

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.10.014

证候 · 诊断

650 例康复期乳腺癌患者中医证候分布规律的横断面研究

马云飞¹, 孙旭¹, 念家云¹, 于明薇¹, 张青¹, 杨国旺¹, 郝彩霞¹,
孟慧², 陈红², 李琦玮², 杨婧仪³, 王笑民[※]

(1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京市东城区美术馆后街 23 号, 100010; 2. 北京中医药大学; 3. 北京海淀外国语学校)

摘要 目的 探讨康复期乳腺癌患者的中医证候分布规律。方法 采用横断面研究方法对 650 例康复期乳腺癌患者进行问卷调查, 调查表内容包括一般人口学信息、肿瘤相关病史以及中医症状体征量表。使用 SPSS 22.0 软件, 将 126 个四诊信息条目中出现频率 <2% 的证候信息条目删除, 将得到的条目进行 K-means 聚类, 由系统自动选择 5 个 (聚类的类数) 初始聚类中心, 直到聚类中心无更改时, 迭代完成。再采用 Logistic 回归分析对各证候与各相关因素进行相关性分析。结果 将得到的 91 个症状体征进行 K-means 聚类, 频率 >30% 的症状体征有急躁易怒、健忘、神疲乏力、入睡困难、眠浅易醒、多梦、口干、焦虑不安等。最终确定 5 个中医证型依次为有病无证型 (190 例, 29.23%)、脾肾亏虚型 (129 例, 19.85%)、肝郁脾虚型 (128 例, 19.69%)、肝肾亏虚型 (104 例, 16%)、心肾不交型 (99 例, 15.23%)。Logistic 回归分析结果显示, 体重指数 (BMI) 与肝肾亏虚呈正相关, 与心肾不交呈负相关; 孕激素受体 (PR) 表达与肝肾亏虚呈负相关; 人类表皮生长因子受体 2 (Her2) 表达与肝肾亏虚、脾肾两虚均呈正相关; 内分泌治疗与肝肾亏虚证呈正相关; 雌激素受体 (ER) 表达与心肾不交呈正相关; 年龄与肝郁脾虚、有病无证均呈负相关, 与脾肾亏虚呈正相关; 病程与有病无证呈正相关 ($P < 0.05$)。结论 康复期乳腺癌中医证候主要为有病无证型、脾肾亏虚型、肝郁脾虚型、肝肾亏虚型、心肾不交型, BMI、年龄、病程、内分泌治疗及 Her2、ER、PR 表达对证候的形成有一定影响。

关键词 乳腺癌; 康复期; 中医证候; 聚类分析; 横断面研究

乳腺癌是女性恶性肿瘤中最常见的一种, 而且近十年乳腺癌的发病率呈上升趋势^[1]。随着现代研究的不断发展, 乳腺癌患者的 5 年生存率已经提高到 75% 以上^[2]。多手段、多学科综合治疗虽然提高了乳腺癌患者的生存率, 但也存在一定的毒副作用, 因此许多患者在康复期都会选择中医药治疗来改善西医治疗的毒副作用, 提高生活质量以及预防复发转移。研究显示, 中医药在乳腺癌的治疗上已经取得了一定的疗效^[3]。康复期乳腺癌是指手术、放疗、化疗结束 1 个月至 5 年内没有复发转移的乳腺癌患者, 亦称之为乳腺癌巩固期^[4]。中医证候的规范化研究是中医药治疗的基础, 本研究通

过多中心、大样本的横断面研究, 对 650 例康复期乳腺癌患者的中医证候规律进行探讨, 为建立和完善康复期乳腺癌的中医规范化诊疗体系提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例来源于首都医科大学附属北京中医医院、中国中医科学院广安门医院、中日友好医院 2016 年 10 月至 2017 年 6 月的康复期乳腺癌女性患者 650 例。年龄: 18~38 岁 73 例, 39~58 岁 451 例, 59~78 岁 126 例; 病程: ≤1 年 286 例, >1 年且 ≤2 年 172 例, >2 年且 ≤3 年 91 例, >3 年且 ≤4 年 65 例, >4 年且 ≤5 年 36 例; 临床分期^[5]: I 期 210 例, II 期 341 例, III 期 99 例; 病理: 浸润性导管癌 579 例, 其他 71 例; 手术: 根治术 13 例, 改良根治术 496 例, 保乳术 141 例; 放疗 349 例,

基金项目: 北京市科技计划 (D161100005116005); 北京市医院管理局“登峰”人才培养计划 (DFL20150901)

* 通讯作者: wangxiaomin_bhtem@126.com, (010) 52176673

新辅助化疗 47 例, 辅助化疗 546 例, 内分泌治疗 316 例, 靶向治疗 65 例; 雌激素受体 (ER): (-) 326 例, (+) 78 例, (++) 39 例, (+++) 207 例; 孕激素受体 (PR): (-) 350 例, (+) 108 例, (++) 61 例, (+++) 131 例; 人类表皮生长因子受体 2 (Her2): (-) 440 例, (+) 77 例, (++) 56 例, (+++) 77 例; 体重指数 (BMI): <18 kg/m² 3 例, 18~24 kg/m² 391 例, 25~29 kg/m² 220 例; 30~39 kg/m² 36 例。

1.2 纳入标准

1) 有明确病理诊断 I—III 期的乳腺癌女性患者; 2) 无复发或转移; 3) 术后、放疗、化疗后 1 个月至 5 年内; 4) 年龄 18~78 岁。

1.3 排除标准

1) 合并有心、肝、肾和造血系统等严重疾病; 2) 妊娠和哺乳期妇女; 3) 既往有精神病等不能配合的患者; 4) 双重癌或者双侧乳腺癌患者; 5) 资料不完整者。

1.4 调查方法

设计康复期乳腺癌调查表, 内容包括一般人口学信息、肿瘤相关病史以及中医症状体征量表, 最后由经过统一培训肿瘤专业研究者作为调查员采用面对面的方法对患者进行问卷调查。

1.5 样本量估计

针对不同因素对证候要素的影响, 样本含量一般取变量数的 5~10 倍^[8], 本研究样本量为变量因素中医条目的 5 倍约 630 例, 实际纳入 650 例。

1.6 数据库的建立

在资料收集完成后, 采用 Epidata 3.1 进行数据的录入, 录入完成后进行核对, 确定无误后

将数据库转化生成 SPSS 格式文件, 建立 650 例患者的基本信息及中医证候信息条目数据库。

1.7 研究及统计学方法

运用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 将中医四诊信息条目转化为计数资料 (0 = 无, 1 = 有), 将 126 个四诊信息条目中出现频率 <2% 的证候信息条目删除 (以免影响数据的分析), 最终得到的条目进行 K-means 聚类, 根据软件聚类分析结果, 聚为 5 类时四诊信息分散性比较好, 证候信息分布也相对比较清晰, 较符合康复期乳腺癌的中医病因病机变化规律, 并且可较为准确地反映证候的临床信息特征。最终由系统自动选择 5 个 (聚类的类数) 初始聚类中心, 按照距离各个初始中心的距离最小的原则把所有观测量分派到各类中心所在的类别中去, 计算每个类别中各变量的均值, 以此作为再次迭代的中心继续进行聚类, 直到聚类中心无更改时, 迭代完成, 聚类结束。为了进一步观察年龄、BMI、病程、ER、PR、Her2、治疗方案等对证候的影响, 采用 Logistic 回归分析对各证候与各相关因素进行相关性分析。

2 结果

2.1 650 例康复期乳腺癌患者四诊信息分布情况

表 1 示, 将 126 个四诊信息条目中出现频率 <2% 的症状体征条目删除, 最终得到 91 个症状体征进行 K-means 聚类。频率 >30% 的症状体征为急躁易怒、健忘、神疲乏力、入睡困难、眠浅易醒、多梦、口干、焦虑不安、潮热、腰膝酸软、情绪低落、停经/闭经、舌暗红、舌淡红、苔薄、苔白、纳可、二便调、脉沉、脉细、脉弦、脉滑。

表 1 650 例康复期乳腺癌患者症状体征分布情况 (频率 ≥ 2%)

四诊信息	频数	频率 (%)	四诊信息	频数	频率 (%)	四诊信息	频数	频率 (%)
苔薄	557	85.7	心悸	119	18.3	少苔	36	5.5
纳可	499	76.8	五心烦热	118	18.2	咽中异物感	36	5.5
苔白	455	70.0	多疑	116	17.8	月经正常	36	5.5
闭经/停经	452	69.5	口苦	116	17.8	面色萎黄	35	5.4
脉细	389	59.8	胸闷	107	16.5	喜热饮	34	5.2
二便调	339	52.2	夜尿频	104	16.0	苔厚	33	5.1
急躁易怒	332	51.1	关节酸痛	97	14.9	苔腻	33	5.1
脉沉	332	51.1	心烦	84	12.9	形体肥胖	32	4.9
健忘	329	50.6	悲忧善哭	82	12.6	肢体肿胀	30	4.6
神疲乏力	320	49.2	齿痕舌	82	12.6	手足心汗	30	4.6
舌暗红	302	46.5	耳鸣	80	12.3	两颧潮红	29	4.5
脉弦	288	44.3	腹胀	75	11.5	暖气	28	4.3
舌淡红	275	42.3	乳腺刺痛	74	11.4	月经先期	28	4.3
多梦	269	41.4	术区隐痛	74	11.4	呃逆	27	4.2
口干	265	40.8	触事易惊	72	11.1	胃中嘈杂	26	4.0

续表 1 650 例康复期乳腺癌患者症状体征分布情况 (频率 > 2%)

四诊信息	频数	频率 (%)	四诊信息	频数	频率 (%)	四诊信息	频数	频率 (%)
入睡困难	250	38. 5	四肢不温	70	10. 8	双目干涩	25	3. 8
眠浅易醒	246	37. 8	月经不定期	70	10. 8	头身困重	24	3. 7
焦虑不安	243	37. 4	月经量少	68	10. 5	脉弱	24	3. 7
潮热	237	36. 5	便秘/大便干	66	10. 2	舌有瘀斑	21	3. 2
脉滑	237	36. 5	舌胖大	63	9. 7	痞满	21	3. 2
腰膝酸软	222	34. 2	乳腺胀痛	59	9. 1	舌淡白	20	3. 1
情绪低落	213	32. 8	肢体麻木	55	8. 5	痛经	20	3. 1
眠可	194	29. 8	易惊醒	53	8. 2	口黏腻	19	2. 9
痛有定处	176	27. 1	少气懒言	51	7. 8	厌油腻	17	2. 6
自汗	171	26. 3	舌红	51	7. 8	排便不爽	17	2. 6
太息	149	22. 9	心神不宁	47	7. 2	视物模糊	16	2. 5
大便稀/溏	142	21. 8	食少纳呆	44	6. 8	面色晦暗	14	2. 2
头晕	139	21. 4	脉数	41	6. 3	月经后期	14	2. 2
盗汗	135	20. 8	脉缓	39	6. 0	月经量多	14	2. 2
苔黄	132	20. 3	怕冷	37	5. 7			
气短	124	19. 1	口腔溃疡	36	5. 5			

2. 2 650 例康复期乳腺癌患者四诊信息聚类迭代历史记录

表 2 示, 由于聚类中心无更改或只有小的更改, 对于任何中心的最大绝对坐标更改为 0. 000, 因此达到了汇合, 当前迭代为 12, 初始中心之间的最小距离是 5. 568, 在迭代过程中, 完成第一次迭代后形成的五个新类中心点距离初始中心点的距

表 2 650 例康复期乳腺癌患者四诊信息聚类迭代历史记录

迭代	聚类中心的更改				
	1	2	3	4	5
1	3. 356	3. 339	3. 347	3. 161	3. 124
2	0. 277	0. 430	0. 363	0. 199	0. 331
3	0. 197	0. 204	0. 237	0. 154	0. 218
4	0. 158	0. 117	0. 092	0. 121	0. 105
5	0. 083	0. 071	0. 035	0. 069	0. 061
6	0. 029	0. 045	0. 000	0. 046	0. 020
7	0. 029	0. 032	0. 029	0. 033	0. 000
8	0. 031	0. 000	0. 031	0. 000	0. 000
9	0. 000	0. 000	0. 025	0. 031	0. 000
10	0. 000	0. 000	0. 021	0. 027	0. 000
11	0. 000	0. 031	0. 000	0. 032	0. 000
12	0. 000	0. 000	0. 000	0. 000	0. 000

表 3 650 例康复期乳腺癌患者症状体征聚类分析结果

分类	例数 (%)	主要四诊信息	证型
第一类	190 (29. 23)	舌淡红、苔薄白、纳可、眠可、二便调、闭经/停经、脉弦/细	有病无证型
第二类	129 (19. 85)	神疲乏力、关节酸痛、眠浅易醒、健忘、多梦、二便调、闭经/停经、纳可、舌暗红、苔薄白、脉沉滑	脾肾亏虚型
第三类	128 (19. 69)	神疲乏力、急躁易怒、乳腺胀痛、入睡困难、健忘、多梦、闭经/停经、大便时干时稀、舌淡红、苔薄白、脉弦/细	肝郁脾虚型
第四类	104 (16. 00)	急躁易怒、自汗、盗汗、潮热、口干、腰膝酸软、纳可、入睡困难、健忘、多梦、大便调、夜尿频、闭经/痛经、舌暗红、苔薄白、脉沉/细	肝肾亏虚型
第五类	99 (15. 23)	焦虑不安、急躁易怒、口腔溃疡、口干、腰膝酸软、纳可、入睡困难、健忘、多梦、二便调、闭经/停经、苔薄、脉弦/细	心肾不交型

离分别为 3. 356、3. 339、3. 347、3. 161、3. 124, 经过 12 次迭代后, 聚类完成。

2. 3 650 例康复期乳腺癌患者症状体征聚类分析结果

表 3 示, 基于 650 例康复期乳腺癌患者症状体征等 K-means 聚类分析结果, 发现聚类分析为 5 类时证型最为恰当, 从高到低依次为有病无证型 (190 例, 29. 23%)、脾肾亏虚型 (129 例, 19. 85%)、肝郁脾虚型 (128 例, 19. 69%)、肝肾亏虚型 (104 例, 16%)、心肾不交型 (99 例, 15. 23%)。

2. 4 650 例康复期乳腺癌患者各证型与相关性因素的 Logistic 回归分析结果

表 4 示, BMI 与肝肾亏虚呈正相关, 与心肾不交呈负相关 ($P < 0. 05$), 表明 BMI 高者更容易发生肝肾亏虚, BMI 指数低者更容易发生心肾不交; PR 表达与肝肾亏虚呈负相关 ($P < 0. 05$), 表明 PR 阴性更容易发生肝肾亏虚; Her2 表达与肝肾亏虚、脾肾两虚均呈正相关 ($P \leq 0. 05$), 表示 Her2

表 4 650 例恢复期乳腺癌患者各证型与相关性因素的 Logistic 回归分析结果

证型	自变量	回归系数	统计量	P 值	OR 值	95% CI	
						下限	上限
肝肾亏虚	BMI	0.354	4.254	0.039	1.425	1.018	1.996
	PR 表达	-0.325	5.473	0.019	0.723	0.551	0.949
	Her2	0.202	4.515	0.034	1.224	1.016	1.474
	内分泌治疗	0.805	6.485	0.011	2.236	1.204	4.155
肝郁脾虚	年龄	-0.342	3.518	0.041	0.710	0.497	1.015
脾肾两虚	年龄	0.465	6.388	0.011	1.592	1.110	2.284
	Her2	0.173	3.831	0.050	1.188	1.000	1.412
心肾不交	BMI	-0.405	4.251	0.039	0.667	0.454	0.980
	ER 表达	0.365	6.586	0.010	1.441	1.090	1.904
有病无证	年龄	-0.420	6.646	0.010	0.657	0.478	0.904
	病程	0.163	5.311	0.021	1.177	1.025	1.351

注: BMI, 体重指数; PR, 孕激素受体; Her2, 人类表皮生长因子受体 2

阳性更易发生肝肾亏虚、脾肾亏虚; 内分泌治疗与肝肾亏虚证呈正相关 ($P < 0.05$), 表示接受内分泌治疗更容易发生肝肾亏虚; ER 表达与心肾不交呈正相关 ($P < 0.05$), 表明 ER 阳性更容易发生心肾不交; 年龄与肝郁脾虚、有病无证均呈负相关, 与脾肾亏虚呈正相关 ($P < 0.05$), 表明年轻患者更容易发生肝郁脾虚、有病无证, 年纪大的患者更容易发生脾肾两虚; 病程与有病无证呈正相关 ($P < 0.05$), 表明病程久更容易呈现有病无证。

3 讨论

近年来, 随着统计学的发展, 因子分析、聚类分析等多元统计手段越来越多被引入中医证候研究领域。关于康复期乳腺癌中医证候的研究, 采用不同的研究方法其中医证候结果分析也是略有不同。有研究通过对 545 例乳腺癌巩固期患者分层聚类方法对四诊条目进行聚类分析, 最终聚为有病无证、气虚血瘀、脾肾两虚、肝素亏虚 4 型^[7]。陈前军等^[8]采用改良德尔菲法经过两轮专家咨询后将巩固期乳腺癌分为了气血两虚证、气阴两虚证、脾肾两虚证、冲任失调证、有病无证 5 型。郭莉等^[9]采用分层聚类最小方差法对乳腺癌巩固期四诊信息进行病例聚类分析, 联合频数归一化的权重方法, 最终聚为脾肾两虚、有病无证、肾虚血瘀、肝肾阴虚 4 类证候。

聚类分析是根据某些数量特征将观察对象进行分类的一种探索性统计方法, 通过聚类分析按照数据本身的内在规律合理的分成若干类, 减少了主观判断造成的误差, 使数据分析结果更加客观^[10], 而 K-means 聚类法更适合对大样本数据进行分析^[11]。本研究结果显示, 康复期乳腺癌患者的中医证候分为有病无证 (29.23%)、脾肾亏虚

(19.85%)、肝郁脾虚 (19.69%)、肝肾亏虚 (16%)、心肾不交 (15.23%) 5 种类型, 较为客观地反映了康复期乳腺癌的证候分布。我们也发现随着康复期乳腺癌病程延长, 临床症状逐渐缓解, 临床证候趋向于有病无证。另外, 乳腺癌发病初期就存在不同程度的脾肾的亏虚、情志不畅、肝失疏泄、气机失调, 经过手术、放疗、化疗等一系列治疗祛除机体有形及无形之邪的同时也损伤机体正气, 此时的患者大多呈现一种肝、脾、肾脏器亏虚以及心、肝、肾功能失调的状态, 表现为疲乏、健忘、关节酸痛、眠浅多梦、自汗、盗汗、口干、急躁易怒、夜尿频、烦躁、焦虑、潮热汗出、关节酸痛、口腔溃疡、多梦、大便时干时稀等。总之, 本研究聚类分析结果与中医临床辨证基本一致, 较为准确地反应临床实际, 为康复期乳腺癌患者的辨证治疗提供了客观依据。

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] 刘红艳, 李海欣, 陈可欣, 等. 乳腺癌患者免疫组化指标与生存的相关性研究 [J]. 医学信息, 2013, 26 (11): 282-283.
- [3] 石绍先. 乳腺癌的中医治疗进展研究 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36 (12): 143-144.
- [4] 陈前军, 关若丹, 司徒红林, 等. 基于改良德尔菲法对乳腺癌“分期辨证”方案的调查分析 [J]. 甘肃中医, 2009, 22 (12): 59-60.
- [5] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 426-430.
- [6] 孙大志, 修丽娟, 施俊, 等. 胃癌中医证候多元分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23 (10): 16-20.
- [7] 陈前军, 司徒红林, 关若丹, 等. 545 例乳腺癌术后巩固期患者证型聚类分析的临床研究 [J]. 北京中医药,

2008, 27(8): 590-592.

郭莉, 林旋龄, 刘鹏熙, 等. 1102 例乳腺癌巩固期证候分布规律临床研究 [J]. 世界中医药, 2013, 8(7): 755-758.

苏晓宇. 数据挖掘聚类分析方法在中医临床中的运用

[J]. 实用中西医结合临床, 2010, 10(6): 90-93.

武松, 潘发明. SPSS 统计分析大全 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2014: 325-326.

Cross-sectional Study on the Distribution of Traditional Chinese Medicine Syndromes in 650 Patients with Convalescent Breast Cancer

MA Yunfei¹, SUN Xu¹, NIAN Jiayun¹, YU Mingwei¹, ZHANG Qing¹, YANG Guowang¹, HAO Caixia¹, MENG Hui², CHEN Hong², LI Qiwei², YANG Jingyi³, WANG Xiaomin¹

(1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100010; 2. Beijing University of Chinese Medicine; 3. Beijing Haidian Foreign Language School)

ABSTRACT **Objective** To investigate the distribution of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes in patients with convalescent breast cancer. **Methods** A cross-sectional study was conducted on 650 patients with convalescent breast cancer who underwent a questionnaire survey. The questionnaire included general demographic information, history of tumor-related disease, and TCM symptoms and signs. SPSS 22.0 software was used to delete 126 syndrome information items with frequencies less than 2%. K-means clustering was performed on the obtained items, and the system automatically selected 5 clusters (the number of clusters) to be initialized. The iteration was completed until the cluster center has not changed. Logistic regression analysis was used to analyze the correlation between each syndrome and related factors. **Results** The 91 symptoms and signs obtained were clustered by K-means. Symptoms and signs with frequency > 30% were impatience and irritability, forgetful, fatigued, difficulty falling asleep, easily awakened, dreaminess, dry mouth, and anxiety. Finally, 5 TCM syndromes were identified as disease and syndrome-free (190 cases, 29.23%), spleen and kidney deficiency (129 cases, 19.85%), liver depression and spleen deficiency (128 cases, 19.69%), and liver and kidney deficiency (104 cases, 16%), and heart and kidney imbalance (99 cases, 15.23%). Logistic regression analysis showed that body mass index (BMI) was positively correlated with liver and kidney deficiency and negatively correlated with heart and kidney imbalance. Progesterone receptor (PR) expression was negatively correlated with liver and kidney deficiency. Human epidermal growth receptor 2 (Her2) was positively correlated with deficiency of liver and kidney, deficiency of spleen and kidney. Endocrine treatment was positively correlated with deficiency of liver and kidney. Expression of estrogen receptor (ER) was positively correlated with heart and kidney imbalance. Age was negatively correlated with liver depression and spleen deficiency, disease and syndrome free, and positively correlated with deficiency of spleen and kidney. The course of disease was positively correlated with disease and syndrome free ($P < 0.05$). **Conclusions** The TCM syndromes of convalescent breast cancer are mainly disease and syndrome free, spleen-kidney deficiency, liver depression and spleen deficiency, liver kidney deficiency, heart kidney imbalance. BMI, age, disease course, endocrine treatment and expression of Her2, ER and PR has a certain influence on the formation of syndromes.

Keywords breast cancer; convalescence; traditional Chinese medicine syndromes; cluster analysis; cross-sectional study

(收稿日期: 2017-12-18; 修回日期: 2018-02-24)

编辑: 邓 媛