

证 的 研 究

原发性肝癌中医证型与相关客观化指标的关系研究

林丽珠* 蓝韶清* 指导:周岱翰*

摘要 分析原发性肝癌中医不同证型与其相关的某些客观化指标,包括相关免疫指标甲胎蛋白(AFP)、碱性磷酸酶(AKP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、L-乳酸脱氢酶(LDH),常规肝功能检测指标:天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、白蛋白/球蛋白(A/G)、总胆红素(TBIL)、肝脏吲哚氰绿滞留率(ICG)、凝血酶原时间(PT),机体细胞免疫功能:自然杀伤细胞(NK)、淋巴细胞转化率(LBT)、T细胞亚群等关系,寻找对中医辨证分型有诊断意义的客观化指标。结果揭示不同证型差异有显著性意义的指标是AST、ALB、TBIL、PT、ICG、NK、CD₄;对肝癌辨证分型有显著作用的相关性指标是ALB、TBIL、NK、CD₄。

主题词 肝肿瘤/诊断 辨证分型

原发性肝癌的中医辨证分型,尚无一致性意见^[1]。研究中晚期肝癌中医证型与其相关的某些客观化指标的关系,寻找对证型有诊断意义的客观化指标,有助于肝癌证型的诊断与规范化研究。

1 临床资料

诊断标准:按《新编常见恶性肿瘤诊治规范·原发性肝癌》的临床诊断标准;分期标准按我国1977年的三期标准^[2]。

中医辨证分型:根据临床症状表现,分为肝热血瘀型14例、肝盛脾虚型22例、肝肾阴虚型20例^[3]。

纳入标准:符合以上临床诊断标准;全部为住院患者,年龄18~70岁,估计生存期>3个月;入院后第2天即经两位以上主治医师进行中医辨证,且意见一致者;病人依从性好者。

排除标准:不符合以上诊断标准和纳入标准者;合并有其他癌瘤者;有明显的兼夹证者。

本次共有合格受试者56例,均为住院病人。男性48例,女性8例;年龄18~70岁,中位数为48岁。各组年龄、性别、中医分型差异均无显著性($P>0.05$),具有可比性。

2 研究方法

2.1 检测指标:肝脏吲哚氰绿滞留率(ICG)测定法:

* 广州中医药大学第一附属医院肿瘤科,广州市机场路12号(510407)

收稿日期:1999-05-18;修回日期:2000-07-20

按注射用吲哚氰绿肝脏功能检查方法。使用试剂由沈阳第三制药厂提供,按说明书进行。肝功能检测所使用的试剂,其中,天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(AKP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、L-乳酸脱氢酶(LDH)均由北京中生公司提供药盒,采用速率法测定。白蛋白(ALB)用溴甲酚绿法,球蛋白(GLO)用以缩脲法,总胆红素(TBIL)用重氮法,凝血酶原时间(PT)用凝固法。甲胎蛋白(AFP)用酶联免疫法。免疫功能检测,自然杀伤细胞(NK)用MTT比色法,T细胞亚群用花环法,采用Wu系列(武汉生物制品研究所生产的McAbs)。

2.2 观察方法:制定统一的观察表,观察项目包括AFP、AKP、GGT、LDH、AST、ALT、ALB、GLO、A/G、TBIL、ICG、PT、NK、淋巴细胞转化率(LBT)、T细胞亚群。在病人入院后第2天进行有关项目的检测。

2.3 统计学处理:将所得资料结果输入电子计算机中,建立数据库,进行数据管理,应用Epi Info 6.0、SPSS8统计软件,进行资料的统计分析。统计方法:分类资料用 χ^2 检验,等级资料用Kruskal-Wallis H检验(校正),多组均数比较用ANOVA(方差分析)。多变量分析用多元回归及逐步回归。

3 结果

3.1 肝癌不同中医辨证分型与感染乙型肝炎病毒、合并肝硬化及分期比较:各型感染乙型肝炎病毒、合并肝硬化情况比较,差异均无显著性意义($P>0.05$)。但分期情况比较,差异有非常显著性意义($P<0.01$)。从资料分析,I期患者较集中在肝盛脾虚型,II期患者多集中在肝肾阴虚型,肝热血瘀型居两者间。

3.2 肝癌不同中医辨证分型与肝癌相关免疫指标(AFP、AKP、GGT、LDH)的关系研究:不同证型各组间AFP阳性及酶学指标AKP、GGT、LDH比较,各组间差异均无显著性意义($P>0.05$)。

3.3 肝癌不同中医辨证分型与常规肝功能检测指标(AST、ALT、ALB、GLO、A/G、TBIL)、肝脏储备功能指标(ICG)、凝血酶原时间(PT)的关系研究:

不同证型各组间肝功能AST、ALT、ALB、GLO、A/G、TBIL比较:表1示:不同证型间AST、ALB、

表 1 各组间 AST、ALT、ALB、GLO、A/G、TBIL、ICG、PT 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALB(g/L)	GLO(g/L)	A/G	TBIL(μ mol/L)	ICG(%)	PT(s)
肝盛脾虚	22	111.82 $\pm$ 101.32*	66.00 $\pm$ 52.36	36.32 $\pm$ 5.80**	32.23 $\pm$ 4.68	1.05 $\pm$ 0.21	45.32 $\pm$ 68.49**	17.73 $\pm$ 11.99**	1.32 $\pm$ 0.57**
肝热血瘀	14	138.43 $\pm$ 142.04	127.14 $\pm$ 143.12	35.57 $\pm$ 5.49**	36.07 $\pm$ 6.72	1.07 $\pm$ 1.27	37.93 $\pm$ 32.28**	12.36 $\pm$ 7.35**	1.29 $\pm$ 0.47*
肝肾阴虚	20	227.55 $\pm$ 178.51	94.40 $\pm$ 74.40	27.70 $\pm$ 4.32	35.50 $\pm$ 12.26	0.95 $\pm$ 1.51	150.25 $\pm$ 152.10	31.60 $\pm$ 17.95	1.85 $\pm$ 0.75

与肝肾阴虚型比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。下同

表 2 各组间 LBT、CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈、NK 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LBT(%)	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈	NK(%)
肝盛脾虚	22	45.45 $\pm$ 19.43	46.23 $\pm$ 10.55	36.50 $\pm$ 6.69**	29.95 $\pm$ 5.46	1.14 $\pm$ 0.35	27.09 $\pm$ 5.42**
肝热血瘀	14	42.71 $\pm$ 21.42	41.71 $\pm$ 9.15	33.50 $\pm$ 6.86*	29.21 $\pm$ 7.69	1.07 $\pm$ 0.27	26.93 $\pm$ 6.76**
肝肾阴虚	20	33.80 $\pm$ 14.77	40.75 $\pm$ 12.15	28.10 $\pm$ 8.08	27.55 $\pm$ 8.65	1.00 $\pm$ 0.00	20.35 $\pm$ 2.87

TBIL 比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。其两两比较情况: 肝盛脾虚型与肝热血瘀型比较, AST、ALB、TBIL 差异均无显著性意义($P > 0.05$)。肝盛脾虚型与肝肾阴虚型比较, AST、ALB、TBIL 差异均有显著性意义($P < 0.01$), 肝肾阴虚型与肝热血瘀型比较, AST 差异无显著性意义($P > 0.05$)。肝肾阴虚型与肝热血瘀型比较, ALB、TBIL 差异有显著性意义($P < 0.01$)。3 组之间, AST 肝盛脾虚型稍低, 肝热血瘀型次之, 肝肾阴虚型最高; ALB 则以肝肾阴虚型最低, 肝热血瘀型次之, 肝盛脾虚型稍好。显示了 3 型之间肝功能损害的一致性。TBIL 以肝热血瘀型最低, 次之为肝盛脾虚型, 肝肾阴虚型最高。不同证型各组间 ALT、GLO、A/G 比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$)。

各组间 ICG 比较: 根据两两比较结果, 揭示肝盛脾虚型与肝热血瘀型之间差异无显著性意义($P > 0.05$)。而肝盛脾虚型与肝肾阴虚型比较, 差异有非常显著性意义($P < 0.01$); 肝肾阴虚型与肝热血瘀型比较, 差异也有非常显著性意义($P < 0.01$)。从检测结果来看, ICG 最低为肝热血瘀型, 次之为肝盛脾虚型, 最高为肝肾阴虚型, 说明肝脏储备功能较好者为肝热血瘀型, 次之为肝盛脾虚型, 最差者为肝肾阴虚型。

各组间 PT 比较: 两两比较结果表明, 肝盛脾虚型与肝热血瘀型比较, 差异无显著性意义。肝盛脾虚型与肝肾阴虚型比较, 差异有显著性意义($P < 0.01$)。肝肾阴虚型与肝热血瘀型比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。以肝肾阴虚型延长最为明显, 肝盛脾虚型次之, 肝热血瘀型稍好。

3.4 肝癌不同中医辨证分型与机体细胞免疫功能(NK、LBT、T 细胞亚群)的关系研究: 表 2 示, 不同证型各组间 NK、CD₄ 比较, 差异均有显著性意义($P < 0.05$, $P < 0.01$), 3 型之间, 以肝肾阴虚型最差, 肝热血

瘀型次之, 肝盛脾虚型稍好。其两两比较情况表明, 肝盛脾虚型与肝热血瘀型 NK、CD₄ 比较, 差异均无显著性意义($P > 0.05$)。肝盛脾虚型与肝肾阴虚型 NK、CD₄ 比较, 差异均有显著性意义($P < 0.01$)。肝肾阴虚型与肝热血瘀型 NK、CD₄ 比较, 差异均有显著性意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。表明 NK、CD₄ 两者在不同证型间的一致性。不同证型各组间 LBT、CD₃、CD₈、CD₄/CD₈ 各项免疫功能指标比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$)。

3.5 影响肝癌不同中医辨证分型指标分析: 根据以上分析结果, 将前述方差分析结果有显著意义的 AST、ALB、TBIL、PT、ICG、NK、CD₄ 指标进行多元回归分析, 分析结果显示, ICG、PT、AST 3 个指标在多元回归方程中差异无显著性意义($P > 0.05$)。其他 4 个指标 ALB、TBIL、NK、CD₄ 在多元回归方程中差异均有显著性意义($P < 0.05$)。提示 ICG、PT、AST 这 3 个指标对中医辨证分型的影响不如其他指标。多元逐步回归方程进一步证实前述方差分析的结果, 提示这些指标在综合判断中医分型时有重要参考价值, 灵敏性比其他指标高。以上说明, 中医证型与 TBIL 呈正相关, 与 ALB、NK 及 CD₄ 呈负相关。也即是说, TBIL 值越高, 肝盛脾虚型的可能性越小, 肝热血瘀型次之, 肝肾阴虚型的可能性越大, 而 ALB、NK 及 CD₄ 值越高, 肝盛脾虚型的可能性越大, 肝热血瘀型次之, 肝肾阴虚型的可能性越小。方程的诊断意义还有待进一步的临床诊断性试验结果验证。根据方程分析结果, 联系临床实际, 说明肝盛脾虚型的预后相对较好, 肝热血瘀型次之, 肝肾阴虚型的预后最差。

4 讨论

原发性肝癌迄今尚无统一的辨证分型, 这与缺乏可靠的证型客观化检测指标有关。本临床试验研究结果显示, 肝癌不同证型差异有显著性意义的指标是

AST、ALB、TBIL、PT、ICG、NK、CD₄；对肝癌中医辨证分型有较大影响的相关性指标是 ALB、TBIL、NK、CD₄。另外，从证型与机体免疫功能的关系分析，3 型中，肝盛脾虚型的机体细胞免疫功能较好，肝热血瘀型次之，肝肾阴虚型最差，说明肝盛脾虚型的预后相对较好，肝热血瘀型次之，肝肾阴虚型的预后最差，与临床实际观察基本一致。

临床上，求助于中医药治疗的多为中晚期患者，将肝癌分为肝盛脾虚型、肝热血瘀型、肝肾阴虚型，在一定程度上揭示了肝癌中医病机的传变规律；即肝盛脾虚型→肝肾阴虚型；肝热血瘀型→肝肾阴虚型。肝盛脾虚型和肝热血瘀型可能反映的是机体对疾病的不同反应状态，是“同病异证”的表现。从临床分析，肝盛脾虚型多合并有肝硬化，病程较长，多见中老年患者；肝热血瘀型多合并消化道出血，发病更为凶险，病程较短，多见于青壮年。此两型至终末期均可转为肝肾阴虚型。临床试验分析结果表明，3 型合并肝硬化无明显差异，究其原因，一是与临床诊断有关，因为临床上诊断为肝癌合并肝硬化者，多已为失代偿期的肝硬化。二是由于病例数过少，从现有的数据分析，肝盛脾虚型合并肝硬化者明显高于肝热血瘀型，若增加样本量，可能出现阳性结果。因此，将中晚期肝癌分为此 3 型，能在一定程度上揭示肝癌的中医病机传变规律，可根据本试验结果作进一步的研究。

现代医学认为，机体的免疫状态与肿瘤的发生、发展密切相关。机体的抗肿瘤效应以细胞免疫为主。T 细胞不仅能直接介导细胞免疫功能，而且对机体免疫应答的调节起关键性作用^[4]。T 细胞亚群在人体抗肿瘤免疫反应中具有极重要的作用，它的变化反映了人体细胞免疫功能的改变。CD₄ 是促进 B 细胞产生抗体的辅助性细胞，具有协助机体体液免疫和细胞免疫的作用。CD₈ 在细胞免疫过程中为负调节效应，具有抑制机体的体液免疫和细胞免疫作用。CD₄ 与 CD₈ 两者作用相反，CD₄/CD₈ 细胞比值改变，表示机体免疫功能紊乱^[5]。NK 细胞是细胞免疫中的非特异性成分。大量研究已证实，NK 细胞具有抗肿瘤作用，由于它不需要抗原的刺激，先于 T 细胞发挥作用，处于机体抗肿瘤的第一道防线，因此，它比 T 细胞的抗肿瘤作用更为重要，NK 细胞的活性与遗传有关，故可能是机体进化过程中遗留下来的一种免疫监护细胞^[6]。恶性肿瘤患者 CD₄ 细胞减少，NK 细胞活性减弱，在一定程度上表明患者的细胞免疫功能受到抑制，机体自身的抗肿瘤能力下降。本研究结果表明，肝肾阴虚型患者的 CD₄ 细胞数目、NK 细胞活性低于另外两种类型，也同样说明

肝肾阴虚型比其他两种类型的预后差，与以上结论相一致。

关于肝癌“证”的研究，相对于其他临床领域还是一个十分薄弱的环节。对于“证”的研究，应包括证的规范化、证的客观化指标、证的实质性研究等。目前，从文献报道的量来看，涉及本领域的研究仍然很少，造成了目前肝癌的证候分型仍不统一，辨证治疗、疗效标准也就无法一致。为此，国家中医药管理局将“中医证候客观化指标及证候演变规律的研究”列在 2000 年中医临床研究发展纲要中，目的在于加强对“证”的研究。本研究主要在于寻找与肝癌中医辨证分型相关的客观化指标，通过研究，找出了与肝癌证候相关的一些指标，希望对中医辨证分型的诊断有所帮助，早日使肝癌的证候分型统一。

志谢 本文资料的统计学处理得到我校基础部莫传伟老师的大力帮助，特此致谢。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(中药)治疗原发性肝癌临床研究指导原则. 中国肿瘤, 1993, 2(7): 11-13.
- 2 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范. 第二册. 原发性肝癌. 第 2 版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991: 2-3, 12.
- 3 周岱翰. 肿瘤治验集要. 广州: 广东高等教育出版社, 1997: 98-100.
- 4 曹健, 乔颖, 陈大伟, 等. 胃肠道恶性肿瘤患者的 NK 细胞和 T 细胞亚群的变化. 中华肿瘤杂志, 1997, 19(2): 11-13.
- 5 谢君如, 闫振东, 陈感应, 等. 实用肿瘤临床诊疗技术. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1993: 233-235.
- 6 张天泽, 徐光炜. 肿瘤学. 天津: 天津科学技术出版社, 1996: 764-765.

中西医临床辅助软件

该软件是运用神经网络技术，结合中国中医诊断专业委员会主任朱文锋教授的辨证算法化思想。研制成的大型计算机诊疗系统。该软件以病人为中心，以临床为目标，以诊断为重点，以中医为主导，中西医结合，辅助医生掌握诊疗过程中的结构性互动关系。以对病人作出迅速准确的处理。

特点：全临床协助，涵盖全科病域，简单鼠标操作，无纸式病历管理，中英文跟随对译提示，可控的自动化辨证推理。

内容：1498 个疾病，18676 条单个和组合症状，2243 条证候和治则，1747 条方剂和治疗技法，3096 条中药、成药、西药、穴位，网络节点性知识共约百万条。

总经销：深圳洛泰克实业有限公司(泰然工贸园 210 栋 3G)，邮编：518040，电话：(0755) 3792371，2707199，13662624338，网 址：<http://www.healingsoft.net>，E-mail: healingsoft@163.net

(广告编号: 200108-18)

ABSTRACTS FROM ORIGINAL ARTICLES

Clinical Study on Treatment of Senile Vascular Dementia with Shen Ma Yi Zhi Capsule

Luo Zenggang, Zhou Wenquan, Gao Pu, et al

In order to observe clinical therapeutic effect of Shen Ma Yi Zhi Capsule on senile vascular dementia (VD), 68 cases of VD were randomly divided into the treatment group treated with Shen Ma Yi Zhi Capsule and the control group treated with Western medicine Trigogine, and double blind and double simulation methods were adopted for administration of drugs. Results indicated that Shen Ma Yi Zhi Capsule could obviously improve clinical symptoms, increase cumulative score of intelligence rating scale, improve memory and gnosis function, restore nervous function improve daily living capability, indexes of blood rheology and cerebral function. The treatment group in improvement of symptoms was superior to the control group. It is suggested that Shen Ma Yi Zhi Capsule has definite therapeutic effect for senile VD, with no adverse effect.

Authors' address: Department of Postgraduate Students, China Academy of TCM, Beijing 100700;

Key words: Alzheimer's disease/TCM therapy, @ Shen Ma Yi Zhi Capsule

(Original article on page 470)

Clinical Observation on Treatment of 64 Cases of Bronchial Asthma at Acute Attack Stage with Si Chong Qu Feng Gu Ben Decoction

Wu Xinghe

Si Chong Qu Feng Gu Ben Decoction is formulated by the author and the decoction has been used for clinical treatment of bronchial asthma at acute attack stage for about 20 years. In the present paper, 64 cases of bronchial asthma at acute attack stage were used as treatment group treated with Si Chong Qu Feng Gu Ben Decoction and 60 cases who were treated with routine methods for alleviating asthma and strengthening the body resistance and restoring normal function of the body to consolidate the constitution, were served as control group. Results indicated that the therapeutic effect in the treatment group in pulmonary function, relieving rate of asthma, time of producing effect on main symptoms all were superior to the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). It is suggested that in treatment of bronchial asthma at acute attack stage, routine treatment plus Si Chong Qu Feng prescription can markedly increase therapeutic effect.

Author's address: Shao Xing Municipal People's Hospital, Zhejiang Province 312000

Key words: Asthma, /TCM therapy, @Si Chong Qu Feng Gu Ben Decoction

(Original article on page 476)

Study on Relation of TCM Syndrome Types of Primary Liver Cancer with Relative Objective Indexes

Lin Lizhu, Lan Shaoqing

Relation of different TCM syndrome types of primary liver cancer with some relative objective indexes, including α -fetoprotein (AFP), alkaline phosphatase (AKP), γ -glutamyl-transpeptidase (GGT), L-lactic dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALB), globulin (GLO), A/G, total bilirubin (TB), indexes of hepatic reserve (ICG), prothrombin time (PT), natural killer (NK), lymphocyte transformation rate (LBT) and T-lymphocyte subgroups, were analysed for probing into objective indexes of diagnosis in TCM syndrome typing. Results indicated that there were significant differences in AST, ALB, TB, PT, ICG, NK, CD₄ among different syndrome types, and relative indexes for syndrome typing of liver cancer are ALB, TB, NK and CD₄.

Authors' address: The first Affiliated Hospital of Guangdong University of TCM, Guangzhou 510407

Key words: Hepatic Tumor/diagnosis, typing of syndrome differentiation

(Original article on page 486)

Effects of Stimulation of Wind, Cold and Dampness on Metabolism of Oxygen Free Radical and Prostaglandin in Cervical Muscle and Blood in Rabbits

Jiang Jie, Shi Qi

In order to probe into effect of stimulation of wind, cold and dampness to the cervical part on oxygen free radical and prostaglandins, 24 rabbits were randomly assigned to control group and wind-cold-dampness group, head-lowering group and combined model group, 6 rabbits in each group, and changes of superoxide dismutase (SOD), lipid peroxide (LPO), prostaglandin E₂ (PGE₂), 6-keto-PGF_{1 α} in affected local region and blood were observed. Results indicated that the commonly seen pathogenetic factors of cervical spondylopathy such as wind, cold, dampness and lowering head might cause aseptic inflammation of the cervical part and abnormality of SOD, LPO, PGE₂ and 6-keto-PGF_{1 α} in affected local tissue and blood, and abnormal metabolism of oxygen free radical and prostaglandins might be one of important mechanisms of cervical spondylopathy induced by wind, cold and dampness.

Authors' address: Department of TCM, Medical College of Jinan University, Guangdong 510632

Key words: Free radicals/metabolism, prostaglandins/metabolism, cervical spondylopathy/metabolism

(Original article on page 489)