

• 综 述 •

肺癌中医辨证分型的物质基础研究概况

黄敏娜* 贾英杰 孙一予 李小江

(天津中医药大学第一附属医院肿瘤科, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193)

* 通讯作者: huangminna_1114@163.com, (022)27432431

[摘 要] 在总结临床观察和基础研究后, 对目前肺癌中医证型本质的研究现状进行了综述。认为明确肺癌的主要病机和发生发展规律, 在此基础上制定并应用统一的证候分类标准, 反映肺癌的本质特征, 突出中医肺癌诊疗体系, 对于进一步提高中医药对肺癌疗效是有益的。

[关键词] 肺癌; 中医辨证; 物质基础; 综述

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其生物学行为个体差异较大, 患者临床疗效和预后不尽相同, 故规范化和个体化是其治疗原则, 在治疗前根据临床表现预测个体化肿瘤的生物学行为以决定不同的治疗方案恰恰是中医辨证论治的优势所在。因而对肺癌中医证型进行标准化研究, 在大量临床观察与基础研究中探讨和研究肺癌证的本质, 以期从这一角度取得对肺癌治疗质的突破, 成为肺癌中医临床与基础研究的关键所在。

1 辨证分型的多样性

对于肺癌的辨证分型, 目前国内尚无统一意见, 不同的分型在治疗效果和预后上也不尽相同。中医将肺癌看作是全身性疾病的一个局部表现, 治疗应从整体出发, 调节人体机能, 通过辨证论治以治癌, 通过辨证分型治疗有利于探索诊治规律及疗效分析。如冯月娟等^[1]将肺癌分为阴虚毒热、痰湿蕴肺、气滞血瘀和气阴两虚 4 型。刘嘉湘^[2]分为阴虚内热、气阴两虚、脾虚痰湿、气滞血瘀及阴阳两虚 5 型。马纯政等^[3]采用复合证型将肺癌分为痰湿蕴结、肺

脾气虚; 气阴两虚, 痰瘀内蕴; 阴阳两虚, 痰浊结聚; 阴虚热结, 气滞血瘀。马科等^[4]对 310 例原发性支气管肺癌患者采用聚类分析和主成分分析统计方法, 将所得的原发性支气管肺癌患者辨证分型初始模型结合各证型主成分症状载荷分布表, 制定证型命名量表, 并向 15 位名老中医及专家进行问卷调查。对回收资料经过频数分析, 初步建立了原发性支气管肺癌中医证型诊断标准, 证型如下: 痰湿蕴肺肺失宣降证、肺阴亏虚阴虚内热证、气血亏虚阴阳失衡证、肾阳虚衰肾不纳气证、肺脾气虚运化失司证。尽管目前肺癌的中医证型较为复杂, 并无统一的标准, 但综合分析还是存在一定共性的, 不外乎正虚虚损和邪毒内积两个方面, 虚证以气虚、气阴两虚、阴虚、阴阳两虚为主, 实证则以气滞、痰浊、瘀血、热毒多见, 临床多为本虚标实, 虚实错杂。

2 辨证分型的物质基础

2.1 证型的本质可能与蛋白质和多肽有关

关于肺癌证型的分子生物学本质是近几年研究的一个热点。申维玺等^[5]根据分子生物学等现代医

穴位皮肤上, 一点即起。再取角孙穴向前约 0.1 寸处, 如法灸 1 壮。腮痛立止, 嘱其明日再来开中药煎服。第 2 天其母来告: 患儿昨晚未疼痛, 今晨腮肿全消。遂不用服药而愈。

例 2: 张某, 男, 48 岁。患者发病前 2 日吃西瓜较多, 又频饮凉水, 夜卧着凉。发病前一日上午即感膈间及腕部冷胀不舒, 继则呃呃连声, 昼夜不停, 直到就诊当日下午, 经服药 6 次及指压内关穴均未效。

诊见: 呃声频频沉缓有力, 精神困倦, 小便清长, 大便溏薄, 舌苔白润, 脉迟缓。因其身体素健, 得之食冷贪凉, 膈间之气不利, 引动胃气上冲喉间。诊断: 呃逆(膈肌痉挛)。治疗: 温化降逆。取呃逆穴(乳头中央, 锁骨中线直下第 7~8 肋间)左右各灸 1 壮, 呃逆即止, 膈腕随舒。

(收稿日期: 2011-04-19; 修回日期: 2011-05-31)

[编辑: 洪 涛]

学理论,认为中医的证是机体在致病因素的损害作用下,某些组织细胞基因表达调控失常,诱生性表达产生了一些蛋白质和肽(如细胞因子等),组织中这些蛋白质和肽的含量及其生物学活性相对或绝对升高,破坏了细胞因子网络调节系统的自稳态平衡,导致神经-内分泌系统也随之发生相应的改变,在体内产生一系列连级病理生化反应,从而引起肿瘤患者证的变化。提出肺癌阴虚证的本质可能是 IL-1、TNF 等细胞因子的假说。为验证这一假说,申维玺等^[6]通过对 51 例肺癌手术患者组织标本进行免疫组化方法的测定,发现肺癌细胞内 TNF α 与肺阴虚证有关,肺癌阴虚组病例肺癌细胞中 TNF α 染色水平高于肺癌无阴虚组。申维玺等^[7]还以 21 例肺癌手术后肺组织标本为材料,用 RT-PCR 为实验方法,初步观察了肺癌患者肺组织中 IL-1 α 、IL-1、IL-1R α 基因 mRNA 表达与阴虚证之间的关系。结果表明,肺癌阴虚组肺组织 IL-1 基因 mRNA 表达水平有高于肺癌无阴虚组的趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$);肺癌阴虚组肺组织 IL-1/IL-1R α 基因 mRNA 表达水平比值高于肺癌无阴虚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。以上实验结果可以初步验证肺癌阴虚证本质的假说。从这一点推理,肺癌的其他证型,也可能与某些蛋白质和多肽的异常表达相关。

2.2 证型与免疫学指标

证本质的研究一直是中医研究的热点问题,在中医证本质的研究中,大量免疫学指标被采用。房才龙等^[8]用直接葡萄球菌蛋白 A 菌体花环法及放射免疫法检测了 56 例肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群的值,结果显示,肺癌患者总 T 淋巴细胞、辅助 T 淋巴细胞亚群以及辅助 T 淋巴细胞亚群与抑制 T 淋巴细胞亚群比值低于健康人($P<0.05$),抑制 T 淋巴细胞亚群高于健康人($P<0.05$),4 种指标在阴虚内热型、气滞血瘀型、痰湿阻肺型、气阴两虚型患者依次为减低、减低、减低、增高。马科等^[9]检测了 93 例肺癌患者的免疫指标,并运用方差分析探讨免疫指标与各证型(痰湿蕴肺失宣降型、肺阴亏虚阴虚内热型、气血亏虚阴阳失衡型、肺脾气虚运化失司型、肾阳虚衰肾不纳气型)之间的相关性。结果痰湿蕴肺失宣降证型中 CD3 偏高($P<0.05$),肺阴亏虚阴虚内热证型中 CD62P 偏低($P<0.05$),肺脾气虚运化失司证型中 IL22、CD3 均偏低($P<0.05$),肾阳虚衰肾不纳气证型中 CD62P 偏高($P<$

0.05),气血亏虚阴阳失衡证型中 CD3 和 CD4 偏低($P<0.05$)。李际强等^[10]则发现,肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞与中医证型具有一定的相关性,实证如气滞血瘀证及痰瘀蕴结证处于邪实正盛期,细胞免疫功能表现为 CD3⁺、CD4⁺ 的值明显高于虚证组。结合上述研究,以上相关指标可作为反映肺癌患者不同证型的参考指标,从而有利于判断病情并指导治疗。

2.3 证型与 EGFR 的表达

童凤军^[11]分析了 54 例手术治疗的肺癌患者的中医证型与表皮生长因子受体的表达差异,发现 EGFR 在正常肺组织中不表达,而在痰湿蕴肺型、气滞血瘀型、阴虚热毒型、气阴两虚型中依次增加,痰湿蕴肺型的 EGFR 表达阳性率 35.29% 和气阴两虚型的 EGFR 表达阳性率 77.78% 与正常黏膜(表达阳性率 0)比较差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步分析,痰湿蕴肺型和气滞血瘀型邪实、正虚相对较轻;阴虚热毒型邪实甚、正虚相对较轻;气阴两虚型正虚最甚,邪实较甚。因此,EGFR 可作为反映肺癌患者正虚邪实病机的较好指标,并且从这个复证的研究来看,阴虚证也许是影响 EGFR 表达的因子之一。

2.4 证型与代谢酶基因

随着分子生物学的发展,人们已经认识到人类基因组的变异,即以点突变、插入、缺失等不同形式表现出的基因多态性是造成个体或群体临床治疗反应等差别的重要原因,可以推测具有遗传特性的中医体质学说与基因多态性可能具有某种程度的关联,并且体质又是证候形成不可或缺的基础^[12-13]。苏婉等^[14]探讨了代谢酶 CYP1A1 基因 Msp I、II e/val 位点和 CYP2E1 基因 Rsa I 位点基因多态性与肺癌中医证候的关联,结果显示,CYP1A1 基因 Msp I 位点基因型及等位基因频率在不同中医证型中的分布差异具有统计学意义($P<0.01$),提示 CYP1A1 基因 Msp I 位点可能与肺癌中医证型有关。其中精气两亏证 CC 基因型和 C 等位基因出现的频率明显高于脾虚痰湿证和痰热内蕴证($P<0.0083$),推测 CC 基因型和 C 等位基因可能与精气两亏证相关联;痰热内蕴证以 CT 基因型为主(50.0%),阴虚内热证以 CC 基因型为主(76.2%),两组差异有统计学意义($P<0.0083$)。其余两个位点基因型和等位基因出现频率在肺癌 4 组证型中分布差异均无统计学意义,提示它们的多态性可能与

肺癌中医证候的形成无关。

2.5 证型与肿瘤标志物

肿瘤标志物被认为是早期肿瘤可能发生的重要信号之一。如何把这一指标和中医的辨证论治相结合并为临床提供思路,许多学者进行了有益的探讨。晏雪生等^[15]采用多项肿瘤标志物蛋白芯片检测系统测 32 例原发性肺癌患者(中医不同证候)和 30 例正常人血清中 12 项肿瘤标志物的血清水平。结果显示,气血瘀滞型、痰湿蕴肺型、热毒炽盛型 CEA 浓度、CA199 和 CA242 的浓度明显高于气阴两虚型($P<0.01$),但热毒炽盛型和气血瘀滞型、痰湿蕴肺型间差异无统计学意义($P>0.05$);气血瘀滞型、痰湿蕴肺型、气阴两虚型 CA125 的浓度明显高于热毒炽盛型($P<0.01$)。朱海龙^[16]将 51 例原发性肺癌患者按中医辨证分型分为肺脾气虚型、肺阴虚型、气阴两虚型、痰湿阻肺型 4 组,用微粒子酶免分析法检测指标,结果表明,痰湿阻肺型患者的 CEA 和 CA199、CA125、CA153 表达水平较高,除 CA153 在各证型间排第 2 外,CEA 和 CA199、CA125 都是各证型间最高的,这也表明,肺癌患者不论虚实之证均见多种肿瘤标志物的升高,但以实证(痰湿阻肺)升高为主,而大多情况下虚证(肺脾气虚、肺阴虚、气阴两虚)的升高幅度显著低于实证。表明正气越虚、邪实越盛时,患者的 CEA、CA199、CA125 和 CA153 表达水平越高。

2.6 证型与细胞因子

多种细胞因子参与晚期肺癌恶病质的发生及发展。梁翠微等^[17]对 38 例晚期肺癌恶病质患者进行中医辨证分型,分析晚期肺癌恶病质血清细胞因子变化与不同中医证型之间的关系。并检测 TNF- α 、IL-1、IL-6 水平。38 例肺癌恶病质患者中,10 例(26.3%)为气虚痰湿型,5 例(13.2%)为阴虚内热型,3 例(7.9%)为气滞血瘀型,20 例(52.6%)为气阴两虚型。与健康对照组比较,气阴两虚型和阴虚内热型 TNF- α 显著增高($P<0.05$),气虚痰湿型和气滞血瘀型 TNF- α 显著减低;气阴两虚型、阴虚内热型、气虚痰湿型 IL-1、IL-6 水平均显著增高。结果表明,肺癌恶病质中医辨证分型以气阴两虚型为主,TNF- α 、IL-1、IL-6 是肺癌恶病质相关因子,TNF- α 、IL-1 与恶病质的阴虚证有关,IL-6 水平可能是反映气虚的一个指标。

2.7 证型与血液流变学

刘翠霞等^[18]研究发现,肺癌患者不同中医证型

间的血液流变学存在差异,血液流变学主要指标异常程度从重至轻,依次为肺脾气虚痰瘀交结型、肺肾阴虚型、气阴两虚型。其中肺脾气虚痰瘀交结型全血还原黏度、血浆比黏度增高及微循环管襻形态、管周渗出等异常改变明显高于气阴两虚型。提示肺脾气虚痰瘀交结型之“瘀血”程度重于单纯虚证。因而认为血液流变学检验可作为临床区别痰瘀交结型与气阴两虚型的客观指标之一。刘永惠等^[19]采用比浊法测定 77 例原发性肺癌患者纤维蛋白原含量,发现肺癌组、转移组较健康对照组纤维蛋白原差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),特别是经中医辨证为血瘀证者,纤维蛋白原含量增高尤其突出,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。该研究结果显示,高纤维蛋白原血症加剧肿瘤血瘀证,而肿瘤血瘀证的实质是血液凝固—纤溶—血小板功能紊乱。

2.8 证型与微量元素

米逸颖等^[20]观察 95 例原发性肺癌患者血清铜、锌、铜/锌比值与中医辨证分型的关系,发现肺癌各证型之间血清铜/锌比值较之血清铜/锌含量更有实用价值,铜/锌比值的高低反映了邪正消长。对铜/锌比值进行动态观察,发现证型由气滞血瘀型转为气血两虚型或阴虚毒热型为病进,铜/锌比值上升;由气血两虚型或阴虚毒热型转变为气滞血瘀型为病退,铜/锌比值下降。故铜/锌比值可作为中医辨证分型转换的参考指标,与中医辨证相结合对判断肺癌的轻重、转归、估计预后、指导中医治疗有临床意义。硒是人类必需的微量元素,硒的缺乏会增加癌的发生率。米逸颖等^[21]通过观察原发性肺癌中医辨证分型与血清硒变化的关系,发现血清硒含量反映了肺癌患者邪正消长,随正虚邪盛程度加重,血清硒含量顺序递减对判断肺癌中医证型的转换有临床意义。

3 小结

3.1 证的物质基础研究存在的问题

许多研究者从不同角度、不同层次发现了与“证”相关的实验室检测指标,认为这些指标既有利于揭示中医“证”的神秘面纱,又有助于中医的临床辨证。但证的物质基础研究并没有得到广泛的认可。赵学军^[22]认为可能存在下列问题:①中医的“证”欠规范。如证名不规范,证的诊断标准不规范等。②科研思路设计不合理。如临床方面缺乏大样本的调查研究,地区性的少量病例代表性差,不同研

究单位、不同仪器设备以及不同的检测试剂可能导致实验室指标有较大差异,可重复性差。动物实验方面,缺少实验动物中医“证”模型的造模方法和科学评价体系。③中医学与现代医学是两种不同的医学体系,二者间有质的区别,以现代医学的个别实验室指标去概括“证”的实质或判别“证”的类型,研究方法的科学性仍值得商榷。

3.2 肺癌辨证分型的物质基础研究亟待深入

辨证论治是肺癌中医治疗的优势所,具有多靶点、全面兼顾和个体化治疗的特点,但在辨证过程中主观性较强,至今还没有统一的全国性肺癌临床辨证分型的规范化指标,各家的辨证分型标准不尽相同,致使有些研究结果不一致。另外,在实验研究方面,还缺乏客观的令人信服的循证医学证据。因此,明确肺癌的主要病机和发生发展规律,在此基础上制定并应用统一的证候分类标准,反映肺癌的本质特征,建立中医特色明显、优势突出的中医肺癌诊疗体系,对于提高肺癌辨证论治的准确性、有效地指导临床及科研以及进一步提高中医药治疗肺癌的疗效无疑是当务之急。此外,还应组织大样本、多中心、随机化的临床实验,只有采用科学、严谨的临床研究设计,提供客观、可靠的临床证据,才能使中医药治疗肺癌的优势得到普遍认可。此外,还应利用前沿生物医学知识,采用先进仪器和实验技术、方法,积极开展肺癌证型客观化、微观化的研究,探索出与肺癌证候具有特异性联系的微观指标。

参考文献

- [1]冯月娟,张建芳,张国良. 112例肺癌中医证型、舌象与病理分型关系探讨[J]. 中国中医急症, 2004, 13(7): 446—447.
- [2]刘嘉湘. 现代中医药应用与研究大系(第14卷)[M]. 上海:上海中医药大学出版社, 1996: 130.
- [3]马纯政,牛喜伟. 中医辨证治疗晚期非小细胞肺癌 62例[J]. 中医杂志, 2003, 44(8): 608.
- [4]马科,马玲,施志明. 原发性支气管肺癌中医证型规范化研究[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(4): 421—422.
- [5]申维玺,孙燕. 论中医证的化学本质是蛋白质和肽及证本质的分子标准[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(11): 696—698.
- [6]申维玺,孙燕,张叔人. 肺癌细胞 IL-1 β 、TNF α 、IFN- γ 与肺癌阴虚证相关的免疫组化研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(12): 28—31.
- [7]申维玺,孙燕,张叔人. IL-1 β 、IL-1 α 基因 mRNA 表达与肺癌阴虚证的研究[J]. 医学研究通讯, 2000, 29(8): 5—7.

- [8]房才龙,宗文九,范国荣,等. 肺癌患者辨证分型与外周血 T 淋巴细胞亚群和癌胚抗原的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(7): 405—407.
- [9]马科,马立凤,施志明. 原发性支气管肺癌中医证型与免疫指标、细胞因子的相关性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(1): 64—67.
- [10]李际强,徐凯,罗翌,等. 肺癌患者中医证候分型与 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的相关性研究[J]. 江西中医学院学报, 2007, 19(4): 36—38.
- [11]童凤军. 肺癌患者不同证型表皮生长因子受体表达的研究[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(8): 446—447.
- [12]潘明,陈琼. 中医体质、病证研究与代谢组学[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(6): 53—56.
- [13]吴承玉,李向荣. 中医体质与辨证论治的相关性研究[J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(1): 1—3.
- [14]苏婉,徐振晔,王中奇,等. 肺癌中医证候与代谢酶基因 CYP1A1、CYP2E1 多态性的关联研究[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(5): 29—32.
- [15]晏雪生,李瀚民,彭亚琴. 肺癌肿瘤标记物与中医辨证分型的相关性研究[J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(9): 11—12.
- [16]朱海龙,梁淑慧,刘志辉,等. 原发性肺癌患者辨证分型与癌胚抗原及糖链抗原的关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(24): 3736—3737.
- [17]梁翠微,杨兵,杜均祥,等. 晚期肺癌恶病质中医辨证分型及细胞因子变化[J]. 安徽中医学院学报, 2010, 29(6): 33—35.
- [18]刘翠霞,包力,乔惠珑,等. 肺癌辨证分型与血液流变学及甲襞微循环改变的关系探讨[J]. 辽宁中医杂志, 1994, 21(6): 252—253.
- [19]刘永惠,杨晓峰,周冬枝,等. 肿瘤血瘀证实质及活血化瘀治则的研究. 河北中医, 2002, 24(4): 252—254.
- [20]米逸颖,周美珍,薛耀,等. 肺癌中医辨证分型与血清铜、锌关系探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(3): 154—156.
- [21]米逸颖,胡亚军,周美珍,等. 肺癌中医辨证分型与血清硒关系探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(11): 658—660.
- [22]赵学军,李任先,郎建英. “证”的研究思路[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(6): 104.

(收稿日期:2011-03-21;修回日期:2011-08-15)

[编辑:李巍]

更正:本刊 2012 年第 1 期 41 页倒数第 2 栏“七叶一枝药”应为“七叶一枝花”,并向读者致以歉意。

本刊编辑部