

原发性肝癌气滞血瘀证的研究进展*

黄婉婷^{1,2,3}, 郭涛², 张晶², 夏勇^{2,3}, 沈锋^{1,2,3**}

(1. 广东药科大学第一临床医学院 广州 510006; 2. 海军军医大学第三附属医院 上海 200438;

3. 海军军医大学第三附属医院临床研究院 上海 200438)

摘要:原发性肝癌是临床上常见的消化系统恶性肿瘤之一,中医药在原发性肝癌的治疗中发挥着重要作用。本文整理了近年来原发性肝癌证型相关的医籍、文献,发现原发性肝癌中医证型中气滞血瘀型是其重要证型之一。从病因病机、证型占比、肝癌分期、肝癌的客观化指标等对气滞血瘀证型进行多维度的论述和补充,为原发性肝癌的辨证论治提供新的认识,以提高肝癌中医的临床治愈率,达到减轻患者临床症状,改善生存质量,延长生存期的目的。

关键词:气滞血瘀证 原发性肝癌 证型 辨证论治

doi: 10.11842/wst.20221215007 中图分类号: R273 文献标识码: A

原发性肝癌(Primary liver cancer, PLC)是我国目前第4位常见恶性肿瘤及第2位肿瘤致死病因^[1],主要包括肝细胞肝癌、肝胆管细胞癌和混合型肝癌,其中肝细胞癌占PLC的75%~85%,本病症状不典型、病情发展快、易转移、确诊时普遍已是中晚期、丧失早期根治性手术治疗的机会,还有大部分患者伴有乙肝、丙肝及肝硬化等基础肝病,术后复发率较高,肝癌切除术后5年肿瘤复发转移率高达40%~70%^[2]。对于中晚期肝癌及术后肝癌复发,中医药(Traditional Chinese medicine, TCM)通过延长生存时间、延缓肿瘤复发和转移、提高生活质量和减轻症状,对PLC的预防和治疗做出了重要的贡献,真正实现了“带瘤生存”^[3]。近年来,中医药飞速发展,在肝癌的中医药研究领域,尤其是中医对肝癌证型、病因病机等认识日益拓宽并深入,为临床治疗技术的更新和疗效的提高不断提供新的理论依据和科学指导。

1 中医对于肝癌的认识

中医典籍中尚无“肝癌”的病名叙述,但依据患者

症状、体征,可纳入“肥气”“积聚”等范畴^[4]。如《黄帝内经》:“溺黄赤安卧者,黄疸……目黄者曰黄疸”,“面色微黄,齿垢黄,爪甲上黄,黄疸也,安卧,小便黄赤。”^[5]。如《难经·五十六难》中记载:“肝之积,名曰肥气。在左肋下,如覆杯,有头足,久不愈,令人发咳逆,疟,练随不已”^[6]。如《素问·举痛论篇》曰:“寒气客于小肠膜原之间,络血之中,血泣不得注于大经,血气稽留不得行,故宿昔而成积矣”。为规范肝癌证候标准、提高肝癌辨证论治水平,许多学者根据临床经验和文献调阅等方式进行肝癌证候的分型。司富春等^[7]总结近30年肝癌的中医药研究文献,归纳出气滞血瘀、肝郁脾虚、肝胆湿热、肝肾阴虚4种常见证型。杨英艺^[8]对2007-2016年中国期刊数据库肝癌的中医药研究文献进行整理,得出气滞血瘀、湿热蕴结、肝肾阴虚、肝郁气结、脾虚湿盛、正虚血瘀、脾肾阳虚7类肝癌证型。李可可等^[9]以辨证为基础治疗肝癌,总结出5种证型为气滞血瘀证、肝气郁结证、肝肾阴亏证、湿热毒蕴证、肝郁脾虚证。

收稿日期:2022-12-15

修回日期:2023-03-06

* 上海申康医院发展中心重大专科队列数据库与生物样本全息库建设项目(SHDC2020CR5007):肝癌专科队列数据库与多组学生物全息库的建立,负责人:沈锋;上海市临床重点专科项目(shslczdzk02402),负责人:沈锋。

** 通讯作者:沈锋,教授,博士研究生导师,主要研究方向:肝癌和肝内胆管癌的外科治疗。

2 肝癌的病因病机

大多医家认为肝癌的病因分为内因、外因。内因为情志内伤、饮食劳倦等导致气血运行不畅,瘀热痰毒等郁结于肝,发为肝癌。外因为六淫邪气等,导致正气受损,脏器受侵,最终成为积聚。原发性肝癌多为本虚标实,病理因素为“瘀、湿、毒”,涉及肝、脾、肾三脏。

肝癌初期多为情志不遂,气机不畅,肝郁气滞,血运失常,气滞血瘀,瘀阻脉络,渐成瘀血,积于胁下而成肝积,即为气滞血瘀证。肝乘脾土,以及饮食不节,导致脾失健运,津液疏布失司,痰湿内生,日久化热,湿热蕴蒸,发为黄疸,即为湿热蕴结证。中期肝脾两伤,肝失疏泄,脾失健运,气血津液生成和运化失常,正气亏虚,“瘀、毒、湿”积聚成肥气,即为肝郁脾虚证。晚期病程迁延不愈,正气虚衰,子病及母,肝病日久累及肾脏,乙癸同源,精血耗竭,正气衰败为肝肾亏虚之证。另外现代医家对肝癌病因病机的认识中也强调气滞血瘀的重要作用。付书璠等^[10]认为肝癌发病多与气滞血瘀、正气亏虚、痰湿凝聚相关。陈琳等^[11]强调瘀、毒、虚是肝癌的基本病机,“瘀”为肝郁气滞、邪热壅滞所致。戚益铭等^[12]认为气滞、血瘀、痰浊、热毒蕴结是原发性肝癌形成的关键。因此在肝癌的发生和发展中气滞血瘀是其重要病因病机之一。

3 气滞血瘀是肝癌中最常见的证型

许多学者采用文献调阅和流行病学调查等手段,对肝癌的证型进行深入研究。潘敏求等^[13]对1994-2002年的253篇中医药治疗中晚期原发性肝癌的主要临床文献进行调研,统计结果显示中医复合证候出现的频率为气滞血瘀证79.07%、湿热聚毒证68.22%、脾虚湿困证63.57%、肝气郁结证54.26%和肝肾阴虚证52.71%。宋慧娴^[14]收集2008年1月-2015年12月间江苏省中医院的原发性肝癌患者190例,中医证型分布为气滞血瘀型占37.9%、湿热蕴结型占25.3%、肝肾阴虚型占22.6%、肝郁脾虚型占13.7%。邵峰等^[15]整理了628例原发性肝癌患者的病例,得出气滞出现的频率最高为84.6%,血瘀72.6%次之。王小娇^[16]收集2020年1月-2020年12月间在广西中医药大学第一附属医院原发性肝癌转移患者共140例,其中气滞血瘀证45%较为多见,其次是肝郁脾虚证22.86%、肝胆湿热证17.14%及肝肾阴虚证15%。通过大量肝癌的相关文献和流行病学调查,可得知气滞血瘀是肝癌最常见的证型。

4 气滞血瘀症候与肝癌分期的关系

原发性肝癌病情复杂、病程长,证候也随着病程的发展而变化。当今许多学者在探究肝癌的中医证候与现代医学分期关系,以发现证候的变化规律。卢桑等^[17]探讨基于中国分期的原发性肝癌中医证候演变规律,按1977年全国肝癌协作会议制订的诊断标准和分期标准,结果显示从I期到III期,呈现出从单纯气滞→气滞与血瘀相兼→以血瘀为主。彭波^[18]通过观察与对比ALBI、NLR等相关因素对肝细胞癌中医辨证分型的不同影响,将289例肝细胞癌患按照巴塞罗那(BCLC)临床肝癌分期2010版,结果显示B期中气滞血瘀是最多的证型,占42.6%,在剩余的分期比例也较高,A期22.4%、C期30.5%、D期25%。姜枫^[19]对107例患者分析了PLC不同分期或分级标准与中医证候要素的关系,在TNM分期的早和中期,肝癌患者中气滞证的占比最高,I期占50%、II期占50%、III期占41.9%,另外TNM IV患者相比TNM I期、II期、III期肝癌患者血瘀证的表现更加突出,占16.4%。因此气滞血瘀证是原发性肝癌最主要的证型,贯穿肝癌发生的全病程。

5 气滞血瘀型肝癌与客观化指标的关系

随着现代科学技术的进步,大量的研究发现原发性肝癌中医证型与客观化指标呈相关性。张瑾宁等^[20]探究原发性肝癌的磁共振成像(MRI)的影像学表现和中医分型之间的关系,结果显示气滞血瘀型肝癌以巨块型为主,结节型、弥漫型次之。在形成癌栓的病例中,气滞血瘀型最多,发生周围侵犯者也以气滞血瘀型为主。许颖等^[21]通过对原发性肝癌不同分型的舌色特点探讨气滞血瘀型肝癌的特点,结果与肝郁脾虚、湿热蕴结、肝肾阴虚型相比,气滞血瘀型的舌色于CIE LAB三维色空间分布区域不同,色度角结果提示为负值。张红等^[22]通过对肝癌证候与肿瘤标志物的相关性研究发现血清铁蛋白(SF)与气滞证、血瘀证相关性较高。张媛等^[23]对80例原发性肝癌患者进行中医证型及彩色多普勒超声检查相关性调查分析,结果显示气滞血瘀型RI值低于对照组,且门静脉每分钟流量最高。阳国彬等^[24]通过对616例肝癌患者研究得出,气滞血瘀型肝癌纤维蛋白原高于正常值最多,血小板最高,降低了纤溶活性,易导致血栓。总之,气滞血瘀型肝癌在客观指标上表现了具有出血倾向、易形成血管栓塞的特点,相当于中医的“离经之血”和“内结之血”。

6 中医治则治法

6.1 疏肝理气

气顺血则行,气阻血则瘀^[25]。王旭高在《西溪书屋夜话录》中记载:“如肝气自郁于本经,两胁气胀或痛者,宜疏肝,香附、郁金、苏梗、青皮、橘叶之属”。这是治肝三十法中的第一法疏肝理气法,可见疏肝理气是治疗肝病的基础。叶天士认为“过郁者,宜辛宜凉,乘势达之为妥”,使用辛散理气药,疏泄气机,调理肝用。选用柴胡、香附、枳壳、陈皮等疏肝理气之品,方用柴胡疏肝散、逍遥散等方加减,以行气解郁疏肝。黄超颖等^[26]提出,肝失疏泄,气滞血瘀痰凝是引发肝癌的关键因素,因此肝癌的治疗要着眼于肝脏的功能和患者体质,既要理气疏肝,又要养肝。在临床上,孙教授善用滋肝肾阴的经方作为中晚期原发性肝癌病人的基础选方,如六味地黄丸、一贯煎等。卢林竹等^[27]遵循“木郁达之”的原则,以疏肝理气为法,选用辛味药为主,以恢复肝的条达之性,如木香、陈皮、郁金、厚朴等。且基于“肝体阴而用阳”的理论,理气药配伍补血柔肝药,疏肝气不耗伤肝阴,滋肝之阴血而不敛滞肝气。同时,应用此法时药味精练,每方中疏肝药一般仅用一两味,且用量轻,意在取其气而轻投,欲其行气而不破气、耗气。

6.2 活血化瘀

《灵枢·五邪篇》记载:“邪在肝则两胁痛,寒中,恶血在内。治宜行气活血,方用柴胡疏肝散合金铃子散加减”。王清任《医林改错》膈下逐瘀汤和血府逐瘀汤是活血化瘀的代表方剂。肖岚等^[28]认为气滞血瘀型肝癌主要治则为行气活血、化瘀消积,方用自拟化斑汤加减,药用赤芍、当归、桃仁、红花、三棱、莪术等活血化瘀之品。活血化瘀是消散癥结的常用治法,但不可

破血太过以免耗血动血,引起变证。中晚期原发性肝癌多合并上消化道出血,应动态观察血小板和凝血项指标变化,慎用破血逐药、搜络祛瘀药,可辨证使用三七、蒲黄等化瘀止血药。唐春苗等^[29]分析活血化瘀治疗肝癌的文献,发现活血化瘀法在提高临床近期有效率、生活质量、生存率、免疫功能、减轻临床症状、降低转移率等方面明显优于单纯西药组。但有报道称活血化瘀药能诱发肿瘤转移。孙满强等^[30]研究得出,高剂量活血化瘀中药川芎、丹参对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤侵袭转移具有促进作用。活血化瘀药是否对于肿瘤转移具有双向调节作用还存在争议。因为肿瘤转移是个复杂的过程,且众多因素可以导致肿瘤转移。况且单味药具有不同的功效和化学成分,还未能证实其在复方中是否有相同作用。

7 问题与展望

近年来肝癌的手术治疗、靶向免疫治疗等取得了较大进展,使得晚期肝癌的存活率较前大幅度增加。同时中医药对中晚期肝癌的治疗发挥重要的作用,能减轻患者的症状、提高生活质量、延长生存时间等。辨证论治是治疗肝癌的基础。在“辨证”上,肝癌的证型复杂繁多,单证少,复证多。证是对某种疾病在特定阶段的病因、性质、部位和倾向的高度浓缩总结。证的分类往往存在争议,即使在同一个证中,其内涵也是由医生的临床经验决定,具有主观性。证又是动态变化的,在整个病程中,随着病情的进展,可能会出现多个不同的证。亦或是在疾病的一个阶段出现多个兼证。而肝癌的临床辨证和疗效评估还没有参考指标和客观标准,这阻碍了原发性肝癌的治疗。所以,要加强临床研究的管理,建立客观、量化的辨证分型标准,借助相关生物学指标作为参照等。

参考文献

- Zheng R S, Zhang S W, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016. *J Nat Cancer Center*, 2022, 2(1):1-9.
- 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(2):51.
- Xu G L, Feng D J, Yao Y, et al. *Listeria*-based hepatocellular carcinoma vaccine facilitates anti-PD-1 therapy by regulating macrophage polarization. *Oncogene*, 2020, 39(7):1429-1444.
- 周建华. 华蟾素片辅助 TACE 治疗对原发性肝癌患者 AFP-L3、GP73 水平和 CT 影像参数的影响. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(10):1946-1950.
- 尹常健. 现代肝病中医临证指要. *山东中医杂志*, 2022, 41(1):6-12.
- 程玉佩, 张明香. 中医药治疗原发性肝癌研究进展. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(1):167-169.
- 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. *世界中西医结合杂志*, 2011, 6(1):8-10.
- 杨英艺. 近 10 年临床肝癌证候及方药文献研究. 广州: 广州中医药大学硕士学位论文, 2017.
- 李可可, 丰雪, 徐力. 徐力教授治疗肝癌经验. *中医临床研究*, 2022, 14(28):53-55.

- 10 付书璠, 孙宇洁, 李慧, 等. 徐经世治疗肝癌经验. 中医学报, 2020, 48(1):45-47.
- 11 陈琳, 唐蔚, 潘博, 等. 潘敏求治疗肝癌经验. 湖南中医杂志, 2021, 37(12):15-17.
- 12 戚益铭, 吴霜霜, 沈敏鹤, 等. 中医药治疗原发性肝癌研究述评. 中医学报, 2015, 30(1):14-16.
- 13 潘敏求, 曾普华, 潘博. 中医药治疗中晚期原发性肝癌的规律探析. 中医学刊, 2003, 10:1641-1642.
- 14 宋慧娴. 原发性肝癌中医证候分布特点的临床分析. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2016.
- 15 邵峰, 曾普华, 曾光, 等. 628例中晚期原发性肝癌患者中医证素分布特点. 中华中医药杂志, 2019, 34(8):3439-3442.
- 16 王小娇. 原发性肝癌转移患者中医证候分布特点及鳖甲煎丸调控 TGF- β /Smad 信号通路抑制肝癌细胞增殖转移的研究. 南宁: 广西中医药大学硕士学位论文, 2022.
- 17 卢燊, 王雄文. 基于中国分期的原发性肝癌中医证候演变规律探析. 中医学报, 2018, 33(12):2295-2298.
- 18 彭波. 原发性肝癌中医证型与 ALBI、NLR 等相关因素的客观化研究. 南宁: 广西中医药大学硕士学位论文, 2019.
- 19 姜枫. 基于2019中国分期的原发性肝癌中医证型规律研究. 广州: 广州中医药大学硕士学位论文, 2021.
- 20 张瑾宁, 刘新爱. 原发性肝癌的中医分型与MRI影像学表现的相关性研究. 中国实用医刊, 2020, 47(10):7-10.
- 21 许颖, 曾常春, 蔡修宇, 等. 原发性肝癌不同中医证型患者舌色的光谱测色及其色度学比较研究. 中西医结合学报, 2012, 10(11):1263-1271.
- 22 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. 中国中医急症, 2010, 19(5):783-785.
- 23 张媛, 赵名秀. 原发性肝癌患者中医证型及彩色多普勒超声检查相关性调查分析. 中国临床研究, 2019, 11(8):126-127.
- 24 阳国彬. 基于数据挖掘的原发性肝癌辨治规律研究. 武汉: 湖北中医药大学博士学位论文, 2019.
- 25 杨桐, 田原, 翟毓红, 等. 全国名老中医张震研究员治疗鼓胀病临床经验之一. 云南中医中药杂志, 2017, 38(2):1-3.
- 26 黄超颖, 孙伟芬. 孙伟芬教授治疗中晚期原发性肝癌临床经验. 按摩与康复医学, 2022, 13(10):40-42.
- 27 卢林竹, 唐迎港, 杨洁, 等. 蒋益兰基于“肝体阴而用阳”论治巨块型肝癌经验. 中医药导报, 2022, 28(2):180-183.
- 28 肖岚, 朱宏, 张婷, 等. 董克礼教授治疗原发性肝癌临床经验. 陕西中医, 2020, 41(11):1639-1642.
- 29 唐春苗, 郭丽诗, 田雪飞. 活血化瘀法治疗原发性肝癌临床随机对照研究的系统评价与Meta分析. 湖南中医杂志, 2016, 32(7):159-161.
- 30 孙满强, 胡凯文, 杨新阶, 等. 高剂量丹参、川芎对Lewis肺癌小鼠肿瘤的影响及机制研究. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(10):1333-1335.

Research Advance in Primary Liver Cancer of qi Stagnation and Blood Stasis Pattern

Huang Wanting^{1,2,3}, Guo Tao², Zhang Jing², Xia Yong^{2,3}, Shen Feng^{1,2,3}

(1. The First Clinical Medicine School of Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong 510006, China; 2. Third Affiliated Hospital of Navy Military Medical University, Shanghai 200438, China; 3. Eastern Hepatobiliary Clinical Research Institute, Third Affiliated Hospital of Navy Military Medical University, Shanghai 200438, China)

Abstract: Primary liver cancer (PLC) is one of the most common malignant tumors of digestive system in clinic. TCM plays an important role in the treatment of PLC. After sorting out the medical records and literatures related to the syndrome types of primary liver cancer in recent years, it was found that the syndrome type of qi stagnation and blood stasis was one of the important syndrome types of primary liver cancer. This article discusses and supplements the syndrome type of qi stagnation and blood stasis from the aspects of etiology and pathogenesis, proportion of syndrome types, staging of liver cancer, objective indicators of liver cancer, etc. It provides a new understanding for the treatment of primary liver cancer based on syndrome differentiation, so as to improve the clinical cure rate of liver cancer, alleviate the clinical symptoms of patients, improve the quality of life, and prolong the survival period.

Keywords: Qi stagnation and blood stasis syndrome, Primary liver cancer, Syndrome type, Syndrome differentiation and treatment

(责任编辑: 李青)