

鼻咽癌患者中医体质类型分布与临床病理特征的关联性分析

翁敬锦, 韦嘉章, 韦云钟, 李敏, 王汉伟, 桂志, 董国虎, 熊伟明, 江河, 瞿申红

基金项目: 广西中医药适宜技术开发与推广项目(编号:GZSY21-52); 广西科技基地和人才专项基金项目(编号:桂科 AD20297069)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈科

作者简介: 翁敬锦, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 鼻咽癌的诊治。E-mail: wengjingjin@126.com

通信作者: 瞿申红, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 鼻咽颅底疾病的诊治。E-mail: qshdoctor@163.com



瞿申红, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)东院副院长, 广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈科主任。先后在纽约州立大学、迈阿密大学医院耳鼻咽喉头颈外科、宾夕法尼亚大学医院耳鼻咽喉头颈外科做博士后、专科医师训练和访问学者。先后任中国医疗保健促进会耳鼻咽喉头颈外科分会广西组长、中国中西医结合耳鼻咽喉头颈外科变态反应专业委员会常务委员、广西医学会耳鼻咽喉头颈外科分会副主任委员、广西中西医结合耳鼻咽喉头颈外科分会副主任委员, 139 培养人才, 广西科技厅评审专家。对耳鼻咽喉头颈外科疾病诊断和治疗具有扎实的专业理论知识和丰富的临床经验, 擅长鼻咽颅底、耳侧颅底外科。主持国家自然科学基金项目和广西自然科学基金项目及重点研发项目等 6 项。以第一作者或通信作者在 SCI 收录和国内专业核心期刊等发表论文 40 多篇。

[摘要] **目的** 探讨鼻咽癌患者中医体质类型分布与临床病理特征的关联性, 为鼻咽癌的中医个性化治疗提供依据。**方法** 收集广西壮族自治区人民医院收治的 58 例鼻咽癌患者的临床资料, 分析鼻咽癌患者的中医体质类型与临床特征关系。**结果** 58 例初治鼻咽癌患者中偏颇体质占 68.97% (40/58)。鼻咽癌患者中医体质类型的临床分期分布情况差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随着临床分期的增加, EBV-DNA 阳性率呈上升的趋势。治疗结束时, 平和质患者完全缓解 (CR) 13 例, 部分缓解 (PR) 5 例; 偏颇体质患者 CR 21 例, PR 19 例, 差异无统计学意义 ($Z = 1.399, P = 0.162$)。平和质患者 2 年无瘤生存率为 100.00%, 偏颇体质患者 2 年无瘤生存率为 81.20%, 差异无统计学意义 ($P = 0.068$)。**结论** 特定的中医体质类型与鼻咽癌发生和发展存在关联性, 并可能随着 EB 病毒的复制和病情的进展发生改变。

[关键词] 鼻咽癌; 中医体质; 临床分期; 病因; EB 病毒

[中图分类号] R 739.63 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)01-0008-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.01.02

An analysis on the correlation between Traditional Chinese Medicine constitutional type distribution and clinical pathological characteristics in nasopharyngeal carcinoma patients WENG Jing-jin, WEI Jia-zhang, WEI Yun-zhong, et al. Department of Otolaryngology & Head and Neck, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between the distribution of Traditional Chinese Medicine (TCM) constitutional types and clinical pathological characteristics in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC), and to provide evidence for personalized TCM treatment for NPC. **Methods** The clinical data of 58 NPC patients treated in the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region were collected to analyze the relationship between TCM constitutional types and clinical characteristics in the NPC patients. **Results** Among the 58 patients with newly diagnosed NPC, unbalanced constitution accounted for 68.97% (40/58). There was significant difference in the clinical stage distribution between the nasopharyngeal carcinoma patients with different TCM constitutional types ($P < 0.05$). The Epstein-Barr

virus-deoxyribonucleic acid (EBV-DNA) positivity rate tended to increase with increasing clinical stage. Thirteen cases achieved complete remission (CR) and 5 cases achieved partial remission (PR) at the end of treatment in the balanced constitution patients, and 21 cases achieved CR and 19 cases achieved PR in the unbalanced constitution patients, with no significant differences between the two groups of patients ($Z = 1.399, P = 0.162$). The 2-year disease-free survival rate was 100.00% in the balanced constitution patients and 81.20% in the unbalanced constitution patients, with no significant difference between the two groups of patients ($P = 0.068$). **Conclusion** Specific TCM constitutional types are correlated with the occurrence and development of NPC, and may change with the replication of EBV and the progression of the disease.

[Key words] Nasopharyngeal carcinoma; Traditional Chinese Medicine (TCM) constitution; Clinical staging; Etiology; Epstein-Barr virus

鼻咽癌是我国南方地区常见的恶性肿瘤^[1],其中以广西和广东地区最为常见。关于鼻咽癌的病因学研究,通常认为鼻咽癌的发病与 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染、遗传及环境因素有关^[2]。大样本的临床数据也显示鼻咽癌具有明显家族聚集性^[3]。然而,鼻咽癌的发生是多个基因协同作用的结果。对于鼻咽癌已进行了大量的表观遗传学的研究^[4],有学者研究发现其理论与中医经典理论有相似之处,最为典型的是“同病异治”“异病同治”及“中医体质”^[5]。近期,中医体质阴虚质被认为与放射抵抗有关^[6]。目前放射治疗仍是初治鼻咽癌的主要治疗手段。因此,深入研究中医体质对鼻咽癌发生和疗效的影响具有重要意义。本研究通过分析鼻咽癌患者中医体质类型分布与临床病理特征的关联性,为制订个性化治疗方案提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 10 月至 2021 年 12 月广西壮族自治区人民医院收治的符合条件的鼻咽癌患者 58 例,所有患者按美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) (2017 年,第 8 版) 的鼻咽癌分期方案进行分期。58 例初治鼻咽癌患者的病理类型均为未分化非角化性癌,EB 病毒编码的小 RNA (Epstein-Barr virus encoded small RNAs, EBER) 检测均为阳性。纳入标准: (1) 病理确诊的 I ~ IV a 期的初治鼻咽癌患者; (2) 卡氏评分 > 80 分; (3) 坚持完成抗肿瘤治疗。排除标准: (1) 治疗前发现远处转移; (2) 治疗前存在合并心、肝、肾等严重疾病; (3) 估计依从性差者。本研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 中医体质分类 采用中华中医药学会《中医体质分类与判定》^[7] 制定的 9 个亚量表在放疗前进行原始分的评分,再换算为转化分。依据转化分,参照《中医体质分类与判定》的平和质与偏颇体质判定标准进行判定。对于体质判断困难患者,由副高以上的医师通过四诊合参进行判定。定义:平和质为正常体质,

其他 8 种体质 (气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质、气郁质、特禀质) 为偏颇体质。

1.3 肿瘤放疗 患者采用调强放疗,治疗方法详见之前的报道^[8]。根据放疗前的临床检查、影像学 and 内镜检查结果进行靶区的勾画。鼻咽病灶 (GTVnx) 和颈部病灶 (GTVnd) 处方剂量为 69 ~ 72 Gy,分 32 ~ 33 次照射。

1.4 肿瘤化疗 常用化疗方案:多西他赛 (DOC, 山东齐鲁制药有限公司) 75 mg/m², 静脉滴注,第 1 天; 顺铂 (DDP, 江苏豪升药业股份有限公司) 30 mg/m², 静脉滴注,第 1 ~ 3 天; 氟尿嘧啶 (5-FU, 上海旭东海普药业有限公司) 2 000 mg/m², 持续 120 h 静脉泵入; 每 21 d 为 1 个疗程,连用 2 ~ 3 个疗程。

本组患者治疗方案均按照指南进行制定,相同分期的患者其治疗方案相同。

1.5 EBV-DNA 检测方法 用一次性无菌注射器抽取受检者静脉血 3 ~ 5 ml,注入含 EDTA 抗凝剂的玻璃管,颠倒混匀,按操作规程采用 PANA9600S 全自动核酸工作站 (西安天隆) 进行样本核酸提取,采用 EBV 核酸检测试剂盒 (苏州天隆)、ABI 7500 PCR 扩增仪 (赛默飞) 对 EBV-DNA 进行实时荧光定量 PCR 检测。样本测定值 < 1 × 10³ copies/ml 为低于检测下限,≥ 1 × 10³ copies/ml 为阳性。

1.6 疗效评定 治疗结束时复查鼻咽颅底、颈部增强 MRI。近期疗效采用实体肿瘤疗效评价标准 1.1 版 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1) 进行评价;完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD)。远期疗效采用无瘤生存率进行评价。鼻咽癌影像学残留的定义:指放化疗结束后患者的增强 MRI 仍提示存在明显强化的病灶。残留率的定义 = (PR + SD) / (CR + PR + SD + PD)。无瘤生存期的定义:患者放化疗结束到患者出现疾病进展之间的时间间隔,包括肿瘤复

发、远处转移和死亡,或最后一次随访的日期(失访)。

1.7 统计学方法 应用 R 统计软件(3.6.1 版本)进行数据处理。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。等级资料的组间比较采用秩和检验。生存曲线的比较采用 log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 鼻咽癌患者中医体质类型与临床分期的关联性分析结果 58 例初治鼻咽癌患者中,偏颇体质占 68.97% (40/58)。鼻咽癌患者中医体质类型的临床分期分布情况比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 鼻咽癌患者中医体质类型的临床分期构成情况

体质类型	例数	临床分期			
		I	II	III	IV
平和质	18	2(11.11)	6(33.33)	10(55.56)	0(0.00)
偏颇体质	40	0(0.00)	3(7.50)	24(60.00)	13(32.50)

注: $Z = 3.807, P < 0.001$

2.2 EB-DNA 表达情况与鼻咽癌分期及中医体质类型的关联性分析结果 18 例平和质患者中,只有 2 例(11.11%)EBV-DNA 阳性;40 例偏颇体质患者中,有 12 例(30.00%)EBV-DNA 阳性。此外,随着临床分期的增加,EBV-DNA 阳性率呈上升的趋势。见表 2。

表 2 EB-DNA 表达情况与鼻咽癌分期及中医体质类型的关联性分析结果[$n(\%)$]

因素	EBV-DNA 阴性 ($n = 44$)	EBV-DNA 阳性 ($n = 14$)	χ^2	P
T 分期				
1 ~ 2	22(50.00)	6(42.86)	0.217	0.641
3 ~ 4	22(50.00)	8(57.14)		
N 分期				
0 ~ 1	15(34.09)	2(14.29)	1.168	0.280
2 ~ 3	29(65.91)	12(85.71)		
临床分期				
I + II	10(22.73)	1(7.14)	0.818	0.366
III + IV	34(77.27)	13(92.86)		
体质				
平和质	16(36.36)	2(14.29)	1.497	0.221
偏颇体质	28(63.64)	12(85.71)		

2.3 不同中医体质类型疗效比较 肿瘤消退率:治疗结束时,平和质患者 CR 13 例,PR 5 例,偏颇体质患者 CR 21 例,PR 19 例,两者均无 SD、PD 者,差异无统计学意义($Z = 1.399, P = 0.162$)。影像学残留率为 41.38% (24/58)。至随访截止日期,全组无死亡病例,平和质患者 2 年无瘤生存率为 100.00%,偏颇体质患者 2 年无瘤生存率为 81.20% (log-rank 检验: $P = 0.068$)。见图 1。

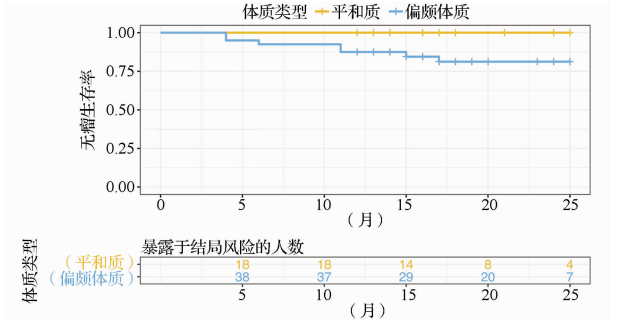


图 1 不同中医体质类型患者生存曲线比较图

3 讨论

3.1 早在《黄帝内经》就有了体质的描述,如《灵枢·通天》把人分为太阳之人、少阳之人、太阴之人、少阴之人、阴阳和平之人。在临床医学的研究中也发现,鼻咽癌发病具有家族聚集性规律^[3]。遗传学的研究显示,在家族性鼻咽癌患者中可观察到的癌症易感基因的罕见致病性突变,包括 ERCC2 和 TP63^[9]。1889 年 Paget 率先提出肿瘤转移的“种子-土壤”学说:决定肿瘤是否转移的关键是该“土壤”是否满足“种子”的生长。近年来的研究显示,干预肿瘤微环境可影响肿瘤的转移^[10]。一些研究也显示中医药能影响肿瘤的微环境从而达到抗肿瘤的效果^[11]。本研究发现,鼻咽癌患者的偏颇体质的比率高达 68.97% (40/58)。周小军等^[12]的研究也显示,随着鼻咽部发生癌变,逐渐出现多种体质症候。在其他肿瘤的研究中也得出类似的结论:151 例原发性肝癌中,平和质仅 37 例(24.5%),偏颇体质 114 例(75.5%),偏颇体质类型主要有气虚质、阳虚质和湿热质,生存分析显示气虚质是影响肝癌患者预后的独立危险因素^[13]。一个纳入 18 项随机对照试验的 Meta 分析结果显示,气虚、阳虚、阴虚是肺癌患者的主要体质类型^[14]。本研究结果显示,肿瘤分期越晚,患者出现偏颇体质的比例越大。大样本的中医体质分布研究显示,华南地区前 3 位为阳虚质、气虚质和湿热质^[15],而鼻咽癌主要好发于南方地区,上述的研究均提示中医体质类型与肿瘤的发生和发展具有关联性。

3.2 《素问·遗篇·刺法论》提出“正气存内,邪不可干”。我们在鼻咽癌高危人群普查中也发现不少 EBV 抗体阳性的人群,但多年的随访中未发生鼻咽癌^[16]。在本研究中,58 例鼻咽癌患者的病理类型均为未分化非角化性癌,这一类型被证实与 EBV 感染有关^[17]。在本研究中,EBV-DNA 阳性率不高,可能与试剂检测水平有关,但 58 例患者的鼻咽癌组织 EBER 检测结果均为阳性,提示其与 EBV 感染有关。此外,随着分期的增加,EBV-DNA 阳性率呈上升的趋势。这与其他学者研究的结果一致^[18]。目前关于 EBV 导致鼻咽癌发生的机制,通常有以下几个方面:

(1)DNA 损伤:EBV 感染鼻咽上皮细胞并导致 DNA 损伤,从而诱发细胞突变并引发肿瘤发生;(2)炎症反应:EBV 感染可以引发鼻咽组织炎症,长期的炎症反应可能损伤细胞,并诱发细胞癌变;(3)基因调控:EBV 还可以影响鼻咽细胞内的基因表达,诱发鼻咽肿瘤形成。正如《素问·评热病论》所述:“邪之所凑,其气必虚”。随着外邪入侵,病毒复制的增加,正气亏虚,受感染的细胞出现一系列病理变化。在体外试验中发现,EBV 感染后可破坏上皮细胞的完整性,从而使正常鼻咽上皮细胞易受 EBV 感染,出现裂解复制^[19]。

3.3 我们前期研究发现,早期鼻咽癌治疗结束时有 14.9% 患者存在影像学残留,并且残留组的无瘤生存率低于肿瘤完全消退组^[20]。而在本研究中,影像学残留率达 41.38%,进一步研究发现,平和质的残留率(27.78%)稍低于偏颇体质(47.50%)。虽然治疗结束后 3 个月内,鼻咽残留病变和颈部转移癌仍进一步消退,但其他研究发现,肿瘤治疗结束时肿瘤完全消退组的预后优于肿瘤残留组^[21]。目前调强放疗明显提高了肿瘤的消退率,然而仍有 10% 患者存在残留或复发。残留提示肿瘤对放射线抗拒。一项研究显示,放射抗拒患者中,阴虚质占 73.68%,进一步分析发现,与其他体质患者相比,阴虚体质患者中的抑癌基因(TP53 和 PTEN)甲基化比例明显增加^[6]。而中医体质是先天禀赋与后天获得形成的,其中后天获得主要受个体发育和环境影响^[22],并受表观遗传影响^[23]。此外,本研究结果还显示,平和质患者无瘤生存率优于偏颇体质患者。在结直肠癌的中医体质类型与预后相关性的研究也显示,血瘀体质是影响患者预后的独立预后因素($P=0.03$)^[24]。上述的研究结果提示机体的免疫反应可能具有抗肿瘤作用,促进肿瘤的消退,同时还可能具有免疫监视作用,减少肿瘤的复发和转移。近年来,针对免疫细胞的抗肿瘤治疗取得较大进步,目前最为成熟的是免疫检查点抑制剂。此

外,表达嵌合抗原受体修饰的 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)疗法在淋巴瘤的治疗中取得了较好的疗效。最近的研究还发现,刺激先天免疫细胞-巨噬细胞持续极化,可产生肿瘤防治作用^[25]。

综上所述,中医体质类型与鼻咽癌发生和发展存在关联性,并可能随着 EBV 的复制和病情的进展发生改变。但是目前关于中医体质对鼻咽癌的具体影响机制尚未明了,结合现代科技,深入探究其影响机制,可能有助于加速中医药现代化的进程。

参考文献

- [1] Zhang SQ, Pan SM, Liang SX, et al. Research status and prospects of biomarkers for nasopharyngeal carcinoma in the era of high throughput omics (review) [J]. Int J Oncol, 2021, 58(4):9.
- [2] Zhu QY, Zhao GX, Li Y, et al. Advances in pathogenesis and precision medicine for nasopharyngeal carcinoma [J]. MedComm(2020), 2021, 2(2):175-206.
- [3] Chang ET, Ye W, Zeng YX, et al. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2021, 30(6):1035-1047.
- [4] 瞿申红, 翁敬锦, 韦嘉章. 广西地区鼻咽癌防治概况与展望 [J]. 中国临床新医学, 2021, 14(7):633-641.
- [5] 王一同, 李娟, 卢雯平. 基于表观遗传学调控的中医药防治乳腺癌研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志(英文), 2017, 3(3):17.
- [6] 宫凤英, 刘钊汝, 王从容, 等. 阴虚体质对鼻咽癌放疗敏感性的影响及其机制探讨 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2020, 38(3):339-342.
- [7] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定(ZYYXH/T157-2009) [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(4):303-304.
- [8] Weng JJ, Wei JZ, Li M, et al. Prognostic value of hypothyroidism in patients undergoing intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. Head Neck, 2022, 44(5):1114-1123.
- [9] Wang TM, He YQ, Xue WQ, et al. Whole-exome sequencing study of familial nasopharyngeal carcinoma and its implication for identifying high-risk individuals [J]. J Natl Cancer Inst, 2022, 114(12):1689-1697.
- [10] Genova C, Dellepiane C, Carrega P, et al. Therapeutic implications of tumor microenvironment in lung cancer: focus on immune checkpoint blockade [J]. Front Immunol, 2022, 12:799455.
- [11] Qiu W, Sang T, Chen H, et al. Wenzhi Jiedu Recipe ameliorates colorectal cancer by remodeling the gut microbiota and tumor microenvironment [J]. Front Oncol, 2022, 12:915498.
- [12] 周小军, 王士贞, 阮岩, 等. 鼻咽癌变过程中中医体质证候调查 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(4):721-723.
- [13] 龙顺钦, 杨小兵, 吴万垠, 等. 原发性肝癌的中医体质类型分布及其预后因素分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(2):101-104.
- [14] Yu X, Yan L, Lan Q, et al. Correlation between TCM constitutional types and lung carcinoma in various geographical areas: a systematic review and meta-analysis [J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022:5660231.
- [15] 白明华, 王济, 郑燕飞, 等. 基于 108015 例样本数据的中国人

- 群中医体质类型分布特征分析[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(6):498-507.
- [16] Si YF, Deng ZX, Weng JJ, et al. A study on the value of narrow-band imaging(NBI) for the general investigation of a high-risk population of nasopharyngeal carcinoma(NPC)[J]. World J Surg Oncol, 2018,16(1):126.
- [17] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019,394(10192):64-80.
- [18] Tan LP, Tan GW, Sivanesan VM, et al. Systematic comparison of plasma EBV DNA, anti-EBV antibodies and miRNA levels for early detection and prognosis of nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Cancer, 2020,146(8):2336-2347.
- [19] Shechter O, Sausen DG, Gallo ES, et al. Epstein-Barr virus(EBV) epithelial associated malignancies; exploring pathologies and current treatments[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(22):14389.
- [20] Weng JJ, Wei JZ, Li M, et al. Effects of surgery combined with chemoradiotherapy on short- and long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2020,12:7813-7826.
- [21] He Y, Zhou Q, Shen L, et al. A retrospective study of the prognostic value of MRI-derived residual tumors at the end of intensity-modulated radiotherapy in 358 patients with locally-advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Radiat Oncol, 2015,10:89.
- [22] 郭刚,吕雅郁,郑燕飞,等. 中医体质学原理的复杂性解读[J]. 北京中医药大学学报,2015,38(7):437-440.
- [23] 秦静波,王济,孟翔鹤,等. 表观遗传学与体质可调论关系的探讨[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(4):727-729.
- [24] 孙凌云,张达,郝洁,等. 晚期结直肠癌患者中医证型、中医体质与生存结局相关性分析[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(9):1059-1062.
- [25] Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. Cancer Res, 2019,79(18):4557-4566.
- [收稿日期 2023-01-03][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

翁敬锦,韦嘉章,韦云钟,等. 鼻咽癌患者中医体质类型分布与临床病理特征的关联性分析[J]. 中国临床新医学,2023,16(1):8-12.