

针灸治疗原发性肝癌及其相关并发症的研究进展

李世洁^{1,2,3}, 沈皓^{2,3}, 张世超^{2,3}, 沈峰^{1,2,3}

(¹广东药科大学临床医学院, 广州 510006; ²海军军医大学第三附属医院临床研究院, 上海 200438; ³海军军医大学第三附属医院肝外四科, 上海 200438)

【摘要】 针灸治疗肝癌及其相关并发症理论基础坚实, 目前已经有大量临床和基础研究探讨了针灸疗法对于肝癌的治疗或改善作用。本文从控制肝癌病灶生长、缓解癌性疼痛、减少腹水生成、改善免疫抑制状态、抑制肿瘤新生血管形成、减轻肝癌术后或化疗后不良反应、改善癌因性失眠等方面总结了针灸疗法对于原发性肝癌及其相关并发症的治疗及改善作用, 并对当前研究存在的一些问题和未来的研究方向进行了探讨。

【关键词】 原发性肝癌; 针灸; 癌痛; 免疫抑制; 顽固性呃逆; 癌因性失眠

Advances in Acupuncture Therapy for the Treatment of Primary Liver Cancer and Its Related Complications

LI Shi-jie^{1,2,3}, SHEN Hao^{2,3}, ZHANG Shi-chao^{2,3}, SHEN Feng^{1,2,3} (¹Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; ²Naval Medical University Third Affiliated Hospital Clinical Research Institute, Shanghai 200438; ³The Fourth Department of Hepatobiliary Surgery at the Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200438)

【ABSTRACT】 China is the country with the heaviest burden of liver cancer in the world. The treatment of liver cancer still faces many challenges. Acupuncture therapy is diverse, distinctive and advantageous. Acupuncture therapy for the treatment of liver cancer and its related complications has a solid theoretical foundation. Acupuncture therapy has a variety of methods, distinctive characteristics, outstanding advantages, and rich theoretical basis for the treatment of liver cancer and its related complications. There is already a substantial body of clinical and fundamental research exploring the therapeutic or ameliorative effects of acupuncture on liver cancer. This article summarizes the effects of acupuncture therapy on primary liver cancer and its related complications, including controlling tumor lesion growth, alleviating cancerous pain, reducing ascites production, improving immune suppression, inhibiting angiogenesis in tumors, reducing postoperative or chemotherapy-related side effects, and improving cancer-related insomnia. It also discusses some current issues in the research and possible future directions.

【KEYWORDS】 Primary liver cancer; Acupuncture therapy; Cancer pain; Immunosuppression; Intractable hiccups; Cancer-related insomnia

原发性肝癌 (PLC) 是起源于肝细胞或肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 简称肝癌, 包括肝细胞癌 (HCC)、肝内胆管细胞癌 (iCCA) 和混合型肝癌 (cHCC-CCA) 三种不同病理类型, 其中 HCC 占 75%~85%。据 GLOBOCAN 统计, 2020 年我国新发肝癌病例占全球的 45.3%, 约 41 万, 我国肝癌死亡病例占全球的 47.1%, 约 39.12 万^[1-2], 成为当前我国第 4 位常见恶性肿瘤及第 2 位肿瘤致死病因^[3], 这跟我国病毒性肝炎、肝硬化患者基数庞大有关。肝癌总体预后较差, 我国肝癌年龄标化的 5 年生存率仅为 12.1%^[4]。肝癌起病隐匿, 症状不典型, 进展速度快, 在早期被确诊的只有不到 30%, 用于早期肝癌的根治性手术切除术和消融治疗应用受限, 而且肝癌切除术后 5 年肿瘤复发转移率高达 40%~70%。经动脉化疗栓塞 (ACE) 可应用于除 CNLC IV 期外的肝癌各期, 但主要适用于部分中晚期, 还会出现疼痛、恶心呕吐等栓塞综合征和并发症; 系统抗肿瘤治疗中免疫靶向治疗是近年来研究热点, 但临

项目来源: 海军军医大学第三附属医院示范性研究型病房项目 (No.SHDC2023CRW002); 上海市科学技术委员会项目 (No.20JC1419300)

通信作者: 沈峰, E-mail: shenfenghbh@sina.com

床证据不足,还会产生转氨酶升高、高血压、蛋白尿、疲劳等诸多不良反应^[5]。近年来针灸疗法在治疗肝癌各期,特别是在肝癌的中晚期^[4,6]控制瘤体、减少不良反应、改善临床症状、提高生活质量、延长生存期等方面发挥独特优势。

1 针灸疗法治疗 PLC 及其相关并发症的中医理论

中医无肝癌病名,但根据临床表现可将其归属至“肝积”“肥气”“癥瘕”“积聚”“胁痛”“黄疸”“臌胀”等范畴。肝癌的发生与情志失调、饮食不节、劳逸失度及邪毒内侵密切相关,而造成气滞、痰凝、瘀血、热毒互结,日久则形成肝部积块^[6]。《灵枢·经脉》详细论述经脉循行及主病,对针灸治疗肝癌及其并发症参考意义重大。肝癌病位在肝,经脉归足厥阴肝经,足厥阴肝经“夹胃,属肝,络胆,上贯膈”,肝癌的发生发展涉及脾、胃、胆、肾等多个脏腑和经脉。肝癌患者临床表现有呕吐,腹泻,多与肝气郁结,肝失疏泻,气机上逆,助消化功能减弱有关,见于肝经经脉病候“是动则病……面尘脱色……是主肝所生病者……呕逆,飧泄”,如取肝经原穴太冲可疏肝理气;肝胆互为表里,胆附于肝,足少阳胆经“贯膈,络肝、属胆,循胁里”,肝癌患者胁痛、口苦、消瘦等临床症状,与胆经经脉主病“是动则病,口苦,善太息,心胁痛,不能转侧,甚则面微有尘,体无膏泽”相吻合,肝癌常从胆治,如取合穴阳陵泉疏肝利胆;肝癌患者食欲减退,呃逆呕吐,腹胀腹泻,黄疸等症状,对应足太阴脾经“是动则病……食则呕,胃脘痛,腹胀善噯……是主脾所生病者……食不下……溏泄……黄疸,不能卧”,治肝先治脾,取三阴交、血海等行气血、散瘀结;足阳明胃经“是动则病,洒洒振寒,善呻,数欠,颜黑……贲响腹胀……是主血所生病者……大腹水肿,膝腠肿痛”,肝癌患者出现腹水,乏力时,如胃经合穴足三里可扶正气。足少阴肾经“贯肝膈”,肝癌久病及肾,“是动则病,饥不欲食,面如漆柴……是主肾所生病者……黄疸,肠澼……痿,厥”,与肝癌患者出现黄疸、腹泻、厥冷等症状相符。

2 针灸疗法治疗 PLC 及其相关并发症的研究进展

2.1 针灸疗法直接抑制肝癌病灶生长

单纯使用针灸对于肿瘤病灶的直接抑制作用目前临床研究较少,常和其他治疗手段联合干预起到抑制肝癌病灶生长、减毒增效、改善临床症状的作用。刘泽银等^[7]通过俞云切脉针灸联合西医对症支持与中药治疗 30 例中晚期肝癌患者 12 周,治疗瘤体总有效率为 80.0%,高于西医对症支持与中药治疗组的 53.3%;且提高了生存率,改善了临床症状。黄金昶等^[8]通过火针瘤体围刺结合辨证用药治疗 36 例阴血不足、毒热内蕴型中晚期肝癌患者,每周 2 次,30 d 后,抑瘤率达到 61.1%,同时提高了生活质量。黄仙保等^[9]报道了 2 则热敏灸联合免疫靶向药物治疗巨大型晚期肝癌的案例,辨证均为肝郁脾虚型,穴位选取为中脘、天枢、关元等热敏穴,强调灸感向胸腹腔、腰背渗透,灸量累积,1 次施灸时间达到 60 min 以上,基本每日连续灸。结果显示瘤体持续缩小甚至消失,同时减轻靶向药物的不良反应,改善纳差、乏力等临床症状。

相关动物实验中采用了麦粒灸、瘢痕灸、电针等多种手段干预肝癌诱癌大鼠或皮下瘤裸鼠研究抑瘤生长,并进行了机制探讨。程艳婷等^[10]通过对 Hepa1-6 肝癌荷瘤小鼠的“大椎”及双侧“足三里”“三阴交”麦粒灸,5 壮/穴,1 日 1 次,连续 10 d 后,结果显示麦粒灸减轻瘤体质量并增强了环磷酸胺 CTX 的抗肿瘤活性,可能与麦粒灸上调血清免疫细胞因子 TNF- α 、IL-2 含量、下调 IL-4 的含量,升高肿瘤组织中细胞凋亡关键基因 Caspase-3、Caspase-9 表达有关。王睿^[11]、方杰等^[12]电针 HepG2 肝癌荷瘤裸鼠双侧“足三里”“三阴交”,结果显示荷瘤生长趋势延缓与 miR-409-5p、miR-144-3p、miR-486-5p、miR-487b-3p、miR-451a 的表达水平上调,miR-409-5p 靶向抑制 TGF- β 1 分子调控通路^[11]有关。陈金等^[13]比较阿霉素、瘢痕灸“肝俞”和“足三里”(12 壮/穴,1 周 1 次,连续 2 周)对肝癌诱癌 Wistar 大鼠肿瘤生长的抑制作用,结果显示肝俞组疗效最佳,可能是因为瘢痕灸“肝俞”显著下调 β -catenin mRNA,上调 sFRP1 的表达量。

2.2 针灸疗法改善 PLC 的免疫抑制状态

现代医学已经证实,肿瘤组织呈现一种抑制性的免疫微环境,使免疫系统不能有效攻击并清除恶变的细胞^[14-15]。中医学的正气包含了现代医学的免疫功能^[16],通过刺激如“足三里”“关元”等具有补益特性的穴位或肝经原穴、背俞穴来助正气。

张伏等^[17]对晚期肝癌患者艾灸“足三里”联合综合性营养干预,8周后联合组患者血清 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺T、CD4⁺T 和 CD4⁺/CD8⁺比值上升幅度与 CD8⁺T 下降幅度较对照组更显著,表明艾灸“足三里”可纠正 T 淋巴细胞亚群紊乱,增强细胞免疫功能。钱芳等^[18]在 TACE 术后肝癌患者“神阙”“中脘”穴隔姜灸 2 周并联合八珍逐瘀消积方口服也显著升高了外周血 CD4⁺T 和 CD4⁺/CD8⁺比值;同时还显著降低了 CD8⁺T、血清炎症因子 IL-6、TNF- α 及 Hs-CRP 的水平,提高 TACE 术后疗效,降低术后不良反应。穴位埋线能够持续刺激经络穴位,“纳而久留,以治顽疾”。Xu 等^[19]选取肝细胞癌模型小鼠双侧“足三里”“关元”进行穴位埋线,1 次/10 d,6 次后与模型组相比,穴位埋线组肝组织中的 CD4⁺T、CD8⁺T 细胞的浸润明显增加,抑制性的免疫分子 IL-10、PD-1 和 CTLA-4 的表达水平显著降低。刺络泻血可以调节血液免疫分子成分,激活机体免疫功能。吴云等^[20]于肝癌模型大鼠的“足三里”“阳陵泉”“太冲”附近浅表络脉刺络泻血,结果显示肝癌大鼠外周血 CD3⁺T、CD4⁺T 细胞含量显著升高,肝癌大鼠肝脏病理形态变化改善,癌结节增生减少。闫亚南等^[16]在肝癌癌前病变大鼠“肝俞”进行不同灸量的直接灸和隔姜灸,10 周后与模型组相比,各艾灸组大鼠外周血中 CD3⁺T、CD4⁺T 细胞及 IL-2 含量显著升高,CD8⁺T 细胞含量显著降低,CD4⁺T/CD8⁺T 比值升高至趋于正常范围,表明艾灸具有增强机体抗肿瘤的免疫功能。

2.3 针灸疗法缓解 PLC 的癌性疼痛

初诊癌症患者癌痛率约 25%,晚期癌症患者癌痛率达 60%~80%,常伴随焦虑、抑郁、失眠、食欲减退等症状^[21]。目前临床上主要遵循“三阶梯药物止痛疗法”镇痛,但长期或过量服用止痛药会带来诸多不良反应^[21](如消化道溃疡出血,长期便秘,恶心呕吐,精神异常,成瘾等)和耐药性问题。针灸镇痛技术发展得已经十分成熟,其疗效较好,不良反应少,无成瘾性及戒断性。

单纯应用针刺治疗癌痛的临床研究较少,针灸各疗法联用或联合止痛药等可以增强疗效,减少不良反应。ZHANG XW 等^[22]通过纳入了 8 个 RCT 研究共 496 例患者,进行针刺治疗肝癌疼痛的系统评价和 Meta 分析,结果显示,针刺能有效改善癌痛,且优于西药;针刺起效更快,缓解疼痛时间更长,延长复发时间,不良反应发生率明显更低。边双林等^[23]通过对 27 个临床研究共 1994 例患者进行 Meta 分析,也观察到针灸治疗肝癌癌痛的疗效优于三阶梯药物止痛疗法,且不良反应更少。陈梦林等^[24]以电针四关穴结合耳穴压豆及三阶梯止痛药物的三联疗法治疗 18 例肝郁脾虚型肝癌癌痛患者,胡旭璇等^[25]以温针灸联合奥施康定治疗 30 例肝癌中度疼痛患者,张娟等^[26]采用黄帝内针联合盐酸羟考酮缓释片口服治疗 29 例肝癌中度疼痛患者,均干预 4 周后证实联合组疗效均优于单纯药物组,不良反应率于单纯药物组^[25-26],其镇痛作用可能与针刺升高外周血内源性阿片肽 β -EP、下降内皮素 ET-1 有关。徐丽萍等^[27]使用腕踝针联合三阶梯镇痛药物治疗 30 例肝癌重度疼痛患者,隔日 1 次,连续 20 次后也得到了联合组疗效均优于单纯药物组、不良反应发生率更低的结果。王玲玲等^[28]进一步证实了腕踝针治疗肝癌癌痛、降低不良反应总发生率与降低传递痛觉信息的血清 P 物质(SP)含量有关。刘丽霞等^[29]通过热敏灸章门(右)、日月(右)、血海(双)、三阴交(双)、太冲(双)联合盐酸曲马多缓释片口服治疗 30 例中度肝癌痛患者,每日 1 次,2 周后热敏灸联合组相对于盐酸曲马多缓释片组更明显改善 NRS 评分,减少疼痛时间,促进睡眠;升高血清 TNF- α 、降低免疫调节细胞因子 IL-2 的水平。林志光等^[30]通过颊针肝区联合 TACE 治疗 40 例晚期肝癌患者 10 次,每 3 日 1 次,结果显示在镇痛疗效、减轻肝功能损伤、降低血清肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、癌胚抗原(CEA)的水平方面优于

单纯 TACE 组,可能跟颊针下调癌组织凋亡抑制蛋白 Survivin、Livin 蛋白表达水平及调节 T 淋巴细胞亚群有关。另外,张磊等^[31]通过穴位频次分析等方法对 71 篇针灸治疗癌痛的文献进行总结,结果显示合谷、足三里、内关、三阴交、阿是穴是针灸治疗癌痛的核心穴位,太冲、期门、肝俞、三阴交为治疗肝癌癌痛的常用穴位。

2.4 针灸疗法减少 PLC 腹水生成

腹水的出现,提示了肝癌进入了中晚期,中医常予中药内服或者局部穴位敷贴、艾灸和针刺治疗^[32]。水为阴邪,艾灸温阳化气以利水。李振前等^[33]选取脾俞、肾俞、关元、足三里、气海、神阙等穴热敏灸,并联合抗癌 1 号方治疗 25 例 IV 期肝癌伴血性腹水患者,干预 2 个月后腹围明显小于单纯抗癌 1 号方组,腹水明显减少。在余国芳等^[34]治疗肝癌腹水的研究中,对照组 20 例予西医常规治疗,治疗组 20 例在对照组基础上给予腹针联合脐水消外敷神阙,腹针取“引气归元”:中脘、下脘、气海、关元,连续治疗 10 d 后治疗组总有效率为 90%,明显高于对照组。周丽娜等^[35]在对照组给予利尿药螺内酯治疗的基础上加芒硝敷脐、艾箱灸灸脐,治疗 2 周后,联合治疗组肝癌腹水总有效率为 50%,高于对照组。

2.5 针灸疗法抑制 PLC 肿瘤新生血管形成

异常的血管新生是肿瘤的典型病理特征之一,肿瘤新生血管与肿瘤转移密切相关。刘新燕等^[36]通过对肝癌诱癌大鼠的“足三里”“阳陵泉”“太冲”附近浅表络脉刺络泻血 13 周,与模型组比较,显著下调血清和肝脏中肿瘤血管生长因子 VEGF 和 TGF- β 的表达水平,抑制肿瘤新生血管形成。

2.6 针灸疗法减轻 PLC 术后或化疗后的不良反应

2.6.1 改善骨髓抑制状态

局部化疗是肝癌常见的治疗手段,化疗药物对骨髓干细胞有较大毒性,易产生骨髓抑制,引起白细胞、血小板等水平下降^[37]。张师等^[38]构建了肝癌诱癌小鼠模型并采用环磷酰胺 (CTX) 对其进行治疗,结果显示,CTX 引起了较为明显的骨髓抑制。但连续艾灸“足三里”10 d,每日 1 次,每次 3 min 可增加 CTX 诱导的骨髓抑制肝癌小鼠外周血白细胞数目,增加骨髓中造血组织和有核细胞密度,促进骨髓细胞增殖分化,升高骨髓造血干细胞 sca-1、CD34 的比例,促进骨髓造血干细胞增殖。这可能是由于艾灸“足三里”上调了 β -catenin、Wnt-5a 分子的表达,激活了 Wnt 信号通路,从而改善了骨髓细胞造血功能、缓解了 CTX 导致的骨髓抑制。

2.6.2 改善胃肠道症状

肝癌术后或 TACE 局部化疗后会出现一系列术后无排气、恶心呕吐、腹胀腹泻、便秘、呃逆等胃肠道症状。针灸疗法可通过刺激天枢等穴位双向调控胃肠道功能,具有独特优势。

张永顺等^[39]治疗肝癌 TACE 术后胃肠功能障碍,揞针联合莫沙必利组 34 例,莫沙必利组 34 例,揞针选取“七门穴”:云门、滑肉门、魂门、命门、殷门、阑门、石门,7 d 后结果显示揞针联合组临床有效率为 91.18%,在症状评分、APACHE II 总评分、术后肠鸣音恢复、首次排气和排便时间方面优于莫沙必利组,且揞针联合莫沙必利可明显升高血清胃泌素 (GAS) 和胃动素 (MTL),抑制血管活性肠肽 (VIP) 水平。吴志敏等^[40]用揞针“七门穴”联合莫沙必利也得到了类似结果。吕东霞等^[41]针刺双侧足三里、合谷、内庭,泻法强刺激,1 次/2 d,并联合四磨汤口服治疗,较常规对症处理更快速地促进肝癌患者肝切术后胃肠功能的恢复,降低术后并发症发生率。宋文玲等^[42]取耳穴肝、脾、胃、内分泌、交感、神门和内关、合谷、足三里穴位敷贴治疗 133 例肝癌 TACE 术后栓塞综合征患者,与对症处理组相比,穴位敷贴有效缓解疼痛、恶心呕吐症状。郑伟莉^[43]通过针刺“中脘”、双“足三里”(补法)、双“内关”(泻法)联合平胃散、盐酸格拉司琼氯化钠注射液静脉滴注,连续治疗 7 d,结果显示针刺联合组晚期肝癌化疗后患者化疗后恶心呕吐等胃肠道症状的有效率和血清胃动素 (MTL) 水平明显高于单纯西药组。

2.6.3 治疗顽固性呃逆

顽固性呃逆是指持续且频繁发作超过 48 h, 经过常规治疗不能得到缓解的严重呃逆。持续而强烈的呃逆会导致失眠、气紧、胸痛等症状, 严重者甚至会引起肝脏癌灶破裂出血以及食管、胃底静脉曲张破裂出血, 诱发肝昏迷和肝肾综合征等严重并发症, 加速患者死亡^[44]。西医常以解痉、止吐、促胃动力或镇静药物等治疗, 但疗效欠佳。中医认为晚期肝癌包括手术或 TACE 介入治疗^[45]均可对腹部所行经络特别是肝经经络正常运行产生影响, 导致肝失疏泄, 胃失和降, 胃气上逆动膈, 引起呃逆。针灸疗法治疗肝癌顽固性呃逆有特殊疗效。邵国梁等^[45]纳入了 10 个 RCT 研究进行 Meta 分析, 结果显示单纯穴位刺激治疗肝癌呃逆在总有效率方面优于西药组, 其中, 部分研究显示在治愈率、症状评分及起效时间方面, 单纯穴位刺激也优于西药组, 且不良反应发生率更低。经验取穴是针灸治疗中选穴重要内容, 近几年文献^[46-49]报道, 针灸治疗肝癌顽固性呃逆多选足三里、内关、中脘、膻中、太冲、攒竹等经验腧穴, 可获得不错的疗效。项背部腧穴与督脉、足太阳膀胱经息息相关, 通过刺激激发阳经经气, 多方面调节心、肺、肝、胆、脾、胃、肾、膈等多脏腑, 对肝癌顽固性呃逆的治疗也具有参考意义。张世科等^[50]通过 1 项纳入 39 例患者的 RCT 研究, 比较了颈夹脊穴电针 (C3~C5, 交感神经节) 治疗与西药护胃解痉治疗对肝癌切除术后顽固性呃逆的治疗效果。结果显示, 电针组治疗的总有效率 95.0% 显著高于西药组 47.4%, 且起效时间更短。对经西医护胃解痉治疗无效的肝癌介入后顽固性呃逆, 徐颖等^[51]通过针刺夹脊穴 (C3~C5、T7~T12) 和普通针刺分别治疗, 针刺夹脊穴强调针感尽量向胸部和 (或) 上腹部传导, 普通针刺组选穴内关、足三里、天枢、中脘、太冲、膻中, 无针感传导要求。两组均每天 1 次, 7 d 后, 结果显示针刺夹脊穴对顽固性呃逆的治疗有效率 95.5%, 显著高于普通针刺组。马俊等^[52]针对脾虚湿阻型肝癌 TACE 术后的顽固性呃逆, 采用巴氯芬联合针刺至阳八阵穴 1 次/1 d 治疗 7 d, 总有效率 93.1%, 显著高于单用巴氯芬组, 同时也显著改善睡眠和中医症状。何光^[53]认为恶性肿瘤晚期患者经气严重紊乱严重, 利用传统针灸治疗顽固性呃逆效果不佳, 通过四诊合参结合腹诊、经络诊查, 使用脐腹针、辨证体针和艾灸治疗 1 例肝癌晚期顽固性呃逆获得较好疗效。

2.7 针灸疗法改善 PCL 癌因性失眠

因肿瘤因素继发的失眠叫肿瘤相关性失眠, 又称为癌因性失眠 (CRI)^[54], 其发生与癌痛、肿瘤的治疗如手术创伤应激反应或焦虑、抑郁情绪等相关, 严重影响肿瘤患者的生存质量和肿瘤治疗的效果。包括耳穴压豆在内的针灸疗法调神定志, 调达气机, 调节脏腑阴阳气血, 从而改善癌因性失眠。

杨达钧等^[55]通过纳入了 1 项 60 人的 RCT 研究, 取耳穴神门、内分泌、肝、肾进行耳穴压豆, 治疗腹腔镜肝癌切除术后短期失眠障碍, 通过进行匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 和里兹睡眠质量指数 (LSEQ) 评分, 显示耳穴压豆组较常规基础治疗对照组更明显改善患者术后睡眠质量、入睡时间、睡眠效率、觉醒状况。雷雨迟等^[56]根据子午流注时间理论在 9~11 时、15~17 时、19~21 时贴敷耳穴“神门”“皮质下”“心”“交感”“内分泌”“肝”“脾”, 相比较于未在相应时间段但使用了相同穴位贴敷的耳穴压豆组治疗肝郁脾虚型肝癌患者的睡眠障碍, 两组均干预 4 周, 结果显示子午流注组临床总有效率 95.66%, 显著高于耳穴压豆组 51.07% 和不做任何干预的空白对照组 4.08%, 子午流注组 PSQI 总分及诸多成分得分也最低。

3 研究局限及展望

总结上述研究进展后我们认为, 针灸疗法对于肝癌及其相关并发症确实具有一定的治疗和改善作用, 但当前的研究仍存在一些局限性, 限制了研究结论的可靠性和科学性, 主要体现在: (1) 针灸直接控制瘤灶进展的临床研究还较少, 少量的研究报道疗效奇佳, 但对针灸理论和技术要求过高, 操作耗时费力, 难以大规模地开展, 目前离形成规范化的诊疗尚远。

(2) 针灸疗法对于改善肿瘤免疫抑制微环境的研究较多, 但机制较为单一, 仅探讨了 T 细

胞比例和数量的变化,缺少创新。在未来可基于单细胞转录组学、空间转录组学和蛋白组学等生物信息学分析,全景式地解析针灸对免疫微环境的影响。(3)大量临床研究证实针灸可有效改善胃肠道反应、失眠等肝癌相关并发症,但这些研究多为小样本的单中心研究,缺乏严谨的试验方案,且缺少客观的疗效评估方式(如癌因性失眠缺少多导睡眠图等)和对机制的探索。后期在临床研究的开展中,应遵循流行病学、统计学和循证医学的原则,通过严谨的试验设计,开展大样本、多中心的随机对照试验来进一步验证针灸的治疗效果。(4)针灸治疗穴位选择带有经验性,虽然有研究尝试通过穴位频次分析探索选穴规律,这是中医研究科学性的进步,但距离临床应用仍有一定距离。且针灸疗法的研究忽略了四诊合参,辨病多辨证少,或以脏腑辨证为主,不注重经络辨证,缺少选穴配穴的有力依据。今后可进一步追古溯源,整理文献,丰富针灸疗法治疗 PLC 的理论研究。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040 [J]. J Hepatol, 2022; 77(6): 1598-1606.
- [3] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 212-220.
- [4] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health. 2018; 6(5): e555-e567.
- [5] 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(02): 288-303.
- [6] LING CQ, FAN J, LIN HS, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of primary liver cancer with integrative traditional Chinese and Western medicine [J]. J Integr Med. 2018; 16(4): 236-248.
- [7] 刘泽银, 张海波, 罗英等. 俞云切脉针灸治疗中晚期肝癌的疗效观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(01): 66-69.
- [8] 黄金昶, 赵鹏程, 李睿等. 火针瘤体围刺结合辨证用药治疗原发性肝癌 36 例临床观察 [J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(12): 91-93.
- [9] 黄仙保, 邱东升, 邱祺等. 热敏灸联合免疫靶向疗法治疗巨大型肝癌 2 例 [J]. 江西中医药, 2022, 53(08): 51-55+58.
- [10] 程艳婷, 朱涛, 马艳竹等. 麦粒灸通过调控凋亡因子半胱氨酸家族增强环磷酰胺对 Hepa1-6 肝癌荷瘤小鼠的抗肿瘤作用 [J]. 针刺研究, 2023, 48(09): 914-922.
- [11] 王睿. 电针控瘤效应的 miR-409-5p 靶向抑制 TGF- β 1 分子调控机制研究 [D]. 成都中医药大学, 2016.
- [12] 方杰, 吴叶琪, 黄雪燕等. 基于 microRNA 探讨电针延缓 HepG2 裸鼠荷瘤生长趋势效应的初步机制 [J]. 中国中医药科技, 2023, 30(01): 8-13.
- [13] 陈金. 瘢痕灸肝俞穴、足三里穴对原发性肝癌大鼠 Wnt 通路 sFRP1、 β -catenin mRNA 的影响 [D]. 辽宁中医药大学, 2018.
- [14] MORTEZAEE K. Immune escape: a critical hallmark in solid tumors [J]. Life Sci, 2020, 258: 118110.
- [15] TANG S, NING Q, YANG L, et al. Mechanisms of immune escape in the cancer immune cycle [J]. Int Immunopharmacol., 2020, 86: 106700.