

原发性肝癌中医证型分布及生存期差异研究

杨小兵¹ 龙顺钦² 吴万垠² 邓宏² 潘宗奇² 河文峰² 周宇姝² 廖桂雅²
欧阳育树² 李秋萍² 黄鹂² 胡学军² 肖舒静² 蔡姣芝²

摘要 目的 探讨原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)中医证型分布以及各证型生存期差异。
方法 选择 151 例 2007 年 5 月—2009 年 3 月在广东省中医院肿瘤科住院的 PLC 患者,进行中医辨证分型,统计患者生存期,采用 *Kaplan-Meier* 法计算患者的平均生存期及中位生存期,比较各证型生存期差异。
结果 PLC 患者中医证型比例由高至低分别为湿瘀互结证(43.0%, 65/151)、肝郁脾虚证(34.4%, 52/151)、气滞血瘀证(9.3%, 14/151)、湿热蕴结证(8.6%, 13/151)及肝肾阴虚证(4.6%, 7/151)。PLC 患者各证型中位生存期由长至短分别为:肝郁脾虚证(14.77 个月)、气滞血瘀证(6.13 个月)、湿热蕴结证(5.27 个月)、湿瘀互结证(4.78 个月)、肝肾阴虚证(0.80 个月);各证型平均生存期由长至短分别为:肝郁脾虚证(12.40 个月)、气滞血瘀证(8.84 个月)、湿瘀互结证(6.99 个月)、湿热蕴结证(7.08 个月)、肝肾阴虚证(0.72 个月),不同证型间的生存期差异有统计学意义($P < 0.05$)。
结论 肝郁脾虚证及湿瘀互结证是 PLC 最常见的证型;肝郁脾虚证与湿瘀互结证、湿热蕴结证及肝肾阴虚证的生存期有差异,湿瘀互结证与肝肾阴虚证亦有差异;肝郁脾虚证是预后最好的证型,而肝肾阴虚证预后最差。

关键词 原发性肝癌;中医证型;预后;生存期

The Distribution of Chinese Medicine Syndrome Types in Primary Liver Cancer and Their Differences of the Survival Time: a Clinical Study YANG Xiao-bing¹, LONG Shun-qin², WU Wan-yin², DENG Hong², PAN Zong-qi², HE Wen-feng², ZHOU Yu-shu², LIAO Gui-ya², OUYANG Yu-shu², LI Qiu-ping², HUANG Li², HU Xue-jun², XIAO Shu-jing², and CAI Jiao-zhi² 1 *Oncology Department, Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120), China*; 2 *Department of Tumor, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120), China*

ABSTRACT Objective To explore the distribution of Chinese medicine (CM) syndrome types in primary liver cancer (PLC) and their differences of the survival time. **Methods** From May 2007 to March 2009, recruited were 151 PLC inpatients at Department of Tumor, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine. Their survival time were statistically calculated. Patients' average survival time and median survival time were calculated using *Kaplan-Meier* method. The Log-rank test was used to analyze their differences of survival time among different CM syndrome types. **Results** The proportion of CM syndrome types in PLC patients were ranked from high to low as follows: mutual accumulation of dampness and blood stasis syndrome [MADBSS, 43.0% (65/151)], Gan-stagnation Pi-deficiency syndrome [GSPDS, 34.4% (52/151)], qi stagnation blood stasis syndrome [QSBSS, 9.3% (14/151)], retention of damp-heat syndrome [RDHS, 8.6% (13/151)], and Gan-Shen yin deficiency syndrome [GSYDS, 4.6% (7/151)]. The median survival time of different CM syndrome types were ranked from longer to shorter as follows: GSPDS (14.77 months), QSBSS (6.13 months), RDHS (5.27 months), MADBSS (4.78 months), and GSYDS (0.80 months). The mean survival times were ranked from longer to shorter as follows: GSPDS (12.40 months), QSBSS (8.84 months), MADBSS (6.99 months), RDHS (7.08 months), and GSYDS (0.72 months). There was statistical difference in the difference of the survival time among different CM

基金项目:加拿大泰瑞·福克斯癌症科研基金项目(No. 20075301)

作者单位:1.广州中医药大学第二临床医学院肿瘤科(广州 510120);2.广东省中医院肿瘤科(广州 510120)

通讯作者:吴万垠, Tel:020-81499399 转 8642, E-mail:wwanyin@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.07.0911

syndrome types ($P < 0.05$). Conclusions GSPDS and MADBSS were the most common CM syndrome types in PLC patients. There was difference in the survival time between GSPDS and MADBSS/between RDHS and GSYDS. There was difference in the survival time between MADBSS and GSYDS. Patients of GSPDS might get the best prognosis, while patients of GSYDS might get the poorest prognosis.

KEYWORDS primary liver cancer; Chinese medicine syndrome type; prognosis; survival time

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是世界高发率中的第五大癌症,是高致死率中的第二大癌症^[1]。全球发病率逐年增长,年发病超过 74.8 万例,发病率位居第五,而年死亡达到 69.6 万例,在肿瘤致死原因中仅次于肺癌,位居第二,约 50% 的肝癌患者发生在中国^[2]。PLC 起病隐匿,进展迅速,发现时多为晚期,大部分患者失去手术机会,治疗上以局部治疗、靶向治疗或对症支持治疗为主,在中国,大部分患者接受中医药治疗^[3]。中医药在缓解症状、改善生活质量及延长生存期等方面有一定的作用。

辨证论治是中医药治疗的关键,但目前肝癌的证型尚未形成统一标准,《中药新药临床研究指导原则》^[4]将肝癌分成 5 种证型,《肿瘤科专病中医临床诊治》^[5]参照其证候,再结合脏腑辨证,将 PLC 分成 5 个证型。本研究采用回顾性研究方法,采集 151 例 PLC 患者中医证型及人口学资料,对其中医证型及其预后进行分析,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 PLC 诊断标准参照《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[6]。中医辨证分型标准参照《肿瘤科专病中医临床诊治》^[5]:(1)肝郁脾虚证:两胁胀痛,暖气纳呆,泛吐酸水,舌淡苔薄白,脉弦;(2)气滞血瘀证:右胁下积块,按之则硬,胀痛或刺痛,窜及两肋,舌质紫黯或有瘀斑,苔薄白,脉弦或涩;(3)湿热蕴结证:右胁下积块,增大较快,发热,口苦口干,或面目黄如橘子色,小便短赤,大便干或溏,舌红苔黄腻,脉弦滑数;(4)湿瘀互结证:右胁下积块,质硬,腹痛且胀,按之如囊裹水,小便少,或面目黄而晦黯,舌质黯淡,苔白腻滑,脉沉濡;(5)肝肾阴虚证:右胁下积块疼痛,低热或午后潮热,五心烦热,或手足心热,口干喜饮,舌红少苔,脉弦细数。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准;未行全身化疗或放射治疗的各期肝癌患者;Karnofsky 评分^[7] > 60 分,预计生存期 > 2 个月;患者对本研究知情并愿意接受随访。排除标准:合并有其他活动性恶性肿瘤;严重心脑血管疾病或精神障碍等疾病;年龄 < 18 岁;妊娠期或哺乳期妇女;病情严重,出现意

识障碍、神志不清、言语不能。

3 一般资料 151 例均为 2007 年 5 月—2009 年 3 月广东省中医院肿瘤科住院接受单纯中药汤剂以健脾理气方(健脾理气方组成:太子参 30 g 白术 10 g 茯苓 15 g 八月扎 30 g 甘草 6 g 白花蛇舌草 30 g 法半夏 10 g 山楂 15 g 神曲 15 g 陈皮 6 g 麦芽 15 g 谷芽 15 g 枳壳 6 g;以上药物加水 1 000 mL,煎煮至 300 mL,温服)加减,配合回生口服液[组成:益母草、红花、花椒(炭)、水蛭(制)、当归、苏木、三棱(醋炙)、两头尖、川芎、降香、香附(醋炙)、人参、高良姜、姜黄、没药(醋炙)、苦杏仁(炒)、大黄、紫苏子、小茴香(盐炒)、桃仁、五灵脂(醋炙)、虻虫、鳖甲、丁香、延胡索(醋炙)、白芍、蒲黄(炭)、乳香(醋炙)、干漆(煨)、吴茱萸(甘草水炙)、阿魏、肉桂、艾叶(炙)、熟地黄; 10 mL/支;成都地奥集团天府药业股份有限公司]等中成药或中西医结合治疗(中医:中药汤剂以健脾理气方加减,配合回生口服液等中成药);西医:根据肿瘤及肝功能情况选择 TACE、RFA、注射用三氧化二砷或索拉非尼等)的 PLC 患者,其中男 127 例(84.1%),女 24 例(15.9%),男:女比例为 5.3:1.0。年龄 27~81 岁,中位年龄为 56 岁。参照中国抗癌协会肝癌专业委员会 2001 年修订肝癌分期标准^[8]:I a 期 15 例, I b 期 20 例, II a 期 14 例, II b 期 33 例, III a 期 61 例, III b 期 8 例。

4 随访方法 从 2008 年 1 月—2010 年 3 月采用回院复查、院内住院资料查询或电话随访等方式,若患者家属忘记具体死亡时间,只记月份,以当月 15 日为事件发生时间;若患者家属拒绝回答,该病例予以剔除。末次随访时间为 2010 年 3 月 11 日,中位随访时间为 19.0 个月。

5 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;用频数法描述各中医证型的构成比;采用 Kaplan-Meier 进行生存率分析,组间生存率比较采用 Log-rank test, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例脱落情况 共纳入病例 151 例,2 例在初

期被剔除(1 例患者因电话无效失访剔除,后患者再次入院并接受随访;1 例因家属拒绝回答剔除,后患者于门诊随诊),故全组患者无脱落。

2 PLC 患者中医证型分布(表 1) PLC 患者中医证型比例由高至低分别为湿瘀互结证、肝郁脾虚证、气滞血瘀证、湿热蕴结证及肝肾阴虚证。

表 1 PLC 患者中医证型分布

证型	例数	构成比(%)
肝郁脾虚	52	34.4
气滞血瘀	14	9.3
湿热蕴结	13	8.6
湿瘀互结	65	43.0
肝肾阴虚	7	4.6

3 各证型平均生存期和中位生存期比较(表 2, 图 1) PLC 患者各证型中位生存期由长至短分别为:肝郁脾虚证、气滞血瘀证、湿热蕴结证、湿瘀互结证、肝肾阴虚证;各证平均生存期由长至短分别为:肝郁脾虚证、气滞血瘀证、湿瘀互结证、湿热蕴结证、肝肾阴虚证。与肝郁脾虚证比较,湿瘀互结证、湿热蕴结证及肝肾阴虚证平均生存期缩短,差异有统计学意义($P < 0.01$),气滞血瘀证与肝肾阴虚证($P < 0.01$),湿热蕴结证与肝肾阴虚证($P < 0.01$),湿瘀互结证与肝肾阴虚证($P < 0.01$)的生存期差异均有统计学意义($P < 0.01$),其中中位生存期时间如下:气滞血瘀证 > 湿热蕴结证 > 湿瘀互结证 > 肝肾阴虚证。

表 2 各证型平均生存期和中位生存期比较 (月)

证型	例数	平均生存期	95% CI	中位生存期	95% CI
肝郁脾虚	52	12.40 ± 0.95	10.53 ~ 14.26	14.77	10.22 ~ 19.32
气滞血瘀	14	8.84 ± 2.08	4.77 ~ 12.91	6.13	2.19 ~ 10.08
湿热蕴结	13	6.99 ± 1.71	3.63 ~ 10.35	5.27*	2.43 ~ 8.11
湿瘀互结	65	7.08 ± 0.90	5.31 ~ 8.84	4.78*	2.57 ~ 6.97
肝肾阴虚	7	0.72 ± 0.18	0.37 ~ 1.06	0.80* ^{△▲○}	0.44 ~ 1.16

注:与肝郁脾虚证比较,* $P < 0.01$;与气滞血瘀证比较,[△] $P < 0.01$;与湿热蕴结比较,[▲] $P < 0.01$;与湿瘀互结比较,[○] $P < 0.01$

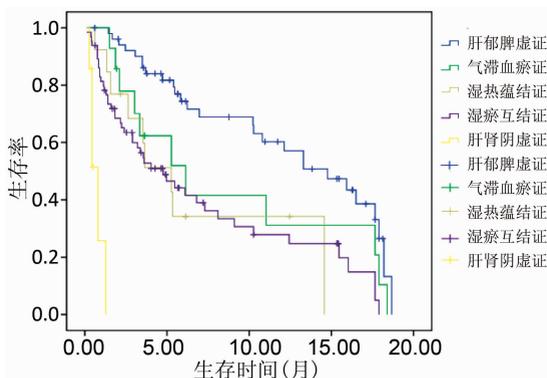


图 1 各中医证型生存期 Kaplan-Meier 生存曲线

讨 论

大部分肝癌患者确诊时多数已属晚期,其中晚期患者占大部分,对于晚期患者,手术治疗、介入治疗及放射等治疗方式已失去意义,目前对于晚期肝癌患者的治疗主要是依赖中医药治疗、靶向药物或全身化疗,由于西药全身化疗毒性较大,主要表现为骨髓抑制、胃肠道反应、肾功能损害等,降低了患者的生活质量,且肝癌迅速,大部分患者诊断后机体整体状态急剧恶化,已不适合化疗;靶向药物价格昂贵,大部分患者不能接受。在中国,大部分肿瘤患者曾接受过中医药治疗^[3],中医药在晚期肝癌的治疗作用愈受重视。《肿瘤科专病中医临床诊治》^[5]将肝癌的证型分成肝郁脾虚证、气滞血瘀证、湿热蕴结证、湿瘀互结证及肝肾阴虚证,其在临床实践中具有一定的指导作用。本研究参照其标准对 151 例患者进行回顾性分析,发现中医证型与预后有一定的相关性。健脾理气治法取自“养正积自除”之意,理论源自于李东垣的《脾胃论》,于尔辛教授^[9]对此进行了全面研究,发现肝癌主要表现为“脾胃”功能紊乱的症状,过去常强调用清热解毒、活血化瘀、攻坚散结类药物加以治疗,现从临床实践看,对于晚期肝癌患者,健脾理气治法效果更优。在于尔辛教授思想的影响下,广东省中医院吴万垠教授,结合肝癌发生的病因病机,遵循辨病、辨证及对证的指导思想,结合现代药理学特点,拟定了健脾理气方。该方以四君子汤为底方,四君子汤健脾益气,顾护胃气,坚实中土,滋养后天之本,针对肝郁病机,辅以麦芽、枳壳、陈皮疏肝健脾理气,肝气乘脾,脾气亏虚,肝癌患者大部分出现纳差等症状,故予山楂、六曲、谷芽健脾消食,八月札以活血理气,白花蛇舌草清热解毒、散结抑瘤,半夏消痞散结。诸药和参,以顾护后天之本为主轴,结合辨病辨证对症治疗的整体理念,根据肝郁脾虚病因,加用疏肝理气及抑瘤之品,以达疏肝理气、化痰抑瘤之效。针对肝癌的各种证型均有相应的药物进行干预,如气滞血瘀证者,八月札、山楂以活血理气化痰;湿瘀互结证者,茯苓、白术健脾化湿,山楂消食活血化瘀;湿热蕴结证者,茯苓、白术健脾化湿,白花蛇舌草清热解毒;肝肾阴虚证者,改党参为太子参以益气养阴。因此健脾理气方经加减后可用于临床各种证型肝癌患者。

151 例肝癌患者中,中医证型主要以肝郁脾虚证及湿瘀互结证为主,最常见的证型是湿瘀互结证,占 43.0%,肝郁脾虚证(34.4%)、气滞血瘀证(9.3%)、湿热蕴结证(8.6%)及肝肾阴虚证(4.6%)次之。李永健等^[10]对 2 492 例肝癌患者辨证分型发现,最常见

证型依次是为气滞血瘀型、肝郁脾虚型、肝肾阴虚型、肝郁气滞型、脾胃气虚型,而肝胆湿热型、湿热内蕴型亦为肝癌证型中较常见证型。本研究部分结果与其相似,本研究发现最常见的证型是湿瘀互结证,肝郁脾虚证次之,可能由于本研究中患者多为中晚期,中晚期患者大多合并腹胀及局部胀痛等症状。燕忠生等^[11]对 75 例 PLC 患者中医证型进行分析发现,肝郁脾虚型最多见,其次为湿热毒瘀型和气滞血瘀型,肝肾阴虚型最少,结果与本研究相似。

肝郁脾虚证患者中位生存期最长,肝肾阴虚证最短。肝郁脾虚证与湿瘀互结证、湿热蕴结证及肝肾阴虚证,气滞血瘀证与肝肾阴虚证,湿热蕴结证与肝肾阴虚证,湿瘀互结证与肝肾阴虚证的生存期差异有统计学意义($P < 0.05$),提示肝郁脾虚证是预后最好的证型,而肝肾阴虚证预后最差。肝功能及体能状态评分与肝癌预后密切相关,肝脏储备功能好或的体能状态评分好的患者生存期长^[12]。林丽珠等^[13]对 PLC 辨证分型与肝功及肝储备功能关系进行研究发现:AST 肝盛脾虚型稍低,肝热血瘀型次之,肝肾阴虚型最高;ALB 则以肝肾阴虚型最低,肝热血瘀型次之,肝盛脾虚型稍好;而 TBIL 以肝热血瘀型最低,次之为肝盛脾虚型,肝肾阴虚型最高,肝盛脾虚患者的肝脏储备功能较肝肾阴虚型好,其结果在一定程度上提示肝盛脾虚型预后较其他证型好,肝肾阴虚型较差。也有研究发现,肝肾阴虚型患者较其他证型肿瘤转移率显著高,Karnofsky 评分显著降低,提示肝肾阴虚型预后极差^[11]。本研究发现肝郁脾虚证患者生存期最长,肝肾阴虚证最短,与既往研究结果相似。

综上,PLC 的中医证型与生存期有一定的相关性。肝郁脾虚证预后最好,肝肾阴虚证预后较差。由于本研究样本量偏少,其中肝肾阴虚证仅有 7 例,下一步拟扩大样本量或进行巢式队列研究,且收集患者大部分为中晚期,其证型分布不能客观、准确地反映各期肝癌的证型,下一步研究可进一步扩大样本量及延长随访时间,以期更好地反映 PLC 的中医证型分布情况及生存时间。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Melissa M, et al. Global cancer statistics 2011 [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61 (2): 69-90.
- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: international agency for research on cancer [OL]. <http://globocan.iarc.fr>. 2010, 2010-08-17.
- [3] 周岱翰. 中医肿瘤学临床研究现状与评析 [J]. 新中医, 2006, 38(6): 4-5.
- [4] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 210-211.
- [5] 刘伟胜主编. 肿瘤科专病中医临床诊治 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 237-238.
- [6] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 450.
- [7] 刘亚娟主编. 中西医结合肿瘤学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2005: 98.
- [8] 中华医学会. 临床诊疗指南肿瘤分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 322-323.
- [9] 刘鲁明, 宋明志主编. 于尔辛肝癌经验集: 健脾理气法则治疗肝癌的研究 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 36.
- [10] 李永健, 方肇勤, 邸若虹, 等. 2 492 例肝癌辨证分型临床报道的统计分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(6): 69-71.
- [11] 燕忠生, 魏千程, 张慧渊, 等. 原发性肝癌中医证型临床特点与预后关系研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2006, 20(4): 411-412.
- [12] RT Poon, ST Fan, CM Lo, et al. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors [J]. Ann Surg, 1999, 229(2): 216-222.
- [13] 林丽珠, 蓝韵清, 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): 486-488.

(收稿: 2012-09-14 修回: 2013-03-15)