

·专家论坛·

本文引用:周小舟,冯文杏,孙新锋,韩志毅,马文峰,张卫.原发性肝癌中医宏观辨证传承及微观辨证学创新与发展[J].湖南中医药大学学报,2018,38(8):845-848.

# 原发性肝癌中医宏观辨证传承及微观辨证学创新与发展

周小舟,冯文杏,孙新锋,韩志毅,马文峰,张卫  
(广州中医药大学第四临床医学院,广东 深圳 518033)

**[摘要]** 中医以宏观辨证论治和整体观念为基本原则,充分体现了个体化治疗理念。原发性肝癌存在广泛肿瘤异质性,有复杂的基因突变背景。原发性肝癌微观辨证学研究应把握疾病基因多态性特点,以揭示同一种疾病不同临床证候实质及其转变规律。现代科学的发展及多学科交叉为中医对疾病整体观与微观辨证之间的关系架起研究的桥梁,为阐明原发性肝癌中医宏观辨证与现代多学科(即微观辨证学)之间的关系带来了新的机遇和挑战。

**[关键词]** 原发性肝癌;肝细胞癌;宏观辨证;微观辨证;气血辨证

**[中图分类号]**R256.4;R273 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.08.001

## Inheritance, Innovation, and Development of Traditional Chinese Medicine Macroscopic and Microscopic Syndrome Differentiation of Primary Hepatocellular Carcinoma

ZHOU Xiaozhou, FENG Wenxing, SUN Xinfeng, HAN Zhiyi, MA Wenfeng, ZHANG Wei  
(The Fourth Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518033, China)

**[Abstract]** Based on the macroscopic syndrome differentiation-based treatment and the theory of holistic view, traditional Chinese medicine (TCM) fully embodies the concept of individualized treatment. Primary hepatocellular carcinoma has extensive tumor heterogeneity and complex genetic mutations. The research on microscopic syndrome differentiation of primary hepatocellular carcinoma in the new era should grasp the feature of gene polymorphisms to reveal the essence of different clinical syndromes of the same disease and their transformation. The development of modern and multidisciplinary science builds a bridge between the TCM theory of holistic view and microscopic syndrome differentiation and brings new opportunities and challenges for clarifying the association between TCM macroscopic syndrome differentiation and modern multidisciplinary science (i.e., microscopic syndrome differentiation).

**[Keywords]** primary liver cancer; hepatocellular carcinoma; macroscopic syndrome differentiation; microscopic syndrome differentiation; Qi-blood syndrome differentiation

原发性肝癌是危及健康的重大疾病,包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和肝内胆管细胞癌。发病率约为6.7/10万人,其中HCC占90%<sup>[1]</sup>。HCC和肝内胆管细胞癌存在基因和生物学的异质性,诊断和治疗均单独依据其基本临床特征来决定(本文主要讨论HCC),为世界五大最常见恶性肿瘤和第四位癌症死亡原因,全球每年新发者高达85.4万<sup>[2]</sup>,我国每年约有38.3万人因HCC死亡,占全球HCC

死亡的51%<sup>[3]</sup>。中医药对HCC有独到的疗效,但现代医学和中医药学都没有有效的药物作用靶标,经典的宏观辨证思维虽可洞察幽微,但可能由于HCC致病因子导致的致病机制不同,使其临床表现、治疗效果不一致,存在异质性,即微观差异。

### 1 原发性肝癌中医宏观辨证学传承研究

国内学者主要通过文献采用回顾性的研究方

**[收稿日期]**2018-05-24

**[基金项目]**深圳市科技计划项目(JCYJ20170817094901026, JCYJ20160428181031086)。

**[作者简介]**周小舟,女,主任医师,教授,医学博士,博士研究生导师,研究方向:中医药防治肝脏疾病。

法,对原发性肝癌中医辨证进行探索。王志旭等<sup>[4]</sup>从临床医案中发现肝癌中医辨证具有较强的规律性,证型分布集中在肝血瘀阻、脾虚湿盛、肝肾阴虚,其治法以活血化瘀、益气健脾化湿、养阴清热为主,与证型分布相一致,符合中医“法随证立”的特点。组方规律以活血、健脾、补气、清热解毒为主,常以茯苓、白术、党参健脾;当归、莪术、丹参、桃仁活血;白花蛇舌草、八月札清热解毒;柴胡、枳实、桔梗疏肝理气。宋央央等<sup>[5]</sup>对1994-2013年及侯凤刚等<sup>[6]</sup>对1949-2002年间相关文献进行研究,均发现气滞血瘀型、肝肾阴虚型、肝胆湿热型、肝郁脾虚型为原发性肝癌常见的证型。《金匱要略·脏腑经络先后病脉证篇》指出“见肝之病,知肝传脾”,久病伤阴,形成肝肾阴虚证,中晚期肝癌当属本虚标实之证,正如《医宗必读》所载:“积之成也,正气不足而邪气踞之”。方肇勤等<sup>[7]</sup>采用临床流行病学调查方案,对2060例原发性肝癌患者证候进行临床调查,提出肝郁气滞型、脾气虚型、肝血瘀阻型、肝胆湿热型、肝肾阴虚型5种常见基本证型的辨证标准建议。沈旭波等<sup>[8]</sup>对1368例临床报道原发性肝癌中医单证证型进行研究,发现气滞型(肝气郁结型)、血瘀型、脾虚型、肝阴虚型、肾阴虚型、肝胆湿热型、邪毒炽盛型为常见中医单证证型,在各单证证型中,气滞型出现频率最高,为其起始病机,并贯穿整个病程。鉴于早期原发性肝癌多无明显临床表现,从治疗的角度上,可以认为气滞、血瘀、脾虚是其基本病理机制;而肝肾阴虚、肝胆湿热、邪毒炽盛是在这种病理机制的基础上受各种致病因素影响产生的各种常见变证。李永健等<sup>[9]</sup>对2492例肝癌中医辨证分型的客观规律进行研究,发现其最常见证型依次为气滞血瘀型—肝郁脾虚型—肝肾阴虚型—肝郁气滞型—脾胃气虚型,肝胆湿热型、湿热内蕴型亦为肝癌较常见证型。从古代文献对“癥瘕积聚”的记载来看,对理气活血化瘀、健脾益气两法论述及应用较多:清·王清任《医林改错》指出“肚腹结块,必有形之血”;明·张景岳《景岳全书·积聚》指出“脾肾不足及虚弱失调之人多有积聚之病”,即气滞血瘀型、肝郁脾虚型为原发性肝癌常见主要证型,故应把理气、活血化瘀的方法贯穿于其治疗的始终。上述一系列研究在一定程度上传承、丰富了传

统原发性肝癌中医宏观辨证论治内容。

## 2 微观辨证学在原发性肝癌中的研究

微观辨证学是一门介乎基础与临床学科之间主体学科<sup>[10]</sup>。自20世纪80年代崛起以来,其以四诊“司外揣内”为向导,突破了传统辨证思维的局限,运用多学科交叉,探索疾病的本质。原发性肝癌的发生是一个多环节、多因素的复杂过程,不同功能性蛋白的参与,能为其辨证分型提供生物学依据<sup>[11]</sup>。费凤英等<sup>[12]</sup>发现联合检测甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、甲胎蛋白异质体(alpha fetoprotein heterogeneity 3, AFP-L3)、血清 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(alpha-L-fucosidase, AFU)值对肝癌辨证诊断可能有价值;张红等<sup>[13]</sup>发现脾气虚证、肝郁脾虚瘀血阻络证肝癌患者血清肿瘤标志物AFP、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)高于肝气郁结证、瘀血阻络证;黄争荣等<sup>[14]</sup>检测到可鉴别肝郁气滞型与肝胆湿热型肝癌患者的2个差异蛋白质;李梦萍等<sup>[15]</sup>观察研究原发性肝癌气虚血瘀证、肝郁血瘀证、肝胆湿热证及肝瘀痰结证患者,发现miR-122-3p气虚血瘀组明显高于其他各证型组,miR-30b-5p肝胆湿热组明显低于其他各证型组,提示不同血瘀证患者肝组织miRNA水平存在差异。中医药辨证治疗HCC有独到的临床疗效,一项中医药治疗HCC的随机对照的Meta分析显示,中医药可以提高HCC患者的生存率及药物的应答<sup>[16]</sup>;亦有学者从微观上探讨中药作用机制,如活血药郁金或莪术的主要成分可通过下调p21(ras)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)和细胞分裂周期基因2(cell division cycle gene 2, CDC2)有效阻止DEN诱导的肝癌变;复方一贯煎可激活半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, caspase) -3、caspase-8和caspase-9,抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)表达和磷酸化<sup>[17]</sup>。

## 3 HCC 气血微观辨证创新和发展

气血辨证是中医辨证学运用脏腑经络学说有关气血理论,分析气血所致病变,以辨识其所反映的不同证候。《素问·气交变大论》“善言气者,必彰于

物”,说明“气”必须与“物”联系在一起,再通过这些微小物质的变化来了解气血的变化并揭示其变化规律,从而产生了气血微观辨证学。本文作者在导师郭振球教授开创的微观辨证学一系列研究基础上,首创 HCC 气血微观辨证研究,从 20 世纪 90 年代以来,进行一系列肝纤维化、肝硬化及 HCC 中医、中西医结合气血宏观和微观辨证诊断和治疗研究,初步发现不同证型之间存在血清肿瘤标志物等微观差异<sup>[18-24]</sup>。为观察原发性肝癌患者各被公认的病原因素、临床表现和病理类型在不同证候中的患病率及其差异,对气虚血瘀证(69 例)和气滞血瘀证(74 例)HCC 患者各病原因素、临床表现和病理类型进行比较研究发现:对于 HCC 患者年龄小于 50 岁,疼痛,弥漫型和巨块型患病率及 AFP20~200 ng/mL 阳性率,气滞血瘀证组明显高于气虚血瘀证组;对于单个小结节型,TNM 分期 IV 期患病率,肝硬化伴发率,不吸烟者及 HBsAg、AFP>400 ng/mL 阳性率,气虚血瘀证组明显高于气滞血瘀证组;而对于多个小结节,I-III 期患病率,HBV 总感染率、AFP<20 ng/mL 和 AFP200~400 ng/mL 阳性率,两组之间无显著差异,提示 HBsAg 持续阳性、吸烟、肝硬化等是 HCC 患者不同证候差异形成的基础<sup>[25]</sup>。课题组通过抗癌方(芪术抗癌方)联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)与单纯 TACE 治疗 64 例气虚血瘀型原发性肝癌(HCC)的临床观察发现:联合治疗可显著提高临床疗效,抗癌方联合 TACE 组和单纯 TACE 治疗组肿瘤初次复发率分别为 9.37%(3/32)、34.38%(11/32),联合治疗能有效降低血清甲胎蛋白水平,显著改善中医证候,可见抗癌方联合 TACE 治疗气虚血瘀型 HCC 患者,可以明显改善患者的生存质量、减少肿瘤的复发并提高患者的生存率<sup>[26]</sup>。对深圳地区 260 例 HCC 患者中采用芪术抗癌方(益气活血化瘀)联合 TACE 治疗 63 例,与单纯采用 TACE 治疗 34 例及单纯采用中药芪术抗癌方治疗 14 例进行生存分析及生活质量(KPS)评分进行分析,评价临床疗效,发现深圳地区男女 HCC 发病率为 4.5:1,多发于 40~60 岁,HCC 的主要病因是 HBV 及肝硬化;中药联合 TACE 较单用 TACE 在 KPS 评分存在差异;Kaplan-Meier 分析发现中药联合 TACE 及单用中药较单用 TACE 可提高

HCC 生存率;60 岁以上患者中中药组的生存率较其他两组都高<sup>[27]</sup>。通过对深入的机制研究发现气血辨证治疗能阻止癌细胞转移,诱导 HepG2 细胞凋亡、p53 蛋白表达及 p21 细胞周期调控等<sup>[19,28-30]</sup>。这一系列研究将传统经典宏观唯象诊病辨证推进到一个较深领域,以把握疾病证候的转变实质及其转变规律,是对“宏观气血辨证”的补充,为 HCC 气血微观辨证多学科交叉及中医药靶向治疗研究打下了坚实的基础。

#### 4 结语

中医以宏观辨证论治和整体观念为基本原则,充分体现了个体化治疗的理念,基因组学等多学科交叉利用已深入到微观碱基,从基因变化来研究疾病变化,通过宏观辨证与微观辨证诊断来分析研究 HCC 中医不同证型之间微观学差异;中医辨证具有较强的主观性,建立客观可行包含客观化指标的辨证方法是中医发展的重要方法;并通过各证型 HCC 微观变化差异发现其致病机制,亦将是微观辨证未来面临的挑战。

HCC 存在广泛肿瘤异质性,有复杂的基因突变背景,对明确确定可控制的启动子显示出重大挑战。科学的发展及多学科交叉为中医对疾病整体观与微观辨证之间的关系架起研究的桥梁,并且进一步推动了精准医疗的实施,其中对于疾病的早期诊断、预防和预测与中医辨证论治思想有着异曲同工之妙,为阐明 HCC 中医宏观辨证与现代多学科(即微观辨证学)之间的关系带来了新的机遇。

#### 参考文献:

- [1] BERTUCCIO P, TURATI F, CARIOLI G, et al. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality[J]. *J Hepatol*, 2017,67(2):302-309.
- [2] AKINYEMIJU T, ABERA S, AHMED M, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level[J]. *JAMA Oncology*, 2017,3(12):1683.
- [3] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014,60(6):2099-2108.
- [4] 王志旭,李 远.中医论治肝癌的医案数据处理转化研究[J].*医学研究与教育*,2017,34(5):24-29.

- [5] 宋央央,姜冀,酆安琪,等.中晚期原发性肝癌中医辨证分型的文献分析[J].黑龙江中医药,2013(6):2-3.
- [6] 侯凤刚,赵钢,沈旭波,等.原发性肝癌中医单证证型专家观点文献分析[J].南京中医药大学学报,2003,19(4):244-245.
- [7] 方肇勤,李永健,管冬元,等.原发性肝癌中医辨证标准的建议[J].上海中医药杂志,2003,37(5):11-13.
- [8] 沈旭波,侯凤刚,刘庆,等.原发性肝癌1368例中医单证出现状况文献分析[J].中医药学刊,2004,22(1):69-70.
- [9] 李永健,方肇勤,邸若虹,等.2492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.
- [10] 郭振球.略谈微观辨证学[J].江苏中医,1999,20(5):3-5.
- [11] 胡艳,陈锐深,王昌俊.运用蛋白质组学研究原发性肝癌中医证型的探讨[J].时珍国医国药,2009,20(6):1547-1548.
- [12] 费凤英,衣萍,林见敏. $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶、甲胎蛋白及其异质体对肝癌的诊断中医辨证的价值[J].环球中医药,2014,7(S2):97-98.
- [13] 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):600-601.
- [14] 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,2012,22(33):3660-3661.
- [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):1-4.
- [16] YANG Z, LIAO X, LU Y, et al. Add-On Therapy with Traditional Chinese Medicine Improves Outcomes and Reduces Adverse Events in Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2017,2017:1-13.
- [17] MA X, JIN S, ZHANG Y, et al. Inhibitory effects of nobilentin on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. Phytother Res, 2014,28(4):560-567.
- [18] 徐文军,孙新锋,周小舟,等.抗癌方联合肝动脉化疗栓塞治疗气虚血瘀型原发性肝癌临床分析[J].中西医结合肝病杂志,2011,21(2):74-76.
- [19] 周小舟,邱光清,贺劲松,等.抗癌方阻止大鼠肝癌前病灶生长及肝癌形成的研究[J].中西医结合肝病杂志,2007,21(2):92-93.
- [20] 周小梅,周大桥,周小舟,等.软肝颗粒抗免疫性肝纤维化作用机制研究[J].广州中医药大学学报,2004,21(4):288-290.
- [21] 周小舟,郭振球,杨正望,等.气虚血瘀证和气滞血瘀证原发性肝癌患者临床与病理特征比较研究[J].中国中医基础医学杂志,2001,7(9):50-52.
- [22] 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):234-235.
- [23] 周小舟,郭振球,黄献平.原发性肝癌患者血清肿瘤标志物水平与气血辨证关系的探讨[J].中国中医药科技,1999,6(4):204-205.
- [24] 周小舟,郭振球.不同证候原发性肝癌患者血清锌、铜、铁含量和T细胞亚群活性变化的比较研究[J].中国中医药科技,1998,5(2):68-69.
- [25] 孙新锋.HCC回顾性调查与抗癌方联合TACE治疗HCC的临床观察[D].广州:广州中医药大学,2009.
- [26] 周小舟,孙新锋,马文峰,等.抗癌方联合TACE治疗气虚血瘀型原发性肝癌的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2010,30(11):55-57.
- [27] 谢悠青.芪术中药抗癌方治疗原发性肝癌疗效研究[D].广州:广州中医药大学,2015.
- [28] 徐文军,周小舟,徐韶敏,等.抗纤灵对HepG2细胞端粒酶抑制作用的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2011,19(1):35-37.
- [29] 周小舟,郭振球.抗癌方对HepG<sub>2</sub>人肝癌细胞株P<sub>53</sub>蛋白表达的影响[J].中国中医基础医学杂志,1999,5(3):22-24.
- [30] 周小舟,郭振球.抗纤灵对HepG<sub>2</sub>细胞毒及诱导其凋亡的作用观察[J].中国医师杂志,2000,2(2):90-91.

(本文编辑 李路丹)