

· 思路与方法 ·

# 舌下络脉在恶性肿瘤诊断中的应用研究<sup>※</sup>

● 张晓晓<sup>1</sup> 刘水清<sup>1</sup> 沈洋<sup>2</sup> 贾玫<sup>2</sup> 关静<sup>1▲</sup>

**摘要** 舌下络脉在恶性肿瘤的筛查和预后判定中有一定的价值。本文通过研究近 20 年的文献,对舌下络脉异常在恶性肿瘤的发生、发展机制中的相关性进行综述,并探求舌下络脉诊法在恶性肿瘤诊断中的应用价值,以期为临床诊疗作参考。

**关键词** 舌下络脉;恶性肿瘤;综述

舌诊是中医望诊的重要组成部分,作为舌诊的内容之一,中医学认为舌下络脉与五脏六腑相通,与经络血脉相连,通过观察舌下络脉可以分析全身气血运行情况与脏腑功能状态,因此舌下络脉逐渐发展为一种诊断方法。现代研究<sup>[1]</sup>表明,舌位于消化道、呼吸道的共同通道,舌体血管神经分布极为丰富,可以反映全身机能变化,在肿瘤中灵敏性高。本文对舌下络脉在恶性肿瘤诊断中的应用研究进行综述如下。

## 1 研究背景

**1.1 历史源流** 舌下络脉诊法是中医舌诊中的一个重要内容,其最早载于《黄帝内经》,谓:“络脉盛而色变。”<sup>[2]</sup>“盛”是指舌下络脉的充盈程度,《黄帝内经》通过观察舌下络脉的充盈程度来诊断疾病,并作为能否针刺放血的指标。巢元方在《诸病源候论·黄病诸候》中以舌下络脉的颜色改变来诊断黄病:“若身面发黄,舌下大脉起青黑色,舌噤强,不能语,名为噤黄也。”<sup>[3]</sup>清代陈自明<sup>[4]</sup>从舌脉颜色、温度来判定产后情况,至此舌下络脉诊法已基本完善。清代周学海<sup>[5]</sup>认为舌下络脉充盈,色紫暗是夹有污浊之气的血液阻滞于舌下络脉,将舌下络脉诊法与血瘀证联系起来。此后舌下络

脉诊法被广泛地应用于各种与瘀血证密切相关的疾病诊断,如高血压病、冠心病、脑血管疾病等。随着近年来肿瘤疾病的发生率不断上升,舌下络脉诊法也逐渐被应用于肿瘤疾病中,成为筛查和判定恶性肿瘤预后的指标之一。

**1.2 舌下络脉的采集和分析** 舌下络脉诊法的应用基础是舌下络脉的采集和分析。目前舌下络脉采集方法分为肉眼观察法和仪器观察法。目前仪器观察法仍主要处于实验室或科研应用中,其采集仪器有数码相机、小型摄像机、彩色多普勒超声、LH-SDF-1 型侧流暗场成像观测仪<sup>[6]</sup>等。前两者是将拍摄好的舌下络脉图像录入计算机进行定量分析研究;彩色多普勒超声是通过彩色多普勒血流成像技术,无创地观察血流速度的情况;LH-SDF-1 型侧流暗场成像观测仪则通过侧流暗场(sidestream dark-field, SDF)成像技术,实现了高分辨率、全自动数据分析。此外, SOD 成像技术还可非侵入性地得到实时状态下的深部血管和微血管情况,检测组织内部的微循环血流变化<sup>[6]</sup>,是目前研究舌下微循环最常用的手段。仪器观察法的引入使得舌诊信息更加客观化和标准化,也促使了舌下络脉诊法的进一步发展。但在一般临床中,肉眼观察法仍因其便捷高效而被广泛使用。

## 2 舌下络脉异常与恶性肿瘤的机制相关性研究

**2.1 血流动力学因素** 血流动力学对舌下络脉的影响机制主要在于门静脉系统高压,门脉高压又与肝癌关系最为密切,故研究多以此作为切入点。李乃民等<sup>[7]</sup>研究发现患有门脉高压症的患者舌下络脉 100%

<sup>※</sup>基金项目 2017 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项项目(No.2017YFC1703302);北京中医药大学自主课题(No.2018-JYBZZ-JS007)

<sup>▲</sup>通讯作者 关静,女,医学博士,副教授,副主任医师。研究方向:中医病证结合的研究。E-mail:guanjingishere@126.com

• 作者单位 1.北京中医药大学(北京 100029);2.北京中医药大学东直门医院(北京 100029)

会发生变化,其认为在门脉高压状态下,上腔静脉的阻力增大且静脉系统回流受阻,导致舌深静脉血流量增多、血液淤积、压力增高,从而形成舌下络脉的形态与颜色异常。高静东<sup>[8]</sup>对临床 498 例原发性肝癌患者的舌下络脉进行聚类分析研究发现,原发性肝癌患者舌下络脉宽度变化与门静脉、脾静脉的内径呈正相关,但早在舌下络脉的长度和宽度发生改变之前,其颜色已有显著病理改变。吕斐等<sup>[9]</sup>通过对比肝硬化患者与原发性肝癌患者的舌下络脉改变,发现原发性肝癌患者在紫点样改变方面具有特殊性,认为这可以作为鉴别原发性肝癌和肝硬化的客观指标。王丽娜<sup>[10]</sup>发现如果原发性肝癌患者的门脉高压是继发于门脉血管受到肿瘤侵犯之后,则其舌下络脉更具有根底部粗张迂曲、络脉周围瘀血细络增多等自身特点,表明肝癌患者舌下络脉的改变或许与肿瘤侵犯有关。余丽娟<sup>[11]</sup>认为门脉高压可以使血管壁构型改变、血管内皮损伤。而陈群<sup>[12]</sup>研究发现内皮细胞损伤可使血栓素 TXA<sub>2</sub> 和前列腺素 PGI<sub>2</sub> 之间的平衡(TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>)被打破, TXA<sub>2</sub> 对恶性肿瘤的转移与发展有介导作用,这种平衡的打破会促进恶性肿瘤的转移,且恶性程度越高的肿瘤体外诱导 TXA<sub>2</sub> 产生的作用越强。此外,血管内皮损伤还可促进血管内皮因子 VEGF 分泌,而肖寒等<sup>[13]</sup>研究发现 VEGF 通过内皮型 NO 合酶刺激 NO 的合成, NO 可介导血管扩张和渗透性增加,加速血管新生,而新生血管是肿瘤细胞生长、转移的必要条件。

综上,门脉高压症是造成舌下络脉异常的机制之一,多表现在舌下络脉的宽度变化,因此可以通过对舌下络脉宽度的测量来判定门脉高压程度及筛查伴有门脉高压的疾病,如原发性肝癌、肝硬化等。但原发性肝癌舌下络脉还受到肿瘤浸润的影响,此外门脉高压可通过改变血管壁构型、促进血管生长因子生成等方面促使肿瘤的生长、转移,表现在舌下络脉则为根底部粗张迂曲、络脉周围瘀血细络增多,这种差异可作为原发性肝癌鉴别其它单纯门脉高压疾病的指标。

**2.2 血液流变学因素** 血液流变学主要体现在红细胞压积的改变、血小板异常活化和纤溶系统的改变。吴祖春等<sup>[14]</sup>研究发现血液流变学改变是舌下络脉颜色加深的病理基础之一,且二者呈正相关。研究发现,红细胞压积改变与舌下络脉异常相关,随着红细胞压积增高,舌下络脉异常情况加重。方俊岚等<sup>[15]</sup>研究发现舌下络脉数量及颜色与血液流变指标成正比。临床用药观察发现,恶性肿瘤患者的舌下络脉异常情

况在运用活血化瘀药之后均有不同程度的改善,且研究<sup>[16]</sup>表明约 50% 的肿瘤患者和 90% 的已转移肿瘤患者会出现血液流变学指标的异常,而进展期或者复发肿瘤患者体内的促凝物质含量较缓解期患者显著升高。因此,血液流变学的改变不仅可以使舌下络脉异常,还与肿瘤的加重有关。实验<sup>[17-19]</sup>证明纤维蛋白 FIB 异常改变可以使血液形成高凝状态,从而为肿瘤细胞的聚集、黏附、浸润创造了有利的条件,且 FIB 的含量与肿瘤大小、浸润深度、是否存在淋巴结转移及是否发生远处转移呈正相关。陈洪军等<sup>[20]</sup>研究发现血小板的数量异常增加会促使癌症的发生和癌栓形成。癌栓既可保护肿瘤细胞,使其不受免疫细胞的攻击,又可为恶性肿瘤细胞的转移提供条件。余丽娟<sup>[11]</sup>进一步表示,肿瘤细胞的转移过程会产生大量的血小板衍生因子,加重血液高凝状态,使得上述过程不断重复,从而加重病情。

综上,血液流变学改变是造成舌下络脉异常的因素之一,其通过红细胞压积的改变、血小板异常活化和纤溶系统的改变等使得血液呈现高凝状态,从而导致舌下络脉的数量及颜色发生异常。恶性肿瘤患者存在着血液凝固的状态,因此舌下络脉诊法可用于筛查恶性肿瘤。此外,血液的高凝状态可以促进癌栓形成,为肿瘤细胞的聚集、黏附、浸润、转移等创造条件,同时,肿瘤细胞的聚集、黏附、浸润、转移过程又可以加重血液的高凝状态,使得病情复杂恶化。

**2.3 免疫学因素** 路艳等<sup>[21]</sup>研究发现恶性肿瘤产生时会激活机体免疫系统,细胞免疫在 T 细胞和 NK 细胞的共同作用下发挥抗肿瘤效应。但是,陈慰峰等<sup>[22]</sup>表明 NK 细胞不仅可以非特异性杀伤肿瘤细胞,还可以通过产生大量的细胞因子而促进肿瘤的发展和肿瘤内新生血管的生成,因此 NK 细胞的升高也预示着肿瘤的进一步发展及肿瘤组织内新生血管的形成。大量的新生血管形成可以进一步加重微循环障碍,从而产生舌下络脉异常,研究发现舌下络脉异常的患者多伴有血管内皮损伤,从而介导炎症反应,使免疫功能抑制,表现为 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 下降,余丽娟<sup>[11]</sup>认为 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 下降表示机体的免疫功能紊乱、病情不良、预后不好。

上述研究表明,舌下络脉异常程度可能与 NK 细胞的异常增多呈正相关,而 NK 细胞的异常增多又可能导致肿瘤的进一步恶化,因此舌下络脉诊法可以评估机体的免疫功能情况和判断恶性肿瘤疾病的预后,对临床有指导意义。

### 3 舌下络脉异常与恶性肿瘤相关性的临床研究

**3.1 不同部位恶性肿瘤舌下络脉异常的研究** 陈群<sup>[23]</sup>临床观察 79 例肺癌患者的瘀血舌象发现,舌下络脉的改变是肺癌血瘀证患者在舌象上较敏感、较早出现的表现。其中,舌下络脉迂曲扩张是血瘀证的最重要指标之一。周俊琴等<sup>[24]</sup>对比研究 152 例癌症患者后发现,肺癌患者的舌下络脉异常程度高于其它癌症组,主要表现为舌下络脉颜色青紫或紫黑色,脉形怒张呈囊状或囊柱状,伴有瘀点瘀斑。其认为这是因为肺癌是全身气血津液亏虚瘀滞的结果,更容易发生高凝状态,且贯穿整个病理过程。黄海茵等<sup>[25]</sup>通过对 400 例原发性肺癌与 329 例一般呼吸系统疾病患者的舌下络脉进行对比研究,同样证实了肺癌患者舌下络脉异常程度高于一般呼吸系统疾病( $P < 0.01$ )。谢敏<sup>[26]</sup>对肺癌患者的舌象与病理分型相关性研究发现,肺癌患者舌下络脉曲张明显,占总病例数的一半以上。其中,鳞癌及小细胞肺癌出现舌下络脉异常比腺癌显著;在舌下络脉曲张中又以 II 度曲张为主。高静东等<sup>[8]</sup>研究认为肝癌患者舌下络脉改变多体现在宽度变化,且其宽度与门静脉、脾静脉内径成正比。秦志祥等<sup>[27]</sup>对比食管贲门癌患者和肝癌患者的舌下络脉,发现其均有不同程度的瘀紫、怒张及瘀血丝。在病情恶化时,肝癌和食管癌患者的舌下络脉怒张、粗长及瘀血丝程度显著;当其合并消化道出血时,则表现为长而干瘪,颜色青黑而晦暗。其认为舌下络脉瘀血丝的多少与瘀血程度成正比。李欣晖<sup>[28]</sup>研究发现舌下络脉异常的食管癌患者胃镜下病灶黏膜色泽多充血、出血,可见食管癌患者舌下络脉异常或许与胃镜结果存在某些相关性,但目前研究不明。周红<sup>[29]</sup>对不同分期的大肠癌患者舌下络脉进行研究,发现不同分期的大肠癌患者均有舌下络脉增粗的典型表现。林晓东<sup>[30]</sup>对 60 例胃癌患者舌下络脉进行研究,发现 60 例胃癌患者中,舌下缘舌下肉阜两毛细血管至舌下边缘或舌静脉周围出现瘀斑瘀点 58 例;舌下肉阜两毛细血管横向、斜向枝状增生 30 例;静脉色泽有颜色变化者 21 例;舌下肉阜部位增生伴糜烂性改变 12 例;舌下静脉增宽管径 2 例。可见,胃癌患者舌下络脉出现瘀斑瘀点改变最显著,出现管径增宽几率则不高。

综上,肺癌患者舌下络脉异常程度高于一般消化道疾病及其它肿瘤疾病,而相较于肺癌本身,不同的病理分型其舌下络脉异常程度也不同。肺癌患者的舌下络脉异常多表现在颜色加深、舌下络脉 II 度曲张

以及舌下络脉出现瘀血瘀斑等。因此,舌下络脉诊法在肺癌中有较高的诊断价值,通过舌下络脉诊法不仅可以初筛肺癌,还可以对其病理分型有初步判断。舌下络脉诊法在消化道肿瘤中同样有诊疗意义,但是参考近 30 年的文献发现,学者关于胃癌与舌下络脉相关性的研究内容却很少。究其原因可能有以下几点:①胃气挟邪气上熏形成了舌苔,胃气的情况可以从舌苔反映出来,相较舌下络脉,胃癌、大肠癌等癌症与舌苔的联系更为紧密,且舌苔的反映更为直观、便于研究;②临床上对舌下络脉的研究多先进行中医辨证分型,但中医证型复杂,舌下络脉与证型之间无固定对应关系,常导致结果出现偏差;③癌症患者早期常无症状且检出率低,而当患者出现症状来就诊时,往往已经到中后期,因此不能观察整个病程的变化,符合纳入标准的患者少。

**3.2 肿瘤不同分期与舌下络脉相关性的研究** 从颜色上看,刘庆等<sup>[31]</sup>研究不同分期原发性肝癌患者的舌下络脉情况,结果表明 III 期原发性肝癌的舌下络脉宽粗和颜色紫黑的比例均较 I、II 期高( $P < 0.01$ ),且异常程度与病情进展呈正相关。周俊琴等<sup>[24]</sup>对 152 例肺癌患者舌下络脉情况研究发现,随着病情的加重,肺癌患者舌下络脉颜色从早期的颜色较浅、较明亮转变为青紫色、紫黑色。方俊岚等<sup>[15]</sup>对舌下静脉曲张的 145 例患者进行了观察,发现舌下曲张静脉的数量及颜色与病情呈正比。刘红<sup>[32]</sup>利用 RGB 空间和 HIS 空间对不同临床分期的原发性支气管肺癌患者的舌下络脉进行分析发现,随着病情的进展,舌下络脉颜色逐渐变得晦暗枯槁。

从迂曲程度和瘀点瘀斑情况上来看,靳士英<sup>[33]</sup>研究发现随着病情的变化,恶性肿瘤患者舌下络脉常出现较多的分支,甚至迂曲出现囊泡,且伴有瘀点瘀斑。毛丹等<sup>[34]</sup>研究发现进展期胃癌患者舌下络脉瘀斑和(或)曲张例数明显大于早期胃癌患者;且舌下络脉曲张与胃镜下病灶黏膜色泽差异有统计学意义,病灶黏膜红色充血者舌下络脉曲张更明显。刘同奇<sup>[35]</sup>比较不同时期的肿瘤患者舌下络脉情况,发现随着病情的进展,患者舌下络脉瘀点阳性率升高,晚期为 100%。

综上,舌下络脉异常程度可能与病情进展呈正相关,且多表现在脉管迂曲、络脉颜色晦暗、出现瘀点瘀斑等方面。通过舌下络脉诊法可以评估疾病发展的阶段,当舌下络脉颜色晦暗、出现瘀点瘀斑多表现疾病已经发展到晚期。

**3.3 肿瘤指标与舌下络脉相关性的研究** 黄海茵<sup>[25]</sup>

比较肺癌与呼吸系统疾病的舌象发现舌下络脉的曲张程度与肿瘤标志物升高的项数有关,曲张程度越重,肿瘤标志物升高的项数越多。其认为以Ⅱ度以上舌下络脉曲张为肺癌患者的阳性指标,灵敏度为 45.5%,特异度为 82.8%,准确性为 62.08%,该数据与众多血清肿瘤标志物相比较有一定的相似性,因此可以将Ⅱ度以上舌下络脉曲张指标作为诊断肺癌的一种肿瘤标志物。余丽娟<sup>[11]</sup>研究大肠癌中医证候与相关肿瘤标志物的特殊表达之间的关系发现,CEA 浓度在瘀毒蕴结型最高,而瘀毒蕴结型患者舌下络脉有显著改变。其认为 CEA 是黏附分子,可使癌细胞在微循环中聚集形成癌栓,同时也加重血液的高凝状态,使得舌下络脉异常。

综上,肺癌患者Ⅱ度以上舌下络脉的曲张程度与肿瘤标志物的升高呈一定相关性,可以将其作为诊断肺癌的特殊指标之一。CEA 既是肿瘤标志物,又是黏附分子,其表明舌下络脉异常与肿瘤标志物之间可能存在某种相关性,才使得其有一定相似性。但目前该研究较少,机制、结论均尚不明确。

#### 4 总结

舌下络脉诊法自古就广泛运用于疾病的中医诊治,现代随着仪器的研发和人们对疾病认识的不断加深,舌下络脉诊法在恶性肿瘤诊治中的研究前景广阔。从机制上看,肿瘤患者舌下络脉异常不是单一因素作用的结果,各种因素相互作用使得机体发生血管内皮损伤、血管壁构型改变、新生血管生成等一系列反应,从而导致癌栓的形成以及肿瘤细胞的聚集、黏附和转移,使得疾病恶化。但血瘀证始终是恶性肿瘤的中心环节,因此在恶性肿瘤的治疗中,活血化瘀应该贯穿于始终。从临床上看,肿瘤患者舌下络脉在不同恶性肿瘤中或者同一肿瘤中的不同病理分型中的表现不同、参考价值也不同。一般来说,消化道、颅内及五官颌面部肿瘤患者的舌下络脉异常显著,其中以消化道肿瘤最为突出<sup>[36]</sup>,而在所有消化系恶性肿瘤中,又以原发性肝癌、胃癌、食道癌的舌下络脉异常最为显著<sup>[37]</sup>。肿瘤患者舌下络脉异常还与临床呈正相关,当舌下络脉颜色深而晦暗,或者舌下络脉迂曲且周边有大量的分支及瘀点瘀斑,均是疾病进入中后期的表现。此外,舌下络脉异常与肿瘤标志物有一定的相关性,但目前此研究较少,仍有较大的研究空间。

现阶段舌下络脉诊法由于中医辨证分型不规范、舌象采集不够客观化等原因,在肿瘤中的应用并未完全普及。因此仍需要不断完善舌象采集方法,实现采

集与判定标准的客观化、规范化,深入研究其机制原理,以更好地辅助临床诊疗。

#### 参考文献

- [1]毛冬雪,齐景馨,俞睿,等.舌下络脉形成的机理探析及临床意义[J].辽宁中医杂志,2019,46(10):2089-2091.
- [2]任廷革点校.黄帝内经素问·新校本[M].北京:人民军医出版社,2006:703.
- [3]巢元方.诸病源候论·宋刊本[M].北京:北京科学技术出版社,2016:57.
- [4]宋·陈自明著.明·薛己校注.《校注妇人良方》注释[M].南昌:江西人民出版社,1983:347-348.
- [5]清·周学海.形色外诊简摩[M].北京:人民卫生出版社,1987:122-124.
- [6]高飞,傅小云,钱明江,等.侧流暗场成像技术观察内毒素休克兔小肠绒毛与舌下微循环改变[J].中国病理生理杂志,2017,33(4):764-768.
- [7]李乃民,林晓东,王淑英,等.运用观察舌脉曲张的方法诊断门脉高压的临床与实验研究[J].中国中西医结合外科杂志,1994,1(1):2-5.
- [8]高静东,岳小强,刘庆,等.原发性肝癌患者舌下络脉特征的聚类研究[J].浙江中医药大学学报,2007,31(5):567-568.
- [9]吕斐.165例肝癌及肝硬化患者的舌下静脉改变比较[J].浙江中医学院学报,1996,20(3):4.
- [10]王丽娜.不同门脉高压模型犬的舌下络脉特征及其形成机制研究[D].上海:第二军医大学,2011.
- [11]余丽娟.大肠癌中医证候相关因子的多因素分析研究[D].广州:广州中医药大学,2013.
- [12]陈群,徐志伟,路艳.肺癌患者瘀血舌象与血浆 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 相关性研究[J].中国中西医结合杂志,2006,26(1):71.
- [13]肖寒,朱介宾,申小苏.肺癌血管内皮生长因子与舌脉的观察[J].陕西中医,2008,29(12):1580-1582.
- [14]吴祖春.舌下络脉图像采集系列因素分析及与血液流变学相关性研究[D].广州:广州中医药大学,2005.
- [15]方俊岚.舌下静脉曲张瘀血与血液流变学的关系[J].中医杂志,1992,33(6):62.
- [16]孙艳,贾彦寿.肿瘤患者瘀血舌象与凝血五项指标间的联系[J].辽宁中医杂志,2007,34(6):718-719.
- [17]YOSHIDA T, OSATO M, SAKON M, et al. Locoregional injection of OK-432/fibrinogen/thrombin for unresectable metastatic liver tumors[J]. Kagaku Ryoho, 1996, 23(11):1575-1577.
- [18]WANG WS, LIN JK, LIN TC, et al. Plasma von Willebrand factor level as a prognostic indicator of patients with metastatic colorectal carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(14):2166-2170.
- [19]LEE JH, RYU KW, KIM S, et al. Preoperative plasma fibrinogen levels in gastric cancer patients correlate with extent of tumor[J]. Hepatogastroenterology, 2004, 51(60): 1860-1863.
- [20]陈洪军,陈春华,吕志伟.肺癌患者血液流变学检测分析[J].临床肺科杂志,2010,15(4):577-578.
- [21]路艳,陈群,杨爱萍.肺癌瘀血舌象与T细胞亚群、NK细胞水平异常的相关性探讨[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(16):168-169.
- [22]陈慰峰.医学免疫学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2000:204-205.

(下转第 35 页)