup>[6]</sup>对我国汉族人群中 BRCA1 基因突变携带者患乳腺癌的风险进行了研究，结果表明 BRCA1 基因突变携带者 70 岁时单侧乳腺癌的累积发病风险高达 67.2%，BRCA1 基因突变携带者 10 年和 20 年的累积发病率分别为 19.4% 和 50.3%，说明 BRCA1 基因突变携带者患乳腺癌风险显著高于未突变者，开展我国乳腺癌高风险人群进行 BRCA1 基因突变检测具有重要临床意义。栗辰等<sup>[7]</sup>研究指出，BRCA1 基因分子量大，其突变位点较多，BRCA1 基因突变检测可为其携带者的遗传咨询、临床预防和治疗策略提供重要参考。在本研究中，95 例乳腺癌患者 BRCA1 基因突变总阳性率为 13.68%，说明 BRCA1 基因突变与乳腺癌的发生具有重要的相关性。

乳腺癌中医辨证分型与分子生物学标志物之间具有明显的相关性，如吕生辉<sup>[8]</sup>研究了乳腺癌中医分型对术后疗效的影响，结果提示肝郁脾虚证患者肿瘤组织的人表皮生长因子受体 2(Her-2/neu)阳性率及血管内皮生长因子(VEGF)阳性率最低，痰瘀毒热证患者肿瘤组织的 Her-2/neu 阳性率及 VEGF 阳性率最高；肝郁脾虚证患者术后无病生存率最高，痰瘀毒热证患者总生存率最低。周莉等<sup>[9]</sup>对乳腺癌中医辨证分型与分子分型之间的关系进行了研究，结果指出 Luminal A 型患者以肝郁气滞型为主，Her-2 过表达型患者以气血两虚型为主，基底细胞样型患者以热毒内蕴型为主。目前的研究中，较少有乳腺癌中医证型与 BRCA1 基因突变的相关性分析。本研究结果显示，肝郁痰凝证患者中有 1 例(1.96%)BRCA1 基因突变，冲任失调证患者未出现 BRCA1 基因突变，正虚毒炽证患者中有 12 例(80.00%)BRCA1 基因突变。正虚毒炽证的患者 BRCA1 基因突变率最高，明显高于肝郁痰凝证和冲任失调证，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明乳腺癌患者的中医证型与 BRCA1 基因突变率之间具有一定的相关性，在乳腺癌高危人群中有必要开展两者的结合性研究，从而制定有效的治疗方案。

综上所述，乳腺癌患者的中医证型以肝郁痰凝证多见，正虚毒炽证患者的 BRCA1 基因突变率最高。乳腺癌的中医证型与 BRCA1 基因突变具有一定的相关性，开展两者之间的相关性研究具有重要的临床意义。

## [参考文献]

- [1] 陈万青, 郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(13): 668-674.
- [2] 刘笑然, 李惠平. BRCA1、BRCA2 基因突变与乳腺癌风险预测及治疗[J]. 癌症进展, 2015, 13(2): 114-119.
- [3] 金雨婷, 徐力. 乳腺癌中医证型与基因表达关系的研究

- 进展[J]. 中医药导报, 2015, 21(4): 41-43.
- [4] 张亚芬, 王江芬, 高润芳. 散发性乳腺癌患者 BRCA1 基因突变的分析[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(8): 1010-1012.
- [5] 栗辰, 靳彦文, 刘晓静, 等. 家族性乳腺癌和健康遗传高危人群 BRCA1/2 基因突变研究[J]. 生物技术通讯, 2015, 11(4): 531-534.
- [6] 杨晓晨, 胡震, 吴灵, 等. 中国汉族人群中 BRCA1 和 BRCA2 基因突变携带者患乳腺癌风险的研究[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(4): 247-252.
- [7] 栗辰, 黄焰. 乳腺癌 BRCA1、BRCA2 基因突变及其临床应用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(2): 138-140.
- [8] 吕生辉. 乳腺疾病术后疗效与中医证型的相关性分析[J]. 中医学报, 2015, 30(7): 939-941.
- [9] 周莉, 高红芳, 张红卫, 等. 乳腺癌中医辨证分型与分子分型关系的临床研究[J]. 江苏中医药, 2015, 47(1): 32-34.

(责任编辑: 吴凌)

## 中西医结合治疗非小细胞肺癌临床观察

王碧娟, 葛巧

宁海县中医院, 浙江 宁海 315600

**[摘要]** 目的: 观察四君子汤合沙参麦冬汤化裁联合 GP 方案化疗治疗非小细胞肺癌的有效性和安全性。方法: 选择 106 例气阴两虚证中晚期非小细胞肺癌患者, 随机分为对照组和观察组各 53 例。2 组均予 GP 方案化疗, 每 21 天重复化疗, 观察组加用四君子汤合沙参麦冬汤化裁而成的中药汤剂内服, 以 21 天为 1 疗程, 共治疗 4 疗程。观察 2 组临床治疗的近期效果, 评价机体免疫功能变化情况, 比较用药过程中的毒副作用。结果: 与对照组 37.7% 的近期疗效有效率相比, 观察组的有效率 (62.3%) 明显更高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 2 组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均较治疗前升高, 观察组 CD8<sup>+</sup> 较治疗前降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与对照组比较, 观察组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 升高更为明显, CD8<sup>+</sup> 水平则降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组治疗过程中出现的毒副作用轻于对照组, 2 组白细胞减少、胃肠道反应发生情况比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。2 组血小板减少、骨髓抑制发生情况比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 四君子汤合沙参麦冬汤化裁联合 GP 方案化疗能够减毒增效, 用药安全性高, 其机制与药物有效成分可提高机体免疫功能密切相关。

**[关键词]** 非小细胞肺癌 (NSCLC); 气阴两虚证; 中西医结合疗法; 四君子汤; 沙参麦冬汤; GP 方案; 免疫功能

**[中图分类号]** R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 10-0163-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.10.069

肺癌是我国的常见恶性肿瘤之一, 具有发病率、致死率高的特点。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的类型之一, 现代医学治疗以化疗和靶向治疗为主, 以铂类为基础联合吉西他滨的化疗方案已成为治疗中晚期 NSCLC 的标准方案, 不仅能有效改善临床症状, 控制病灶的扩散, 且毒副反应相对较轻, 患者均能耐受<sup>[1]</sup>。相比而言, 近年来临床研究认为, 在中医辨证论治的基础上组方, 具有多靶点、全方位的抗肿瘤优势, 能够通过不同的途径抑制肿瘤的发展、转移, 且能够有效减少化疗过程中的毒副作用, 为临床所青睐<sup>[2]</sup>。本次研究笔者选择临床多见的气阴两虚证患者为研究对象, 结合其“正气不足、气

阴两虚”本虚标实的病机特点, 给予四君子汤合沙参麦冬汤化裁联合 GP 方案化疗治之, 近期疗效及安全性效果满意, 现报道如下。

### 1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《肿瘤学》<sup>[3]</sup>、《中医诊疗常规》<sup>[4]</sup>中的相关标准。

1.2 辨证标准 临床表现为咳嗽无力, 痰稀少, 神疲倦怠, 气短懒言, 多汗, 口渴咽干, 午后颧红, 潮热, 五心烦热, 舌红、少苔, 脉细弱, 中医辨证为气阴两虚证。

1.3 纳入标准 符合 NSCLC 的诊断标准, 辨证属气阴两虚

**[收稿日期]** 2016-06-20

**[作者简介]** 王碧娟 (1975-), 女, 药师, 主要从事中药以及中成药的临床用药观察与用药指导。