

气阴两虚型HBV相关原发性肝癌患者外周血CD4⁺、CD8⁺T细胞特征

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 于浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云

■背景资料

乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者(hepatitis B virus related primary liver cancer, HBV-PLC)的发生和进展与机体免疫功能紧密相关。细胞免疫是机体发挥抗肿瘤效应的关键, CD4⁺和CD8⁺T细胞是细胞免疫反应的主要主体。中医认为肝癌的病机可以概括为正虚邪实, 虚实夹杂。癌毒日久, 耗气伤阴, 因此研究气阴两虚型肝癌患者的免疫学特征至关重要。

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 于浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心 北京市 100015

于浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云, 首都医科大学重大传染病防治协同创新中心 北京市 100015

刘晓利, 在读硕士, 主要从事中西医结合治疗原发性肝癌的临床与基础研究。

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目, No. 7142081; 首都卫生发展科研专项基金资助项目, No. 2016-2-2171; 北京市教委科技计划基金资助项目, No. SQKM201610025026; 北京卫生系统高层次人才培养基金资助项目, No. 2013-3-026。

作者贡献分布: 杨志云、王宪波及江宇泳负责课题设计与指导; 刘晓利与王丽佳负责数据分析、论文写作及课题实施; 张栓与李梦阁协助标本收集、试剂提供; 于浩负责患者筛选与收集。

通讯作者: 杨志云, 教授, 主任医师, 100015, 北京市朝阳区顺东街8号, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心。yangzhiyun66@163.com
电话: 010-84322148

收稿日期: 2016-08-30
修回日期: 2016-09-09
接受日期: 2016-09-14
在线出版日期: 2016-11-08

Characteristics of CD4⁺ and CD8⁺T cells in peripheral blood of patients with HBV-related primary liver cancer of Qi-Yin deficiency type

Xiao-Li Liu, Li-Jia Wang, Shuan Zhang, Meng-Ge Li, Hao Yu, Yu-Yong Jiang, Xian-Bo Wang, Zhi-Yun Yang

Xiao-Li Liu, Li-Jia Wang, Shuan Zhang, Meng-Ge Li, Hao Yu, Yu-Yong Jiang, Xian-Bo Wang, Zhi-Yun Yang, Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University

Beijing 100015, China

Hao Yu, Yang Zhou, Yu-Yong Jiang, Xian-Bo Wang, Zhi-Yun Yang, Collaborative Innovation Center of Infectious Diseases, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Supported by: Beijing Natural Science Foundation of China, No.7142081; Special Fund of Capital Health Research and Development, No. 2016-2-2171; Science and Technology Project of Beijing Municipal Education Commission, No. SQKM201610025026; Beijing Health High-Level Personnel Plan, No. 2013-3-026.

Correspondence to: Zhi-Yun Yang, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Jingshun East Street, Chaoyang District, Beijing 100015, China. yangzhiyun66@163.com

Received: 2016-08-30

Revised: 2016-09-09

Accepted: 2016-09-14

Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM

To observe the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome distribution in the occurrence and progression of hepatitis B virus-related primary liver cancer (HBV-PLC) and compare the changes of T and B cells among different HBV-PLC syndromes.

METHODS

The laboratory characteristics and TCM syndromes of 67 HBV-PLV patients, 55 liver cirrhosis (LC) patients and 40 chronic hepatitis B (CHB) patients were collected at Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University. The distributions of CD3⁺T, CD4⁺

■同行评议者

高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病; 毛德文, 教授, 主任医师, 广西中医药大学第一附属医院肝病科

T, CD8⁺ T and CD3⁺CD19⁺ B cells in peripheral blood of all patients were detected by flow cytometry.

RESULTS

Compared with CHB and LC patients, the percentage of HBV-PLC patients of Qi and Yin deficiency type increased, but that of liver depression and spleen deficiency type declined. In terms of Child, Okuda, and BCLC stages of liver cancer, the early stage was mostly associated with liver depression and spleen deficiency, while the advanced stage was mainly associated with Qi and Yin deficiency. Compared with HBV-PLC patients with liver depression and spleen deficiency type, TBIL, DBIL, PT, PTA and the percentage of B cells increased in patients with Qi and Yin deficiency ($P < 0.001$), while A/G, CHE, the numbers and percentages of T and CD8⁺ cells, and the number of CD4⁺ cells significantly decreased ($P < 0.05$) in patients with Qi and Yin deficiency. The numbers of T, CD4⁺ T, CD8⁺ T and B cells were less in the LC and HBV-PLC patients of Qi and Yin deficiency type than in CHB patients of the same type ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The TCM syndrome changes from liver depression and spleen deficiency to Qi and Yin deficiency in the occurrence and progression of HBV-PLC. HBV-PLC patients with Qi and Yin deficiency have worse liver function, lower anti-tumor immune response and poorer prognosis compared with patients with other types.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus-related primary liver cancer; Qi and Yin deficiency; CD4⁺ T cells; CD8⁺ T cells; B cells

Liu XL, Wang LJ, Zhang S, Li MG, Yu H, Jiang YY, Wang XB, Yang ZY. Characteristics of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in peripheral blood of patients with HBV-related primary liver cancer of Qi-Yin deficiency type. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(31): 4264-4271 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4264.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i31.4264>

摘要

目的

观察中医证型在乙型肝炎病毒相关原发性

肝癌患者(hepatitis B virus related primary liver cancer, HBV-PLC)发生和进展过程中的分布情况, 比较不同中医证型外周血T淋巴细胞亚群、B细胞的变化。

方法

收集在首都医科大学附属北京地坛医院住院的67例HBV-PLC患者, 55例乙型肝炎肝硬化患者(liver cirrhosis, LC), 40例慢性乙型肝炎患者(chronic hepatitis B virus, CHB)。收集3组患者一般资料、临床生化指标和中医辨证分型。采用流式方法检测3组患者外周血中CD3⁺T淋巴细胞、CD4⁺T、CD8⁺T、CD3⁺CD19⁺B细胞的分布情况。

结果

从CHB、LC到HBV-PLC进展中气阴两虚型比例增加, 肝郁脾虚型减少; 在肝癌Child、Okuda、BCLC分期中早期以肝郁脾虚型为主, 晚期以气阴两虚型为主。HBV-PLC中气阴两虚型患者与肝郁脾虚型比较: 总胆红素、直接胆红素、凝血酶原时间、凝血酶原活动度、B细胞百分比明显升高($P < 0.01$), A/G、CHE、T淋巴细胞、CD8⁺T细胞的计数和百分比、CD4⁺T细胞计数均明显减少($P < 0.05$)。气阴两虚型的LC和HBV-PLC与CHB患者比较, 其T淋巴细胞、CD4⁺、CD8⁺T细胞存在不同程度的降低($P < 0.05$)。

结论

随着肝癌的发生和进展, 患者逐渐由肝郁脾虚型为主转为气阴两虚型为主, 气阴两虚型患者肝脏功能更差, 细胞免疫减弱, 病情较重, 预后较差。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌; 气阴两虚证; CD4⁺T细胞; CD8⁺T细胞; B细胞

核心提要: 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌的发生和进展与免疫逃逸相关, 最主要表现为机体细胞免疫功能降低, 中医辨证论治发现气阴两虚证型较肝郁脾虚型患者多处于疾病的中晚期, CD4⁺、CD8⁺T细胞减少, 细胞免疫反应减弱, 肝功能受损严重, 预后较差。

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 于浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云. 气阴两虚型HBV相关原发性肝癌患者外周血CD4⁺、CD8⁺T细胞特征. *世界华人消化杂志* 2016; 24(31): 4264-4271 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/>

■ 研究前沿

乙型肝炎病毒相关肝癌的免疫微环境以及免疫逃逸是肝癌的研究热点, 在肿瘤免疫逃逸中T细胞数量和功能受到抑制, 研究不同中医证型中T细胞数量及功能的改变是目前中西医结合治疗肝癌亟待研究的问题。

■ 相关报道

本团队前期研究发现在比较慢乙型肝炎、肝硬化、乙型肝炎相关PLC三种疾病时发现肝癌患者外周血T细胞、CD4⁺、CD8⁺ T细胞、NK细胞、B细胞的数量及比例均降低, 免疫细胞的减少与胸腺迁出功能降低有关。

i31/4264.htm DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4264>

0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是我国第四大常见恶性肿瘤, 死亡率居所有肿瘤中居第2位^[1], 其恶性程度高, 难以早期诊断, 进展快, 侵袭性强, 易转移, 预后差及生存期短。在我国PLC的病因主要为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染^[2], 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌(hepatitis B virus-related primary liver cancer, HBV-PLC)中同时存在病毒和肿瘤抗原的刺激, 其免疫功能更为复杂^[3]。中医药治疗HBV-PLC强调辨病与辨证相结合, 辨证施治, 对于缓解临床症状、改善生活质量和延缓生存期有一定作用。本研究分析了中医证型在肝癌发生和进展过程中的分布情况, 比较了不同中医证型中T淋巴细胞亚群和B细胞的变化, 旨在探索不同中医证型与免疫功能的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 收集首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心2013-07/2014-02诊断为HBV-PLC的住院患者67例, 男性52例, 女性15例, 平均年龄56.18岁; 同时收集住院的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B virus, CHB)40例, 男性25例, 女性15例, 平均年龄31.50岁; 乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)(代偿期或失代偿期)患者55例, 男性35例, 女性20例, 平均年龄50.21岁。收集所有病例的临床资料、实验室检查指标和中医辨证资料。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: (1)西医诊断标准: PLC诊断标准符合2001年中国抗癌协会肝癌专业委员会正式修订^[4]的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》诊断标准, CHB和乙型肝炎LC诊断标准符合《慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版》^[5]中CHB和LC代偿期、失代偿期的诊断标准; (2)中医诊断标准: 主要参考《中药新药临床研究指导原则》^[6]中原发性肝癌的中医证型诊断标准, 另外参考《中医内科学》(第6版, 王永炎主编), 结合临床实际分为3种证型。(1)肝郁脾虚证: 神疲乏力、右肋闷胀窜痛、腹胀、善太息、暖气纳呆、大便溏泄、舌淡苔薄白、脉弦; (2)气阴两虚证: 神疲乏力、五心

烦热、口干口苦咽燥、形体消瘦、舌红少苔、脉细数; (3)湿热内蕴证: 口苦口干、口臭、胁肋胀痛灼热、尿赤便干、肋下痞块、身黄目染、舌红或绛、苔黄腻、脉弦滑或滑数。

1.2.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)3组患者乙型肝炎表面抗原阳性和/或血清HBV DNA阳性者, 且符合上述诊断标准; (2)年龄18-75岁, 性别不限; (3)慢性乙型病毒性肝炎组患者入组前6 mo内未经过任何抗病毒治疗; (4)肝癌患者6 mo内未经过全身放疗、化疗及免疫治疗。排除标准: (1)合并丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒感染, 合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝病、重度脂肪肝等其他慢性肝病; (2)转移性肝癌患者; (3)合并其他严重的全身性疾病和精神病患者; (4)合并严重感染、消化道出血等严重并发症患者; (5)孕妇及哺乳期妇女。

1.2.3 主要观察指标及检测方法: T淋巴细胞亚群、B细胞检测: 采用BD公司的FACS Calibur流式细胞仪及其公司的单克隆荧光抗体: MultiTEST CD3FITC/CD16+CD56PE/CD45PerCP/CD19APC, MultiTEST CD3FITC/CD8PE/CD45PerCP/CD4APC进行检测。

统计学处理 所有资料均采用SPSS17.0统计分析, 作图工具采用GraphPad Prism5.0软件。计量资料正态分布采用mean±SD表示, 非正态分布采用中位数(四分位间距)表示, 正态分布方差齐性数据采用两独立样本t检验或者方差分析, 否则采用秩和检验。计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 慢乙型肝炎、肝硬化、肝癌中医证型分布情况 肝郁脾虚证型在CHB、LC、HBV-PLC 3组患者中占的比例分别为80.0%、49.1%、47.8%, 在HBV相关的3种疾病中肝郁脾虚型占的比例均最高。在肝癌和LC患者中, 肝郁脾虚型的比例较慢乙型肝炎患者降低, 气阴两虚型的比例较慢乙型肝炎升高, 随着疾病的进展, 机体逐渐由以虚实夹杂证型为主转变为以气阴两虚证型为主(表1)。

2.2 HBV-PLC中医证型在肝功能、凝血功能及临床分布的不同 肝癌患者各证型间肝功能比较发现在胆红素、白球比、胆碱酯酶有

表 1 慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者中医证型分布

分组	肝郁脾虚		气阴两虚		湿热内蕴		总计
	<i>n</i>	构成比(%)	<i>n</i>	构成比(%)	<i>n</i>	构成比(%)	
慢性乙型肝炎	32	80.0	6	15.0	2	5.0	40
肝硬化	27	49.1	17	30.9	11	20.0	55
肝癌	32	47.8	21	31.3	14	20.9	67
<i>P</i> 值							0.011

创新点

本文创新性地比较了不同中医证型的免疫细胞分布情况,并将免疫特征与临床特征及预后相结合,为临床上系统地评估不同证型的肝癌患者用药及预后提供依据。

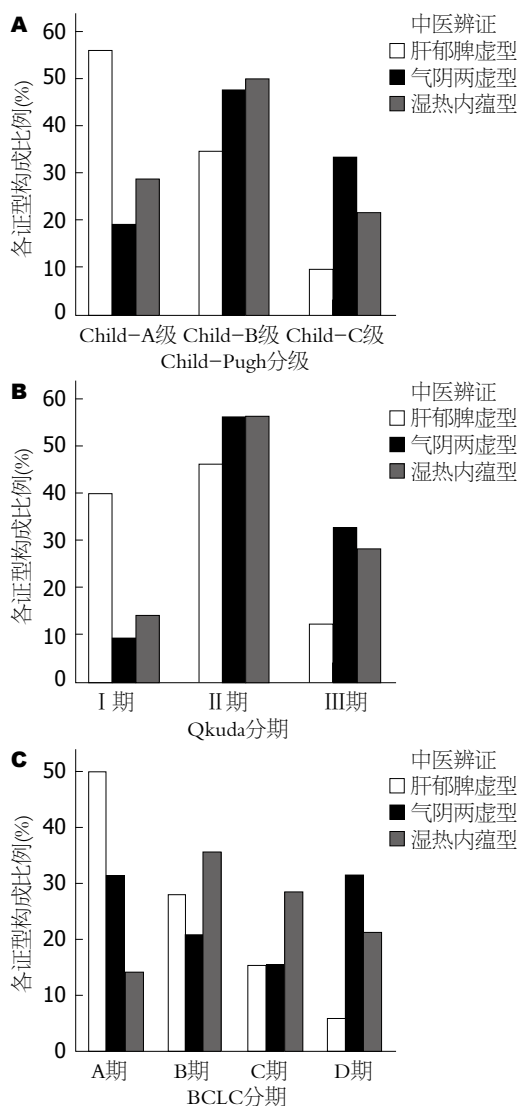


图 1 肝癌患者不同肿瘤分级中医证型分布情况. A: 不同 Child-Pugh 分级中医证型分布情况; B: 不同 Okuda 分级中医证型分布情况; C: 不同 BCLC 分级中医证型分布情况。

统计学意义($P < 0.05$)。其中, 气阴两虚型的总胆红素(total bilirubin, TBIL)和直接胆红素升高最多, 湿热内蕴型次之, 肝郁脾虚型升高最少。气阴两虚组的白球比和胆碱酯酶较正常值明显降低, 湿热内蕴组次之, 肝郁脾虚组较为正常。各证型凝血功能比较, 气阴两虚型比

肝郁脾虚型患者的凝血酶原时间(prothrombin time, PT)明显延长($P = 0.005$)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)明显降低($P = 0.01$), 国际标准化比值有所升高但差异无统计学意义(表2)。比较各证型在不同肿瘤分级中的分布情况发现: 在Child-A级、Okuda-I 期、BCLC-A期中肝郁脾虚型占的比例均最高, Child-C级、Okuda-III期、BCLC-D期中气阴两虚型占的比例最高(图1)。随着肝癌的进展肝郁脾虚的比例在逐渐减少, 气阴两虚型在逐渐增加, 越是疾病的终末期气阴两虚型的患者比例越高。

2.3 HBV-PLC患者不同中医证型入组一年死亡人数比较 患者入组一年内, 肝郁脾虚型32例中死亡5例, 占15.6%; 气阴两虚型共21例, 死亡8例, 占38.1%; 湿热内蕴型共14例, 死亡3例, 占21.4%, 气阴两虚型患者中死亡人数占有比例最多, 但三者比较无统计学差异($P > 0.05$)。

2.4 HBV-PLC不同中医证型T淋巴细胞亚群和B细胞变化 气阴两虚型患者与肝郁脾虚型患者相比, T淋巴细胞、CD8⁺ T细胞的比例和绝对计数均显著减少($P < 0.05$); CD4⁺ T细胞计数也有所减少($P = 0.027$), CD4⁺ T细胞比例无明显差异。湿热内蕴组T淋巴细胞比例较肝郁脾虚组明显降低($P = 0.014$), CD4⁺ T和CD8⁺ T细胞的比例和计数与其余两组比较无明显差异。气阴两虚组患者的B细胞占淋巴细胞比例显著高于肝郁脾虚组($P = 0.002$)和湿热内蕴组($P < 0.001$); B细胞计数在气阴两虚组($P = 0.004$)和肝郁脾虚组($P = 0.036$)的均高于湿热内蕴组(图2)。

2.5 气阴两虚型慢乙型肝炎、肝硬化、肝癌的T淋巴细胞亚群和B细胞变化 在气阴两虚型的慢乙型肝炎、LC、肝癌患者中淋巴细胞计数和百分比呈现出逐渐下降的趋势, 其中肝癌患者中最少; 此外肝癌患者的T淋巴细胞、CD4⁺、CD8⁺ T、B细胞计数均明显低于慢乙

应用要点

乙型肝炎相关PLC患者存在着细胞免疫功能降低, 中医辨证后发现气阴两虚证型较肝郁脾虚型患者免疫功能降低, 肝功能受损严重, 处于疾病的中晚期, 预后较差, 在临床中西医结合治疗中要重视提高其免疫功能。

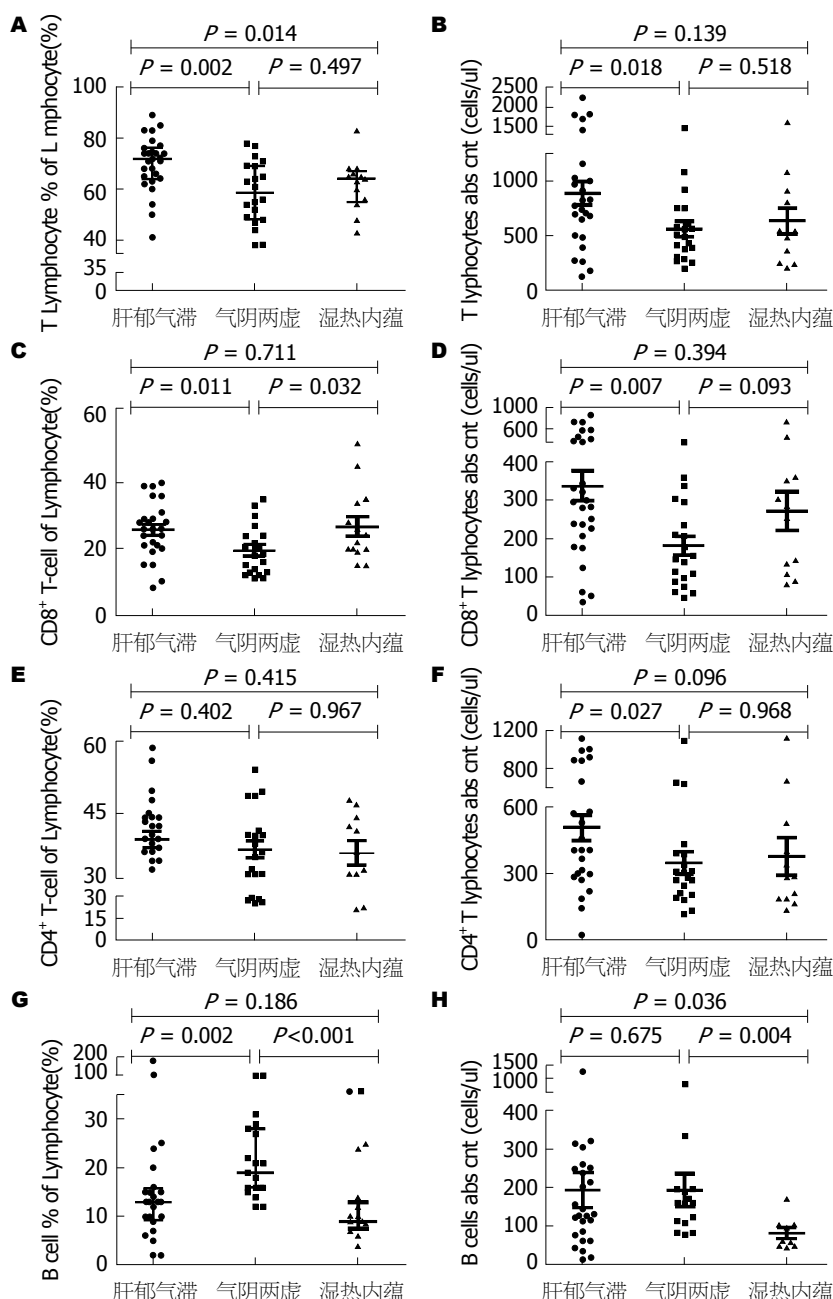


图 2 肝癌患者不同中医证型T淋巴细胞亚群和B细胞分布情况. A, B: T淋巴细胞百分比和绝对计数; C, D: CD8⁺ T细胞百分比和绝对计数; E, F: CD4⁺ T细胞百分比和绝对计数; G, H: B细胞百分比和绝对计数.

型肝炎患者($P<0.01$), 提示了肿瘤对T细胞和B细胞的抑制作用(表3).

3 讨论

肿瘤的发生和进展与机体的免疫功能密切相关, 从慢性乙型病毒性肝炎到乙型肝炎LC再到肝癌通常被认为是乙型肝炎相关PLC的发生过程^[7]. 在此过程中存在着慢性HBV的长期刺激, 对于预防肝癌的发生免疫监视功能至关重要; 在肝癌的进展过程中既有HBV的刺激又存

在肿瘤抗原的刺激, 肿瘤通过调节免疫微环境而产生免疫逃逸^[8-10]. 不同时期的肝病患者和不同分期的肝癌患者因病机不同而中医证型不同, 了解肝癌发生和进展过程中中医证型分布情况, 并探索免疫功能在不同中医证型间的变化能帮助我们更好地对肝癌患者用药和预后进行评估.

3.1 肝癌发生和进展过程中中医证型分布情况 中医认为肝癌的发病多与邪毒内侵、情志失调、饮食劳倦或正气亏虚等相关, 其病因病机

表 2 HBV-PLC不同中医证型肝功能、凝血功能比较

指标	肝郁脾虚	气阴两虚	湿热内蕴	P值
n	32	21	14	
ALT(U/L)	30.00(19.80, 39.85)	33.30(17.75, 78.80)	35.45(16.35, 93.10)	0.410
AST(U/L)	41.40(29.80, 39.85)	65.20(28.90, 158.55)	56.85(25.90, 164.25)	0.500
TBIL(μmol/L)	18.55(8.45, 33.70) ^b	44.90(18.45, 69.75)	30.10(13.18, 70.78)	0.032
DBIL(μmol/L)	8.25(3.25, 16.05) ^b	27.40(7.30, 46.80)	17.40(4.93, 44.58)	0.018
ALB(g/L)	34.20(30.73, 39.68)	29.70(27.50, 37.50)	32.50(29.18, 36.80)	0.550
GLO(g/L)	31.67 ± 5.60	35.58 ± 6.90	34.74 ± 7.45	0.079
A/G	1.15 ± 0.26 ^b	0.93 ± 0.23	0.99 ± 0.29	0.009
CHE(U/L)	4605.00 ± 2359.94 ^{bc}	2030.00 ± 2684.00	3058.07 ± 1561.17	0.012
PT(s)	12.90(12.00, 14.40) ^b	14.80(13.05, 15.75)	3.40(12.78, 14.35)	0.019
PTA(%)	78.25 ± 17.33 ^a	68.88 ± 17.03	72.57 ± 16.08	0.033
INR	1.11(1.04, 1.23)	1.28(1.11, 1.36)	1.16(1.10, 1.24)	0.058

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 气阴两虚型组; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 湿热内蕴型。ALT: 谷丙转氨酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALB: 白蛋白; GLO: 球蛋白; A/G: 白蛋白/球蛋白; CHE: 胆碱酯酶; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值。

表 3 气阴两虚型慢乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者淋巴细胞亚群比较

分组	慢乙型肝炎	肝硬化	原发性肝癌	P值
淋巴细胞百分比(%)	35.22 ± 5.63 ^b	25.35 ± 9.23	19.16 ± 9.63	0.007
淋巴细胞计数(× 10 ⁹ /L)	1.69 ± 0.56 ^{bc}	0.85 ± 0.49	0.91 ± 0.42	0.008
T淋巴细胞计数(cells/μL)	1139.00 ± 365.40 ^{bc}	520.33 ± 314.80	558.75 ± 307.05	0.013
CD4 ⁺ T细胞(cells/μL)	681.00 ± 138.17 ^{ad}	301.75 ± 192.27	348.80 ± 224.57	0.013
CD8 ⁺ T细胞(cells/μL)	419.33 ± 204.18 ^{bc}	195.08 ± 121.40	183.40 ± 110.02	0.028
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.79(1.15, 2.30)	1.88(1.06, 1.96)	2.20(1.38, 2.82)	0.180
B细胞计数(cells/μL)	239.5(222.5, 256.5) ^b	157(92.5, 378.5)	113.5(81, 175)	0.032

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 原发性肝癌; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 肝硬化。

可概括为正虚邪实, 虚实夹杂^[11]。《内经》云: “正气存内, 邪不可干” “邪之所凑, 其气必虚”, 癌病的形成根本是正气虚损, 无法抵御外邪而引起阴阳失和, 脏腑虚弱, 日久成积^[12]。林敏等^[13]认为正气虚损, 脏腑失调是原发性肝癌发生发展的基本前提。周玉平等^[14]提出了原发性肝癌的病机为久邪伤正, 虚损生积, 治疗应以滋补肝肾、健脾益气为主。胡兵等^[15]基于中医“正虚致癌”“肝体阴而用阳”“肾为先天之本”及“肝肾同源”等理论, 提出了肝肾阴虚是肝癌发病基础的假说。本研究中发现肝癌的发病过程中患者从肝郁脾虚型为主转化成以气阴两虚型为主, 提示了气阴两虚在肝癌形成过程中的重要作用。

肝癌发生后, 其症状复杂, 证型各有不同, 但其病机传变却有一定的规律。王榕平等^[16]根

据临床实践, 发现肝癌从脏腑传变上看: 脾气虚→肝气郁结→肝郁脾虚→肝肾阴虚, 从气血传变上看, 气虚→气滞→血瘀→阴虚。此外, 有多项大样本研究^[17-19]发现肝癌的中医证候分布也会随着病情的进展而改变, 且有一定的规律。随着肝癌分期进展, 气滞证逐渐减少, 转变为以阴虚证为主。在本研究中发现了相似的病机演变规律, 在肝癌的Child分级、Okuda分级以及BCLC分级中均可发现早期肝癌患者以肝郁脾虚型为主, 中晚期患者以气阴两虚型为主。早期肝癌患者正盛邪实, 已肝气郁结为主, “见肝之病, 知肝传脾”, 肝郁常会伴随脾虚症状; 晚期患者肝癌日久, 癌毒、血瘀、湿热等病邪侵犯人体, 耗伤正气, “气为血之帅, 血为气之母”气虚则血虚, 日久耗损阴血, 最终表现为气阴两虚。

同行评价

本研究探讨了气阴两虚型HBV-PLC患者外周血淋巴细胞的分布特点, 该题目能够准确反映了研究工作的科学问题和特定内容; 材料与方法详实, 实验对照的设计合理可靠, 条理清晰, 讨论详实, 对临床中西医结合治疗提供了依据。

3.2 不同的中医证型病情和预后情况 不同中医证型对应的肝功能和预后情况有所不同。杨小兵等^[20]通过临床观察发现肝郁脾虚证实预后最好的证型, 而肝肾阴虚证预后最差。燕忠生等^[21]研究发现肝功能和体力状况评分与预后紧密相连, 肝肾阴虚型患者较其他类型肝功能损伤最重, KPS评分最低, 生存期短, 肿瘤转移率最高, 预后最差, 而肝郁脾虚型则预后较好, 生存期较长。林丽珠等^[22]对原发性肝癌辨证分型和肝脏储备功能关系进行研究发现: 肝肾阴虚型患者天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、TBIL最高, 白蛋白(albumin, ALB)最低, 肝郁脾虚型患者AST、TBIL稍低, ALB稍好, 其结果也提示了肝郁脾虚型预后较其他证型良好, 肝肾阴虚型患者预后较差。林志杰等^[23]对原发性肝癌和凝血功能相关性研究发现: PT、APTT在肝郁脾虚证中升高最少, 其次是脾虚湿困和肝肾阴虚组, 湿热聚毒组升高最多, 提示了肝郁脾虚证凝血功能较好, 湿热聚毒证凝血功能较差。本研究通过比较各证型肝功能和凝血功能以及预后发现: 气阴两虚型的TBIL和直接胆红素升高最多, 湿热内蕴型次之, 肝郁脾虚型升高最少。气阴两虚组的A/G和CHE较正常值明显降低, 湿热内蕴组次之, 肝郁脾虚组较为正常。各证型凝血功能比较, 气阴两虚型比肝郁脾虚型患者的PT明显延长、PTA明显降低。结果提示了气阴两虚证与肝郁脾虚相比肝功能损伤重, 肝脏储备功能差, 凝血功能较差。同时比较了入组1年内死亡人数发现了气阴两虚证死亡人数最多, 肝郁脾虚证死亡人数最少。肝脏储备功能和1年病死率相结合说明了气阴两虚证病情最重, 预后最差, 在临床上更应引起我们的重视。

3.3 不同中医证型免疫功能情况 机体免疫功能在肿瘤的发生和进展中有重要作用, 各种免疫功能主要由免疫细胞来实现。T淋巴细胞主要参与细胞免疫, 是HBV清除和肿瘤杀伤反应的核心^[24]。成熟的T淋巴细胞按表型可分为CD4⁺和CD8⁺ T淋巴细胞, 其中CD4⁺ T细胞能够协助B细胞产生抗体增强体液免疫, 促进CD8⁺ T细胞分化为细胞毒性T细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)从而发挥杀伤作用^[25,26]。CD8⁺ T细胞能识别肿瘤抗原, 通过分泌穿孔素和颗粒酶杀伤肿瘤细胞, 直接发挥抗肿瘤效

应^[27,28]。B淋巴细胞主要参与体液免疫, 通过产生IgG抗体、抗原提呈、调节免疫细胞而参与肿瘤免疫^[29,30]。本研究中发现在PLC中气阴两虚证与肝郁脾虚证比较T淋巴细胞、CD4⁺和CD8⁺ T计数均明显减少, B淋巴细胞百分比代偿性升高, 说明了气阴两虚证肝癌患者抗肿瘤效应低下, T细胞免疫抑制明显。同时比较气阴两虚证的慢乙型肝炎、LC、肝癌患者的免疫细胞情况发现在肝癌发生过程中, 同样是气阴两虚证型但由于疾病阶段不同, 免疫功能不同。肝癌患者T淋巴细胞、CD4⁺、CD8⁺ T和B细胞计数及百分比均明显低于慢乙型肝炎患者, CD4⁺/CD8⁺高于慢乙型肝炎患者, 说明了肝癌患者免疫功能紊乱, 肿瘤对T细胞和B细胞的抑制作用较强, 使其无法有效地发挥抗肿瘤效应。

总之, 乙型肝炎相关PLC气阴两虚型患者在其发生和进展过程中出现了免疫细胞尤其是CD4⁺、CD8⁺ T细胞的失衡, 其细胞免疫功能减弱, 抗肿瘤效应低下, 预后较差。通过比较肝癌患者不同证型以及同一证型不同疾病阶段的免疫细胞类型和数目使我们更准确地了解肝癌患者免疫状态, 有利于认识肿瘤免疫监视和免疫逃逸机制。气阴两虚证患者大部分处于肝病的终末期, 更应引起临床的重视, 应用益气养阴扶正法则的中西医结合治疗能否提高其免疫功能需要我们进一步研究。

4 参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Zeng H, Zhang S, He J. Annual report on status of cancer in China, 2011. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 2-12 [PMID: 25717220 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.01.06]
- 2 Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Reprint of: Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2013; 31 Suppl 9: J21-J28 [PMID: 23948229 DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.08.012]
- 3 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]
- 4 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. *中华肝脏病杂志* 2002; 14: 324-324
- 5 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 113-128
- 6 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 208-211
- 7 Raimondo G, Pollicino T. Occult HBV infection. *Hepatitis B Virus in Human Diseases*. New York:

- Springer International Publishing, 2016: 277-301
- 8 Kang TW, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, Hohmeyer A, Gereke M, Rudalska R, Potapova A, Iken M, Vucur M, Weiss S, Heikenwalder M, Khan S, Gil J, Bruder D, Manns M, Schirmacher P, Tacke F, Ott M, Luedde T, Longerich T, Kubicka S, Zender L. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature* 2011; 479: 547-551 [PMID: 22080947 DOI: 10.1038/nature10599]
- 9 Zhao F, Korangy F, Greten TF. Cellular immune suppressor mechanisms in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2012; 30: 477-482 [PMID: 23108303 DOI: 10.1159/000341695]
- 10 Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570 [PMID: 21436444 DOI: 10.1126/science.1203486]
- 11 王文志, 宓余强. 原发性肝癌的中医病因病机浅析. *中医学报* 2013; 28: 14-15
- 12 叶丽红, 程海波, 吴勉华, 骆丹, 章永红, 周仲瑛. 原发性肝癌中医病机特点思考. *中医杂志* 2010; 51: 557-559
- 13 林敏, 姜胜攀, 罗云. 原发性肝癌的病机特点及证候演变规律探析. *湖北中医药大学学报* 2011; 13: 49-51
- 14 周玉平, 张华, 慕永平, 刘平. 从虚损生积论治肝癌. *中医杂志* 2016; 57: 170-172
- 15 胡兵, 安红梅, 沈克平. 肝肾阴虚是原发性肝癌的发病基础. *中国中医药信息杂志* 2009; 16: 93-93
- 16 王榕平, 王莹. 原发性肝癌病机转变规律的初步研究. *福建中医药* 1997; 28: 9-10
- 17 翟笑枫, 顾瞻, 陈喆, 郎庆波, 李东涛, 岳小强, 凌昌全. 559例原发性肝癌患者中医证候分布规律研究. *中医杂志* 2016; 57: 1053-1056
- 18 方肇勤, 李永健, 唐辰龙, 马骏, 管冬元, 陈德溯. 2060例原发性肝癌患者证候特点分析. *中医杂志* 2004; 45: 53-54
- 19 侯凤刚, 凌昌全, 赵钢, 贺宪民. 原发性肝癌中医基本证候临床分布状况调查分析. *上海中医药杂志* 2005; 39: 22-23
- 20 杨小兵, 龙顺钦, 吴万垠, 邓宏, 潘宗奇, 河文峰, 周宇姝, 廖桂雅, 欧阳育树, 李秋萍, 黄鹂, 胡学军, 肖舒静, 蔡姣芝. 原发性肝癌中医证型分布及生存期差异研究. *中国中西医结合杂志* 2013; 33: 911-914
- 21 燕忠生, 魏千程, 张慧渊, 孟庆常, 丁辉, 闫向勇. 原发性肝癌中医证型临床特点与预后关系研究. *实用中医内科杂志* 2006; 20: 411-412
- 22 林丽珠, 蓝韶清, 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. *中医杂志* 2001; 42: 486-488
- 23 林志杰, 陈历宏, 冯久桓, 储真真, 杨莹, 高宠, 杨剑横. 原发性肝癌中医证型与凝血功能相关性研究. *现代中医临床* 2015; 22: 28-34
- 24 Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 235-271 [PMID: 21219185 DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324]
- 25 Kennedy R, Celis E. Multiple roles for CD4⁺ T cells in anti-tumor immune responses. *Immunol Rev* 2008; 222: 129-144 [PMID: 18363998 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00616.x]
- 26 Wiesel M, Oxenius A. From crucial to negligible: functional CD8⁺ T-cell responses and their dependence on CD4⁺ T-cell help. *Eur J Immunol* 2012; 42: 1080-1088 [PMID: 22539281 DOI: 10.1002/eji.201142205]
- 27 Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 135-146 [PMID: 24457417 DOI: 10.1038/nrc3670]
- 28 O'Connell J. Fas ligand and the fate of antitumour cytotoxic T lymphocytes. *Immunology* 2002; 105: 263-266 [PMID: 11918687 DOI: 10.1046/j.1365-2567.2002.01379.x]
- 29 郑智, 方泽民, 潘友民, 查正彪, 宋朝国, 郭国俊. B细胞与肿瘤免疫的研究进展. *现代肿瘤医学* 2012; 20: 2652-2654
- 30 Cerutti A, Puga I, Cols M. Innate control of B cell responses. *Trends Immunol* 2011; 32: 202-211 [PMID: 21419699 DOI: 10.1016/j.it.2011.02.004]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

