

乳腺癌巩固期中中医证型与分子分型的相关性研究

贡丽娅[△] 陈红凤

摘要 目的 探讨乳腺癌巩固期患者中医证型与分子分型的相关性。**方法** 将多元统计学分析方法应用于证型研究,将 612 例乳腺癌巩固期患者分为气虚型 136 例(22.22%)、肝郁气滞 133 例(21.73%)、肝肾阴虚型 123 例(20.10%)、肾虚血瘀型 220 例(35.95%)。运用 R×C 表的 χ^2 检验分析乳腺癌巩固期 4 种中医证型与 4 类分子分型的关系。**结果** 本研究认为聚四类方案四诊资料的分散性较好,612 例乳腺癌巩固期患者中医证型与分子分型有关系,Luminal A 型与肝郁气滞型有关系($P < 0.05$),Luminal B 型、三阴性乳腺癌与气虚型、肝肾阴虚型有关系($P < 0.05$)。而中医证型与病程之间无明显关系,分子分型与年龄、病程之间无明显关系($P > 0.05$)。**结论** 肝郁气滞型中,Luminal A 型的占比最高,预后相对好。

关键词 乳腺癌;巩固期;中医证型;分子分型

Correlation Study between Syndrome Types of Chinese Medicine and Molecular Subtyping of Breast Cancer in Consolidate Period GONG Li-ya and CHEN Hong-feng *Department of Chinese Medicine Breast Surgery, Longhua Hospital, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai (200032)*

ABSTRACT Objective To observe the correlation between syndrome types of Chinese medicine (CM) and molecular subtyping of breast cancer in consolidation period. **Methods** Multivariate statistical analysis was applied in this research. Totally 612 breast cancer patients in consolidation period were assigned to 4 syndrome types of CM [qi deficiency syndrome (22.22%, 136/612), Gan-qi stagnation syndrome (21.73%, 133/612), Gan-Shen yin deficiency syndrome (20.10%, 123/612), Shen deficiency blood stasis syndrome (35.95%, 220/612)]. The correlation between each syndrome type and each molecular subtyping was respectively analyzed using χ^2 (R×C table) test. **Results** Through statistical analysis and expert consultation, results showed that cluster four types in consolidate period of breast cancer were compatible. Each syndrome type was correlated with each molecular subtyping in 612 breast cancer patients in consolidation period. Luminal type A was correlated with Gan-qi stagnation syndrome ($P < 0.05$). Luminal type B and triple negative type were correlated with qi deficiency syndrome and Gan-Shen yin deficiency syndrome ($P < 0.05$). But each syndrome type was not obviously correlated with disease course. There was no obvious correlation between molecular subtyping and age/disease course ($P > 0.05$). **Conclusion** Luminal type A occupied the highest ratio in Gan-qi stagnation syndrome, with relatively better prognosis.

KEYWORDS breast cancer; consolidation period; syndrome type of Chinese medicine; molecular subtyping

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,且发病率呈逐年上升趋势^[1,2]。近年来,肿瘤分子分型的研究在多种肿瘤中广泛开展,其中乳腺癌分子分型的研究对于指

导临床治疗和判断预后起到重要作用。除了常规西医治疗手段之外,中医辨证论治在乳腺癌的综合治疗中也起着越来越重要作用。随着中西医结合医学的发展,学者们开始尝试将肿瘤的中医辨证分型与西医的疾病分类结合起来。本研究以 612 例乳腺癌巩固期患者为研究对象,通过探讨乳腺癌中医证型与分子分型之间的关系,以了解乳腺癌常见证型的预后,为中医药在乳腺癌巩固期的治疗提供临床依据。

作者单位:上海中医药大学附属龙华医院中医乳腺科(上海 200032)

通讯作者:陈红凤, Tel:021-64385700, E-mail: chhfluk@126.com

[△] 现在上海交通大学医学院附属仁济医院中医科(上海 200127)

DOI: 10.7661/CJIM.2017.02.0174

资料与方法

1 诊断标准 参照中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 年版)^[3],并最终由病理诊断确认。

2 纳入标准 符合西医乳腺癌诊断标准;女性,经病理确诊为乳腺癌,术后病理及免疫组化资料齐全;门诊就诊处于乳腺癌术后巩固期(巩固期是指乳腺癌患者术后放化疗均结束 1 个月后的 5 年期间或 5 年内出现复发转移之前的一段时间);同意参加本次调查,并签署知情同意书。

3 排除标准 术前出现转移的乳腺癌患者;妊娠或哺乳期妇女;伴器质性心脑血管疾病,严重的呼吸系统、消化系统、血液系统、泌尿系统、神经系统疾病、内分泌疾病,重度精神疾病,需控制原发疾病后方可进行治疗者;转移到乳腺的其他肿瘤。

4 一般资料 收集 2013 年 6 月—2014 年 4 月上海中医药大学附属龙华医院中医乳腺科就诊的 612 例乳腺癌巩固期患者。年龄 27 ~ 84 岁,平均(51.53 ± 10.20)岁。

5 方法

5.1 中医证型调查表的设计与修订 612 例乳腺癌巩固期患者证候信息采集,采用时间横断面观察法。参照《现代中医乳房病学》^[4]、《中医外科学》^[5]、《中药新药临床研究指导原则》^[6] 相关部分及相关的文献研究、临床调研,全面收集乳腺癌及巩固期的临床证候信息进行筛选,总结出乳腺癌巩固期患者临床的常见证候,并咨询专家意见,修正制定出共有 61 个证候的《乳腺癌巩固期患者证候调查问卷表》(以下简称问卷表)。

5.2 专家组的确定 上海中医、中西医结合领域的具有副高及以上职称的乳腺病专家 15 名。专家来自上海中医药大学附属龙华医院、上海中医药大学附属曙光医院、上海中医药大学附属上海市中医院、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院、上海交通大学医学院附属上海市第九人民医院、上海市黄浦区中心医院、上海长宁区天山中医医院。

5.3 西医分子分型的判断标准 根据 2011 年圣安东尼乳腺癌会议(St.Gallen)共识,以雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、原癌基因人类表皮生长因子受体 2(Her-2)基因、肿瘤细胞增殖指数(Ki-67) 4 个指标的表达情况将乳腺癌分为以下 4 型:管腔上皮 A 型(Luminal A 型)、管腔上皮 B 型(Luminal B 型)、Her-2 过表达型、三阴性乳腺癌^[7]。

5.4 样本含量估算 根据证候调查问卷表的证

候数,并结合多变量分析方法确定样本含量,多因素分析的样本含量一般是变量数的 5 ~ 10 倍左右,样本含量 = 证候数 × (5 ~ 10) 倍 = 61 × (5 ~ 10) = 305 ~ 610 例,本研究共纳入样本量为 612 例。

5.5 统计学方法 采用 EpiData 软件建立相应的录入程序,对数据库进行试运行,建立本研究专用的数据库系统。采用 SPSS 15.0 软件进行样品分层聚类分析(Q 型聚类) Hierarchical Cluster Analysis 系统聚类法,度量标准选择欧氏距离平方(squared Euclidean distance)、最小方差法(Ward's method)。采用行列表资料的 χ^2 检验进行相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 612 例乳腺癌巩固期患者四诊信息聚类分析(表 1) 将四诊信息进行二分类变量赋值,转为计数资料(0 = 无, 1 = 有),对所有症状、舌、脉进行频数统计分析,采用 SPSS 15.0 软件进行样品分层聚类分析(Q 型聚类) Hierarchical Cluster Analysis 系统聚类法,度量标准选择欧氏距离平方(Squared Euclidean distance)、最小方差法(Ward's method),对上述各项辨证变量进行病例聚类分析。根据聚类中心,将所有证候分别聚为三类、四类、五类。据所聚类别的症状条目分布情况,结合中医学专业知识与乳腺癌巩固期临床辨证分型经验进行证候判别,认为聚四类方案中,四诊资料的分散性较好,重叠信息最少,与中医相关证型比较一致,故采用聚四类的结果进行辨证分型。

表 1 612 例乳腺癌巩固期患者聚四类证候四诊信息分布情况

聚四类	指标数	四诊信息
I 类	18	精神萎靡;少气懒言;情志抑郁;夜间汗出,醒后自止;夜尿频多;下肢浮肿;大便干结,甚则便秘;便溏甚则腹泻;易感外邪;舌淡;苔少;苔白腻;苔黄腻;中有裂纹;舌体胖;润苔;脉沉;脉滑
II 类	14	烦躁易怒;自汗,动则汗出;潮热;头晕目眩;口干;夜寐不易入睡;夜寐易醒;夜寐梦多;面色晦暗,黄褐斑;手足麻木;手指晨僵;舌红或舌尖红;边有齿痕;脉濡
III 类	13	五心烦热;耳鸣;口舌易生溃疡;口苦;口中黏腻;胸闷;心悸;胸胁或少腹胀痛;患侧上肢肿胀;目干;周身骨节不固定性疼痛;舌紫暗或有瘀斑;苔薄黄
IV 类	6	健忘;患侧上肢或手术创口麻木、疼痛;腰膝酸软;目糊;神疲困倦;脉细

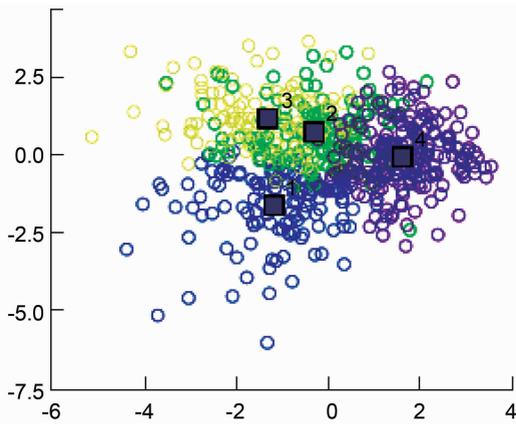
2 612 例乳腺癌巩固期患者四诊信息主成分分

析 对以上聚类结果的聚四类证候分型的指标内容分别作主成分分析,分别将各证候类型的四诊信息录入 SPSS 15.0 作主成分分析,选取主成分原则:当主成分 Z_i 的特征值 > 1 时,则保留该主成分,否则去掉。根据聚四类各类证候的主成分综合模型计算综合主成分值,将 612 例乳腺癌巩固期患者按综合主成分值进行排序,612 例乳腺癌巩固期患者聚四类证候分型例数见表 2。

表 2 612 例乳腺癌巩固期患者聚四类证候分型例数表

聚四类	例数	构成比 (%)
I 类	136	22.20
II 类	133	21.73
III 类	123	20.10
IV 类	220	35.95

3 612 例乳腺癌巩固期患者聚四类证候分型判别分析 分别用 bayes 判别分析法、逐步判别分析法对聚四类分型情况进行判别,从图 1 可以看出,4 个证候分型组别的区分非常明显,根据 612 例乳腺癌巩固期患者聚四类信息建立的证候分型模型是可信的。



注:横轴代表将聚四类证候分型情况运用回代法后建立的判别函数;纵轴代表将聚四类证候分型情况运用交叉核实法后建立的判别函数;1 为第 I 类证候;2 为第 II 类证候;3 为第 III 类证候;4 为第 IV 类证候;■为分组中心

图 1 612 例乳腺癌巩固期患者聚四类证候分型散点图

4 612 例乳腺癌巩固期聚四类证候信息 Logistic 回归分析(表 3) 612 例乳腺癌巩固期患者建立的聚四类证候分型基础上,采用二项 Logistic 回归分析(Forward;LR)方法对每一类证候进行分析,筛选对判别各类有意义的四诊信息,得出 612 例乳腺癌巩固期患者聚四类主要四诊信息分布情况及证候分型情况,见表 3。

表 3 612 例乳腺癌巩固期患者聚四类主要四诊信息分布及证候分型情况

聚四类	例数	证候分型	主要四诊信息
I 类	136	气虚型	精神萎靡;苔少;大便干结,甚则便秘;少气懒言;易感外邪
II 类	133	肝郁气滞型	烦躁易怒;手足麻木;手指晨僵;自汗,动则汗出;脉濡;夜寐梦多
III 类	123	肝肾阴虚型	患侧上肢肿胀;五心烦热;胸闷;耳鸣;口舌易生溃疡
IV 类	220	肾虚血瘀型	脉细;患侧上肢或手术创口麻木、疼痛;健忘;腰膝酸软

5 612 例乳腺癌巩固期患者中医证型与年龄的关系(表 4) 样本数据满足双向无序 4×3 表资料的 χ^2 检验,采用 SPSS 15.0 进行统计分析,按照 Pearson Chi-square 的计算结果: $\chi^2 = 17.408$, 双侧 $P = 0.008 < 0.05$, 令 $\alpha = 0.05$ 的检验水准,可认为 612 例乳腺癌巩固期患者中医证型与年龄有关,进一步两两的组间比较,采用 χ^2 检验分析, α 值组间比较修正为 $\alpha = 0.05/3$, 气虚型与肾虚血瘀型患者年龄构成比较,差异有统计学意义 ($P = 0.003 < 0.05/3$); 肝郁气滞型与肾虚血瘀型组患者年龄构成比较,差异有统计学意义 ($P = 0.006 < 0.05/3$)。

表 4 612 例乳腺癌巩固期患者中医证型与年龄构成 [例(%)]

年龄段 (岁)	例数	气虚型	肝郁气滞型	肝肾阴虚型	肾虚血瘀型
25~44	158	46(29.1)	44(27.8)	28(17.7)	40(25.3)
45~54	206	45(21.8)	40(19.4)	38(18.4)	83(40.3)
55~84	248	45(18.1)	49(19.8)	57(23.0)	97(39.1)

6 612 例乳腺癌巩固期患者分子分型与中医证型的 关系(表 5) 样本数据满足双向无序 4×4 表资料的 χ^2 检验,采用 SPSS 15.0 进行 χ^2 检验,按照 Pearson Chi-square 的计算结果: $\chi^2 = 27.620$, 双侧 $P = 0.001 < 0.05$, 列联系数 $C = 0.208$, 令 $\alpha = 0.05$ 的检验水准,612 例乳腺癌巩固期患者 4 种中医证型与 4 类分子分型构成比较,差异有统计学意义。进一步两两组间比较, α 值组间比较修正为 $\alpha = 0.05/6$ 。采用 χ^2 检验,612 例乳腺癌巩固期患者中气虚型和肝郁气滞型分子分型构成差异有统计学意义 ($P = 0.001$, 列联系数 $C = 0.238$), 肝郁气滞型与肝肾阴虚型患者分子分型构成,差异有统计学意义 ($P < 0.001$, 列联系数 $C = 0.281$)。而肝郁气滞型和肾虚血瘀型、肝肾阴虚和肾虚血瘀型、气虚型和肝肾阴虚

型、气虚型和肾虚血瘀型,两两比较,差异均无统计学意义($P > 0.05/6$)。

表 5 612 例乳腺癌巩固期患者分子分型与中医证型关系 [例(%)]

证候分型	例数	Luminal A 型	Luminal B 型	Her-2 过表达型	三阴性
气虚型	136	25(18.4)	63(46.3)	15(11.0)	33(24.3)
肝郁气滞型	133	51(38.3)	41(30.8)	19(14.3)	22(16.5)
肝肾阴虚型	123	20(16.3)	64(52.0)	10(8.1)	29(23.6)
肾虚血瘀型	220	55(25.0)	94(42.7)	26(11.8)	45(20.5)

7 612 例乳腺癌巩固期患者中医证型与分子分型的关系(表 6) 样本数据满足双向无序 4×4 表资料的 χ^2 检验,采用 SPSS 15.0 进行统计分析,按照 Pearson Chi-square 的计算结果: $\chi^2 = 27.620$, 双侧 $P = 0.001 < 0.05$, 列联系数 $C = 0.208$, 令 $\alpha = 0.05$ 的检验水准,612 例乳腺癌巩固期患者 4 类分子分型和 4 种中医证型构成比有统计学意义。进一步两两组间比较, α 值组间比较修正为 $\alpha = 0.05/6$ 。运用 χ^2 检验,612 例乳腺癌巩固期患者中 Luminal A 型和 Luminal B 型中医证型构成有统计学意义 ($P < 0.001$, 列联系数 $C = 0.228$), Luminal A 型和三阴性乳腺癌患者中医证型构成差异有统计学意义 ($P = 0.003 < 0.05/6$, 列联系数 $C = 0.215$)。而 Luminal A 型和 Her-2 过表达型、Luminal B 型和三阴性、Luminal B 型和 Her-2 过表达型、Her-2 过表达型和三阴性,两两比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05/6$)。故 Luminal A 型与肝郁气滞型有关系, Luminal B 型、三阴性乳腺癌与气虚型、肝肾阴虚型有关系。

表 6 612 例乳腺癌巩固期患者中医证型与分子分型构成 [例(%)]

证候分型	例数	气虚型	肝郁气滞型	肝肾阴虚型	肾虚血瘀型
Luminal A 型	151	25(16.6)	51(33.8)	20(13.2)	55(36.4)
Luminal B 型	262	63(24.0)	41(15.6)	64(24.4)	94(35.9)
Her-2 过表达型	70	15(21.4)	19(27.1)	10(14.3)	26(37.1)
三阴性	129	33(25.6)	22(17.1)	29(22.5)	45(34.9)

8 ER、PR 状况与中医证型分布情况(表 7) 样本数据满足双向无序 4×2 表资料的 χ^2 检验,采用 SPSS 15.0 进行 χ^2 检验,按照 Pearson Chi-square

表 7 ER、PR 状况与中医证型分布情况 [例(%)]

ER、PR 状况	例数	气虚型	肝郁气滞型	肝肾阴虚型	肾虚血瘀型
ER 和/或 PR 阳性	413	88(21.3)	92(22.3)	84(20.3)	149(36.1)
ER、PR 均阴性	199	48(24.1)	41(20.6)	39(19.6)	71(35.7)

的计算结果: $\chi^2 = 0.694$, 双侧 $P = 0.875 > 0.05$, 令 $\alpha = 0.05$ 的检验水准,提示差异无统计学意义,ER 和/或 PR 阳性与 ER、PR 均阴性患者在 4 种中医证型中分布较一致。

9 Her-2 状况与中医证型分布情况(表 8) 样本数据满足双向无序 4×2 表资料的 χ^2 检验,采用 SPSS 15.0 进行 χ^2 检验,按照 Pearson Chi-square 的计算结果: $\chi^2 = 2.115$, 双侧 $P = 0.549 > 0.05$, 令 $\alpha = 0.05$ 的检验水准,提示差异无统计学意义,Her-2 阳性与 Her-2 阴性患者在 4 种中医证型中分布较一致。

表 8 Her-2 状况与中医证型分布情况 [例(%)]

Her-2 状况	例数	气虚型	肝郁气滞型	肝肾阴虚型	肾虚血瘀型
Her-2 阳性	134	30(22.4)	34(25.4)	28(20.9)	42(31.3)
Her-2 阴性	478	106(22.2)	99(20.7)	95(19.9)	178(37.2)

结 论

Yang HJ 等^[8]对 1999—2008 年的 4 211 例中国原发性乳腺癌患者进行回顾性分析,患者年龄范围 21~86 岁,平均患病年龄 48.7 岁。本研究中 612 例乳腺癌巩固期患者年龄的集中趋势在 45~54 岁年龄段,故以此为界,将患者按年龄划分为 25~44 岁、45~54 岁、55~84 岁 3 个年龄段进行研究,观察到 612 例乳腺癌巩固期患者患病年龄 26~83 岁,平均患病年龄 49.98 岁。乳腺癌巩固期患者中医证型与年龄之间有关系,进一步两两比较,气虚型多见于 25~44 岁患者 ($P < 0.05$), 肾虚血瘀型多见于 55~84 岁患者 ($P < 0.05$), 而分子分型与年龄之间无明显关系 ($P > 0.05$)。

近年来,随着中西医结合医学的发展,国内学者开始尝试探索乳腺癌的中医辨证分型与西医的 ER、PR、Her-2/neu 基因及免疫组化其他指标间的联系^[9-12], 但研究乳腺癌中医证型与分子分型相关性的研究较少,周莉等^[13]探讨乳腺癌中医辨证分型与分子分型之间的关系,将 105 例乳腺癌患者术前中医辨证分型为肝郁气滞型 59 例、热毒内蕴型 8 例、气血两虚型 16 例、冲任失调型 22 例,结果显示:Luminal A 型患者中,肝郁气滞型患者比例最高 ($P < 0.05$),提示肝郁气滞型患者可能预后较好;Her-2 过表达型患者中,气血两虚型患者比例最高 ($P < 0.05$),提示热毒内蕴型患者可能预后较差;基底细胞样型患者中,热毒内蕴型患者比例最高 ($P < 0.05$)。本研究中,将乳腺癌的中医

证型与西医分子分型结合起来,中医证型从整体观念、宏观角度出发,分子分型从细胞水平、微观角度着手,尝试将中西医结合的手段运用到乳癌的治疗及预后判断。结果显示:ER 和/或 PR 阳性及 ER、PR 均阴性、Her-2 阳性及 Her-2 阴性在 4 种中医证型中分布较一致。Luminal A 与肝郁气滞型有关系,Luminal B、三阴性乳腺癌与气虚型、肝肾阴虚型有关系。肝郁气滞型中,Luminal A 型的占比最高,与其他 3 型比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。中医学认为,气是人体生命活动的动力,气在正常情况下,流畅无阻,升降出入,循行全身各部,人体各种机能的活动,均依赖于气的运行。引起气机郁滞的原因多由情志抑郁不舒,渐致瘀血痰浊等有形之邪阻滞。而机体发生气滞病变,多与肝脏关系密切,因肝主疏泄,调畅气机,若疏泄失常,则影响气的功能。气机郁滞未能及时缓解,随着程度的加深,进而影响到血和津液的运行,则可引起血瘀、痰聚,形成血瘀、痰饮等病理产物,而瘀血、痰浊的形成,易阻滞气机,使脏腑经络气机壅滞不畅,又可加重气的郁滞,因此以气滞为先导,渐致血瘀、痰凝等相兼为患。肝气郁滞,气为无形之邪,尚易消、易散,气不行则血也不畅,而气滞则痰生,瘀血互结,无形之邪久延必致有形,瘀血、痰浊为有形之邪,属难消、难散,痰瘀的形成是气血病理变化的必然结果,故从病理产物因素基础上考虑,认为肝气郁滞型属于疾病发展的基础,因此肝郁气滞型尚易治疗。西医方面,根据 2011 年 St.Gallen 新的分子分型标准,Luminal A 型:ER 和/或 PR 阳性,Ki-67 $< 14\%$,且 HER-2 阴性,这种类型对内分泌治疗敏感,对化疗不敏感,不需要进行靶向治疗。新的分子分型与旧的相比,对于治疗及预后的指导意义更确定,新的分子分型标准中,限制 Ki-67 为低表达,使得 Luminal A 型预后更佳,此型仅需内分泌治疗即可获得较低的复发转移率。尽管中医学和现代医学这两种不同的理论体系,在乳腺癌的病因病机的解释上有所不同,但是在评估治疗效果上有其一致性。中西医结合考虑,认为 Luminal A 型与肝郁气滞型有关系,肝郁气滞型中,Luminal A 型的占比最高,预后相对好。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893 - 2917.
- [2] Jemal A, Center MM, DeSantis C, et al. Global pattern of cancer incidence and mortality rates and trends [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(8): 1893 - 1907.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(8): 659 - 660.
- [4] 林毅,唐汉钧主编.现代中医乳房病学[M].第 5 版.北京:人民卫生出版社,2003:300 - 351.
- [5] 李曰庆.中医外科学[M].北京:中国中医药出版社,2002:128 - 132.
- [6] 郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则(试行) [M].北京:中国医药科技出版社,2002:73 - 75.
- [7] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8): 1736 - 1747.
- [8] Yang HJ, Yu XF, He XM, et al. Age interactions in breast cancer: an analysis of a 10-year multicentre study in China [J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(3): 1130 - 1140.
- [9] 顾群浩,蔡照弟.乳腺癌辨证分型与雌孕激素受体的相关性分析[J]. *辽宁中医杂志*, 2004, 31(6): 463 - 465.
- [10] 孙红,李萍萍.乳腺癌中医证候分类与预后相关性的初步研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2003, 9(2): 72 - 73.
- [11] 易维真,汪晓明,张福忠,等.乳腺癌中医证型与临床分期及分子标志物关系[J]. *安徽中医学院学报*, 2009, 28(5): 23 - 25.
- [12] 谢丹.不同中医证型乳腺癌患者的预后因子表达研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2012, 29(4): 363 - 365.
- [13] 周莉,高红芳,张红卫,等.乳腺癌中医辨证分型与分子分型关系的临床研究[J]. *临床研究*, 2015, 47(1): 32 - 34.

(收稿:2015 - 12 - 20 修回:2016 - 11 - 10)