

## 提 要

**目的：**针对消化系统肿瘤易出现癌性腹水的特点，通过临床研究行气利水方对于消化系统肿瘤脾虚水泛型癌性腹水患者的疗效，旨在对消化系统癌性腹水患者的中西医结合治疗做一个初步探讨，为优化中晚期癌性腹水的中医治疗方案提供临床研究资料。**方法：**将 48 例符合纳入标准的脾虚水泛型癌性腹水患者随机分组治疗，其中观察组（行气利水方加腹腔灌注顺铂）24 例，对照组（腹腔灌注顺铂）24 例，疗程为 4 周，观察两组患者治疗前后腹水疗效、中医证候积分、生活质量情况、血常规、肝肾功及免疫指标等情况。**结果：**两组患者在腹水缓解稳定率、中医证候改善情况、多项临床症状疗效、血常规、肝肾功及免疫方面，观察组明显优于对照组（ $P<0.05$ ）。**结论：**中药行气利水方配合顺铂腹腔内化疗，治疗脾虚水泛型癌性腹水，与单纯西医腹腔内化疗对比，可以提高患者的生活质量，改善患者的临床症状，此临床研究丰富了消化系统脾虚水泛型癌性腹水的治疗，肯定了行气利水方的疗效。

**关键词** 癌性腹水；行气利水方；腹腔内化疗；临床研究

# **The Evaluation of Xing Qi Li Shui Fang Jointing Cisplatin Treating Malignant Ascites**

**Specialty:** Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine

**Author:** Dong Wei

**Tutor:** Professor Qi Yuanfu

## **Abstract**

**Objective:** Malignant ascites is one of the important features of digestive system tumors. Through the clinical observation of effectiveness of Xing Qi Li Shui Fang (XQF) for digestive system tumors intermingled diffusive water due to deficiency of spleen 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 TCM treatment of medium-term and advanced malignant ascites. **Methods:** 48 malignant ascites patients of intermingled diffusive water due to deficiency of spleen were divided randomly into two groups. 24 patients in the observation group were administered with XQF and intraperitoneal perfusion with cisplatin, 24 patients in the control group with perfusion alone. Objective effects and the changes of subjective symptoms were studied during and after sixty days of treatment. **Results:** After two periods of treatment, the subjective symptoms、KPS、body weights、immune parameters were all significantly improved in the observation group, better than in the control one. And the toxicity incidence rate and toxic degree in the observation group is less than the control one. **Conclusion:** XQF with intraperitoneal chemotherapy have plus curative effect on treating malignant ascites.

**Keywords** malignant ascites; XQF; intraperitoneal chemotherapy; clinical research

# 目 录

引 言 .....	1
临床研究 .....	2
一、病例选择 .....	2
（一）西医诊断标准 .....	2
（二）中医诊断标准 .....	2
（三）中医症状分级量化标准 .....	2
（四）病例选择标准 .....	3
二、临床资料 .....	4
（一）病例来源及一般情况比较 .....	4
（二）研究方法 .....	5
（三）疗效判定标准 .....	6
三、统计分析方法 .....	8
四、治疗结果 .....	8
（一）两组患者腹水疗效评估 .....	8
（二）两组患者治疗后中医证候改善情况评估 .....	9
（三）两组患者治疗后生活质量评定 .....	10
（四）两组患者治疗后外周血象毒性比较 .....	11
（五）治疗后肝肾功及消化道毒副反应出现率 .....	12
（六）两组治疗前后各项免疫指标变化比较 .....	12
讨 论 .....	14
一、对癌性腹水的认识 .....	14
（一）癌性腹水的发病机理 .....	14
二、行气利水方药分析 .....	16
（一）主要方药组成 .....	16
（二）治则 .....	16
（三）组方配伍分析 .....	17
（四）药物功效溯源及现代药理研究 .....	17

三、疗效分析 .....	21
（一）腹水疗效分析 .....	21
（二）中医证候分析 .....	22
（三）生活质量变化分析 .....	22
（四）外周血象及肝肾功能变化分析 .....	22
（五）免疫情况分析 .....	22
结    语 .....	24
参考文献 .....	25
综    述 .....	28
致    谢 .....	36

## 引 言

恶性腹腔积液通常是肿瘤的晚期表现。一旦发生，患者的中位生存期大约为数周至数月，一年生存率低于 10%。如不能有效地控制，将严重影响患者的生存质量，并直接威胁患者的生命。癌性腹水最常见于消化系统肿瘤，其次是妇科肿瘤如卵巢癌和淋巴瘤。其中，卵巢癌和淋巴瘤患者的预后较好，乳腺癌患者的生存期也较胃肠道肿瘤患者长<sup>[1]</sup>。在消化系统肿瘤来源的癌性腹水中，以肝癌和胃癌最为常见，其中肝癌约占 82%，胃癌约占 16%，治疗效果以胃肠道来源的癌性腹水最差，生存期较短，仅 12~20 周。

现代医学对本病主要是支持和对症处理，予利尿药排出体内钠、氯和水，输注新鲜血、血浆、白蛋白以改善机体的一般情况、恢复肝功能、提高血浆渗透压、促进腹水的消退等<sup>[2]</sup>。近些年关于癌性腹水治疗的文献报道较多，探索了很多方法，取得了一定的疗效，但仍然没有特效的治疗方法和药物。腹腔灌注是目前临床上广泛应用的治疗腹水的有效方法之一。灌注的化疗药物不仅可在腹腔内保持较高、恒定、持久的药物浓度且分布均匀，增强了对肿瘤的杀伤力；而药物较少进入体循环，全身毒副作用小；同时门静脉和肝脏组织内药物浓度也较高，能预防和治疗肿瘤肝转移，尤其对于消化系统肿瘤引起的癌性腹水，这一方面尤为突出。并且药物通过肠系膜吸收回流进入门静脉，进入体循环，并再次到达肝脏，起到低浓度全身化疗和二次肝脏局部化疗的作用。因此本研究以腹腔灌注作为研究基础，同时配合中药进行临床观察，以探讨中西医结合治疗在提高疗效，减轻相关不良反应等方面的作用及意义。

祖国医学认为晚期癌性腹水患者多具有“本虚标实”的病机特点，采用健脾利水联合腹腔灌注顺铂的中西医结合治疗措施，有利于发挥中医特色，从宏观上调整机体阴阳失衡，改善脾虚水泛环境，扶正驱邪，提高机体免疫力和抵抗能力，并减缓腹水的复发时间，改善全身症状，提高生存质量，稳定病情。

本研究即在此基础上展开，对行气利水方联合腹腔灌注化疗治疗消化系统来源恶性腹水患者进行临床观察及研究，从而探讨中西医结合治疗恶性性腹水的有效性及科学性，为恶性腹水的综合治疗提供新的中西医结合思路 and 方案。

## 临床研究

### 一、病例选择

#### （一）西医诊断标准

西医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》，癌性腹水的诊断有以下几点：

- a. 已确诊的恶性肿瘤病人出现腹水，腹水中癌细胞阳性。
- b. 已确诊的恶性肿瘤病人出现腹水，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 AFP（甲胎蛋白）、CEA（癌胚抗原）、CA125（卵巢癌相关抗原）、LDH（乳酸脱氢酶）、Ft（铁蛋白）、Fn（纤维连接素）、Ch（胆固醇）等增高，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。

#### （二）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》<sup>[3]</sup>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》<sup>[4]</sup>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。

#### （三）中医症状分级量化标准

表 1 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	无	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	精神疲乏，思睡，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，或绵绵不休
小便短少	无	尿量较少，为常时十分之六七，成人一昼夜 600~1000ml 之间	尿量明显减少，为常时十分之三五，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。

#### (四) 病例选择标准

##### 1. 纳入标准

- (1) 符合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 30 分以上者；
- (4) 预计生存期超过一个月者；
- (5) 符合中医脾虚水泛型诊断标准；
- (6) 消化系统肿瘤引起的癌性腹水患者。

##### 2. 排除标准

- (1) 不符合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 30 分以下者；
- (5) 预计生存期不足一个月者；
- (6) 非消化系统肿瘤引起的癌性腹水患者。

## 二、临床资料

### (一) 病例来源及一般情况比较

观察癌性腹水病例 48 例，随机分为观察组（行气利水方联合顺铂腹腔灌注化疗）24 例，对照组（顺铂腹腔灌注化疗）24 例，全部病例均为山东中医药大学附属医院住院病人，于 2009 年 1 月～2011 年 1 月收集。

两组患者一般情况比较见表 2～7

表 2 两组患者性别情况比较

组别	例数	男	女
观察组	24	13	11
对照组	24	14	10

注：两组患者性别情况经  $X^2$  检验， $P>0.05$ ，均无显著性差异，具有可比性。

表 3 两组患者年龄分布情况比较

组别	例数	<45	45～60	>60
观察组	24	6	11	7
对照组	24	5	10	9

注：两组患者年龄分布情况经  $X^2$  检验， $P>0.05$ ，均无显著性差异，具有可比性。

表 4 两组患者原发肿瘤情况比较

组别	肝癌	胃癌	结肠癌	直肠癌	其它
观察组	8	8	3	3	2
对照组	8	7	4	4	1

注：两组患者原发肿瘤分类分布经  $X^2$  检验，无显著差异（ $P>0.05$ ），具有可比性。



表 5 两组患者治疗前卡氏评分情况比较

组别	例数	Min~Max	$\bar{X} \pm S$	P 值
观察组	24	40~60	48.75 ± 8.50	0.328
对照组	24	40~60	50.00 ± 8.85	

注：两组患者治疗前卡氏评分比较，经 t 检验，无显著差异（P>0.05），具有可比性。

表 6 两组患者治疗前中医证候总积分比较

组别	例数	Min~Max	$\bar{X} \pm S$	P 值
观察组	24	10~25	19.54 ± 3.90	0.333
对照组	24	14~25	19.00 ± 3.08	

注：两组患者治疗前中医证候总积分比较，经 t 检验，无显著差异（P>0.05），具有可比性。

表 7 两组患者治疗前腹围情况比较(cm)

组别	例数	Min~Max	$\bar{X} \pm S$	P 值
观察组	24	87.06~128.64	106.12 ± 13.50	0.349
对照组	24	79.27~131.69	102.05 ± 16.19	

注：两组患者治疗前腹围情况比较，经 t 检验，无显著差异（P>0.05），具有可比性。

由上述资料可知，观察组和对照组之间性别分布、年龄分布、原发肿瘤情况分布、卡氏评分情况、中医证候总积分、腹围情况经检验，P>0.05，无显著性差异，具有可比性。

## （二）研究方法

### 1. 治疗方法

对照组：腹腔穿刺引流，腹水明显减少后，腹腔内注入地塞米松 5mg + 生理盐水 20ml + 多巴胺 20mg；顺铂 20mg (齐鲁制药) + 生理盐水 40ml。上述方案每周应用 1 次，连续应用 4 周后进行疗效判断。同时予对症止吐、水化利尿，嘱病人在药物注入后 3 小时尽量多转动体位，使药物在腹腔内充分扩散吸收。

观察组：在上述方案的同时，口服行气利水方，浓煎至 100ml，每日一剂，可分多次服，干预 4 周。

行气利水方：

陈皮 15g	党参 15g	佛手 15g	茯苓 30g
大腹皮 15g	薏米 30g	猪苓 30g	半枝莲 15g
厚朴 15g	白术 15g	生甘草 9g	泽泻 30g
车前子 30g			

## 2. 观察方法

（1）安全性观察：对所有入组病例皆于治疗前及治疗后进行一般体格检查及心电图、腹部 B 超及腹水定位、血常规、尿常规、大便常规及潜血和血生化等检查，并观察其不良反应，以观测安全性。

### （2）观察指标

- ①患者治疗前后腹水消退情况。
- ②患者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变化比较。

### （三）疗效判定标准

#### 1. 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. 生活质量评分（Karnofsky 评分）改善判断标准

生活质量评分增加 $\geq 10$ 分记录为“增加”，减少 $\geq 10$ 分记录为“下降”，增加或减少 $< 10$ 分者记录为“稳定”。生活质量评分标准见表 8：

表 8 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

(孙燕主编. 内科肿瘤学, 北京: 人民卫生出版社, 2001, 第 1 版: 996. )

### 3. 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, 腹水疗效判定如下:

- a. 完全缓解 (CR): 腹水完全消失。
- b. 部分缓解 (PR): 腹水减少  $\geq 50\%$ 。
- c. 稳定 (NC): 腹水减少在 25% 和 50% 之间。
- d. 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 =  $CR + PR + NC$ 。

4. 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。抗癌药物毒副反应分度标准见表 9:

表 9 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)	$\geq 110$	95-109	80-94	65-79	$< 65$
白细胞( $\times 10^9/L$ )	$\geq 4.0$	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	$< 1.0$
中性粒细胞( $\times 10^9/L$ )	$\geq 2.0$	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	$< 0.5$
血小板( $\times 10^9/L$ )	$\geq 100$	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 $\times N$	2.6-5 $\times N$	5-10 $\times N$	$> 10 \times N$
AKP	$\leq 1.25 \times N$	1.26-2.5 $\times N$	2.6-5 $\times N$	5-10 $\times N$	$> 10 \times N$
肌酐(Cr)	$\leq 106.1$	114.9-176.8	185.6-353.6	$> 353.6$	症状性尿毒症

(N 为正常值)

(孙燕主编. 内科肿瘤学, 北京: 人民卫生出版社, 2001, 第 1 版: 995)

### 三、统计分析方法

全部资料采用 SPSS16. 0 统计软件进行统计分析。所有计量资料均以  $\bar{X} \pm s$  (均数  $\pm$  标准差) 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; 计数资料用  $X^2$  检验; 等级资料用秩和检验。

### 四、治疗结果

#### (一) 两组患者腹水疗效评估

##### 1. 两组患者腹水疗效情况比较:

表 10 两组患者腹水疗效情况比较

组别	例数	CR	PR	NC	PD	CR+PR (有效率)	CR+PR+NC (稳定率)
观察组	24	2	10	11	1	12(50. 0%) <sup>●</sup>	23(95. 8%) <sup>●●</sup>
对照组	24	0	10	7	7	10(41. 7%)	17(70. 8%)

注: 经  $X^2$  检验, <sup>●</sup> $P>0. 05$ , <sup>●●</sup> $P<0. 05$ 。

表 10 可见, 观察组出现完全缓解 (CR) 2 例 (8. 3%), 部分缓解 (PR) 10 例 (41. 7%), 稳定 (NC) 11 例 (45. 8%), 进展 (PD) 1 例 (4. 2%), 有效 (CR+PR) 12 例 (50. 0%), 稳定 (CR+PR+NC) 23 例 (95. 8%); 对照组出现完全缓解 (CR) 0 例 (0%), 部分缓解 (PR) 10 例 (41. 7%), 稳定 (NC) 7 例 (29. 2%), 进展 (PD) 7 例 (29. 2%), 有效 (CR+PR) 10 例 (41. 7%), 稳定 (CR+PR+NC) 17 例 (70. 8%)。观察组和对照组患者腹水治疗有效率经  $X^2$  检验, 无显著性差异 (<sup>●</sup> $P>0. 05$ ); 腹水治疗稳定率经  $X^2$  检验, 有显著性差异 (<sup>●●</sup> $P<0. 05$ ), 观察组优于对照组。

由直观图清晰可见: 观察组 CR 和 NC 明显高于对照组, PR 例数两组相等, 而 PD 例数观察组明显少于对照组。

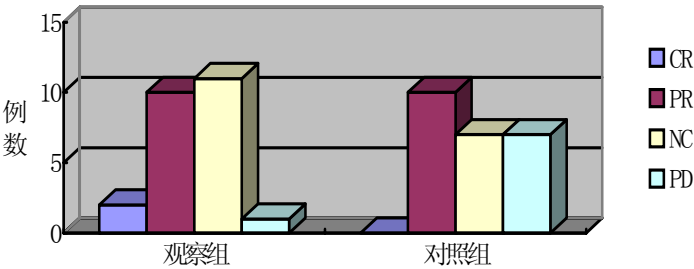


图 1 腹水疗效比较

## 2. 两组患者治疗后腹围变化量比较:

表 11 两组患者治疗后腹围变化量比较

组别	例数	Min~Max	$\bar{X} \pm S$	P 值
观察组	24	-18.27~-5.89	-12.60±4.02	0.007
对照组	24	-14.22~-3.80	-9.42±3.37	

注: +表示增加-表示减少

由表 11 可见, 两组患者治疗前后腹围变化量比较, 观察组腹围减小平均值明显大于对照组, 经 t 检验,  $P < 0.05$ , 两者比较有显著性差异。

## 3. 两组患者治疗后放腹水次数比较:

表 12 两组患者治疗后放腹水次数比较

组别	例数	Min~Max	$\bar{X} \pm S$	P 值
观察组	24	4~9	6.88±1.42	0.014
对照组	24	5~10	7.83±1.61	

由表 12 可以看出, 两组患者治疗后放腹水次数比较, 观察组少于对照组, 经 t 检验,  $P < 0.05$ , 两者比较有显著性差异。

## (二) 两组患者治疗后中医证候改善情况评估

两组患者治疗前均有不同程度的中医症状。由表 13 可知, 治疗后两组中医症状均有改善, 经秩和检验, 观察组明显优于对照组 ( $\bullet P < 0.05$  或  $\bullet\bullet P < 0.01$ )。

表 13 两组患者治疗后中医单项症状疗效比较

项目	观察组				对照组			
	例数	显效	有效	无效	例数	显效	有效	无效
腹部坚满 <sup>●●</sup>	24	15	7	2	24	11	7	6
青筋显露 <sup>●</sup>	24	12	9	3	23	8	5	10
面色晦暗 <sup>●●</sup>	14	7	5	2	17	7	2	8
食少纳呆 <sup>●●</sup>	18	7	10	1	18	4	6	8
腹痛绵绵 <sup>●●</sup>	14	5	5	4	15	2	6	7
小便短少 <sup>●</sup>	23	8	11	4	21	4	7	10
大便稀薄 <sup>●●</sup>	12	6	5	1	10	2	3	5
神疲懒言 <sup>●</sup>	7	3	3	1	6	2	2	2
体倦乏力 <sup>●●</sup>	12	6	5	1	11	3	4	4
水肿 <sup>●●</sup>	18	6	11	1	19	5	8	6

注：经秩和检验：组间比较<sup>●</sup>P<0. 05 或<sup>●●</sup>P<0. 01。

症状改善直观图：

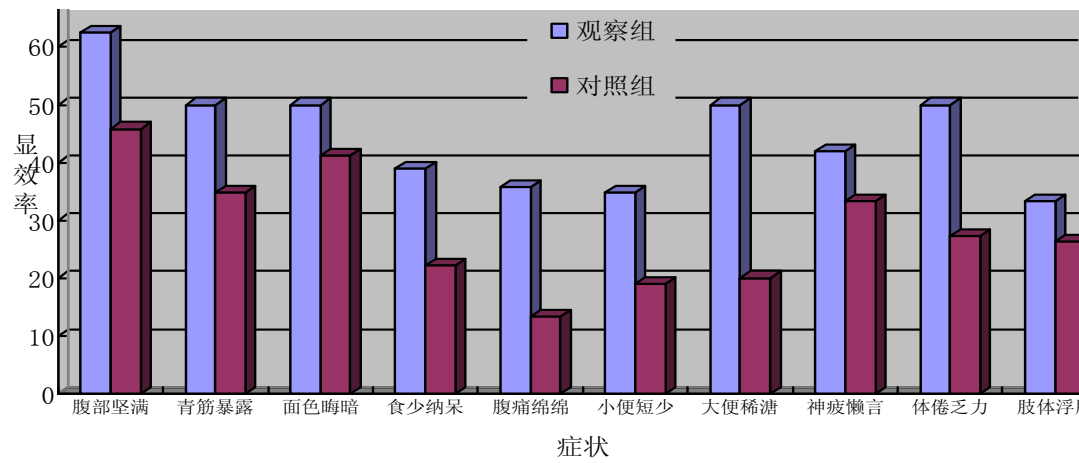


图 2 治疗后中医症状显效率

(三) 两组患者治疗后生活质量评定

治疗后，观察组患者的生活质量评分明显优于对照组，生活质量有明显的提高 (P<0. 05)。详见表 14：

表 14 两组患者治疗 4 周后生活质量评分比较

组别	例数	升高（例数）	稳定（例数）	下降（例数）	P
观察组	24	11	11	2	0.002
对照组	24	3	11	10	

注：经秩和检验两组的卡氏评分变化相比较：P<0.05。

经统计两组治疗前 KPS 评分无显著性差异，而治疗后由直观图清晰可见观察组平均 KPS 评分明显升高。

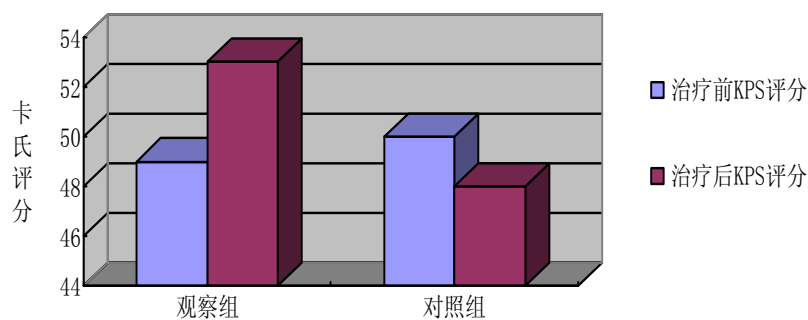


图 3 治疗前后 KPS 评分变化

#### （四）两组患者治疗后外周血象毒性比较

治疗前观察组和治疗组血象无明显差异（P>0.05），治疗后两组均有不同程度的白细胞、血红蛋白、血小板下降。观察组较对照组下降程度轻，经秩和检验，两组血液毒性比较均有显著性差异(P<0.05)，详见表15：

表15 治疗后血液毒性比较

项目	观察组					对照组					P
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	
白细胞	10	8	4	2	0	8	8	4	3	1	0.02
血红蛋白	9	11	2	1	1	6	10	5	3	0	0.03
血小板	11	8	3	2	0	8	8	4	3	1	0.01

以白细胞反应为例，由直观图清晰可见：观察组出现0度血液毒性患者例数多于对照组，I度及II度血液毒性患者例数与对照组相等，且出现III度、IV度患者例数明显少于对照组。

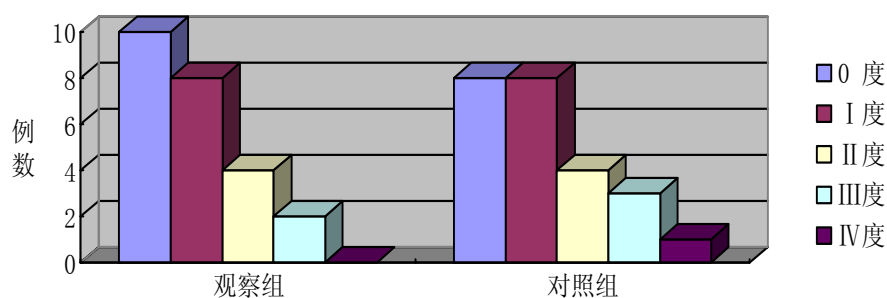


图4 血液毒性反应

#### (五) 治疗后肝肾功及消化道毒副反应出现率

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），观察组较对照组较轻。经秩和检验，两组相比存在显著性差异( $P < 0.05$ )。详见表16：

表16 治疗后消化道、肝、肾毒副反应比较

项目	观察组					对照组					P
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	
肝功能	14	5	3	2	0	13	4	4	2	1	0.01
肾功能	13	5	5	1	0	12	4	5	2	1	0.01
恶心呕吐	12	7	3	2	0	10	4	6	3	1	0.02

以消化道反应（恶心呕吐）为例，由直观图清晰可见：观察组出现0度和I度消化道反应例数明显高于对照组，且出现II度、III度和IV度消化道反应例数少于对照组。

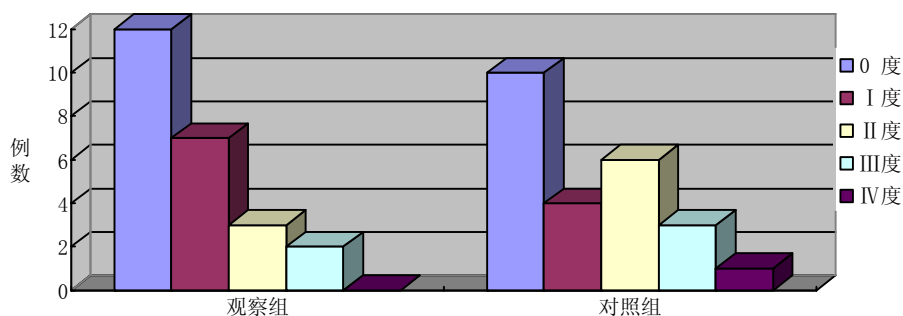


图5 肝肾功损害及消化道反应

#### (六) 两组治疗前后各项免疫指标变化比较

从表18可看出，治疗后，观察组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 升高明显( $^{\bullet}P < 0.05$  或  $^{\bullet\bullet}P < 0.01$ )，其中， $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 较对照组有显著差异( $^{\wedge}P < 0.05$ )，



T 淋巴细胞亚群的改善情况明显好于对照组。

表 18 两组治疗前后各项免疫指标变化比较

指 标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 <sup>+</sup>	46.35±8.77	58.01±12.82 <sup>●▲</sup>	48.27±10.12	48.90±9.85
CD4 <sup>+</sup>	25.90±6.77	32.91±6.69 <sup>●●▲</sup>	24.80±6.90	22.30±7.72
CD8 <sup>+</sup>	45.57±5.00	49.87±7.49 <sup>●▲</sup>	45.38±5.38	44.20±5.39
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1.24±0.60	1.83±0.72 <sup>●</sup>	1.40±0.74	1.69±0.81

注：经 t 检验，两组治疗前后比较<sup>●</sup>P<0.05 或<sup>●●</sup>P<0.01，组间比较<sup>▲</sup>P<0.05。

由直观图清晰可见：治疗后观察组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>升高优于对照组。

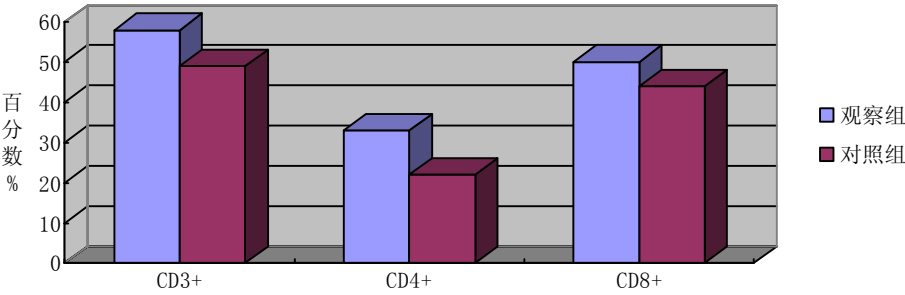


图 6 治疗后免疫功能比较

## 讨 论

### 一、对癌性腹水的认识

#### （一）癌性腹水的发病机理

##### 1. 中医发病机理

##### （1）病名

癌性腹水并没有明确的中医病名与之相对应，可散见于“水肿”、“积聚”、“臌胀”的论述中。中医学对鼓胀早有认识，各家论述中有不同的名称，有“水蛊”“蛊胀”“蜘蛛蛊”“单腹蛊”等。《灵枢·胀论》中“鼓胀何如？……腹胀身皆大，大与腹胀等也。色苍黄，腹筋起，此其候也”；《景岳全书·肿胀》指出：单腹胀者，名为鼓胀。又或以气血积聚，不可解散，其毒如蛊，亦名蛊胀。且肢体无恙，胀惟在腹，故又名单腹胀。此实脾胃病也”；《证治要诀·蛊胀》：“蛊与鼓同，以言其急实如鼓，非蛊毒之蛊也，俗谓之膨脝，又谓之蜘蛛病”；《医学入门》谓“极瘦者，名蜘蛛蛊”。

##### （2）病因病机

总结文献中记载，将臌胀归因于“气聚”、“水蛊”、“湿热”、“癥瘕”。如《素问·腹中论篇》：“有病心腹病，旦食则不能暮食……名为鼓胀……其时有复发者，何也？……此饮食不节，故时有病也；虽然其病且已，时故当病，气聚于腹也”；《诸病源候论·水蛊候》：“此由水毒气结聚于内，令腹渐大，动摇有声，常欲饮水，皮肤黎黑，如似肿状，名水蛊也”；《格致余论·鼓胀论》：“七情内伤，六淫外侵，饮食不节，房劳致虚，脾土之阴受伤，转运之官失职，胃虽受谷，不能运化，故阳自升，阴自降，而成天地不交之否……清浊相混，隧道壅塞，气化浊血瘀，郁而为热。热留而久，气化成湿，湿热相生，遂成胀满，以曰鼓胀是也”；《景岳全书·肿胀》：“少年纵酒无节，多成水鼓”；《医门法律·胀病论》：“胀病亦不外水裹、气结、血瘀……凡有癥瘕、积块、痞块，既是胀病之根，日积月累，腹大如鼓，腹大如瓮，是名单腹胀。”。

综上所述，鼓胀乃由酒食不节，情志所伤，劳欲过度，邪毒感染导致肝脾俱伤，气血凝滞，脉络阻滞，升降失常，终至肝脾肾三脏俱病，气血水壅结腹中，而成鼓胀。故本虚标实，虚实交错，为本病的主要病机特点。综合古代医家，本病之病机系肝、脾、肾三脏俱病，并且缠绵反复，变化多端，虚实错杂。就疾病整体而言，本虚而标实，本虚乃肝、脾、肾损伤，标实为气、血、水互结；就主证腹水而言，则又以水停

为标，气滞血瘀为本。气滞血瘀又以气滞为先导。因为气属阳主动，有温煦、推动、统摄之功；血与水均属阴而主静，不能自行，须赖阳气为动力才能运行输布全身。气行则血行津布，气滞则血瘀水停。瘀血、停水均为有形之邪，一旦形成则又阻碍气机，加重气滞。三者互为因果而形成恶性循环，以致正气日衰，鼓胀日甚。

### （3）臌胀与脾的关系

脾为后天之本，主运化，人体水谷精微的运化均依赖其功能的正常发挥，脾虚运化功能失常，水液运行障碍，留于局部则为停饮，饮停不化，与瘀血相结，日久而生臌胀。如《医学入门》指出：“脾居中，能升心肺之阳，降肝肾之阴。今内伤外感，脾阴受伤，痰饮结聚，饮食之精华不能传布，上归于肺，下注膀胱。故浊气在下，化为血瘀，郁久为热，热化成湿，湿热相搏，遂成鼓胀。或在脏腑之外，或在荣卫之分，或在胸胁，或在皮肤，虽各脏腑见症，亦总归于脾也”。《医学传心录》亦云：“气臌、血臌、食臌、水臌，皆因脾虚不能运化水谷，以致停聚为胀”。脾虚在臌胀发病过程的始终都起着至关重要的作用。在发病之初，脾气素虚，气血化生不足之人，人体之正气亦虚，其机体的抗病能力随之减弱，体外一切致病因素皆可乘虚而入，导致疾病的发生，正所谓“正气存内，邪不可干”，“邪之所凑，其气必虚”。当人体感受外邪之后，如若脾气盛，气血化生充盈，人体正气充足，往往可以祛邪外出，达到病情向愈。而如果脾虚气血化生乏人体正气不足，无力祛邪，则可导致病邪长期稽留体内，日久而变生湿浊、瘀血，脾气益亏，脾气虚极更加无力运化水湿，导致饮停于内。如此恶性循环，终致邪实正虚，而成臌胀。

## 2. 西医发病机理

癌性腹水的发病机制是多方面的，不同肿瘤引起腹水的机制也不尽相同，腹膜恶性病变是最常见的原因。引起癌性腹水的常见恶性肿瘤有肝癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌等<sup>[5,6,7]</sup>。此外，乳腺癌、肺癌、血液恶性肿瘤等也可引起腹水<sup>[8,9]</sup>。同时，癌性腹水的形成还与膈下淋巴管网受癌肿浸润、压迫，纵隔及膈淋巴回流受阻以及静脉或淋巴管受压迫阻塞，腹腔液回流受阻有关<sup>[10]</sup>。有学者通过小鼠腹腔内注射印度墨汁观察了腹腔内液体的吸收情况<sup>[11]</sup>，结果发现，膈下淋巴管是腹水的主要引流通渠道，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<sup>[12, 13]</sup>。Coates 等<sup>[14]</sup>将 99mTc 硫胶质注于癌性腹水患者腹腔内，然后在膈肌上方用淋巴闪烁技术摄像检查，约有 85% 的患者在膈肌上方未能检测到放射性物质的存

在，而对照组 14 例患者，只有一例没有检测到，说明癌性腹水患者的膈淋巴管有阻塞。

此外，恶性肿瘤引起广泛肝转移，导致门脉高压，门脉回流受阻，也可引起癌性腹水。大多数癌性腹水患者都合并有门静脉压升高，但是 Zink 和 Greemway<sup>[15]</sup> 的实验表明：单纯门静脉压升高的猫，并不能形成腹水，当肝静脉压也升高时，则产生了持续性腹水，由此，当肝静脉压升高时，腹水来自肝窦滤过的血液成分，而非肠系膜血管床的滤出液。肝硬化肝癌时醛固酮、抗利尿激素、雌激素等灭活减少也可促使腹水形成<sup>[16]</sup>。在某些癌性腹水患者血浆中肾素明显升高<sup>[17]</sup>，会通过肾素—血管紧张素—醛固酮系统使肾脏产生水钠潴留，合并肝转移的癌性腹水患者，显示出对醛固酮拮抗剂—安体舒通的良好反应性<sup>[18]</sup>。因此，肝转移引起肝静脉阻塞有可能是导致某些癌性腹水的原因之一。

其它原因，诸如恶性肿瘤患者易出现低蛋白血症，血浆白蛋白低于 25—30g/L 时，不能维持正常的血浆胶体渗透压，致使血浆外渗<sup>[19]</sup>，也可促使腹水形成。由此，腹水的超常量产生和引流不充分共同形成了癌性腹水的发病机理。但是，这些并不能解释全部肿瘤患者腹水形成的原因，目前认为恶性腹水的形成还有其它因素的参与。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- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) 等以及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。

## 二、行气利水方药分析

### （一）主要方药组成

陈皮 15g	党参 15g	佛手 15g	茯苓 30g
大腹皮 15g	薏米 30g	猪苓 30g	半枝莲 15g
厚朴 15g	白术 15g	生甘草 9g	泽泻 30g
车前子 30g			

### （二）治则

消化性肿瘤恶性腹水，多出现于肿瘤的晚期阶段，严重影响患者的生存质量。其病机特点为正虚邪实、本虚标实、虚实夹杂、由虚致实，故采取标本兼治，健脾土之运化，行气、利水以治其标。治以健脾化湿，行气利水，拟行气利水方如上。

### （三）组方配伍分析

本方由陈皮、党参、茯苓、白术、佛手、厚朴、猪苓、泽泻、车前子、薏米、大腹皮、半枝莲、生甘草组成，共奏健脾化湿，理气利水之功。

方中以陈皮、党参为君药，陈皮理气健脾、燥湿化痰，除膀胱留热停水、五淋，利小便，党参补中益气、调和脾胃、生津养血，二者共奏健脾化湿，理气利水之效；茯苓、白术共为臣药，益气健脾，渗湿利水，以制脾之生痰之源；佛手、厚朴、猪苓、大腹皮、泽泻、车前子、薏米、半枝莲共为佐助药，佛手疏肝理气、和中化痰；厚朴燥湿，行气，消积，能去实满而泄腹胀，除湿满散结调中；《本草思辨录》：猪苓、茯苓、泽泻，三者皆淡渗之物，其用全在利水。仲圣五苓散猪苓汤，三物并用而不嫌于复，《本经》：猪苓利水道，茯苓利小便，泽泻消水；大腹皮行气导滞，利水消肿；半枝莲清热解毒、活血祛瘀、消肿止痛；甘草为使药，调和诸药，顾护中土，全方配伍合理，共奏健脾化湿，理气利水之功。

### （四）药物功效溯源及现代药理研究

陈皮：味苦、辛，性温。归肺、脾经。功效理气健脾、燥湿化痰。《药性赋》：可升可降，阳中之阴也。其用有二：留白者补胃和中，去白者消痰泄气。《本草》云：主胸中痰热逆气，利水谷。除膀胱留热停水，五淋，利小便。能除痰，解酒毒。《本草分经》：能散能和，能燥能泻，利气调中，消痰快膈，宣通五脏，统治百病。入和中药留白，入疏通药去白。现代药理研究：陈皮的挥发油通称为桔油，在桔皮精油中右旋柠烯的含量>90%。右旋柠烯具有利胆溶石及防治肿瘤作用。动物实验显示，食用右旋柠烯具有抗癌作用。它们不仅可预防癌症的形成和进展，而且能对已存在的癌症起治疗作用。右旋柠烯可抑制化学诱导的乳腺癌、皮肤癌、肝癌、肺癌、胃癌、结肠癌和结肠癌肝转移。

党参：味甘，性平。归脾、肺经。功效补中益气、生津养血。《本草纲目》：《从新》：补中益气，和脾胃，除烦渴。中气微弱，用以调补，甚为平妥。《得配本草》：甘，平。入手足太阴经气分。补养中气，调和脾胃。《本草分经》：和脾胃，性味重浊，滞而不灵。止可调理常病，若遇重症断难恃以为治。现代药理研究：贾泰元<sup>[20]</sup>等进行了党参对鼠J774巨噬细胞吞噬活性的试验，研究表明，党参明显增强小鼠巨噬细胞的吞噬活性，从而增强整个机体的免疫反应。王敏<sup>[21]</sup>等进行了党参及其复方对亚急性衰老模型小鼠IL22影响的研究，试验发现，党参及其复方通过提高衰老机体IL22水平而

发挥增强机体免疫功能、延缓衰老的作用。

佛手：味辛、苦，性温。归肝、脾、胃、肺经。功效疏肝理气、和中化痰。《本草纲目》：煮酒饮，治痰气咳嗽。煎汤治心下气痛。《本经逢原》：辛、苦、甘、温。专破滞气。治痢下后重。现代药理研究：佛手内酯（5，7-二甲氧基香豆素）、佛手甾醇甙具有一定的平喘祛痰作用。佛手醇提物具有扩张冠状血管、增冠脉血流量的作用；佛手甾醇甙有  $\beta$ -受体阻滞剂的作用，对动物因垂体后叶素引起的心肌缺血有保护作用，对  $\text{CHCl}_3$ -肾上腺素引起的心律失常也有预防作用。佛手还有促进消化液分泌与杀灭钉螺的作用。其挥发油具有局部刺激作用。佛手与八日扎、广木香等药配伍还具有抗肿瘤的作用。佛手具有一定对抗肝素的抗凝血与止血作用及一定的降血压作用。

茯苓：味甘、淡，性平。归心、肺、脾、肾经。功效利水渗湿、健脾宁心。《名医别录》：止消渴，好睡，大腹淋漓，膈中痰水，水肿淋结，开胸府，调藏气，伐肾邪，长阴，益气力。《象》云：止渴利小便，除湿益燥，和中益气，利腰脐间血为主。《本草纲目》：其赤者，泻心、小肠、膀胱湿热，利窍行水。《本草蒙筌》：为除湿行水圣药，生津液缓脾，驱痰火益肺。现代药理研究：将茯苓多糖(PPS)与小鼠 S180 细胞、人白血病 K562 细胞体外培养 24 小时，发现 PPS 对两种细胞的增殖都有强烈的抑制作用。通过对细胞膜成分的分析，其唾液酸的含量升高，膜磷脂含量降低，膜磷脂脂肪酸组成发生明显改变。将 PPS 和 S180 细胞膜在适当条件下一同温育，发现 PPS 干扰膜的肌醇磷脂代谢明显抑制磷脂酰肌醇转换。提示 PPS 的抗瘤机理与膜生化特性改变有关，其中对膜磷脂含量、脂肪酸组成和作为膜磷脂组分之一的肌醇磷脂代谢的影响是重要环节。茯苓多糖，如茯苓次聚糖(pachymaran)、羧乙基茯苓糖均有促进细胞免疫和体液免疫的作用<sup>[22]</sup>。

大腹皮：辛，微温，入脾、胃、大肠、小肠经。行气导滞，利水消肿。《本草纲目》：“降逆气，消肌肤中水气浮肿，脚气壅逆，瘴疰痞满，胎气恶阻胀闷。”《日华子本草》：“下一切气，止霍乱，通大小肠，健脾开胃调中。”现代药理研究：大腹皮通过抑制肾小管的吸收，调节体内水分重新分布，使水分从组织外流到血液，从而控制腹水量，减少腹水形成<sup>[23]</sup>。

泽泻：味甘，性寒。归肾、膀胱经。功效利小便、清湿热。《神农本草经》：主治风寒湿痹，乳难，消水，养五脏，益气力，肥健。《名医别录》：味咸，无毒。主补虚损、五劳，除五脏痞满，起阴气，止泄精、消渴、淋漓，逐膀胱三焦停水。《象》云：

除湿之圣药。治小便淋沥，去阴间汗。现代药理研究：泽泻对人和动物均有利尿作用。泽泻水煎剂具抗炎作用，并能明显抑制小鼠碳粒廓清速度及 DNCB 所致接触性皮炎，泽泻素对人红细胞、小鼠脾淋巴细胞的聚集和巨噬细胞移动抑制具选择性作用。泽泻中的胆碱、卵磷脂、氨基酸及苯-丙酮可溶性部分均具抗脂肪肝作用，对急性肝损伤有保护作用。

车前子：味甘，性微寒。归肝、肾、肺、小肠经。功效清热利尿、渗湿通淋、明目、祛痰。《神农本草经》：味甘，寒。主治气癰，止痛，利水道小便，除湿痹。《药类法象》：主气癰闭，利水道，通小便，除湿痹，肝中风热，冲目赤痛。东垣云：能利小便而不走气，与茯苓同功。《本草分经》：甘，寒。清肺肝风热，渗膀胱湿热，利水而固精窍。现代药理研究：车前子有利尿作用。

薏米：味甘、淡，性微寒。归脾、胃、肺经。功效利湿健脾，舒筋除痹，清热排脓。该药甘淡渗湿，又能健脾，且微寒而不伤胃，益脾而不滋腻，药性和缓，尤宜用于脾虚湿盛诸症。《神农本草经》：“味甘微寒。主筋急拘挛”。《名医别录》：无毒。主除筋骨邪气不仁，利肠胃，消水肿，令人能食。冯刚等<sup>[24]</sup>研究表明薏苡仁具有明显的抑制 S180 肉瘤生长作用，薏苡仁注射液对肿瘤血管形成有明显抑制作用，降低 VEGF、bFGF 的表达可能是其抑制肿瘤血管形成的主要机制之一；曹国春等<sup>[25]</sup>在实验中发现薏苡仁油对 MCF-7 细胞的诱导凋亡作用有明显的剂量效应关系，表明薏苡仁油能抑制人乳腺癌细胞增殖，诱导其凋亡，并提示了该药在乳腺癌的临床应用前景。

猪苓：味甘、淡，性平。归肾、膀胱经。功效利水渗湿。《神农本草经》：味甘，平。主治亥疟，解毒，辟蛊疟不祥，利水道。《本草图经》：仲景治消渴脉浮、小便不利、微热者，猪苓汤发其汗。病欲饮水而复吐，名为水逆，冬时寒嗽如疟状者，亦与猪苓，此即五苓散也。多饮暖水，汗出即愈。利水道诸汤剂，无若此驶，今人皆用之。《药性赋》：无毒。降也，阳中阴也。其用有二：除湿肿体有兼备，利小水气味俱长。《象》云：除湿，比诸淡渗药大燥，亡津液，无湿证勿服。《心》云：苦以泄滞，甘以助阳，淡以利窍。故能除湿利小便。《珍》云：利小便。《本草》云：主痃疟，解毒蛊疟不祥。利水道，能疗妊娠淋。又治从脚上至腹肿，小便不利。仲景少阴渴者，猪苓汤。入足太阳、少阴。《本草备要》：通，行水。猪苓为多孔菌科真菌猪苓的干燥菌核，主要成分为猪苓多糖、猪苓酸 A、猪苓酸 C 等。健康人服猪苓煎剂 8g (4 次)，6

小时尿量与尿中氯化物分别增加 62%与 54%，具有显著的利尿作用，猪苓水煎剂或流浸膏给雄性家兔灌胃，6 小时内总尿量无明显增加，但尿中氯化物增加 121. 7%—165%，接近人的用量的猪苓给家兔灌服，可产生利尿作用，其利尿机制主要与抑制肾小管对水及电解质，特别是钠、钾、氯吸收有关；以四氯化碳和 D 一半乳糖胺腹腔注射给小鼠，诱发中毒性肝炎，在诱发前后腹腔注射猪苓多糖 100mg—200mg/Kg，以间隔 4, 8, 12h 给药一次，均可明显阻止肝病变发生，使丙氨酸转氨酶下降，表明对肝脏有明显的保护作用<sup>[26]</sup>；此外，猪苓还有抗肿瘤、增强免疫、抗辐射、抗诱变、抗菌等作用<sup>[27]</sup>。

半枝莲：味辛、苦，性寒，归肺、肝、肾经，具有清热解毒、活血祛瘀、消肿止痛、抗癌等功效。现代药理研究：本品含生物碱、黄酮类甙甾体以及酚类、鞣质等。动物实验证实，半枝莲对肉瘤 180、艾氏腹水癌、脑瘤 22 等均有一定抑制作用。配黄芩，合用增强清热解毒之效。配半夏，辛散消痞，化痰散结作用增强。配蛇舌草，清热，解毒，散瘀排脓作用增强。半枝莲可显著抑制 AFBT、BPDE 以及 BaP7、8-DHD 与 DNA 结合，使 AFBT-DNA 复合物生成减少，减少 BaP7、8-DHD 的脂溶性代谢产物，增加 BaP7、8-DHD 和 BPDE 水溶性结合产物的形成。且水溶性结合物中硫酸盐和谷胱甘肽含量增加，葡萄糖醛酸化物减少，通过某种清除机制发挥抗突变作用<sup>[28]</sup>。张春玲等<sup>[29]</sup>研究表明半枝莲的水溶性提取物可以对抗 NNK（NNK 是一种致癌性很强的亚硝胺类物质，为诱发人类肿瘤的主要因素之一）的致突变性，使试验菌株回复突变数减少，而且随着各受试药物的浓度升高，其拮抗作用增强，表明半枝莲中含有抗突变物。半枝莲水提物有很强的抗突变作用，可显著抑制黄曲霉素 B2 等诱变的突变菌落素，使与 DNA 生成的复合物减少<sup>[30]</sup>。

厚朴：味苦、辛，性温。归脾、胃、肺、大肠经。功效行气、燥湿、消积、平喘。《本草衍义》：平胃散中用，最调中。至今此药盛行，既能温脾胃气，又能走冷气，为世所须也。《药性赋》：味苦、辛，性温，无毒。可升可降，阴中阳也。其用有二：苦能下气，去实满而泄腹胀；温能益气，除湿满散结调中。《本经逢原》：厚朴苦温，先升后降，为阴中之阳药，故能破血中气滞。现代药理研究：池田浩治<sup>[31]</sup>通过实验证明，给予厚朴酚对背部皮下移植及右后足跖移植均有抑制肿瘤增殖的作用，新生血管数也明显减少。厚朴酚对细胞增殖、诱导细胞凋亡的体外研究发现添加 100mg 厚朴酚时可抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡，并伴有 caspase 活性增强，从而提示厚



朴酚诱导肿瘤细胞凋亡是 caspase 依赖性途径。体内和体外研究的结果表明厚朴酚诱导肿瘤细胞凋亡的直接作用以及阻碍血管生成的间接作用共同抑制了肿瘤细胞的增殖。

白术：味苦、甘，性温。归脾、胃经。功效健脾益气、燥湿利水、止汗、安胎。《名医别录》：消痰水，逐皮间风水结肿，除心下急满，及霍乱，吐下不止，利腰脐间血，益津液，暖胃，消谷，嗜食。《药性赋》：可升可降，阳也，利水道，有除湿之功；强脾胃，有进食之效。《本草发挥》云：脾恶湿，甘先入脾。茯苓、白术之甘，以益脾逐水。《本草蒙筌》：除湿益燥，缓脾生津。驱胃脘食积痰涎，消脐腹水肿胀满。现代药理研究：白术挥发油有明显的抗肿瘤作用，能增强癌细胞的抗原性及抗体的特异性主动免疫，在 841-A 整方(黄芪、党参、白术三味药)的实验中，观察到对小鼠 S180 实体瘤有非常明显的抑制作用( $P<0.01$ )，而在拆方观察中，仅见白术有明显的抑瘤作用<sup>[32]</sup>。白术能增强网状内皮系统的吞噬功能，促进细胞免疫功能，实验表明单味中药白术能提高免疫抑制动物脾细胞体外培养存活率，即能延长淋巴细胞寿命<sup>[33]</sup>。

生甘草：甘、平，入脾、胃、肺经。功效补气健脾，和中缓急，调和诸药。《神农本草经》曰：“物之味甘者，至甘草为急。甘主脾，脾为后天之本，五脏六腑，皆受气焉。脏腑之气则为正气，外来寒热之气，则为邪气，正气旺则邪气自退矣。”《医学启源》说：“能补三焦元气，调和诸药相协，共为力而不争，性缓，善解诸急。”《本经别录》：大率除邪气，治金创，解毒，皆宜生用。甘草甜素、甘草甙使大鼠腹水肝癌及小鼠艾氏腹水癌细胞产生形态学上变化而具有抗癌作用。甘草多糖能诱导 B 细胞分化，诱导巨嗜细胞分泌 IL-1 样物质，促进巨嗜细胞的吞噬功能，提高 NK 细胞及 ADCC 的活性。

### 三、疗效分析

#### (一) 腹水疗效分析

观察组和对照组患者腹水治疗有效率分别是 50.0%、41.7%。经  $X^2$  检验，无显著性差异 ( $P>0.05$ )。观察组和对照组患者腹水治疗稳定率分别是 95.8%、70.8%。经  $X^2$  检验，有显著性差异 ( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后腹围变化量比较，观察组腹围减小平均值明显大于对照组，经 t 检验，两者比较有显著性差异 ( $P<0.05$ )，观察组优于对照组。两组患者放腹水的次数，也有显著性差异 ( $P<0.05$ )。总的腹水疗效说明：观察组在腹水消退方面有一定的优势，虽然有效率与对照组比较无明显

差异，但稳定率显示有明显的优势。腹围变化及放腹水次数均说明了这种差异性。

## （二）中医证候分析

观察组与对照组中医单项症状改善中，对腹部坚满、青筋暴露、面色晦暗、食少纳呆、腹痛绵绵、神疲懒言、体倦乏力、小便短少、大便稀薄、肢体浮肿等症状改善，观察组明显优于对照组（ $P<0.05$  或  $P<0.01$ ）。这一结果说明，中药行气利水方不仅可以改善患者的症状，攻邪的同时佐以扶正，此外还可以明显改善由肿瘤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。表明行气利水方配合腹腔内化疗对癌性腹水患者的中医证候改善有确切疗效。

## （三）生活质量变化分析

治疗前两组患者的生活质量评分无显著性差异，治疗 4 周后观察组患者的生活质量评分升高、稳定、下降的例数分别为 11、11、2 例对比对照组的 3、11、10 例，经  $X^2$  检验有显著性差异（ $P<0.05$ ），生活质量显示出明显的优势。行气利水方配合腹腔灌注顺铂化疗比单用顺铂有更高的生活质量，说明行气利水方不仅可以缓解疾病本身的症状，还可以减轻顺铂的毒性。

## （四）外周血象及肝肾功能变化分析

骨髓抑制是化疗患者的最常见的不良反应。治疗后两组均有不同程度的白细胞、血红蛋白、血小板下降，观察组较对照组白细胞下降程度轻，经秩和检验，两组血液毒性比较均有显著性差异（ $P<0.05$ ）。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），观察组较对照组较轻。经秩和检验，两组相比存在显著性差异（ $P<0.05$ ）。

## （五）免疫情况分析

治疗后，观察组的  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  升高明显（ $P<0.05$  或  $P<0.01$ ），其中， $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$  较对照组有显著差异（ $P<0.05$ ），T 淋巴细胞亚群的改善情况明显好于对照组，增强患者的免疫力，提高了生活质量。以上结果显示，观察组细胞免疫功能得到显著提升，对照组提升不明显，甚至  $CD4^+$ 、 $CD8^+$  水平还有所下降，提示行气利水方对患者机体免疫功能的有一定的影响。行气利水方中多味中药如陈皮、半枝莲、白术、茯苓以及补气药党参、生甘草等能在不同程度上抗肿瘤，发挥抑癌作用，并能提高机体免疫功能，调节机体内部平衡。

综上所述，行气利水方联合顺铂腹腔内化疗治疗消化系统肿瘤性腹水在改善大部

分临床症状，提高生活质量，提高机体免疫功能，减轻血液和消化系统毒副反应，均优于单纯使用顺铂腹腔内化疗对照组，突出了行气利水方在治疗消化系统肿瘤性腹水中增效减毒、扶正抗癌的优势。

## 结 语

癌性腹水为晚期消化系统肿瘤的并发症，多由于腹膜腔的侵犯、淋巴道的转移而引起，采用单纯抽取腹水的方法，常常在短时间内腹水反跳，且腹水量会越来越多，患者体内蛋白流失过多，全身状况加速恶化，生存期明显缩短。为改变这种状况，我们在腹腔抽液后注入顺铂药物，同时口服中药方，取得了理想的效果，与另一组不用中药方的患者相比，效果也有明显差异。

导师根据多年临床经验，结合现代科学研究成果，在中医学经典理论的指导下，以腹水常见证型“脾虚水泛”入手，提出了祛邪与扶正同治治法治疗癌性腹水，并结合晚期癌性腹水患者“本虚标实”的病机特点，运用健脾化湿、理气行水法拟行气利水方。在导师指导下，对行气利水方治疗消化系统来源癌性腹水患者进行临床观察及研究，从临床上证实从“脾虚水泛”的思路治疗是中医治疗癌性腹水的有效方法之一，为中医药治疗晚期消化系统癌性腹水提供一条新的思路和方法。本次研究结果显示，行气利水方具有缓解腹水和改善症状的双重作用，同时可以降低化疗的毒副作用。服药期间，未出现明显的不良反应，安全性较好。此试验肯定了“健脾化湿、理气行水”治疗癌性腹水的临床疗效，丰富了中医药治疗消化系统癌性腹水的理论内容，为临床上治疗晚期肿瘤提供了新的思路和方法。但对于本方在提高患者的生存期方面的研究，尚有待于进行深入的探讨。

## 参考文献

- [1] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 779.
- [2] 杨丽莎. 中药治疗肝纤维化研究概况 [J]. 四川中医, 1999, 17 (1): 5.
- [3] 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. .
- [4] 周仲瑛主编. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 297-299.
- [5] 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.
- [6] Ringenberg Qs, Doll DC, Loy TS, Yarbrow JW. Malignant ascites of unknown origin Cancer [J]. 1989;64: 753-755.
- [7] 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.
- [8] GarrisonRN, Kaelin LD, Galloway RH, Heuser LS. Malignant ascites. Clinical and experimental observations [J]. Ann Surg, 1986: 203: 644-651.
- [9] Jackson GL, Blosser NM. Intracavitary Chromic phosphate(<sup>32</sup>P)colloidal suspension therapy [J]. Cancer, 1981;48: 2596-2598.
- [10] 李佩文. 中西医临床肿瘤学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996.
- [11] RusznaykI, Foldim, SzaboG. Lymphatics and Lymph Citeulation: physiology and Pathology [M]. New York: Pergamon press, 1967.
- [12] Raybuck HE, Allen L, Harms SW. Absorption of serum from the peritoneal cavity [M]. Am J Physiol, 1960;199: 1021-1024.
- [13] Allen L. Raybuck HE. The effects of obliteration of the diaphragm-atic lymphatic plexus on serous fluid [J]. Anat Rec, 1960;137: 25-32.
- [14] Coates G, Bush RS, Aspin N. A study of ascites using lymphoscintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-Sulfur colloid [J]. Radiology 1973;107: 577-583.
- [15] Zink J, Greenway CV. Intraperitoneal pressure in formation and reabsorption of

- ascites in cats [J], Am J Physiol. 1977;233: H185-190.
- [16] 李佩文. 中西医临床肿瘤学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996.
- [17] Greenway B, Johnson PJ, Williams R. Control of malignant ascites with Spironolactone [J]. Br J Surg. 1982;69: 441-442.
- [18] Packros PJ, Esrason KT, Nguyen C, Duque J, Woods S. Mobilization of malignant ascetic fluid characteristics [J]. Gastroenterology. 1992;103: 1302-1306.
- [19] 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.
- [20] 贾泰元, BENJAMIN H, LAU S. 党参对鼠 J774 巨噬细胞吞噬活性的增强效应 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(9): 769-770.
- [21] 王敏, 王彦春, 洪小平, 等. 党参及其复方对亚急性衰老模型小鼠 IL22 影响的研究 [J]. 湖北中医杂志, 2004, 26(7): 6-7.
- [22] 宋芳吉. 新医药学杂志 [J]. 1979, (6): 61.
- [23] 孙玉凤, 姚希贤, 蒋树林. 肝纤维化的中医中药治疗 [J]. 世界华人消化杂志. 2002, 8(6): 686-687.
- [24] 冯刚, 孔庆志, 黄冬生等. 薏苡仁注射液对小鼠移植性 S180 肉瘤血管形成抑制的作用 [J]. 肿瘤防治研究, 2004, 31(4): 229.
- [25] 曹国春, 梁军, 侯亚义. 薏苡仁油诱导乳腺癌细胞系 MCF-7 细胞的凋亡及机理研究 [J]. 实用临床医药杂志. 2007, 11(2): 1.
- [26] 黄泰康. 常用中药成分与药理手册 [M]. 北京: 中国医药科技出版社. 1994.
- [27] 王林丽, 吴寒寅, 罗贵芳. 猪苓的药理作用及临床应用 [J]. 中国药业, 2000, 9(10): 58-59.
- [28] 郜斌. 浅谈中药的抗肿瘤作用 [C]. 全国中药研究暨中药房管理学术研讨会论文汇编, 2004: 102-104.
- [29] 张春玲, 胡峻峰, Ames. 试验检测几种中草药及绿茶的抗诱变作用 [J]. 卫生毒理学杂志. 2002, 16 (1) : 66.
- [30] Wong BY, Lan BH, Tadi PP, et al. Chinese medicinal herbs mutagenesis, DNA binding and metabolism of aflatoxin [J]. B1 Mutat Res, 1992, 279(3) : 209.

- [31] 池田浩治. 厚朴酚抑制肿瘤细胞增殖 [J], 国外医学中医 (中药分册). 2002, 4 (24) : 248-250.
- [32] 孙喜才, 张玉五, 连文太等. 健脾益气方 841-A 对小鼠 S180 实体瘤增值的影响 [J]. 陕西中医, 1987, 8(2): 91.
- [33] 余上才, 章育正, 赵慧娟等. 枸杞子和白术免疫调节作用的实验研究 [J]. 上海免疫学杂志, 1994, 14(1): 12.

## 综 述

### 恶性腹水的治疗进展

#### 一、恶性腹水的中医研究进展

恶性腹水属于中医学“臌胀”范畴，多由于情志抑郁、饮食损伤、感受邪毒及他病转归等各种病因长期作用于人体，致使人体正气虚损，气血失和，邪毒结聚，日久瘀血肿毒结而不散，积于腹中而积块，逐渐增大，壅滞气机，隧道不通，可致水湿停留。脾肾功能不足，不能运化，气化水湿，致水湿停留体内，最终导致气、血、水湿三者互结，积于腹中而成臌胀。壅塞脉络，阻碍血行，血络不能疏通畅泄，血瘀气滞则无法运化水湿，内停于横膈以下则为腹水<sup>[1]</sup>。

早在《灵枢·水胀》篇即认为“腹胀身皆大，大与腹胀等也，色苍黄，腹筋起，此其候也”。《素问·腹中论》将其症候归纳为“有病心腹满，旦食则不能暮食，名为鼓胀”。本病在各家方书中有许多不同的名称：如“水蛊”、“蛊胀”、“蜘蛛蛊”、“单腹胀”等，所载名称虽然不同，其实都是《内经》所说的鼓胀病。

从病因病机来看，癌性肿瘤所致腹水，是以虚为主，虚实夹杂，本虚标实，不论是饮食失节、情志内伤、劳欲过度或黄疸积聚失治，最终导致肝脾肾三脏受损而形成气结血凝、水裹的临床表现。腹水的初期常以气鼓为主，随着病情的发展至腹大如箕则称为水鼓。至于血鼓主要在临床上可见除腹膨外，还可见到青筋显露，面多血痣或腹中结癖等。正如喻嘉言《医门法律·胀病论》说“胀病亦不外水裹、气结、血瘀”。

#### （一）中医辨证论治

辨证论治是中医认识疾病和治疗疾病的基本原则，也是中医诊疗理论体系的一大特点。关于腹水的治疗，祖国医学积累了丰富的经验。其治则要点不外利小便、泻大便、开腠发汗，以使邪有出路。但具体到肿瘤腹水的治疗，临床更多采用的是前者，即利小便以行水消肿的方法。以缓缓图功。峻下逐水、泻大便以去水气的治法，偶用于体质壮实的肿瘤病人，应在用药前充分权衡利弊，以防因产生严重的并发症而加速疾病的恶化。导师齐元富<sup>[2]</sup>将肿瘤腹水辨证论治分为：1. 脾虚水泛：此为临床最常见者，除腹水外还可有乏力倦怠，下肢水肿，大便稀薄，纳差食少。病人多有恶病质的症状，形体消瘦明显。舌淡苔薄白，脉弱而无力。治以健脾化湿，理气行水。方用



黄芪建中汤合实脾饮加减。2. 湿热蕴结：症见腹大坚满，胀闷不舒，食少纳差，恶心欲吐，小溲黄赤，或伴低热缠绵，口渴不欲饮，或头昏，口苦，口中黏腻无味。舌红苔黄腻，脉滑或数。治以清热除湿，利尿泄浊。方用茵陈五苓散加减。3. 脾肾阳虚：症见腹大腹胀，如囊裹水，畏寒神怯，四肢不温，或腰膝冷痛，小便量少，下肢水肿，按之凹陷不起。舌体胖大或有齿痕，舌苔薄白，脉沉迟。治以温肾暖脾，化气行水。方用真武汤合五苓散加减。4. 肝脾血瘀：症见腹大如鼓，腹壁脉络怒张瘀曲，或有胸壁、颈项朱缕赤纹，肋肋刺痛，或肋下触及质硬肿块，或大便发黑。舌暗有瘀斑，脉涩。治以活血化瘀，通络行水。方用大黄蛰虫丸加减。

## （二）专方专药治疗恶性腹水

中医认为癌性腹水的形成，由肝脾肾脏腑功能失调、气滞血瘀、毒聚水停而成，以虚为本，以实为标，病情一般属虚实夹杂。治疗宜攻补兼施，常以健脾利水、行气活血、解毒散结为治疗大法，口服给药能获得疗效。

李新华<sup>[3]</sup> 采用膈下逐瘀汤，水煎服日一剂，连服 4~8 周药，同时联合其他治疗，总有效率 86.4%，且患者一般情况较好。苗迎春等采用加味五皮饮治疗脾虚气滞型恶性腹水，比单用腹腔灌注具有明显优势。周红<sup>[4]</sup>以化气利水、疏肝活血为原则，以自拟抗癌消水方(葶苈子 45g，椒目、生大黄、汉防己、柴胡、赤芍、枳壳、制附片各 10g，半边莲 15g，干蟾皮、冬虫夏草各 6g，生黄芪 30g)为主内服，治疗癌性腹水患者 40 例，取得较满意疗效，患者生存期明显提高，最长 24 个月，最短 42 天，中位生存期 8.3 个月。

## （三）中医对癌性腹水的其它疗法

中药腹腔灌注：目前临床常用于腹腔灌注治疗癌性腹水的中药注射液有榄香烯乳、吗特灵注射液、香菇多糖以及白花蛇舌草注射液等。葛晓燕等<sup>[5]</sup>每周 1~2 次腹腔内注入榄香烯乳 400 mg 治疗恶性腹水，腹水进展得到控制。李平等<sup>[6]</sup>用香菇多糖腹腔内注射治疗 30 例癌性腹水，总有效率 60%。荣震<sup>[7]</sup>采用白花蛇舌草注射液联合多巴胺、速尿，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%。该方法操作简便，不良反应低，对全身体质较差的患者尤为适合。

中药外敷：中医有“内病外治”的理论，认为中药外敷给药可在某种程度上缓解部分腹压较大难以进食患者的痛苦。人体皮肤腠理与五脏六腑元真相贯通，药物可以通过体表、腠理到达脏腑，起到调整机体抗病祛邪的作用。临床实践证明中药外治法

可不同程度缓解患者痛苦，并在常规疗法无效的基础上显示一定作用。李佩文<sup>[8]</sup>等用自拟消水方水煎浓缩至糊状脐疗治疗癌性腹水，有效率为 86.7%。王义君<sup>[9]</sup>等自拟散水方研末外敷脐腹部治疗癌性腹 44 例，有效率为 79.55%。韩艳萍<sup>[10]</sup>等用通阳逐水膏神阙等穴位外敷治疗恶性腹水，总有效率 92%。中日友好医院肿瘤科，自制成消水 2 号，外敷腹壁治疗癌性腹水，取得较好疗效<sup>[11]</sup>。

## 二、恶性腹水的西医治疗方法研究进展

恶性腹腔积液通常是肿瘤的晚期表现。一旦发生，患者的中位生存期大约仅为数周至数月。一年生存率低于 10%。卵巢癌和淋巴瘤患者的预后较好，乳腺癌患者的生存期也较胃肠道肿瘤患者长<sup>[12]</sup>。

恶性腹腔积液常见于肿瘤的晚期阶段，其形成的机制很复杂。涉及下列原因：①肿瘤恶病质，低蛋白血症引起血浆胶体渗透压减低，毛细血管内液体漏入腹腔；②肿瘤、肝硬化导致门静脉高压，门静脉属支及腹腔内脏毛细血管静脉压升高，液体渗入组织间隙；③肝脏肿瘤淋巴液回流受阻、外漏；④肿瘤腹腔播散及自发性腹膜炎形成，刺激、损伤脏层、壁层腹膜毛细血管，使其通透性增加，液体与蛋白渗入腹腔，出现渗出性腹水；⑤肿瘤组织破裂，血液积聚于腹腔可形成血腹、血性腹水。此外，还与液体产生过多、营养不良等因素相关。引起恶性腹腔积液的常见肿瘤有卵巢癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、输卵管癌和淋巴瘤。

### （一）临床表现及诊断

恶性腹腔积液临床可表现为腹胀、足部水肿、易疲劳、呼吸短促、消瘦及腹围增加等。查体包括腹部膨隆、叩诊浊音，亦可有腹块、腹部压痛及反跳痛。腹部 B 型超声易查出腹腔积液。腹部 CT 扫描不但能查出腹腔积液，还有助于查找原发病灶。

腹腔穿刺有助于鉴别恶性腹腔积液和其他原因的腹腔积液，包括肝硬化、充血性心力衰竭、结核及化疗和放疗的并发症等。诊断性腹腔穿刺抽取的液体应做以下检查：外观、颜色、细胞计数、蛋白定量、腹腔积液离心沉淀后涂片染色镜检或用石蜡包埋切片病理检查。恶性腹腔积液多为血性，且为渗出液，镜检有大量红细胞，细胞学检查约在 60% 的恶性腹腔积液中查出恶性细胞。如配合腹膜活检或在 B 型超声引导下做经皮壁层腹膜肿物穿刺活检术，可进一步提高诊断率。细胞遗传学可发现染色体异常和多倍体。此外，一些必要的肿瘤标志物检查，如 CEA、CA-125、CA19-9、 $\beta$ -HCG 及 LDH，有助于恶性腹腔积液的诊断。结核性腹腔积液亦可为血性及蛋白含量增高，

有时与癌性腹腔积液不易鉴别。近来，测定腹腔积液中的腺苷脱氨酶水平有助于结核性腹腔积液的诊断。

## （二）治疗

目前常用治疗方法有全身化疗、腹腔内化疗、放射治疗、腹腔内注射放射性核素或生物反应调节剂等，但是迄今还没有哪一种方法的疗效完全令人满意。因此，应在腹水出现前及时开始针对原发病灶的治疗。

### 1. 腹腔穿刺引流

腹穿放液可即时缓解约 90% 患者的症状，其操作相对简便、风险较低、治疗费用低廉，目前仍作为减轻症状的首要治疗方法。缺点在于作用短暂，腹水生长迅速，不能达到有效控制的目的，且短时间内多次放腹水丢失大量的白蛋白，使患者的体质难以恢复。迅速放大量液体（大于 1000ml）可导致低血压及休克。故在放液过程中，应密切观察患者血压及脉搏。如心率增快及伴有口干感，则应停止放液以免引起血压下降。其并发症主要包括低蛋白血症、继发性腹膜炎、肺栓塞、低血压和肾脏损伤。腹穿放液在 5 L 之内，不会对血容量和肾功能产生明显损害。Stephenson 等<sup>[13]</sup>回顾性分析发现快速持续放液不超过 5 L，期间若无明显低血容量指征，则无需处理。McNamara<sup>[14]</sup>研究发现对于明显缓解腹水症状所需放出的腹水量，不同患者个体间差异较大，范围可从 0.8~15 L，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。

### 2. 全身治疗

#### （1）全身化疗

对化疗敏感的肿瘤，如卵巢癌、淋巴瘤、乳腺癌引起的腹腔积液应采用有效的全身化疗。卵巢癌可选用 CAP（CTX，ADM，DDP）或紫杉醇联合卡铂；淋巴瘤选择 CHOP（CTX，VCR，ADM，PDN）；乳腺癌选用 CAF（CTX，ADM，5-Fu）或含紫杉类等联合化疗方案。

#### （2）利尿剂的应用

以目前对恶性腹水发病机制的了解，初始治疗时，利尿药应作为一线治疗方案，并限制钠摄入。但利尿药的选择，学界尚未达成统一意见。目前常用治疗方案为螺内酯首选，或根据患者情况联用一种袢利尿剂。综合文献报道发现，利尿药的应用能使

约 43%恶性腹水患者受益，这种疗效主要源于血浆-肾素-醛固酮水平的调节。Pockros 等<sup>[15]</sup>发现多发肝转移癌所致的腹水患者的血清-腹水蛋白梯度 $>1.1\text{ g/L}$ ，此时应用利尿药有效；肿瘤腹腔转移所引起及乳糜性恶性腹水患者，血清-腹水蛋白梯度 $<1.1\text{ g/L}$ ，应用利尿药效差。这表明血清-腹水蛋白梯度或许可以成为利尿药的应用指征。

### (3) 免疫治疗

机制为免疫制剂直接通过细胞毒作用杀伤肿瘤细胞以及刺激腹膜免疫系统达到抗肿瘤作用。现见于报道的免疫制剂包括干扰素(IFN)  $\alpha$  或  $\beta$ 、肿瘤坏死因子(TNF)、短小棒状杆菌制剂、白细胞介素-2、SU 株 A3 组溶血性链球菌制剂 OK-432、红色诺卡菌细胞壁骨架(N-CWS)、高聚金葡素等<sup>[16]</sup>。Sartori 等<sup>[17]</sup>应用 IFN  $\alpha$  -2b 治疗 41 例多种原发肿瘤所致恶性腹水患者，总有效率为 65.9%，其中对卵巢癌引起的腹水有效率达 75%。

### 3. 局部治疗

全身治疗无效或效果不理想，可采用局部治疗方法，腔内注射放射性核素  $^{32}\text{P}$ 。据报道，使用本品后，85%的恶性腹腔积液患者有效，疗效超过  $^{198}\text{Au}$ 。用于治疗恶性胸腔积液的抗癌药物及生物制剂，也可以用于恶性腹腔积液的治疗，剂量比治疗恶性胸腔积液相应提高，恶性腹腔积液的疗效及预后一般较恶性胸腔积液差。

腹腔内灌注化疗是治疗恶性腹腔积液的重要方法。患者如果没有黄疸、肝肾功能不全、严重骨髓抑制及感染、梗阻等合并症，可考虑给予腹腔内灌注化疗<sup>[12]</sup>。腹腔内化疗能使药物直接达到腹膜，并在腹腔液中提供持久恒定的高浓度化疗药，从而控制恶性腹水的生成和发展，近年来受到广泛关注。由于存在血浆-腹膜屏障，药物腹腔液浓度可达到血浆峰值浓度的几百倍。目前尚无得到学界广泛承认的 IPCT 用药标准，临床上常用的有顺铂、卡铂、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、博来霉素等。由于穿透力强和杀灭肿瘤细胞的广谱作用，顺铂应用最为广泛。也有观察采用吉西他滨、紫杉醇腹腔内灌注治疗胰腺癌、胃癌、腹膜间皮瘤所致恶性腹水有效，且未见严重不良反应。IPC 虽可杀灭腹腔液中癌细胞，但对于腔内实体瘤，因渗透力弱，疗效较差。治疗恶性腹水时，腹水量应超过 2 L，以使药物能均匀分布。包裹性腹水、凝血功能严重障碍、腹腔感染等为 IPC 和 IPCH 的禁忌证。恶心呕吐、腹痛、腹泻为常见不良反应。多次应用也易引起肠黏连及化学性腹膜炎。

1988 年 Fujimotoetal 在腹腔化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC) 的基础上，

利用热疗能增加抗癌药疗效的热动力效应,综合性地把热疗和化疗相结合,首次利用腹腔热灌注化疗 (intraperitoneal chemohyperthermia, IPCH) 技术治疗腹腔恶性肿瘤,为腹腔恶性肿瘤的治疗提供了新途径。近年来国内外学者对 IPCH 在胃肠恶性肿瘤防治方面作了广泛深入的研究,使 IPCH 在理论、方法以及临床应用方面进一步得到完善,使该疗法成为预防和治疗恶性肿瘤腹腔复发的重要防治措施。多数肿瘤细胞致死温度的临界点为 43℃,因此,温热疗法的温度一般在 41~45℃之间,低于 41℃无效,高于 45℃可造成正常组织的损害<sup>[18]</sup>。热疗具有抗肿瘤及增敏化疗药的作用。热疗对癌细胞的作用是多重性的,分子水平上,热疗能使癌细胞膜上的结构蛋白变性,并可干扰蛋白质的合成;细胞水平上,抑制癌细胞的分裂增殖;组织水平上,癌组织受热后无法通过扩张血管来散热并且热疗能破坏肿瘤血管,减少血供杀伤肿瘤细胞<sup>[18]</sup>。增加化疗药的渗透性和癌细胞膜的通透性并抑制其损伤后的修复,温热效应还可大大增强肿瘤对某些化疗药的敏感性<sup>[18]</sup>,从而增强化疗药的作用。

#### 4. 其它治疗

Hotz 等<sup>[19]</sup> 建立人胰腺癌裸鼠模型,用 VEGF 基因的反义寡核苷酸 AS-3(VEGF 基因的 cDNA)行腹膜内注射[10mg/(kg·d)]治疗,观察 14 周发现对照组有 50%的裸鼠有腹水,腹水中的 VEGF 浓度均很高,而试验组原发肿瘤体积小,无一例出现腹水。Hasumi 等<sup>[20]</sup> 在动物实验研究中发现,内源性 VEGF 抑制剂可溶性 FLT-1 的表达,可抑制 VEGF 活性,控制癌性腹水产生以及抑制恶性肿瘤血管增殖。VEGF 抗体中和 VEGF,抑制其活性可消退腹水<sup>[21]</sup>。表明抗 VEGF 或抗 VEGF 受体是治疗恶性腹水的一个有效措施,为恶性腹水的临床治疗提供了潜在的、有前景的新策略。Parsons 等<sup>[22]</sup> 的研究证实,腹腔内给予 MMPS 抑制剂可以抑制肿瘤生长、转移及恶性腹水的形成。MMPS 抑制剂抑制恶性腹水形成可能与其抑制肿瘤的腹膜转移、血管形成及血管入侵有关<sup>[23]</sup>。

恶性腹腔积液是肿瘤病人特别是消化道肿瘤的顽症之一,西医治疗腹腔积液,虽然腹腔穿刺放液及应用大量的利尿剂可迅速减少腹水,但病情易反复,积液常反复发作,并且易发生电解质紊乱、肝肾综合征、肝性脑病等并发症。在恶性腹腔积液的治疗中,中医药具有整体调节作用,既有活血化瘀、抗肝纤维化、恢复肝功能作用,又能疏肝、健脾、补肾,通过缓缓利尿,有效消除腹水,一般状况逐渐恢复,而无电解质紊乱等不良反应发生,标本兼治,疗效持久,这是中医的特色。近年来,中西医结

合治疗腹腔积液取得了较大的进展，副作用少，疗效肯定，有广阔的发展前景。

## 参考文献

- [1] 谭煌英, 李佩文. 中药消水Ⅱ号外敷治疗癌性腹水的临床及机理探讨 [J]. 中国中医药信息杂志, 1997, 4(6):24-25.
- [2] 齐元富. 肿瘤病经方论治 [M]. 2007. 6.
- [3] 李新华. 膈下逐瘀汤加味合顺铂治疗恶性腹水的临床观察 [J]. 四川中医, 2003, 21(5): 37-38.
- [4] 周红. 抗癌消水方治疗 40 例癌性腹水临床观察 [J]. 新中医, 1996, 28(4): 40
- [5] 葛晓燕. 榄香烯乳治疗恶性腹水 53 例临床疗效观察 [J]. 交通医学, 2001, 75 (1): 73-74.
- [6] 李平, 胡育新, 张立. 香菇多糖治疗恶性腹水的疗效观察 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2001, 8(2): 145-147.
- [7] 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 [J]. 中医药通报, 2002, 1(2): 60-61.
- [8] 李佩文, 张代钊, 王素芬. 中药消水方外敷治疗癌性腹水的研究 [J]. 中医杂志, 1991, (7): 25.
- [9] 王义君, 孟丽波. 癌性腹水的中药外治法 [J]. 中医药信息, 1997, (1): 25.
- [10] 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 [J]. 实用中西医结合杂志, 1996, 9(7): 431.
- [11] 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.
- [12] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 2008. 1.
- [13] Stephenson J, Gilbert J. The development of clinical guidelines on paracentesis for ascites related to malignancy [M]. Palliat Med, 2002, 16: 213-218.
- [14] Mcnamara P. Paracentesis-an effective method of symptom control in the palliative care setting [J]. Palliat Med, 2000, 14: 62-64.

- [15] Becker G,Galandi D,Blumh E. Malignant as-cites: Systematic review and guideline for treatment [J] . European J Cancer,2006,42:589-597.
- [16] Becker G,Galandi D,Blumh E. Malignant as-cites: Systematic review and guideline for treatment [J] . European J Cancer,2006,42:589-597.
- [17] Sartori S,Nielsen I,Tassinari D,et al. Eval-uation of a standardized protocol of intracavitary recombinant interferon alpha-2b in the palliative treatment of malignant peritoneal effusions [J] . Aprospectiv PilotStudy,2001,61:192-196.
- [18] Hird V,Thimas H,Stewart JSW,Epenetos AA. Malignant ascites review of the literature,and an update on monoclonal antibody-targeted therapy [J] . Eur J Obstet Gynecol Repord Boil. 1989,32:37-45.
- [19] Hotzh G,Hineso J,Masood R,et al. VEGF antisense therapy inhibits tumor growth and improve survival in exper -imental panc -reatic can -cer [J] . Surg -ery, 2005,137:192-199.
- [20] Hasumi Y,Mizukahmi H,Umhe M,et al. Soluble FLT-1 expression suppressesca-rcinomatous ascites in nude mice bearing ovarian cancer [ J ] . Cancer Res,2002,62(7):2019-2023.
- [21] Verheul HM,Hoekman K,Joma AS,et al. Targeting vascular endothelial growth factor blockade:ascites and pleural effusion formation [J] . Oncologist, 2000, 5(suppl):45-50.
- [22] ParsonsSL,WatsonSA,Steele RJ [J] . Eur J Surg Oneol,1997;23(6):526-531
- [23] Wojto -wicz-Praga S,Low J,Marshall J,et al [J] . Inves -tiga -tional new dru -gs,1996,14(2):193-202.

## 致 谢

本文是在导师齐元富主任医师的悉心关怀和严格指导下独立完成的，在课题构思设计及论文撰写过程中，得到了导师极大的关心与帮助。衷心感谢导师两年来对我学业的悉心指导和生活的无微不至的关怀！恩师医德高尚、知识渊博、工作严谨求实、学术眼界开阔，是学生永远学习的楷模！

衷心感谢山东中医药大学附属医院李秀荣老师、曹芳老师、刘寨东师兄、赵玉峰师兄、徐晓卿师姐对我完成临床学业给予的热心指导和无私帮助！

感谢我的家人在我整个求学生涯中对我的艰辛付出！

感谢所有曾经关心、帮助过我的人们！

感谢所有参加论文评审和答辩指导的专家、教授！