

· 论著 ·

(文章编号) 1007-0893(2021)16-0001-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.16.001

中医证型与 BRAF 基因型在甲状腺乳头状癌中的分布相关性分析

陈思远 蔡立民 吴依芬 胡夏荣 黄国祥 卢桂好 陈艳兴 谢楚平*

(东莞市人民医院, 广东 东莞 523059)

[摘要] **目的:** 对甲状腺乳头状癌(PTC)术前患者的中医证型进行调查, 同时对手术切除肿瘤组织进行 BRAF 基因检测, 了解中医证型与 BRAF 基因型在 PTC 中的分布规律。**方法:** 选取东莞市人民医院甲状腺专科 2019 年 1 月至 2019 年 12 月期间收治的 210 例行甲状腺癌根治术并术后病理确诊的 PTC 患者。结合文献研究和中医理论, 对 210 例 PTC 患者进行中医辨证, 同时进行 BRAF 基因检测。**结果:** 210 例甲状腺癌患者中痰浊证 68 例(32.4%)、火热证 53 例(25.2%)、气滞证 31 例(14.8%)、阴虚证 33 例(15.7%)、血瘀证 25 例(11.9%); BRAF 基因分型突变型 132 例(62.9%), 野生型 78 例(37.1%)。在痰浊证型中, BRAF 突变率达 80.9%, 高于其他证型, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 结合中医证型与 BRAF 基因型在 PTC 中的分布规律对临床整体辨证施治具有指导意义。

[关键词] 甲状腺乳头状癌; 中医证型; BRAF 基因型

[中图分类号] R 736.1 **[文献标识码]** A

Distribution of TCM Syndromes and BRAF Genotype in Papillary Thyroid Carcinoma

CHEN Si-yuan, CAI Li-min, WU Yi-fen, HU Xia-rong, HUANG Guo-xiang, LU Gui-hao, CHEN Yan-xing, XIE Chu-ping*
(Dongguan People's Hospital, Guangdong Dongguan 523059)

(Abstract) **Objective** To investigate the distribution and relationship of the TCM Syndromes and BRAF genotype in thyroid papillary carcinoma. **Methods** Combined with literature research and TCM theory, TCM syndrome study and BRAF gene detection were performed on 210 patients with papillary thyroid carcinoma. **Results** Among 210 patients, 68 cases of phlegm turbidity (32.4%), 53 cases of fever (25.2%), 31 cases of Qi stagnation (14.8%), 33 cases of yin deficiency (15.7%), 25 cases of blood stasis (11.9%), 132 cases of BRAF genotyping mutation (62.9%) and 78 cases of wild type (37.1%). In the phlegm turbid syndrome type, the BRAF mutation rate was 80.9%, which was significantly higher than other syndrome types ($P < 0.05$). **Conclusion** Combining the distribution of TCM syndrome type and BRAF genotype in papillary thyroid carcinoma would guide the diagnosis and treatment.

(Key Words) Papillary thyroid carcinoma; TCM Syndromes; BRAF genotype

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)约占甲状腺恶性肿瘤的 80%, 是最常见的内分泌系统肿瘤之一。利用中医辨证治疗, 能够有效改善临床症状, 对肿瘤生长形成抑制, 改善预后。相关研究显示, 对甲状腺癌患者应辨证气血阴虚、气滞、痰浊、血瘀、火热病机, 从而灵活选择方药^[1-2]。肿瘤组织基因检测的个体化、根据基因突变情况运用现代医学靶向药物, 符合中医学辨证施治的“同病异治”“异病同治”这一治疗思路。BRAF V600E 突变是甲状腺癌中研究最为深入的基因突变类型, 对 PTC 的诊断、治疗、

预后评估等方面具有重要的指导意义^[3]。为了解中医证型与 BRAF 基因型在 PTC 中的分布规律, 笔者对 210 例 PTC 患者进行术前中医证型临床调查并对手术切除肿瘤组织进行 BRAF 基因检测, 其中总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院甲状腺专科 2019 年 1 月至 2019 年 12 月期间收治的 210 例行甲状腺癌根治术并术后病理确诊的 PTC

[收稿日期] 2021-06-22

[基金项目] 广东省中医药局面上科研项目资助课题(20191348)

[作者简介] 陈思远, 男, 主治医师, 主要研究方向是甲状腺肿瘤。

[*通信作者] 谢楚平(E-mail: 13712029688@163.com)

患者。纳入标准：（1）术式为甲状腺腺叶切除术或甲状腺全切除术，同期行侧颈部淋巴结清扫术或中央区淋巴结清扫术；（2）年龄、性别不限；（3）愿意接受中医辨证、治疗者；（4）无严重心肝肾功能异常；（5）且依从性好、能配合完成研究的患者，对本研究知情同意；（6）临床病理学分期参考相关文献标准^[4]。

1.2 中医辨证

患者在术前接受四诊合参，并参考《中西医结合肿瘤学》^[5]、《中医外科学》^[6]、《肿瘤中医诊疗指南》^[7]辨证分型后收集可纳入常见痰浊、火热、气滞、阴虚、血瘀等证型的病例。

1.3 BRAF 基因检测

PTC 患者的肿瘤组织经常规脱水、石蜡包埋后，从 10 μm 厚石蜡包埋的组织切片中提取总脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA），并按照指引，在 3730 xl DNA 分析仪（Applied Biosystems）上进行测序。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究患者一般资料

纳入研究的 PTC 患者共计 210 例，其中男性 53 例（25.2%），女性 157 例（74.8%），平均年龄（49.3 ± 14.4）岁。术后病理有淋巴结转移 59 例（28.1%）；侵犯被膜即 T3 病变 56 例（26.7%），侵犯邻近组织即 T4 病变 5 例（2.4%）；术后分期 I、II、III、IV 期分别为 I 期 140 例（66.7%）、II 期 27 例（12.9%）、III 期 39 例（18.6%）、IV 期 4 例（1.9%）。全部患者术后均服用左甲状腺素钠片治疗，促甲状腺激素控制低于 0.5 mIU · L⁻¹。BRAF 基因分型突变型 132 例（62.9%）且均为 V600E 突变，见封三图 1A，野生型 78 例（37.1%）见封三图 1B；对 59 例确诊 PTC 淋巴结转移患者的配对淋巴结转移灶组织进行 BRAF 基因检测，结果 59 例均为 BRAF 基因 V600E 突变，见封三图 1C。对患者在术前进行四诊合参、辨证分型，中医证型分布如下：痰浊证 68 例（32.4%）、火热证 53 例（25.2%）、气滞证 31 例（14.8%）、阴虚证 33 例（15.7%）、血瘀证 25 例（11.9%）。

2.2 PTC 各中医证型与临床特征之间关系的比较

210 例 PTC 患者中，各中医证型间性别、肿瘤病灶数量、侵犯程度、肿瘤病理分期等临床特征比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05）。而在痰浊证型中，BRAF 突变率达 80.9%，差异具有统计学意义（*P* < 0.05）；同时，在痰浊证型中，存在淋巴结转移患者比例亦显著高于其他证型，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 1。

表1 PTC 各中医证型与临床特征之间关系的比较（*n* = 210, 例）

临床特征	痰浊证	火热证	气滞证	阴虚证	血瘀证
BRAF					
野生型	13	22	13	16	14
突变型	55 ^a	31	18	17	11
性别					
男性	18	11	7	9	8
女性	50	42	24	24	17
肿瘤病灶数量					
单灶	40	28	15	20	14
多灶	28	25	16	13	11
侵犯程度					
无	45	40	22	23	19
侵犯被膜 (T3)	22	13	7	10	4
侵犯邻近组织 (T4)	1	0	2	0	2
淋巴结转移					
N0	38	40	27	26	20
N1	30 ^b	13	4	7	5
分期					
I 期	48	31	22	27	12
II 期	10	8	5	2	2
III 期	10	13	3	4	9
IV 期	0	1	1	0	2

^a与突变型其他证型比较，^a*P* < 0.05；与 N1 其他证型比较，^b*P* < 0.05

注：PTC 一甲状腺乳头状癌

3 讨论

《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》^[8]强调了分化型甲状腺癌初始治疗的重要性，彻底的手术治疗是最主要的治疗方法，也是影响预后的主要因素。而在随访观察过程中，利用中医辨证治疗，能够有效改善临床症状，对肿瘤生长形成抑制，改善预后。

PTC 中医证型是由中医医师四诊合参，将搜集到的信息进行分析整合得出来的证型，是 PTC 发展过程中某一矛盾的集中体现，不受现代西医的生化指标、治疗方式等相关因素的影响。通过中西医结合观察性研究，将 PTC 各中医证型与患者临床相关特征进行分析，找出其内在联系，可指导中西医结合治疗。由于西医中甲状腺癌以颈前区局部肿块为特征，本研究中以喉中痰鸣或咽喉异物感，梗塞感为特征的痰浊、气滞两种证型共占 47.1%，与西医特征相符。本研究结果显示，甲状腺癌术后中医证型分布以痰浊、火热两证比例最高，其次为气滞证、阴虚证、血瘀证，与多位医家^[9-11]的诊治思路存在一致之处。同时亦发现在痰浊证型中淋巴结转移率达 44.1%，显著高于其他证型。气滞则津停血瘀、化为痰浊，可见厚腻苔、弦滑脉等，对于术后仍表现为痰瘀互结的患者应警惕复发可能，亦与较高的淋巴结转移率相符^[9]。

目前已进入精准医学时代，相关研究发现 BRAF 基因突变与甲状腺癌的复发、远处转移有着密切联系^[3]，但既往仍缺少 BRAF 基因突变与中医证型的相关性研究。本研究发现，在痰浊证型中，BRAF 突变率达 80.9%，显著高于其他证型，与张志新等^[12]的研究相符，同时王斌等^[9]应

用消痰散结方对 PTC 患者进行治疗,认为消痰散结方可能通过抑制 BRAF V600E 突变介导的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路起到抗肿瘤的疗效,可显著改善 BRAF 基因突变患者术后的长期预后。

综上所述,本研究对 BRAF 基因在 PTC 突变状态进行检测,研究中医证型的阴虚、气滞、痰浊、血瘀、火热与其的相关性,并获取分布规律,发现在痰浊证型中 BRAF 基因突变率及淋巴结转移率均显著高于其他证型,为临床整体辨证施治、个体化治疗、指导预后提供研究基础与思路。

〔参考文献〕

- (1) 刘宇,赵晓珍. 甲状腺癌中医证型和用药规律分析 (J). 山西中医学院学报, 2015, 17(5): 8-10.
- (2) 司富春,侯红丽. 甲状腺腺瘤和癌中医证型与方药分析 (J). 中医研究, 2009, 22(7): 21-24.
- (3) Li C, Lee KC, Schneider EB, et al. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis (J). J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12): 4559-4570.
- (4) Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a populationbased to a more“personalized”approach to cancer staging (J). CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 93-99.
- (5) 贾英杰. 中西医结合肿瘤学 (M). 武汉: 华中科技大学出版社, 2009.
- (6) 陈红凤. 中医外科学 (M). 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- (7) 中华中医药学会. 肿瘤中医诊疗指南 (M). 北京: 中国中医药出版社, 2008.
- (8) 高明. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 (J). 中国肿瘤临床, 2013, 39(17): 1249-1272.
- (9) 王斌,刘焯,矫健鹏,等. 消痰散结方对 BRAF 基因突变型甲状腺癌术后远期疗效的影响 (J). 中医学报, 2019, 34(1): 122-125.
- (10) 蒋梅. 周岱翰教授从“三层广义”理念疏调肝脾论治甲状腺癌 (J). 环球中医药, 2016, 9(9): 1098-1100.
- (11) 王芷乔. 183 例甲状腺癌术后患者中医证候临床调查 (J). 北京中医药大学学报, 2015, 57(9): 645-648.
- (12) 张志新,张有福,梁丽丽. 痰湿质甲状腺癌与 BRAF 基因突变的相关性研究 (J). 中国药物与临床, 2014, 33(10): 1336-1337.

〔文章编号〕 1007-0893(2021)16-0003-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.16.002

内热针疗法治疗粘连性肩关节囊炎的临床研究

张彦明¹ 郭丽荣¹ 许建峰^{1,2*}

(1. 宁夏医科大学总医院, 宁夏 银川 750004; 2. 宁夏医科大学回医药现代化教育部重点实验室, 宁夏 银川 750004)

〔摘要〕 **目的:** 探讨内热针疗法结合关节松动术治疗粘连性肩关节囊炎的临床效果。**方法:** 选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月在宁夏医科大学总医院就诊的 136 例粘连性肩关节囊炎患者, 采取随机数表法将其划分成观察组和对照组, 各 68 例。观察组采取内热针疗法结合关节松动术治疗, 对照组采取关节松动术治疗, 比较分析两组患者临床疗效、Constant-Murley 评分和血清炎症因子水平。**结果:** 观察组患者治疗总有效率为 94.12%, 高于对照组的 79.41%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗前两组患者的 Constant-Murley 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者的 Constant-Murley 评分均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者的血清炎症因子水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者的炎症因子水平均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 内热针疗法结合关节松动术治疗粘连性肩关节囊炎临床效果较佳, 可以较大程度上改善患者的肩关节功能, 减轻患者疼痛感, 帮助患者最大程度上恢复与提升肩关节肌力、关节活动能力以及生活活动能力。

〔关键词〕 粘连性肩关节囊炎; 内热针疗法; 关节松动术

〔中图分类号〕 R 684.3 〔文献标识码〕 B

〔收稿日期〕 2021-06-14

〔基金项目〕 宁夏重点研发项目资助课题 (2019BEB04027)

〔作者简介〕 张彦明, 男, 主治医师, 主要研究方向是中医骨伤、针灸推拿。

〔*通信作者〕 许建峰 (E-mail: xujianfeng313@126.com)