

不同中医证型食道癌对化疗药物敏感性的相关性分析

辛伟 周勇锋 张帆

(陕西省宝鸡市中医医院胸外科,宝鸡,721000)

摘要 目的:分析不同中医证型食道癌和化疗药物敏感性的相关性。方法:随机选取2013年4月至2016年3月,于我院就诊经胃镜取病理组织活检并确诊为食管鳞癌的患者60例,通过中医辨证论治,将其证型分为痰瘀互结型19例、气阴两虚型17例、津亏热结型13例、痰气交阻型11例,其中年龄在40~60岁之间,平均年龄(47.6±6.8)岁,其中男37例,女23例。体外肿瘤组织细胞液制备均由手术切除的食管癌患者提供新鲜组织块,体外加入不同浓度的紫杉醇、伊立替康、泽菲、5-氟尿嘧啶、顺铂等化疗药物,细胞MTT测试计算各个中医证型中化疗药物对肿瘤细胞的抑制率。结果:在用5种不同化疗药物分别对60例食管癌患者的食管癌细胞进行体外抑制试验,结果显示各药物对癌细胞敏感度的基本情况为:紫杉醇>顺铂>5-氟尿嘧啶>伊立替康>泽菲。各组间经统计学比较,痰瘀互结型、津亏热结型和痰气交阻型各组间经统计学比较,无统计学意义($P>0.05$)。痰瘀互结型、津亏热结型和痰气交阻型的化疗药物敏感性均高于气阴两虚型($P<0.05$)。结论:不同中医证型食道癌与化疗药物敏感性存在相关性,其中气阴两虚型存在耐药性。

关键词 中医证型;食道癌;化疗药物敏感性;相关性

Correlation Analysis of the Sensitivity to Chemotherapy Drugs among Different TCM Syndrome Patients with Esophageal Cancer

Xin Wei, Zhou Yongfeng, Zhang Fan

(Thoracic Surgery of Baoji City Chinese Medicine Hospital, Baoji 721000, China)

Abstract Objective: To analyze the correlation between different TCM syndromes of patients with esophageal cancer and chemotherapy drug sensitivity. **Methods:** A total of 60 cases of patients with esophageal squamous cell carcinoma in March 2013 to April 2016 in our hospital were diagnosed by gastroscopical pathological biopsy. Through the syndrome differentiation, the patients were divided into 19 cases of combined phlegm and stasis syndrome, 17 cases of deficiency of both qi and yin, 13 cases of fluid consumption and heat accumulation and 11 cases of combined phlegm and qi. Their ages were between 40 to 60, with average age (47.6±6.8 years), including 37 male patients, and 23 female patients. In vitro tumor tissue cell fluid was obtained by fresh tissue of surgical resection of esophageal carcinoma patients and mixed with different concentrations of Paclitaxel > CDDP 5-FU irinotecan, gemcitabine chemotherapy drugs. Inhibitory rate of chemotherapy drugs on tumor cells in various TCM Syndrome Types were detected with MTT test. **Results:** In the inhibition test of the five different chemotherapy drugs, it was found that the cancer cell sensitivity of the drugs was Paclitaxel > CDDP > 5-FU > irinotecan > gemcitabine. Among the groups, there were no significant differences among the combined phlegm and stasis group, fluid consumption and heat accumulation and combined phlegm and qi group. But the drug sensitivity of phlegm and blood stasis, deficiency of fluid thermal junction and gas exchange resistance group was significantly higher than that of deficiency of both qi and yin group ($P<0.05$). **Conclusion:** There is positive correlation between different TCM syndromes of esophageal cancer and chemotherapy drug sensitivity, the drug tolerance in deficiency of both qi and yin syndrome.

Key Words TCM syndrome; Esophageal cancer; Chemotherapy drug sensitivity; Correlation

中图分类号:R241

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.09.070

食道癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,食道癌对人体的生命和健康造成严重的威胁,在消化道恶性肿瘤中其死亡率仅次于胃癌^[1]。临床上鳞状细胞上皮癌是食道癌中最常见的分型,而腺癌相对少见。食道癌的生存率较低,仅10%~15%^[2],其治疗难点在于确诊时几乎都是属于中晚期^[3],早期患者病情较隐匿,容易被当做轻症治疗^[4]。食道癌的临床治疗目的就是尽可能延长患者的生存期和提高患者

的生存质量,而主要治疗方式目前仍是化疗^[5]。化疗药物和化疗方案不断的更新以期提高患者化疗效果的持续性和提高患者的生存时间,目前临床上使用的化疗药物是疗效较为认可的新的细胞毒性药物^[6],如顺铂(DDP)、氟优(5-氟尿嘧啶,5-FU)等迄今为止临床上食道癌的标准化疗方案是DDP联合5-FU,由于食道癌中肿瘤对化疗药物的敏感性存在差异,该方案有效率为20%~50%^[7]。有研究发

现^[8]中医辨证论治进行个体化治疗,疗效显著,而食道癌不同的中医辨证分型及其病理分型有关。因此本研究旨在从化疗药物敏感性的角度探讨其与不同中医证型的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取2013年4月至2016年3月,于我院就诊经胃镜取病理组织活检并确诊为食管鳞癌的患者60例,通过中医辨证论治,将其证型分为痰瘀互结型19例、气阴两虚型17例、津亏热结型13例、痰气交阻型11例,其中年龄在40~60岁之间,平均年龄(47.6±6.8)岁,其中男37例,女23例,体外肿瘤组织细胞液制备均由手术切除的食管癌患者提供新鲜组织块,各组在例数、年龄、性别、病程等方面均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。纳入标准:1)所有病例西医参照《现代肿瘤学》中食道癌的诊断标准^[9],中医证型参照王永炎主编的《中医内科学》(1999年上海科学技术出版社)^[10];2)年龄40~65岁,既往未经中医药或者放疗治疗;3)原发性食道癌,病理为食管鳞癌;4)所有患者签署知情同意书。排除标准:1)高龄患者,年龄>80岁;2)其他原发性恶性肿瘤转移食道;3)合并心脏系统、内分泌、血液系统、精神系统和肝肾疾病的患者。

表1 各证型间一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

证型	例数	年龄	病程	性别(男/女)
痰瘀互结型	19	47.2±5.8	0.82±0.41	12/7
津亏热结型	13	48.3±6.2	0.63±0.55	8/5
痰气交阻型	11	44.7±4.9	0.54±0.62	7/4
气阴两虚型	17	51.6±4.1	0.78±0.43	10/7

1.2 研究方法

1.2.1 细胞MTT测试(MTT) 各个中医证型的食道癌患者手术切除后,将新鲜的肿瘤组织块无菌提取制备单细胞悬液,单细胞悬液的细胞浓度为 1×10^6 mL,注入96孔培养板中,以100 μL单细胞悬液加100 μL细胞培养液配比成200 μL的总量,设空白对照组和实验组,并增加3行平行复孔,在饱和湿度为5% CO₂、常温为37℃的培养箱中培养。4 h后,除空白对照组外,实验组分别加入20 μL经生理盐水稀释过的不同的化疗药物:DDP(顺铂,规格10 mg,批号:H37021358,厂家:齐鲁制药有限公司)4.0 μg/mL、5-FU(5-氟尿嘧啶,规格10 mL:0.25 g,批号:H12020950,厂家:天津金耀氨基酸有限公司)40.0 μg/mL、紫杉醇(规格5 mL:30 mg,批号:H20061276,厂家:海口市制药厂有限公司)0.36 μg/

mL、泽菲(规格10 mL:0.25 g,批号:H20029195,厂家:江苏亚邦爱普森药业有限公司)20.0 μg/mL、伊立替康(规格5 mg,批号:H20061276,厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司)5.0 μg/mL。孵育48 h后,快速翻板弃上清,所有组别每孔均加入20 μL,5 g/L的MTT,孵育4 h,离心,丢弃上清液,加入100 μL二甲亚砜终止液终止反应,振荡10 min,酶标仪(型号:E2500型,厂家:美国BioRad公司)测定光密度值(OD值),计算各个中医证型中化疗药物对肿瘤细胞的抑制率=(空白对照孔OD值-化疗药孔OD值)/空白对照孔OD值×100%。抑制率<30%为耐药,抑制率>30%为敏感,且数值越大,敏感性越强。

1.2.2 统计学方法 采用SPSS 17.0分析软件进行统计学处理,计数资料采用非参数卡方等检验。以 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各种药物抑制率比较 在用5种不同化疗药物分别对60例食管癌患者的食管癌细胞进行体外抑制试验,结果显示各药物对癌细胞敏感度的基本情况为:紫杉醇>顺铂>5-氟尿嘧啶>伊立替康>泽菲。5种常用化疗药物对食管癌细胞抑制率经统计学分析无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 5种化疗药物对食道癌细胞体外抑制率比较($\bar{x}\pm s, \%$)

药物	例数	抑制率
5-氟尿嘧啶	60	30.2±11.3
顺铂	60	38.1±14.9
泽菲	60	29.5±11.7
紫杉醇	60	40.3±14.2
伊立替康	60	31.6±10.5

2.2 不同证型间抑制率比较 痰瘀互结型食管癌细胞的抑制率从高到低依次为:紫杉醇>顺铂>5-氟尿嘧啶>伊立替康>泽菲;津亏热结型食管癌细胞的抑制率从高到低依次为:紫杉醇>顺铂>伊立替康>5-氟尿嘧啶>泽菲;痰气交阻型食管癌细胞的抑制率从高到低依次为:紫杉醇>顺铂>5-氟尿嘧啶>伊立替康>泽菲;气阴两虚型食管癌细胞的抑制率从高到低依次为:伊立替康>紫杉醇>顺铂>5-氟尿嘧啶>泽菲,各组间经统计学比较,痰瘀互结型、津亏热结型和痰气交阻型各组间经统计学比较,无统计学意义($P>0.05$)。痰瘀互结型、津亏热结型和痰气交阻型的化疗药物敏感性均高于气阴两虚型($P<0.05$)。见表3。

表3 5种化疗药物对不同证型食道癌细胞体外抑制率比较($\bar{x} \pm s, \%$)

证型	例数	5-氟尿嘧啶	顺铂	泽菲	紫杉醇	伊立替康
痰瘀互结型	19	37.1 ± 11.2	39.4 ± 13.4	33.5 ± 12.3	40.4 ± 13.5	35.9 ± 10.1
津亏热结型	13	34.2 ± 12.1	37.7 ± 13.2	33.9 ± 12.5	41.4 ± 13.9	36.9 ± 11.2
痰气交阻型	11	38.6 ± 11.5	40.8 ± 14.5	34.1 ± 10.6	42.1 ± 13.8	37.2 ± 13.4
气阴两虚型	17	26.5 ± 11.6	27.7 ± 10.9	25.5 ± 11.7	28.6 ± 15.1	29.3 ± 14.2

3 讨论

食管癌按其临床表现可将其归类到中医学“噎膈”的范畴。根据历代医家的相关理论及研究,噎膈的病因病机大致可归结为^[11]:七情所伤、脏腑虚损、饮食不节、湿毒内蕴、年老体弱、津液亏虚、痰瘀互结等。而在食管癌疾病的发展过程中,其病机症候也各不相同。在疾病发生的早期,因“脾胃受伤,……,痰则塞而不通,气则上而不下,”其正气初衰,外邪实盛,故以痰气交阻表现为主;随着疾病进一步发展,外邪入里,中伤阴精,“阴伤则精血枯涸;气不行则噎膈病于上,精血枯涸则燥结病于下”,久则瘀毒内结,耗伤正气,其病虚实夹杂,多表现为痰瘀互结、津亏热结之相;而疾病进入末期,病程日久,脾肾阳气俱虚,气血化生无源,无以御邪外出,多表现为气血阴阳俱虚,故患者预后生存极差。本研究多方参考历代医家理论经验及现代学者的相关研究^[12],故将食管癌分为痰气交阻、痰瘀互结、津亏热结、气阴两虚4型^[13]。

食道癌的生存率较低,仅10%~15%,其治疗难点在于确诊时几乎都是属于中晚期,早期患者病情较隐匿,容易被当做轻症治疗。目前临床上使用的化疗药物是疗效较为认可的新的细胞毒性药物,如顺铂(DDP)、氟优(5-氟尿嘧啶,5-FU)等迄今为止临床上食道癌的标准化疗方案是DDP联合5-FU,由于食道癌中肿瘤对化疗药物的敏感性存在差异,该方案有效率为20%~50%。寻找类似中医的辨证论治,可以提前预测患者对化疗药物的敏感性,因人制宜的用药将提高化疗的疗效,节约医疗资源。目前国内外预测肿瘤细胞对化疗药物敏感性的方法有^[14-16]:流式细胞仪法、MTT比色法等体外实验方式^[17],其中流式细胞仪法对操作人员和设备的要求较高,不利于推广^[18];而MTT比色法简捷、经济便利、设备无放射污染等,有利于推广应用^[19]。MTT比色法^[20]是常用的检测细胞活力的实验方法,常应用于肿瘤药物筛选和敏感性测定的研究中,本研究采用此法研究结果显示,在用5种不同化疗药物分别对60例食管癌患者的食管癌细胞进行体外抑

制试验,结果显示各药物对癌细胞敏感度的基本情况为:紫杉醇>顺铂>5-氟尿嘧啶>伊立替康>泽菲。5种常用化疗药物对食管癌细胞抑制率经统计学分析无统计学意义($P > 0.05$)。与李少荣等^[8]研究结果相似。

进一步检测分析发现,痰瘀互结型食管癌细胞的抑制率从高到低依次为:紫杉醇>顺铂>5-氟尿嘧啶>伊立替康>泽菲;津亏热结型食管癌细胞的抑制率从高到低依次为:紫杉醇>顺铂>伊立替康>5-氟尿嘧啶>泽菲;痰气交阻型食管癌细胞的抑制率从高到低依次为:紫杉醇>顺铂>5-氟尿嘧啶>伊立替康>泽菲;气阴两虚型食管癌细胞的抑制率从高到低依次为:伊立替康>紫杉醇>顺铂>5-氟尿嘧啶>泽菲,痰瘀互结型、津亏热结型和痰气交阻型各组间经统计学比较,无统计学意义($P > 0.05$)。痰瘀互结型、津亏热结型和痰气交阻型的化疗药物敏感性均高于气阴两虚型($P < 0.05$),说明不同中医证型食道癌对化疗药物敏感性存在差异。本研究中结果显示气阴两虚型食道癌患者对化疗药物的抑制率均低于30%,即存在耐药性。研究提示了不同中医证型食道癌对化疗药物敏感性存在一定的相关性,临床临症时应该中西医结合,辨证论治,为患者提供个性化的治疗方案。

参考文献

- [1] Ge L, Mao L, Tian J H, et al. [Network meta-analysis on selecting Chinese medical injections in radiotherapy for esophageal cancer] [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2015, 40(18): 3674-3681.
- [2] Kitaura A, Iwamoto T, Hamasaki S, et al. [Anesthetic Management of Emergency Thoracic Endovascular Aortic Repair Due to Massive Bleeding during Esophageal Cancer Operation] [J]. Masui, 2016, 65(2): 157-159.
- [3] Yegin E G, Duman D G. Staging of esophageal and gastric cancer in 2014 [J]. Minerva Med, 2014, 105(5): 391-411.
- [4] Kandioler D, Schoppmann S F, Zwrtok R, et al. The biomarker TP53 divides patients with neoadjuvantly treated esophageal cancer into 2 subgroups with markedly different outcomes. A p53 Research Group study [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148(5): 2280-2286.
- [5] He S, Liu Y, Liu X, et al. [Clinical characteristics of multiple primary cancer associated with esophageal squamous carcinoma] [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2015, 95(35): 2868-2870.
- [6] 白海鹏, 孙维敏, 康娜. 食道癌及其治疗的研究进展 [J]. 包头医

- 学院学报, 2014, 30(3): 134-136.
- [7] Kimura M, Kuwabara Y, Ishiguro H, et al. Bypass Operation as Palliation for Unresectable Esophageal Cancer; Selection of Suitable Patients [J]. *Hepatogastroenterology*, 2015, 62(140): 794-796.
- [8] 李少荣, 王军静. 中医辨证论治联合化疗治疗晚期食道癌[J]. *吉林中医药*, 2016, 31(3): 267-270.
- [9] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 3版. 上海: 复旦大学出版社, 2011: 877-890.
- [10] 陶毅强. 胸段食管癌的 MDCT 影像分期与病理分期及辨证分型的对照研究[D]. 福州: 福建中医学院, 2007.
- [11] 邬晓东. 从痰瘀虚辨治食道癌的体会[J]. *光明中医*, 2014, 29(11): 2403-2404.
- [12] 杜树辉. 50 例原发性食道癌中医证候特点及演变规律分析[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013.
- [13] 顾格波, 王逊, 何立丽, 等. 孙桂芝教授诊疗食道癌经验探析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(11): 44-46.
- [14] Shi L, Zhong D, Gu C, et al. [Celecoxib antagonizes the cytotoxic effect of carboplatin in human esophageal cancer cells] [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2014, 34(6): 792-797.
- [15] 周芬, 梅恒, 吴秋玲, 等. 磷酸化组蛋白表达与 K562/A02 细胞株多药耐药的关系[Z]. 中国湖北武汉: 20091.
- [16] 肖艳, 李俊东, 史泓洌, 等. MTT 法体外药敏实验预测宫颈癌细胞药物敏感性的初步探讨[J]. *癌症*, 2007, 22(4): 386-389.
- [17] Motoori M, Yano M, Tomita Y, et al. Tissue factor predicts response to chemotherapy in esophageal cancer [J]. *J Surg Res*, 2014, 191(1): 99-105.
- [18] 杨国栋, 张晓英, 冯志松, 等. N-异哇琳-3-按酸-L-亮氨酸节醋抗人食道癌作用的研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(8): 877-881.
- [19] 顾勇, 盛思源, 马俊, 等. PAK1 和 LEF1 对食道癌细胞增殖的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(8): 1427-1431.
- [20] 张翠, 孙晓波, 宋爱荣, 等. Eu-苦瓜多糖复合物的合成、抑制食道癌细胞增殖及与 DNA 相互作用[J]. *食品科学*, 2013, 34(17): 327-332.

(2016-06-20 收稿 责任编辑: 徐颖)

世界中联生殖医学专业委员会第三届学术年会在香港召开

世界中联生殖医学专业委员会第三届学术年会暨香港国际不孕不育中医高峰论坛于 2016 年 9 月 3-4 日在中国香港会议展览中心召开。来自美国、澳大利亚、中国台湾、中国澳门、中国大陆、中国香港等国家和地区的专家、学者和中医医师 600 余人出席会议。

世界中联副秘书长桑滨生先生、香港食物及卫生局局长高永文先生、世界中联生殖医学专业委员会会长吴效科教授、香港中医学会长汪慧敏、中央人民政府驻香港特别行政区联络办公室协调部处长陈俊峰、香港医院管理局中医部主管谢达之博士等出席开幕式。

桑滨生副秘书长代表世界中联对本届会议的召开表示热烈的祝贺, 对承办和协办机构表示衷心感谢。他介绍了中国政府为推动和保障中医药发展而出台的最新政策和发展纲要, 卫生和康大会: 指出中医药事业正处在“天时、地利、人和”的大好发展时机, 并对该专业委员会在推动中医药国际化方面给予了高度评价。他也勉励该专业委员会积极组织本专业领域内的海内外专家, 充分利用世界中联的国际学术平台, 开展高水平的国际合作, 推动中医药循证医学的发展, 并利用世界中联的国际标准平台, 推动中医药生殖领域国际规范和标准的建立。

吴效科会长代表专业委员及本届年会组委会对与会嘉宾和参会人员表示热烈的欢迎, 并对本次大会的承办方表示衷心的感谢, 并表示生殖医学专业委员会的宗旨是构建世界范围内的中医药生殖发育协作网络, 实现“协同创新, 追求卓越”的学术目标, 为中医药应用于生殖领域提供高等级循证医学证据。

食物及卫生局局长高永文医生指出, 香港政府积极推动中医药产业, 正研究香港中医院的营运模式。同时, 香港作为国际前沿阵地, 积极服务于国家的中医药现代化和国际化战略; 香港中医学会长汪慧敏教授致词时表示, 中医药和辅

助生育技术的研究切合香港女性晚育的现状, 中医药在辅助生育技术中的作用和运用已经获得世界范围内的认可和和发展, 香港中医学会长坚持不遗余力地推动香港中医药发展。

中央政府港澳办公室陈俊峰处长、特区医院管理局中医部谢达之博士, 以及黄杰主席、冯玖主席、俞明珠理事长等到会致辞。

会议上, 全体与会者起立向因病医治无效去世的著名妇产科学家、中国大陆首例试管婴儿缔造者张丽珠教授默哀 1 分钟, 以示对张丽珠教授的缅怀和悼念。

本届年会邀请了在中医妇科、辅助生殖医学、胚胎学、中医男科等领域知名的国际国内专家学者就中医药在辅助生殖医学、孕期调理、卵巢早衰、子宫内膜异位症、男性少弱精等领域的研究现状和最新进展, 安排了 12 个大会及专题报告。

吴效科教授主讲了中西医结合与辅助生育技术: 临证与循证; 赵少萍教授主讲试管婴儿患者的孕前调理; 黄志超教授主讲了中医药与流产; 谈勇教授主讲了胚胎移植实施周期中的中医药对策; 何嘉琳教授主讲了中医药对试管婴儿术后卵巢过度刺激症的应对经验; 罗颂平教授主讲了中医药防治卵巢功能不全; 连方教授主讲了子宫内膜异位症阶梯治疗中的辨证施治; 汪慧敏教授主讲了针刺在辅助生殖技术中的概况和应用; 韩延华教授主讲了卵巢早衰中西医诊疗策略及预防; 刘嘉茵教授主讲了育龄女性体外受精与胚胎移植技术的策略; 王小云教授主讲了中医药在辅助生育中的应用与思考; 孙自学教授主讲了少弱精症的中医药治疗及机理研究等热门题目。

专委会理事会上讨论通过增补了香港中医学会长汪慧敏教授、国家中医临床研究基地办公室主任王桂媛教授为副会长; 增补香港地区中医妇科名家孟炜、王玉荣、欧卓荣等常务理事 11 名。