

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.02.019

综 述

原发性肝癌中医证候研究概述

占义平^{1,2}, 凌昌全^{2*}

(1. 上海中医药大学研究生院, 上海市蔡伦路 1200 号, 201203; 2. 第二军医大学附属长海医院)

摘要 证候是中医治疗的前提和基础, 证候的规范、准确是提高中医药治疗原发性肝癌(简称肝癌)疗效的关键。从证候规范、证候分布特点、证候与客观指标关系研究三个方面概括目前肝癌中医证候研究, 发现肝癌证候分类标准主要为单证证候和复证证候, 证候在不同阶段有不同的分布特点, 证候与临床指标具有一定的相关性。提出肝癌证候研究应以规范化、客观化为研究目标, 努力突破证候研究发展的瓶颈, 进一步发挥证候对临床和实验研究的指导作用。

关键词 原发性肝癌; 证候分类; 证候分布; 标准化; 规范化

原发性肝癌(简称肝癌)是指发生于肝细胞或肝内胆管细胞的恶性肿瘤, 是临床上最常见的恶性肿瘤之一。据 2015 年中国癌症统计数据显示, 肝癌发病率居恶性肿瘤第 4 位, 死亡率居第 3 位^[1]。中国是肝癌高发地区, 全球肿瘤流行病学统计数据显示, 2012 年我国肝癌发病率占全球的 50%^[2]。已有研究证明, 中医药作为肝癌综合治疗的一个重要组成部分, 具有增效减毒、改善症状、提高生存质量、延长生存期等治疗作用^[3-4]。“证”是中医治疗的前提和基础, 证候的规范、准确与否是提高中医药治疗肝癌疗效的关键^[5]。本文对肝癌证候的分类、分布特点及其与临床客观指标相关性等方面的研究作一概述, 为临床辨证论治肝癌提供依据。

1 肝癌证候规范研究

“证候”即证的外候, 是指特定证所表现的、具有内在联系的症状、体征等全部证据, 是辨证论治的依据。目前肝癌证候无统一标准, 为提高肝癌辨证论治水平、规范肝癌证候标准, 许多学者采用文献研究和流行病学等手段, 对肝癌复合证候、单证证候进行了深入研究。

基金项目: 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划(ZY3 - LCPT - 2 - 1004); 上海市科学技术委员会科研计划(15401931700); 长海医院“1255”学科建设计划(CH125521200)

* 通讯作者: changquanling@smmu.edu.cn

1.1 肝癌复合证候研究

复合证候是指一个证候名称中包含多个病位或多个病性的情况, 是辨证分型中使用频率最高的一类^[6]。目前对于肝癌的辨证分型主要是针对复合证候的研究, 研究方法主要有两种, 即文献回顾和临床调查。文献研究如侯凤刚等^[7]通过对 1949 至 2002 年间的肝癌中医文献分析, 总结肝癌证名 36 种, 常见复合证型为气滞血瘀型、肝郁脾虚型、肝肾阴虚型、肝胆湿热型、肝气郁结型; 司富春等^[8]统计了 1979 至 2010 年中国期刊数据库肝癌的中医药研究文献, 显示肝癌证型 33 个, 以肝郁脾虚证、肝肾阴虚证、气滞血瘀证、肝胆湿热证为常见证型。临床研究如方肇勤等^[9]通过肝癌大样本流行病学调查, 初步归纳出了肝癌肝郁气滞型、脾气虚型、肝血瘀阻型、肝胆湿热型、肝肾阴虚型 5 种常见复合证型标准。以上研究结果表明, 肝癌复合证候名称纷繁复杂, 证候类型相对不统一, 但对于肝郁脾虚证、气滞血瘀证、肝胆湿热证、肝肾阴虚证为肝癌常见复合证候的认识基本一致。

1.2 肝癌单证证候研究

单证证候又称基本证候, 是复合证候的构成单位, 属于证素范畴。单证证候不仅能克服复合证候名称纷繁复杂、不能统一的弊端, 而且具有易于量化等优势, 故越来越受到研究者的重视和研究^[6,10]。侯凤刚等^[10-11]通过肝癌辨证分型文献分析, 发现肝癌常见的单证为气滞(肝气郁结)、血

瘀、脾气虚、肝阴虚、肾阴虚、肝胆湿热; 进一步通过对 267 例肝癌患者证候临床分布分析, 得出血瘀、脾气虚、肝胆湿热、肝气郁结、肝阴虚、肾阴虚这 6 种证候可能是肝癌常见的中医单证。以上研究表明, 肝癌单证主要由病位证素和 (或) 病性证素构成, 但对于单证的认识尚未明确, 甚至仍然将复合证候划分为单证。基于前期单证的研究, 凌昌全等^[12-13]初步建立了肝癌 8 大基本证候定性诊断规范, 即气滞、血瘀、实热、水湿、气虚、血虚、阴虚、阳虚证, 并且进一步构建了肝癌常见基本证候轻重程度量化评价模型, 可为临床提供参考。

2 肝癌证候分布特点研究

证候是一个动态过程, 积极探索肝癌不同阶段证候特点, 有利于动态把握肝癌病机转化规律, 指导临床辨证论治, 更好地发挥中医药治疗的特色和优势。

2.1 不同分期肝癌证候特点

李永健等^[14]对 2060 例肝癌患者的证候分布进行研究, 结果显示 I 期以肝郁气滞、脾气虚为主, II 期以肝血瘀阻、肝郁气滞、脾气虚、脾胃湿热为主, III 期以肝血瘀阻、脾虚湿阻、脾气虚、脾胃湿热、肝肾阴虚等为主。侯风刚等^[11]通过临床调查分析了 267 例肝癌患者的中医基本证候, 结果显示 I 期以血瘀、脾气虚两种基本证候出现率较高, II 期以血瘀、脾气虚、肝胆湿热、肝气郁结证候出现率较高, III 期以血瘀、脾气虚、肝胆湿热、湿阻、肝气郁结、肝阴虚、肾阴虚证候出现率较高。以上研究表明, 随着肝癌分期的变化, 证候呈现不同的特点, 有一定的分布规律。

2.2 肝癌切除术后证候特点

肝癌切除术是肝癌最有效的治疗手段^[15], 所以了解肝癌切除术对证候的影响及肝癌术后辨证论治具有重要意义。李永健等^[14]通过比较肝癌手术者、非手术者各 100 例患者的证候分布, 发现肝癌手术组与非手术组之间气虚、血虚、阴虚、气滞证的分布差异均有统计学意义, 手术组各证候所占比例明显升高。张院辉等^[17]采用自身前后对照的方法, 对 63 例肝癌患者手术前后证候分布进行统计, 结果手术后血瘀证、气虚证变化最大, 血瘀证较手术前减少, 气虚证较手术前增加, 差异有统计学意义。以上研究表明, 手术切除均不同程度地损伤人体正气, 故术后多表现为气虚、血虚等证候。

2.3 肝癌介入术后证候特点

经肝动脉化疗栓塞术被认为是中晚期肝癌首选的治疗方法^[18]。介入对肝癌证候具有较大影响, 介入后证候呈现特定的变化。斯韬等^[19]对 312 例肝癌介入术患者进行回顾性调查, 发现介入术后肝郁气滞证、湿热证较介入术前明显增多, 脾虚证、阴虚证较介入术前显著减少。李永健等^[14]通过 400 例肝癌患者中医证候的对比研究, 发现介入术后肝癌患者阴虚、湿热、湿阻和热毒证型明显增多, 其中以湿、热为特点。以上研究表明, 肝癌介入术后湿、热证候明显增多, 这与介入术后患者发热、口苦、苔黄腻、脉弦等湿热临床表现相一致。

总之, 肝癌发展迅速, 并发症多, 且大部分患者接受了手术、介入等多种手段的治疗, 使患者证候复杂多变, 因此研究肝癌不同阶段证候分布特点, 能更好地发挥证候在不同阶段的指导作用。

3 肝癌证候与客观指标关系研究

寻找对证候有诊断意义的客观化指标, 有助于辨证规范化和客观化的发展^[20], 正如吕爱平所提出的“中医证候研究必须引入客观参照系”^[21]。大量研究发现, 凝血功能、肝功能、肿瘤指标、影像学指标等临床指标与肝癌证候类型都有一定的相关性, 对肝癌辨证论治具有一定指导意义。

3.1 肝癌证候与凝血功能的关系

凝血功能是反映肝癌患者疾病进展程度和预后的重要指标, 与肝癌证候呈相关关系。张艳玲等^[22]回顾性分析 163 例中晚期肝癌患者, 发现凝血功能最好的为肝郁脾虚型, 较好的为气滞血瘀型, 较差的是湿热蕴结型, 最差的是肝肾阴虚型。林志杰等^[23]对 99 例肝癌患者进行回顾性分析, 结果脾虚湿困证与湿热聚毒证凝血功能较差, 肝郁脾虚证凝血功能较好。总之, 凝血功能指标与证候呈相关关系, 其中肝郁脾虚证指标最好, 肝肾阴虚证最差, 可作为肝癌辨证分型的客观参考指标。

3.2 肝癌证候与肝功能的关系

在肝癌证候与肝功能、肝脏储备功能关系的研究方面, 林丽珠等^[24]将 56 例肝癌患者分为肝热血瘀型、肝盛脾虚型、肝肾阴虚型, 观察不同证型与肝功能指标的关系, 结果显示肝肾阴虚型肝功能损害最严重; 欧杰等^[25]将 175 例肝癌患者分为肝气郁结、气滞血瘀、湿热聚毒、肝肾阴虚 4 个证型进行研究, 发现患者血清白蛋白 (ALB) 水平与中医

证型存在一定相关性,并提出 $ALB < 35 \text{ g/L}$ 时肝肾阴虚证可能性最大,可作为肝肾阴虚证辅助辨证的客观指标;苏小康等^[24] 回顾分析了 125 例肝癌患者的证型与临床理化指标之间的关系,发现肝癌的中医证型与肝功能 Child 分级密切相关,其中肝肾阴虚型患者基本上都是中晚期,肝脏储备功能较差。以上研究表明,肝功能各项指标与证候关系密切,能辅助肝癌客观辨证诊断,具有一定的临床参考价值。

3.3 肝癌证候与免疫功能的关系

机体的免疫功能与肿瘤的发生、发展密切相关。对于不同证候与免疫指标的关系,王榕平等^[27] 研究发现,免疫功能指标 $CD4$ 、 $CD19$ 、 NK 值在肝癌各辨证分型中不同程度低于正常值,初期肝气郁结型仅见代表 T 细胞功能的 $CD4$ 值下降,中期肝瘀脾虚型并见 $CD4$ 及代表 B 细胞功能的 $CD19$ 值下降,终末期肝肾阴虚型 $CD4$ 、 $CD19$ 及具有广谱杀伤肿瘤的 NK 细胞值全部下降。林丽珠等^[28] 将 56 例肝癌患者分为肝盛脾虚型、肝热血瘀型、肝肾阴虚型,采用逐步回归法分析各型与机体细胞免疫功能的关系,结果证实,肝癌证型与 NK 细胞、 $CD4$ 值有显著性关系,且呈负相关,肝盛脾虚型机体细胞免疫功能较好,肝热血瘀型次之,肝肾阴虚型最差。

3.4 肝癌证候与肿瘤指标的关系

通过对肝癌证候与肿瘤标志物的相关性研究,张红等^[29] 发现甲胎蛋白 (AFP) 与湿热证,糖抗原 19-9 ($CA19-9$) 与肝郁脾虚证,血清铁蛋白 (SF) 与气滞证、血瘀证, α -L-岩藻糖苷酶 (AFU) 与肝肾阴虚证、湿热证相关性较高,癌胚抗原 (CEA) 与各证型无明显相关性,认为肝癌证型与肿瘤标志物之间具有一定相关性;苏小康等^[24] 发现 AFP 、 AFU 、肿瘤特异性生长因子 ($TS-GF$) 等肿瘤标志物在各种证型中不明显,认为证型与肿瘤标志物相关性不大,而是随着病程进展而变化。

3.5 肝癌证候与影像学指标的关系

沈婧等^[30] 利用彩色多普勒 ($CDFI$) 分析不同证型肝癌患者血流动力学指标,结果显示,湿瘀搏结型患者肝固有动脉收缩期最大血流速度 (V_{max}) 增快,气滞血瘀型门静脉每分钟血流量 (Q) 增多,较其他证型差异均有统计学意义,认为超声图像指标可为中医辨证分型量化提供客观依据。冯怡

正等^[31] 通过观察肝癌患者的 CT 灌注成像与证型的关系,发现肝癌患者肝动脉灌注量 (HAP)、门脉灌注量 (PVP)、肝脏灌注指数 (HPI) 水平在各证型之间存在明显差异,认为 CT 灌注可为中医辨证分型提供一定参考依据。王嵩等^[32] 研究发现,在磁共振图像上肝癌患者肿瘤结节的形态、大小、肿瘤 DWI 信号改变、血管受侵改变、占位征象及周围器官侵犯转移与中医证型有一定的相关性,并认为磁共振扩散加权成像作为一种新的微观辨证手段,有助于宏观证候的确立。综合分析以上研究,肝癌证候与一些临床理化指标呈相关关系,有助于客观化、微观化辨证,但是这些研究结果存在不一致甚至相反的情况,亟待临床进一步深入验证。

4 总结和展望

综上所述,近年来肝癌证候研究主要围绕证候规范化、动态分布、客观化等方面展开,取得了一定的研究成果,为肝癌的未来研究指明了方向。主要成果有:1) 在肝癌证候规范化研究中,制定了常见肝癌单证、复证证候诊断规范。2) 探讨了肝癌不同阶段的证候分布特点,对肝癌不同阶段的证候规律有了一定认识。3) 明确了一些与肝癌证候比较密切相关的临床客观化指标。但是,肝癌证候研究仍然未获得突破性进展,还存在着不少问题,如统一、规范、权威的肝癌证候分类标准仍未形成,前期归纳出的肝癌证候标准其临床科学性和实用性还有待进一步验证和完善^[33];肝癌证候相关性客观化指标的敏感性和特异性较低,而且其使用的证候标准不统一,使得相应研究的可重复性和可比性不高^[34]。

当前证候的研究当以证候规范化为前提,证候客观化为目的,从动态上把握证候规律,最终构建宏观与微观、定性与定量相结合的现代化证候辨证标准^[35-36]。对于肝癌证候研究的思考,我们认为,首先,应当开展更大样本、多中心、多学科参与的临床调查研究,制定统一、规范的肝癌证候诊断标准,并且运用循证医学的研究方法对标准进行系统评价和完善;其次,应从证候构成的四诊信息的客观化入手,而不是过分依赖医生的主观判断,量化中医各种症状、体征,构建科学的、客观的证候量化标准;最后,只有运用先进的现代化科学技术,综合多学科知识,从生命整体层面寻找肝癌证候客观化物质基础,揭示肝癌证候本质规律,才能在肝癌证候研究领域取得新突破、新进展。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. Can J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.
- [3] 王会峰, 徐德龙. 吴孟超院士中医药治疗肝癌思想初探 [J]. 中医学报, 2012, 27(1): 35-36.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- [5] 邓铁涛. 辨证论治是中医学的精髓 [J]. 中医药通报, 2005, 4(1): 1-4.
- [6] 岳振松, 潘战宇, 于春泉, 等. 以单证为基础兼及复合证候和证候要素的证候命名分类新系统 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 694-696.
- [7] 侯凤刚, 凌昌全, 沈旭波, 等. 原发性肝癌中医证型分布文献简析 [J]. 中医杂志, 2004, 45(11): 876-877.
- [8] 司富春, 岳静宇, 刘紫阳. 近 30 年临床原发性肝癌中医证型和用药规律分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(1): 8-10.
- [9] 方肇勤, 李永健, 管冬元, 等. 原发性肝癌中医辨证标准的建议 [J]. 上海中医药杂志, 2003, 37(5): 11-13.
- [10] 侯凤刚, 赵刚, 贺佳. 文献中原发性肝癌中医单证辨证专家观点分析 [J]. 成都中医药大学学报, 2003, 26(2): 56-57.
- [11] 侯凤刚, 凌昌全, 赵钢, 等. 原发性肝癌中医基本证候临床分布状况调查分析 [J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(2): 22-23.
- [12] 凌昌全, 刘庆, 李东涛, 等. 原发性肝癌常见中医基本证候定性诊断规范的研究 [J]. 中西医结合学报, 2005, 3(2): 95-98.
- [13] 李东涛, 凌昌全, 朱德增, 等. 原发性肝癌中医常见基本证候轻重程度量化评价研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(7): 602-605.
- [14] 李永健, 方肇勤, 唐辰龙, 等. 2060 例原发性肝癌中医证候分布规律的临床流行病学调查研究 [J]. 中国医药学报, 2003, 18(3): 144-146.
- [15] 刘允怡, 赖俊雄, 刘晓欣. 手术切除在肝癌多学科综合治疗中的地位 [J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(8): 677-680.
- [16] 李永健, 方肇勤, 唐辰龙, 等. 介入与手术切除治疗对原发性肝癌中医证的对比研究 [J]. 中医药学刊, 2003, 21(4): 504.
- [17] 张院辉, 覃晓, 徐静, 等. 原发性肝癌患者手术前后中医证候特点研究 [J]. 江苏中医药, 2010, 42(12): 13-14.
- [18] 程红岩. 肝癌介入治疗的现状与展望 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1): 3-8.
- [19] 斯韬, 宁雪坚, 冯献斌, 等. 312 例原发性肝癌患者血管介入栓塞化疗前后中医证候研究 [J]. 中医杂志, 2015, 56(19): 1678-1681.
- [20] 朱海峰, 陈雪功. 中医诊断客观化研究的现状和展望 [J]. 甘肃中医, 2007, 20(6): 10-13.
- [21] 吕爱平. 中医基础理论研究的设想 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(4): 249-250.
- [22] 张艳玲, 李永浩. 中晚期肝癌中医证型与凝血功能的相关性研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 1072-1073.
- [23] 林志杰, 陈历宏, 冯久桓, 等. 原发性肝癌中医证型与凝血功能相关性研究 [J]. 现代中医临床, 2015, 22(1): 28-34.
- [24] 林丽珠, 蓝韶清, 周岱翰. 原发性肝癌中医证型与相关客观化指标的关系研究 [J]. 中医杂志, 2001, 42(8): 486-488.
- [25] 欧杰, 陈闯, 胡利荣, 等. 175 例原发性肝癌中医证型与血清白蛋白相关性的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(12): 2355-2356.
- [26] 苏小康, 周伟生, 叶小卫, 等. 肝癌中医辨证分型与临床生化病理指标关系的临床研究 [J]. 新中医, 2006, 38(12): 36-37.
- [27] 王裕平, 吴丹红, 金源, 等. 原发性肝癌辨证分型与免疫指标相关性的研究 [J]. 福建中医药, 2001, 32(2): 4-5.
- [28] 林丽珠, 蓝韶清. 原发性肝癌中医证型与免疫功能关系的研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2001, 11(7): 15-17.
- [29] 张红, 张向业. 原发性肝癌辨证分型与肿瘤标志物的相关性研究 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(5): 783-785.
- [30] 沈婧, 陈群, 张玉锋. 原发性肝癌中医证型与彩超检查相关性的临床研究 [J]. 新中医, 2006, 38(9): 22-23.
- [31] 冯贻正, 叶子. 肝癌患者 CT 灌注成像与中医辨证分型的关系 [J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(6): 467-469.
- [32] 王嵩, 张世界, 李琼, 等. 磁共振扩散加权成像在肝癌辨证分型中的应用研究 [J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(1): 11-13.
- [33] 凌昌全. 中医药防治原发性肝癌的研究及其进展 [J]. 第二军医大学学报, 2001, 22(7): 603-605.
- [34] 张艳玲, 李永浩. 肝癌中医证型与客观指标关系的研究进展 [J]. 中医药导报, 2007, 13(5): 95-96.
- [35] 赵晖, 陈家旭. 试论证候诊断规范化的研究思路和方法 [J]. 天津中医药, 2008, 25(6): 465-468.
- [36] 凌昌全. 关于中医证候研究的几点想法 [J]. 中西医结合学报, 2004, 2(2): 86-89.

(收稿日期: 2016-06-14; 修回日期: 2016-09-12)

编辑: 崔京艳