



原发性肝癌中医证型与组织学分型 及形态学分型的相关性研究*

蒋锐沅¹, 荣震², 满婷婷¹, 覃艳春¹, 莫春梅^{2△}

1 广西中医药大学研究生院, 广西南宁 530000; 2 深圳市宝安纯中医治疗医院

[摘要] 目的:探究原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)常见中医证型与组织学分型、形态学分型之间存在的相关性。方法:选择确诊为原发性肝癌的372名患者,按照中医病证分型,将患者分为肝郁脾虚证、肝热血瘀证、肝胆湿热证、肝肾阴虚证4型。分析不同组织学分型、形态学分型肝癌患者的中医证候分布情况,探求其中的相关性。结果:肝郁脾虚证152例(40.86%);肝胆湿热证69例(18.55%),肝热血瘀证72例(19.35%),肝肾阴虚证79例(21.24%)。肝细胞癌284例,以肝郁脾虚证最为常见;胆管细胞癌45例,以肝胆湿热证最为常见;混合型肝癌24例,以肝热血瘀证最为常见;其他组织学分型14例,以肝肾阴虚最为常见。弥散型肝癌97例,以肝郁脾虚证最为常见;结节型肝癌123例,以肝郁脾虚证最为常见;块状型肝癌84例,以肝热血瘀证最为常见;小癌型68例,以肝肾阴虚最为常见。结论:原发性肝癌患者的不同组织学分型、形态学分型与中医证型存在一定的相关性,对PLC的辨证分型存在一定的指导意义,也对PLC的流行病学调查研究提供一定的参考意义。

[关键词] 肝癌,原发性;中医证型;组织学;形态学

[中图分类号] R735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2021)10-0099-04

Study on the Correlation between TCM Patterns, Histological and Morphological Types of Primary Liver Cancer

JIANG Ruiyuan¹, RONG Zhen², MAN Tingting¹, QIN Yanchun¹, MO Chunmei^{2△}

1 Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China;

2 Shenzhen City Baoan TCM Hospital

Abstract Objective: To discuss the connections between common TCM patterns, histological and morphological patterns of PLC. Methods: All 372 patients diagnosed as PLC were chosen and divided into liver depression and spleen deficiency pattern, liver heat blood stasis pattern, liver-gallbladder damp-heat pattern, liver-kidney Yin deficiency pattern according to the classifications of TCM patterns. To analyze the distribution conditions of TCM patterns of the patients of different morphological and histological patterns, and survey their connections. Results: There were 152 cases of liver depression and spleen deficiency pattern (40.86%); 69 cases of liver-gallbladder damp-heat pattern (18.55%); 72 cases of liver heat blood stasis pattern (19.35%); and 79 cases of liver-kidney Yin deficiency pattern (21.24%). Mostly 284 cases of hepatocellular carcinoma were of liver depression and spleen deficiency pattern; 45 cases of cholangiocarcinoma of liver-gallbladder damp-heat pattern; 24 cases of mixed hepatocellular carcinoma of liver heat blood stasis pattern; 14 cases of other histological patterns of liver-kidney Yin deficiency pattern. Liver depression and spleen deficiency pattern is the most common type among 97 cases of diffuse liver cancer; liver depression and spleen deficiency pattern is the most common type among 123 cases of nodular liver cancer; liver heat blood stasis pattern is the most common type among 84 cases of massive hepatocellular carcinoma; liver-kidney Yin deficiency pattern is the most common type among 68 cases of small cancer type. Conclusion: There is a certain correlation between different histological and morphological patterns, TCM patterns of PLC, which could guide syndrome differentiation and patterns of TCM, and provide the reference for the study on epidemiological investigation of PLC.

Keywords primary liver cancer; TCM patterns; histology; morphology

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是我国尤其是两广地区较为常见而且预后较差的恶性肿瘤。目前在世界范围内,据估计每年约有60万人被诊断为原发性肝癌。原发性肝癌已经成为第三位常见的癌症死亡原因^[1],也是男性第五位常见的恶性肿瘤和女性第七位常见的恶性肿瘤^[2]。流行病学调查研究发现,我国肝癌的发病与乙型肝炎病毒感染、黄曲霉毒素、饮水污染及遗传因素关系密切。尽管目前对PLC的病因研究众多,但是PLC的发病原因仍未完全得到明确,但现有研究表明,PLC的发病是由于多因素共同参与、肝细胞组织内外环境长期作用下引起的肝细胞异常损伤和再生,肝细胞基因发生改变,进而使肝细胞发生异常分化,导致肝癌的发生^[3]。

中医药治疗原发性肝癌一直有独特的优势,尤其是在减轻患者的临床症状、提高生活质量、延长中生存期等方面,并能在一定程度上起到稳定或缩小瘤体的作用,达到解毒增效的目的。但是目前中医治疗PLC存在着许多的主观性,如辨证分型欠客观化等,因而不同程度地影响了中医治疗肝癌的效果。目前,肝癌的中医证型尚未形成统一标准,《中医内科学》^[4]将肝癌分为4种证型,《肿瘤科专病中医临床诊治》^[5]将PLC分为5种证型,而《恶性肿瘤中医诊疗指南(2014年版本)》^[6]将PLC分为肝郁脾虚证、肝热血瘀证、肝胆湿热证、肝肾阴虚证4型。本研究通过采用回顾性研究的方式,采集了327名PLC患者的中医证型和组织学分型、形态学分型,通过分析其中医证型和组织学分型、形态学分型之间存在的相互关系,寻求PLC辨证的客观化依据。

1 资料与方法

1.1 病例来源 本次研究所有病例均来源于2014年1月至2019年1月在广西中医药大学第一

附属医院肿瘤科及肝病科住院治疗的372名原发性肝癌患者,其中男219例,女153例;平均年龄(48.34±8.51)岁;病程1~12个月;平均(4.17±1.02)个月。

1.2 纳入标准 纳入:1)符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》^[7]中PLC诊断标准,且辨证属肝郁脾虚证、肝热血瘀证、肝胆湿热证、肝肾阴虚证者;2)均为住院患者;3)年龄18~65岁,性别不限;4)依从性好者。

1.3 排除标准 排除:1)活动性肝病或转移性肝癌者;2)合有其他肿瘤者;3)妊娠妇女及哺乳期妇女;4)有其他脏器严重原发性疾病者;5)住院期间临床资料及相关检查结果欠缺者。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行数据统计分析,等级资料采用秩和检验,检验水准为 $\alpha=0.05$;两两比较采用Bonferroni法,调整检验水准为 $\alpha=0.01$ 。

2 结果

2.1 原发性肝癌患者中医证型频数分布 肝郁脾虚证152例(40.86%);肝胆湿热证69例(18.55%),肝热血瘀证72例(19.35%),肝肾阴虚证79例(21.24%)。

2.2 中医证型与组织学分型 肝细胞癌289例,以肝郁脾虚证最为常见;胆管细胞癌45例,以肝胆湿热证最为常见;混合型肝癌24例,以肝热血瘀证最为常见;其他组织学分型14例,以肝肾阴虚最为常见。见表1。

2.3 中医证型与形态学分型 弥散型肝癌97例,以肝郁脾虚证最为常见;结节型肝癌123例,以肝郁脾虚证最为常见;块状型肝癌84例,以肝热血瘀证最为常见;小癌型68例,以肝肾阴虚最为常见。见表1。

表1 原发性肝癌患者中医证型与组织学分型及形态学分型分布关系

证型	组织学分型				形态学分型			
	肝细胞癌	胆管细胞癌	混合型肝癌	其他类型肝癌	弥散型肝癌	结节型肝癌	块状型肝癌	小癌型肝癌
肝郁脾虚证	128	15	6	3	42	69	18	23
肝胆湿热证	45	19	4	1	21	24	15	9
肝热血瘀证	59	3	9	1	21	16	27	8
肝肾阴虚证	57	8	5	9	13	14	24	28

3 讨论

本次研究所收集的病例以肝郁脾虚证患者最多见,其次为肝胆湿热证和肝肾阴虚证患者,以肝

热血瘀证的患者最为少见。此类情况发生的原因可能与以下因素有关^[8]:1)PLC的发病特点。杨小兵^[9]研究发现,在PLC患者的4种中医证型中,肝

郁脾虚证多见于肝癌中期且未进行任何系统治疗者,其中位生存期也最长;肝肾阴虚证和肝胆湿热证多见于疾病中、晚期或经过放化疗等系统治疗后的患者,患者出现一定的代谢功能障碍,进而表现出中医证型的变化;肝热血瘀证多见于晚期肝癌患者,疾病进展迅速,临床症状明显。本次收集病例的证型分布规律,符合肝癌发病特点。2)研究对象来源:本次研究对象来自于住院患者。肿瘤的住院患者多具有以下特点:多经受过肿瘤的综合治疗;综合治疗的效果不佳或治疗后复发;极少为相信中医者或发病之初就选择中医者;大部分患者接受过经导管动脉化疗栓塞术,而经导管动脉化疗栓塞术会导致患者中医证型变为肝虚脾虚证^[10]。本次研究所收集的患者多为肝癌中晚期,故以肝郁脾虚证多见。

目前在PLC患者的临床诊治中,已经开始倡导使用多学科联合治疗模式。而中医药作为多学科联合治疗中不可或缺的重要组成部分,在配合放疗、化疗及分子靶向治疗等疗法中能够起到解毒增效的作用。由于目前临床中对PLC的中医辨证分型缺乏统一有效的临床标准,因此临床中各医家及组织对此存在一定的争论。

目前临床中对PLC的分期采用最多的是与临床和科研密切相关的BCLC分期。而BCLC分期所依赖的正是以组织学、形态学和影像学为基础的分期方法。因此采用中医辨证分型直接与组织学、形态学相结合的办法,找到其中存在的关联性能够在一定程度上增加中医辨证分型的客观性和准确性,为提高中医治疗PLC患者的疗效提供客观依据。

本研究发现,PLC患者中,不同的组织学分型和不同的形态学分型分别对应不同的中医证型。这可能与患者的发病原因关系密切。目前,中医认为肝癌的发生与患者感受湿热邪毒、长期饮食不节、嗜酒过度以及七情内伤等因素有关^[11]。肝癌的发生主要是由于机体正气亏虚引起的机体防御功能不足所致。《医宗必读·积聚》有“积之成也,正气不足,而后邪气距之”的相关论述,说明肝癌的主要病机是正气亏虚后,邪气乘袭,蕴结于肝,进而导致肝脏的气机不畅,血行受阻,痰瘀互结,形成痞块,化生癌毒,导致PLC发生。因此,正气不足是PLC发生的首要因素。而正气不足之后所导致的肝气郁结,是PLC发生的次要因素。因此在PLC患者中,肝郁脾虚证成为高发证型也是和PLC的病因病机密切相关的。现代人长期熬夜、

嗜食辛辣等多种不合理的生活习惯,导致肝肾阴血及阴液不足,而肝脏的生理特性为“体阴而用阳”,当肝脏的阴血及阴液不足时会导致肝脏“用阳”的生理特性功能出现障碍,表现出肝气郁结和血行受阻等病理特点,进而化生肝癌。此外,肝胆湿热与气候湿热和乙肝病毒的感染关系密切,两广地区湿热的气候加上PLC患者本身脾胃虚弱,导致患者体内湿气淤积无法排除体外,加上乙肝病毒等病理性产物的影响导致肝胆湿热证的出现。而肝肾阴虚证多见于特殊组织学类型的肝癌患者,例如纤维板层型肝癌。此类患者多是由于肝肾阴虚引起的藏血功能失常,进而使得疏布阳气功能障碍,导致阳气拂郁,进而化生“怪病”。肝热血瘀证,主要是由于肝主藏血,胆藏相火,当出现肝脏的疏泄功能失调时,就会表现出气滞血瘀,加上胆腑作为肝脏的子腑,胆腑所藏的相火无法正常温煦机体组织,导致此类证型肝癌发生。

在组织学分型与中医证型的相关性研究中,我们发现,肝细胞癌患者中以肝郁脾虚证最为多见。由于肝细胞癌患者的中医病机多是由于脾气亏虚,无力运化湿邪,加上土虚木郁,导致肝气郁结,血行受阻,使得多种病理性产物在肝脏堆积日久,导致肝细胞的增殖分化发生异常^[12],进而导致肝细胞癌的发生。张效霞等^[13]认为,健脾理气法是治疗肝癌的有效方法,并主张通过选用健脾理气药和抗癌药治疗肝郁脾虚证肝细胞癌。而临床中胆管细胞癌的患者以肝胆湿热证多见。胆作为重要的消化器官,与脾胃关系密切。当脾胃功能受限时,胆汁的疏泄和胆腑生理功能受到影响。因此当脾胃消化功能受限时,湿气内蕴导致脾胃运化功能异常,进而使得胆汁的疏泄功能也发生异常,导致多种病理性产物蕴结胆腑,促使胆管细胞癌的发生。肝热血瘀证多见于混合型肝癌患者,肝主藏血,胆藏相火,当出现肝脏的疏泄功能失调时就会表现出气滞血瘀,加上胆腑作为肝脏的子腑,胆腑所藏的相火无法正常温煦,导致混合型肝癌的发生。肝肾阴虚证多见于特殊组织学类型的肝癌患者,此类患者由于先天禀赋不足或后天生活失调导致素体肾水不足,无法化生足够的阳气,导致阴气过剩,进而使得“阴成形”的病理表现太过,加上肝癌的阴血和阴津的不足,肝“体阴”功能失调,导致无法正常疏布阳气,导致特殊类型肝癌患者的产生。

原发性肝癌的形态学类型与中医证型具有十分密切的关系,在研究中我们发现,不同证型的

PLC患者中表现出了不同的形态学特点。其中肝郁脾虚证患者以弥散型肝癌和结节型的形态学特点多见,可能是由于肝郁脾虚的患者由于肝气郁结于肝脏而表现出的弥散性和结节性的特点,导致多种病理性产物堆积,生成肝癌。而且大部分结节型和弥散型肝癌的患者由于难以做到手术切除,多选择以动脉化疗栓塞术作为首选治疗方式,而其使用不同材料栓塞肝动脉的方式会导致肝脏的血行受阻,也可能导致患者证型转变为肝郁脾虚证^[14]。而块状型肝癌的患者多以肝热血瘀证多见,由于肝热血瘀证的患者表现出肝热的特点,导致此类患者的肿瘤具有较高的细胞增殖指数(Ki-67)^[15],表现为肿瘤组织的体积较大,出现块状型肝癌尤其是巨块型肝癌。而小癌型肝癌的患者以肝肾阴虚证多见,原因可能由于此类患者以正虚的证候多见,肿瘤组织生长缓慢,肿瘤组织体积小所导致的。

总之,原发性肝癌是机体正气不足,多种病理产物相互胶着的产物。由于《黄帝内经》有“阳化气,阴成形”的相关论述,由此可见肿瘤的发生是阳气不足,不能维持正常的生理活动需要,进而导致阳不化气,使得阴成形太过的结果。因此在中医药治疗肿瘤的时候应该重视扶助患者的阳气,尤其是肾阳与脾阳。脾胃作为后天的气血生化之源,可以旺气血,维持阳气生化之源。虽然肝癌发展到一定的病理阶段可以出现瘀血、热毒、痰邪等多种兼夹证,但是通过辨证地使用活血化瘀、清热解毒等多种方法,能够协助阳气流动,防止“阴成形”,因此,顾护阳气和正气是PLC治疗的根本^[16]。

原发性肝癌的中医辨证分型的客观化是一个复杂的问题,通过将原发性肝癌与组织学类型和形态学分型有机的结合,能够在一定程度上提高中医辨证的客观性和准确性。从中医角度而言,组织学类型和形态学类型都是机体内多种病因病机起作用的结果,也是可以用来指导中医辨证分型的中药客观化指标。目前原发性肝癌的中医辨证分型的客观化研究仍然处于探索阶段,本研究通过对已经发现的相关结果进行分析,提出思路,希望为今后的相关研究提供参考。

参考文献

- [1] MCGLYNN K A, LONDON W T. The Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future[J]. Clinics in Liver Disease, 2011, 15(2): 223.
- [2] BOSETTI C, TURATI F, VECCHIA C L. Hepatocellular carcinoma epidemiology[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2014, 28(5): 753-770.

- [3] 陈树森,李智,杜杰. PLC的中医治疗研究进展概述[J]. 实用中医内科杂志, 1997, 11(1): 10-13.
- [4] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 455-456.
- [5] 吴万根,刘伟胜. 肿瘤科专病中医临床诊治[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 151-153.
- [6] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南(2014版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 25.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.
- [8] 赵锡力,赵志军,周青,等. 肝动脉化疗栓塞联合超声导向经皮穿刺注射无水乙醇治疗巨块型肝癌[J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(15): 1382.
- [9] 杨小兵,龙顺钦,吴万根,等. 原发性肝癌中医证型分布及生存期差异研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(7): 911-914.
- [10] 孙英来. 肝癌血管介入栓塞化疗前后中医证型变化及其临床价值分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(80): 59.
- [11] 王文志,宓余强. 原发性肝癌的中医病因病机浅析[J]. 中医学报, 2013, 28(1): 14-15.
- [12] 廖桂雅. 原发性肝癌病因与中医证型分析探讨[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [13] 张效霞,王媛. 健脾理气法与原发性肝癌[J]. 山东中医药大学学报, 1999, 23(1): 18-20.
- [14] 王传岱,李勇波,李正旺. 肝癌血管介入栓塞化疗前后中医证型的变化及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(7): 1126-1128.
- [15] 刘楠. 原发性肝癌的发病因素调查及其证型与理化指标的相关性分析[D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [16] 南克俊,景钊,张小战,等. 中晚期肝癌不同治疗方案疗效观察[J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(1): 62-65.

收稿日期: 2020-07-04

*基金项目: 国家自然科学基金(81660774, 81760850); 国家传染病防治重大专项课题(2018ZX1030350-001, 2018ZX10303502-002)。

作者简介: 蒋锐沅(1994—), 男, 在读硕士研究生, 医师。研究方向: 恶性肿瘤的中医药防治。

△通讯作者: 莫春梅(1979—), 女, 主任医师。研究方向: 肝系疾病的中医药防治。