

原发性肝癌客观检查指标与证型相关性的研究进展

李支龙 史话跃 吴承玉
(南京中医药大学, 江苏南京 210023)

摘要 随着中西医结合诊疗热潮的兴起,关于客观检查指标与肝癌证型相关性的研究取得了一定的进展。目前可用于辅助诊断肝癌证型的检查项目主要有六种:影像学、肝功能、免疫功能、基因组学、蛋白组学和肿瘤标志物。原发性肝癌理化检查与证型的相关性研究尚属初期阶段,还存在很多难题,需要研究者们集思广益,挖掘更深层次的内容,为肝癌辨治增加更多客观信息,使肝癌证的诊断更具可重复性、可检验性,提高辨证准确率,同时做到坚持中医辨证思维,衷中参西,丰富和发展中医诊断学。

关键词 原发性肝癌 理化检查指标 证型 综述

中图分类号 R273.57 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2016)09-0083-03

近年来原发性肝癌(以下简称肝癌)在世界范围内的发病率和死亡率居高不下,其起病隐匿,早期可无任何症状,因此大多数患者在确诊时已属晚期,且病情进展快,容易转移与复发,使得治疗有效率大大降低。由于我国有庞大的慢性肝炎感染人群,普遍存在饮水污染、接触黄曲霉素、酒食不节等危险因素,导致肝癌在我国高发。因此,提高肝癌的临床辨治水平对解决我国人民健康问题有重要意义。

目前西医对肝癌采取的现代医学综合治法虽然短期效果尚可,但副作用多,复发率、转移率较高,长期疗效不甚理想。中医学治疗肝癌遵循个体化治疗原则,坚持辨证论治与整体观念,在改善肝癌患者临床症状、提高生活质量、延长生存期、控制肿瘤发展与转移等方面取得了明显的成效,已成为主要治疗手段之一。随着中西医结合治疗肝癌显示出明显的优越性,现代医学检测技术被广泛应用到肝癌辨证中,并在研究肝癌证型与客观指标关系方面取得了相应的成果,其中与肝癌证型诊断较密切的检查项目主要有影像学、肝功能、免疫功能、基因组学、蛋白组学和肿瘤标志物。现将原发性肝癌客观检查指标与证型相关性的研究进展概述如下。

1 影像学

皋月娟等^[1]通过彩色多普勒超声检测出不同证型肝癌在肝脏血流动力学上具有较为明显的区别:脾虚湿困型肝脏癌变范围较为局限,肝动脉收缩期最大流速、门静脉主干内径值最低,湿热聚毒型癌变广泛且门静脉内常见癌栓转移,V_{max}、D值最高且

阻力指数明显低于对照组,气滞血瘀型患者门静脉每分钟流量最高。冯贻正等^[2]发现肝癌患者肝动脉灌注量、门脉灌注量依肝肾阴虚型、湿热蕴结型、气滞血瘀型、肝郁脾虚型次序递减,而肝脏灌注指数水平则完全相反,提示肝癌CT灌注参数在各证型之间存在明显差异,可作为诊断中晚期肝癌患者证型的参考指标。何锡方等^[3]研究发现气滞血瘀证患者的肿瘤多为巨块型,湿热结毒证较多为结节型,肝阴亏损证多为弥漫型。孙敏等^[4]发现气滞血瘀型患者的瘤体以块状型居多,肝肾阴虚型以结节型为主。李国明^[5]发现肝郁脾虚型肝癌患者影像学表现不典型,肿块分化良好,而气滞血瘀型、湿热蕴结型、肝肾阴虚型3型影像表现较为明显,可见明显低密度肿块影像。

2 肝功能

张艳玲等^[6]总结出中晚期肝癌患者凝血功能状态按肝郁脾虚型、气滞血瘀型、湿热蕴结型、肝肾阴虚型依次变差,出现消化道出血的情况和死亡人数逐渐增多。林志杰等^[7]研究发现PT以脾虚湿困组升高最多,APTT以湿热聚毒组升高最多,肝郁脾虚组PT、APTT均升高最少,认为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。管冬元等^[8]研究发现,肝癌患者白蛋白含量下降和球蛋白含量升高与脾气虚、脾肾阳虚关系密切,红细胞、血红蛋白降低与血虚、脾虚症状相关性明显,总胆红素和结合胆红素、ALT和AST与湿热证候群关系密切。武嫣斐^[9-10]探索发现PT和TT取值越低、HA和CD4取值越大,辨为肝血瘀阻证的可能性越高,

基金项目:南京中医药大学基础医学院青年科技创新基金(14JCQN01)

AST、TBIL、GGT、FIB 取值越高,辨为肝胆湿热证的可能性越高,肝肾阴虚与免疫功能异常和 TT 时间延长有密切联系。苏小康等^[11]发现肝癌的辨证分型与肝功能 Child 分级、ICGR15 密切相关,其中肝郁脾虚型肝脏储备功能较好,肝肾阴虚型最差。张华堂等^[12-13]发现肝盛脾虚、肝热血瘀与肝肾阴虚型比较,在 ALT、ALB、TBil、PT、ICGR15、OGTT120/60、NKC、CD4⁺、KPS、SYM 等指标上均有显著性差异,综合分析后认为肝肾阴虚型肝功能损害最严重、预后最差,在一定程度上揭示了肝癌的中医病机传变规律。

3 基因组学和蛋白组学

武嫣斐^[10]通过分析原发性肝癌癌胚基因与证型的关系,发现 IGFmRNA 表达与肝血瘀阻的出现有关,AFPmRNA 表达与脾气虚有关。这两种基因表达可作为辨识肝血瘀阻、脾气虚证型分子生物学基础。杨传标等^[14]研究发现脾虚证肝癌患者的野生型 p53mRNA 低表达可作为区别脾虚证和湿热证的特征之一。李梦萍等^[15]发现原发性肝癌不同血瘀证患者肝组织 miRNA 水平存在显著性差异,如气虚血瘀组中 miR-122-3p 最高,肝胆湿热组 miR-30b-5p 明显低于其他证型组,肝胆湿热组和肝郁血瘀组 miR-221-5p 明显低于其他组。黄争荣等^[16]应用 SELDI-TOF-MS 技术检测结果提示,肝癌患者血清生物学指标 8576 Da、8780 Da 的蛋白质含量差异可能有助于鉴别肝郁气滞型与肝胆湿热型这两种证型的价值。翁莉等^[17]检测出肝肾阴虚证肝癌患者 SEC62、CCNB1、BIRC3 基因的 mRNA 和蛋白表达水平均显著低于非肝肾阴虚证肝癌患者,认为“证”是多基因在 mRNA 和(或)蛋白质水平发生改变并导致人体偏离正常状态。

4 免疫指标

武嫣斐^[10]认为脾气虚与免疫功能异常有关,CD₄/CD₈ 比值可作为脾气虚的微观辨证基础。周小梅等^[18]发现气虚血瘀证患者 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 下降及 CD₈⁺ 升高较气滞血瘀证患者明显,说明气虚血瘀证的免疫功能损伤程度比气滞血瘀证更为严重。宋明志等^[19]检测到脾虚、气滞型 cAMP 明显下降,而湿热型 cAMP/cGMP 明显下降,阴虚型 cGMP 则明显增高,说明 cAMP、cGMP 的数值变化可以在一定程度上反映脾虚、气滞、湿热、阴虚的情况。苏小康等^[20-21]研究表明肝癌的辨证分型与基质降解、E-cadherin/β-catenin 细胞黏附密切相关:肝郁脾虚型以基质金属蛋白酶 MMP2 升高为主,湿热蕴结型和气血瘀滞型 MMP2、TMP2 均升高,肝肾阴虚型则主要表现为 MMP2/TMP2 值升高;细胞黏附紊乱程度依次为湿热蕴结型、气血瘀滞型、肝肾阴虚型、肝郁脾虚型,并随着病程演进而变化。王榕平等^[22]研究认为 CD₄、

CD₁₉、NK 值对肝癌的辨治及预后判断有很大的参考价值:所有肝癌证型的 CD₄、CD₁₉、NK 值明显低于正常值,初期肝气郁结型以 CD₄ 下降为主,中期肝瘀脾虚型以 CD₄、CD₁₉ 下降为主,终末期肝肾阴虚型 CD₄、CD₁₉ 和 NK 则全面下降。张华堂^[12]和林丽珠等^[13]发现无论何种肝癌证型,其免疫功能均有下降,其中肝肾阴虚型免疫功能最差,与总胆红素、血糖浓度比值呈正相关,与白蛋白、自然杀伤细胞活性、淋巴细胞呈负相关。

5 肿瘤标志物

鲁爱辉等^[23]研究发现 DCP 高表达与肝气郁结证相关程度较高,γ-GT 与 AFP 联合检测可辨证为肝郁脾虚瘀血阻络证,AFU 在肝郁脾虚、瘀血阻络和脾气虚证中高表达,但是特异性较差。张雪飞等^[24]发现肝癌患者 VEGF、TNF、AFU、AFP 数值水平按肝郁脾虚、气滞血瘀、湿热蕴结、肝肾阴虚型的顺序逐渐增大,提示 VEGF 检测指标可作为中晚期肝癌辨证分型的客观指标,可用于检测肝癌预后情况。张红等^[25]发现湿热型肝癌患者对 AFP 测定较敏感,肝郁脾虚型患者血清 CA199 较高,SF 对气滞血瘀型较敏感,AFU 对肝肾阴虚型及湿热型较敏感。张红等^[26]探讨原发性肝癌血清肿瘤标志物水平的变化与中医辨证分型的关系,发现脾气虚证、肝郁脾虚兼瘀血阻络证患者血清 AFP、CEA 水平高于肝气郁结证、瘀血阻络证。管冬元等^[8]分析发现 AFP 异常与热象类症状密切相关,ALP、γ-GT 与血瘀、脾虚类症状有明显相关性,这为 AFP、ALP 与 γ-GT 高表达的肝癌患者采取清热化湿、活血化瘀治法提供了依据。周小梅等^[18]对比发现气虚血瘀证组 SFe、CA50、CEA 数值水平均高于气滞血瘀证组,气滞血瘀证组 γ-GT 阳性率明显高于气虚血瘀证组,这为血瘀型肝癌从虚还是从实辨治提供了客观指标参考。于尔辛等^[27]观察到阴虚型肝癌患者 α₁-AT 值较其他组有显著增高,而血瘀证则显著低于其他证型。唐辰龙等^[28]发现在气滞血瘀组和(或)血瘀兼有其他病性组中的 AFP 定量明显比肝郁气滞组高,一定程度上为肝癌病人重用活血化瘀药提供了指标依据。

6 结语

关于肝癌理化检查与证型相关性的研究已有初步的进展,这些成果为肝癌的证型诊断与鉴别、病机传变、病期分析、临床用药及预后判断增加了更多的客观依据,对肝癌中医诊断客观化的推广和应用有重要意义。

尽管取得了丰硕的研究成果,目前的研究还存在一些不足:(一)临床各家根据肝癌证候特点及其临床经验归纳出肝癌证型,但由于肝癌证候复杂,个体、区域差异明显,具有病情轻重及阶段性的不同,

再加上采用的诊断标准、辨证方法等各异,临床上未能形成肝癌辨证分型的统一标准;(二)目前的研究基本采用回顾性研究分析方法,注重各证型间的对比分析,而没有明确的指标数值区间以区分证型,所以在临床诊治中应用价值不大;(三)肝癌患者证候复杂,一个证型很难囊括所有的证素,所以在研究某个证型与理化指标相关性时或多或少会受到其他证素的影响;(四)可用于辅助诊断证型的指标多且杂,怎样选用有价值的指标往往会对研究者造成困惑。对于以上问题,笔者建议:(一)研究者对肝癌病位、病性等证素的认知具有相对的一致性,可以将证型分化成若干个基础证,即单一的病位、病性,通过关联规则等方法研究病位、病性与各种理化指标的相关性,可以保证研究结果的准确性;(二)将病位、病性等证素用指标数值区间量化及标准化,这将是今后研究的一大重点和难点,其可行性也有待研究证实;(三)选用普及率、特异性及敏感性高的指标,或联合多项指标,提高对早期肝癌的辨治水平;(四)选择单病种病例,最大限度地避免其他疾病的影响。

原发性肝癌理化检查与证型的相关性研究尚属初期阶段,还存在很多难题,需要研究者们集思广益,挖掘更深层次的内容,为肝癌辨治增加更多客观信息,使肝癌证的诊断更具可重复性、可检验性,提高辨证准确率,同时做到坚持中医辨证思维,衷中参西,丰富和发展中医诊断学。

参考文献

- [1] 皋月娟,郭晓东,陈艳,等.不同中医证型原发性肝癌与彩色多普勒超声血流关系[J].中医药导报,2013,19(12):41.
- [2] 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.
- [3] 何锡方,傅竞成,舒梦.原发性肝癌中医辨证与B超,CT,MRI分型关系探讨:附121例分析[J].江西中医学院学报,1996,8(3):5.
- [4] 孙敏,陈群.原发性肝癌中医分型与超声表现关系探讨[J].湖北中医杂志,2011,33(2):20.
- [5] 李国明.浅述肝癌影像表现与中医辨证的关系[J].中医药导报,2011,17(5):49.
- [6] 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.
- [7] 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(1):28.
- [8] 管冬元,方肇勤,李永健,等.2060例原发性肝癌中医证候与实验室检查指标关系研究[J].山东中医药大学学报,2004,28(2):103.
- [9] 武嫣斐.原发性肝癌中医证候潜变量分析及其生物学基础的初步研究[D].太原:山西医科大学,2006.
- [10] 武嫣斐.原发性肝癌肝血瘀阻证相关因素分析[J].山西中医,2007,23(1):63.
- [11] 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.
- [12] 张华堂.原发性肝癌中医证型与肝脏储备功能的临床意义和相关性研究[D].广州:广州中医药大学,2001.
- [13] 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.
- [14] 杨传标,张述平,汪道远,等.肝癌中医证型与野生型p53mRNA、N-ras蛋白表达相关性研究[J].新中医,2007,39(1):85.
- [15] 李梦萍,曹海明,武哲丽,等.原发性肝癌不同血瘀证患者肝组织微小RNA表达差异的初步研究[J].山东医药,2014,54(38):1.
- [16] 黄争荣,张小卿,叶韵斌,等.蛋白指纹图谱在原发性肝癌中医辨证分型应用的初步研究[J].现代中西医结合杂志,2012,21(33):3660.
- [17] 翁莉,杜鹃,何文婷,等.原发性肝癌肝肾阴虚证患者外周血单个核细胞的特征性差异基因[J].中西医结合学报,2012,10(4):406.
- [18] 周小梅,周小舟,郭振球.不同证型原发性肝癌T细胞亚群活性、肿瘤标志物水平关系的研究[J].中国中西医结合脾胃杂志,2000,8(4):234.
- [19] 宋明志,于尔辛.对原发性肝癌不同辨证分型的血浆环核苷酸的观察[J].上海中医药杂志,1981,15(4):40.
- [20] 苏小康,程宇星,林少辉,等.肝癌辨证分型与基质降解的相关性研究[J].新中医,2008,40(2):37.
- [21] 苏小康,吴玉生,李永浩,等.肝癌辨证分型与细胞黏附的关系[J].中国中西医结合外科杂志,2009,15(1):10.
- [22] 王榕平,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.
- [23] 鲁爱辉,宋艳华,佟秀萍,等.原发性肝癌的中医证型与血清肿瘤标志物的关系探讨[J].中医药导报,2013,19(11):47.
- [24] 张雪飞,杨如意,张红武,等.青海地区原发性肝癌患者血管生成与中医证候的相关性研究[J].高原医学杂志,2012,22(4):18.
- [25] 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.
- [26] 张红,曾柏荣,陈孟溪,等.原发性肝癌血清肿瘤标志物水平的变化与中医辨证分型的关系研究[J].湖南中医药导报,2001,7(12):600.
- [27] 于尔辛,徐惠群,宋明志,等.原发性肝癌的中医辨证分型和客观指标的对比观察[J].肿瘤,1983,3(6):255.
- [28] 唐辰龙,钱伯文,汤钊猷.原发性肝癌中医辨证分型与临床有关因素的联系:附100例分析[J].辽宁中医杂志,1982,9(10):31.

第一作者:李支龙(1990—),男,硕士研究生,中医诊断学专业。

通讯作者:吴承玉,医学博士,教授。chengyu720@163.com

收稿日期:2016-03-12

编辑:傅如海