

河北医科大学 学位论文使用授权及知识产权归属承诺

本学位论文在导师(或指导小组)的指导下,由本人独立完成。本学位论文研究所获得的研究成果,其知识产权归河北医科大学所有。河北医科大学有权对本学位论文进行交流、公开和使用。凡发表与学位论文主要内容相关的论文,第一署名为单位河北医科大学,试验材料、原始数据、申报的专利等知识产权均归河北医科大学所有。否则,承担相应法律责任。

研究生签名: 孙品田 导师签章: 李品 二级学院领导盖章:

年 月 日

河北医科大学研究生学位论文独创性声明

本论文是在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果,除了文中特别加以标注和致谢等内容外,文中不包含其他人已经发表或撰写的研究成果,指导教师对此进行了审定。本论文由本人独立撰写,文责自负。

研究生签名: 孙品田

导师签章: 李品

年 月 日

目 录



中文摘要.....	1
英文摘要.....	5
研究论文 温阳利水化瘀法联合腹腔化疗治疗胃癌腹膜转移性腹水的 临床研究	
前言.....	7
资料与方法.....	7
结果.....	14
附表.....	17
讨论.....	21
结论.....	28
参考文献.....	29
综述 胃癌腹水的治疗进展.....	32
致谢.....	38
个人简历.....	39

温阳利水化痰法联合腹腔化疗治疗胃癌腹膜转移性腹水的临床研究

摘 要

目的:通过随机对照研究,观察对比中医温阳利水化痰法联合腹腔灌注化疗治疗胃癌腹水与单纯腹腔灌注化疗、单纯的中医温阳利水化痰治疗、对症支持治疗胃癌腹水对癌性腹水的控制率,患者生活质量的改善情况,腹腔灌注化疗的不良反应的发生情况等,验证中医温阳利水化痰法在胃癌腹水治疗中所具有的与腹腔灌注化疗的协同作用,确立温阳利水化痰法在治疗胃癌腹水中的临床地位。

方法:将 160 例符合纳入标准的胃癌腹膜转移性腹水患者随机分为四组治疗, A 组(温阳利水化痰法加腹腔灌注顺铂) 40 例, B 组(温阳利水化痰方) 38 例, C 组(腹腔灌注顺铂) 40 例, D 组对症处理组 40 例。1 月时总结效果。观察四组患者治疗前后腹水疗效、中医证候积分、生活质量评分、血常规、肝肾功能、免疫指标、肿瘤标记物、腹水 LDH 指标及采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测腹水 IL-6、TNF- α 水平情况。

结果:

1 四组患者治疗前生活质量评定

四组患者在性别、年龄、卡氏评分、中医证候总积分及腹围方面差异比较无统计学意义($P>0.05$)。

2 两组患者腹水疗效评估

2.1 四组患者腹水疗效情况比较:

治疗后 A 组有效(CR+PR) 33 例(82.5%), 稳定(CR+PR+NC) 38 例(95.0%); B 组有效(CR+PR) 22 例(57.9%), 稳定(CR+PR+NC) 30 例(78.9%); C 组有效(CR+PR) 25 例(62.5%), 稳定(CR+PR+NC) 32 例(80.0%); D 组有效(CR+PR) 15 例(35.7%), 稳定(CR+PR+NC) 23 例(54.8%), A 组与 B 组、C 组、D 组患者治疗后腹水有效率、稳定率比较有显著统计学差异($P<0.05$); B 组、C 组与 D 组患者治疗后腹水有效率、稳定率比较有显著统计学差异($P<0.05$); B 组与 C 组患者治疗后

腹水有效率比较有显著统计学差异 ($P<0.05$), B 组与 C 组患者治疗后腹水稳定率比较无显著统计学差异 ($P>0.05$)。

2.2 四组患者治疗后腹围变化与放腹水次数比较:

四组患者治疗前后腹围变化量比较, A 组患者经治疗后腹围减小平均值明显优于 B 组、C 组、D 组, 统计学比较有显著性差异 ($P<0.05$); B 组、C 组患者经治疗后腹围减小平均值明显优于 D 组, 统计学比较有显著性差异 ($P<0.05$); C 组患者治疗后腹围减小平均值优于 B 组, 但统计学比较无显著性差异 ($P>0.05$)。

四组患者治疗后放腹水次数比较, A 组患者经治疗后放腹水次数明显少于 B 组、C 组、D 组, 统计学比较有显著性差异 ($P<0.05$); B 组、C 组患者经治疗后放腹水次数明显少于 D 组, 统计学比较有显著性差异 ($P<0.05$); C 组患者治疗后放腹水次数平均值少于 B 组, 但统计学比较无显著性差异 ($P>0.05$)。

3 四组患者治疗后中医证候改善情况评估

3.1 四组患者治疗后中医证候总疗效比较

ABCD 四组患者治疗后中医证候改善的总有效率分别为 95.0%, 76.3%, 77.5%, 55.0%, A 组患者治疗后中医证候改善的总有效率明显优于 B 组、C 组、D 组, 有明显统计学差异 ($P<0.05$)。B 组、C 组患者治疗后中医证候改善的总有效率明显优于 D 组, 有明显统计学差异 ($P<0.05$); B 组患者治疗后中医证候改善的总有效率优于 C 组, 但统计学比较无显著性差异 ($P>0.05$)。

3.2 四组患者治疗后单项症状疗效比较

治疗后四组单项症状均有改善, A 组患者治疗后中医证候均改善明显优于 B 组、C 组、D 组, 且有明显统计学差异 ($P<0.05$); B 组、C 组患者治疗后中医证候腹部坚满、青筋显露、腹痛绵绵症状改善明显优于 D 组, 且有明显统计学差异 ($P<0.05$); B 组患者治疗后其中对面色晦暗、食少纳呆、大便稀薄、小便短小、神疲懒言、体倦乏力、水肿症状改善明显优于 C 组, 且有明显统计学差异 ($P<0.05$); C 组患者治疗后其中腹部坚满、青筋显露、腹痛绵绵症状改善优于 B 组, 但没有明显统计学差异 ($P>0.05$)。

4 四组患者治疗后生活质量评定

A 组患者治疗后生活质量评分明显优于 B 组、C 组、D 组,且有明显统计学差异($P<0.05$);B 组、C 组患者治疗后生活质量评分明显优于 D 组,差异有统计学意义($P<0.05$);B 组、C 组两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 四组患者治疗后外周血象毒性比较

A 组和 C 组患者治疗后,两组患者白细胞、血红蛋白、血小板均有不同程度的降低,两组血液毒性比较有显著性差异($P<0.05$)。C 组与 B、D 组两组之间比较有明显差异,且有统计学意义($P<0.05$),A 组和 B 组患者治疗后,两组患者白细胞比较有明显统计学差异($P<0.05$)。

6 四组患者治疗后肝肾功及消化道毒副反应出现率比较

A 组和 C 组患者治疗后,两组均有一定程度的肝、肾功能损害及消化道反应(恶心呕吐),A 组的不良反应明显低于较 C 组,两组相比存在显著性差异($P<0.05$)。C 组与 B、D 组两组之间比较有明显差异,且有统计学差异($P<0.05$),A 组和 B 组患者治疗后,两组比较无明显统计学差异($P>0.05$)。

7 治疗前后各项免疫指标变化比较

A 组、B 组两组患者治疗后,CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+较治疗前明显升高($P<0.05$),且与 C 组、D 组相比存在显著性差异($P<0.05$),A 组与 B 组相比存在显著性差异($P<0.05$)。

8 治疗前后肿瘤标志物 CEA、CA199 的变化

A 组、B 组、C 组三组患者治疗后,CEA 与 CA199 值均较治疗前明显下降,且有统计学差异($P<0.05$);治疗后组间患者比较,A 组与 B、C、D 组比较有明显统计学差异($P<0.05$),B 组与 C 组相比存在显著性差异($P<0.05$)。

9 治疗前后腹水中 TNF- α 、IL-6、LDH 三组指标比较

A 组、B 组、C 组三组患者治疗后,TNF- α 、IL-6、LDH 指标均较治疗前明显下降,且有统计学差异($P<0.05$);治疗后组间患者比较,A 组与 B、C、D 组比较有明显统计学差异($P<0.05$),B 组与 C 组相比存在显著性差异($P<0.05$)。

结论:

1 温阳利水化瘀法联合腹腔内化疗可以有效的缓解腹水, 改善症状。

2 温阳利水化瘀法联合腹腔内化疗可以提高卡氏评分, 并更好地增加和稳定体重; 显著提高患者生活质量, 改善身体机能。

3 温阳利水化瘀法联合腹腔内化疗可以明显减轻化疗对造血系统及肝肾功能的损害; 可以提高机体免疫功能;

4 温阳利水化瘀法联合腹腔内化疗可以降低肿瘤标志物 CEA、CA199 水平及腹水 LDH 指标, 客观反应了可以抑制癌细胞生长, 控制肿瘤的发展。

5 温阳利水化瘀法联合腹腔内化疗可以有效的抑制炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 的释放。

关键词: 胃癌; 癌性腹水; 温阳利水化瘀法; 腹腔内化疗; 临床研究

**Clinical evaluation reaserch of Wenyang Lishui Huayu
combined with cisplation to treat gastric cancer patients with
malignant ascites**

ABSTRACT

Objective: The clinical curative effect for patients suffering from peritoneal metastasis of gastric cancer is relatively poor. Malignant ascites is one of the important features of gastric cancer. Through the clinical observation of effectiveness of Wenyang Lishui Huayu (WLH) for digestive system tumors intermingled diffussive water in patients with malignant ascites, we make a preliminary discussion about the traditional chinese medicine and western medicine treatment for the patients with malignant ascites,providing clinical research data to optimize the treatment of medium-term and advanced malignant ascites.

Methods: 160 malignant ascites patients were divided randomly into four groups. 40 patients in the A group were administered with WLH and intraperitoneal perfusion with cisplatin, 38 patients in the B group with WLH alone. 40 patients in the C group with perfusion alone, 42 patients in the D group with the conventional treatment. Objective effects and the changes of subjective symptoms, KPS, immune parametersand toxieologieal effect, IL-6, TNF- α , LDH were studied during and after sixty days of treatment.

Results:

1 There were no difference between four groups in Gender,age,KPS ($P>0.05$).

2 After treatment, the catabatic and steady rate of A group is significantly higher than that of the B group, C group, D group ($P>0.05$).

3 After treatment, the subjective symptoms were all significantly improved in the A group,better than in the B group, C group, D group ($P>0.05$).

4 After treatment, the KPS were all significantly improved in the A

group, better than in the B group, C group, D group ($P>0.05$).

5 After treatment, the immune parameters were all significantly improved in the A group, better than in the B group, C group, D group ($P>0.05$).

6 The toxicity incidence rate and toxic degree in the A group is less than the C group ($P>0.05$).

7 After treatment, The toxicologic in the A group is less than the B group, C group, D group ($P>0.05$).

8 After treatment, The IL-6, TNF- α , LDH in the A group is less than the B group, C group, D group ($P>0.05$).

Conclusion:

1 WLH with intraperitoneal chemotherapy have plus curative effect on treating malignant ascites.

2 WLH with intraperitoneal chemotherapy improve clinical syndroms, make the quality of life better.

3 WLH with intraperitoneal chemotherapy reduce toxic and side effects.

4 WLH with intraperitoneal chemotherapy improve the immune parameters.

5 WLH with intraperitoneal chemotherapy control the disease, reduces tumor designated object CEA, the CA199 and IL-6, TNF- α , LDH level.

Key words: gastric cancer; malignant ascites; WLH; intraperitoneal chemotherapy; clinical research

温阳利水化痰法联合腹腔化疗治疗胃癌腹膜转移性腹水的临床研究

前言

胃癌恶性腹水是胃癌腹膜种植转移患者最常见的并发症,胃癌腹膜种植转移是恶性腹水形成的主要原因。腹水迅速增长所致的腹胀、腹痛及胃肠道功能紊乱严重影响着患者的生活质量,往往提示患者病情进展较快,预后不佳。

临床上治疗癌性腹水研究主要包括单纯中医药治疗、西医治疗及中西医结合治疗等等。中医药治疗方法包括口服中药、中药外敷、中药提取物腹腔灌注、针灸治疗等;西医治疗主要是全身性化疗、腹腔灌注化疗、腹腔置管引流、利尿、补充白蛋白等治疗。中西医结合治疗主要是口服中药联合腹腔灌注化疗、中药提取物联合化疗药行腹腔灌注治疗等等。癌性腹水发病机制复杂,患者全身状况比较差,且多为终末期,从中医角度,患者常伴有脾胃阳虚,水湿泛滥,夹有瘀血阻滞。

本研究从中西医各角度分析,认识胃癌的生物学行为、胃癌腹膜转移性腹水的病因机制,包括转移性、侵袭性等。治疗上从西医角度给予局部腹腔灌注化疗控制癌性腹水,但是单纯腹腔灌注化疗血液毒性大,恶心呕吐反应明显,患者依从性差,导致腹水控制不理想。若中医药治疗腹水,一味以峻猛逐水药物攻逐水邪,忽视了脾阳运化水液的关键作用,不仅疗效不佳,也易致晚期胃癌患者体质更虚弱。故依据医圣张仲景在《伤寒杂病论》提到:“病痰饮者,当以温药和之”。且阳虚水泛多夹有瘀血阻滞,我们采用温阳利水化痰法内服外敷联合腹腔化疗治疗胃癌腹膜转移性腹水,期待可提高治疗腹水的疗效。

资料与方法

1 一般资料

1.1 研究对象

2010年9月至2013年12月我院确诊为胃癌并恶性腹水患者,按入

组标准随机入组,共 158 例。其中男性 91 例,女性 67 例,患者年龄 35~74 岁,平均年龄(56.93 ± 9.32)岁。所有患者经病理确诊,并经影像学检查(CT、B 超、X 线)按国际抗癌联盟(UICC)TNM 分期为 IV 期的胃癌合并顽固性腹水的患者,经细胞学或常规检查支持为癌性腹水。均为初治患者,所有患者卡氏评分 ≥ 40 分。重要器官功能基本正常,预计生存期 ≥ 3 个月。按照随机数字表分为四组,A 组(温阳利水化瘀法加腹腔灌注顺铂)40 例,B 组(温阳利水化瘀法)38 例,C 组(腹腔灌注顺铂)40 例,D 组对症处理组 40 例。

1.1.1 西医诊断标准

全部病例经病理诊断明确,确诊为胃癌,并参照国际抗癌联盟(UICC)美国肿瘤联合会(AJCC)1997 胃癌分期标准 IV 期者。经胃镜、X 片、CT、B 超、ECT 等检查至少有一个可测量的客观评价肿瘤的指标。

1.1.2 恶性腹水诊断标准参照全国腹水学术研讨会制定的《良恶性腹水鉴别诊断的参考意见》,癌性腹水的诊断标准:

- a. 已确诊的胃癌病人出现腹水,腹水中癌细胞阳性。
- b. 已确诊的胃癌病人出现腹水,细胞学阴性,排除心、肝、肾脏等疾病引起的良性腹水。
- c. 腹水病人,腹水中 CEA(癌胚抗原)、LDH(乳酸脱氢酶)增高,有助于癌性腹水的诊断。

符合(a)+(b)+(c)或(a)+(c)或(b)+(c)者,均可诊断。

1.1.3 中医诊断标准

中医脾虚水泛证候诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》中“中药新药治疗脾气虚证的临床研究指导原则”及“中药新药治疗寒湿困脾证的临床研究指导原则”和《中医内科学》中“臌胀”的“水湿困脾”型的相关内容,同时结合临床,拟定本研究中“脾虚水泛”证候诊断标准如下:

主症:腹部坚满,青筋显露,面色晦暗。

次症:乏力倦怠,肢体浮肿,大便稀薄,食少纳呆,小便短少。病人多有恶病质的症状,形体消瘦明显。舌淡苔少薄白,脉弱而无力。

主症 3 项(腹部坚满必备);或主症 2 项(腹部坚满必备),加次症 2 项,即可诊断。

1.1.4 中医症状分级量化标准(见下 Table)

研究论文

中医症状分级量化标准

症状	无 (0)	轻 (1)	中 (2)	重 (3)
腹部坚满	无	偶有腹满, 可进行日常活动	时有腹满, 勉强支持日常活动	每日腹满, 不能坚持日常活动
青筋显露	无	腹壁上青筋隐约可见	腹壁上青筋显露	青筋暴露并有迂曲
面色晦暗	无	面色萎暗, 不润泽	面色黯黑, 无光	面色黧黑, 干枯
体倦乏力		稍倦, 不耐劳力, 可进行日常活动	倦怠较甚, 勉强支持日常活动	四肢无力, 不能坚持日常活动
水肿	无	面目或四肢稍浮肿	面目四肢浮肿	全身明显浮肿
大便稀薄	无	每日一次, 烂便成形	每日 2-4 次, 稀溏, 不成形	每日 5 次以上, 成稀水
食少纳呆	无	饮食无味, 食量稍减	食欲差, 食量减少 1/3	无食欲, 食量减少 2/3 或 2/3 以上
神疲懒言	无	精神不振, 不喜多言, 不问不答	懒于言语, 多问少答	精神极度疲乏, 偶语
腹痛绵绵	无	偶有隐隐腹痛	有时隐隐腹痛, 持续时间不超过 2 小时	腹痛较明显, 持续时间超过 2 小时, 或绵绵尿量明显减少, 为尿量较少, 为常时十分之六七, 常时十分之三五, 不休
小便短少	无	成人一昼夜 600-1000ml 之间	成人一昼夜在 200-600ml 之间	尿量极少, 为常时十分之一二, 成人一昼夜在 200ml 以下

注: 无症状记为 0 分; 轻度记为 1 分; 中度记为 2 分; 重度记为 3 分。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准

- (1) 符合胃癌性腹水中西医诊断标准;
- (2) 无严重的心、肝、肾功能衰竭表现;
- (3) 生活质量按卡氏评分在 40 分以上者;
- (4) 预计生存期超过三个月者;

1.2.2 排除标准

- (1) 不符合胃癌性腹水诊断标准者;
- (2) 不符合上述入选标准者;
- (3) 有严重的心、肝、肾功能衰竭表现;
- (4) 生活质量按卡氏评分在 40 分以下者;
- (5) 预计生存期不足三个月者;
- (6) 非胃癌引起的癌性腹水患者。

2 研究方法

2.1 标本处理

所有患者清晨空腹抽静脉血,床旁严格无菌操作,行腹膜腔穿刺引流腹水。血液标本送检血常规、肝肾功能等。腹水行脱落细胞学、腹水常规等检查。另留取 3mL 注入清洁试管中离心 10min(3500r/min),离心后腹水置于-80℃冰箱中保存。

2.2 仪器与设备

全自动血球分析仪	美国 BECKMAN COULTER LH780
全自动生化免疫一体机	美国雅培 Ci8200
水平离心机	美国 BECKMAN DLX
培养箱	日本 SANYO
超低温冰箱	德国 ThermoForma702 型
酶标仪	日本 BIO-RAD680 型

2.3 试剂

白细胞介素-6 (IL-6)试剂盒	北京中山生物技术有限公司
肿瘤坏死因子 α (TNF- α)试剂盒	北京中山生物技术有限公司

2.4 治疗方法

A 组:温阳利水化瘀法联合腹腔灌注顺铂。温阳利水化瘀法药物组成(内服药物:生黄芪、炒白术、桂枝、茯苓、土元、泽兰、陈皮、大腹皮、槟榔、川椒目、冬瓜皮。神阙穴贴敷药物:甘遂、牵牛子、硫磺,温阳利水化瘀法治疗方法:内服中药每日一剂,煎药取汁 400ml,早晚分两次服,中药 10 天一疗程;外用贴于神阙穴,妥帖固定,每日更换,外用用法:取神阙穴为贴敷中心点,将贴敷点擦净,将药物细末 30g 用温开水调匀成糊状,纱布展开覆盖,药物范围约 8×10cm,药物厚度约 2mm,胶布固定纱布四

周,贴于腹部,4-6 小时取下敷料及药物,每日一次,5 日为 1 疗程。同时联合腹腔灌注化疗(顺铂 $60\text{mg}/\text{m}^2$ +生理盐水 1000ml,每 7 天一次,2 周为 1 个疗程,连续两个疗程,共 28 天。

B 组单纯采用温阳利水化癥法,内服药物:生黄芪、炒白术、桂枝、茯苓、土元、泽兰、陈皮、大腹皮、槟榔、川椒目、冬瓜皮。神阙穴贴敷药物:甘遂、牵牛子、硫磺。共 28 天。

C 组单纯采用腹腔灌注顺铂,顺铂 $60\text{mg}/\text{m}^2$ +生理盐水 1000ml,每 7 天一次,2 周为 1 个疗程。共 28 天。

D 组:对症处理组为单纯腹水引流、利尿并常规静脉补充人血白蛋白。

2.5 观察方法

2.5.1 安全性观察:对所有治疗患者在治疗前后进行常规包括:体格检查、心电图、腹部超声、血尿便常规、血生化、肿瘤标记物等检查,并观察其不良反应,以观测安全性。

2.5.2 观察指标

- (1) 患者治疗前后腹水消退比较。
- (2) 患者治疗后抽取腹水次数及腹围变化情况比较。
- (3) 患者治疗前后单项症状变化情况比较。
- (4) 患者治疗前后生活质量情况(Karnofsky 评分)比较。
- (5) 患者治疗前后骨髓抑制级别(包括血常规、肝肾功)比较。
- (6) 患者治疗前后各项免疫指标及肿瘤标记物的变化,检测腹水 IL-6、TNF- α 、LDH 水平比较。

2.6 疗效判定标准

2.6.1 中医证候总疗效判定标准:本文参照《中药新药临床研究指导原则》^[1],中医证候疗效判定如下:

- (1) 临床痊愈:临床症状体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$
- (2) 显效(明显改善):临床症状体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$
- (3) 有效(部分改善):临床症状体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$
- (4) 无效(无改善):临床症状体征均无明显改善,证候积分减少 $< 30\%$

注:计算公式:[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分] $\times 100\%$

2.6.2 中医单项症状疗效判定标准

显效:原有症状消失,或原有症状改善 2 级。

有效：症状改善 1 级而未消失。

无效：症状无改变。

2.6.3 生活质量评分（Karnofsky 评分）改善判断标准^[2]

生活质量评分增加 ≥ 10 分记录为“增加”，减少 ≥ 10 分记录为“下降”，增加或减少 < 10 分者记录为“稳定”。

生活质量评分标准（Karnofsky）

分值	评分标准
100	正常，无症状及体征
90	能正常活动，有轻微症状及体征
80	勉强可进行正常活动，有些症状或体征
70	生活可自理，但不能维持正常生活或工作
60	有时需人帮助，大部分时间自理
50	常需人照料或药物治疗
40	生活不能自理，需特别照顾和治疗
30	生活严重困难，但未到病重
20	病重，需住院积极支持治疗
10	病危，临近死亡
0	死亡

2.6.4 腹水疗效判定标准

本文参照世界卫生组织（WHO）腹水疗效评价标准^[3]，腹水疗效判定如下：

- （1）完全缓解（CR）：腹水完全消失。
- （2）部分缓解（PR）：腹水减少 $\geq 50\%$ 。
- （3）稳定（NC）：腹水减少在 25%和 50%之间。
- （4）进展（PD）：腹水减少 $< 25\%$ 或短期内增加。

注：有效率（ER）计算：ER=CR+PR；稳定率= CR+PR+NC。

2.6.5 血液学、肝肾功毒性、胃肠道反应等毒副反应评定参照 WHO 抗癌药毒副反应分度标准^[4]。

抗癌药物毒副反应分度标准（WHO 标准）

	0 度	I 度	II 度	III度	IV度
血红蛋白(G/L)	≥ 110	95-109	80-94	65-79	< 65
白细胞($\times 10^9/L$)	≥ 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	≥ 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
血小板($\times 10^9/L$)	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25
恶心呕吐	无	恶心	呕吐可控制	呕吐需治疗	难以控制的呕吐
腹泻	无	短暂(2 天)	能耐受	腹泻需治疗	血性腹泻
ALT、AST	$\leq 1.25 \times N$	1.26-2.5 \times	2.6-5 $\times N$	5-10 $\times N$	$> 10 \times N$

AKP	$\leq 1.25 \times N$ ≤ 106.1	N 1.26-2.5× N	2.6-5×N	5-10×N	$> 10 \times N$
肌酐(Cr)		114.9-176.8	185.6-353.6	> 353.6	症状性尿毒症

(N 为正常值)

2.6.6 ELISA (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测方法
采用商用 ELISA 试剂盒分批进行 IL-6, TNF- α 的检测, 步骤如下:

(1) 按照说明准备好不同浓度的标准品:1000、500、250、125、62.5、31.25、Opg/ml。

(2) 将收集的样本按 1:100 稀释备用,将 10ul 的样本、标准品分别加入相应孔中,并添加缓释液 200ul, 封板胶纸封住反应空,轻轻摇匀 30", 37℃孵箱孵育 60 分钟。

(3) 提前准备抗体工作液,弃去液体,吸水纸上拍干,用洗涤液洗涤反应板,自动洗板机洗板,反复洗涤 5 次。

(4) 除空白孔外,其余每孔加入 100ul 抗体试剂。轻摇匀 30", 封住板孔,37℃孵箱孵育 30 分钟。

(5) 再次洗板,反复洗涤 5 次。

(6) 空白孔加酶结合物稀释液,其余每孔加入 100ul 酶结合物工作液,轻摇匀 30", 封住板孔, 37℃孵箱, 避光孵育 10 分钟。

(7) 打开酶标仪预热,洗板 5 次,每孔加入 TMB100ul, 37℃孵箱, 避光孵育 10 分钟

(8)每孔加入终止液 100ul,10 分钟内在 450nm 处读出各孔的 OD 值
结果计算: 以 OD (optical density, 吸光度) 值为纵坐标, 标准品浓度为横坐标, 绘制标准曲线。根据检测样品的 OD 值在标准曲线上查处相应浓度。

3 统计分析

全部数据采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析。所有计量资料均以均数 \pm 标准差 ($\bar{X} \pm S$) 表示, 计量资料先进行探索性分析, 符合正态性和方差齐性后采用 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用成组 t 检验; 计数资料用 χ^2 检验; 等级资料用秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差别有统计学意义。

结 果

1 四组患者一般情况比较 (Table 1)

四组患者在性别、年龄、卡氏评分情况、中医证候总积分及腹围差异比较无统计学意义 ($P>0.05$)。

2 两组患者腹水疗效评估

2.1 四组患者腹水疗效情况比较: (Table 2)

治疗后 A 组有效 (CR+PR) 33 例(82.5%), 稳定 (CR+PR+NC) 38 例 (95.0%); B 组有效 (CR+PR) 22 例(57.9%), 稳定 (CR+PR+NC) 30 例 (78.9%); C 组有效 (CR+PR) 25 例(62.5%), 稳定 (CR+PR+NC) 32 例 (80.0%); D 组有效 (CR+PR) 15 例(37.5%), 稳定 (CR+PR+NC) 23 例 (57.5%), A 组与 B 组、C 组、D 组患者治疗后腹水有效率、稳定率比较有显著统计学差异 ($P<0.05$); B 组、C 组与 D 组患者治疗后腹水有效率、稳定率比较有显著统计学差异 ($P<0.05$); B 组与 C 组患者治疗后腹水有效率比较有显著统计学差异 ($P<0.05$), B 组与 C 组患者治疗后腹水稳定率比较无显著统计学差异 ($P>0.05$)。

2.2 四组患者治疗后腹围变化量与放腹水次数比较: (Table 3)

四组患者治疗前后腹围变化量比较, A 组患者经治疗后腹围减小平均值明显优于 B 组、C 组、D 组, 统计学比较有显著性差异 ($P<0.05$); B 组、C 组患者经治疗后腹围减小平均值明显优于 D 组, 统计学比较有显著性差异 ($P<0.05$); C 组患者治疗后腹围减小平均值优于 B 组, 但统计学比较无显著性差异 ($P>0.05$)。

四组患者治疗后放腹水次数比较, A 组患者经治疗后放腹水次数明显少于 B 组、C 组、D 组, 统计学比较有显著性差异 ($P<0.05$); B 组、C 组患者经治疗后放腹水次数明显少于 D 组, 统计学比较有显著性差异 ($P<0.05$); C 组患者治疗后腹围减小平均值少于 B 组, 但统计学比较无显著性差异 ($P>0.05$)。

3 四组患者治疗后中医证候改善情况评估

3.1 四组患者治疗后中医证候总疗效比较

ABCD 四组患者治疗后中医证候改善的总有效率分别为 95.0%, 76.3%, 77.5%, 55.0%, A 组患者治疗后中医证候改善的总有效率明显优于

B 组、C 组、D 组，有明显统计学差异($P<0.05$)。B 组、C 组患者治疗后中医证候改善的总有效率明显优于 D 组，有明显统计学差异($P<0.05$)；B 组患者治疗后中医证候改善的总有效率优于 C 组，但统计学比较无显著性差异 ($P>0.05$)。(Table 4)

3.2 四组患者治疗后中医单项症状疗效比较

治疗后四组中医单项症状均有改善，A 组患者治疗后中医证候均改善明显优于 B 组、C 组、D 组，且有明显统计学差异($P<0.05$)；B 组、C 组患者治疗后中医证候腹部坚满、青筋显露、腹痛绵绵症状改善明显优于 D 组，且有明显统计学差异($P<0.05$)；B 组患者治疗后其中对面色晦暗、食少纳呆、大便稀薄、小便短小、神疲懒言、体倦乏力、水肿症状改善明显优于 C 组，且有明显统计学差异($P<0.05$)；C 组患者治疗后其中腹部坚满、青筋显露、腹痛绵绵症状改善优于 B 组，但没有明显统计学差异($P>0.05$)。(Table 5)

4 四组患者治疗后生活质量评定

A 组患者治疗后生活质量评分改善明显优于 B 组、C 组、D 组，且有明显统计学差异($P<0.05$)；B 组、C 组患者治疗后生活质量评分改善明显优于 D 组，差异有统计学意义($P<0.05$)；B 组、C 组两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。(Table 6)

5 四组患者治疗后外周血象毒性比较

A 组和 C 组患者治疗后，两组患者白细胞、血红蛋白、血小板均有不同程度的降低，两组血液毒性比较均有显著性差异($P<0.05$)。C 组与 B、D 组两组之间比较有明显差异，且有统计学差异($P<0.05$)，A 组和 B 组患者治疗后，两组患者白细胞比较有明显统计学差异($P<0.05$)。(Table 7)

6 四组患者治疗后肝肾功及消化道毒副反应出现率比较

A 组和 C 组患者治疗后，两组均有一定程度的肝、肾功能损害及消化道反应（恶心呕吐），A 组的不良反应明显低于较 C 组，两组相比存在显著性差异($P<0.05$)。C 组与 B、D 组两组之间比较有明显差异，且有统计学差异($P<0.05$)，A 组和 B 组患者治疗后，两组比较无明显统计学差异 ($P>0.05$)。(Table 8)

7 治疗前后各项免疫指标变化比较

A 组、B 组两组患者治疗后，CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+较

治疗前明显升高($P<0.05$), 且与 C 组、D 组相比存在显著性差异($P<0.05$), A 组与 B 组相比存在显著性差异($P<0.05$)。(Table 9)

8 治疗前后肿瘤标志物 CEA、CA199 的变化

A 组、B 组、C 组三组患者治疗后, CEA 与 CA199 值均较治疗前明显下降, 且有统计学差异($P<0.05$); 治疗后组间患者比较, A 组与 B、C、D 组比较有明显统计学差异($P<0.05$), B 组与 C 组相比存在显著性差异($P<0.05$) (Table 10)。

9 治疗前后腹水中 TNF-a、IL-6、LDH 三组指标比较

A 组、B 组、C 组三组患者治疗后, TNF-a、IL-6、LDH 指标均较治疗前明显下降, 且有统计学差异($P<0.05$); 治疗后组间患者比较, A 组与 B、C、D 组比较有明显统计学差异($P<0.05$), B 组与 C 组相比存在显著性差异($P<0.05$) (Table 11)。

附表

Table 1 Comparison of general data of patients ($X \pm S$, $n=160$)

项目	A 组 $n=40$	B 组 $n=38$	C 组 $n=40$	D 组 $n=40$
用药前资料				
性别 (男/女、例)	24/16	23/15	25/15	21/19
年龄 (岁)	52.93 ± 13.42	51.8 ± 12.16	54.8 ± 10.16	53.8 ± 11.16
癌类型				
低分化腺癌	15	13	13	14
黏液腺癌	8	9	9	10
中分化腺癌	9	11	10	10
印戒细胞癌	5	2	5	4
未分化癌	3	3	3	2
中医证候总积分	19.24 ± 3.95	18.16 ± 4.90	19.32 ± 3.89	19.09 ± 3.15
卡氏评分	49.24 ± 9.65	50.35 ± 8.95	49.33 ± 8.65	51.24 ± 10.72
腹围情况	107.12 ± 15.52	117.12 ± 16.67	113.12 ± 17.36	109.12 ± 15.39

Note: Comparison between groups $P > 0.05$

Table 2 Patients with ascites in four group comparison

组别	例数	CR	PR	NC	PD	CR+PR (有效率)	CR+PR+NC (稳定率)
A 组	40	10	23	5	2	$33(82.5\%)^{①}$	$38(95.0\%)^{①}$
B 组	38	4	18	6	10	$22(57.9\%)^{②}$	$30(78.9\%)^{②}$
C 组	40	6	19	7	8	$25(62.5\%)^{③}$	$32(80.0\%)^{③}$
D 组	40	1	14	8	17	$15(37.5\%)^{④}$	$23(57.5\%)^{④}$

Note: After X^2 Test, ①VS②③④ $P < 0.05$, ②③VS④ $P < 0.05$, ②VS③ $P > 0.05$

Table 3 Four groups of patients after abdominal circumference changes in comparison with the number of paracentesis

	A 组(n=40)	B 组(n=38)	C 组(n=40)	D 组(n=40)
腹围变化 (cm)	-13.60±4.05 ^①	-8.25±3.25 ^②	-9.35±3.30 ^③	-6.40±2.45 ^④
放腹水次数 (次)	5.85±1.50 ^①	8.20±2.15 ^②	7.80±1.90 ^③	10.45±2.95 ^④

Note: + Represents an increase - Indicates a decrease, ①VS②③④ $P<0.05$, ②③ VS④ $P<0.05$, ②VS③ $P>0.05$

Table 4 Total syndromes after treatment efficacy comparison

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
A 组	40	6	20	12	2	38(95. 0%) ^①
B 组	38	3	10	16	9	29(76. 3%) ^②
C 组	40	2	14	15	9	31(77. 5%) ^③
D 组	40	0	9	13	18	22(55. 0%) ^④

Note: The total effective rate = (number of patients clinically cured + + number of cases markedly effective cases) × 100% by the X2 test, ① VS ② ③ ④ $P<0.05$, ② ③ VS ④ $P<0.05$, ② VS ③ $P>0.05$

Table 5 After comparing the efficacy of traditional Chinese medicine treatment of individual symptoms

项目	A 组				B 组				C 组				D 组			
	例数	显效	有效	无效	例数	显效	有效	无效	例数	显效	有效	无效	例数	显效	有效	无效
腹部坚满	40	33	6	1	38	18	12	8	40	22	13	5	40	10	19	11
青筋显露	40	29	9	2	38	18	13	7	40	19	15	6	37	10	15	12
面色晦暗	39	27	9	3	38	16	15	7	40	18	14	8	40	9	14	17
食少纳呆	34	24	7	3	35	12	15	8	33	10	14	9	37	5	12	20
腹痛绵绵	28	20	4	4	30	10	9	11	27	11	9	7	31	6	9	16
小便短少	33	26	5	2	36	20	10	6	35	10	11	14	32	19	9	4
大便稀薄	25	18	4	3	23	8	8	7	22	6	8	8	26	6	8	12
神疲懒言	18	14	2	2	16	6	6	4	16	6	6	4	18	1	5	12
体倦乏力	26	17	6	3	23	11	8	4	25	7	10	8	23	4	9	10
水肿	32	23	7	2	35	14	11	10	31	7	10	14	33	6	15	12

Note: By rank sum test: A group VS B, C, D group $P<0.05$;

Table 6 Quality of life scores in patients after treatment

组别	例数	卡氏评分	升高 (例数)	稳定 (例数)	下降 (例数)
A 组	40	59.24±9.31	29	9	2
B 组	38	58.33±8.89	15	16	9
C 组	40	57.32±7.99	17	13	10
D 组	40	55.23±9.37	6	14	20

Note: By rank sum test: A group VS B, C, D group $P < 0.05$; B, group C VS D group $P < 0.05$; Group B VS group C $P > 0.05$

Table 7 After comparing the treatment of hematologic toxicity

项目	A 组(n=40)					B 组(n=38)					C 组(n=40)					D 组(n=40)				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
白细胞	33	6	1	0	0	38 ^{①②}	0	0	0	0	23	13	2	2	0	40	0	0	0	0
血红蛋白	36	3	1	0	0	38 ^①	0	0	0	0	28	8	3	1	0	40	0	0	0	0
血小板	35	4	1	0	0	38 ^①	0	0	0	0	26	7	5	2	0	40	0	0	0	0

Note: By rank sum test, A, ① B, D group VS C group $P < 0.05$, A group VS ② Group B $P < 0.05$

Table 8 After treatment, the digestive tract, liver, kidney toxicity comparison

项目	A 组(n=40)					B 组(n=38)					C 组(n=40)					D 组(n=40)				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
肝功能	35	3	2	0	0	38	0	0	0	0	25	8	5	2	0	40	0	0	0	0
肾功能	38	2	0	0	0	38	0	0	0	0	28	8	3	1	0	40	0	0	0	0
恶心呕吐	36	3	1	0	0	38	0	0	0	0	23	7	7	3	0	40	0	0	0	0

Note: : By rank sum test, A, B, D group VS C group $P < 0.05$, A group VS B group $P > 0.05$

Table 9 Comparison of the immune parameters before and after treatment changes

组别		CD3+	CD4+	CD8+	CD4+/CD8+
A 组 (n=40)	治疗前	46.35±11.27	45.57±10.79	25.90±6.77	1.44±0.60
	治疗后	58.01±12.82	49.87±7.49	32.91±6.69	1.83±0.72
B 组 (n=38)	治疗前	45.97±12.21	45.90±11.45	26.35±7.97	1.50±0.47
	治疗后	56.45±16.88	49.91±9.63	33.91±13.49	1.91±0.69
C 组 (n=40)	治疗前	48.27±10.12	48.38±11.08	24.80±6.90	1.40±0.74
	治疗后	48.90±12.85	44.20±12.39	22.30±7.72	1.69±0.81
D 组 (n=40)	治疗前	45.39±9.37	45.57±11.05	26.90±6.37	1.54±0.52
	治疗后	44.33±10.25	46.03±10.47	27.46±7.59	1.65±0.48

Note: T test, ABC three groups before and after treatment $P < 0.05$; between treatment groups A VS B, C, D comparison $P < 0.05$, B, C comparison $P > 0.05$

Table 10 CEA tumor markers before and after treatment, CA199 levels ($\bar{X} \pm S$)

组别		CEA(ng/ml)	CA199(ng/ml)
A 组 (n=40)	治疗前	29.31±8.45	35.83±9.28
	治疗后	16.21±7.84	20.55±6.05
B 组 (n=38)	治疗前	30.57±9.65	37.33±9.62
	治疗后	28.92±8.69	35.26±10.24
C 组 (n=40)	治疗前	28.95±7.93	37.10±10.56
	治疗后	22.95±8.16	29.26±7.54
D 组 (n=40)	治疗前	30.19±9.25	36.62±10.26
	治疗后	32.51±9.87	37.17±11.23

Note: T test, ABC three groups before and after treatment $P < 0.05$; between treatment groups A VS B, C, D $P < 0.05$, B, C comparison $P < 0.05$

Table 11 Comparison of TNF-a, IL-6, LDH three groups of indicators before and after treatment in ascites

组别		TNF-a(ng/l)	IL-6(ng/l)	LDH(U/L)
A 组 (n=40)	治疗前	53.43 ±16.82	292.64 ±139.63	475.5 ± 145.4
	治疗后	24.36 ± 9.32	226.45± 105.31	113.4 ± 89.7
B 组 (n=38)	治疗前	55.75 ±19.48	287.62 ±136.73	495.8 ± 165.6
	治疗后	45.75 ±13.27	248.65 ±116.51	245.2 ± 98.3
C 组 (n=40)	治疗前	51.46 ±17.73	288.53 ±149.56	505.3 ± 162.4
	治疗后	39.55 ±14.37	246.65 ±108.39	265.3 ±106.6
D 组 (n=40)	治疗前	56.33 ±16.63	294.61 ±160.83	486.9 ± 305.4
	治疗后	67.27 ±15.25	302.58 ±156.39	496.9 ± 305.4

Note: : T test, ABC three groups before and after treatment $P < 0.05$; between treatment groups A VS B, C, D comparison $P < 0.05$, B, C comparison $P < 0.05$

讨 论

胃癌是消化系统中最常见的恶性肿瘤之一,其死亡率及发病率位居消化系统恶性肿瘤首位。胃癌恶性腹水是由胃癌腹膜种植转移导致常见的并发症,其是腹水形成的主要原因。腹水增长迅速,反复发作,导致的腹胀、腹痛及胃肠道功能紊乱严重影响着患者的生活质量,常规治疗方法往往不理想,患者中位生存期短。因此,能够有效的控制腹腔游离癌细胞,治疗腹膜种植转移、有效地控制腹水,可以减轻患者痛苦,对提高患者的生活质量、延长生存期有重要意义^[5]。

胃癌晚期,胃壁浆膜层、淋巴管就会受到癌细胞的浸润及转移,因此受侵的浆膜大量脱落癌细胞,造成癌细胞在腹腔内广泛种植转移,而淋巴管堵塞回流受阻与腹水的形成密切相关^[6],进一步加重腹水的程度,导致患者出现纳差,腹胀,电解质紊乱,甚至严重影响患者呼吸,导致心肺功能障碍,严重影响患者的生活质量^[7]。胃癌伴腹腔恶性腹水形成后,目前临床上西医治疗方法主要包括给予全身化疗、腹腔灌注化疗、腹腔穿刺引流腹水、利尿药物、静脉补充白蛋白等常规疗法,腹腔化疗利用腹膜-血浆屏障,可以使较高浓度的化疗药物直接与腹膜接触,可以通过直接接触的作用,从而达到其发挥杀死癌细胞的作用,使淋巴回流得到改善,起到控制腹水的作用^[8-9]。胃癌腹膜转移患者的临床疗效差,且多为恶病质,而化疗往往会造成病情恶化,全身衰竭。因此,如何从而采取有效治疗,对提高治疗疗效、减轻痛苦、改善生活质量具有重要的意义^[10]。

1 胃癌伴恶性腹水的中医病机

中医学对胃癌的发生及发展,多认为与长期饮食不规律、劳累过度、忧思抑郁、慢性疾病耗损等,从而导致脾胃损伤;脾胃气虚,气机失调,血行停滞进而成淤,导致癌毒产生;若身体虚弱,易使外在邪毒趁虚侵入机体,而此时脾气虚弱,卫外之气不足,从而内外共同作用,最总酿成癌瘤。因此胃癌根本在“脾”,导致胃癌发生、发展与脾胃虚弱相关,是其主要因素之一^[11],《脾胃论》:“百病皆由脾胃衰而生”,“脾胃弱,饮食百倍,元气宜不足,诸病由此生也”,胃癌与脾胃功能的关系密切相关。胃癌常见证型包括脾虚型、瘀毒内阻型、肝胃不和型、气血双亏型、胃热伤阴型、痰湿凝滞型,而脾虚则贯穿胃癌疾病发生发展的始终。脾虚是胃癌

发病的基础,随着病情的不断进展,脾虚的程度也逐渐增加。胃癌早期脾气虚而导致其相关运化、升清、统血功能失常。逐渐虚损增多进而发展为脾阳虚,表现出脾胃虚寒、水湿内聚、生痰成饮、水泛为肿征象。任其疾病继续发展,最终损及肾阳,终为脾肾阳虚^[12]。

胃癌恶性腹腔积液与祖国医学病名“臌胀”相对应。鼓胀多属于肝脾损伤,血瘀,脉络瘀阻,气机失常,最后导至肝脾肾三脏俱损,气血水壅结腹中,终成鼓胀。故病机系肝、脾、肾三脏俱损,彼此交织,不断变化,虚实混杂。对于疾病本质而言,乃本虚标实,本虚体现为肝、脾、肾损伤,肝郁气滞血瘀,形成脉络阻塞;脾主运化功能失常,致使水湿停聚;肾主气化之功能受损,无法使水湿蒸化导致水湿停滞,其根本为血、水、气互结;然腹水又以水停为标,气滞血瘀为本。气滞为血瘀先导。气属阳主动,司温煦、推动、统摄之功;血、水属阴主静,须阳气为动力方能输布全身。血行津布全赖气之推动,气滞则血瘀水停。瘀血、停水均属有形之邪,形成后又阻碍气机,导致气滞。三者互相影响,互为因果,导致正气衰,臌胀日甚。

肺、脾、肾三脏受损,功能失调导致恶性腹水,当然与膀胱、三焦的功能亦密不可分。人体三焦,肺为上焦,脾属中焦,肾属下焦,腹部为中下二焦。因此癌性腹水生成的主要因素系脾肾功能失调所致。另外脾为“后天之本”;脾主运化是指脾对水液具有吸收、转输和布散作用。脾的功能正常时,可以使水液调节正常,防止水湿停滞;反之当脾功能受损时,致使湿邪产生。《素问·至真要大论》:“诸湿肿满,皆属于脾”。肾为“先天之本”,藏精,主水,气化功能,体内津液的输布和排泄有赖于肾的调节。

《素问·逆调论》:“肾者水脏,主津液”。肾阳的作用至关重要。膀胱排泄尿液,三焦运行水液都离不开肾阳的存在。胃癌晚期患者常表现为面色恍白、气短懒言、恶风、畏寒、全身乏力、腰膝酸软等阳气虚衰的证候。而胃癌腹水的患者也多现脾肾阳虚的证候。这与胃癌本身特点相关。胃癌不仅是局部更是全身性疾病,大量损耗正气;其次,在发展过程中产生的病理产物既“内生邪气”,消耗正气的同时还会促进病情进展;脾肾阳气受损后导致产生癌性腹水,脾肾二者的阳气不足,终致水液的吸收,输布,代谢失衡。

有研究表明^[13],恶性腹水常伴有肝脾肾三脏同时受损,气血水相互缠

绕积于体内而成,而化疗使元气大伤,热毒耗损津液,阴水日聚,耗气伤阳。吴良村认为,恶性腹水主要与脾胃虚弱,水湿运化失调,脾胃不能散其精、输其气,导致水积聚腹腔^[14]。恶性腹水肝脾受病,气血凝滞,脉络瘀阻,瘀血贯穿恶性腹水始终,以血瘀为本,水停为标^[15]。苗水红^[16]认为癌性腹水病人素体阳虚,治疗应给予振阳,温补脾肾化湿利水之药。

故我们认为治疗胃癌腹水,温阳利水佐以化瘀是其治疗大法。

2 胃癌伴恶性腹水的西医发病机理

胃癌伴癌性腹水的发病机制是多方面的,胃癌腹膜转移是最常见的原因^[17-19]。胃癌恶性腹水与膈下淋巴管网被癌细胞浸润、压迫有关,癌肿的阻塞及压迫导致淋巴回流受阻,若压迫阻塞静脉或淋巴管,从而导致腹腔液回流受阻^[20]。研究小鼠腹腔内墨汁吸收情况发现^[21],膈下淋巴管是腹水的主要引流通路,网膜、腹膜淋巴丛及胸导管都是次要途径,因此淋巴管堵塞被视为发病的主要原因^[22-23]。Coates 等^[24]将 ^{99m}Tc 硫胶质注于癌性腹水患者腹腔内,放射性物质不能在膈肌上方检测到,说明癌性腹水患者的膈淋巴管有阻塞。

恶性肿瘤腹腔广泛转移可压迫门脉,造成门静脉高压,血液回流受阻,导致癌性腹水生成。大多数癌性腹水患者都合并有门静脉压升高,但是 Zink 和 Greenway^[25]实验表明:单纯门脉压升高并不是造成腹水形成的主要要因,只有在肝静脉压升高同时存在的时候,便可产生腹水。癌性腹水患者血浆中肾素明显升高,会通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统使肾脏产生水钠潴留^[26-27]。胃癌晚期患者常伴有营养不良易出现低蛋白血症,不能维持正常的血浆胶体渗透压,致使血浆外渗^[28],促使腹水形成。腹水的大量产生和回流受阻共同构成了癌性腹水的发病机理。但是,目前认为恶性腹水构成因素还包括:免疫调节剂,如白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素- α (IFN- α)等;诱导血管通透性的因子,如血管内皮生长因子(VEGF)和 MMPs 在恶性腹水的形成中起重要作用。其中 MMPs 还可通过释放 VEGF 导致腹水形成。

CEA 是属于非器官特异性肿瘤相关抗原一种酸性糖蛋白。当细胞癌变时,致使在肿瘤组织中原来被阻抑的基因重新活化,产生 CEA,释放入血液和浆膜腔积液中。LDH 是机体所有组织细胞的胞质内一种糖酵解酶。任何组织的损伤都可导致体液中 LDH 含量增高。转移于腹膜的癌细胞是

恶性腹水中 LDH 含量增高主要来源,恶性肿瘤细胞本身可大量的分泌 LDH,使得大量的 LDH 释放到腹水中。另外血清及周围组织中的 LDH 也会渗入其中。因此研究报道腹水 LDH 诊断恶性腹水的敏感性和特异性为 96%和 76%^[29]。

在炎症致癌的过程中,炎症因子主要是通过改变细胞的生存微环境,起到促进细胞增殖的作用以及诱导细胞的致癌或抑癌基因的突变来起作用的^[30],IL-6 与异构受体结合后,可激活激酶信号转导和转录激活因子信号通路,多种癌基因高表达与炎症介导的肿瘤启动和增殖有关^[31]。TNF- α 、IL-6 等细胞因子是前炎症因子,参与细胞免疫反应及炎症反应,IL-6 可以促进多种细胞的生长和分化,是免疫调节网络中的关键因子,与机体的细胞免疫、体液免疫密切相关,与多种疾病的发生有关,如在多种肿瘤中有高表达,并与肿瘤的临床病理和病情严重程度密切相关^[32-33]。IL-6 可以增加肿瘤细胞活动性、减少癌细胞之间的粘结合,并与肿瘤中的血管生成有关,进而促进转移及浸润^[34]。研究表明,癌性腹水患者中 IL-6 水平明显升高,且与腹腔化疗疗效有密切关系^[35]。

3 温阳利水化瘀法治疗胃癌恶性腹水

祖国医学认为恶性腹水属中医“臌胀”的范畴,为公认的四大顽症之一。对于其形成原因,多考虑为情志抑郁、饮食、和其它因素毒伤身体,长期影响导致正气虚损,积累形成,阻滞气机,会进一步导致血瘀、水液停滞腹中。病变主要累及肝脾,终入于肾。喻嘉言在《医门法律·胀病论》总结为“胀病亦不外水裹、气结、血瘀”。所以治疗上我们采取温阳、利水、化瘀的思路。从祖国医学的观点认为癌性腹水是“内生水邪”,它是由于肺、脾、肾三脏的功能失调,互相影响,互为因果,而且还与膀胱及三焦的功能无法正常发挥有关。三焦之分,肺属上焦,脾属中焦,肾属下焦。腹部为中下二焦,故癌性腹水主要是脾肾的功能失调所致。另外,中医认为三焦是功能器官,负责元气通行,同时也是水液运行的道路。在这里,我们主要将癌性腹水的发病机制责之于水液的吸收,输布,代谢失衡。所以在治疗时更加注重治本——温补脾肾阳气,也就是所谓正本清源。另外,张仲景在《伤寒杂病论》提到:“病痰饮者,当以温药和之”。受到这样的启发,将温补脾肾之阳气作为我们治疗胃癌腹水的主要方法之一。张亚荣^[36]等证实腹水伴有血瘀高凝状态,因此可以使用化瘀药亦达到利水目的。因

此化瘀是利水的辅助方法之一,化瘀散结后气行血畅,则有利于腹水消退。对瘀滞较重者,可加用三棱、莪术、丹参等活血祛瘀药物。《医碥·肿胀》:“气血水三者,病常相因,有先病气滞而后血结者;有先病血结而后气滞者;有先病水肿而血随败者;有先病血结而水随蓄者”。水湿的形成与气滞血瘀关系密切,气血水三者之间相互作用,因此认为血不利则为水。瘀血内停可影响水湿运化,因此治疗臌胀常使用泽兰之类^[37]。化瘀不仅有“解凝”作用机制,而且可以改善微循环、调整与强化机体免疫功能,同时可以抑制肿瘤生长,甚至可直接杀灭癌细胞。因此除了具有活血通络、化瘀散结、清泄毒邪作用,还可以消肿止痛、祛湿逐水、调整阴阳。恶性肿瘤患者常有本虚标实之证,以阳虚为本,以气滞、湿阻及血瘀为标。《内经·生气通天论篇》“阳气者,若天与日,失其所则折寿而不彰”,因此以温阳为本,同时给予化瘀之法治疗恶性腹水,有利于腹水消退。

4 组方配伍分析

4.1 内服药物:生黄芪、炒白术、桂枝、茯苓、土元、泽兰、陈皮、大腹皮、槟榔、川椒目、冬瓜皮。其中黄芪、白术甘温益气,健脾补虚利水;桂枝辛温,通阳利水;茯苓淡渗利湿健脾行水;泽兰、土元活血化瘀利水;槟榔、大腹皮、陈皮、冬瓜皮、川椒目共奏消积行气利水之功。综观全方共行温阳益气、化瘀行水之职。

君药:黄芪性味甘、微温,归脾、肺经,为补气要药,生黄芪多用于固表、托疮、利水等,味甘,微温,具有补气固表,健脾补虚、利水的功效,主治气血虚弱、自汗、久泻脱肛、子宫脱垂、肾炎浮肿、蛋白尿、糖尿病、慢性溃疡等症。

臣药:白术具有健脾益气,燥湿利水,止汗,安胎的功效。用于脾虚食少,腹胀泄泻,痰饮眩悸,水肿,自汗,胎动不安。《医学启源》记载:“除湿益燥,和中益气,温中,去脾胃中湿,除胃热,强脾胃,进饮食,止渴,安胎。”

君药:桂枝散寒解表;温通经脉;通阳化气。主风寒表证;寒湿痹痛;四肢厥冷;经闭腹痛;症瘕结块;胸痹;心悸;小便不利。用于风寒感冒,脘腹冷痛,血寒经闭,关节痹痛,痰饮蓄水,水肿,心悸,奔豚。发汗解肌,温经通脉,助阳化气,散寒止痛。

臣药:茯苓味甘、淡、性平,入药具有利水渗湿、益脾和胃、宁心安

神之功用。利水渗湿，健脾化痰，宁心安神，败毒抗癌。药性平和，利湿而不伤正气。适量服食可作为春夏潮湿季节的调养佳品可治小便不利、水肿胀满、痰饮咳逆、呕逆、恶阻、泄泻、遗精、淋浊、惊悸、健忘等症。所含茯苓酸具有增强免疫力、抗肿瘤以及镇静、降血糖等作用

使药：土元性味与归经：咸，寒；有小毒。归肝经。功能与主治：破瘀血，续筋骨。用于筋骨折伤，瘀血经闭，症瘕痞块。

使药：泽兰性味性微温，味苦、辛。主治活血化瘀，行水消肿。用于月经不调、经闭、痛经、产后瘀血腹痛、水肿

使药：陈皮理气健脾，调中，燥湿，化痰。主治脾胃气滞之脘腹胀满或疼痛、消化不良。湿浊阻中之胸闷腹胀、纳呆便溏。痰湿壅肺之咳嗽气喘。温能行气，辛能发散，苦而泄水。故陈皮有三大类作用，一是导胸中寒邪，二破滞气，三益脾胃。

4.2 脐部贴敷药物：甘遂、牵牛子、硫磺

甘遂味苦；性寒；有毒。主治：水肿；腹水；留饮结胸；癰瘤；喘咳；大小便不通。

牵牛子性寒，味苦；有毒。主治：水肿胀满，二便不通，痰饮积聚，气逆喘咳，虫积腹痛，蛔虫、绦虫病。

硫磺 酸，温；有毒。外用止痒杀虫疗疮；内服补火助阳通便。

神阙穴位于任脉,任脉系阴经之海,与阳经之海的督脉互为表里,任、督、冲三脉“一源三歧”,有调节阴阳,联系全身经脉,可将运行经气输布脏腑经络、五官九窍、四肢百骸乃至皮毛。脐是机体在发育过程中腹壁最后闭合处,无真皮层,渗透吸收力最强,药物可通过脐快速进入体内而达全身,药灸神阙穴具有通调水道疏通气机温煦脏腑温肾壮阳提高免疫力^[38]。神阙乃生命之根蒂,神气通行之门户,与肝、脾、肾密切相关,通百脉有温阳固脱、运脾化滞作用^[39]。

5 疗效分析

5.1 腹水疗效分析

治疗后 A 组与 B 组、C 组、D 组患者治疗后腹水有效率、稳定率比较有显著统计学差异 ($P<0.05$); 治疗前后腹围变化量比较, A 组患者经治疗后腹围减小平均值明显优于 B 组、C 组、D 组, 统计学比较有显著性差异 ($P<0.05$); 总的腹水疗效说明: A 组在腹水消退方面, 有效率、稳

定率、腹围变化及放腹水次数均明显优于其他三组。

5.2 中医证候分析

四组患者治疗后中医证候改善的总有效率分别为 95.0%，76.3%，77.5%，55.0%，A 组患者治疗后中医证候改善的总有效率明显优于 B 组、C 组、D 组，有明显统计学差异($P<0.05$)。治疗后四组中医单项症状均有改善，A 组患者治疗后中医单项证候改善明显优于 B 组、C 组、D 组，且有明显统计学差异($P<0.05$)。这一结果说明，温阳利水化瘀法不仅可以有利于腹水消退，还可以改善患者的症状，联合腹腔化疗用药可以起到攻邪与扶正兼备功效，明显改善患者本身及腹腔灌注化疗所导致的体倦乏力、食少纳呆等症状，提高患者对化疗的耐受性及其增强了化疗效果，表明温阳利水化瘀法联合腹腔内化疗对胃癌性腹水患者的中医证候改善有确切疗效。

5.3 生活质量变化分析

A 组患者治疗后生活质量评分明显优于 B 组、C 组、D 组，且有明显统计学差异($P<0.05$)；B 组、C 组患者治疗后生活质量评分明显优于 D 组，差异有统计学意义($P<0.05$)；温阳利水化瘀法联合腹腔内顺铂化疗与单用顺铂相比能显著提高患者生活质量，改善身体机能，说明温阳利水化瘀法不仅可以缓解疾病本身的症状，还可以减轻顺铂的毒性。

5.4 外周血象及肝肾功能变化分析

A 组和 C 组患者治疗后，两组患者白细胞、血红蛋白、血小板均有不同程度的降低，两组血液毒性比较均有显著性差异($P<0.05$)。两组均有一定程度的肝、肾功能损害及消化道反应（恶心呕吐），A 组的不良反应明显低于较 C 组，两组相比存在显著性差异($P<0.05$)。C 组与 B、D 组两组之间比较有明显差异，且有统计学差异($P<0.05$)，加温阳利水化瘀法后可显著降低化疗对造血系统、肝肾功能的损害，改善骨髓抑制情况，保护肝肾功能的作用。

5.5 免疫情况分析

A 组、B 组两组患者治疗后，CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+较治疗前明显升高($P<0.05$)，且与 C 组、D 组治疗后指标相比存在显著性差异($P<0.05$)，A 组与 B 组相比存在显著性差异($P<0.05$)。温阳利水化瘀法可以增强患者的免疫功能，提高了生活质量。

5.6 治疗前后肿瘤标志物 CEA、CA199 及腹水 LDH 值的变化

A 组、B 组、C 组三组患者治疗后, CEA、CA199 值及腹水 LDH 值均较治疗前明显下降, 且有统计学差异($P<0.05$); 治疗后组间患者比较, A 组与 B、C、D 组比较有明显统计学差异($P<0.05$), B 组与 C 组相比存在显著性差异($P<0.05$), 肿瘤标志物及腹水 LDH 值是由肿瘤细胞异常表达的产物, 这些标志物升高与癌细胞的生长、浸润、转移、发生、发展等恶性生物学行为有关。温阳利水化瘀法联合腹腔内化疗能使肿瘤标志物水平及腹水 LDH 值下降, 说明可以联合发挥抑癌作用, 有效的减少患者机体肿瘤负荷。

5.7 治疗前后腹水中 TNF- α 、IL-6 指标比较

A 组、B 组、C 组三组患者治疗后, TNF- α 、IL-6 指标均较治疗前明显下降, 且有统计学差异($P<0.05$); 治疗后组间患者比较, A 组与 B、C、D 组比较有明显统计学差异($P<0.05$), B 组与 C 组相比存在显著性差异($P<0.05$)。温阳利水化瘀法联合腹腔内化疗可以有效的抑制炎症因子的释放。

结 论

- 1 温阳利水化瘀法联合腹腔内化疗可以有效的缓解腹水, 改善症状。
- 2 温阳利水化瘀法联合腹腔内化疗可以提高卡氏评分分值并更好地增加和稳定体重; 显著提高患者生活质量, 改善身体机能。
- 3 温阳利水化瘀法联合腹腔内化疗可以明显减轻化疗对造血系统及肝肾功能的损害; 可以提高机体免疫功能;
- 4 温阳利水化瘀法联合腹腔内化疗可以降低肿瘤标志物 CEA、CA199 水平及腹水 LDH 指标, 客观反应了抑制癌细胞, 减少肿瘤病灶。
- 5 温阳利水化瘀法联合腹腔内化疗可以有效的抑制炎症因子的释放。

参考文献

- 1 郑筱庾. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 383-385
- 2 孙燕主编. 内科肿瘤学, 北京: 人民卫生出版社, 2001, 第 1 版: 996
- 3 王阿芳, 张华. 高聚生腹腔注射治疗癌性腹水 48 例疗效观察. 中国肿瘤临床 2000, 27(12): 937-938
- 4 孙燕主编. 内科肿瘤学, 北京: 人民卫生出版社, 2001, 第 1 版: 995
- 5 赵璐, 赵爱光. 胃癌腹膜转移治疗的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(26): 2746-2751
- 6 顾本兴, 孙晓南. 进展期胃癌治疗进展 [J]. 新乡医学院学报, 2010, 27(1): 93-95.
- 7 王芳, 冯利, 杨霖, 等. 顺铂联合重组人白细胞介素 2 持续腔内注射治疗消化道肿瘤癌性腹水的临床观察 30 例 [J]. 中国临床实用医学, 2009, 3(5): 10-11
- 8 吴清艺, 楚建设. 顺铂腹腔内滴灌联合全身化疗治疗晚期胃癌 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2007, 7(1): 72-74
- 9 顾本兴, 孙晓南. 进展期胃癌治疗进展 [J]. 新乡医学院学报, 2010, 27(1): 93-95
- 10 邱国钦, 许丽贞, 王勇军, 等. 替吉奥联合静脉和腹腔化疗方案治疗胃癌腹水的临床观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(2): 341-342
- 11 慕晓艳, 赵爱光. 胃癌从脾论治研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(3): 79-81
- 12 陶丽, 杨金坤. 胃癌中医辨证分型的文献分析 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(4): 684-686
- 13 蔡永, 贾松娟, 杜小彬. 真武汤化裁治疗恶性腹水 71 例 [J]. 江苏中医药, 2006, 27(8): 30
- 14 潘国凤, 张晓东. 吴良村论肿瘤病饮证治验撷菁 [J]. 中医药学刊, 2005, 23(2): 228-229
- 15 高芳, 苏宁. 癌性腹水的辨治 [J]. 中国中医急症, 2011, 20(12): 1952-1955
- 16 苗文红. 癌性腹水中医辨治初探 [J]. 陕西中医, 1995, (1): 24

- 17 Hird V,Thimas H,Stewart 7sw,Epenetos AA. Malignant ascites: review of the literature,and an update on monoclonal antibody-targeted therapy [J].Eur J ObstetGynecol Repord Boi 1.1989;32:37-45
- 18 Ringenberg Qs, Doll DC, Loy TS, Yarbrow JW. Malignant ascites of unknown origin Cancer[J].1989;64: 753-755
- 19 Malik I,Abubakar S,RizwanAlam F,Rizvi J,Khan A.Clinical features and management of malignant ascites[J].Journal of the Pakistan Medical Association(Karachi)1991,41:38-40
- 20 李佩文.中西医临床肿瘤学[M].北京:中国中医药出版社,1996
- 21 RusznaykiI,Foldim,SzaboGLymphaticsand Lymph Citeulation:physiology and Pathology[M].New York:Pergamon press,1967
- 22 Raybuck HE, Allen L, Harms SW. Absorbtion of serum from the peritoneal cavity [M]. Am J Physiol,1960;199:1021-1024
- 23 Ailen L,Raybuck HE.The effects of obliteration of the diaphragmaticlymphatic plexus on serous fluid [J].Anat Rec,1960,137:25-32
- 24 Coates G,Bush RS,Aspin N. A study of ascites using lymphoscintigraphy with 99m Tc-Sulfur colloid[J].Radiology 1973;107: 577-583
- 25 Zink J,Greenway CV. Intraperitoneal pressure in formation and reabsorption of ascites in cats[J], Am J Phisiol.1977;233:H185-190
- 26 Greenway B,Johuson PJ ,Williams R .Control of malignant ascites with Spironolactone[J].Br J Surg.1982;69: 441-442
- 27 Packros PJ, Esrason KT, Nguyen C, Duque J, Woods S. Mobilization of malignant ascetic fluid characteristics[J]. Gastroenterology. 1992;103: 1302-1306
- 28 李佩文,赵建成.恶性肿瘤并发症实用疗法[M].北京:中国中医药出版社,1995
- 29 I Nascimento, R Schaer, D Lemaire,etal,Vascular endothelial growth factor (VEGF) levels as a tool to discriminate between malignant andnon-malignant ascites.APMIS,Sep 2004; 112(9):585-587
- 30 黄宁.炎症因子与肿瘤[J].中国民族民间医药,2010,9:87-89
- 31 Bromberg J, Wang TC. Inflammation and cancer: IL-6 and STAT3

Complete the Link. Cancer Cell 2009,15:79-80

- 32 Kishimoto . The biology of interleukin- 6 . Blood. 1989,74 :1
- 33 Blay JY ,Negrier M, Combaret V,et al.Serum levels of interleukin6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma.Cancer Res.1992, 52:3317
- 34 Tamm I , Cardinale I , Kruger J , et al. Interleukin-6 decrease cell association and increase motility of ductal breast carcinoma cells . Exper Med.1989,170:1649
- 35 金涌,朱金水,陈玮,等.消化道恶性肿瘤伴癌性腹水患者腹腔化疗前后血清及腹水 IL-6 和 sIL-6R 水平变化的意义[J].放射免疫学杂志 ,2006,19(2):90-91
- 36 张亚荣,刁娟娟.中西医结合治疗小儿难治性肾病 50 例 疗效分析[J].中西医结合实用临床急救, 1997 , 4(9):406
- 37 汪悦 . 汪履秋治疗臌胀的经验 [J]. 南京中医药大学学报,2003,19(2):109-112
- 38 詹梦熊,刘晓燕,张健.温阳健脾利水药饼神阙穴隔姜灸并热敷联合西药治疗癌性腹水随机平行对照研究 [J],实用中医内科杂志,2013,27(2):48-49
- 39 何晓.药敷艾灸神阙穴治疗癌性腹水.浙江中医药大学学报[J], 2007,9,31(5): 609

综述

胃癌腹水的治疗进展

一、胃癌腹水的西医治疗方法研究进展

西医对胃癌腹水进行了大量的研究,并且也取得了一定的进展,主要有针对肿瘤的治疗及对症支持治疗,其中针对肿瘤的治疗又包括:腹腔化疗、温热疗法、生物治疗、放射治疗等;对症支持治疗包括:补充白蛋白、利尿、排放腹水等治疗。

1 腹腔灌注化疗、温热疗法、生物治疗是现代医学治疗癌性腹水的重要研究领域。相关文献报道也比较多:张立新^[1]等对胃癌恶性腹水患者进行持续热灌注化疗(治疗组)并与单纯顺铂灌注化疗(对照组)比较,疗效较好。其中位生存期为10.2个月,明显高于对照组(5.9个月),而不良反应未见增加。潘勇^[2]等运用阿霉素腹腔内灌注治疗癌性腹水,纳入病例36例,完成34例,结果显示显效4例(11.7%),有效20例(58.8%),无效3例(8.8%),总有效率(70.5%)。郝杰^[3]等运用腹腔灌注亚叶酸钙(CF)、5-氟尿嘧啶(5-Fu)、顺铂(DDP)治疗恶性肿瘤引起的癌性腹水的疗效及不良反应。结果完全缓解13例,部分缓解12例,稳定3例,无效2例,治疗总有效率83.33%;生活质量有提高,6个月生存率66.67%,中位生存期7.6个月。主要毒性为消化道反应。董小芳^[4]等研究应用恩度联合顺铂腹腔化疗治疗恶性腹水。结果显示治疗组有效率为65%,对照组有效率为45%,治疗组明显优于对照组。秦兆亮^[5]观察运用顺铂联合中药制剂艾迪注射液腹腔灌注治疗老年性癌症患者癌性腹水的疗效71例因消化道肿瘤来源癌性腹水老年患者治疗情况,随机分为两组,A组以顺铂联合中药制剂艾迪注射液腹腔灌注治疗,B组单以顺铂腹腔灌注治疗。结果:腹水减少,A组有效率77.5%,B组有效率51.6%。而且A组副反应较B组更少。结论为顺铂联合艾迪注射液腹腔灌注治疗能有效控制老年人消化道肿瘤来源癌性腹水,而且能减轻化疗药物的毒副作用,提高老年患者生活质量。赵小茜^[6]等观察使用恩度静滴联合顺铂腹腔灌注治疗恶性腹腔积液28例,结果显示观察组有效率为78.6%,效果显著。赵美红^[7]等研究应用羟基喜树碱联合大剂量顺铂及氟尿嘧啶腹腔灌注治疗恶性腹腔积液40例,结

果显示对照组有效率为65%，治疗组有效率为85%，两组疗效比较有显著差异（ $P < 0.01$ ）；而毒副作用无显著差异。金建军^[8]等观察生长抑素或者生长抑素联合其它抗癌药腹腔灌注对腹水中VEGF和IL-8含量的影响，从而了解其治疗癌性腹水的机制，方法是把140例癌性腹水患者分为4组，A组：用5-氟尿嘧啶（5-FU）+丝裂霉素腹腔灌注；B组：用生长抑素+5-FU+丝裂霉素腹腔灌注；C组：单用生长抑素腹腔灌注；D组：对照组不做腹腔灌注，观察6周。于治疗前和观察结束后，分别检测腹水中血管内皮生长因子（VEGF）和白介素-8（IL-8）的含量。结果：3种治疗方法均可使腹水VEGF和IL-8的含量明显下降，以含生长抑素组下降明显。结论是生长抑素治疗癌性腹水的机理可能和拮抗或抑制VEGF和IL-8的产生有关。张伟^[9]研究热疗加化疗治疗恶性胸腹水43例结果显示腹水控制率达到了65%。

2 腹腔穿刺放液

腹腔穿刺放液可缓解约80%患者的腹胀症状，其操作方法简便、风险低，目前仍作为改善症状的主要治疗手段。缺点是作用持续短暂，腹压减低后腹水生长反而迅速，难以达到有效控制的目的，且短期内频繁放腹水丢失大量的白蛋白，必须进行大量的补充，增加了治疗费用，同时使患者的体质难以恢复。其主要并发症包括低蛋白血症、继发性腹膜炎、肺栓塞、低血压和肾脏损伤。Stephenson等^[10]回顾性分析发现快速持续放腹水不超过4L，无明显低血容量表现，则无需处理。McNamara^[11]研究发现对于放出的腹水量，不同患者之间差异较大，范围可从0.8—15L，平均为5.3L。所有患者均未予以静脉补液、代血浆或者其他血液制品，并未出现严重不良反应。但这并非说明在腹穿放液治疗过程中可以完全不予以静脉补液。

3 利尿药的应用

根据目前对胃癌腹水发病机制的研究，利尿药物应作为首选治疗方案，并限制钠摄入。但是针对利尿药物种类的选择，目前未形成统一意见。目前多采用螺内酯首选，同时联用一种袢利尿剂。根据文献报道发现，螺内酯能使约45%恶性腹水患者在治疗的过程中受益，此疗效主要源于血浆—肾素—醛固酮水平的调节。Becker等^[12]发现由肝转移癌所致的腹水患者的血清—腹水蛋白梯度 $> 1.19/L$ ，此时应用利尿药有效；肿瘤腹腔转移所引起及乳腺癌性恶性腹水患者，血清—腹水蛋白梯度 $< 1.1g/L$ ，应用利尿药效差。该研究说

明血清-腹水蛋白梯度对利尿药的效果起到了决定作用。

二、胃癌腹水的中医研究进展

胃癌恶性腹腔积液与祖国医学病名“臌胀”相对应。鼓胀多属于肝脾损伤,血瘀,脉络瘀阻,气机失常,最后导至肝脾肾三脏俱损,气血水壅结腹中,终成鼓胀。故病机系肝、脾、肾三脏俱损,彼此交织,不断变化,虚实混杂。对于疾病本质而言,乃本虚标实,本虚体现为肝、脾、肾损伤,肝郁气滞血瘀,形成脉络阻塞;脾主运化功能失常,致使水湿停聚;肾主气化之功能受损,无法使水湿蒸化导致水湿停滞,其根本为血、水、气互结;然腹水又以水停为标,气滞血瘀为本。气滞为血瘀先导。气属阳主动,司温煦、推动、统摄之功;血、水属阴主静,须阳气为动力方能输布全身。血行津布全赖气之推动,气滞则血瘀水停。瘀血、停水均属有形之邪,形成后又阻碍气机,导致气滞。三者互相影响,互为因果,导致正气衰,臌胀日甚。

1 中成药腹腔灌注治疗癌性腹水

目前临床常用于腹腔灌注治疗癌性腹水的中成药有榄香烯乳。康莱特注射液、香菇多糖、白花蛇舌草注射液等。葛晓燕等^[13]每周1—2次腹腔内注入榄香烯乳400mg治疗恶性腹水,效果较好。李平等^[14]用香菇多糖腔内注射治疗30例癌性腹水,总有效率60%。荣震^[15]采用白花蛇舌草注射液腹腔内注射,1—2次/周,治疗恶性腹水26例,连续2周,总有效率65.4%。上述方法简便实用,无明显不良反应,对晚期腹水患者尤为适合。

2 中药外敷治疗癌性腹水

神阙穴位于任脉,任脉系阴经之海,与阳经之海的督脉互为表里,任、督、冲三脉“同源三歧”,有调节阴阳,联系全身经脉,可将运行经气输布脏腑经络、五官九窍、四肢百骸乃至皮毛。脐是机体在发育过程中腹壁最后闭合处,无真皮层,渗透吸收力最强,药物可通过脐快速进入体内而达全身,药灸神阙穴具有通调水道疏通气机温煦脏腑温肾壮阳提高免疫力的作用。

黄金昶^[16]采用药灸神阙穴的方法治疗癌性腹水 51 例 (药物组成:烧干蟾、黄芪、老鹳草、附子、细辛、牵牛子、大戟等)。经临床观察其消水有效率为 82.35%,并对腹胀、纳差、双下肢浮肿等症状有明显改善作用,可以提高患者的生活质量和免疫功能。药灸神阙穴后患者的一年生

存率为 23.53%, 中位生存期 9 个月。所选药物中,烧干蟾为君,味辛性温,功能解毒散结、消积利水;老鹳草甘温,功能消积利尿;黄芪甘温,入肺脾经,功能补气固表利尿,加强烧干蟾抗癌利尿作用,共为臣药;附子、细辛温补肺脾肾之阳,益火之源以消阴翳,川椒目、牵牛子逐水利尿,共为佐药;生姜温中化饮,阿胶养阴利尿,五倍子收敛固涩,以防诸药攻伐太过,三药共为使药。全方共奏抗癌、温阳散结、利尿之功。贾杨等^[17]应用“散积贴”(生川乌、生大黄、甘遂、白芷各 30 g)、治疗癌性腹水(腹水侧卧位大于 10 cm)总有效率 58.33%,略高于化疗,且无化疗的毒副作用。该方以生川乌为君,祛风散寒、除湿止痛;生大黄为臣,活血化瘀、清热攻下;甘遂等为佐使,解毒消肿、峻下逐水,相辅相成,以达控制胸腹水的功效。韩艳萍等^[18]用通阳逐水膏(肉桂、细辛、葱白、生姜皮、甘遂、大戟、芫花)神阙等穴位外敷治疗恶性腹水,总有效率 92%。

3 中药内服治疗癌性腹水

祖国医学认为恶性腹水属中医“臌胀”的范畴,为公认的四大顽症之一。对于其形成原因,多考虑为情志抑郁、饮食、和其它因素毒伤身体,长期影响导致正气虚损,积累形成,阻滞气机,会进一步导致血瘀、水液停滞腹中。病变主要累及肝脾,终入于肾。喻嘉言在《医门法律·胀病论》总结为“胀病亦不外水裹、气结、血瘀”。

苗文红^[19]应用益气利水汤(组成:黄芪、党参、茯苓、猪苓各 60g,泽泻、牛膝各 30g,大腹皮、莱菔子、枳壳 15g,商陆 6g,甘草 10g。)治疗癌性腹腔积液 60 例总有效率 85.00%。方中选用黄芪、党参益气健脾,茯苓、猪苓、泽泻、牛膝、大腹皮利水化湿,莱菔子、枳壳行气消胀,商陆利水抗瘤。外敷药中艾叶、花椒、红花、香附辛香走串,莱菔子、槟榔行气消胀。内服外敷相互配合,起到益气利水、行气消胀之功。车习耕^[20]应用内服涤水汤(黄芪 30g,人参 20g,茯苓 30g,白术 10g,枳壳 10g,川芎 15g,当归 15g,三七粉 3g,龙葵 15g,半枝莲 30g,白花蛇舌草 30g,大腹皮 15g,猪苓 30g,木通 10g,甘草 5g 等)结合外敷消水膏(生水蛭、蜈蚣、牵牛子等)治疗恶性腹水 40 例总有效率为 75%。且观察期间无 1 例出现低蛋白血症及电解质紊乱。涤水汤中用黄芪、人参、茯苓、白术、苡仁、猪苓、木通、车前草健脾利水消肿;枳壳、当归、田七粉、大腹皮行气活血;白花蛇舌草、龙葵解毒散结。

从病因病机来看,恶性肿瘤腹水的患者常有本虚标实之证,以阳虚为本,以气滞、湿阻及血瘀为标。《内经·生气通天论篇》“阳气者,若天与日,失其所则折寿而不彰”,因此以温阳为本,同时给予化瘀之法治疗恶性腹水,有利于腹水消退。

恶性腹水常伴有肝脾肾三脏同时受损,气血水相互缠绕积于体内而成,而化疗使元气大伤,热毒耗损津液,阴水日聚,耗气伤阳。吴良村认为,恶性腹水主要与脾胃虚弱,水湿运化失调,脾胃不能散其精、输其气,导致水积聚腹腔。故治疗应从温阳利水、活血化瘀着手。

参考文献

- 1 张立新,孙芳初,孙国贵,董桂兰,刘卫东.顺铂联合腹腔持续热灌注治疗胃癌腹腔转移癌性腹水的临床研究.中国肿瘤,2013,5(22):413-415
- 2 潘勇,何鸽飞.阿霉素腔内用药治疗癌性腹水疗效观察.中国现代药物应用,2008,2(23):60-61
- 3 郝杰,陈小玲,应江山.腹腔灌注化疗治疗癌性腹水30例临床观察.实用癌症杂志,2010,25:043-044
- 4 董小芳,胡晓燕.恩度联合顺铂静滴联合顺铂腹腔化疗治疗恶性腹水的临床观察.实用癌症杂志,2010,25(5):530-531
- 5 秦兆亮.顺铂联合艾迪注射液腹腔灌注治疗老年癌性腹水的临床观察.河北医学,2008,8(14):946-949
- 6 赵小茜,孔伟,苏秀珍.恩度静滴联合顺铂腹腔灌注治疗恶性腹腔积液28例效果观察.山东医药,2009,4(35):53-54
- 7 赵美红,江启安,郎丰平等.羟基喜树碱联合大剂量顺铂及氟尿嘧啶腹腔灌注治疗恶性腹腔积液40例临床分析.肿瘤研究与临床,2002,14(2):113-114
- 8 金建军,张世同,张英剑等.生长抑素腹腔灌注治疗癌性腹水的机制研究.现代肿瘤医学,2011,19(11):2260-2262
- 9 热疗加化疗治疗恶性胸腹水43例分析.中国误诊学杂志,2008,8(6):1441-1442

- 10 Stephenson J, Gilbert J. The development of clinical guidelines on Paracentesis for ascites related to malignancy. *Palliat Med*, 2002, 169: 213 — 218
- 11 Mcnamara P. Paracentesis—an effective method of symptom control in the palliative care setting. *Palliat Med*, 2000, 14: 62- 64
- 12 Becker G, Galandi D, Blumh E. Malignant ascites: Systematic review and guideline for treatment. *European J Cancer*, 2006, 42: 589-597
- 13 葛晓燕. 榄香烯乳治疗恶性腹水 53 例临床疗效观察. *交通医学*, 2001, 75(1): 73-74
- 14 李平, 胡育新, 张立. 香菇多糖治疗恶性腹水的疗效观察. *中国肿瘤生物治疗学杂志*, 2001, 8(2): 145-147
- 15 荣震. 白花蛇舌草注射液为腹腔内注射治疗恶性腹水 26 例疗效观察. *中医药通报*, 2002, 1(2): 60-61
- 16 黄金昶. 药灸神阙穴为主治疗癌性腹水 51 例临床观察. *中医外治杂志*, 2004, 13 (2) : 8-9
- 17 贾杨, 钱钢, 张庆荃. 散积帖治疗癌性胸腹水的临床观察. *中医外治杂志*, 2002 年 12 月第 11 卷第 6 期
- 18 韩艳萍, 刘尚义, 王福贵. 通阳逐水膏外敷穴位治疗恶性腹水 25 例. *实用中西医结合杂志*, 1996, 9 (7) : 431
- 19 苗文红. 益气利水汤配外敷中药治疗癌性腹腔积液 60 例. *陕西中医*, 2005 年第 26 卷第 11 期
- 20 车习耕. 涤水汤内服合消水膏外敷治疗恶性腹水 40 例. *湖南中医药导报*, 2000 年 7 月第 6 卷第 7 期

本课题研究是在我的导师李晶主任的悉心指导下完成的,李老师在工作及科研中兢兢业业、一丝不苟的精神将激励我一生。在研究过程中我还得到了众多其他老师的热情帮助,在此一并表示诚挚的谢意。

衷心感谢河北医科大学第四医院中医科、肿瘤内科全体医务人员对我学习、工作的关心、帮助和支持。

衷心感谢河北医科大学研究生院各位领导和全体老师对我的培养、教育和热情帮助。

衷心感谢河北医科大学第四医院教务处各位领导和全体老师对我的培养、教育和大力支持。

衷心感谢河北省人民医院肿瘤科各位同事对我的研究工作的大力支持和帮助。

向所有曾给予我热忱指导和大力帮助的老师们表示衷心的感谢。

个人简历

一、一般情况

姓名 吕品田 性别 男 民族 汉族
出生年月 1975-11-20 籍贯 石家庄

二、个人经历

1992.9-1995.7 河北医科大学中西医结合系
1999.9-2012.7 河北医科大学中医系
1999.8-至今 河北省人民医院肿瘤科

三、发表论文

胃癌淋巴结转移灶对顺铂体外化疗的药敏性及多药耐药相关因子的表达。郑州大学学报医学版 2010,45（4）566-569.第一作者

四、获奖情况

赤芍总苷对黑色素瘤的作用及机制研究 河北省中医药学会
一等奖第二名

五、承担或主研课题情况

2010.9-2013.12 完成课题《温阳利水化瘀法联合腹腔化疗治疗胃癌腹膜转移性腹水临床研究》并撰写硕士论文。