

乳腺癌中医临床表型量表的初步研制

孙烨¹, 李朋娟², 刘昉^{3*}, 叶峰¹, 潘婷³, 蔡云¹, 何群英¹, 王锐¹

(1. 西安交通大学第一附属医院, 陕西省西安市雁塔西路 277 号, 710061; 2. 陕西省渭南市中心医院; 3. 西安交通大学医院)

摘要 采用内容分析法提取乳腺癌中医证候相关要素条目 (不包括舌脉), 与中医体质量表、中医舌脉采集表合并, 形成乳腺癌临床宏观特征条目, 再以之与乳腺癌临床免疫组化指标、肿瘤标志物等基本临床资料进行合并, 剔除重复条目, 建立乳腺癌中医临床表型量表初稿。最后通过临床调查, 采用离散趋势、相关系数、克朗巴赫系数和频数分布等方法对量表的条目进行再次筛选, 形成乳腺癌中医临床表型初量表。研制出包含生理领域、心理领域、社会领域、疾病特有领域和中医特异性领域 5 个领域, 分疼痛与不适、体质易感倾向、心理、社会、疾病特有、中医特异 6 个方面, 共 56 个条目的乳腺癌中医临床表型量表。

关键词 乳腺癌; 量表; 条目; 中医临床表型

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一, 且位居女性疾病死亡率的第一位^[1]。由于患者个体的特殊性 & 乳腺癌肿瘤的高度分子异质性, 不同的分子亚型、病理类型及激素受体状态的乳腺癌患者的临床疗效与预后也存在差异^[2-3]。但是目前对乳腺癌治疗方案的选择及对乳腺癌的复发、转移、预后的预测多是根据病理类型、免疫组化指标、分子标志物、基因表达等微观指标来选择和预测, 仅仅考虑到“病”的因素, 而较少考虑到乳腺癌患者的症状、体质等宏观因素。中医学认为, 个体体质的特殊性往往会导致对某些致病因子的易感性及疾病的倾向性不同^[4]。本研究旨在研制包含“病-证-体质”三方面能较全面涵盖乳腺癌宏观与微观临床特征的中医临床表型量表, 从而为探讨乳腺癌个体特征与疾病发生、发展、转归及疗效的关系, 结合中医体质学“因人制宜”地定制个性化治疗方案提供研究基础。

1 研究人员组成

参考国内外量表发展模式及医药领域量表研制与应用指南^[5], 设立核心组和议题组, 由西安交通大学第一附属医院、西安交通大学医学院的中医临床专家、肿瘤临床专家、统计学工作者组成的 7 人核心组和 6 人议题组, 每个组均包含高级、中

级、初级职称成员, 从而保证人员分布的均衡性。核心组负责具体的研究设计与实施工作; 议题组由统计学家、医生组成。数据统计分析咨询统计学工作者。有关医古文方面的内容, 咨询北京中医药大学医古文专家王育林教授。临床调查人员均为西安交通大学第一附属医院的临床医师、临床医学专业研究生, 具有一定的中医基础理论知识, 均取得中医医师资格证。

2 乳腺癌中医临床表型量表的确定

“乳腺癌中医临床表型量表”是我们结合了现代医学对乳腺癌肿瘤的相关特征信息的认知 (其中包含了与乳腺癌相关的危险因素、与乳腺癌化疗的疗效及不良反应相关的免疫标志物等) 以及中医学对该疾病证候和体质的辨识结果, 从“病-证-体质”三方面对乳腺癌患者个体临床特征的综合概括, 是宏观-微观辨证的结果。

2.1 建立条目池

2.1.1 条目池的产生及条目的优化、筛选 检索及查阅馆藏书籍及网络数据库, 包括中国生物医学文献数据库 (CBMdisc)、中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台、CALIS 高校学位论文、中文科技期刊数据库、维普中文期刊全文数据库、中国专利信息检索系统、中国知识产权局中国专利数据库、中华医学会数字化期刊、中国科技论文在线等, 以及西安交通大学图书馆的馆藏书籍中有关乳腺癌、乳岩的专著、医案、医史、古籍, 查阅时间

基金项目: 国家自然科学基金 (81202672)

* 通讯作者: liuyi. jiaotong@163.com, 18991232576

范围为 1958 年至 2012 年 2 月。提取出乳腺癌中医证候相关要素条目（不包括舌脉），并与中医体质量表、乳腺癌临床信息资料（一般情况、临床症状、体征、肿瘤标志物及免疫组化指标）以及中医舌脉采集表进行合并，剔除重复的条目，初步提取出 136 个条目。这些条目覆盖了生理领域、心理领域、社会领域、疾病特有领域和中医特异性领域 5 个领域，分疼痛与不适、体质易感倾向、心理、社会、疾病特有、中医特异 6 个方面。

2.1.2 确定条目的形式及备选答案 条目采用李克特（Likert）5 级评定法^[8]，分没有、偶尔有、有时有、经常有、一直有 5 个等级。不能用上述方法进行量化的内容（如中医“舌、脉”，肿瘤家族史，生物标志物等）采用二值化处理，即分“无或阴性”“有或阳性”两个等级，为了和症状条目的计分相呼应，使后续的量表条目赋权和积分处理更加合理，分别计 1 分和 3 分^[9]。

2.2 形成量表初稿

确定量表的格式，设立卷首语、填表说明，申明调查完全属于医学研究用，获得患者知情同意，制成量表。此调查量表包含两方面内容：第一部分，患者根据自己的实际情况如实选择或填写；第二部分，由临床医生（调查员）根据患者的实际检查结果填写。

3 初量表的临床预调查

3.1 病例的纳入及排除标准

纳入经病理确诊为乳腺癌且临床研究前尚未进行任何内科干预治疗（如新辅助放疗、化疗）者；KPS 评分^[8] ≥ 60 分；无严重心、脑、肝、肾疾患及精神类疾病；能自主回答问卷；签署知情同意书者。排除数据不全，影响统计者。

3.2 预调查及条目筛选

选取 2012 年 4 月至 2012 年 12 月西安交通大学第一附属医院普外科，肿瘤内、外科以及胸外科的乳腺癌住院患者 30 例，进行小范围的预调查，根据调查结果进行不便量化条目的筛选。采用 SPSS18.0 软件对数据进行统计学分析。

3.2.1 对症状条目的筛选 1) 离散趋势法^[10]：经过分析本量表的计分值成正态分布，可直接用标准差来反映离散趋势，删除标准差 < 0.7 的条目；2) 相关系数法^[11]：保留相关系数大的条目，剔除相关系数小于 0.4 的条目；3) 克隆巴赫 α 系数法^[12]：计算某一方面总的克隆巴赫 α 系数，然后

与去掉其中任一条目后的克隆巴赫 α 系数进行比较，如果某条目去掉后克隆巴赫 α 系数有较大上升，则说明该条目的存在有降低该方面内部一致性的作用，应该去掉，反之则保留；4) 频数分布法^[11]：若一个条目的 5 个答案中任意两个答案出现的频率之和 $< 5\%$ ，则该条目删除。保留 3 种及以上方法均选中的条目，成为最终正式量表的症状条目。

3.2.2 对不便量化条目的筛选 采用频数分布法^[12-13]：1) 选取乳腺癌相关危险因素及体征、舌脉出现频率较高的条目纳入量表；2) 选取阳性有效百分比 $> 50\%$ 的免疫组化指标纳入量表。

3.3 初量表的制定

3.3.1 宏观指标选取 即乳腺癌患者的临床证候、中医体质及中医舌脉的要素条目的筛选。根据条目筛选结果共提取 104 个要素条目，在条目取舍及合并中，议题小组对某些症状进行合并，如“恶心”“呕吐”本为两个要素条目，但考虑到临床中二者常常伴随出现，故合并为一条，即“恶心，甚者呕吐”。在同中医体质量表合并的过程中，由于乳腺癌患者中特禀体质所占比例相当少^[14]，故合并量表条目的范围不包含特禀质的条目。条目意思相近的合并，并对其中的术语进行通俗化处理。如中医体质量表原文条目“您感觉到闷闷不乐，情绪低沉吗？”和要素中的“情志抑郁”意思相近，可合并为一条，即“您容易精神抑郁，感到闷闷不乐、情绪低沉吗？”舌脉的选取参照《中医诊断学》^[15]中的舌脉部分，制定成“乳腺癌中医舌脉采集表”，通过专家小组讨论，舍弃临床少见脉象。症状条目采用离散趋势、克隆巴赫系数、相关系数、频数分布等方法进行筛选。乳腺癌相关危险因素、体征、舌脉部分采用频数分布法，选取出现次数多的条目纳入量表。

3.3.2 微观生物学指标选取 选取的免疫组化指标如雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）、人表皮生长因子受体 2（HER-2）、P53 基因、Ki-67 蛋白、增殖细胞抗原（PCNA）、癌胚抗原（CEA）、糖类抗原 15-3（CA15-3）等，已有研究表明有助于治疗方式的选择^[16]、判断疗效及预后^[17]，且都是临床比较常用且比较容易检测的。我们在对条目筛选时，由于 HER-2、CEA、CA15-3、P53 的有效阳性率均较低，故未纳入乳腺癌中医临床表型初量表。

表 1 乳腺癌中医临床表型初量表条目

领域	方面	条目
生理领域	疼痛与不适	1. 您容易忘事（健忘）吗？2. 您容易气短（呼吸短促，接不上气），或活动后加重，甚则气喘，呼吸困难吗？3. 您容易心慌，或活动后加重吗？4. 您容易头晕或站起来眩晕吗？5. 您的胃腕部、背部、腰膝部怕冷吗？6. 您感觉身体、脸上发热吗？7. 您感到口干咽燥，总想喝水吗？8. 您感到身体沉重不轻松或不爽快，而且没有力气吗？9. 您平时咳嗽痰多吗？10. 您有眼睛干涩的感觉吗？11. 您有眼睛发花，看不清东西的感觉吗？12. 您有腰膝酸软或腰背酸痛的感觉吗？13. 您的全身或身体某部位有肿胀不适感吗？14. 您感到口苦或者口里有异味吗？15. 您有没胃口，不想吃东西，甚至厌食的情况吗？16. 您的小便量多，颜色淡或夜尿多吗？
	体质易感倾向	17. 您的腹部肥满松软吗？18. 您比一般人容易患感冒吗？19. 您感到怕冷、衣服比别人穿的多，喜欢吃热的东西吗？20. 您白天不活动或稍一活动就容易出虚汗吗？21. 您平时有突然一阵阵发热，出汗的感觉吗？
心理领域	心理	22. 您喜欢安静，懒得说话吗？23. 您容易感到闷闷不乐或情绪低沉吗？24. 您多愁善感、感情脆弱吗？25. 您无缘无故叹气吗？
社会领域	社会	26. 您比一般人受不了寒凉（冬天冷和夏天空调）吗？27. 您能很快适应自然环境和社会环境的变化吗？
疾病特有领域	疾病特有	28. 婚姻史；29. 生育史；30. 哺乳史；31. 绝经史；32. 乳房部有肿块，无疼痛感；33. 腋下触及无痛性肿大淋巴结；34. 乳头凹陷；35. 皮肤橘皮样变；36. 皮肤酒窝征；37. ER；38. PR；39. Ki-67；40. PCNA
中医特异性领域	中医特异	41. 淡红舌；42. 嫩舌；43. 胖舌；44. 齿痕舌；45. 薄苔；46. 腻苔；47. 剥脱苔；48. 全苔；49. 真苔；50. 白苔；51. 黄苔；52. 沉脉；53. 数脉；54. 细脉；55. 滑脉；56. 弦脉

3.3.3 条目归类 根据调查所形成的条目池，将量表分为生理领域、心理领域、社会领域、疾病特有领域、中医特异性领域五部分，并将其中的生理领域划分为 5 个方面，包括精神与形色、疼痛与不适、饮食与二便、体质易感倾向、经带。通过临床预调查，进行症状条目的筛选，我们发现精神与形色、饮食与二便、经带方面的多数条目由于敏感性、代表性和独立性不强，频数分布不集中，与其他条目缺乏一致性，所以将这些条目删除，以此来使量表所选条目更具有敏感性、代表性和独立性，各条目间的一致性也较强。由于剩余的条目过少或全部删除，故将其合并到了其他的方面。

通过预调查结果，条目筛选后最终量表包含生理领域、心理领域、社会领域、疾病特有领域和中医特异性领域 5 个领域，分疼痛与不适、体质易感倾向、心理、社会、疾病特有、中医特异 6 个方面，共 56 个条目，具体见表 1。

4 小结

美国《NCCN 乳腺癌临床实践指南》中明确指出：注重乳腺癌治疗中个体化治疗方案的选择^[18]。在对乳腺癌患者进行治疗时，应根据循证医学理论，综合考虑患者多方面因素，在个体化的基础上制定合理的综合治疗方案，在保证生存率的同时提高患者生活质量。因此有必要探寻较为客观全面准确的乳腺癌患者的个体临床特征，以期据此制定个体化的治疗方案，从而提高疗效。中医学中无“乳腺癌”病名，且对乳腺癌肿瘤的相关特征信息

如肿瘤家族遗传史、肿瘤生物学特性（包括来自活检标本的病理及生物标志物检测信息）等均研究不足。而“证”是在明显的特定的致病因子作用下短暂形成的临床综合症状，仅仅从“证”角度出发，难以避免“无法全面认知所有与化疗风险相关的危险因素”的局限。目前中医体质学中作为基本概念的体质的“内涵”未能界定，竟有“正常质”的概念，体质分型尚无公认的统一标准，其分型多从临床角度入手，过于凸显出临床特征^[19]。既往研究表明，目前中医体质量表的判断标准暂无法界定多重体质混杂人群的体质类型，且使用该量表对患者人群及乳腺癌患者调查均出现平和质所占比例过高的现象^[20-21]。而平和质比例过高与乳腺癌的中医病因病机理论难以联系起来，且中医体质量表是基于一般人群的调查，可能对于疾病发生发展的一些特殊规律性因素无法给予充分辨识，因此“中医体质”并不包括全面预测乳腺癌化疗不良反应的危险因素。因此需要将中医“证-体质”概念与现代医学对乳腺癌肿瘤的相关特征信息结合起来。

本量表研制过程中，我们对进入量表的条目反复讨论，条目池涵盖了乳腺癌相关中医证候、中医体质量表条目及乳腺癌临床信息资料（一般情况、临床症状、体征、肿瘤标志物及免疫组化指标）以及中医舌脉条目，从而使乳腺癌中医临床表型量表条目能够全面涵盖乳腺癌患者个体临床特征，为后续基于乳腺癌患者临床特征，全面探寻与乳腺癌化疗敏感、不良反应的发生、肿瘤复发转移等相关

的危险因素的筛选提供基础,也为具有某一类特定特征乳腺癌的患者寻找更为特异性的基因表达提供研究基础。在中医特异性领域方面,采集时间、地点以及主观因素,对筛选出的舌脉条目可能存在一定的影响。为更加完善本研究,后期应扩大样本量,扩大病例来源范围,进一步对量表进行考评、完善与修订,以期乳腺癌患者提供一种客观、全面、普适的评价工具。

参考文献

- [1] 成广存,孙雪青,周晓明,等. 肿瘤微环境在乳腺癌发展和治疗方面的作用 [J]. 外科理论与实践,2011,16(1): 85-88.
- [2] 王静,谷华伟,洪永贵. 不同分子亚型的晚期乳腺癌化疗探析 [J]. 中国医药指南,2013,35(1): 428-429.
- [3] 袁中玉,王树森,高岩,等. 305 例三阴乳腺癌患者的临床特征及预后因素分析 [J]. 癌症,2008,27(6): 561-565.
- [4] 王济,王琦. 中医体质研究与 4P 医学的实施 [J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(5): 693-695.
- [5] 方积乾,陆盈. 现代医学统计学 [M]. 北京: 人民卫生出版社,2002: 120-124.
- [6] Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group [J]. Psychol Med, 1998,28(3): 551-558.
- [7] 孟凡波,杨传华,齐冬梅,等. 高血压病肝阳上亢证诊断量表条目筛选的研制 [J]. 南京中医药大学学报,2012,28(3): 225-228.
- [8] 陈灏珠,林果为. 实用内科学 [M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社,2009: 172.
- [9] 郝元涛,孙希凤,方积乾,等. 量表条目筛选的统计学方法研究 [J]. 中国卫生统计,2004,21(4): 209-211.
- [10] 乐敏,黄杏,高月求. 慢性乙型肝炎脾虚证候量表研制初探 [J]. 上海中医药杂志,2008,42(3): 6-9.
- [11] ANON. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties [J]. Soc Sci Med, 1998,46(12): 1569-1585.
- [12] 米杰,张法,赵平,等. 泌尿内科疾病脾肾气虚证量表条目的初步筛选 [J]. 山东中医药大学学报,2007,31(4): 270-273.
- [13] 孙希凤,郝元涛,方积乾. 老年人生存质量量表条目的初步筛选 [J]. 中国心理卫生杂志,2004,18(7): 454-457.
- [14] 张莉,田欢,莫婷,等. 乳腺癌患者中医体质临床研究 [J]. 世界中医药,2012,7(4): 297-299.
- [15] 朱文锋. 中医诊断学 [M]. 北京: 中国中医药出版社,2005: 70-129.
- [16] 李惠,孙怡,王露,等. 21 基因检测对乳腺癌预测和预后的意义 [J]. 现代肿瘤医学,2013,21(10): 2379-2382.
- [17] 白晓蓉,杨碎胜. Ki-67 与乳腺癌基因分型在 TEC 方案新辅助化疗中的预测作用 [J]. 中国社区医师(医学专业),2011,13(34): 225-226.
- [18] 徐兵河. 2009 年《NCCN 乳腺癌临床实践指南》(中国版) 重点内容解读 [J]. 中华乳腺病杂志(电子版),2009,3(4): 375-380.
- [19] 王丽娟. 中医体质学的研究进展 [J]. 中国民间疗法,2012,20(5): 79-80.
- [20] 张翠英,石鹤峰,李淑敏,等. 河南省中医体质类型流行病学 2133 例调查分析 [J]. 中医研究,2008,21(6): 32-35.
- [21] 雷叶雁. 乳腺癌高危因素与中医体质类型的相关性研究 [J]. 广州: 广州中医药大学,2008.

Initial Development of Scale for Mammary Cancer Chinese Medicine Clinical Phenotype

SUN Ye¹, LI Pengjuan², LIU Yi¹, YE Feng¹, PAN Ting³, CAI Yun¹, HE Qunying¹, WANG Rui¹

(1. The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061; 2. Weinan Central Hospital; 3. Xi'an Jiaotong University Hospital)

ABSTRACT By the method of content analysis, this article extracts element items related to mammary cancer Chinese medicine syndrome (without tongue and pulse). Combines them with Chinese medicine constitution scale and Chinese medicine tongue and pulse collection scale to form a mammary cancer clinical macro feature items. In addition, the article combined these items with basic clinical data, such as mammary cancer clinical immunohistochemical indexes, tumor markers, eliminated duplicated items and built the first draft of scale for mammary cancer Chinese medicine clinical phenotype. At last, according to clinical research, the article rescreened the items of the scale adopting the methods of tendency of dispersion, correlation coefficient, Cronbach α , frequency distribution, etc. Thus the 56-item initial scale for mammary cancer Chinese medicine clinical phenotype was formed, which consists of five fields including physiology, psychology, society, disease characteristic and Chinese medicine specificity, and 6 aspects including pain and discomfort, physical predisposition, psychology, society, disease characteristic and Chinese medicine specificity.

Keywords mammary cancer; scale; item; Chinese medicine clinical phenotype

(收稿日期: 2015-06-16; 修回日期: 2015-09-21)

编辑: 邓 媛