

Advanced in Zheng Research in Digestive System Malignant Tumor

Mengdie Yang¹, Xiaole Chen¹, Meidong Zhu², Wenhai Wang³, Yunquan Luo^{2*}, Shibing Su^{1*}

¹Research Center for Traditional Chinese Medicine Complexity System, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

²Department of Liver and Gallbladder Surgery, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

³Shanghai Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai
Email: *shibingsu07@163.com, *yqluo09@sohu.com

Received: May 5th, 2017; accepted: May 23rd, 2017; published: May 26th, 2017

Abstract

Malignant tumor is one of the high mortality rates in diseases. Among all the digestive systems, malignant tumor accounts for about 60%~70% of all cancer pathogenesis. ZHENG, also called Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome is the core basis of understanding disease, clinical diagnosis and treatment and curative effect evaluation, and effective treatment depends on the correct ZHENG differentiation in TCM. This paper reviews ZHENG's distribution, dynamic changes, biological basis, molecular mechanism and research progress of ZHENG formation and evolution, and ZHENG-based diagnosis and treatment in stomach cancer, esophageal cancer, colorectal cancer, liver cancer and pancreatic cancer, five kinds of digestive system malignant tumor, looking to the challenge and development of the ZHENG researches, and providing reference for clinical diagnosis and treatment of TCM in the digestive system malignant tumor.

Keywords

Digestive System, Malignant Tumor, Syndrome, Syndrome-Based Treatment, Biological Basis

消化系统恶性肿瘤证候的研究进展

杨梦蝶¹, 陈晓乐¹, 朱美冬², 王文海³, 罗运权^{2*}, 苏式兵^{1*}

¹上海中医药大学中医复杂系统研究中心, 上海

²上海中医药大学附属曙光医院肝胆外科, 上海

³上海宝山区中西医结合医院, 上海

Email: *shibingsu07@163.com, *yqluo09@sohu.com

*通讯作者。

收稿日期：2017年5月5日；录用日期：2017年5月23日；发布日期：2017年5月26日

摘要

恶性肿瘤是我国高致死率的疾病之一，而所有肿瘤中，消化系统恶性肿瘤占到了约60%~70%。证候是中医对疾病认识、临床诊疗和疗效评价的核心基础，有效的中医治疗有赖于正确的辨证。本文综述了胃癌、食管癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌五种消化系统恶性肿瘤的证候分布、证候动态变化、证候生物学基础、证候形成和演变的分子机制以及辨证治疗等研究进展，并展望证候研究的挑战和发展，为临床消化系统恶性肿瘤的中医诊断和治疗提供参考。

关键词

消化系统，恶性肿瘤，证候，辨证施治，生物学基础

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

消化系统是指包括口腔、咽、食管、胃、小肠、大肠在内的消化管和包括腮腺、下颌下腺、舌下腺、肝和胰腺在内的消化腺。消化系统恶性肿瘤占所有肿瘤发病的60%~70%，居于第一位，除去肺癌和乳腺癌外，消化系统恶性肿瘤中肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌以及胰腺癌是主要的肿瘤死亡原因[1]。西医主要采用手术、放化疗治疗消化系统恶性肿瘤，虽提高了病患的生存率，却引起了很多副作用[2]。中医认为，消化系统恶性肿瘤的发病机理在于情志内伤、正气不足、癌毒内生[3]。临床根据患者的外在表现(症状和体征)，对恶性肿瘤发生发展过程中某一时段或某一类别进行病理归纳概述，总结为某一证候或证候类型[4]。证候是中医确认治法、处方遣药的依据，也是辨证施治的核心环节，中医治疗的有效性有赖于正确的辨证。辨证施治对减轻现代医学治疗带来的毒副作用，遏制肿瘤的复发与转移，改善病患生存品质意义重大[5]。近年来，消化系统恶性肿瘤证候及辨证施治研究取得了许多成绩[6][7]。以下从胃癌、食管癌、大肠(结直肠)癌、肝癌、胰腺癌五种消化系统恶性肿瘤的证候分布、证候动态变化、证候生物学基础、证候形成和演变的分子机制以及辨证治疗等方面，介绍近年其研究进展，并对今后的研究发展进行了展望，对消化系统恶性肿瘤临床中医辨证和防治具有重要意义。

2. 消化系统恶性肿瘤的证候分布和演变特点

消化系统不同脏器的恶性肿瘤证候的分布不一，且证型会因为接受放化疗、手术的治疗发生改变，与临床分期、疾病进展亦有关联，因此要注意观察接受治疗前后、不同临床分期时候的证候分布特点。

2.1. 消化系统恶性肿瘤的证候分布

一些学者探讨了胃、食管、结直肠、肝、胰腺五种恶性肿瘤的证候分布规律。孙等[8]将767例胃癌患者的证型分布总结如下：肝胃不和证252例，胃热炽盛证233例，脾胃虚冷证88例，血毒内滞证74例，痰湿阻滞证65例，气虚证55例。郝[9]总结王晞星教授治疗的219例食管癌患者的临床经验，归纳

出肝胃阴虚证 58 例, 痰热瘀结证 34 例, 气阴两虚证 48 例, 脾虚肝胃不和证 78 例。姜等[10]研究 220 例结直肠癌患者的中医辨证分型得出: 脾虚湿毒证 42 例, 湿热毒证 67 例, 型脾肾两虚 21 例, 气血两虚证 22 例, 肝肾阴虚证 68 例。李等[11]调查了 2492 例肝癌的证候分布, 其中气滞血瘀证 576 例, 肝郁脾虚证 419 例, 肝肾阴虚证 342 例, 肝郁气滞证 295 例, 脾胃气虚证 285 例, 肝胆湿热证 185 例, 湿热蕴结证 148 例, 气阴两虚证 68 例, 其他证 174 例; 张等[12]将 160 例胰腺癌患者的证型归纳为: 实证 110 例(湿阻证 36 例, 气滞血瘀证 31 例, 邪毒炽盛证 13 例, 肝胆湿热/气滞/火证 13 例, 血瘀证 6 例, 痰证 5 例, 脾胃湿热证 5 例, 肝胃热盛证 1 例), 虚证 29 例(气血两虚证 12 例, 阴虚内热证 6 例, 气阴两虚证 5 例, 阴虚津亏证 5 例, 肝脾两虚 1 例), 虚实夹杂证 21 例(脾虚湿热证 9 例, 脾虚湿困证 7 例, 脾虚气滞证 5 例)。可见消化系统恶性肿瘤的发病大多与肝热、血瘀、痰湿、气虚、阴虚、脾虚有关, 直肠癌、肝癌、胰腺癌又多涉及肝肾阴虚。

2.2. 放化疗前后肿瘤患者的证候分布

前期研究发现, 120 例食管癌患者在放化疗前血凝痰滞证(37.5%)、痰气互阻证(34.2%)分布较高, 放化疗后分布减少(分别为 30.0%, 10.0%), 而阴虚热毒证(25.8%~40.0%)和气虚阳微证(2.5%~20.0%)显著增加($P < 0.05$) [13]。61 例胃癌患者化疗前脾胃气虚证(27.87%)、脾胃虚寒证(26.23%)和湿热蕴脾证(13.11%)较多, 化疗后湿热蕴脾证(13.11%~36.07%)和寒湿困脾证(6.56%~19.67%)、胃阴亏虚证(3.28%~14.75%)显著增加(P 均 < 0.05), 脾胃气虚证(27.87%~6.56%, $P < 0.01$)和脾胃虚寒证(26.23%~11.48%, $P < 0.05$)显著减少[14]。80 例结直肠癌患者化疗前单一证型气虚证(41.25%)、阴虚证(40%)和湿浊证(7.5%)分布较高, 化疗后气虚证(67.5%)、阴虚证(65%)显著增加($P < 0.05$) [15]。李[16]调查总结 31 例原发性肝癌患者化疗前湿热证(26.7%)、气滞证(25.0%)和脾虚证(21.6%)分布较高, 化疗后 21 天, 阴虚证(10.0%~12.7%)和脾虚证(21.6%~25.4%)增加, 其他证型均减少。张等[17]研究 60 例胰腺癌患者, 化疗前肝胆湿热证(30.0%)、气滞血瘀证(25.0%)和痰湿互结证(25.0%)较多, 化疗后脾虚湿滞证(10.0%~26.7%)、脾肾虚损证(5.0%~15.0%)和气阴两虚证(5.0%~20.0%)显著增加($P < 0.05$)。上述研究提示, 放化疗后消化系统恶性肿瘤实证减少, 虚证增加。

2.3. 手术前后肿瘤患者的证候分布

前期研究显示, 105 例胃癌患者术前主要为肝胃不和证(26.7%)、气滞血瘀证(23.8%)、脾胃气虚证(18.1%), 术后主要为脾胃气虚证(24.8%)、气血两虚(22.9%)、气滞血瘀证(18.1%), 手术前后肝胃不和($P < 0.01$)、气血两虚证($P < 0.01$), 气滞血瘀($P < 0.05$)和脾胃气虚证($P < 0.05$)变化有显著差异[18]; 在 120 例结直肠癌患者中, 术前湿热内蕴(35%)、瘀毒内阻(24.21%)和气血两虚证(20.82%)分布较高, 术后以阴虚兼湿热(65%)、脾胃气虚证(30%)为主[19]。张等[20]总结出 58 例肝癌患者术前肝血瘀阻证(22.1%)、湿热内蕴证(20.9%)和脾气虚弱证(16.8%)较多, 术后肝血瘀阻证(22.1%~16.7%)减少, 脾气虚弱证(16.8%~21.0%)增加, P 均 < 0.05 , 有统计学意义。以上研究结果提示, 手术可增加消化系统恶性肿瘤患者气、血、阴虚或脾虚等虚证的发生, 而减少血瘀、湿热等实证的发生。

2.4. 消化系统恶性肿瘤的证候动态变化

消化系统恶性肿瘤疾病进程中, 中医证候不断变化。胃癌初期正邪剧烈交争, 以实证为主; 随着癌症发展邪愈盛正愈虚, 形成了以气血两虚为本的虚证候[21]。方肇勤等[22]对 2060 例原发性肝癌中医证候的研究发现, 在肝癌进展过程中, 正气虚频率逐渐增加(I 期 49.4%→II 期 75.9%→III 期 93.4%), 以致邪气致病作用更强。张雅明[23]研究大肠癌时报道, 实证(气滞血瘀、湿热毒蕴等)为占据疾病早期的主

要证型；中期虚实夹杂(痰湿、气阴两虚证)；晚期以正虚为主(血虚，气阴两虚等)。姚大鹏[24]探讨 171 例胰腺癌不同疾病阶段证候分布发现，I 期仅有气虚证(33.33%)、血虚证(11.11%)和血瘀证(22.22%)三证；II 期除了上述三证(66.67%，20.51%，23.08%)，还出现气滞证(33.33%)、阳虚证(23.08%)、内热证(2.56%)和气逆证(5.13%)；III 期进一步出现了阴虚证(7.69%)；IV 期时出现上述 8 个证型(97.94%，42.27%，64.95%，90.72%，41.24%，28.87%，30.93%，35.05%)加上湿困(57.73%)、寒凝(4.12%)和湿热(23.71%)共 11 个证型，不同阶段证候比较差异十分明显($P < 0.01$)。

3. 消化系统恶性肿瘤中医辨证的客观化

消化系统恶性肿瘤中医辨证不仅可以通过传统的“望闻问切”四诊获取证候信息，肿瘤标志物、基因和单核苷酸多态性(SNP)也被用于中医辨证客观化研究。

3.1. 证候的生物学基础

3.1.1. 肿瘤标志物与证候性

目前，肿瘤标志物与中医证候的相关性已得到研究。潘[25]调查 149 例胃癌发现肝胃不和、脾胃虚寒、痰湿凝结、气血双亏、瘀毒内阻、胃热伤阴证两两比较 TFF1 表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。鲁等[26]研究 104 例原发性肝癌不同证型肿瘤标志物表达发现，发现 AFP、AFU 表达在肝气郁结证、瘀血阻络证中明显低于肝郁脾虚证、脾气虚证，DCP 表达在前两者中明显高于后两者， γ -GT2 水平在肝郁脾虚证和瘀血阻络证中明显高于另两证型($P < 0.05$)，均有统计学意义。Yu 等[27]证实结肠直肠癌患者中 CEA 水平在血毒郁积证中最高，肝肾阴虚证中 CA199、CA125 和 CA153 水平均比其他证型高。于等[28]发现 CEA、CA242、CA19-9、CK20 在 63 例大肠癌湿热瘀毒证的手术病人肿瘤原发灶的阳性表达率最高，分别为 86%、88%、72%、86%；在肿瘤周边淋巴结阳性表达率较高，分别为 24.29%、29.1%、18.6%、30.6%，两者分别与正常大肠粘膜组和癌旁正常黏膜组比较有显著差异($P < 0.01$)。

3.1.2. 基因表达和基因多态性与证候

恶性肿瘤是由控制患者表型的基因突变引起，在基因水平上失去正常调控导致的疾病[29]。有学者探讨了一些重要基因的表达和基因多态性与证候的相关性。陈文等[30]探讨了血管内皮生长因子(VEGF)与胃癌中医证型的关系，发现 VEGF 表达率与胃癌肝胃不和、痰瘀互结证程度呈正相关。陈等[31]研究 648 例胃癌患者 TGF β 1-509C/T 基因表达与胃癌证型之间的关系时，发现携带 CC 及 CT 基因型的胃癌发病风险明显降低，相较于 TT，携带 C 等位基因(CT/CC)显著降低肝胃不和证($P < 0.05$)、瘀毒内阻证($P < 0.001$)和痰湿凝结证($P < 0.001$)胃癌发病的风险。结直肠癌湿热郁积证、脾肾阳虚证和肝肾阴虚证的交叉互补基因 1 (ERCC1) C19007T 基因型和等位基因频率有统计学差异($P < 0.05$) [32]。高[33]研究 195 例胰腺癌患者唾液中 miRNA 和 miRNA 表达发现湿热组 miR-21、miR-181a 表达均低于脾虚组和对照组，差异均有统计学意义。

3.1.3. 基于系统生物学及组学方法的证候研究

系统生物学运用系统的办法，把人体看成一个完整的体系，通过基因组学、蛋白质组学和代谢组学等高通量组学平台获取生物大数据，并利用数学和生物信息学方法进行剖析整理，探寻规律，揭示其内在奥秘[34]。Song 等综述了临床研究疾病证候的系统生物学及组学的高通量检测技术和分析方法[35]。谷等[36]通过代谢组学技术研究胃癌术前肝胃不和证患者，发现 2-氨基丁酸、乳酸、亮氨酸、脯氨酸、乙醇胺这 5 种血清代谢物表达上调，甘氨酸、葡萄糖、苯甲酸、棕榈酸、反式油酸甲酯、硬脂酸、花生四烯酸、胆固醇这 8 种血清代谢物表达下调。盛[37]研究采用 DEN 诱发大鼠肝癌的肝组织基因表达谱时得

出, 悉数 15,710 个基因, 其中正常组统共表达了 9225 个基因, 诱癌基因表达逐渐增加, 至 20 周已有 10,420 个。黄等[38]运用表面增强激光解吸电离飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)蛋白质芯片技术, 获得肝癌证候的蛋白质表达谱, 发现不同质荷比(M/Z)有 2 个差异蛋白质峰 8576Da 和 8780Da, 可作为鉴别肝郁气滞、肝胆湿热证的指标。在胰腺癌证候研究中, 湿热证中的 miR-17、miR-21 和 miR-181b 以及脾虚证中的 miR-196a 的水平有特异性表达, 表明 miRNA 是胰腺癌中医辩证的潜在分子标志物[39]。以上技术的成功应用提示在将来, 系统生物学技术和方法的应用有助于证候的客观化研究。

3.2. 证候形成的分子机制

尽管恶性肿瘤相关病因和病理机制尚未完全清楚, 但其发生发展与机体免疫机能状态关系密切。食管癌血瘀证患者血清有促进食管癌 EC9706 细胞增殖的作用, 另外对细胞 PI3K、Akt 和 NF- κ B mRNA 表达有上调作用, 与脾气虚证血清相比均具有统计学意义, 这可能与 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路过度激活有关[40]。Chen 等[41]在肝癌 miRNA 阵列分析中发现, 肝郁脾虚证与细胞周期, 粘连, 胞吞和癌症通路相关性较大, 肝肾阴虚证与细胞凋亡相关。与 BIOCARTA 通路相比, 肝肾阴虚证主要与转录调节和 MAP 激酶通路相关, 而肝郁脾虚证更可能与细胞周期, 细胞周期蛋白和细胞周期调节相关。Pan 等[42] [43]通过基因芯片分析发现, 与正常小鼠相比, 在 H22 肿瘤小鼠中, p38 与 ERK5、ERK 信号通路分别在毒证、阳虚证中最活跃, JNK 信号通路在阳虚证中最不活跃。此外, 肾上腺 Smad 信号通路的大多数基因在具有不同中医证型的 H22 肝癌小鼠中被激活。例如 GF-Br1、Bmp3 和 Smad8 在邪毒淤积中降低, 但在阳气虚证中增加; TGF- β R2 和 Bmp5 在邪毒淤积证和气虚证中增加, 但在气阴两虚证中降低。

4. 消化系统恶性肿瘤的中医辨证治疗

中医消化系统恶性肿瘤辨证施治是否能得到国际认可, 还需通过疗效好坏来实现。为此, 必须加强现代技术与中医辨证的联合应用, 真正做到中西医结合, 并且重视中医辨证在消化系统恶性肿瘤实验研究和临床实践的疗效方面的观察与评价。

4.1. 中医辨证施治的临床疗效评价

辨证施治中医诊疗消化系统恶性肿瘤的特色之一。魏等[44]研究 192 例晚期胃癌患者辨证论治与针灸联合 EXO 化疗方案, 根据体征、X 线、B 超或 CT 等检查发现进行辨证论治和针灸治疗的研究组总有效率(86.46%)大于对照组(77.08%), 且有统计学差异($P < 0.05$)。于等[45]发现, 对具有不同证候的 150 例晚期结直肠癌患者分别应用中药辨证治疗, 优于希罗达维持治疗, 治疗前后根据疾病进展时间(6.64 ± 2.904 月, 高于对照组 4.74 ± 2.931 月, $P < 0.05$)、中医症状改善有效率(68.5%, 高于对照组 44.4%, $P < 0.01$)及生活质量 Karnofsky 评分(85.7%, 高于对照组 52.7%, $P < 0.05$)。田等[46]发现阳和汤通过下调 HIF-1 α 、IL-10、TGF- β 1、TNF- α 、MCP-1 ($P < 0.05$)和 MDSCs、Treg 免疫抑制细胞水平($P < 0.01$), 上调 IFN- γ 免疫杀伤因子($P < 0.05$)的水平, 提高阳虚证晚期胃癌患者的近期化疗疗效。

随机对照试验(RCT)是临床疗效评价的有效方法, 被用于中医辨证论治的疗效评价。目前应用较多的有固定方随证加减的 RCT、辨证分型的分层 RCT、实用性 RCT 和单个病例的 RCT [47]。长期以来, 中医学对疾病的疗效评价一直都以临床症状、体征是否改善、消失为标准, 中医肿瘤的治疗也仍以体征及症状改善为疗效的评价标准, 具有模糊性与不统一性, 如此, 中医治疗肿瘤始终无法获得世界的认可。建立能充分展示中医治疗效果, 并得到国际医学领域认同的疗效评价体系是必须也是迟早要实现的[48]。新的免疫治疗疗效评价标准(irRC)对于肿瘤评价的进步具有巨大价值, 根据其标准, 肿瘤包括四类: irCR (病变完全消失)、irPR (比基线肿瘤负荷降低 $\geq 50\%$)、irSD (不符合 irCR、irPR 和 irPD)、irPD (比基线肿瘤

负荷增加 $\geq 25\%$)。相较于 WHO、RECIST 评价标准, irRC 与中医“带瘤生存”的观念更吻合, 却仍无法确切、详尽地中医防治肿瘤具有提升生存质量等优点与特征[49]。

4.2. 中医辨证施治的实验研究

近年来, 一些学者开展了消化系统恶性肿瘤的辨证施治实验研究。张等[50]采用中药(基本方、气虚方、阳气虚方、阴阳气虚方)联合肿瘤局部介入和索拉非尼灌胃的综合治疗方案, 根据阴阳气血盛衰度、带瘤生存情况、脾重、胸腺重量、抑瘤率等评价, 其中气盛衰度、脾重、胸腺重量有统计学差异($P < 0.05$), 说明辨证施治下的中药应用协同介入以及索拉非尼治疗组的小鼠带瘤生存情况最佳, 提示中西医结合治疗有明显优势。任[51]研究食管癌辨证分型与患者细胞体外五种化疗药物敏感度时, 发觉化疗药物对气阴两虚型反应最迟钝, 痰瘀互结型、津亏热结型优之, 痰气交阻型最好。张[52]用六味地黄丸、桂附地黄丸、四物汤、血府逐瘀汤和四君子汤分别医治小鼠阴虚、阳虚、血虚、血瘀、脾虚证型的肝癌腹水, 根据生命延长率、抑瘤率、转移肿瘤状况、组织病理学、动物一般状态等证实对证治疗、方证相应的临床意义。以上研究提示, 中医辨证论治消化系统恶性肿瘤有一定优势, 但存在缺乏统一的评价标准, 难以互相比较等问题。

5. 展望和挑战

传统中医辨证通常基于中医师的直觉和个人经验, 不同的医生有不同的结果, 不同的诊所也有不同的结果。因此中医辨证缺乏重现性, 并且没有统一的诊断标准, 这仍然是中医在临床研究和治疗过程中不可忽视的障碍。将具有中医特色的评价标准融入现代医学防治疗效评价模式中去, 在症状改善的基础上, 运用症状评价表进行疗效评价, 充分显示中医“辨证施治”的治疗优势与特色势在必行[47]。在建立评价标准时, 必须坚持几项原则, 其一是保持辨证论治的特色; 其二是尊重病证结合的临床诊疗模式; 其三是改良和创新循证医学方法[53]。另外笔者殷切期望创建“以人为本”的中医防治实体肿瘤治疗效能评价标准[54]。

进入精准医学时代, 中医在整体观和系统科学观下, 更加重视辨证施治个体化治疗。根据不同体质人群的肿瘤遗传易感和表观遗传基因等, 进行精准预测和预防; 客观采集临床症状与体征, 配合系统生物学、生物信息学和大数据挖掘等技术, 进行精确的诊断; 最后根据中药成分的作用靶标, 结合患者的证候特点及其分子分型进行辨证论治及个体化治疗[55]。值得注意的是, 中药配伍及复方中“君臣佐使”的使用始终是中医临床治疗消化系统恶性肿瘤的重点, 是中医区别于西医的首要之处。今后, 我们将以中医药治疗消化系统恶性肿瘤的优势病种及其发生和不同发展阶段为切入点, 开展基于遗传易感和表观遗传的“治未病”研究; 基于证候分子分型的辨证论治研究等中医药精准治疗临床和基础研究。实现中医药精准治疗任重道远。

基金项目

国家自然科学基金重点项目(81330084)。

参考文献 (References)

- [1] 赫捷, 赵平, 陈万青. 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012.
- [2] 吴霜霜, 戚益铭, 阮善明, 等. 结直肠癌中医证候及临证用药规律的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(8): 1857-1860.
- [3] 王小明, 刘苏, 吴晓峰. 浅谈恶性肿瘤的中医发病机理与治疗方法[J]. 求医问药, 2013, 11(11): 146-147.
- [4] 孙广仁. 中医基础理论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 18-19.

- [5] 冯晓莉, 王常海, 樊蔚虹, 等. 胃癌中医证候研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(19): 163-165.
- [6] Chen, Z. and Wang, P. (2012) Clinical Distribution and Molecular Basis of Traditional Chinese Medicine ZHENG in Cancer. *Evidence-Based Complementary Alternative Medicine*, **2012**, Article ID: 783923.
- [7] Ji, Q., Luo, Y.Q., Wang, W.H., Liu, X., Li, Q. and Su, S.B. (2016) Research Advances in Traditional Chinese Medicine Syndromes in Cancer Patients. *Journal of Integrative Medicine*, **14**, 12-21. [https://doi.org/10.1016/S2095-4964\(16\)60237-6](https://doi.org/10.1016/S2095-4964(16)60237-6)
- [8] Sun, D.Z., Liu, L., Jiao, J.P., Wei, P.K., Jiang, L.D. and Xu, L. (2010) Syndrome Characteristics of Traditional Chinese Medicine: Summary of a Clinical Survey in 767 Patients with Gastric Cancer. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, **8**, 332-340. <https://doi.org/10.3736/jcim20100406>
- [9] 郝学习. 王晞星教授治疗食管癌的证治规律研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西省中医药研究院, 2016: 7-24.
- [10] 姜毅, 金晓炜, 张建玲, 等. 血清肿瘤标志物的变化与结直肠癌中医辨证分型相关性研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(3): 27-29.
- [11] 李永健, 方肇勤, 邸若虹, 等. 2492例肝癌辨证分型临床报道的统计分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(6): 69-71.
- [12] 张娟, 王鹏, 刘鲁明. 胰腺癌中医证候分析[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3): 579-581.
- [13] 王瑞, 张军峰, 詹臻, 等. 食管癌患者化疗后中医证型的相关影响因素[J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(1): 11-14.
- [14] 冯晓莉. 胃癌患者化疗前后中医证候的变化特点研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南中医学院, 2015: 5-11.
- [15] 李沫函. 晚期大肠癌患者化疗前后中医证候变化的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2014: 5-18.
- [16] 李泉旺. 原发性肝癌化疗栓塞治疗前后中医证候学观察[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2005: 23-33.
- [17] 张莉, 詹臻. 胰腺癌患者化疗前后中医舌象及证型变化研究[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(1): 108-110.
- [18] 占永久. 胃癌手术前后中医证型分布及演变规律的历史性队列研究[D]: [硕士学位论文]. 咸阳: 陕西中医学院, 2010: 9-23.
- [19] 赵宗辉. 结直肠癌患者手术前后中医辨证分型及演变规律研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2014: 12-27.
- [20] 张院辉, 覃晓, 徐静, 等. 58例肝癌患者手术前后中医复合证候特点初步研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(2): 75-77+80.
- [21] 刘北石. 胃癌中医证型症候的演变规律及其相关性的文献研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013: 6-21.
- [22] 方肇勤, 李永健, 唐辰龙, 等. 2060例原发性肝癌患者证候特点分析[J]. 中医杂志, 2004, 45(1): 53-54+5.
- [23] 张雅明. 柏松连运用扶正祛邪法治疗大肠癌的经验[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(9): 29.
- [24] 姚大鹏. 胰腺癌证候分布规律的研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2015: 15-48.
- [25] 潘卫新. 胃癌癌前病变中医病证与 TFF1、EGFR 表达相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 扬州: 扬州大学, 2009: 14-18.
- [26] 鲁爱辉, 宋艳华, 佟秀萍, 等. 原发性肝癌的中医证型与血清肿瘤标志物的关系探讨[J]. 中医药导报, 2013, 19(11): 47-49.
- [27] Yu, L.J., Chen, Q., Mo, C.W. and Wang, J. (2013) Study on the Correlation between ZHENG Differentiation and Tumor Markers in Colorectal Cancer. *Forefront of Medicine*, **18**, 79-80.
- [28] 于永铎. 大肠癌“湿热瘀毒”证候病机与相关肿瘤标志物的临床研究[D]: [博士学位论文]. 辽宁中医药大学, 2008: 18-45.
- [29] Lech, A., Daneva, T., Pashova, S., Gagov, H., Crayton, R., Kukwa, W., Czarnecka, A.M. and Szczylik, C. (2013) Ovarian Cancer as a Genetic Disease. *Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)*, **18**, 543-563. <https://doi.org/10.2741/4119>
- [30] 陈文, 欧阳学农, 林求诚. 血管内皮生长因子与胃癌中医证型关系的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(2): 127-130.
- [31] 陈斌, 曾志荣, 柯斌, 等. TGFβ1-509C/T 基因多态性与不同中医证型胃癌关系的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2011, 28(4): 339-343+348.
- [32] 崔同建, 陈义乾, 戴永美, 等. 大肠癌中医证型与 ERCC1 基因多态性的相关研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012,

32(5): 628-632.

- [33] 高嵩. 胰腺癌患者唾液中 miR-21 和 miR-181a 表达与中医证型相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2013: 26-38.
- [34] 李青雅, 苏式兵. 系统生物学在中医药研究的应用[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2008, 10(4): 1-6.
- [35] Song, Y.N., Zhang, G.B., Zhang, Y.Y. and Su, S.B. (2013) Clinical Application of Omics Technologies on ZHENG Differentiation Research in Traditional Chinese Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, Article ID: 989618. <https://doi.org/10.1155/2013/989618>
- [36] 谷建钟, 郑贤炳, 李妍, 王浩浩, 郭勇, 滕理送. 胃癌根治术前肝胃不和证患者中医证候的血清代谢组学研究[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(4): 241-243.
- [37] 盛学仕, 方肇勤, 管冬元, 赵晓珍, 吴中华, 阚卫兵, 高必峰. DEN 诱发大鼠肝癌过程中肝组织基因表达谱的演变[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(10): 737-746.
- [38] 黄争荣, 张小卿, 叶韵斌, 等. 蛋白指纹图谱在原发性肝癌中医辨证分型应用的初步研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(33): 3660-3664.
- [39] Gao, S., Chen, L.Y., Wang, P., Liu, L.M. and Chen, Z. (2014) MicroRNA Expression in Salivary Supernatant of Patients with Pancreatic Cancer and Its Relationship with ZHENG. *BioMed Research International*, 2014, Article ID: 756347. <https://doi.org/10.1155/2014/756347>
- [40] 贾永森, 林清, 秦丽娟, 等. 不同证候噎膈患者血清调控食管癌 EC9706 细胞 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路差异分析[J]. 中国全科医学, 2015, 18(34): 4261-4265.
- [41] Chen, Q.L., Lu, Y.Y., Zhang, G.B., Song, Y.N., Zhou, Q.M., Zhang, H., Zhang, W., Tang, X.S. and Su, S.B. (2013) Characteristic Analysis from Excessive to Deficient Syndromes in Hepatocarcinoma Underlying miRNA Array Data. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, Article ID: 324636. <https://doi.org/10.1155/2013/324636>
- [42] 潘志强, 方肇勤, 卢文丽, 等. 基于芯片数据分析丝裂原激活蛋白激酶信号通路基因在不同证候 H22 肝癌小鼠肾上腺的表达差异[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(1): 27-31.
- [43] 潘志强, 方肇勤, 卢文丽, 等. Smad 信号转导通路在不同证候 H22 荷瘤小鼠肾上腺的基因表达[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(5): 336-340.
- [44] 魏绍武, 唐阔海, 孙景强, 等. 辨证论治与针灸联合 EXO 化疗方案用于晚期胃癌的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(12A): 60-61.
- [45] 于洁, 张青, 杨为伟, 等. 辨证治疗晚期结直肠癌疗效观察[J]. 陕西中医, 2015, 36(5): 522-524.
- [46] 田同德, 杨峰, 岳立云, 等. 阳和汤对晚期胃癌阳虚证患者的化疗增效及其对肿瘤炎症因子, Treg, MDSCs 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 160-164.
- [47] 张惠敏, 罗辉, 刘兆兰, 等. 辨证论治临床疗效评价方法探讨[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(6): 1-4.
- [48] 陆任理, 郭勇. 论中医治疗肿瘤的疗效评价[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(7): 647-650.
- [49] 任秀宝, 于津浦. 肿瘤免疫治疗疗效评价的新标准[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(4): 351-354.
- [50] 张园园, 方肇勤, 王艳明, 等. 中药辨证论治联合介入及索拉非尼对 H22 肝癌荷瘤小鼠疗效的实验研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(1): 34-37.
- [51] 任素贞. 食管癌中医辨证分型与患者细胞体外化疗药物敏感性的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南中医学院, 2011: 7-18.
- [52] 张栋. 不同中医证型与肿瘤生长及转移相关性的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2001: 3-20.
- [53] 张惠敏, 罗辉, 刘兆兰, 等. 辨证论治临床疗效评价方法探讨[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(6): 1-4.
- [54] 田建辉, 朱飞鹏, 刘苓霜, 等. “以人为本”建立中医药实体瘤疗效评价标准[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(9): 3-6.
- [55] 陈健, 陈启龙, 苏式兵. 中医药精准医疗的思考与探索[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2016, 18(4): 557-562.

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：tcm@hanspub.org