

本文引用:齐瑞丽,邱鸣寒,赵轩竹,何国平,梅汉玮,王华庆.淋巴瘤中医证型与预后因素相关性研究[J].湖南中医药大学学报,2022,42(4):659-664.

## 淋巴瘤中医证型与预后因素相关性研究

齐瑞丽<sup>1,2</sup>,邱鸣寒<sup>1,3</sup>,赵轩竹<sup>1</sup>,何国平<sup>1</sup>,梅汉玮<sup>1</sup>,王华庆<sup>1,3\*</sup>

(1.天津市人民医院肿瘤3科,天津 300121;2.河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450000;

3.南开大学人民医院转化医学研究院,天津 300121)

**〔摘要〕**目的 探究淋巴瘤中医证型分布及证型与预后因素的相关性。方法 收集2019年7月1日至2021年2月1日南开大学人民医院就诊的淋巴瘤患者,应用SPSS 26.0软件将收集到的证型进行频次分析,并分析中医证型与患者性别、年龄、BMI、淋巴瘤病理类型、临床分期、疾病病程、治疗阶段、Ki-67、β2-MG、LDH及B症状的相关性。结果 154例患者完成入组,常见证型为瘀血内阻证、痰湿凝结证、虚实夹杂证等;与热毒内结证相比,瘀血内阻证与BMI、Ki-67、男性,痰瘀互结证与病程、病理类型,气血两虚证与BMI、Ki-67,痰湿凝结证与病理类型有较强的关联性。结论 淋巴瘤类型以弥漫大B细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤为主,且以复发/难治的中老年患者居多,常见瘀血内阻证、痰湿凝结证等证型;性别、BMI、Ki-67、病理类型、病程等客观指标有望成为淋巴瘤中医辨证分型的辅助指标。

**〔关键词〕**淋巴瘤;中医;证型;预后因素;相关性分析

**〔中图分类号〕**R273

**〔文献标志码〕**A

**〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.04.023

### Preliminary study on the correlation between TCM syndrome types and prognostic factors of lymphoma

QI Ruili<sup>1,2</sup>, QIU Minghan<sup>1,3</sup>, ZHAO Xuanzhu<sup>1</sup>, HE Guoping<sup>1</sup>, MEI Hanwei<sup>1</sup>, WANG Huaqing<sup>1,3\*</sup>

(1. The Department of Medical Oncology, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China; 3. Institute of Translational Medicine, People's Hospital of Nankai University, Tianjin 300121, China)

**〔Abstract〕** **Objective** To explore the distribution of TCM syndrome types of lymphoma and the correlation between syndrome types and prognostic factors. **Methods** The patients with lymphoma treated in People's Hospital of Nankai University from July 1, 2019 to February 1, 2021 were collected. The frequency of the collected syndrome types were analyzed by SPSS 26.0 software. The relationship between TCM syndrome types and patients' gender, age, BMI, lymphoma pathological type, clinical stage, disease course, treatment stage, Ki-67, β2-MG, LDH and B symptoms was analyzed. **Results** 154 patients were enrolled. The common syndrome types were blood stasis internal obstruction syndrome, phlegm dampness congealing syndrome, deficiency and excess mixed syndrome; compared with heat toxin syndrome, blood stasis internal obstruction syndrome with BMI, Ki-67, male, phlegm and blood stasis syndrome with course of disease, pathological type, Qi and blood deficiency syndrome with BMI, Ki-67, phlegm dampness coagulation syndrome with pathological type had strong correlation. **Conclusion** The main types of lymphoma are diffuse large B cell lymphoma, follicular lymphoma and hodgkin lymphoma, and most of them are relapsed or refractory

**〔收稿日期〕**2021-09-01

**〔基金项目〕**国家自然科学基金面上项目(82070206);天津市医学重点学科(专科)建设项目;天津市人民医院院内课题(2019YJ006)。

**〔第一作者〕**齐瑞丽,女,博士,研究方向:中西医结合诊治肿瘤研究。

**〔通信作者〕**\*王华庆,男,主任医师,教授,博士研究生导师,E-mail:huaqingw@163.com。

in middle-aged and elderly patients; gender, BMI, Ki-67, pathological type, course of disease and other objective indicators are expected to become auxiliary indicators of TCM syndrome differentiation of lymphoma.

[**Keywords**] lymphoma; Chinese medicine; syndrome type; prognostic factors; correlation analysis

全球恶性淋巴瘤居所有恶性肿瘤发病顺位排序的第9位,死亡顺位排序的第10位<sup>[1]</sup>,近年来发病率有升高趋势。中医学无淋巴瘤病名,更无病理分型,根据该病的病症特点可将其归属于中医学“瘰疬”“恶核”“石疽”“痰核”等范畴,相较于肺癌、胃癌、结直肠癌、白血病等肿瘤来说,中医方面对其研究较少,各医家对淋巴瘤的辨证分型认识不尽相同,差异较大,而当前尚无公认的辨证论治标准,因此,亟需开展淋巴瘤的辨治研究。

## 1 研究资料

### 1.1 病例来源

收集筛选2019年7月1日至2021年2月1日南开大学人民医院就诊的淋巴瘤患者154例。

### 1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 按照《淋巴瘤诊疗学》<sup>[2]</sup>中的诊断标准,经病理学、免疫组化等实验室检查证实为淋巴瘤。

1.2.2 临床分期标准 参照2014年Lugano改良的Ann Arbor临床分期标准<sup>[3]</sup>,具体如下。I期:病变侵犯单个淋巴结区域(I)或单个淋巴结外器官或部位(IE);II期:侵犯两个或以上淋巴结区域,但均在膈肌同侧(II),可伴有同侧的局限性结外器官侵犯(II E);III期:膈肌上下淋巴结区域均有侵犯(III),可伴有局限性结外器官侵犯(III E)或脾侵犯(III S)或两者均侵犯(III ES);IV期:在淋巴结、脾脏和咽淋

巴环之外,一个或多个结外器官或组织受广泛侵犯,伴有或不伴有淋巴结肿大等。

1.2.3 纳入标准 (1)符合淋巴瘤病理组织学诊断标准;(2)临床资料相对完整;(3)年龄为18~90岁的患者;(4)ECOG评分0~2分;(5)无严重感染;(6)患者知情同意,愿意接受问卷调查。

1.2.4 排除标准 (1)心、肺、肝、肾等器官功能严重损害者;(2)伴随其他严重的中枢神经系统疾病;(3)预计生存期小于1个月;(4)近期(1个月内)有重大外伤、手术史者;(5)精神心理障碍不能配合者;(6)依从性差或资料不全未纳入者。

1.2.5 中医辨证标准 参照《中医证候诊断治疗学》<sup>[4]</sup>《中医临床诊疗术语证候部分》<sup>[5]</sup>及《恶性肿瘤中医诊疗指南》<sup>[6]</sup>,并结合文献研究及患者临床症状、辨证分型制订证型判定标准,符合主症2个,并见主舌、主脉者,可诊断该证;符合主症2个,或兼症1个,任何本证舌、脉者,可诊断该证;符合主症1个,或兼症不少于2个,任何本证舌、脉者,可诊断该证。见表1。

## 2 方法

### 2.1 资料收集

(1)收集患者一般资料:姓名、性别、年龄、身高、体质量、住院登记号、就诊日期;(2)主要资料:中医四诊资料、临床分期、病程、治疗阶段、发病部位、病理及 $\beta 2$ -MG、LDH、Ki-67、B症状(不明原因发热,

表1 淋巴瘤中医辨证标准

| 证型  | 主症   | 舌脉                         | 兼症   |
|-----|--|----------------------------|--|
| 痰浊证 | 颈项、耳下、腋下、腹股沟等有多数肿核,甚至融合成团块,局部可有肿胀感               | 舌体胖大,苔白厚腻;脉濡或滑             | 胸脘痞闷,食少口腻,痰多,形体胖,乏力,面色少华,大便溏薄;舌边齿痕,舌苔白腻水滑,脉细 |
| 血瘀证 | 颈项、耳下、腋下、腹股沟等有多数肿核,可伴刺痛、痛有定处、拒按,脉络瘀血,皮下瘀斑        | 舌质青紫或暗,舌脉曲张,舌体有瘀斑、瘀点;脉涩或无脉 | 肌肤甲错,爪甲青紫,口唇紫暗,肢体麻木,局部感觉异常,黑便,或血性胸、腹水;脉沉弦或弦迟 |
| 虚证  | 颈项、耳下、腋下、腹股沟等有多数肿核,气短乏力,神疲懒言,倦怠自汗,唇甲色淡,五心烦热,口干咽燥 | 舌淡嫩,苔薄白或舌红少津,少苔或无苔;脉细数或虚   | 面色无华,语声低微,头目眩晕,心悸气短,失眠多梦,消瘦盗汗;舌体胖,脉细或细弱      |
| 毒蕴证 | 颈项、耳下、腋下、腹股沟多个肿核,甚至融合成团块,局部可有红肿热痛                | 舌红,苔黄腻;脉滑数                 | 壮热烦渴,面红目赤,口舌生疮,咽喉肿痛,溲赤便结。舌苔黄干或灰黑,脉洪          |

体温 38 ℃以上;盗汗;体质量半年内下降 10%以上)。其中,中医证型判定方法:制订淋巴瘤中医证候调查表,运用中医望、闻、问、切四诊方法,以患者的临床症状、舌象、脉象作为辨证依据,由两位中医/中西医结合主治医师以上职称人员进行证型判定,出现分歧时,由一位中医/中西医主任医师裁定。治疗阶段判定:初诊定义为已明确诊断为淋巴瘤,但尚未接受放化疗、靶向治疗、免疫治疗等内科治疗。复发定义为疾病治疗获得完全缓解后至少 1 个月出现复发。难治定义为一线治疗(美国国立综合癌症网络 I 类推荐)4 个周期后未达到部分缓解或 6 个周期后未达到完全缓解。

## 2.2 观察指标

2.2.1 中医证型分布特征 将证型进行频次及频率分析以了解主要证型分布规律,并进行不同中医证型淋巴瘤患者一般资料比较。

2.2.2 证型与相关指标间关系分析 以证型为分组依据,研究中医证型与患者基础资料(性别、年龄、BMI)的相关性;与淋巴瘤病理类型及临床分期的相关性;与疾病病程、治疗阶段的相关性;与 Ki-67 及 LDH、 $\beta$ 2-MG、B 症状的相关性分析。

## 2.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理,数值变量呈正态分布,结果以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,且方差齐时多组间比较采用单因素方差分析,若为非正态分布或者方差不齐时用中位数及上下四分位数表示,组间比较采用秩和检验;分类变量以频数及百分率描述,组间比较采用  $\chi^2$  检验,若为单向有序变量比较则采用秩和检验。淋巴瘤中医证型与相关指标之间的相关性分析采用多元 Logistic 回归分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 纳入病例的基础资料

共纳入合格病例 154 例,其中男性 77 例,女性 77 例,年龄为 18~81(56.45 $\pm$ 13.37)岁。病程为 0.06~156(21.31 $\pm$ 35.72)个月。有 38 例患者存在 B 症状,占比 24.7%。入组患者 BMI 均值为 24.61, Ki-67 均值为 52.5%, LDH 均值为 226.86 U/L,  $\beta$ 2-MG 均值为 3.11 mg/L。治疗阶段属初诊 16 例(10.4%),一线治疗中 64 例(41.6%),属 R/R 74 例(48.1%);临床分期属于

I 期的有 8 例(5.2%), II 期的有 17 例(11.0%), III 期的有 41 例(26.6%), IV 期的有 88 例(57.1%)。

病理分类共纳入淋巴瘤种类 11 类,频次排名由高到低分别为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(58 次, 37.7%)、滤泡性淋巴瘤(36 次, 23.4%)、霍奇金淋巴瘤(20 次, 13.0%)、NK/T 细胞淋巴瘤(NK/T-cell lymphomas, NK/TCL)(8 次, 5.2%)、淋巴母细胞淋巴瘤(7 次, 4.5%)、B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)(6 次, 3.9%)、非霍奇金淋巴瘤(4 次, 2.6%)、黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(5 次, 3.2%)、外周 T 细胞淋巴瘤(4 次, 2.6%)、皮肤 T 细胞淋巴瘤(3 次, 1.9%)、套细胞淋巴瘤(3 次, 1.9%)。

### 3.2 中医证型分布及不同中医证型淋巴瘤患者资料比较

3.2.1 中医证型分布 154 例患者证型频次排名靠前的依次有瘀血内阻证 41 次(26.6%)、痰湿凝结证 27 次(17.5%)、虚实夹杂证 27 次(17.5%)、痰瘀互结证 23 次(14.9%)、气血两虚证 22 次(14.3%)、热毒内结证 14 次(9.1%)。

3.2.2 证型与相关指标间关系 154 例患者证型与年龄、BMI、病程的关系见表 2。由结果可知,三者组间差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),其中痰湿凝结证组年龄较大,气血两虚证组年龄较小;痰湿凝结证组 BMI 较高,热毒内结证组较低;热毒内结证组病程较长,痰瘀互结证组较短。

表 2 证型与年龄、BMI、病程的关系[M(P25,P75)/ $\bar{x}\pm s$ ]

| 证型分组  | n  | 年龄/岁            | BMI            | 病程/月           |
|-------|----|-----------------|----------------|----------------|
| 瘀血内阻组 | 41 | 58.0(46.5,64.5) | 25.1 $\pm$ 3.0 | 5.0(1.0,13.5)  |
| 痰瘀互结组 | 23 | 60.0(57.0,66.0) | 23.6 $\pm$ 4.1 | 3.0(1.0,12.0)  |
| 气血两虚组 | 22 | 53.5(35.5,60.3) | 25.4 $\pm$ 3.9 | 11.0(4.8,31.5) |
| 虚实夹杂组 | 27 | 57.0(37.0,68.0) | 23.9 $\pm$ 3.9 | 5.0(2.0,9.0)   |
| 热毒内结组 | 14 | 54.0(35.8,67.5) | 22.7 $\pm$ 2.4 | 12.0(5.8,34.5) |
| 痰湿凝结组 | 27 | 66.0(56.0,67.0) | 25.8 $\pm$ 3.8 | 9.0(2.0,48)    |
| P 值   |    | 0.027           | 0.043          | 0.045          |

证型与 LDH、 $\beta$ 2-MG、Ki-67 的关系见表 3。LDH、 $\beta$ 2-MG 组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ), Ki-67 在组间差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),其中热毒内结组 Ki-67 较高,瘀血内阻组及气血两虚组较低。

证型与性别、治疗阶段的关系见表 4。性别在组

表 3 证型与 LDH、 $\beta$ 2-MG、Ki-67 的关系[M(P25,P75)/ $\bar{x}\pm s$ ]

| 证型分组  | n  | LDH                 | $\beta$ 2-MG   | Ki-67            |
|-------|----|---------------------|----------------|------------------|
| 瘀血内阻组 | 41 | 198.0(171.5, 272.0) | 2.3 (1.8, 3.5) | 50.0(30.0, 70.0) |
| 痰瘀互结组 | 23 | 210.0(169.0, 253.0) | 2.6(1.9, 4.7)  | 50.0(50.0, 75.0) |
| 气血两虚组 | 22 | 215.0(181.3, 258.5) | 2.8 (1.7, 4.0) | 40.0(20.0, 76.3) |
| 虚实夹杂组 | 27 | 205.0(179.0, 261.0) | 2.4(1.8, 3.6)  | 60.0(30.0, 70.0) |
| 热毒内结组 | 14 | 206.5(166.5, 299.5) | 2.7 (2.0, 6.1) | 75.0(70.0, 85.0) |
| 痰湿凝结组 | 27 | 215.0(158.0, 265.0) | 2.4(1.8, 3.4)  | 60.0(20.0, 80.0) |
| P 值   |    | 0.995               | 0.625          | 0.032            |

间差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),其中瘀血内阻组、痰瘀互结组女性占比较高,痰湿凝结组、热毒内结组男性占比较高;痰瘀互结组、虚实夹杂组一线治疗占比较高,其余组均为 R/R 占比较高,尤以热毒内结组最高。

表 4 证型与性别、治疗阶段的关系[例(%)]

| 证型分组  | n  | 性别       |          | 治疗阶段    |          |          |
|-------|----|----------|----------|---------|----------|----------|
|       |    | 男        | 女        | 初诊      | 一线治疗     | R/R      |
| 瘀血内阻组 | 41 | 13(31.7) | 28(68.3) | 6(14.6) | 15(36.6) | 20(48.8) |
| 痰瘀互结组 | 23 | 8(34.8)  | 15(65.2) | 4(17.4) | 10(43.5) | 9(39.1)  |
| 气血两虚组 | 22 | 12(54.5) | 10(45.5) | 1(4.5)  | 9(40.9)  | 12(54.5) |
| 虚实夹杂组 | 27 | 14(51.9) | 13(48.1) | 3(11.1) | 14(51.9) | 10(37.0) |
| 热毒内结组 | 14 | 11(78.6) | 3(21.4)  | 0(0.0)  | 14(28.6) | 10(71.4) |
| 痰湿凝结组 | 27 | 19(70.4) | 8(29.6)  | 2(7.4)  | 12(44.4) | 13(48.1) |
| P 值   |    | 0.005    |          | 0.268   |          |          |

证型与 B 症状、临床分期的关系见表 5。B 症状和临床分期在不同证型分组间差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),其中热毒内结组在 B 症状占比最高;临床分期中,各证型均为 IV 期占比较高,尤以痰湿凝结组最高。

证型与病理类型的关系见表 6。不同证型组间差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),DLBCL 常见痰瘀互

表 5 证型与 B 症状、临床分期的关系[例(%)]

| 证型分组  | n  | B 症状     |          | 临床分期    |         |          |          |
|-------|----|----------|----------|---------|---------|----------|----------|
|       |    | 无        | 有        | I       | II      | III      | IV       |
| 瘀血内阻组 | 41 | 28(68.3) | 13(31.7) | 2(4.9)  | 9(22.0) | 14(34.1) | 16(39.0) |
| 痰瘀互结组 | 23 | 15(65.2) | 8(34.8)  | 1(4.3)  | 3(13.0) | 8(34.8)  | 11(47.8) |
| 气血两虚组 | 22 | 17(77.3) | 5(22.7)  | 1(4.5)  | 1(4.5)  | 6(27.3)  | 14(63.6) |
| 虚实夹杂组 | 27 | 25(92.6) | 2(7.4)   | 1(3.7)  | 3(11.1) | 5(18.5)  | 18(66.7) |
| 热毒内结组 | 14 | 7(50.0)  | 7(50.0)  | 3(21.4) | 0(0.0)  | 2(14.3)  | 9(64.3)  |
| 痰湿凝结组 | 27 | 24(88.9) | 3(11.1)  | 0(0.0)  | 1(3.7)  | 6(22.2)  | 20(74.1) |
| P 值   |    | 0.005    |          | 0.268   |         |          |          |

结证、瘀血内阻证,FL 常见痰湿凝结证,HL 常见气血两虚证,B 细胞淋巴瘤常见热毒内结证。

### 3.3 多元 Logistic 回归分析

为了深入研究上述年龄、性别、病程、临床分期等因素与证型的相关情况,将与证型具有相关性( $P<0.05$ )的指标(年龄、性别、BMI、临床分期、病理类型、B 症状、Ki-67、病程)定义为自变量,纳入 Logistic 回归方程,证型作为因变量,以热毒内结证作为参考类别,结果提示模型差异具有统计学意义( $P<0.001$ ),瘀血内阻证在 BMI 与其呈正相关,Ki-67 及性别-男性与其呈负相关,痰瘀互结证在病程与其呈负相关,病理类型-NK/TCL 与其呈正相关,气血两虚证在 BMI 与其呈正相关,Ki-67 与其呈负相关,痰湿凝结证在病理类型-NK/TCL 与其呈正相关。以上结果表明与热毒内结证相比,瘀血内阻证与 BMI、Ki-67、男性,痰瘀互结证与病程、NK/TCL,气血两虚证与 BMI、Ki-67,痰湿凝结证与 NK/TCL 有较强的关联性。见表 7。

## 4 讨论

154 例患者男女性别均衡,年龄以 50~70 岁较

表 6 证型与病理类型的关系[例(%)]

| 证型    | n  | 病理类型     |          |         |         |        |         |        |        |         |        |         |
|-------|----|----------|----------|---------|---------|--------|---------|--------|--------|---------|--------|---------|
|       |    | DLBCL    | FL       | HL      | BCL     | LBL    | NK/TCL  | NHL    | MALT   | PTCL    | CTCL   | MCL     |
| 瘀血内阻组 | 41 | 16(39.0) | 11(26.8) | 8(19.5) | 1(2.4)  | 1(2.4) | 3(7.3)  | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0)  | 1(2.4) | 0(0.0)  |
| 痰瘀互结组 | 23 | 10(43.5) | 6(26.1)  | 1(4.3)  | 1(4.3)  | 1(4.3) | 1(4.3)  | 1(4.3) | 0(0.0) | 0(0.0)  | 2(8.7) | 0(0.0)  |
| 气血两虚组 | 22 | 7(31.8)  | 3(13.6)  | 5(22.7) | 1(4.5)  | 0(0.0) | 0(0.0)  | 1(4.5) | 1(4.5) | 3(13.6) | 0(0.0) | 1(4.5)  |
| 虚实夹杂组 | 27 | 11(40.7) | 5(18.5)  | 4(14.8) | 1(3.7)  | 2(7.4) | 0(0.0)  | 2(7.4) | 2(7.4) | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| 热毒内结组 | 14 | 4(28.6)  | 2(14.3)  | 1(7.1)  | 2(14.3) | 1(7.1) | 1(7.1)  | 0(0.0) | 1(7.1) | 0(0.0)  | 0(0.0) | 2(14.3) |
| 痰湿凝结组 | 27 | 10(37.0) | 9(33.3)  | 1(3.7)  | 0(0.0)  | 2(7.4) | 3(11.1) | 0(0.0) | 1(3.7) | 1(3.7)  | 0(0.0) | 0(0.0)  |
| P 值   |    | <0.001   |          |         |         |        |         |        |        |         |        |         |

注:DLBCL,弥漫大 B 细胞淋巴瘤;FL,滤泡性淋巴瘤;HL,霍奇金淋巴瘤;BCL,B 细胞淋巴瘤;LBL,淋巴瘤母细胞淋巴瘤;NK/TCL,NK/T 细胞淋巴瘤;NHL,非霍奇金淋巴瘤;MALT,黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤;PTCL,外周 T 细胞淋巴瘤;CTCL,皮肤 T 细胞淋巴瘤;MCL,套细胞淋巴瘤

表7 证型的回归分析

| 因变量   | 自变量    | B      | P值    | Exp(B) |
|-------|--------|--------|-------|--------|
| 瘀血内阻证 | BMI    | 0.552  | 0.023 | 1.736  |
|       | Ki-67  | -0.078 | 0.020 | 0.925  |
|       | 男性     | -2.352 | 0.049 | 0.095  |
| 痰瘀互结证 | 病程     | -0.039 | 0.046 | 0.962  |
|       | NK/TCL | 26.158 | 0.045 | 2.291  |
| 气血两虚证 | BMI    | 0.545  | 0.039 | 1.724  |
|       | Ki-67  | -0.081 | 0.023 | 0.922  |
| 痰湿凝结证 | NK/TCL | 32.208 | 0.042 | 9.720  |

注:以热毒内结证为对照,NK/TCL NK/T 细胞淋巴瘤

常见,病理类型以弥漫大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤较为常见,与文献研究显示一致<sup>[7]</sup>,有将近一半病例属于R/R,超过一半病例临床分期为IV期。以上说明,本团队研究的淋巴瘤病例多为晚期复发/难治的中老年患者。6个中医证型中,瘀血内阻证频次最高,究其原因可能与本研究中的患者存在以下情况有关:(1)中老年患者居多,有研究显示年龄与血瘀证的检出率呈正相关<sup>[8]</sup>;(2)纳入的所有患者均在接受治疗,包括放化疗及靶向治疗等,研究显示手术、放化疗等现代治疗手段在不同阶段对患者的血液状态均有较大影响,尤其在上述治疗手段实施过程中,会增加血管内皮细胞的损伤以及相关细胞因子的释放,使得机体在正气受损的基础上呈现出血瘀证加重的情况<sup>[9-10]</sup>;(3)肿瘤患者血液常处于“黏、浓、凝、聚”的状态,本身存在血液流变性、血液凝固性、血小板聚集性异常及微循环障碍等,更容易发展为血瘀证<sup>[11-12]</sup>。

证型与年龄、BMI、病程关系研究发现,痰湿凝结组年龄最大、BMI最高,老年人的五脏功能日益衰退,脾胃运化功能减退则痰湿生焉,《丹台玉案》言“痰生于脾……肥人多有之,名曰湿痰”,可见水湿痰浊是肥胖发生的重要病机之一<sup>[13]</sup>。热毒内结组病程最长,符合《金匱要略心典》“毒者,邪气蕴蓄不解之谓”中毒邪的特点,原因可能为患者体内正气尚足,正邪同在,表现为长期的“带瘤生存”,也可能为毒邪顽固导致疾病久治不愈。此外,B症状、LDH、Ki-67、 $\beta$ 2-MG作为淋巴瘤预后的关键指标,具有重要的临床意义<sup>[14-17]</sup>,证型与四者的关系研究发现,热毒内结证组Ki-67数值及B症状占比均较高,从侧面反映了热毒内结证可能预后不良。

证型与性别、治疗阶段的关系研究中,瘀血内阻证、痰瘀互结证女性占比较高,可能与女子以肝为先天,以血为本有关,痰湿凝结证、热毒内结证男性占比较高,考虑与过食肥甘厚腻、长期饮酒等不良生活方式常见于男性有关<sup>[18]</sup>。热毒内结组R/R占比最高,虽然秦大凯认为“毒蕴提示DLBCL患者预后不良”<sup>[19]</sup>,但仍需要进一步的大样本预后研究。在临床分期中,各证型均为IV期占比较高,尤以痰湿凝结证组最高,《丹溪心法》述:“痰之为物,随气升降,无处不到”,可见痰毒之病变累及范围甚广,与Ann Arbor分期中IV期侵犯范围及程度远大于其他分期<sup>[20-22]</sup>研究一致。

证型与病理类型的关系研究发现,DLBCL常见痰瘀互结证、瘀血内阻证,与文献中“DLBCL的证素次序由大到小为痰结>寒凝=气滞>血瘀”<sup>[19]</sup>具有相似之处,FL常见痰湿凝结证,与甘欣锦教授辨治滤泡性淋巴瘤时注重化痰之法相吻合<sup>[23]</sup>,HL常见气血两虚证,随着医疗技术的进步,HL治疗取得了很大的进步,因此,临床上对于中晚期HL常常采取高强度的放化疗等积极治疗手段<sup>[24]</sup>。

Logistic回归分析发现,与热毒内结证相比,当患者为女性,BMI数值越大、Ki-67数值越小时,诊断为瘀血内阻证的可能性越大;当患者病理类型为NK/TCL、病程越短时,诊断为痰瘀互结证的可能性越大;当患者BMI数值越大、Ki-67数值越小时,诊断为气血两虚证的可能性越大;当患者病理类型为NK/TCL时,诊断为痰湿凝结证的可能性更大。由此,可以得出结论,淋巴瘤中医证型与性别、BMI、Ki-67、病理类型、病程等客观指标有着明显的相关性,说明这些特异性的指标可作为淋巴瘤临床辨证分型的参考指标,成为除中医四诊资料外的一种中医辨证依据的拓展,有助于更好地进行淋巴瘤中医临床辨证论治。

综上,本研究探究了淋巴瘤中医证型与BMI、淋巴瘤病理类型、临床分期、疾病病程、治疗阶段、Ki-67、 $\beta$ 2-MG、LDH及B症状的相关性,有望为进一步淋巴瘤中医辨证论治提供依据。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. GLOBOCAN2018[EB/OL]. (2020-02-10)[2021-09-01]. <http://gco.iarc.fr/today/explore>.

- [2] 姜文奇,王华庆,高子芬.淋巴瘤诊疗学[M].北京:人民卫生出版社,2017:107-188.
- [3] CHESON B D, FISHER R I, BARRINGTON S F, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(27): 3059-3068.
- [4] 程绍恩,夏洪生.中医证候诊断治疗学[M].北京:北京科学技术出版社,1993:200-300.
- [5] 国家技术监督局.中医临床诊疗术语:证候部分:GB/T16751.2-1997[S].北京:中国标准出版社,1997:4,15-16,19-20,23-37.
- [6] 林洪生.恶性肿瘤中医诊疗指南:2014年版[M].北京:人民卫生出版社,2014:600-650.
- [7] JAFFE E S. Diagnosis and classification of lymphoma: Impact of technical advances[J]. *Seminars in Hematology*, 2019, 56(1): 30-36.
- [8] 梁民里道,张学敏,欧海云.年龄与血瘀证的关系及实验研究[J]. *福建中医药*,1996,(1):43,46.
- [9] 杨 栋,张培彤.手术、放、化疗对恶性肿瘤患者血瘀证的影响[J]. *辽宁中医杂志*,2015,42(1):16-18.
- [10] 齐瑞丽,张勇丹,王华庆,等.免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗恶性肿瘤的作用机制[J]. *临床肿瘤学杂志*,2020,25(7):664-668.
- [11] 李陈晓,马云飞,李光达,等.恶性肿瘤血液高凝状态的发病机制及中西医治疗进展[J]. *世界中西医结合杂志*,2019,14(11):1619-1623.
- [12] 方汉钦,魏开建.魏开建对肿瘤血瘀证的认识及治疗经验[J]. *中医药临床杂志*,2018,30(2):247-249.
- [13] 马 欢,孟凡艳,张 杰.痰湿与肥胖探析[J]. *辽宁中医药大学学报*,2020,22(6):64-67.
- [14] HOSTER E, DREYLING M, KLAPPER W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2008, 111(2): 558-565.
- [15] HUANG H B, FAN L P, FU D H, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP-like or CHOP-like regimens: An 8-year experience from a single center[J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2020, 9(4): 1442-1452.
- [16] LU J Y, WU Y, LI B, et al. Predictive value of serological factors, maximal standardized uptake value and ratio of Ki67 in patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Oncology Letters*, 2020, 20(4): 47.
- [17] FREEDMAN A, JACOBSEN E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management[J]. *American Journal of Hematology*, 2020, 95(3): 316-327.
- [18] 吴玉娥,朱燕波,邬宁茜,等.我国9省市8448例一般人群饮食习惯与中医体质类型的相关性研究[J]. *中华健康管理学杂志*,2012,(1):64-67.
- [19] 秦大凯.弥漫大B细胞淋巴瘤中医证候要素与预后因素的相关性探究[D].兰州:甘肃中医药大学,2020.
- [20] 李军民,管忠震,沈 梯,等.中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013年版)[J]. *中华血液学杂志*,2013,34(9):816-819.
- [21] CARBONE P P, KAPLAN H S, MUSSHOF K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification[J]. *Cancer Research*, 1971, 31(11): 1860-1861.
- [22] MUSSHOF K. Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl)[J]. *Strahlentherapie*, 1977, 153(4): 218-221.
- [23] 朱逸东,甘欣锦,徐 旻,等.甘欣锦辨治滤泡性淋巴瘤经验[J]. *河南中医*,2020,40(3):379-382.
- [24] 石玉春,林洪生.林洪生中医药配合化疗治疗淋巴瘤经验初探[J]. *北京中医药*,2012,31(3):182-184.

(本文编辑 苏 维)