

1102 例乳腺癌巩固期证候分布规律临床研究

郭莉¹ 林旋龄² 刘鹏熙¹ 陈前军¹ 司徒红林¹ 关若丹¹ 王心安¹ 官怀¹ 指导:林毅¹

(1 广东省中医院乳腺科, 广州, 510120; 2 广东省中医院芳村分院, 广州, 510120)

摘要 目的:探讨乳腺癌巩固期证候分布规律,并确立证型的主要四诊信息,为建立乳腺癌术后巩固期患者的辨证分型标准奠定基础。方法:对 2009 年 6 月至 2012 年 6 月于广东省中医院乳腺科门诊乳腺癌巩固期患者进行问卷调查,运用聚类分析法和“频数归一化”研究。结果:经专家确认,聚 4 类比较符合临床实际,分别是脾肾两虚证(占 34.8%)、肾虚血瘀证(占 27.9%)、肝肾阴虚证(占 4.7%)、有病无证型(占 32.5%)。结论:经过临床流行病学的统计分析方法确立了乳腺癌巩固期的辨证分型及证候指标,为该期患者的辨证论治提供理论依据。

关键词 乳腺癌;中医证型;聚类分析

Clinical Study on Syndrome Differentiation Patterns in 1102 Patients of Breast Cancer in Consolidate Period

Guo Li, Lin Xuanling, Liu Pengxi, Chen Qianjun, Situ Honglin, Guan Ruodan, Wang Yi'an, Guan Huai, Dai Yan, Lin Yi
(Guangdong Province Hospital of TCM, Guangzhou 510120, China)

Abstract Objective: To explore the syndrome differentiation patterns of breast cancer, identify the main four diagnostic method information of the syndrome types, and establish foundation for setting up standards for syndrome differentiation types of consolidate period in patients with breast cancer after surgeries. **Methods:** Questionnaires were given to 1102 patients admitted to breast department of Guangdong province Hospital of TCM from June 2009 to June 2012 who were on the consolidate period of breast cancer. Methods of category analysis and frequency normalization were used. **Results:** Four patterns were concluded to be clinically practical by the confirmation of experts, including spleen-kidney deficiency pattern (34.8%), kidney deficiency with blood stasis pattern (27.9%), deficiency of liver - kidney yin pattern (4.7%) and disease without syndrome pattern (32.5%). **Conclusion:** epidemiology investigation and statistical analysis are used to establish the syndrome differentiation patterns and indexes for consolidate period of breast cancer, which provides theoretical evidence for treating patients in this phase.

Key Words Breast cancer; Syndrome differentiation patterns; Clustering analysis

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.07.014

乳腺癌在世界范围内已成为威胁女性生命和健康最常见的恶性肿瘤。全球每年新确诊的癌症中有 1/10 是女性乳腺癌,每年约有 120 万女性患乳腺癌,50 万人死于该病,该病在女性癌症病死率中居首位^[1]。我国虽然仍是乳腺癌的低发地区,但近年来其发病率的上升速度高于西方国家,尤其是沪京津和沿海地区是我国妇女乳腺癌的高发地区^[2],防治任务十分艰巨。长期的临床实践证实中医药对乳腺癌的治疗可改善患者的临床症状,提高生存质量,调节和提高机体抗病能力。中医学证候的诊断判断标准的研究与制订,是指导临证医师进行辨证论治的重要方法,是开展病证临床研究实验研究的重要依据^[3],但因乳腺癌病程长,病情复杂,长期以来证型繁杂、标准不一的混乱状况依然存在^[4]。因此,通过对中医证候的规范化研究,建立和统一较完善的证候诊断标准已成为中医学术发展的一个必然趋势^[5]。加强乳腺癌中医证候的规范化研

究,对指导中医药对该病的预防和治疗、科学地评价中医药对该病的治疗效果有重要作用,并为病证结合的深层次研究提供客观依据。本研究通过临床 1102 例乳腺癌患者巩固期的症状进行统计学聚类分析、“频数归一化”研究,试图为进一步制定符合乳腺癌临床实际的相关诊疗标准提供依据。所谓巩固期是指乳腺癌患者术后放化疗均结束 1 月后的 5 年期间或 5 年内出现复发转移之前的一段时间。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 6 月至 2012 年 6 月广东省中医院乳腺专科就诊的门诊巩固期患者。巩固期证候研究共纳入符合要求病例 1 102 例,均为女性,年龄最大 83 岁,最小 27 岁,平均 50.59 岁;导管内癌 46 例,占 4.2%,浸润性导管癌 880 例,占 79.9%,髓样癌 10 例,占 0.9%,黏液癌 30 例,占 2.7%,其他 80 例,占 7.3%。

表 1 乳腺癌巩固期聚四类证候四诊信息与权重表

I 类	权重	II 类	权重	III 类	权重	IV 类	权重
月经期正常	5	月经期正常	6	月经周期正常	3	手足麻木	2
白带正常	5	白带正常	6	月经期正常	3	体倦乏力	2
月经周期正常	5	月经量正常	6	易醒	2	口干	2
月经量正常	5	月经周期正常	6	白带正常	2	易醒	2
舌体正常	4	舌体正常	4	健忘	2	腰膝酸痛	2
舌下脉络正常	4	脉正常	4	腰膝酸痛	2	头身困重	2
自汗	3	舌下脉络正常	4	月经量正常	2	健忘	2
烦躁易怒	3	脉细	3	舌质淡	2	烦躁易怒	2
面色萎黄	3	舌苔薄	3	术口麻木	2	术口麻木	2
脉细	2	舌质淡	3	脉细	2	咽干	2
患侧上肢麻木	2	脉弦	2	舌苔薄	2	患侧上肢麻木	2
腰膝酸痛	2	患侧上肢麻木	2	患侧上肢麻木	2	月经周期正常	2
潮热	2	舌苔黄	2	多梦	2	肢冷	2
舌苔薄	2	腰膝酸痛	2	体倦乏力	2	头晕目眩	2
舌质淡	2	烦躁易怒	2	烦躁易怒	2	胸闷	2
体倦乏力	2			潮热	2	术口疼痛:	2
健忘	2			舌下脉络正常	2	多梦	2
脉弦	2			性欲减退	2	潮热	2
				口干	2	失眠	1
				失眠	2	咽喉肿痛	1
				舌质红	2	耳鸣(如虫鸣)	1
				经色暗红	1	性欲减退	1
				舌下脉络青紫	1	舌苔白	1
				舌质暗	1	抑郁喜叹息	1
						脉细	1
						舌质暗	1
						五心烦热	1
						舌苔薄	1
						舌质淡	1
						口腔溃疡	1

1.2 纳入标准 1)女性,病理确诊的乳腺癌患者;2)门诊复诊处于乳腺癌术后巩固期患者;3)知情同意参加本次调查。

1.3 排除标准 1)精神病患者,过敏体质者;2)合并有需要治疗的原发疾病如糖尿病、心血管、脑血管、肝、肾和造血系统疾病,需控制原发疾病后方可进行治疗者;3)研究所需资料缺失较多者;4)术前即是 IV 期乳腺癌患者。

1.4 样本含量 巩固期证候调查临床观察所需样本量: $n = (\text{筛选出的观察指标}) \times 5 \text{ 倍} = 98 \times (5 \sim 10) \text{ 倍} \approx (500 \sim 1\,000) \text{ 例}$ 。

1.5 研究方法与步骤

1.5.1 文献检索 查阅有关中西医乳腺癌术后辨证国内外文献、论著、中西医辞典、名词说明、教科书、网络上的相关内容等资料,全面收集乳腺癌及巩固期的临床信息、采集时间、方法与标准提示语,并进行筛选归类。

1.5.2 结合专业知识提取相关辨证要素信息、临床信

息采集方法与标准提示语等,设计符合研究目的的基本辨证要素调查表。

1.5.3 专家咨询 设计专家咨询问卷,运用改进的德尔菲法(Delphi),采取半开放性问卷咨询调研开展专家咨询。设计并修订临床乳腺癌巩固期患者证候信息采集表。专家组的确定:国内各地中医、中西医结合领域的具有副高及以上职称的乳腺病专家(或有 15 年以上临床经验的主治医师),共 16 名。

1.5.4 设计乳腺癌巩固期中医临床信息采集研究者手册 成立课题组专家委员会进行讨论,参考文献调研和专家问卷数据分析的资料拟订乳腺癌巩固期中医临床信息采集研究者手册。

1.5.5 综合文献调研及专家咨询结果修订调查表,建立数据库。

1.5.6 严格按照乳腺癌巩固期中医临床信息采集研究者手册进行乳腺癌巩固期患者的证候信息采集,填写调查表。

1.5.7 将调查表信息录入数据库,反复调试数据库并

试运行。数据输入完成后进行抽查核对,确定无误后进行统计学分析。

1.5.8 统计分析方法 对患者四诊指标进行证候分析:采用聚类(样品聚类)分析。聚类方法采用 Hierarchical cluster 最小方差法(Ward's method)对四诊信息进行病例(case)聚类分析。四诊信息对辨证贡献度分析采用描述性分析及频数归一化权重计算。

1.5.9 根据聚类结果与权重结果,并咨询专家组结合临床实际,对聚类分析的初始模型讨论,确立证型名称和主要证候信息,形成乳腺癌巩固期证候诊断。

2 结果

2.1 聚类分析与权重计算 根据乳腺癌巩固期辨证分型临床辨证分型经验,用上述方法分别将四诊信息聚为三类、四类、五类。通过专家讨论认为聚四类方案中,将 1 102 例患者证候信息相对较为清晰,重叠信息最少,与中医相关证型比较一致,故确定采用四分类方案。聚四类各指标的权重(取整数)见表 1。

2.2 证型名称及主要证候信息 咨询专家组,根据聚四类方案对聚类分析的初始模型讨论后,进行修正并确立四类证型名称及主要证候指标:1)第一类证命名为脾肾两虚型:主要表现为面色萎黄、腰膝酸痛、潮热、体倦乏力、健忘、自汗、烦躁易怒、患侧上肢麻木、舌质淡、舌苔薄、脉弦或细;2)第二类证命名为有病无证型:乳腺癌术后,无明显不适,舌质淡、舌苔薄、脉弦或细;3)第三类证命名为肾虚血瘀型:主要表现为腰膝酸痛、健忘、易醒、术口麻木、患侧上肢麻木、经色暗红、多梦、体倦乏力、烦躁易怒、潮热、性欲减退、口干、失眠、舌质暗、舌下脉络青紫、舌苔薄、脉细。4)第四类证命名为肝肾阴虚型:主要表现为口干、咽干、易醒、腰膝酸痛、五心烦热、潮热、耳鸣(如虫鸣)、性欲减退、口腔溃疡、体倦乏力、手足麻木、头身困重、健忘、烦躁易怒、术口麻木、患侧上肢麻木、肢冷、头晕目眩、胸闷、术口疼痛、多梦、失眠、咽喉肿痛、抑郁喜叹息、舌质暗或淡、舌苔白或薄、脉细。证候名称及例数见表 2。

表 2 551 例乳腺癌巩固期患者聚四类证候分型与例数表

类别	证候分型	例数	%
I 类	脾肾两虚型	384	34.8
II 类	有病无证型	358	32.5
III 类	肾虚血瘀型	308	27.9
IV 类	肝肾阴虚型	52	4.7
	合计	1102	

3 讨论

阐释临床疾病的中医学证候分布规律及判定诊断标准科学内涵面临的主要困难,除了因为证候是属于

高维高阶的复杂系统、难以被破解认识外,客观临证中患者还存在着复杂的证候群^[6]。中医学理论中内蕴着深刻的数学机制,揭示出中医学理论中的数学内涵,是运用物理学、化学、生物学乃至现代医学认识和研究中医学的基础^[7]。数据挖掘方法在证候规范化研究中应用是可行的^[8],系统证候动态演化,通过处理临证数据,揭示出证候诊断判定标准的科学内涵,丰富和发展证候理论,以期带动治则治法和方剂的创新,促进临证辨证论治水平的大幅度提高^[9]。

本研究以乳腺癌巩固期患者为样品(病例),以每个病例的中医临床四诊信息为指标,再根据聚类分析原理,即相似元素(样品或指标)的集合。运用组间均联法(Between-groups linkage)和最小方差法(wards Method)的同时也进行了其他的聚类方法的探索性分析,认为最小方差法比较适合乳腺癌巩固期的证型研究。在计算权重的多种方法如“频数归一化”、“主观定权法”、“对比排序法”、“层次分析法”、“主成分因子载荷系数”中^[10],我们根据指标变量的取值情况,进行数据的探索性分析,选择了比较适合中医证候指标权重计算的方法——“频数归一化”。根据患者四诊指标的变量类型,进行多种聚类方法下的探索性分析,并且对每次聚类和权重的计算结果结合专业知识进行判断,最后选取较为符合专业特征的分类结果并给予临床较为合理的证候名称。

文献报道乳腺癌患者术后大多出现肝郁气滞、肝肾阴虚、气血双亏、心脾两虚等不同证型^[11-12]。本研究经过统计学分析得出巩固期患者分为四个证型:肾虚血瘀证、脾肾两虚证、肝肾阴虚证、有病无证型。巩固期患者经过手术治疗后去除了有形之邪,化疗、放疗去除无形之邪,加之“驱邪必伤正”导致巩固期患者表现为以虚证为主。林毅教授强调^[13],正气亏虚首当责之先天肾气不足及后天脾(胃)失养。故巩固期患者接受过手术、放化疗等治疗后,表现为脾气虚、肾虚(包括肾气虚和肾阴虚)较多。其中脾肾亏虚型患者占 34.8%,是由于一系列治疗手段损伤正气,脾先受之,加之术前即存在不同程度的先天不足,加之久病及肾,患者表现为脾肾两虚。这与中医认为正气不足、气血亏虚是乳腺癌发生的内因和根本,气虚不能卫外致使邪客于乳络而患本症的理论相一致。

有病无证型患者占 32.4%,此类患者恢复较好,保乳或非紫杉类化疗或未放疗的患者,提示随着乳腺癌手术范围越做越小,放化疗方案的个体化选择和辅助治疗的跟进,将治疗的副作用降到最小,并且随着乳腺癌术后患者康复时间的延长,临床证候受手术、化

疗、放疗影响逐渐减小,临床症状缓解,临床证候可自然向有病无证型转化。

在本研究的4个类型证候条目中“烦躁易怒”在各证型中均占有较高的频数和权重。加上该期患者因忧思多虑,担心复发,家庭关系紧张等情绪上常表现为担心,抑郁或烦躁,说明肝气郁结仍是乳腺癌巩固期值得重视的病因病机。

中医学认为乳岩主要是由于七情所伤,所愿不遂导致脏腑气血功能紊乱而成。明《外科正宗·乳痈论》对本病的论述较为详细,提出情志所伤为主要病因。从病因病机上将本病分为情志不畅、肝脾两伤和冲任失调、气血凝滞两大类,认为本病的发生与肝、脾、冲、任关系最为密切。根据脏腑经络学说,乳头属足厥阴肝经,肝脉布络胸胁,宜疏泄调达,郁怒伤肝,肝失疏泄则胸胁脉络气机不利。明·陈实功《外科正宗》曰:“忧郁伤肝,思虑伤脾,积想在心,所愿不得者,致经脉痞涩,结聚成核。”情志因素是乳腺癌发病、复发、转移的重要因素之一,张瑾等^[11]研究表明,长期的不良精神状态、人际关系失和,不良的生活方式和行为会影响机体神经、免疫和内分泌功能,导致机体免疫力下降,诱发细胞突变而生癌,并影响肿瘤的发展过程,这与中医学关于乳腺癌的理论不谋而合。胡升方^[14]经研究比较各致病因素,发现情志在乳腺癌的危险因素中最为突出。对于乳腺癌术后复发转移,王明武^[15]认为,肝失疏泄是乳腺癌术后复发转移的主要病机,痰瘀是乳腺癌术后复发转移的主要病邪。

本研究的四类证候群中“腰膝酸痛”、“健忘”“潮热”、“患侧上肢麻木”、“体倦乏力”占有较高的频数和权重,证明该期患者仍以本虚证为主。中医学认为先天不足,脏腑虚损,均是导致乳腺癌发生的重要病理机制。王银山等^[8]认为乳腺癌的病因病机主要有:正气不足,气血两虚,其发病是由于正虚所致。冲任不调所致肝肾不足,无以濡养冲任,似与现代医学认为的体内雌激素水平失调相一致。加之巩固期患者经过一系列治疗后久病及肾,故患者均表现为“腰膝酸痛”“健忘”“体倦乏力”等一派肾气虚的证候。“患侧上肢麻木”则为患侧上肢手术后其气更虚、肾气虚鼓动无力,精、血不能达四末所致。除有病无证型外各类证候均有“潮热”的临床表现(但是其权重分并不高),亦即该部分患者出现的自然或化疗相关围绝经期症状,提示该三类患者均存在不同程度的肾阴虚证候。

肾虚血瘀证与王银山^[16]等认为乳腺癌的病因病机有毒邪蕴结,瘀血凝滞相一致。乳腺癌的形成是由于邪毒蕴热煎熬气血津液而致瘀凝痰结所致,加之巩

固期患者经过一系列首期治疗后“久病则瘀”,所以该证除肾虚外还表现为气虚鼓动无力、血液运行不畅而致的经色暗红、舌下脉络青紫、舌质暗、脉细。肝肾阴虚证除肾虚外还表现为口咽干、潮热、五心烦热等肝肾阴虚的证候。即冲任不调所致肝肾不足,无以濡养冲任,也是乳腺癌的病因病机之一,这与现代医学认为的体内雌激素水平失调相一致。因此巩固期患者辨证论治应以补肾疏肝为主的治疗外各证型酌情加以健脾、活血化瘀、滋阴清热等不同的药物。有病无证型患者大部分患者无明显临床症状,少部分患者表现为“腰膝酸痛”“体倦乏力”“患侧上肢麻木”等,其乳腺癌的“病”存在,即有其肝郁肾虚基本的病因病机存在,临床可选用疏肝补肾的药物治疗。

本研究初步拟定了乳腺癌巩固期的证型及证候诊断标准,为该期患者的辨证论治提供了客观依据。

参考文献

- [1] Freddie Bray, Peter Mc Caftan, Maxwell Parkin. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality[J]. Breast Cancer Res, 2004, 6(4): 170-178.
- [2] 沙海滨, 贺圣文, 陈景武. Possion 回归模型分析在不同地区乳腺癌发病率比较中的应用[J]. 数理医药学杂志, 2008, 21(5): 521-522.
- [3] 王永炎. 中医药科研形式及发展趋势[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 7(17): 705-707.
- [4] 袁世宏, 王天芳, 张连文. 中医证候的认知思想及其数据挖掘方法[J]. 中医杂志, 2011, 4(52): 284-287.
- [5] 林毅, 陈前军, 刘鹏照. 乳腺癌分期辨证规范化一个中医乳房病学与时俱进的重要课题[J]. 中西医结合学报, 2006, 4(5): 447-450.
- [6] 孙喜灵, 姜伟炜, 张晓林. 中医学证候动态演化规律研究与证候判定诊断标准科学内涵的阐释[J]. 中国医药导报, 2012, 9(25): 127-128.
- [7] 刘志刚, 黄煌, 柴程芝. 证候诊断标准研究应当回归中医临床本质[J]. 中医杂志, 2011, 13(52): 1081-1083.
- [8] 焦宏官, 张晶, 储载农, 等. 基于文献的中医证候规范方法研究[J]. 中国医药导报, 2012, 18(9): 5-9.
- [9] 孟庆云. 中医学研究: 呼唤新学派新流派[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 9(17): 937-938.
- [10] 万崇华, 方积乾, 史明丽. 层次分析法在生命质量资料分析中的应用[J]. 中华医院管理杂志, 1998, 14(8): 462-464.
- [11] 张瑾, 吴咸中, 李特. 乳腺癌中西医结合分型研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2001, 7(1): 13-14.
- [12] 赵春英, 常柳柳, 文小平. 围术期乳腺癌中医证型的临床研究[J]. 江苏中医药, 2012, 44(6): 22-24.
- [13] 司徒红林, 陈前军, 朱华宇. 林毅教授辨治乳腺癌经验介绍[J]. 新中医, 2008, 40(7): 5-6.
- [14] 胡升方. 乳腺增生病患者乳腺癌危险因素调查及其与中医证型关系的研究[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(5): 124-126.
- [15] 王明武. 疏肝化痰法防治乳腺癌术后复发转移的探讨[J]. 辽宁中医学院学报, 2006, 8(1): 19-20.
- [16] 王银山. 中医药治疗乳腺癌概况[J]. 湖南中医杂志, 2002, 18(5): 58-59.