

非小细胞肺癌中医证型与组织病理分型及 EGFR 基因的相关性研究

徐晓翌, 钟津津, 王磊, 许远, 沈宏雯

衢州市中医医院肿瘤科, 浙江 衢州 324002

[摘要] 目的: 对非小细胞肺癌患者的中医证型与组织病理分型、EGFR 基因的相关性进行统计分析, 以发现其分布规律。方法: 对非小细胞肺癌患者 96 例, 应用 SPSS 统计软件对中医证型与西医组织病理分型、EGFR 基因的相关性进行统计分析。结果: 非小细胞肺癌不同病理类型与中医分型间存在差异 ($P < 0.05$)。腺癌中医辨证以寒湿证比例最多 (46.7%), 其次为虚证 (24.0%); 鳞癌中医辨证以气阴两虚证最多 (38.1%), 其次为痰热证 (28.6%)。肺癌中医辨证分型与 EGFR 基因表达存在差异 ($P < 0.05$)。肺癌患者中 EGFR 阳性表达依次由痰热证、气滞血瘀证、气阴两虚证、寒湿证递增; 其中寒湿证与痰热证、气滞血瘀证比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 肺癌中医证型与组织病理分型、EGFR 基因表达间有一定的相关性, 可以为中医辨证施治提供客观依据。

[关键词] 肺癌; 辨证分型; 组织病理分型; EGFR 基因; 相关性分析

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 10-0144-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.10.041

Research on Correlation between Chinese Medicine Syndrome Differentiation for Non-small Cell lung Cancer and histopathologic typing as well as EGFR Gene

XU Xiaoyi, ZHONG Jinjin, WANG Lei, XU Yuan, SHEN Hongwen

Abstract: **Objective:** To discover the distribution law of correlation between Chinese medicine syndrome differentiation and histopathologic typing as well as EGFR gene in patients with non-small cell lung cancer by summarizing and analyzing it. **Methods:** Applied SPSS statistical software to analyze the correlation between Chinese medicine syndrome types and western medical histopathological types as well as EGFR gene in 96 cases of patients with non-small cell lung cancer. **Results:** There were significant differences being found between different pathological types and Chinese medicine types of non-small cell lung cancer ($P < 0.05$). The proportion of cold-dampness syndrome in Chinese medicine syndrome differentiation for adenocarcinoma was the highest (46.7%), followed by deficiency syndrome (24.0%). The syndrome of qi-yin deficiency in Chinese medicine syndrome differentiation for squamous cell carcinoma was the most common one (38.1%), followed by phlegm-heat syndrome (28.6%). There was a significant difference being found between Chinese medicine syndrome differentiation and EGFR gene expression in lung cancer ($P < 0.05$). The positive expression of EGFR in patients with lung cancer was in turn increased by phlegm-heat syndrome, qi stagnation and blood stasis syndrome, syndrome of qi-yin deficiency, and cold-dampness syndrome. Among them, there were significant differences being found in the comparisons of cold-dampness syndrome, phlegm-heat syndrome and qi stagnation and blood stasis syndrome ($P < 0.05$). **Conclusion:** There is a certain correlation between Chinese medicine syndrome types and histopathological types as well as EGFR gene expression in lung cancer, which can provide an objective basis for the application of Chinese medicine syndrome differentiation.

Keywords: Lung cancer; Syndrome differentiation types; Histopathologic typing; EGFR gene; Correlation analysis

肺癌是目前世界上发病率、死亡率最高的恶性肿瘤之一。我国肺癌目前的发病率和死亡率均居我国恶性肿瘤第一位^[1], 其中非小细胞肺癌(NSCLC)的发病和死亡人数约占肺癌总数的

85%, 大约 70%患者在确诊时已属Ⅲ~Ⅳ期, 其 5 年生存率往往低于 10%^[2]。当前分子靶向治疗是非小细胞肺癌治疗领域最大的进展, 其中表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

[收稿日期] 2018-03-26

[基金项目] 浙江省卫生高层次人才培养工程医坛新秀培养计划项目 (2013245); 浙江省衢州市科技计划项目 (2015085)

[作者简介] 徐晓翌 (1974-), 男, 主任中医师, 研究方向: 临床肿瘤。

(EGFR-TKI)已成为治疗 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案。EGFR 基因检测结果是否存在突变,为临床选择 EGFR-TKI 治疗 NSCLC 的主要依据。中医药是我国治疗肺癌的一大特色。目前,肺癌 EGFR 基因表达与中医辨证分型的关系的研究不多。临床实践中初步发现,EGFR 基因突变型患者中医证型属寒证居多,野生型患者中医证型属热证居多,但缺乏循证学证据。若能将中医证型与西医病理及基因检测结果结果建立起一定联系,则能从中寻找中医证型的规律性,从而找到客观规范化辨证的可能。病理及免疫组化是肿瘤诊断的“金标准”,目前已推荐所有病理诊断为肺腺癌、含有腺癌成分和具有腺癌分化的 NSCLC 患者进行 EGFR 基因突变检测^[9]。笔者通过对非小细胞肺癌中医辨证分型与组织病理分型及 EGFR 基因的相关性进行研究分析,寻找其规律性,试图探讨其对中医客观规范化辨证提供辨证依据的可能,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 2 月—2018 年 2 月期间在本院住院及门诊确诊的非小细胞肺癌患者 96 例,其中男 60 例,女 36 例;年龄 38~88 岁;所有患者均经病理确诊:腺癌 75 例,鳞癌 21 例。

1.2 辨证分型 参照“国家中医药管理局‘十一五’重点专科协作组肺癌诊疗方案”并结合黄金昶^[10]治肺癌心得及本院肿瘤科诊治肺癌经验分型,分为寒湿证、痰热证、气滞血瘀证、气阴两虚证 4 种证型。

1.3 病理诊断及免疫组化 西医诊断标准参照《中国原发性肺癌诊疗规范》^[9],通过手术、穿刺及气管镜采集患者组织标本进行病理分型及免疫组化,并对非小细胞肺癌患者标本行突变扩增阻滞系统(ARMS 法)测定 EGFR 基因表达(其中有 9 例患者标本行二代测序),病理标本及基因检测均由杭州迪安检验中心负责检验。

1.4 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,所有计量资料均采用($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料进行方差分析;计数资料进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般情况比较 见表 1。寒湿证、痰热证、气滞血瘀证、气阴两虚证 4 种证型患者在性别、年龄上比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 各中医证型患者一般情况比较

中医证型	n	男(例)	女(例)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)
寒湿证	38	24	14	66.16 \pm 5.14
痰热证	17	11	6	67.66 \pm 6.43
气滞血瘀证	15	9	6	66.74 \pm 4.65
气阴两虚证	26	15	11	68.04 \pm 7.16

2.2 非小细胞肺癌中医证型与病理类型分布情况 见表 2。非小细胞肺癌以腺癌为多(78.1%)。经 Fisher 确切概率法分析,非小细胞肺癌不同病理类型与中医分型间存在差异($P < 0.05$)。

腺癌中医辨证以寒湿证比例最多(46.7%),其次为气阴两虚证(24.0%)。鳞癌中医辨证以气阴两虚证最多(38.1%),其次为痰热证(28.6%)。

表 2 非小细胞肺癌中医证型与病理类型分布情况分析 例(%)

病理类型	寒湿证	痰热证	气滞血瘀证	气阴两虚证	合计
腺癌	35(46.7)	11(14.7)	11(14.7)	18(24.0)	75(78.1)
鳞癌	3(14.3)	6(28.6)	4(19.0)	8(38.1)	21(21.9)

2.3 非小细胞肺癌各中医证型的 EGFR 基因表达比较 见表 3。采用 χ^2 检验,肺癌中医辨证分型与 EGFR 基因表达存在差异($P < 0.05$)。肺癌患者中 EGFR 阳性表达依次由痰热证、气滞血瘀证、气阴两虚证、寒湿证递增;其中寒湿证与痰热证、气滞血瘀证比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 非小细胞肺癌各中医证型的 EGFR 基因表达比较 例

中医证型	n	阳性	阴性	阳性率(%)	χ^2 值	P 值
寒湿证	38	24	14	63.16	8.876	0.03
痰热证	17	4	13	23.53 ^①		
气滞血瘀证	15	5	10	33.33 ^①		
气阴两虚证	26	12	14	46.15		

与寒湿证比较, ① $P < 0.05$

3 讨论

3.1 肺癌中医证型与病理类型的关系分析 肺癌的病理类型与中医辨证分型之间的关系研究有相关报道,但结果不一。目前多数研究倾向于两者之间无相关性^[6-10]。周建龙等^[11]研究指出:腺癌中比例较大为气阴两虚型和阴虚火旺型,大细胞癌中比例较大为气阴两虚型为主,但肺癌病理类型与中医证型无明显相关性。而赵东杰等^[12]认为,不同证型间病理分型存在显著差异,鳞癌患者集中于肺郁痰瘀,腺癌患者集中于脾虚痰湿和肺郁痰。刘声等^[13]也指出,原发性周围型肺癌病理分型与中医证型和常用处方之间存在着一定的内在关系。黄金昶^[14]认为,腺癌偏寒湿,鳞癌、小细胞癌偏热。临床上发现肺腺癌中痰湿偏寒者占有较大比例,故按诊治经验并参照黄金昶经验将痰浊、痰热证分为寒湿证、痰热证。本研究发现肺癌的腺癌中医辨证以寒湿证比例最多,其次为虚证。鳞癌中医辨证以气阴两虚证最多,其次为痰热证,病理类型与中医辨证分型有一定相关性。

3.2 肺癌中医证型与 EGFR 基因表达的关系分析 肺癌 EGFR 基因表达与中医辨证分型的关系相关研究不多,且临床报道结果不一。笔者在临床实践中初步发现,EGFR 基因突变型患者中医证型属寒证为多,野生型患者中医证型属热证为多,但缺乏循证学证据。黄金昶^[14]研究认为,腺癌偏寒湿,而鳞癌及小细胞肺癌以痰热阴虚为主;吉非替尼、厄洛替尼为热药,EGFR 药物治疗后患者往往体质偏热阴虚即为佐证,与笔者临床中认识较一致。而王君等^[14]研究认为,肺腺癌的 EGFR 突变

型患者以气阴两虚为主。楚瑞阁等^[15]认为,肺癌患者中 EGFR 表达按肺阴亏虚型、气虚亏虚型、痰湿蕴肺型、肾阳虚衰型、肺脾气虚型依次增高。张永军等^[16]则认为肺癌气血瘀滞型患者 EGFR20 外显子突变率较高,此型可能为 EGFR 酪氨酸酶抑制剂耐药人群。本观察中肺癌患者 EGFR 阳性表达依次由痰热证、气滞血瘀证、气阴两虚证、寒湿证递增,提示肺癌中医辨证分型与 EGFR 基因表达间有相关性;其中鳞癌患者有 5 例 EGFR 阳性,高于相关数据,可能与样本量不足有关。肺鳞癌患者 EGFR 基因突变率低及疗效不佳是否与中医辨证分型有关,具体仍需进步研究。

本次观察结果显示,肺癌中医辨证分型与病理分型、EGFR 基因表达之间有一定的相关性,可以为中医辨证施治提供一定的参考依据。但就目前国内研究而言,肺癌辨证分型与病理类型及 EGFR 基因表达之间的内在联系并没有被充分揭示。原因可能是多方面的,主要为两点:一是疾病的辨证分型尚不统一,且缺乏客观依据;二是研究样本较小。故有必要在扩大样本基础上做进一步的亚组研究。

[参考文献]

- [1] 陈万青,张思维,曾红梅,等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1-10.
- [2] Ulahannan SV, Brahmer JR. Antiangiogenic agents in combination with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Invest, 2011, 29(4): 325-337.
- [3] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国表皮生长因子受体基因敏感突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2014 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(7): 555-557.
- [4] 黄金昶. 黄金昶肿瘤专科二十年心得[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 3-17.
- [5] 支修益,石远凯,于金明,等. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78.
- [6] 李蒙,吴玖斌,张培彤,等. 肺癌中医证型与客观指标的相关性研究概述[J]. 江苏中医药, 2017, 49(7): 83-85.
- [7] 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): 3659-3661.
- [8] 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): 66-68.
- [9] 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): 30-34.
- [10] 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): 706-708.
- [11] 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): 358-360.
- [12] 赵东杰,郝娜,康世锐,等. 非小细胞肺癌中医辨证分型治疗的客观相关因素分析[J]. 河北中医药学报, 2016, 31(1): 11-13.
- [13] 刘声,张丽娜,何立丽,等. 基于病理分型与中医证型相参的孙桂芝教授诊治肺癌经验探讨[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(11): 952-954.
- [14] 王君,徐力. 102 例肺腺癌常见基因突变与中医证型关系的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(12): 1724-1727.
- [15] 楚瑞阁,甘娜,胡锦清,等. 肺癌中医五型与 EGFR 相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(11): 97-98.
- [16] 张永军,姜初明,史华,等. 肺癌中医证型与表皮生长因子基因突变相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2356-2358.

(责任编辑:冯天保)