

湖北地区骨肉瘤患者中医证型与临床病理学的相关性分析

浦飞飞¹ 陈凤霞² 冯晶¹ 张志才³ 马陈⁴ 张海明⁵ 夏平^{1△}

[摘要] 目的:分析湖北地区骨肉瘤患者中医证型与临床病理学的相关性,为骨肉瘤辨证论治提供理论依据。方法:统计 113 例骨肉瘤患者临床资料,分析其中医证型分布及其与病理类型和病理分期之间的相关性。结果:毒热炽盛证在不同的病理类型中均位于证型首位,其次为肝肾亏虚证和气滞血瘀证。Ⅱ A 期主要以气滞血瘀证为主,Ⅱ B 期和Ⅲ A 期以毒热炽盛证为主,Ⅲ B 期以肝肾亏虚证和气血不足证为主。结论:湖北地区骨肉瘤患者中医证型与骨肉瘤病理类型和病理分期中,骨肉瘤早期主要为气滞血瘀证和毒热炽盛证,晚期主要为肝肾亏虚证和气血不足证。

[关键词] 骨肉瘤;中医;证型;病理

[中图分类号] R738.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2019)09-0042-04

Correlation between TCM Syndromes and Clinical Pathology of Osteosarcoma

PU Feifei¹ CHEN Fengxia² FENG Jing¹ ZHANG Zhicai³ MA Chen⁴
ZHANG Haiming⁵ XIA Ping^{1△}

¹Department of Orthopedics, Wuhan Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, China;

²Department of Medical Oncology, General Hospital of The Yangtze River Shipping, Wuhan 430015, China;

³Department of Orthopedics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China;

⁴Department of Integrated TCM & Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China;

⁵Department of Oncology of Integrated TCM & Western Medicine, Wuhan Central Hospital, Wuhan 430014, China.

Abstract Objective: To study the correlation between TCM syndromes and clinicopathology of osteosarcoma patients, and to provide theoretical basis for the treatment of osteosarcoma based on syndrome differentiation. **Methods:** Clinical data of 113 patients with osteosarcoma were analyzed to analyze the distribution of TCM syndromes and their correlation with pathological types and stages. **Results:** In different pathological types, the incandescent syndrome of toxic heat was at the first place, followed by the deficiency of liver and kidney and qi stagnation and blood stasis. Phase Ⅱ A is mainly characterized by qi stagnation and blood stasis syndrome, phase Ⅱ B and Ⅲ A are mainly characterized by toxic heat incandescence syndrome, and phase Ⅲ B is mainly characterized by liver and kidney deficiency syndrome and qi and blood deficiency syndrome. **Conclusion:** There is a certain correlation between TCM syndromes and pathological types and stages of osteosarcoma in patients with osteosarcoma. In the early stage, osteo-

sarcoma is mainly characterized by qi stagnation and blood stasis syndrome and toxic heat incandescence syndrome, while in the late stage, it is mainly characterized by liver and kidney deficiency syndrome and qi and blood deficiency syndrome.

Keywords: osteosarcoma; traditional Chinese medicine; syndrome type; pathological

基金项目:武汉市卫生和计划生育委员会医学科科研项目
(WZ18Q05)

武汉市中西医结合医院院内课题(2017Y01)

2019 年国家自然科学基金项目(81904231)

¹ 武汉市中西医结合医院骨科(武汉, 430022)

² 长江航运总医院肿瘤科

³ 华中科技大学同济医学院附属协和医院骨科

⁴ 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科

⁵ 武汉市中心医院中西医结合肿瘤科

△通信作者 E-mail: xiapingfm@126.com

骨肉瘤是起源于间叶组织的恶性骨肿瘤,多为原发性,也可继发于其他骨肿瘤或肿瘤样病变、骨感染、骨肿瘤放射治疗后。骨肉瘤的发病率约为每年每 10 万人中 0.11~0.28 人,约占全部恶性肿瘤的 1%,但

因其好发于青壮年,严重影响了患者的身心健康^[1,2]。新辅助化疗联合正确的手术方案使得其 5 年无病生存率提高至 56%~60%,最高可达到 80%^[3]。研究表明骨肉瘤的早期诊断和风险因素筛查对预后有重大意义^[4,5]。中医在骨肉瘤的治疗中发挥重要作用,准确辨证是正确论治的前提。已有研究者基于中医理论对骨肉瘤患者进行辨证论治,然而,这些研究存在一定的遗传易感性、地域性和病理类型差异等局限^[6-9],当前仍缺乏湖北地区骨肉瘤中医证型与临床病理学的相关性研究。因此,本研究旨在通过收集骨肉瘤患者的临床资料,回顾性分析骨肉瘤中医证型及其与临床病理学的相关性,为骨肉瘤的辨证论治提供参考。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

本研究自行设计骨肉瘤患者的中医症候调查表,采用回顾性分析的方法,收集 2014 年 7 月至 2019 年 3 月在武汉市中西医结合医院、长江航运总医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院和武汉市中心医院门诊及住院的骨肉瘤患者病例进行回顾性调研,详细记录各项资料,填写病例调查表。

1.2 诊断标准

骨肉瘤诊断标准参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》相关内容。1)多见于 10~20 岁的青少年,好发于四肢长骨的干骺端,膝关节周围最为常见;2)肿瘤生长迅速,伴有剧烈疼痛,多为持续性疼痛,夜间尤为明显,局部皮温增高,伴有静脉怒张,可发生病理性骨折;3)有全身毒性反应,食欲欠佳,体质量减轻,贫血面容,血沉增快,碱性磷酸酶增高,可伴有肺转移或其他部位转移,晚期表现为恶病质;4)根据临床表现,结合影像学检查和病理检查明确诊断。

1.3 纳入标准

1)符合上述诊断标准;2)患者病历资料完整;3)经病理医师明确诊断为骨肉瘤。

1.4 排除标准

1)不符合上述诊断标准;2)患者病历资料或随访不完整;3)合并其他系统疾病;4)未经实验室检查或病理检查明确诊断。

1.5 中医辨证标准

目前国内尚缺乏针对骨肉瘤的权威辨证诊断标准,故本研究辨证分型主要参照《中华人民共和国国家标准—中医临床诊疗术语证候部分》以及《中医骨病学》、《中医骨关节疾病学》中的部分相关证型标准,结合骨肉瘤的中医临床诊治特点,需具备主症 2 项,次症 2 项或者主症 1 项,次症 3 项。

1.5.1 气滞血瘀证 主症:肢体疼痛,肿块坚硬,痛有定处,心烦易怒,情绪抑郁。

次症:面色晦暗,肌肤甲错,胸胁刺痛,脘腹胀痛,大便干,小便涩,舌紫有瘀斑,脉沉弦。

1.5.2 毒热炽盛证 主症:局部肢体红肿,灼热压痛,烦躁不安,发热头痛。

次症:口干舌燥,牙龈肿痛,大便干结,小便黄赤,舌苔黄,脉弦数。

1.5.3 肝肾亏虚证 主症:肢体肿物绵绵作痛,肢体乏力,头晕目眩,耳鸣腰酸。

次症:腰膝冷痛,小便清长,夜尿多,舌红,苔少,脉细数。

1.5.4 气血不足证 主症:面色淡白,心悸气短,腰腿酸软,头晕眼花,视物模糊。

次症:心悸,失眠,多梦,舌淡,苔少,脉沉细或细弱。

1.6 方法

对于符合纳入标准的 113 例骨肉瘤患者,根据中医症候调查表,收集病历资料,调查记录相关信息。采用美国骨骼肌肉系统肿瘤协会提出的外科分期系统,根据组织学分级、侵袭和是否存在区域或远处转移进行外科分期。骨肉瘤常见的分期类型:Ⅱ A,骨内,未转移;Ⅱ B,已累及骨外软组织,未转移;Ⅲ A,骨内,已有区域或远处转移;Ⅲ B,已累及骨外软组织,已有区域或远处转移。并分析骨肉瘤中医证型与骨肉瘤临床病理学的相关性。

1.7 统计学方法

采用 Epidata3.1 软件建立数据库,双盲录入全部数据,核对并检查以保证数据录入无误,采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 一般资料

纳入研究的患者共 113 例:男 62 例,女 51 例;年龄 6~62 岁,中位数年龄 14 岁;病程 1~16 个月,中位数病程 5 个月。病灶部位:股骨 56 例(49.56%),胫骨 31 例(27.43%),腓骨 6 例(5.31%),肱骨 8 例(7.08%),桡骨 3 例(2.66%),骨盆 7 例(6.19%),脊柱 2 例(1.77%)。

2.2 病理类型

普通型骨肉瘤 72 例(63.72%),血管扩张型骨肉瘤 13 例(11.50%),小圆细胞型骨肉瘤 9 例(7.96%),低级别中心型骨肉瘤 7 例(6.19%),骨旁型骨肉瘤 4 例(3.54%),骨膜型骨肉瘤 3 例(2.65%),继发型骨肉瘤 5 例(4.42%)。

2.3 病理分期

Enneking Ⅱ A 期 14 例(12.39%),Ⅱ B 期 56 例(49.56%),Ⅲ A 期 32 例(28.32%),Ⅲ B 期 11 例(9.73%)。

2.4 中医四诊症状及体征特点

统计分析纳入研究标准的 113 例骨肉瘤患者的临床症状及体征的频数及频率,将频数大于 3 个的临床症状及体征看作是骨肉瘤患者的常见临床症状。结果表明:肢体疼痛,肿块坚硬,局部红肿,灼热压痛,面色淡白,舌苔黄,脉弦数等症状出现频率高,符合西医诊断中对骨肉瘤临床症状的描述。

2.5 中医证型分布特点

统计分析纳入研究的 113 例骨肉瘤患者的中医四诊症状及体征,经中医证素辨证得到以下结果:气滞血瘀证 19 例,毒热炽盛证 53 例,肝肾亏虚证 32 例,气血不足证 9 例。

2.6 中医证型与病理类型的相关性

分析 113 例骨肉瘤患者中医证型与骨肉瘤病理类型的相关性:72 例普通型骨肉瘤中气滞血瘀证 14 例(19.44%),毒热炽盛证 34 例(47.22%),肝肾亏虚证 17 例(23.61%),气血不足证 7 例(9.72%)。13 例血管扩张型骨肉瘤中气滞血瘀证 1 例,毒热炽盛证 7 例,肝肾亏虚证 5 例。9 例小圆细胞型骨肉瘤中气滞血瘀证 2 例,毒热炽盛证 5 例,肝肾亏虚证 2 例。7 例低级别中心型骨肉瘤中气滞血瘀证 1 例,毒热炽盛证 4 例,肝肾亏虚证 2 例。4 例骨旁型骨肉瘤气滞血瘀证 1 例,毒热炽盛证 1 例,肝肾亏虚证 2 例,3 例骨膜型骨肉瘤毒热炽盛证 1 例,肝肾亏虚证 2 例,5 例继发型骨肉瘤中毒热炽盛证 1 例,肝肾亏虚证 2 例,气血不足证 2 例。

2.7 中医证型与病理分期的相关性

分析 113 例骨肉瘤患者中医证型及临床病理分期的相关性,结果发现:Ⅱ A 期主要以气滞血瘀证为主(所占比例为 50.00%),毒热炽盛证、肝肾亏虚证和气血不足证分别占比 14.29%,21.43%和 14.29%。Ⅱ B 期以毒热炽盛证为主(所占比例为 60.71%),气滞血瘀证、肝肾亏虚证和气血不足证分别占比 10.71%,26.79%和 1.79%。Ⅲ A 期以毒热炽盛证为主(所占比例 50.00%),气滞血瘀证、肝肾亏虚证和气血不足证分别占比 12.50%,31.25%和 6.25%。Ⅲ B 期以肝肾亏虚证和气血不足证为主(所占比例分别为 36.36%和 36.36%),气滞血瘀证和毒热炽盛证分别占比 18.18%和 9.09%。

3 讨论

中医学多将骨肉瘤归属于“骨瘤”“骨疽”“石疽”“肉瘤”“石痈”“恶疮”“筋瘤”“胫阴疽”等范畴,综合历代医家对本病的认识和论述,认为本病的病机是“正虚邪实,邪盛正衰”,即由肾气不足、阴阳失调、脏腑功能紊乱,导致寒湿毒邪乘虚而入,气血瘀滞,蕴结于骨^[10,11]。本研究统计了骨肉瘤的临床病理类型和病理分期、中医四诊症状及体征特点、中医证型分布特

点,分析了骨肉瘤中医证型与病理类型和病理分期的相关性,为骨肉瘤的中医临床诊疗提供了参考。

司富春在查阅了近 30 年来公开发表的关于中医及中西医结合在骨肉瘤辨证论治中的文献,分析了骨肉瘤的临床症状、证型特点、证候要素、病位和方药,发现骨肉瘤中医证型分类繁杂,其中血瘀证位居首位,约占 15.66%^[12]。研究认为人体以气血平和,循环往复,运行不息为常,若气血不和,血行不畅,将气滞不畅,血瘀不行,凝滞不散,日久成块,终结成瘤。分析骨肉瘤病性要素的频数,发现在骨肉瘤的诊治中应当在注重虚实并重的基础上,更加重视血瘀、痰阻、气滞等实性病机的改变。

“因时、因地、因人制宜”是指在疾病的诊治过程中,应根据季节、气候、时辰、地域、环境,以及人体的体质、性别、年龄等的不同,辨证论治地个体化制定恰当的诊疗方案。这是因为上述不同的因素将严重影响疾病的发生发展和转归,尤其是人体的体质因素,对疾病的影响起重要的作用。《素问·五常政大论》说:“地有高下,气有温凉,高者气寒,下者气热”,“西北之气,散而寒之,东南之气,收而温之,所谓同病异治也”。这是指需要依据不同地区的地理环境和气候来考虑辨证施治的原则^[13,14]。本报道发现毒热炽盛证为最常见的证型,其次为肝肾亏虚证、气滞血瘀证和气血不足证。分析原因,可能是由于湖北地区地处长江流域,地势低洼,气候温热多雨,土地潮湿,人们体质偏弱,皮肤腠理疏松,体内易积湿热之毒。

本院胡作为教授在总结历代医家见解的基础上,结合自身临床经验,认为肿瘤的病因病机是阴阳失衡、气血不调、五脏之气紊乱,导致外来之邪乘机而入,损害五脏六腑的正常生理功能,使得人体气、血、津耗损,从而导致气滞、血瘀、热毒、痰凝、症瘕、积聚等一系列病理改变,认为肿瘤病机为正虚邪实、虚实夹杂,全身属虚,局部属实。尤其指出此局部之“实”多为“热毒”,一是机体气血阴阳亏虚或阴阳失调,气滞而化热;二是机体正气抵御外来热邪,正邪相争,正气胜则愈,正气虚,则邪热内陷,正虚邪恋,热毒凝聚而成瘤^[15]。正如《仁斋直指附遗方论》所说:“癌者上高下深,岩穴之状,颗颗累垂,热毒深藏”。周钢等^[16]从具有解毒消肿功效的大蒜中提取到大蒜素,发现大蒜素可以诱导骨肉瘤 LM-8 细胞凋亡,其作用机制可能与 Bcl-2 表达上调及 Bax 表达下调有关。周忠等^[17]用具有生肌敛疮功效的八宝丹诱导骨肉瘤细胞 U-2OS 凋亡,发现其作用机制可能与调控凋亡相关基因 Survivin, Bcl-2 和 Bax 有关。本研究分析了 113 例骨肉瘤患者中医证型和病理类型、病理分期的相关性。分析中医证型与病理类型的相关性,研究发现无论是普通型骨肉瘤还是毛细

血管扩张型中,毒热炽盛证均处于证型首位,随后即是肝肾亏虚证和气滞血瘀证。研究发现Ⅱ A 期主要以气滞血瘀证为主(所占比例为 50.00%),Ⅱ B 期以毒热炽盛证为主(所占比例为 60.71%),Ⅲ A 期以毒热炽盛证为主(所占比例 50.00%),Ⅲ B 期以肝肾亏虚证和气血不足证为主(所占比例分别为 36.36% 和 36.36%)。分析其原因,可能是骨肉瘤在早期病情较轻,此时正气亏虚的程度相对较轻,正邪交争剧烈,正气尚能有效抵御入侵之邪,证型主要表现为实证,体现为气滞血瘀和毒热炽盛证。当局部病灶不断进展,全身情况不断改变,正气愈发虚弱,邪气愈发旺盛,这时候的机体正气衰弱,抗御邪气的能力逐渐下降,导致肿瘤细胞发生扩散和转移,辩证兼见肝肾亏虚证和气血不足证的临床表现。

目前,关于骨肉瘤中医证候和临床病理的相关性研究尚不多见,每项研究的结果也各有差异。本报道存在着样本量较小、研究中心较为局限、研究地域相对单一等不足。因此,在今后的研究中建议本着“因时、因地、因人制宜”的中心思想,结合考虑季节、气候、时辰、地域、环境、体质、年龄、性别等因素,在辨证论治的基础上制定恰当的诊疗策略。这样的研究才有利于得出共识性的结论,对骨肉瘤中医辨证论治的规范化与标准化提供指导。

参考文献

- [1] GIANFERANTE D M,MIRABELLO L,SAVAGE S A. Germline and somatic genetics of osteosarcoma-connecting aetiology,biology and therapy[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017,13(8):480-491.
- [2] 浦飞飞,邵增务.骨肉瘤基因治疗研究进展[J]. 国际骨科学杂志,2013,34(3):193-195.
- [3] VOS H I,COENEN M J,GUCHELAAR H J,et al. The role of pharmacogenetics in the treatment of osteosarcoma

- [J]. Drug Discov Today,2016,21(11):1775-1786.
- [4] 黄志鹏,宋科官.骨肉瘤的诊断及治疗进展[J]. 国际骨科学杂志,2018,39(3):150-153.
- [5] 陈瑞玲,王刚阳,孙梦熊,等.骨肉瘤精准医学的实践与进展[J]. 中华实验外科杂志,2018,35(6):1190-1194.
- [6] 徐叶峰,刘云霞,陈婧,等.刘云霞主任中医师分期论治骨肉瘤思想撷菁[J]. 新中医,2016,48(6):212-213.
- [7] 王辉,孙桂芝.孙桂芝治疗骨肉瘤经验[J]. 世界中医药, 2012,7(1):21-22.
- [8] 张勇,李佩文.李佩文教授中医辨证治疗骨与软组织肉瘤经验初探[J]. 世界最新医学信息文摘,2014,14(31):21-22.
- [9] 陈婧,刘云霞,姚勇伟,等.自拟护肝方治疗骨肉瘤大剂量甲氨蝶呤化疗后药物性肝损伤的临床观察[J]. 中国中医药科技,2015,22(2):180-181.
- [10] 易生辉,秦刚,黄肖华,等.自拟抑瘤汤治疗骨肉瘤保肢术后 24 例[J]. 湖北中医杂志,2017,39(9):21-23.
- [11] 白璧辉,谢兴文,许伟,等.谢兴文辨证论治骨肉瘤经验浅析[J]. 江西中医药大学学报,2018,30(5):23-25.
- [12] 司富春,丁帅伟.骨肉瘤中医证型与方药分析研究[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(7):903-907.
- [13] 张盛斌,郭利华.郭利华教授三因制宜理论治癌经验浅析[J]. 云南中医中药杂志,2015,36(1):40-41.
- [14] 关洁珊,林丽珠.“三因制宜”学说在肿瘤防治中的运用[J]. 世界中医药,2014,9(6):731-733.
- [15] 张盐,胡作为.胡作为运用清热药治疗肿瘤经验[J]. 湖北民族学院学报(医学版),2018,35(1):44-46.
- [16] 周钢,杨述华,何宇.大蒜素诱导 LM-8 细胞凋亡及相关基因表达的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2007,15(8):6-8.
- [17] 周忠,王和鸣.八宝丹诱导骨肉瘤细胞 U~2OS 凋亡及其机制的研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2007,15(5):32-34.

(收稿日期:2019-04-03)