

· 肝脏肿瘤 ·

DOI: 10.12449/JCH250113

415例原发性肝癌中医证候分布规律及影响因素分析

石智尧¹, 凡晓菲², 高宇², 任少键², 武时瑜¹, 王晞星²

1 山西中医药大学第一临床学院, 太原 030024

2 山西省中医药研究院, 太原 030012

通信作者: 王晞星, wangxx315@163.com (ORCID: 0000-0003-2444-7248)

摘要: 目的 探讨原发性肝癌中医证候的影响因素,为肝癌中医辨证及标准化治疗提供理论参考。方法 选取2019年1月—2023年12月山西省中医药研究院收治的经病理或临床诊断为原发性肝癌的415例患者,对其进行中医辨证分型。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。运用无序多分类 Logistic 回归模型探究肝癌中医证候的影响因素。结果 415例原发性肝癌患者首发症状以肝区疼痛(31.81%)、腹胀(25.30%)、腹痛(15.18%)、乏力(13.98%)为常见。主要临床症状表现为纳差(70.84%)、乏力(69.16%)、肝区疼痛(67.47%)、眠差(59.04%)、腹胀(53.01%)、便秘(52.53%)等。中医证候在不同性别、病程、临床分期、Child-Pugh分级、是否有肝内转移及肝外转移、是否接受过经导管动脉化疗栓塞(TACE)及射频消融治疗分组中的分布差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。Logistic 回归分析结果显示:性别为男性是湿热蕴结证($OR=2.036, P=0.048$)与脾肾阳虚证($OR=5.240, P<0.001$)的危险因素;病程 <1 年为湿热蕴结证($OR=2.837, P=0.004$)、气滞血瘀证($OR=2.317, P=0.021$)的危险因素,但为脾肾阳虚证($OR=0.385, P=0.005$)的保护因素;Child-Pugh A/B级为肝肾阴虚证($OR=0.079, P<0.001$)的保护因素;肝内转移为肝肾阴虚证($OR=5.117, P=0.003$)、脾肾阳虚证($OR=3.303, P=0.010$)的危险因素;接受经肝动脉化疗栓塞术治疗是肝肾阴虚证($OR=0.171, P<0.001$)、脾肾阳虚证($OR=0.138, P<0.001$)的保护因素;接受射频消融治疗是湿热蕴结证($OR=4.408, P<0.001$)与肝肾阴虚证($OR=32.036, P<0.001$)的危险因素。结论 性别、病程、Child-Pugh分级、肝内转移、经肝动脉化疗栓塞术、射频消融是影响肝癌中医证候的主要因素。

关键词: 肝肿瘤; 证候; 影响因素分析

基金项目: 第四届国医大师传承工作室(国中医药办人教函2022 245号1123-04); 国家中医药传承创新中心的建设(202203); 山西省自然科学基金面上项目(202103021224437); 山西省中医临床医学研究中心(培育)(晋科社发[2019]61号); 山西省卫健委山西省医学科技创新团队项目(2020TD04)

The distribution pattern of traditional Chinese medicine syndromes and influencing factors for primary liver cancer: An analysis of 415 cases

SHI Zhiyao¹, FAN Xiaofei², GAO Yu², REN Shaojian², WU Shiyu¹, WANG Xixing²

1. The First Clinical College of Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China; 2. Shanxi Institute of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: WANG Xixing, wangxx315@163.com (ORCID: 0000-0003-2444-7248)

Abstract: Objective To investigate the influencing factors for traditional Chinese medicine (TCM) syndromes of primary liver cancer, and to provide a theoretical basis for the TCM syndrome differentiation and standardized treatment of liver cancer.

Methods TCM syndrome differentiation was performed for 415 patients who were admitted to Shanxi Institute of Traditional Chinese Medicine and were diagnosed with primary liver cancer based on pathological or clinical examinations from January 2019 to December 2023. The chi-square test was used for comparison of categorical data between groups, and the unordered polytomous logistic regression model was used to investigate the influencing factors for TCM syndromes of liver cancer. **Results** The common initial symptoms of the 415 patients with primary liver cancer included pain in the liver area (31.81%), abdominal distension

(25.30%), abdominal pain (15.18%), and weakness (13.98%), and the main clinical symptoms included poor appetite (70.84%), fatigue (69.16%), pain in the liver area (67.47%), poor sleep (59.04%), abdominal distension (53.01%), and constipation (52.53%). There were significant differences in TCM syndromes between patients with different sexes, courses of the disease, clinical stages, Child-Pugh classes, presence or absence of intrahepatic and extrahepatic metastasis, and presence or absence of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and radiofrequency ablation (all $P < 0.05$). The logistic regression analysis showed that male sex was a risk factor for damp-heat accumulation (odds ratio [OR]=2.036, $P=0.048$) and the syndrome of spleen-kidney Yang deficiency (OR=5.240, $P < 0.001$); a course of disease of <1 year was a risk factor for damp-heat accumulation (OR=2.837, $P=0.004$) and syndrome of Qi stagnation and blood stasis (OR=2.317, $P=0.021$), but it was a protective factor against syndrome of spleen-kidney Yang deficiency (OR=0.385, $P=0.005$); Child-Pugh class A/B was a protective factor against liver-kidney Yin deficiency (OR=0.079, $P < 0.001$); intrahepatic metastasis was a risk factor for liver-kidney Yin deficiency (OR=5.117, $P=0.003$) and syndrome of spleen-kidney Yang deficiency (OR=3.303, $P=0.010$); TACE was a protective factor against liver-kidney Yin deficiency (OR=0.171, $P < 0.001$) and syndrome of spleen-kidney Yang deficiency (OR=0.138, $P < 0.001$); radiofrequency ablation was a risk factor for damp-heat accumulation (OR=4.408, $P < 0.001$) and liver-kidney Yin deficiency (OR=32.036, $P < 0.001$). **Conclusion** Sex, course of disease, Child-Pugh class, intrahepatic metastasis, TACE, and radiofrequency ablation are the main influencing factors for TCM syndromes of liver cancer.

Key words: Liver Neoplasms; Symptom Complex; Root Cause Analysis

Research funding: The Fourth National Medical Master Inheritance Workshop (2022 245 No. 1123-04); Construction of the National TCM Inheritance and Innovation Center (202203); General Project of Natural Science Foundation of Shanxi Province (202103021224437); Shanxi Provincial Clinical Medical Research Center of Traditional Chinese Medicine (Cultivation) (JinKeShe [2019] No. 61); Shanxi Provincial Medical Science and Technology Innovation Team Project of Shanxi Provincial Health Commission (2020TD04)

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是临床上最常见的消化系统恶性肿瘤之一,其具有发病隐匿、进展迅速、恶性程度高、复发率高、预后极差等特点,被公认为“癌中之王”^[1]。PLC主要包括肝细胞癌、肝内胆管癌及混合型肝癌,其中肝细胞癌占75%~85%^[2]。据世界卫生组织统计,PLC的发病率与死亡率逐年上升,已成为重要的公共卫生问题^[3]。我国PLC患者病情复杂,大多由病毒性肝炎及肝硬化迁延发展而来。由于早期症状缺乏特异性,诊断时多数已属于中晚期,丧失了治疗的时机。目前我国PLC患者5年总体生存率不足15%^[4]。

目前,PLC的诊治已进入到多学科诊疗团队(MDT)模式阶段^[5]。中医药作为中国传统医学的重要组成部分,在MDT中发挥着独特优势。其辨证施治注重个体化、整体化的治疗方式,通过调理人体的阴阳平衡、气血调畅,增强机体自身抵抗力,从根本上改善患者的身体状况。通过中医辨证论治,配合针灸、中药外敷、熏洗等特色疗法,在改善症状、降低不良反应、延长生存期、提高生存质量及控制肿瘤等方面,取得了显著的临床效果^[6]。

本研究拟探讨性别、年龄、病程、临床分期、Child-Pugh分级、是否有乙型肝炎、是否有肝内转移及肝外转

移、是否接受过经导管动脉化疗栓塞术(TACE)及射频消融对肝癌中医证型的影响,以期为肝癌中医辨证分型的客观化提供临床依据,促进中医药治疗的进一步发展。

1 资料与方法

1.1 病例来源 回顾性分析2019年1月—2023年12月在山西省中医院肿瘤科及肝病科住院的415例PLC患者的临床资料。纳入标准:需同时满足以下条件,(1)经过病理学、临床影像学确诊为PLC的患者,并具备完整影像学检查资料,可以提供临床分期信息;(2)预计生存期>3个月,无心脑血管系统、血液系统、内分泌系统及其他系统的全身严重疾病,KPS评分 ≥ 60 分。(3)中医四诊整理详实完整准确,可为辨证提供依据。排除标准:符合以下任1项即可排除,(1)有严重内科疾病或合并传染性疾病者;(2)除PLC外合并其他原发肿瘤者;(3)转移性肝癌;(4)合并精神类疾病或不能正确表述主观症状者;(5)临床资料不完整,依从性较差者。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准与分期标准 参照《临床肿瘤诊断与治疗学》^[7]及《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》^[8]中病理诊断与临床诊断标准确诊为PLC。PLC的分期

标准参考中国肝癌分期 (China liver cancer staging, CNLC)^[2]。

1.2.2 中医诊断标准及分型 参考张伯礼等主编第4版《中医内科学》^[9];黄立中主编《中西医结合肿瘤病学》^[10]等内容确定5种基本证候及中医证候诊断。(1)肝郁脾虚证。主症:情绪抑郁、右胁胀痛或右肋下肿块、腹胀痛、暖气、食少纳呆、便溏,次症:形体消瘦、胸闷反酸、胸闷。舌象:舌淡胖大或舌红、苔薄白或白苔。脉象:脉濡、弦、弦细或滑。(2)湿热蕴结证。主症:右肋下积块、肝区疼痛、腹胀痛、黄疸、身目俱黄如橘色,次症:心烦易怒、身热、口干口苦、食欲不振、纳少、厌油腻、恶心呕吐、乏力、进行性消瘦、大便干结、小便黄。舌象:舌质红、苔黄腻或黄燥。脉象:脉滑数或洪数或弦数。(3)气滞血瘀证。主症:肋下积块刺痛或胀痛、推之不移、拒按、甚或胁痛引背、入夜尤甚,次症:倦怠乏力、纳呆食少、胀满不适、暖气呕逆、纳呆食少、大便不调、或溏或结。舌象:舌质紫黯或有瘀斑瘀点、苔薄白或薄黄。脉象:脉弦、弦细或沉涩。(4)肝肾阴虚证。主症:肝区隐痛、腹胀不适、腹隐痛、五心烦热、手足心热、夜间盗汗,次症:纳差、消瘦、神疲乏力、低热、耳鸣目眩、口渴多饮、恶心呕吐,甚则呕血、便血、皮下出血,失眠健忘、大便干结、小便短赤。舌象:舌红绛苔少或薄白。脉象:脉细数或弦细。(5)脾肾阳虚证。主症:肝区不适、腹痛绵绵、腰膝酸软、畏寒怕冷、下肢浮肿,次症:腹胀如鼓、肢体乏力、尿频遗溺、面色淡白、头晕耳鸣、纳差、寐差、消瘦、小便量少、大便秘。舌象:舌淡胖苔白滑或白腻。脉象:脉沉细无力或濡缓或沉迟。具备主症2项、伴有至少1项次症兼见本证舌脉者,即可辨为该证。同时需在2名副高或以上级别医生指导下进行,当意见不统一时向上级医师询问,并协商完成辨证分型。

1.3 信息录入与规范化 由2名副高或以上级别医生通过查阅相关文献、协商制作并规范化PLC患者临床病例信息采集表^[11]。根据临床病例信息采集表内容,由经过统一培训的2名肿瘤科临床医师独立录入PLC患者姓名、性别、年龄及四诊等信息,并由第3名医师进行信息核验,以保证内容完整无误。

1.4 统计学方法 使用SPSS 27.0统计软件进行数据分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以PLC中医证候类型为因变量,以描述性统计中具有统计学意义的临床指标为自变量,建立无序多分类Logistic回归模型,探究PLC中医证候的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 首发症状发生率 415例PLC患者首发症状共23种,发生率较高的依次为肝区疼痛、腹胀、腹痛、乏力、黄疸、消瘦、胸胁胀满(表1)。

表1 415例PLC患者首发症状发生率分布情况
Table 1 Frequency distribution of first symptoms in 415 cases of PLC

首发症状	例(%)	首发症状	例(%)
肝区疼痛	132(31.81)	呕吐	7(1.69)
腹胀	105(25.30)	双下肢浮肿	6(1.45)
腹痛	63(15.18)	腹部包块	2(0.48)
乏力	58(13.98)	口干	2(0.48)
黄疸	42(10.12)	口苦	2(0.48)
消瘦	23(5.54)	咳嗽咳痰	2(0.48)
胸胁胀满	22(5.30)	胸闷气短	1(0.24)
纳差	19(4.58)	胃胀	1(0.24)
发热	12(2.89)	眩晕	1(0.24)
上腹部不适	10(2.41)	头疼	1(0.24)
恶心	9(2.17)	腰背酸困	1(0.24)
腰骶部疼痛	8(1.93)		

2.2 主要临床症状发生率 参照《中医临床常见症状术语规范(修订)》^[12]规范各症状表达,415例PLC患者共有62种不同临床症状,累计出现频次3 118次。将发生率超过5%的主要临床症状进行归纳,其中纳差、乏力、肝区疼痛、眠差、腹胀和便秘的发生率均超过50%,可认为是PLC的主要症状(表2)。

表2 415例PLC患者主要临床症状分布情况
Table 2 The distribution of primary clinical symptoms in 415 patients with PLC

主要临床症状	例(%)	主要临床症状	例(%)
纳差	294(70.84)	小便量少	64(15.42)
乏力	287(69.16)	双下肢浮肿	62(14.94)
肝区疼痛	280(67.47)	黄疸	58(13.98)
眠差	245(59.04)	胃胀	56(13.49)
腹胀	220(53.01)	胸胁胀满	46(11.08)
便秘	218(52.53)	胸闷气短	43(10.36)
消瘦	158(38.07)	咳嗽咳痰	36(8.67)
口干	131(31.57)	右侧肋肋疼痛	29(6.99)
小便色黄	124(29.88)	眩晕	25(6.02)
腹痛	121(29.16)	发热	24(5.78)
恶心	106(25.54)	反酸烧心	22(5.30)
口苦	92(22.17)	皮肤瘙痒	21(5.06)
呕吐	84(20.24)	上腹部不适	21(5.06)
腹泻	64(15.42)	面色萎黄	21(5.06)

2.3 中医证候特征分布 415例PLC患者中医证候例数由高到低依次为:肝郁脾虚证106例(25.54%)、湿热蕴结证82例(19.76%)、气滞血瘀证78例(18.80%)、脾肾阳虚证78例(18.80%)、肝肾阴虚证71例(17.11%)。

2.4 中医证候的临床相关因素分布 在415例PLC患者中,中医证候在不同性别、病程、临床分期、Child-Pugh分级、是否有肝内转移及肝外转移、是否接受过TACE及射频消融治疗分组中的分布差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表3)。

2.5 中医证候的影响因素 本研究Logistic回归模型拟合信息提示模型有效($\chi^2=251.119, P<0.001$)。性别、病程、Child-Pugh分级、肝内转移、TACE、射频消融在 Logistic

回归分析中均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表4)。

研究以肝郁脾虚证为对照,探讨其与其他证候的影响因素。性别为男性是湿热蕴结证($OR=2.036, P=0.048$)与脾肾阳虚证($OR=5.240, P<0.001$)的危险因素;病程 <1 年为湿热蕴结证($OR=2.837, P=0.004$)、气滞血瘀证($OR=2.317, P=0.021$)的危险因素,但为脾肾阳虚证($OR=0.385, P=0.005$)的保护因素;Child-Pugh A/B级为肝肾阴虚证($OR=0.079, P<0.001$)的保护因素;肝内转移为肝肾阴虚证($OR=5.117, P=0.003$)、脾肾阳虚证($OR=3.303, P=0.010$)的危险因素;接受TACE治疗是肝肾阴虚证($OR=0.171, P<0.001$)、脾肾阳虚证($OR=0.138, P<0.001$)的保护因素;接受射频消融治疗是湿热蕴结证($OR=$

表3 415例PLC患者临床相关因素与中医证候分布情况

Table 3 Distribution of clinically relevant factors and Chinese medicine patterns in 415 patients with PLC

项目	例数	肝郁脾虚证	湿热蕴结证	气滞血瘀证	肝肾阴虚证	脾肾阳虚证	χ^2 值	P 值
性别[例(%)]							34.214	<0.001
男	295	68(23.05)	66(22.37)	60(20.34)	34(11.53)	67(22.71)		
女	120	38(31.67)	16(13.34)	18(15.00)	37(30.83)	11(9.17)		
年龄[例(%)]							9.562	0.297
<60 岁	162	39(24.07)	27(16.67)	37(22.84)	31(19.14)	28(17.28)		
60~69岁	156	42(26.92)	35(22.44)	22(14.10)	21(13.46)	36(23.08)		
≥ 70 岁	97	25(25.77)	20(20.62)	19(19.59)	19(19.59)	14(14.43)		
病程[例(%)]							48.390	<0.001
<1 年	259	67(25.87)	66(25.48)	63(24.32)	30(11.58)	33(12.74)		
≥ 1 年	156	39(25.00)	16(10.26)	15(9.62)	41(26.28)	45(28.85)		
临床分期[例(%)] ¹⁾							34.240	<0.001
早期	148	39(26.35)	36(24.32)	44(29.73)	13(8.78)	16(10.81)		
中晚期	267	67(25.09)	46(17.23)	34(12.73)	58(21.72)	62(23.22)		
Child-Pugh分级[例(%)]							12.621	0.013
A/B级	332	91(27.41)	67(20.18)	68(20.48)	49(12.05)	57(17.17)		
C级	83	15(18.07)	15(18.07)	10(12.05)	22(26.51)	21(25.30)		
乙型肝炎[例(%)]							6.470	0.167
有	249	62(24.90)	53(21.29)	54(21.69)	40(16.06)	40(16.06)		
无	166	44(26.51)	29(17.50)	24(14.46)	31(18.67)	38(22.89)		
肝内转移[例(%)]							28.380	<0.001
有	167	37(22.16)	27(16.17)	19(11.38)	43(25.75)	41(24.55)		
无	248	69(27.82)	55(22.18)	59(23.79)	28(11.29)	37(14.92)		
肝外转移[例(%)]							23.366	<0.001
有	214	56(26.17)	37(17.29)	25(11.68)	47(21.96)	49(22.90)		
无	201	50(24.88)	45(22.39)	53(26.37)	24(11.94)	29(14.43)		
TACE[例(%)]							37.248	<0.001
有	174	61(35.06)	47(27.01)	29(16.67)	17(9.77)	20(11.49)		
无	241	45(18.67)	35(14.52)	49(20.33)	54(22.41)	58(24.07)		
射频消融[例(%)]							74.867	<0.001
有	108	12(11.11)	24(22.22)	13(12.04)	46(42.59)	13(12.04)		
无	307	94(30.62)	58(18.89)	65(21.17)	25(8.14)	65(21.17)		

注:1)早期为I期与II期,中晚期为III期与IV期。

4. 408, $P < 0.001$) 与肝肾阴虚证 ($OR = 32.036, P < 0.001$) 的危险因素(表5)。

表4 415例PLC患者中医证候影响因素的模型拟合信息
Table 4 Model fitting information of TCM pattern influencing factors in 415 PLC patients

项目	χ^2 值	P 值
性别	25.641	<0.001
病程	37.924	<0.001
临床分期	3.095	0.542
Child-Pugh分级	21.990	<0.001
肝内转移	11.936	0.018
肝外转移	0.837	0.933
TACE	46.510	<0.001
射频消融	75.380	<0.001

3 讨论

PLC属于我国传统医学中的“肝积”“胁痛”“积聚”“黄疸”等病证范畴^[13]。病因主要为脏腑气血亏虚、外邪入侵、饮食劳倦、七情内伤等。根据疾病所处阶段的不同,病性呈现虚实变化。本病病位在肝,与脾、胃、胆、肾密切相关。中医理论认为,肝主疏泄、脾主运化,脾运化水谷精微,通过肝主疏泄功能,将营养物质输布全身。肝脾为居中焦,为人体气机升降之枢纽。若脾气亏虚、肝气郁滞,则水湿不化、郁而化热、久则酿生痰湿、瘀血内停。气滞、痰湿、瘀血互结于肝脏,形成肝积,即所谓“虚损生积”。蒋益兰认为肝癌的发生与肝脾两脏关系密切,且认为肝郁脾虚证为PLC中最常见类型^[14]。尹常健

表5 415例PLC患者中医证候影响因素分析
Table 5 Impact factor analysis of Chinese medicine symptoms in 415 patients with PLC

证型	影响因素	β 值	P 值	OR	95%CI
湿热蕴结证	男性	0.711	0.048	2.036	1.005 ~ 4.121
	病程<1年	1.043	0.004	2.837	1.385 ~ 5.810
	临床I和II期	0.777	0.253	2.176	0.574 ~ 8.249
	Child-Pugh A/B级	-0.998	0.067	0.368	0.126 ~ 1.074
	肝内转移	0.479	0.296	1.614	0.658 ~ 3.961
	肝外转移	0.086	0.886	1.090	0.335 ~ 3.549
	TACE	-0.046	0.891	0.955	0.499 ~ 1.831
	射频消融	1.484	<0.001	4.408	1.937 ~ 10.035
	气滞血瘀证	男性	0.646	0.067	1.908
病程<1年		0.840	0.021	2.317	1.132 ~ 4.741
临床I和II期		0.512	0.470	1.668	0.416 ~ 6.694
Child-Pugh A/B级		-0.162	0.795	0.850	0.251 ~ 2.885
肝内转移		0.448	0.368	1.566	0.590 ~ 4.159
肝外转移		-0.457	0.470	0.633	0.183 ~ 2.190
TACE		-0.783	0.050	0.457	0.237 ~ 0.882
射频消融		0.661	0.148	1.937	0.790 ~ 4.747
肝肾阴虚证		男性	-0.109	0.786	0.897
	病程<1年	-0.344	0.383	0.709	0.328 ~ 1.535
	临床I和II期	0.493	0.515	1.636	0.371 ~ 7.218
	Child-Pugh A/B级	-2.537	<0.001	0.079	0.024 ~ 0.262
	肝内转移	1.633	0.003	5.117	1.735 ~ 15.090
	肝外转移	0.072	0.911	1.075	0.304 ~ 3.796
	TACE	-1.769	<0.001	0.171	0.074 ~ 0.394
	射频消融	3.467	<0.001	32.036	11.941 ~ 85.951
	脾肾阳虚证	男性	1.656	<0.001	5.240
病程<1年		-0.955	0.005	0.385	0.197 ~ 0.751
临床I和II期		-0.321	0.643	0.725	0.187 ~ 2.820
Child-Pugh A/B级		-0.775	0.144	0.461	0.163 ~ 1.302
肝内转移		1.195	0.010	3.303	1.328 ~ 8.218
肝外转移		-0.075	0.901	0.928	0.285 ~ 3.020
TACE		-1.980	<0.001	0.138	0.066 ~ 0.290
射频消融		0.606	0.207	1.833	0.715 ~ 4.697

也认为肝癌的发生本于脾虚,强调“护脾胃以治本、补肝体助肝用”的学术思想^[15]。本研究结果与以上学术思想相合,且本课题组认为“肝脾不和、肝郁脾虚”为PLC的根本病机;“痰湿瘀毒互结”为重要病理因素;正气亏虚、脏腑失调是发病的内在条件,其病机特点可概括为本虚标实。

本研究发现,肝癌中医证候在不同性别、病程、临床分期、Child-Pugh分级、是否有肝内及肝外转移、是否接受过TACE及射频消融的组间分布均存在差异(P 值均 <0.05)。Logistic回归结果显示:性别为男性是湿热蕴结证与脾肾阳虚证的危险因素;病程 <1 年为湿热蕴结证、气滞血瘀证的危险因素,但为脾肾阳虚证的保护因素;Child-Pugh A/B级为肝肾阴虚证的保护因素;肝内转移为肝肾阴虚证、脾肾阳虚证的危险因素;接受TACE治疗是肝肾阴虚证、脾肾阳虚证的保护因素;接受射频消融治疗是湿热蕴结证与肝肾阴虚证的危险因素。故而在临床诊疗时,应全面了解患者的病情与既往治疗情况,才能准确辨证,针对性采取“个体化治疗”方案。

本研究PLC患者男性占比较女性多,男女患病比约为2.46:1,这与既往“男性肝病易感性更高”的研究结论^[16]相一致,原因可能是病毒性肝炎以男性居多且男性吸烟、饮酒、肥胖者比例更高^[17],这些均是PLC发生的危险因素。2019年,CNIC团队对肝癌性别偏倚的机制进行研究,结果表明,由于女性体内脂联素较高,可激活p38和AMPK,从而阻止肝癌的生长与增殖^[18]。同时,Keng等^[19]研究也证明,男性雄激素可以通过介导DNA损伤和氧化应激促进肝癌的发展,这进一步阐释了在PLC中男性比女性高发的内在机制。从首发症状与临床症状表现看,肝区疼痛、腹胀、腹痛、纳差、乏力等均为PLC患者的主要症状,在接诊时若发现同时具备高危因素或者同时出现几种主要症状者,应建议患者完善相关检查以警惕肝癌的发生。

本研究中晚期(Ⅲ/Ⅳ期)肝癌患者有267例,高于早期(Ⅰ/Ⅱ期),这与PLC一经发现往往已到中晚期的临床情况基本符合^[20]。为此,本研究进一步探究分期对中医证候的影响,结果显示,在PLC早期和晚期的中医证候中,肝郁脾虚证出现的概率均较高,可认为肝郁脾虚证广泛存在于PLC中。且在PLC早期患者中,以气滞血瘀证、湿热蕴结证出现率较高,这与肝癌早期病机“肝脾受损,气滞血瘀”的认识基本相符,即疾病早期往往呈现现实证病机。PLC中晚期患者以脾肾阳虚证、肝肾阴虚证出现率较高,这与疾病晚期人体阴阳气血皆不足的认识相

一致。由此可见,随着疾病的进展,PLC中医证候发展轨迹应该为:早期以气滞、血瘀、湿热为主,中期虚实夹杂为主,晚期以阴阳两虚为主。中医证候从简单向复杂证候转化,病情由一脏变向多脏腑病变的特点转变。周岱翰教授认为肝癌早期多见肝热血瘀,中期呈肝郁脾虚,晚期常为肝肾阴虚^[21]。倡导早期以清肝解毒、祛瘀消瘤为主,采用半枝莲、羚羊角、土鳖虫、莪术、蜈蚣、全蝎等药;中期以清肝健脾为主,常用党参、白术、茯苓等药;晚期以滋养肝肾、育阴培本为主,常用女贞子、山萸肉、墨旱莲、地黄等药。国医大师徐经世认为PLC应当分期论治,病初应以“调和中州,培土达木”为主;病至后期则累及肝肾,治疗则应以“滋水涵木,濡养下元”为主^[22]。齐元富教授认为PLC的基本病机为肝郁脾虚、瘀毒互结,倡导疏肝健脾、化痰散结为治疗大法^[23]。徐荷芬教授认为PLC早中期病位在肝脾,应注重调肝理脾兼以祛湿解毒;晚期病位在脾肾,应采用温补脾肾或滋水调肝之法^[24]。此外,本研究发现随着Child-Pugh分级的加重,脾肾阳虚证占比增加,提示肝癌中晚期脾肾两虚,水湿无从运化而停聚成邪,这可能与肝硬化腹水形成机制有关。

TACE是目前PLC非手术治疗的主要手段之一,临床应用广泛^[25-26]。在本研究中,接受TACE治疗的患者以肝郁脾虚证与湿热蕴结证两类为主。由于肝癌患者本身具有肝郁脾虚的病理基础,TACE作为外来之邪会进一步加重肝气郁结的程度^[27],肝气犯胃从而诱发消化道反应,如恶心、呕吐等^[28]。同时,化疗药物也可损伤中气致脾胃虚弱。脾胃虚弱运化无权,久之酿生痰热之毒。故韩明等^[29]认为TACE后病机主要为肝郁脾虚、瘀血阻络、湿热蕴结。治疗上可采取疏肝解郁、调理肝脾、清热解毒之法,同时配合针灸按摩、穴位敷贴、耳穴贴压等中医外治法,临床疗效显著^[30-31]。射频消融即通过穿刺导管将电极引入肿瘤组织内,使电极周围的组织升至高温(通常在 60°C 以上),从而造成肿瘤细胞的凝固坏死,以达到治疗肿瘤的目的。在本研究中,接受射频消融的患者以肝肾阴虚证及湿热蕴结证居多,占比64.81%,远高于其他证候。中医认为,射频消融术是为外来火热邪毒,可化火伤阴、煎熬津液,致体内阴虚火热。临床表现为局部红肿热痛、体温升高、口渴尿赤等症状。对症应采用清热解毒、益气养阴生津之法。若阴虚明显可加太子参、石斛、生地、玄参等药治疗,若热毒明显可加金银花、白花蛇舌草、蒲公英等药治疗。

综上所述,本研究可为肝癌中医辨证及标准化治疗提供理论参考。但同时具有一定局限性,因研究样本

仅来自单中心,缺少大样本、多中心研究,可能无法全面代表所有PLC患者的情况。其次,Logistic回归分析方法虽能揭示影响因素,但并不能完全解释复杂的病理机制。今后还需扩大样本量及前瞻性研究进一步验证,为更全面地了解PLC患者临床特点和证候规律提供依据。

伦理学声明:本研究方案于2024年6月5日经由山西省中医药研究院医学伦理委员会批准同意,批号:SZYLY2024 KY-0601。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:石智尧负责资料收集及分析,撰写论文;凡晓菲、任少键、武时瑜参与数据收集,修改论文;高宇、王晞星负责课题设计,指导撰写论文并最后定稿。

参考文献:

- [1] Branch of Hepatobiliary Diseases, China Association of Chinese Medicine. Guideline for traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of primary liver cancer[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 919-927. DOI: 10.12449/JCH240509.
中华中医药学会肝胆病分会.原发性肝癌中医诊疗指南[J].临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 919-927. DOI: 10.12449/JCH240509.
- [2] BENSON AB, D' ANGELICA MI, ABBOTT DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(5): 541-565. DOI: 10.6004/jccn.2021.0022.
- [3] ZOU WL, FANG ZJ, FENG Y, et al. Transcriptomic and genomic characteristics of intrahepatic metastases of primary liver cancer[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 672. DOI: 10.1186/s12885-024-12428-x.
- [4] ZENG HM, CHEN WQ, ZHENG RS, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: A pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [5] Chinese Society of Liver Cancer, Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on multidisciplinary treatment of liver cancer[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(2): 278-285. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.008.
中国抗癌协会肝癌专业委员会.中国肝癌多学科综合治疗专家共识[J].临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 278-285. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.008.
- [6] MENG HN, ZHAO L, LIU L, et al. Research progress on prevention and treatment of primary liver cancer by traditional Chinese and Western medicine[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2021, 49(2): 115-119. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.210049.
孟唤男,赵丽,刘柳,等.中西医结合防治原发性肝癌研究进展[J].中医药学报, 2021, 49(2): 115-119. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.210049.
- [7] HUANG JH, ZHONG MZ, CAO PG. Diagnosis & treatment of clinical oncology[M]. Changsha: Hunan Science & Technology Press, 2010: 325-329.
黄俊辉,钟美佐,曹培国.临床肿瘤诊断与治疗学[M].长沙:湖南科学技术出版社, 2010: 325-329.
- [8] General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 288-303. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 288-303. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
- [9] ZHANG BL, WU MH. Internal medicine of traditional Chinese medicine [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2017. 张伯礼,吴勉华.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社, 2017.
- [10] HUANG LZ. Integrated traditional Chinese and Western medicine oncology [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2020: 231-232.
黄立中.中西医结合肿瘤病学[M].北京:中国中医药出版社, 2020: 231-232.
- [11] SONG XL, ZHOU YN, LI J, et al. A study on standardization of data collection of cases in traditional Chinese medicine clinical liver disease specialties [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2023, 33(5): 389-393. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2023.005.002.
宋幸铃,周亚娜,李君,等.中医临床肝癌病例数据采集规范化研究[J].中西医结合肝病杂志, 2023, 33(5): 389-393. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2023.005.002.
- [12] LI JB, MA L. Terminology of common clinical symptoms of traditional Chinese medicine (revised) [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2015.
黎敬波,马力.中医临床常见症状术语规范(修订)[M].北京:中国医药科技出版社, 2015.
- [13] YE LH, CHENG HB, ZHANG YH, et al. Discussion on the etiology of primary liver cancer in traditional Chinese medicine [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2010, 21(10): 2627-2628. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2010.10.096.
叶丽红,程海波,章永红,等.原发性肝癌的中医病名病因探讨[J].时珍国医国药, 2010, 21(10): 2627-2628. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2010.10.096.
- [14] SHEN M, SONG C, ZHAO L, et al. Jiang Yilan discussed the experience of treating primary liver cancer through "the integration of liver and spleen, and the adjustment of three focal points" [J]. Guid J Trad Chin Med Pharm, 2023, 29(10): 193-196. DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.10.039.
申梅,宋程,赵磊,等.蒋益兰通过“肝脾一体,兼调三焦”论治原发性肝癌经验[J].中医药导报, 2023, 29(10): 193-196. DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.10.039.
- [15] CHEN D, SUN JG, WANG WQ. Professor Yin Changjian's academic thought and clinical experience in treating primary liver cancer [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2023, 33(9): 844-847. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2023.009.018.
陈迪,孙建光,王伟芹.尹常健教授治疗原发性肝癌学术思想与临床经验[J].中西医结合肝病杂志, 2023, 33(9): 844-847. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2023.009.018.
- [16] CHEN QQ, RUI FJ, NI WJ, et al. Research progress in epidemiology and risk factors of primary liver cancer [J]. Chin Gen Pract, 2024, 27(6): 637-642. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0479.
陈倩倩,芮法娟,倪文婧,等.原发性肝癌的流行病学及其危险因素研究进展[J].中国全科医学, 2024, 27(6): 637-642. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0479.
- [17] ZHANG Y, LI ZY, SHEN QM, et al. A prospective cohort study of cigarette smoking, alcohol drinking and liver cancer incidence in Chinese men [J]. J Dig Dis, 2022, 23(8-9): 527-534. DOI: 10.1111/1751-2980.13136.
- [18] MANIERI E, HERRERA-MELLE L, MORA A, et al. Adiponectin accounts for gender differences in hepatocellular carcinoma incidence [J]. J Exp Med, 2019, 216(5): 1108-1119. DOI: 10.1084/jem.20181288.
- [19] KENG VW, LARGAESPADA DA, VILLANUEVA A. Why men are at higher risk for hepatocellular carcinoma? [J]. J Hepatol, 2012, 57(2): 453-454. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.004.
- [20] AI W, XIA YK, WANG XP, et al. Research progress on traditional Chinese medicine treatment of primary carcinoma of liver [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2018, 20(3): 133-136. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.03.039.
艾望,夏玉坤,王秀萍,等.原发性肝癌中医药治疗研究进展[J].辽宁中

- 医药大学学报, 2018, 20(3): 133-136. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.03.039.
- [21] WU XD, JIANG LJ. ZHOU Daihan's experience in treatment of primary liver cancer[J]. J Tradit Chin Med, 2015, 56(8): 648-650. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.08.005.
邬晓东, 姜丽娟. 周岱翰治疗原发性肝癌经验[J]. 中医杂志, 2015, 56(8): 648-650. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.08.005.
- [22] ZHOU H, LIU LL, SHI M, et al. Professor Xu Jing-Shi's experience in strengthening the body and eliminating evils in treating liver cancer[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2022, 32(2): 106-109. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2022.02.003.
周灏, 刘丽丽, 施美, 等. 徐经世国医大师扶正祛邪治疗肝癌经验总结[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(2): 106-109. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2022.02.003.
- [23] ZOU Y, LIU ZD, LIU ZK, et al. Qi Yuanfu's experience in treating post-embolization syndrome of primary liver cancer based on body Yin and Yang[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 29(7): 178-180, 198. DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.07.035.
邹毅, 刘寨东, 刘宗凯, 等. 齐元富基于体阴用阳治疗原发性肝癌介入栓塞后综合征经验[J]. 中医药导报, 2023, 29(7): 178-180, 198. DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.07.035.
- [24] HE SY, QIAN J, HUO JG. Clinical experience of Xu Hefen in treating primary liver cancer[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2017, 28(7): 1736-1737. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2017.07.073.
何世仪, 钱峻, 霍介格. 徐荷芬治疗原发性肝癌的临床经验[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(7): 1736-1737. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2017.07.073.
- [25] XIE LH, WANG FL, LIU JJ. Research progress in interventional therapy combined with immunotherapy for primary hepatocellular carcinoma[J]. J Changchun Univ Chin Med, 2024, 40(5): 586-590. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.05.026.
谢林虎, 王凤玲, 刘建军. 原发性肝癌介入联合免疫治疗的研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(5): 586-590. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.05.026.
- [26] QING XS, WANG XW, LUO GS, et al. Efficacy of drug-loaded microspheres combined with TACE in the treatment of primary liver cancer[J]. Clin Misdiagn Misther, 2024, 37(12): 26-30. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.12.006.
卿小松, 王学文, 罗国松, 等. 载药微球联合TACE治疗原发性肝癌患者的效果观察[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(12): 26-30. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.12.006.
- [27] HOU BS, LIU X, WANG HF, et al. Observation of effects on immune function and life quality of primary hepatic cancer patients with liver stagnation and spleen deficiency by modified Xiaoyao formula and Dahuang Zhechong formula combined with transcatheter arterial chemoembolization[J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2020, 42(9): 1346-1350, 1368. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2020.09.016.
侯宝松, 刘霞, 王海峰, 等. 逍遥方合大黄虫方加减联合肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌肝郁脾虚证患者免疫功能和生活质量的影响[J]. 河北中医, 2020, 42(9): 1346-1350, 1368. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2020.09.016.
- [28] CUI JH. Effect of Shugan Jianpi Decoction on gastrointestinal reaction after chemoembolization of hepatocellular carcinoma: An observation of 30 cases[J]. Forum Tradit Chin Med, 2019, 34(2): 36-37. DOI: 10.13913/j.cnki.41-1110/r.2019.02.017.
崔军辉. 疏肝健脾汤干预肝癌化疗栓塞术后胃肠反应30例疗效观察[J]. 国医论坛, 2019, 34(2): 36-37. DOI: 10.13913/j.cnki.41-1110/r.2019.02.017.
- [29] HAN M, ZHOU J, WEI HL, et al. Progress in TCM treatment of postembolization syndrome after transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2021, 28(11): 138-142. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202104041.
韩明, 周军, 魏海梁, 等. 肝癌经导管动脉化疗栓塞术后栓塞综合征中医治疗进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(11): 138-142. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202104041.
- [30] XUE LJ, GUAN Y, ZHANG L, et al. Clinical observation on acupoint application of traditional Chinese medicine for constipation after interventional therapy of liver cancer[J/CD]. Electron J Pract Gynecol Endocrinol, 2020, 7(28): 183-184. DOI: 10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2020.28.121.
薛娟娟, 管云, 张玲, 等. 中医穴位贴敷用于肝癌介入术后便秘中的临床效果观察[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(28): 183-184. DOI: 10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2020.28.121.
- [31] JI J, WEI GL, YIN GW, et al. Clinical observation on auricular points plaster therapy in treating adverse reaction of primary liver cancer after TACE[J]. West J Tradit Chin Med, 2020, 33(10): 124-126. DOI: 10.12174/j.issn.1004-6852.2020.10.34.
吉晶, 魏国利, 尹国文, 等. 耳穴压豆治疗原发性肝癌TACE术后不良反应临床观察[J]. 西部中医药, 2020, 33(10): 124-126. DOI: 10.12174/j.issn.1004-6852.2020.10.34.

收稿日期: 2024-06-05; 录用日期: 2024-07-29

本文编辑: 刘晓红

引证本文: SHI ZY, FAN XF, GAO Y, et al. The distribution pattern of traditional Chinese medicine syndromes and influencing factors for primary liver cancer: An analysis of 415 cases[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(1): 84-91.
石智尧, 凡晓菲, 高宇, 等. 415例原发性肝癌中医证候分布规律及影响因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(1): 84-91.