

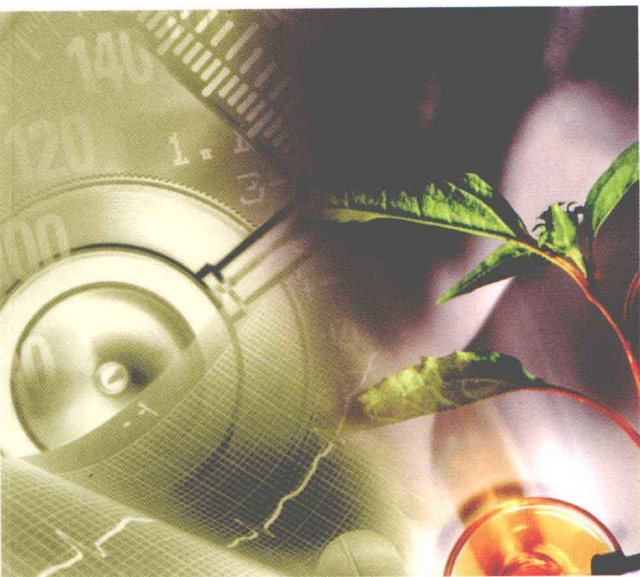
中西医结合研究



系列丛书

中西医结合 10个病种临床诊疗方案优化研究

Research on The Optimization of Clinical Diagnosis and Treatment Program of
Ten Diseases by Integration of Traditional and Western Medicine



刘献祥 总主编
郑健 主编

中西医结合研究系列丛书

中西医结合

10个病种临床诊疗方案研究

常州大学图书馆藏

刘献祥 总主编
郑健 主编

 北京科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中西医结合 10 个病种临床诊疗方案优化研究/郑健主编.
—北京:北京科学技术出版社, 2011. 11
(中西医结合研究系列丛书)

ISBN 978-7-5304-5465-7

I. ①中… II. ①郑… III. ①中西医结合—临床医学
—医学院校—教材 IV. ①R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 200425 号

中西医结合 10 个病种临床诊疗方案优化研究

主 编:郑 健

责任编辑:李金莉

责任校对:黄立辉

封面设计:耕者设计工作室

出 版 人:张敬德

出版发行:北京科学技术出版社

社 址:北京西直门南大街 16 号

邮政编码:100035

电话传真:0086-10-66161951(总编室)

0086-10-66113227(发行部)

0086-10-66161952(发行部传真)

电子信箱:bjkjpress@163.com

网 址:www.bkjpress.com

经 销:新华书店

印 刷:三河国新印装有限公司

开 本:720mm×1020mm 1/16

字 数:330 千

印 张:20.5

版 次:2011 年 11 月第 1 版

印 次:2011 年 11 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5304-5465-7/R·1400

定 价:40.00 元



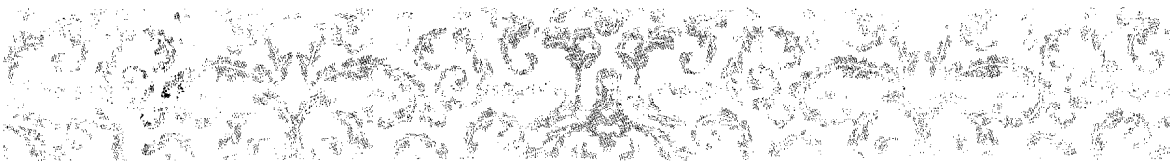
京科版图书,版权所有,侵权必究。

京科版图书,印装差错,负责退换。

2005年7月3日福建中西医结合研究院的成立,标志着福建的中西医结合研究有了一个新平台,福建中医药大学中西医结合研究也上了一个新台阶。特别是聘请了我国中西医结合的奠基人之一、中国科学院院士陈可冀教授担任福建中西医结合研究院院长,使研究院的发展思路更加清晰,研究目标更加明确,在相关研究领域取得较快发展。相继中西医结合老年性疾病重点实验室成为福建省重点实验室,中西医结合临床成为国家中医药管理局重点学科,中西医临床医学成为国家特色专业,中西医结合一级学科博士点获得国务院学位委员会批准。

中西医结合学科是我校的传统优势学科,通过长期的教学、科研和临床实践,在中西医结合人才培养、科学研究、临床诊疗等方面积累了丰富的经验。特别是研究院成立以来,在陈可冀院士、杜建教授的带领下,保持优势的同时不断创新,在全国中西医结合领域产生了一定的影响。今天,我们重新梳理和研究中西医结合发展史、学科建设、人才培养、临床科研思路与方法等,并对我校中西医结合临床治疗具有特色和优势的10个病种(肝癌、结肠癌、慢性肾小球肾炎、肾病综合征、糖尿病、脂肪肝、血管性痴呆、帕金森病、骨性关节炎、骨质疏松症)进行全方位的探索,希望为中西医结合工作者提供一些可供参考的资料,于是成就了这一套共8本的《中西医结合研究系列丛书》。

该丛书包括肖林榕研究员主编的《中西医结合发展史研究》,林燕萍教授主编的《中西医结合学科建设研究》,杨敏研究员、施红教授主编的《中西医结合人才培养研究》,郑国华博士主编的《中西医结合临床研究思路与方法》,吴锦忠教授主编的《中西医结合10个病种天然药物研究》,郑健教授主编的《中西医结合10个病种临床诊疗方案优化研究》,蔡晶教授主编的《中西医结合10个病种病证结合研究》,苏友新教授主编的《中西医结合10个病种临床康复治疗研究》。这是我们在中西医结合研究领域的一次跋涉,其



间遇到了很多问题和困难,虽经多方努力,每每请教中西医结合研究领域的各方专家,但终因我们的学术和临床水平有限,差错和失误在所难免,恳请读者多提宝贵意见,以助我们不断完善。

丛书编写和出版过程中,得到学校领导的高度重视,陈立典校长亲临指导,给予了方方面面的关心和支持;各分册的主编和编委们利用业余时间,不辞辛苦,认真编撰;北京科学技术出版社的编辑也为本书编辑出版付出了心血。在丛书出版之际,谨向他们致以深切的谢意。

福建中医药大学 刘献祥

2011年8月

第一章 肝 癌	1
第一节 发病机制研究	2
第二节 临床诊断思路	7
第三节 治疗方法研究	14
第四节 临床路径研究	18
第五节 临床疗效评价	23
第六节 研究发展思路	24
第二章 结肠癌	27
第一节 发病机制研究	28
第二节 临床诊断思路	30
第三节 治疗方法研究	36
第四节 临床路径研究	41
第五节 临床疗效评价	46
第六节 研究发展思路	46
第三章 肾病综合征	51
第一节 发病机制研究	52
第二节 临床诊断思路	54
第三节 治疗方法研究	60
第四节 临床路径研究	72
第五节 临床疗效评价	83
第六节 研究发展思路	84



第四章 慢性肾小球肾炎 89

第一节	发病机制研究	90
第二节	临床诊断思路	94
第三节	治疗方法研究	100
第四节	临床路径研究	108
第五节	临床疗效评价	115
第六节	研究发展思路	116

第五章 糖尿病 127

第一节	发病机制研究	128
第二节	临床诊断思路	131
第三节	治疗方法研究	135
第四节	临床路径研究	140
第五节	研究发展思路	147

第六章 脂肪肝 151

第一节	发病机制研究	153
第二节	临床诊断思路	157
第三节	治疗方法研究	164
第四节	临床路径研究	171
第五节	临床疗效评价	180
第六节	研究发展思路	181

第七章 血管性痴呆 185

第一节	发病机制研究	186
第二节	临床诊断思路	190

第三节	治疗方法研究	195
第四节	临床路径研究	200
第五节	研究发展思路	204

第八章 帕金森病 213

第一节	发病机制研究	214
第二节	临床诊断思路	216
第三节	治疗方法研究	221
第四节	临床路径研究	226
第五节	临床疗效评价	229
第六节	研究发展思路	230

第九章 骨性关节炎 237

第一节	发病机制研究	238
第二节	临床诊断思路	244
第三节	治疗方法研究	250
第四节	临床路径研究	257
第五节	临床疗效评价	266
第六节	研究发展思路	266

第十章 骨质疏松症 271

第一节	发病机制研究	272
第二节	临床诊断思路	276
第三节	治疗方法研究	284
第四节	中医临床路径研究	301
第五节	研究发展思路	303

肝 癌

原发性肝癌(HCC)是指肝细胞或肝内胆管细胞发生癌肿。临床上以肝细胞性肝癌最多见,是我国常见的恶性肿瘤之一,对我国人民健康造成极大危害。从世界范围来看,不同地区肝癌的病因不尽相同。资料表明,和肝癌发病相关的主要危险因素为病毒性肝炎(主要为乙型和丙型)、黄曲霉毒素、饮用水污染以及过量饮酒等。自甲胎蛋白(AFP)临床应用以来,肝癌的诊断水平已经有了明显的提高。近20年来,加之影像医学的发展,肝癌的诊断已经日臻完善。绝大多数肝癌的治疗目前仍以手术切除为首选。对于不能手术切除的病例可做介入治疗、放射治疗等。近年来局部消融治疗、生物免疫治疗、中医中药治疗等治疗方法,对于部分病例亦有较好的疗效。

中医认为本病多属于“肝积”、“脾积”、“癥积”、“黄疸”、“臌胀”证范畴,其发生是由于人体脏腑功能失调,引起阴阳不和,脏腑内虚,加之外感六淫邪毒,邪凝毒聚,情志抑郁,肝失疏泄,致气滞血瘀;或饮食失调,损伤脾胃,运化失司,湿浊内生,痰结湿聚,热毒内蕴,“蓄毒”内生,阻滞肝胆,经络瘀,气滞血瘀,甚则耗伤肝肾之阴,致气阴两虚,病情加重。临床多表现为邪盛正虚。治疗原则是早期正气尚存时,以清热解毒、行血、软坚散结为主,佐以扶正培本;后期正气虚衰时,以扶正为主,治以健脾补肾,滋养肝肾,益气养血,佐以解毒散结。



第一节 发病机制研究

一、中医病因病机研究

(一) 病因

《医宗必读·积聚篇》指出“积之成也,正气不足,而后邪气踞之”,说明正气虚弱,邪气乘袭,蕴结于肝,形成痞块,乃致肝癌。故中医认为肝癌的发生与感受湿热邪毒或长期饮食不节、嗜酒过度以及七情内伤等引起机体阴阳失衡有关。感受邪毒、饮食损伤、脾气虚弱和肝气抑郁是肝癌的主要病因,而正气亏虚和脏腑失调则是发病的内因。

(二) 病机

肝癌病位在肝脏,中医脏腑学说认为肝脏为刚脏,主疏泄、喜条达、恶抑郁,肝藏血,其生理特点为体阴用阳。肝癌的病机为脾气虚弱、肝郁气滞、疏泄无权、肝郁化火。肝癌病变于肝脏,病机则与脾、肾关系最为密切。其致病因素主要有:情志不舒、喜怒失常、忧愁和暴怒等情绪变化,导致气机不畅,血行受阻,日积月累而见脏腑功能失调,抵抗力减弱;营养不良,饮食不节,寒温不时,嗜酒过度或邪毒外侵等因素可诱发;由于湿热等六淫之邪留滞经脉,聚于脏腑,致使气滞血瘀,或气血失调,或肝肾阴虚,日久而成。正气虚弱是肝癌发生的重要因素,正虚由于程度和阶段不同,可能有显露和隐蔽的两种情况存在,再加上外感六淫疫疠(如乙肝和肝寄生虫),饮食失调(如黄曲霉素、酒精性肝病和营养不良),七情内伤(如精神创伤),脏腑虚损(主要可能是脾虚),气血失和等因素而致病。

二、现代医学发病机制研究

(一) 病因

原发性肝细胞癌(HCC)的病因和发病机制尚未确定,可能与多种因素的综合作用有关,其中以病毒感染最为可能,但任何肝硬化的病因都可伴发HCC。近年来研究着重于乙型、丙型肝炎病毒、黄曲霉毒素和其他化学致癌物质。肝癌常发生于肝硬化的发病基础上,据报道,60%~80%的HCC患者合并有肝硬化。在欧美低发区,HCC患者大多数都有长期肝硬化的背景。在非洲和东南亚等高发区,虽然有人报道伴有肝硬化的HCC相对少见,但在

日本,有半数 HCC 患者伴有肝硬化。HCC 特别与乙型肝炎、丙型肝炎的大结节性肝硬化关系最为密切。且与肝硬化再生结节间纤维结缔组织束的宽细有关,HCC 易发生于再生结节大而纤维结缔组织束细的肝硬化者。化学致癌物质的动物实验研究显示,再生结节是肝细胞向癌肿转变的促进因子。酒精性肝硬化多属小结节性,在戒酒后小结节渐转变为大结节,癌变率亦随着提高,支持了上述论点。其他原因所致的肝硬化,如原发性胆汁性肝硬化、抗胰蛋白酶缺乏症、肝豆状核变性及自身免疫性慢性活动性肝炎,均可并发 HCC。

1. 乙型肝炎病毒 原发性肝癌患者中约有 1/3 曾有慢性肝炎史。流行病学调查发现 HCC 地区人群 HbsAg 阳性率较低发区为高,而 HCC 患者血清 HbsAg 及其他乙肝病毒标志物的阳性率高达 90%,显著高于健康人群;HCC 发生率与 HBV 携带状态的流行病之间存在着正相关关系,而且还存在着与地理位置的密切关系。

2. 丙型肝炎病毒(HCV) 自 1989 年开始,HCV 与 HCC 之间的关系开始得到重视。随着非 HBV 相关 HCC 病例的增多,慢性非甲非乙型肝炎(NANB)的致癌作用已被证实。据信非甲非乙型肝炎患者中 90% 以上为 HCV 感染。在 HCC 中,抗 HCV 阳性率最高的是欧洲南部和日本,其次是希腊、澳大利亚、瑞士、沙特阿拉伯王国和中国台湾,最低的是美国、非洲、印度和远东的其他国家。HCV 由于其基因的高复制率和很低或缺乏校正能力,使得 HCV 逃逸宿主的免疫防卫,易转为慢性持续感染,很少有自限性。HCV 所致的慢性活动性肝炎能引起持续的肝细胞变性和坏死,为其致癌的机制之一,而这种致癌并非 HCV 直接转化肝细胞作用,很可能是在生长和分化中起间接作用,如活化生长因子、激活癌基因或 DNA 结合蛋白的作用。抗 HCV 阳性的肝癌患者,其肝组织中多数能检出 HCV 序列,支持了 HCV 感染参与肝脏发生变性机制的假说。

3. 黄曲霉毒素(aflatoxin, AFT) AFT 产生于黄曲霉菌,为一群毒素,根据显示不同的荧光可分为黄曲霉素 B(AFB)和黄曲霉素 G(AFG),前者又分为 AFB-1、AFB-2,后者分为 AFG-1 和 AFG-2。其中以 AFB-I 的肝毒性最强,与 HCC 的关系也最密切,在狨猴、大鼠、小白鼠及鸭均可致 HCC,但在人类还没有直接致癌的证据。非洲、东南亚地区均存在 AFT 污染越重,HCC 发病率越高的关系。我国启东、扶绥和崇明是三大 HCC 高发区,霉变的玉米、花生、麦类、棉子、大米中的 AFT 含量高,是这些地区的一种致癌因素。AFT 在 HCC 的发病中是属原发抑制还是促发作用尚不清楚。在格陵兰岛地区,HbsAg 携带率高,而 AFT 含量低,HCC 的发生率亦低。用多元分析评价 AFT 和

HbsAg 对 HCC 发生率的联合作用揭示,HCC 的地理变异中起最主要作用的因素是 AFT。在菲律宾所做的研究表明在轻接触组和重接触组中,既有 AFT 摄入因素,又有饮酒因素,二者协同作用,认为饮酒能增加 AFT 的致 HCC 作用。

4. 肝寄生虫病 与 HCC 之间的关系迄今尚未被确认。华支睾吸虫感染被认为是胆管细胞性肝癌的病因之一。泰国报道,华支睾吸虫感染者有 11% 发生 HCC,说明肝吸虫病与 HCC 有一定相关性。但血吸虫病与 HCC 之间的关系尚未确定,多数学者认为两者并无因果关系。

5. 口服避孕药和雄激素 1971 年首次报道口服避孕药引起肝脏腺瘤。在亚美尼亚地区、美国及我国的实验研究中,给仓鼠皮下植入己烯雌酚小丸,几个月内发生 HCC,如同时投予雌激素拮抗剂三苯氧胺,则完全可预防 HCC 的发生,表明雌激素参与 HCC 的发生。

6. 乙醇 在西方国家,饮酒是慢性肝病病因中最主要的因素,但回顾性病理解剖研究、前瞻性的临床与流行病学研究表明乙醇和 HCC 尚无直接关系,充其量只是一种共致癌物。乙醇可增强 HBV、亚硝胺诱发 HCC 的作用,其促癌的机制未明。一些报道认为乙醇能影响维生素 A 的代谢以及细胞色素 P-450 活性,从而加速致癌物的生物转化作用。

7. 环境因素 江苏启东饮用沟塘水者 HCC 发病率为 $(60 \sim 101)/10$ 万,饮用井水者仅 $(0 \sim 10)/10$ 万,饮用沟水者相对危险度增大。近年来,改善水质后已使该地区 HCC 发生率下降,其内在因素尚未完全明了。流行区水源中铜、锌含量较高,钼含量偏低。HCC 患者体内铜含量与水源中的变化一致,这些微量元素的改变在 HCC 病因学中可得到一些启发;另外发现缺硒是 HCC 的发生和发展过程中的一个条件因子,此外欧洲的资料表明摄入过多的铁,可引起 HCC。

8. 遗传因素 在 HCC 高发区有时出现家族聚集现象,尤以共同生活并有血缘关系者的 HCC 罹患率高,提示遗传因素也是必须考虑的。

9. 其他致癌物质 亚硝胺喂饲狒狒及猴子后可发生单结节肝癌,HBV、亚硝胺并存可引起多灶性、多结节肝癌。奶油黄(二甲基偶氮苯)、六氯苯、苯并芘、多氯联苯、三氯甲烷、二溴乙烷等物质均已证实具有致癌性。

10. 癌前期病变 肝细胞不典型增生、腺瘤样增生、肝硬化被认为是肝癌的癌前期病变,它们均容易发展为肝癌。

(二) 分子生物学的发病机制研究

1. 肝炎病毒感染与肝细胞癌 乙型肝炎病毒感染是肝癌病因学的主要因素。近年来,人们发现了 HBV 基因编码 17kD 的多功能蛋白,命名为 X 蛋白,也称 HbsAg,是病毒基因组转录所必需的,能影响 HCC 形成和发展的多

个环节,与慢性 HBV 感染者发展为肝癌密切相关。

2. 肝细胞增殖与肝癌发生 肝癌发生与肝细胞的增殖调节失控有关,肝细胞增殖活性的持续升高是导致肝脏损害并最终发生肝癌的重要因素之一。对肝癌发生不同时期肝细胞增殖和凋亡进行研究,发现在肝癌形成的各个阶段,凋亡和增殖均有不同程度的增加,但其增加程度不同,细胞的增殖速度高于凋亡速度,细胞数量净增加、增殖和凋亡的平衡被打破,最终导致肝癌的发生。在肝硬化和慢性肝炎等肝脏疾病中,肝脏损伤后伴有持续的肝细胞增殖,细胞增殖导致的 DNA 突变得以保留,并迅速克隆性扩张,最后导致肝癌的发生。

3. 细胞凋亡 肝细胞癌细胞凋亡(apoptosis)又称细胞程序性死亡,是在细胞内和细胞外因子的严格控制下,经过多种途径的信号传递,导致体细胞产生一系列形态和生物化学方面的改变而引起的细胞凋亡。HCC 的发生具有多因素和多阶段的特点,其中凋亡机制失活是其重要的发病机制。

①参与肝癌凋亡信号传导系统:肝细胞凋亡信号传导途径与已发现的介导细胞凋亡的受体家族基本相同,属于肿瘤坏死因子(TNF)受体家族。

②参与调控肝细胞凋亡的基因:细胞凋亡的相关调控基因包括促细胞凋亡的基因和抑制细胞凋亡的基因两大类。凋亡促进基因包括野生型 p53 基因、ICE、TGFB、Fas、C-myc、Ced-3、Ced-4、Bax 等,凋亡抑制基因包括 bcl-2、Rb、ced-9、突变型 p53 等。野生型 p53 是一种抑癌基因,具有转录激活、诱导细胞凋亡和调节细胞周期等功能,可使 DNA 损伤的细胞发生凋亡。bcl-2 基因是从滤过性淋巴瘤瘤中分离出来的,作为细胞凋亡的一个潜在抑制剂,调节细胞的死亡,使活下来的细胞有机会发生基因突变,致使 C-myc 原癌基因等激活,产生恶性细胞克隆,有资料表明,bcl-2 是通过对抗氧化剂的作用而阻止细胞凋亡。癌基因 C-myc 是调控细胞周期的主要基因,C-myc 基因对细胞凋亡具有双向调节作用。

4. 癌基因和抑癌基因 肝细胞癌中目前已经发现与人类肝癌的发生有关的基因有:N-ras、C-fms、p53、C-myc、IGF-Ⅱ、IGF-Ⅱ R、p16、p21、DCC、nm-23、c-erb-2、TGF- α 、CSF-IR、raf 等,癌基因和抑癌基因的突变是肝癌发生的分子基础,肝癌不仅仅是单基因表达,而是多个基因共同表达,癌症的发生是癌基因协同作用的结果,肝细胞的癌变是一个多基因参与的多阶段过程。

①N-ras(转化基因):N-ras 是肝癌中最早发现的转化基因,其产物为相对分子质量 21 的内膜结合蛋白,具有酶结合活性,N-ras 基因的点突变可降低 p21-GTI 的活性,使其水解 GTP 的速率大大降低,ras 蛋白维持活化状态不断激活靶分子,引起信号转导的持续流动,导致细胞不断增殖,最终使细胞发

生癌变。②C-myc: C-myc 是核癌基因, 当其与 N-ras 基因协同作用时, 能导致细胞恶性转化。实验发现, 从早期异常增殖牛小肝细胞和嗜碱性肝细胞增生灶, 直到增生结节和肿瘤均有 C-myc 和 N-ras 的过度表达, 且两者随着病变的进展呈现表达增加趋势, 表明 C-myc、N-ras 的活化与大量肝细胞癌变有关, 并直接参与诱导癌前病变的形成。③IGF-2 (生长因子基因): 基因产物为机体生长发育的主要调节多肽, 能促进细胞的增殖和分化, 是肝癌细胞维持自身生长的自分泌生长因子之一, IGF-2 与肝癌前期肝细胞异常增殖分化有关, 可作为肝细胞异常状态的标志, 它的过度表达在肝癌癌前病变的形成及促进癌前病变向肝癌的发展过程中, 起非常关键的作用。④p53 (抑癌基因): p53 基因是迄今发现的与人类肿瘤相关性最高的基因, p53 基因突变也是人类肿瘤最常见的基因突变。p53 基因特定突变的功能意义、p53 基因与 p33 基因的协同作用、p53 基因与 mdm2 的关系和 p53 蛋白的激活等方面得到了不断的深入研究。⑤MXR7: MXR7 基因是至今发现的在肝癌中敏感性和特异性均较好的生物学标志物, 其与肝癌发展的关系十分密切。

5. 肿瘤相关抗原与肝细胞癌瘤抗原 可分为肿瘤特异性抗原和肿瘤相关抗原, 但目前的肿瘤抗原主要是肿瘤相关抗原。

(1) 甲胎蛋白 (α-fetoprotein, AFP): AFP 是哺乳动物胚胎期由肝及卵黄囊合成的胚胎性血清蛋白, 成年主要来源于内胚层恶性肿瘤。Bei 等通过蛋白质印迹法及免疫沉淀法观察 HCC 患者血清 AFP 抗体, 发现其对自身的 AFP 不应答, 但对变性及去糖基化的自身 AFP 抗体反应强烈, 推测这些变性或去糖基化的 AFP 可能为天然 AFP 的隐匿性抗原决定部位, 这表位多肽完全可以避开机体对自身抗原的免疫耐受而激活特异性 CTL, 达到杀伤 HCC 的目的。

(2) 乙肝病毒表面抗原 (HbsAg): HbsAg 是乙型肝炎病毒包膜蛋白中的主要蛋白, 血液 HbsAg 阳性者比 HbsAg 阴性者的肝癌发病率高 100 倍, 在某种意义上, 可称之为肝癌的“肿瘤相关抗原”。

(3) 生长因子与肝细胞癌

1) 肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF): 肝细胞生长因子是目前已知最强烈的肝细胞增殖刺激因子, HGF 可由肝外组织 (主要是肺、肾) 产生, 在肝脏则由间质细胞分泌, 肝实质细胞不产生 HGF, 因此 HGF 可通过内分泌和旁分泌两种方式对肝增殖进行调控。

2) 表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF): EGF 是一种能刺激上皮细胞和其他类型细胞生长的多肽, 与其细胞膜上的受体 (EGFR) 结合后, 使胞体的酪氨酸部分磷酸化, EGF 有明显促进肝细胞的 DNA 合成的作用。

3) 血管内皮生长因子(VEGF): VEGF是具有强大的刺激血管生成能力的一种生长因子,它通过旁分泌和自分泌的方式而发挥作用。检测 HCC 患者血清 VEGF 的含量,发现有高水平的表达,而 VEGF 的基因含量却没有明显改变。因此 VEGF 水平升高主要是 mRNA VEGF 的转录水平的升高。正是由于 HCC 患者 VEGF 有高水平的表达,才使 HCC 有了浸润、扩散和转移的基础。

4) 转化生长因子(transforming growth factor, TGF): TGF 是指具有刺激细胞从贴壁依赖性生长转变为贴壁非依赖性生长的一类具有转化作用的生长因子。可与 EGF 竞争结合到共同的细胞表面受体 EGFR,可促进癌细胞的生长,对许多正常细胞具有转化作用。

5) 胰岛素样生长因子(IGF): 胰岛素样生长因子是一种多肽,在肝脏和其他不同组织产生,具有胰岛素样作用和促进生长的活性,它包括 IGF-1 和 IGF-2 两种,其中 IGF-2 与肝癌的关系更为密切,伴有肝炎病毒感染和肝硬化的癌患者中其受体杂合性丢失及等位基因的突变,均易导致肝癌发生。肝细胞癌是临床最常见的恶性肿瘤之一,在高危人群中,早期监测和发现肝癌,可赢得手术治疗的时间,提高生存率。在肝细胞癌变过程中,某些癌变相关的基因表达异常,合成分泌一些微量蛋白进入外周血,但大部分在正常肝细胞中难以检测到。临床上现有肝癌标志物众多,这些标志物的进一步研究有助于肝癌早期诊断、治疗及监测复发或转移。

西医对原发性肝癌的认识,无论作用机制还是临床治疗方面都有了很深的研究。中医则有抑制肿瘤的生长,改善患者症状,提高生存质量与延长生存期的作用。肝癌治疗是一个综合治疗的过程,随着肝癌的手术治疗与介入治疗的不断完善,其疗效也在不断提高。中药辨证论治治疗肝癌主要体现在对手术后的预防、复发、转移,介入治疗的减毒增效与晚期肝癌的合理调理方面。而从根治肝癌的角度考虑,由于早期肝癌手术后的复发转移率比较高,手术后的抗复发转移应该是中医着重研究的内容。

第二节 临床诊断思路

一、临床表现

(一) 症状

肝癌的常见症状有肝区痛、腹部包块、纳差、乏力、消瘦、不明原因发热、

腹泻、右肩酸痛、出血倾向等。

1. 肝区痛 多为肝癌的首发症状。可因肿瘤迅速增大使肝包膜张力增加、肝癌侵犯包膜或癌结节破裂出血等所致。多位于剑突下或右肋部,呈间歇性或持续性钝痛或刺痛,呼吸加重或表现为急腹痛。若肿瘤位于肝右叶膈顶部,则疼痛常可放射至右肩或右背部;如位于肝左叶,则较早出现中上腹胀痛,偶可出现左季胁痛或背部疼痛;如癌肿瘤位于肝实质深部,一般很少有疼痛。

2. 消化道症状 常见有纳差、恶心、腹胀及腹泻等,以纳差和腹胀最常见。常与肿瘤压迫或累及胃、肝导致功能损害等有关,腹胀多与肿瘤巨大、胃肠胀气或腹水有关。腹泻常系门静脉或肝静脉癌栓形成,导致门脉高压、大量腹水和肠功能紊乱,引起机体抵抗力降低,并发肠道感染等因素所致。

3. 乏力、消瘦 常是晚期肝癌的主要临床表现,严重者可出现恶病质。

4. 发热 多因肿瘤坏死、合并感染及肿瘤代谢产物或肿瘤坏死因子等细胞因子引起,热型不规则,多不伴寒战,体温在 $37.5 \sim 38^{\circ}\text{C}$ 左右,少数可达 39°C 。

5. 出血倾向 常有鼻出血、牙龈出血、皮下瘀斑等。

(二) 伴癌综合征

癌肿瘤本身代谢异常或癌组织对机体发生各种影响引起的内分泌或代谢方面的综合征,有别于肿瘤的局部作用或转移的表现,称为伴癌综合征(paraneoplasia syndrome),可为首发症状。HCC 伴癌综合征主要表现在代谢、内分泌及血液系统等方面,常见的有红细胞增多症、低血糖、高血钙、性征改变,其他如类癌综合征、肥大性骨关节病、甲状腺功能亢进、皮肤卟啉病等。

(三) 体征

肝癌的体征取决于患者就诊时病期的早晚,早期肝癌常只有肝脏轻度肿大。常见的体征有肝区肿块、肝大伴或不伴结节、黄疸、腹水、脾大、下肢水肿以及其他肝硬化表现(肝掌、蜘蛛痣、腹壁静脉曲张)等。

二、辅助检查

(一) 肝癌肿瘤标志物

其中以甲胎蛋白(AFP)为代表,其特异性、敏感性均有很好的价值,对肝癌诊断具有重要的价值。HCC 肿瘤标志物很多,大体可分为:①特异性较高者,有 AFP、 γ -GT 及其同工酶 II、碱性磷酸酶同工酶、 γ -羧基凝血酶原、a-L 岩藻糖酶;②非肝脏特异,但对消化道癌有诊断价值的,有酸性异铁蛋白、醛缩

酶 A、谷胱甘肽-S 转换酶 B、糖链抗原 CA199、CA125、CA50,制酸性蛋白、 α_1 抗胰蛋白酶、癌胚抗原等。

(二) 其他实验室检查

乙肝及丙肝病原学、肝功能、凝血酶原时间、血脂检查等对肝癌的诊断有参考意义。

(三) 影像学检查

1. B 超检查 超声作为一种简便、无创伤、可反复的检查手段,对 HCC 这一局灶性病变具有很大的诊断价值。一般可列为首选。

2. CT 扫描 CT 扫描与超声扫描同为无创性检查方法,其图像清晰、分辨率高,可显示肝癌全貌和邻近组织的侵犯情况。注射造影剂(增强扫描)可增强组织对比度,更能提高检出率。

3. 磁共振成像(MRI) 磁共振成像对 HCC 有诊断价值,与 CT 相仿,可显示肿瘤内部结构,发现子瘤及瘤栓。

4. 肝动脉造影 肝动脉造影是目前最敏感的 HCC 影像诊断方法,检查成功率可达 90% 以上,诊断准确率可达 88% ~ 93%。

5. 数字减影肝动脉造影(DSA) 通过电子计算机进行一系列图像数据处理,将影响清晰度的脊柱、肋骨等阴影减除,使图像对比增强,对小肝癌可清楚显示肿瘤血管及肿瘤染色,进一步提高诊断的敏感性和准确性。

6. 放射性核素肝扫描 放射性核素肝扫描可发现病变的位置、大小和形态,并能根据肝内放射性核素的浓度了解肝功能。核素扫描诊断的特点是方法简单,无创伤。

7. 超声引导下细针穿刺细胞学检查 传统的确诊方法是肝脏穿刺活体组织病理学检查。但盲目穿刺检查对肝癌的确诊率仅为 19.3% ~ 62.7%,因未穿刺到病灶或癌结节内而出现假阴性。

三、诊断标准

2001 年中国抗癌专业协会正式修订了“原发性肝癌的临床诊断标准”:

①AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$,能排除活动性肝病、妊娠、生殖系胚胎源性肿瘤及转移性肝癌,并能触及坚硬及有肿块的肝脏或影像学检查具有肝癌特征的占位性病变者。②AFP $< 400 \mu\text{g/L}$,两种影像学检查证实有肝癌特征性占位性病变或有 2 种肝癌标志物(甲胎蛋白异质体、异常凝血酶原时间、 γ -谷氨酰转肽酶同工酶 II 及 α -L 岩藻糖苷酶等)阳性及 1 种影像学检查发现有肝癌特征性占位性病变者。③有肝癌的临床表现并有肯定的肝外转移灶(包括肉眼可见的血性腹水或在其中发现细胞)并能排除转移性肝癌者。