

胃癌中医证型的现代研究进展*

楼金杰¹ 谢长生^{2**}

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

摘要:胃癌是我国高发的恶性肿瘤之一,近年来胃癌中医证型的研究进入了一个新的层次。现回顾了胃癌中医证型的相关研究,分子基因水平的研究深入地认识了胃癌中医证的本质,为辨证分型的客观化提供了一个新途径,也为胃癌的筛查及治疗提供了依据。

关键词:胃癌;辨证分型;基因;研究进展

中图分类号: R 735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-1340(2016)02-0107-04

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2016.02.038

胃癌是发生在胃黏膜上皮组织的恶性肿瘤,是临床最常见的恶性肿瘤之一,具有起病隐匿、发展迅速、预后差的特点。在我国胃癌的发病率明显高于西方,据国际癌症研究机构(IARC)统计,2012年我国胃癌新发病例达到40.5万例,占世界新发病例的42.6%,死亡病例为32.5万例,占世界胃癌死亡人数的45%^[1]。根据中国国家癌症中心发布的数据,胃癌在我国恶性肿瘤中发病位居第二位,仅次于肺癌,死亡率则在肺癌和肝癌之后,位居第三位^[2]。近年来,尽管胃癌的治疗手段如手术、放疗、化疗在不断地成熟,各种靶向药物不断地涌现,但胃癌的治疗效果尚不理想,死亡率高居不下。临床实践发现,中医药在抗肿瘤、减毒增效、预防复发转移等方面具体一定的作用^[3],可有效改善患者的生活质量并延长生存时间。目前,临床上将中医药治疗纳入到了肿瘤的综合治疗中。我国胃癌诊疗规范将中医药加入到胃癌的支持治疗中。中医的核心是辨证论治,但目前中医对肿瘤证型的认识尚不统一,因此许多医家通过中医证型对胃癌进行了深入的研究。

1 中医病因病机

在中医古籍里,并没有直接记载“胃癌”这一病名,但有类似胃癌的记载,其可归属于如“胃反”

“反胃”“翻胃”“噎膈”“积聚”“伏梁”“胃脘痛”等范畴^[4]。《灵枢·邪气脏腑病形》曰:“胃病者,腹臌胀,胃脘当心而痛……膈咽不通,饮食不下。”《金匱要略》曰:“朝食暮吐,暮食朝吐,宿谷不化,名曰胃反。”中医内科学认为胃癌的发生多因七情内伤、饮食失调、素体正虚等因素导致脾胃虚弱,运化失司,气滞、痰凝、血瘀等病理因素胶结于胃,日久形成积块^[5-6]。胃癌的形成是一个本虚标实的过程。气滞血瘀,痰湿内阻是本病的主要病理特点^[3]。

2 辨证分型研究

“证”是中医学特有的概念,是对疾病特定阶段的病因、病性、病位及邪正关系的病理概括,是对疾病本质的认识。辨证论治是中医学的核心内容,辨证的准确是了解疾病本质的前提。关于胃癌的辨证分型,目前尚未有统一的认识。众多医家对胃癌各个阶段的辨证分型各有不同。杨金坤^[7]主编的《现代中医肿瘤学》中将胃癌分为肝胃不和、气滞血瘀、痰气交阻、脾胃气虚、胃阴不足、脾胃虚寒、气血双亏7型。在中华中医药学会发布的《肿瘤中医诊疗指南》中则将胃癌分为肝气犯胃、胃热伤阴、气滞血瘀、痰湿凝结、脾胃虚寒、气血亏虚6个证型^[8]。可见目前关于胃癌分型尚未

* 基金项目:浙江省自然科学基金(LY13H290013);浙江省重中之重学科“中西医结合”资助项目

** 通讯作者:谢长生(1968-),男,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合肿瘤。E-mail:xiecs1q@126.com

有统一的认识,缺乏普遍适用的标准。

胃癌的发生是一个多因素长期作用的结果,在发展为胃癌之前常经历一个漫长的癌前状态的过程。胃癌的癌前状态分为癌前疾病和癌前病变,前者是指与胃癌相关的胃良性疾病,包括慢性萎缩性胃炎、胃息肉、胃溃疡及残胃炎,有发生胃癌的危险性;后者指较易转变为癌组织的病理学变化,即胃黏膜的异型增生和肠上皮化生。癌前病变属中医“胃脘痛”、“痞满”范畴,冯宁宁^[9]指出癌前病变是一个本虚标实的过程,本虚以脾胃虚弱为主,加之气滞、血瘀、湿热的基础上产生病变。这一阶段是可以抑制,甚至逆转的。杨百京^[10]通过对456例病例的分析,发现胃癌的癌前病变与脾胃气虚、肝胃气滞的关系密切,在胃癌的发生发展过程中,气滞到血瘀是证型演变的基本特点。

卫生部已经将胃癌的治疗归为一个多学科综合治疗(MDT)的模式,通过合理地应用手术、放疗、化疗及靶向等治疗手段,达到根治或最大程度地控制肿瘤的目的。在胃癌治疗的各个过程中,其中医证型可能发生变化。刘庆^[11]等对167例进展期胃癌进行中医证型研究分析,其分布频次从高到低依次为脾胃虚寒证、气滞血瘀证、气血两虚证、胃热伤阴证、肝气犯胃证、痰湿凝结证,脾胃虚寒证最为常见。王晓妍^[12]对于进展期胃癌中医证型的文献分析中,将胃癌证型分为脾胃虚损型、瘀毒内阻型、气血两亏型、肝胃不和型、胃热伤阴型,并且认为脾胃虚损是胃癌的最基本病机。王克穷^[13]通过对634例病例的队列研究发现胃癌不同的时间段中医证型出现概率不一样,术前以脾胃虚弱、瘀血内阻、气滞血瘀为主,术后则以脾胃虚弱、湿热蕴结、肝气犯胃和胃腑气滞为主;术后化疗前为脾胃虚弱、瘀血内阻、气阴两虚和气滞血瘀,术后化疗后以脾胃虚弱、瘀血内阻、气血两虚和痰瘀互结为主。吴梓宗^[14]应用胃癌中医临床证候调查量表对300例胃癌术前患者进行辨证,发现肝胃不和比例最大,其次依次为痰湿凝结、瘀毒内阻、脾胃虚寒、胃热伤阴、气血亏虚。江澄^[15]通过回顾性调查发现手术及化疗前后证型同样发生变化,术前实证气滞证、血瘀证为主,术后则减少,脾

虚证、阴虚证、血虚证增多。李培训^[16]在胃癌术后的中医辨证治疗中,根据胃癌术后患者主要症状进行辨证分型,主要分为肝脾不和、脾胃虚弱、胃热伤阴、瘀血阻滞、痰湿阻胃、气血两亏、脾肾阳虚等。朱为康^[17]观察了化疗对于胃癌病人的中医证候的影响,发现胃癌病人经过化疗后血瘀和气滞表现减少,但阴虚、脾虚和痰湿表现明显增加。

目前诸多医家对于胃癌中医的辨证分型尚未达成共识。由于受到个体差异、疾病发展的不同阶段、治疗手段的多样性等因素的影响,胃癌的分型存在一定的难度。大多数学者认为脾胃虚弱是胃癌的基本病机;术前患者以实证为主,主要为气滞、痰凝及血瘀,术后则以虚证为主,常见的是脾胃虚弱;多数患者在化疗后实证减少,虚证相应的增多。这说明胃癌患者早期实证占主导,随着病情地进展,病程的增长以及各种治疗后,逐渐地会出现虚证。这与肿瘤早期以攻邪为主,祛邪外出,后期以扶正为主的治疗原则相对应。

3 证的现代机理研究

中医的“证”是宏观、综合性的概括。如何揭示中医证的本质是目前中西医结合研究的热点。西医认为肿瘤的本质是基因调控表达的失常。中医则有“有诸内者,必形诸外”之说,不同的证型之间可能存在不同的病理基础。在目前已有的胃癌中医证型与西医疾病关系的研究中发现,其中涉及组织病理、免疫生化、血液流变学等多个方面。随着现代医学研究水平的进步,医学研究已经逐步深入到了分子基因水平。通过研究基因可以认识到疾病的本质问题。近年来众多学者从基因方面着手,对胃癌中医证型的本质进行了深入地研究。

胃癌的发生发展及侵袭转移是一个多基因参与的过程。申淑莲^[18]应用DNA流式细胞术研究不同证型胃癌的生物学特性,结果显示DNA异倍体出现与癌实证显著相关,胃癌邪实越明显,病期越晚,其浸润转移概率越高,预后越差。张晶^[19]将CDX2基因作为一个敏感和特异性指标,发现CDX2在胃癌癌前病变阴虚内热证和胃络瘀阻证组织中高表达。田君才^[20]在研究中发现CDX2在

肝胃不和、瘀毒内阻和脾胃虚寒三个证型胃癌中的表达无明显差异性;而层粘连蛋白受体(LM-R)和基质金属蛋白酶(MMP-9)在不同证型的胃癌的表达均有显著差异,可作为胃癌辨证分型的辅助参考指标。洪思蔚^[21]将胃癌分为气血两虚、脾胃虚寒、脾胃湿热及气滞血瘀4型,发现 Livin 蛋白与胃癌的发生与发展具有相关性,气血两虚患者体内存在 Livin 表达的异常。杨勤^[22]采用免疫组化法检测胃癌组织中 IGF-1R、FAK 及 Survivin 表达情况,结果显示胃癌不同证型间的 FAK、IGF-1R 的表达有显著差异,瘀毒内阻与肝胃不和组明显高于脾胃虚弱组。王常松^[23]运用证素辨证的方法对临床 50 例胃癌确诊患者行中医证素辨证,并检测外周血 Survivin mRNA、HMGB1 mRNA 表达水平,提示胃、脾,以及气虚、痰、瘀、毒与 Survivin mRNA、HMGB1 mRNA 关系密切。李立平^[24]发现胃癌证型以痰瘀互结为主,该证型患者胃癌组织 CD151 蛋白表达较其它证型高,提示“痰湿”与“瘀血”可能导致 CD151 蛋白高表达间接参与胃癌发生及发展;CD151 蛋白高表达可能是导致胃癌远端转移的因素之一。麦桥勋^[25]利用免疫组化法观察不同胃粘膜组织中 CD151 的表达,发现胃癌的中医辨证分型主要以肝胃不和型及瘀阻胃络型为主,但 CD151 的表达与胃癌的中医辨证分型无明显相关性。张健^[26]研究发现血瘀证组患者胃癌组织 p53、VEGF 阳性表达率明显升高,认为 p53 以及 VEGF 可能为胃癌血瘀证患者的物质基础之一,可以作为胃癌血瘀证患者的一种辅助诊断指标为胃癌的中医分型提供一定的理论依据。焦军全^[27]发现胃癌不同中医证型之间,外周血 VEGF 基因、HER2 基因表达水平存在差异,瘀毒内阻证 VEGF 高表达,痰湿凝结证 HER2 基因高表达。施俊^[28]将胃癌术前患者分为肝胃不和、瘀毒内阻、痰湿凝结、脾胃虚寒、胃热伤阴、气血双亏 6 型,术后标本采用免疫组化 EnVision 法检测肿瘤组织 ER α 、ER β 、PR 蛋白表达, Sybr green 荧光定量 PCR 法检测 ER α 、ER β 、PR mRNA 表达,结果显示在蛋白水平证型间 PR 差异存在统计学意义,而 ER α 、ER β mRNA 则在基因水平时差异存在统计学意义。

张淑贞^[29]发现脾胃虚寒、痰食瘀阻型的晚期胃癌患者 CYP3A4 基因发生突变的概率较气血亏虚型患者高,且脾胃虚寒、痰食瘀阻型的晚期胃癌患者 CYP3A4 基因多态性与紫杉醇敏感性有相关的关系。马伟明^[30]设立实证组、虚证组和对照组,检测探讨转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) 及受体在各组中的表达,显示 TGF $\beta 1$ 及受体是胃癌中医辨证依据之一。刘仁俊^[31]通过检测瘦素在不同证型胃癌组织中的表达发现瘦素在胃癌不同中医证型中存在着差异,表达以脾胃虚寒型最低,肝胃不和型增高,瘀毒结型最高,且瘦素阳性表达与胃癌实证显著相关。

通过各项研究发现,胃癌的发生发展及侵袭转移与基因蛋白存在相关性。研究者发现诸如 p53、VEGF、LM-R、MMP-9 等基因蛋白在特定的证型中高表达,可能是该证型的客观物质基础,可为胃癌的辨证分型提供参考指标。由于人类基因组的复杂性,与胃癌相关的基因也难以一一把握。目前所研究的基因蛋白相对较分散,样本量不足,可重复性不高,难以形成强有力的依据,需要更多研究者进行深入研究。

4 结语

辨证论治是中医学的核心内容,辨证主要依据中医学理论及专家个人经验,带有主观的成分。目前对于胃癌的辨证分型没有统一的认识,缺乏一个金标准。胃癌中医证候诊断存在着证名不统一的问题,同时辨证又受到疾病本身、治疗过程、个体及地域等诸多因素的影响,给临床辨证带来了困难。探索建立胃癌中医辨证诊断的标准是众多临床工作者的共识,提高临床辨证的准确性对于提高疗效具有重要的作用。随着现代医学的发展,胃癌中医证型的研究已经进入了深层次的发展,从组织病理学、内环境、生化乃至肿瘤基因等方面逐步地拓展。基因蛋白水平的研究为胃癌中医证型的客观化开辟了一条新的途径,同时也为早期筛查及治疗提供依据。然而,由于受各种条件限制,目前大多数研究仍局限于小样本、单因素的研究,可重复性较差。开展以循证医学为依据,多中心、大样本的研究将是未来胃癌中医证型研

究的努力方向。

参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [EB/OL]. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx, 2014-01-27.
- [2] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1-10.
- [3] 伍安银, 周玉, 姚德蛟. 参苓白术散治疗肿瘤的综述[J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(1): 93-95.
- [4] 周岱翰. 现代中医肿瘤学[M]. 广东: 广东高等教育出版社, 2007: 188.
- [5] 陈湘君. 中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 169.
- [6] 王小龙, 附舰, 安鹏, 等. 中西医结合治疗胃癌 31 例[J]. 现代中医药, 2007, 27(3): 18-19.
- [7] 杨金坤. 现代中医肿瘤学[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2004: 293.
- [8] 刘嘉湘, 沈同, 邵梦扬, 等. 肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 22.
- [9] 冯宁宁. 论胃癌癌前病变中医病机[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(3): 110-111.
- [10] 杨百京, 熊琪, 盛萍, 等. 456 例胃癌癌前状态与中医证型相关性研究[J]. 农垦医学, 2011, 33(5): 422-435.
- [11] 刘庆, 李忠, 田劲丹, 等. 167 例进展期胃癌中医证型研究分析[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(4): 273-276.
- [12] 王晓妍, 曹志群, 相宏杰, 等. 进展期胃癌中医证型的文献分析[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(4): 676-677.
- [13] 王克穷, 于明洋. 浅探队列研究在胃癌辨证标准研究中的运用[J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 297-298.
- [14] 吴桦宗, 李灿东. 胃癌的中医证型研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(6): 9-10.
- [15] 江澄, 林胜友, 赵晶磊. 胃癌中医证型动态演变的回顾性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1): 44-46.
- [16] 单盼盼, 李培训. 李培训主任治疗胃癌术后经验[J]. 光明医学, 2013, 28(7): 1333-1334.
- [17] 朱为康, 李雁, 侯风刚, 等. 胃癌患者化疗前后中医证候临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(5): 1180-1182.
- [18] 申淑莲. DNA 流式细胞术对不同中医证型胃癌的临床分析[J]. 中国民康医学, 2011, 23(6): 698-699.
- [19] 张晶, 付伟, 汪龙德. CDX2 基因在胃癌癌前病变不同中医证型中的表达[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(7): 18-20.
- [20] 田君才, 张莉, 焦丹, 等. 胃癌常见中医证型与 CDX2、LN-R 和 MMP-9 阳性表达的相关性研究[J]. 当代医学, 2010, 16(9): 1-3.
- [21] 洪思蔚. Livin 在胃癌中的表达及其基因转染对胃癌细胞生长的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [22] 杨勤, 卜平. IGF-1R、FAK 及 Survivin 在不同证型胃癌组织中的表达参数[J]. 山西中医, 2008, 24(10): 34-36.
- [23] 王常松, 吴银盘, 林昆明, 等. 胃癌证候特征与外周血 Survivin、HMGB1 相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(5): 152-154.
- [24] 李立平, 吴炜景, 李晓, 等. CD151 蛋白胃癌组织中表达情况与中医证型及胃癌转移相关性初探[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 3193-3197.
- [25] 麦桥勋. CD151 与胃癌及中医证型的关系研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [26] 张健, 应荣超, 魏威, 等. 胃癌血瘀证患者 P53、VEGF 在胃癌组织中表达的关系研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(11): 2715-2717.
- [27] 焦军全. 胃癌中医证型与外周血 VEGF 及 HER2 基因表达水平的相关性研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2012.
- [28] 施俊, 赵世远, 陆烨, 等. 胃癌不同中医证型雌激素与孕激素受体表达差异[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(2): 13-21.
- [29] 张淑贞. 胃癌患者 CYP3A4 基因多态性与紫杉醇敏感性和中医证型的关联性研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2013.
- [30] 马伟明, 陈笑腾, 倪桂宝, 等. 转化生长因子 $\beta 1$ 及受体在胃癌实、虚证型中的表达[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(11): 2307-2310.
- [31] 刘仁俊. 瘦素在不同证型胃癌组织中的表达探讨[J]. 中国医药指南, 2012, 10(29): 40-41.

(收稿日期: 2015-06-22 编辑: 巩振东)