

胰腺癌证候研究现状评述

刘 槟, 张培彤*

(中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号, 100053)

摘要 梳理近年来的胰腺癌证候研究文献, 结合其他恶性肿瘤证候研究出现的新方法、新思路, 从胰腺癌证候分布规律、证候与现代病理生理、证候规范化研究三个方面对其研究现状进行述评。总结胰腺癌证候研究的难点和重点集中于证候规范化方面, 其中量表的设计、术语的规范化又是重中之重。

关键词 胰腺癌; 恶性肿瘤; 中医证候; 证候规范化

胰腺癌是十分常见的消化系统恶性肿瘤, 早期发现率极低, 就诊时 60% ~ 70% 的患者已为晚期, 且恶性程度高。有报道显示, 2012 年世界范围内约有 330 391 例患者死于胰腺癌, 位列肿瘤死亡率第 7 位^[1], 而我国胰腺癌的发病率和死亡率则分别从 2003 年的 3.24/10 万、2.85/10 万增长至 2011 年的 3.59/10 万、3.26/10 万^[2]。近年来关于胰腺癌的临床试验在国内外广泛开展, 但患者的生存率并未见显著提高, 而中医药作为我国独特的医疗资源, 临床实践已证明其在减轻胰腺癌患者对化疗的毒副反应、提高机体的抗病能力、改善临床症状等方面发挥了重要作用。辨证论治对中医治疗胰腺癌的临床效果起到十分关键的作用, 本文以此为切入点, 将胰腺癌证候研究现状加以归纳, 结合现阶段其他恶性肿瘤学科的证候研究成果, 总结问题并展开讨论, 以期对未来胰腺癌证候研究提供参考。

1 胰腺癌证候分布规律研究

目前胰腺癌的证候研究正处于起步阶段, 主要集中在证候分布规律、证候与病理生理关系等方面。现阶段关于胰腺癌证候分布规律研究主要通过临床观察, 或对既往文献进行回顾分析, 总结肿瘤分期、生长位置、病理分型、有无转移和相关并发症等影响因素与证候分布的关系。例如姚大鹏^[3]收录了 171 例胰腺癌患者就诊时的临床分期、症状、体征和治疗情况, 发现胰腺癌患者随肿瘤生长

位置、临床分期等的不同, 其症状及预后转归都存在一定差异, 如胰头癌气虚、血瘀、阳虚等证患者较容易缓解, 转归可能趋于良好, 气滞、气逆、湿热证患者则难以缓解。该研究全面分析了胰腺肿瘤部位、分期等因素与中医证候的相关性, 并尝试动态观察治疗以及疾病进展对胰腺癌患者中医证候的影响, 但由于总样本量偏小, 导致有些分项目中可供分析的样本量过少, 在一定程度上降低了研究的说服力。梁芳等^[4]对纳入的 47 例晚期胰腺癌病例进行回顾性分析, 归纳临床症状及统计分析中医证候类型, 并对复合证型进行拆分后计算单证出现的频次, 得出频次最高的单证依次为血瘀证、气滞证、气(阳)虚证、痰湿证。该研究初步探讨了晚期胰腺癌的证候分布规律, 但因样本量较小, 且患者多接受了可影响临床症状的西医治疗等, 故其结果存在一定程度的偏性。

随着胰腺癌证候分布规律研究工作的展开, 研究不再局限于胰腺癌本身特性与证候的相关性。例如张莉等^[5]选取 60 例初次接受含吉西他滨方案化疗的患者, 采用自身前后对照的方法, 比较胰腺癌患者化疗前后不同证型分布和舌象的变化, 结果发现, 化疗后较化疗前肝胆湿热证和痰湿互结证明显减少, 脾虚湿滞证、脾肾虚损证和气阴两虚证则明显增加。研究体现了证候在治疗前后的动态变化, 为胰腺癌化疗前后中医辨证治疗方案的制定提供了依据。

总结胰腺癌临床有关证候分布规律的研究, 我们发现, 现阶段研究中辨证分型多采用单一证型如

* 通讯作者: zhangpeitong@sohu.com

血瘀证,少数采用复合证型的亦多为研究者根据症状采集和临床经验作出的单一证的自由组合如肝郁气滞痰凝证,导致胰腺癌证型繁多,同时辨证分型的标准不够明确,在实际临床工作中往往不能恰当地充分地解释病情。可以看出,胰腺癌证候研究中证候规范化是重点,不能做到证候规范化,胰腺癌证候相关研究的结论将无法避免偏倚。

2 胰腺癌证候与现代病理生理研究

近年来随着基因组学、蛋白质组学、细胞和分子生物学等学科的发展,研究者对于胰腺恶性肿瘤的发生、发展以及转移的病理生理机制有了更为深入的认识,而现阶段胰腺癌证候与现代病理生理的相关研究也主要围绕以上学科进行。如高嵩^[8]通过收集胰腺癌初诊患者的唾液标本,用实时荧光定量法检测不同证型患者唾液中游离 miRNA 的相对表达量,结果显示 miRNA 在不同中医证型的表达水平存在一定差异,其中湿热组 miR-21、miR-481 表达水平最低。该研究初步探讨了胰腺癌证候与微小 RNA 的关系,试图探索中医证候与基因表达之间的相关性,但仍存在样本量小、辨证有定性无定量等不足。曲超^[9]在实验中通过抽取胰腺癌患者静脉血液,检测不同证型中与预后相关的 miRNA (miR-19b 和 miR-422) 的表达水平,得出结论为,与湿热证预后相关 miRNA 的表达明显高于其他证型,且生存分析显示湿热证预后最佳。该研究不仅讨论了胰腺癌证候与 miRNA 的关系,同时观察了患者远期评价指标,将证候-病理生理-生存期关联探讨,具有显著临床意义,但同样也存在辨证方法不明确等问题。

通过以上分析可以看出,证候-病理生理研究通过临床观察胰腺癌证候与西医病理生理客观指标的相关性,总结胰腺癌病理生理特点与中医证候的关联,从而对不同证型胰腺癌的诊断、预后甚至临床新药的生产使用进行指导。现阶段胰腺癌证候-病理生理研究同样存在辨证的规范化问题,且研究方向主要向基因、蛋白质组学等靠拢,而对血常规、影像学等相对常见的指标则涉及较少,今后或应逐渐开展以完善研究。

3 胰腺癌证候规范化研究

证候规范化是胰腺癌证候研究的重点和难点,证候规范化在其他恶性肿瘤学科已被广泛开展与讨论,但与胰腺癌其相关研究却刚刚起步。我们通过总结分析其他恶性肿瘤证候规范化研究情况得出,

现阶段的研究主要围绕证素辨证体系、量化分级等方向展开,通过总结规律,取其精华,可为未来胰腺癌证候规范化研究提供思路 and 方向。

3.1 证素辨证体系

证素核心辨证体系^[8]提出,在总结历代医家辨证思想、方法和内容的基础上,对辨证规律进行归纳、升华形成证素,包括病性证素与病位证素,而各病性证素之间及其与病位证素之间存在联系。目前胰腺癌证素相关研究亦围绕以上方面展开,如孙玲^[8]通过对 198 例中晚期胰腺癌住院病例进行证素提取,统计病性、病位证素的频数与百分比,并对中晚期胰腺癌常见复合证型进行归纳。该研究探讨了胰腺癌病位、病性证素特征,但阈值的设定、症状程度对证素界定的影响等仍未得到有效解决。王彤等^[10]通过对 278 例胰腺癌病例的常见症状进行聚类分析,并将具有胰腺癌高相关性的症状、舌脉分别进行主成分分析,归纳总结胰腺癌临床常见证型。该研究为胰腺癌规范临床辨证提供了参考,但在如何对证素的构成要素进行界定等方面仍存有疑问。

近年来复杂网络原理分析、人工智能、大数据运作等科学研究的发展迅速,概率理论、模糊数学、数据挖掘及神经网络等研究方法被广泛用于证候、证素研究。如孙喜灵等^[11]提出通过挖掘证候内在结构数据对单一证候可能存在形式的穷尽和表述,逼近证候客观真实性,进而形成中医证候的辨识共识。孟庆波等^[12]主张基于数据包络分析法的证候序列量化辨证分型算法以解决中医辨证分型的建模问题;许强等^[13]通过 ISO-R 法则建立“证候集合→证素组合集合→符合病机定义的证素组合”新三阶双网证素辨证体系。上述理念无疑将为胰腺癌证素研究带来启示。

3.2 分级量化

目前仍未见已公开发表的关于胰腺癌证候分级量化的研究,而其他恶性肿瘤学科证候分级量化已广泛开展及讨论。以肺癌为例,有研究者^[14-16]先后将临床所收集的患者各相关中医症状,依据在血瘀(气虚、热)证组和非血瘀(气虚、热)证组中出现状况的差异分别进行赋分,并应用 ROC 曲线选择最佳诊断阈值,最终建立了血瘀、气虚以及热证的量化辨证标准,其中周铁成^[14]对多层诊断模式进行了初步应用。这一系列研究结合了肺癌的特异性,采用了较为严谨科学的统计学方法,可为胰腺癌证候量化研究工作的开展提供参考。

随着计算机技术的发展,临床实践中有学者^[1]尝试将血瘀证量化诊断标准与计算机技术结合,在利用 Logistic 回归和条件概率换算法确定量化诊断的临界值后,使用 JAVA 语言对乳腺癌血瘀证量化诊断过程编程,实现诊断过程的自动化。舌诊、脉诊的定性定量一直是证候量化分级中的难题。李家星等^[2]提出利用现代化测量方法对其进行客观度量,以建立证候的客观诊断模型。结合上述研究思路,相关研究结论无疑将推动胰腺癌证候规范化研究进程。

3.3 量表的设计

在其他恶性肿瘤规范化研究的实践发现,量表的设计尤为关键。任娟等^[3]对癌症患者生存质量量表等一系列生存质量量表进行比较分析,结合中医理论对于生存质量内涵的理解,形成包括四个维度(疾病特征、证候类型、七情六欲、社会活动和治疗满意度)的 TCMPRO-肝癌患者量表,为研制具有中医特色的肝癌患者自报告量表建立初步的理论模型。虽然目前未见胰腺癌量表相关报道,但总结相关研究经验我们认为,根据需要设计诊断性或是评价性量表(明确量表的性能)、如何使量表兼顾中医理论精神内涵与严谨精确的西医思维,如何精确客观地对量表条目池进行筛选使量表具备良好信度与效度等,皆是今后胰腺癌量表设计需要重视的内容与难点。

3.4 术语规范化

胰腺癌的证候规范研究需要重视术语的规范化,结合其他恶性肿瘤学科的相关证候研究可发现,术语的使用普遍存在不规范、不精准问题。中医学发展过程中,历史上不同时期的医家对同一临床症状的观察形成了不同的描述,如进食少就有“纳少”“纳差”“纳欠佳”“纳食不香”等多种提法,很容易造成证型模糊、理解偏差。另外,辨证方法过多在内容上很容易造成交叉重叠现象^[4],应从各种辨证方法形成的源流上分析其内在关系,建立统一的规范,且为了保证症状规范化的科学性、实用性和可操作性,规范的症状名称内涵界定清晰,要进行全面的文献调研,并根据专家咨询结果对庞杂重复的症状表述进行归类精简^[5],形成共识。术语词汇的选用、程度的设置,仍是包括胰腺癌在内的恶性肿瘤术语规范化研究的难点所在。

4 讨论

通过以上归纳总结可以看出,胰腺癌证候研究

同其他证候研究一样,根本矛盾与核心仍聚焦在证候规范化方面,证候规范化没有实现,其他证候相关性研究就仍被主观因素影响制约,无法科学、严谨、充分地说明问题。

近年来,我们研究团队对证候规范化、证候量化分级诊断模式进行了探索及部分检验与评价,目前已初见成效,并初步建立了肺癌气虚证、血瘀证、热证等量化分级诊断标准。研究团队采用的量化方法相仿,研究过程中也发现了以下问题,或对胰腺癌的证候规范化研究带来启示:1) 恶性肿瘤患者病程较长,病情较重,往往不仅存在单一证候,而且涉及多系统、复杂性病变,系统、证候间的交叉、重复赋分问题在研究中未得到有效解决。2) 通过与其他已建立的量化分级诊断量表进行比较,发现证候的存在与疾病如肺癌、肺纤维化相关性较小,而与病位相关性较大,对此应建立各病位的普适性量表,再在其基础上形成各疾病的特异性量表,不仅可使量表具有针对性,也可在一定程度上缩小篇幅、减少工作量,增加量表的临床实用性。3) 研究普遍纳入标准的限制以及部分患者随访的脱落致样本量较少,患者来源较为单一,多种新大样本的临床研究将更具有说服力。

此外,随着实验动物学的发展,病证结合动物模型的广泛应用也促进了胰腺癌证候研究。病证结合动物模型既具备西医疾病的病理特点,又有中医证候的表现,能够更精准、严谨地认识疾病病理生理变化与中医证候特征之间的关系。如果建立可靠的胰腺癌病证结合动物模型,其干预因素较临床观察相对减少,可以一定程度上提高胰腺癌证候研究的科学性、严谨性。目前已有研究对动物病证结合模型的建立进行了初步探索,如潘志强等^[6]通过观察得出不同品系肝癌小鼠邪毒证与气虚证贯穿疾病始终,且程度逐渐加重,KM、BALB/c、ICR、C57 等不同种系 H22 肝癌小鼠均会自发形成证候。

综上所述,胰腺癌恶性肿瘤证候研究的难点和重点仍集中在证候规范化方面,其中量表的设计、术语规范化又是重中之重。通过全面了解和析胰腺癌证候研究的现状,希望对今后全面、系统、严谨地开展恶性肿瘤证候研究提供借鉴。

参考文献

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] HE Y, ZHENG R, LI D, et al. Pancreatic cancer inci-

- dence and mortality patterns in China, 2011 [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 29-37.
- [6] 姚大鹏. 胰腺癌证候分布规律的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [7] 梁芳, 孙珏, 李琦, 等. 晚期胰腺癌 47 例临床辨证分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(10): 77-78.
- [8] 张莉, 詹璋. 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.
- [9] 高嵩. 胰腺癌患者唾液中 miR-21 和 miR-481a 表达与中医证型相关性研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [10] 曲超. 胰腺癌患者血浆预后相关 micro-RNA 表达与中医证型相关性研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2014.
- [11] 朱文锋. 创立以证素为核心的辨证新体系 [J]. 湖南中医学院学报, 2004, 24(6): 38-39.
- [12] 孙玲. 中晚期胰腺癌中医证素、证型及病机研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [13] 王彤, 吴承玉, 杨涛. 278 例胰腺癌证素特征分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 220-223.
- [14] 孙喜灵, 姜伟, 于东, 等. 提高中医证候主观辨识准确性的关键问题 [J]. 中医杂志, 2016, 57(3): 181-182.
- [15] 孟庆波, 尹怡欣, 张德政, 等. 基于数据包络分析法的中医证候量化辨证分型研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(10): 1631-1642.
- [16] 许强, 何成诗, 郭强, 等. 基于有向图模型构建证素辨证体系的探讨 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(4): 312-315.
- [17] 刘永衡, 张培彤, 孔凡君. 中晚期原发性肺癌血瘀证量化标准的研究 [J]. 中医杂志, 2010, 51(10): 924-927.
- [18] 王耀哈, 张培彤. 中晚期原发性肺癌气虚证量化诊断的初步探索性研究 [J]. 中国抗癌协会. 第五届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十四届全国中西医结合肿瘤学术大会论文集. 广州: 中国抗癌协会, 2014: 1-5.
- [19] 周铁成. 原发性肺癌热证分级量化及分层级诊断模式的探索性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [20] 王辉, 杜欣颖, 王苏, 等. 乳腺癌血瘀证量化诊断标准的制定及判别过程的自动化实现 [J]. 北京中医药, 2012, 31(7): 483-486.
- [21] 李家星, 林凌, 宋俊生, 等. 中医证候定量诊断的研究现状与思路概述 [J]. 中医杂志, 2010, 51(10): 950-952.
- [22] 任娟, 岳小强, 翟笑枫. 肝癌患者中医自报告量表理论模型的建立 [J]. 中医学报, 2013, 28(2): 167-169.
- [23] 郭铭隆, 陈家旭. 中医证候规范化研究的思考 [J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 965-967.
- [24] 史华新, 向楠, 史晓东. 量表测量方法应用于中医临床研究的思考 [J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(3): 46-47.
- [25] 潘志强, 方肇勤, 卢文丽, 等. 不同品系 H22 肝癌小鼠证候特征的比较研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(1): 56-59.
- (收稿日期: 2018-01-07; 修回日期: 2018-03-17)
- 编辑: 崔京艳

(上接第 1339 页)

气, 陈皮理气化痰。诸药合用, 可以起到补而不腻、静中有动、动静结合的良好疗效, 共奏解毒散结之功。二诊时, 患者口干、腮腺肿胀减轻, 但出现小便黄、苔黄腻、脉滑的湿热征象。治宜健脾化湿, 清热解毒散结。故在原方基础上加白术、茯苓健脾化湿, 同时也能固护脾胃防寒凉伤胃; 功劳叶消痰火, 清热凉血; 橘叶理气化痰, 竹茹清热化痰。诸药合用, 攻补兼施, 祛邪而不伤正。三诊时腮腺肿胀已明显减轻, 故减白花蛇舌草, 加五味子、麦冬增强滋阴的效果。四诊诸症减轻, 口干已不明显, 复查超声较初诊时明显好转, 故减白茅根、芦根, 防寒凉伤胃, 加路路通以通络、山药以健脾, 故随访 6 个月病情平稳。

参考文献

[1] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊治指南(草

案) [J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(7): 446-448.

- [2] 张华东, 杜辉, 于志谋, 等. “持中央、运四旁”以治燥痹 [J]. 中国中医风湿病学杂志, 2010, 13(3-4): 358-360.
- [3] 姜泉, 殷海波, 张香妮, 等. 78 例原发性干燥综合征患者中医证候分析 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2402-2404.
- [4] 姜泉, 张华东, 陈祎, 等. 路志正治疗干燥综合征经验 [J]. 中医杂志, 2016, 57(6): 463-465.
- [5] 张华东, 边永君, 路洁, 等. 路志正教授从气阴两虚论干燥综合征发病机制 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(9): 1903-1905.
- [6] 潘利, 杨德才. 从气论治干燥综合征的思路探析 [J]. 湖北中医杂志, 2005, 27(10): 15.

(收稿日期: 2017-11-04; 修回日期: 2018-05-11)

编辑: 柴倩云