

山东中医药大学

硕士学位论文

济消饮配合腹腔内化疗治疗肝郁脾虚型癌性腹水的疗效研究

姓名：殷静

申请学位级别：硕士

专业：中西医结合临床

指导教师：唐由君

20070420

提 要

目的：研究济消饮对于癌性腹水患者的疗效，旨在对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及实验研究依据。**方法：**（1）临床研究：将符合病例纳入标准的肝郁脾虚型癌性腹水患者共 60 例，随机分为腹腔内化疗组（对照组）30 例，中药济消饮加腹腔内化疗（治疗组）30 例，观察 2 个月。观察记录两组患者腹水疗效、中医证候积分、生活质量情况、血常规及肝肾功情况。（2）实验研究：昆明种小鼠 80 只，造模后随机分为 8 组。前四组与后四组各分为：生理盐水对照组、腹腔内化疗组、中药治疗组、中西医结合组。前组观察腹水抑制率、瘤细胞计数、肿瘤抑制率等指标，后组观察生存期指标。**结果：**（1）临床研究结果显示：两组患者在治疗第 21 天的腹水缓解稳定率、中医证候积分改善情况、主要临床症状疗效治疗组均优于对照组（ $P < 0.05$ ）；对照组患者治疗后，血象和肝肾功有一定程度的降低；治疗组患者治疗后患者血象得到一定改善，肝肾功得到不同程度的改善，白蛋白和总蛋白有一定程度的升高。（2）实验研究结果显示：腹腔内化疗组、中西医结合组对小鼠腹水及腹腔肿瘤的抑制作用明显优于对照组（ $P < 0.01$ ）；与对照组比较，该两组治疗后小鼠瘤细胞计数及瘤细胞存活率都有下降趋势（ $P < 0.01$ ），其中中西医结合组下降趋势最为明显（ $P < 0.01$ ）。各治疗组药物对恶性腹水小鼠均有一定的生命延长作用（ $P < 0.01$ ）。**结论：**中药济消饮配合腹腔内化疗，治疗肝郁脾虚型癌性腹水，与单纯西医腹腔内化疗对比，前种方法确实可以提高病情缓解稳定率，改善患者的临床症状，提高患者生活质量。

关键词 癌性腹水；济消饮；腹腔内化疗；临床研究；实验研究

The Research of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in the Treatment of Malignant ascites

Special: Internal Medicine of Integrated TCM and Western

Author: Yin Jing

Tutor: Prof. Tang youjun

Abstract

Objective:To evaluate the efficacy of Ji xiao Decoction cooperation therapy of intraperitoneal chemotherapy in treatment of malignant ascites against the therapy of intraperitoneal chemotherapy singly. **Methods:** (1) In the clinical study, 60 patients with malignant ascites were randomly divided into the treated group (n=30) and the control group (n=30). The treated group was treated by Ji xiao Decoction combined with chemotherapy by locally applying of DDP via abdominal infusion, while the control group was treated by DDP infusion alone. The treatment lasted for one months. The conditions of ascites, quality of life (QOL), survival period, and TCM syndrome after treatment were observed. (2) In the empirical study, the mice models of ascites were grouped and treated to observe the conditions of ascites and their survival period. **Results:** (1) The steady rate of treated group is significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$); The QOL of the treated group is better than the control group ($P < 0.05$); Comparison of clinical syndromes: The treated group is better than the control group ($P < 0.05$); The occurrence of toxic and side effects of the treated group is much lower than that of the control group ($P < 0.05$). (2) Experimented study showed that on the four mice models of ascites, the effect of Ji xiao Decoction cooperation therapy of intraperitoneal chemotherapy and the therapy of intraperitoneal chemotherapy singly was superior to that of the control group in aspects reducing ascites and prolonging survival period ($P < 0.05$). **Conclusion:** In treatment of malignant ascites, the therapy of Ji xiao Decoction cooperation therapy of intraperitoneal chemotherapy can not only control the disease but also can improve clinical syndromes, make QOL better and reduce toxic and side effect.

Key words Malignant ascites; Ji xiao Decoction; Intraperitoneal chemotherapy;
Clinical research; Experimented studying

原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是在导师的指导下独立完成的，文中除注明引用的内容外，不包含任何其他已经发表的科研成果。对本文研究做出重要贡献者，均已在文中以明确方式表明。本声明的法律责任完全由自己承担。

论文作者签名 邵静 导师签名 王明 日期 2007.4.20

关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解山东中医药大学有关保留使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门机构送交论文的复印件和电子版，允许被查阅和借阅。本人授权山东中医药大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复印手段保存和汇编本学位论文。

（保密论文在解密后应遵守此规定）

论文作者签名 邵静 导师签名 王明 日期 2007.4.20

引 言

癌性腹水,是恶性肿瘤晚期常见并发症之一。往往治疗效果不佳,生活质量低,预后差,一般中位生存期大约仅为数周至数月,1年生存率低于10%。

中医药学源远流长,博大精深,它对许多常见病、多发病的临床疗效是客观存在的。在癌性腹水治疗方面中医药也确实有其独特之处,某些中药虽然对缩小肿块作用不十分理想,但却能协助现代治疗方法取得更好的疗效。这一点已为大量临床实践所证实。

随着现代社会压力增大,人们心理负担加重,养生得不到充分重视,肝郁脾虚证已成为临床上常见证候。导师在多年临床研究中,从调理肝脾、调理气血、抗癌解毒的基础上,自创疏肝健脾、利水解毒之济消饮,临床疗效显著。本研究通过临床观察及实验研究发现:中药济消饮配合腹腔内化疗治疗肝郁脾虚型癌性腹水与单纯西医腹腔内化疗对比,前种方法确实可以提高病情缓解稳定率,改善患者的临床症状,提高患者生活质量。

本研究旨在对癌性腹水患者的中医药治疗及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可靠的临床研究及实验研究依据。

临床研究

一、临床资料

(一) 病例选择

1. 诊断标准

(1) 癌性腹水的诊断标准:

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:

①明确原发癌灶，并在腹水中找到癌细胞。

②已确诊的恶性肿瘤病人出现腹水，细胞学阴性，排除心、肝、肾等疾病引起的良性腹水。

③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，有助于腹水的诊断。

符合①+②+③或①+③或①+②者，均可诊断。

(2) 中医肝郁脾虚症候诊断标准

参照卫生部药政局制定的《中药新药临床研究指导原则》^[1] 中“中药新药治疗肝郁脾虚证的临床研究指导原则”和《中医内科学》^[2] 中“鼓胀”的“气滞湿阻”型相关内容，自拟癌性腹水患者“肝郁脾虚”症候诊断标准:

主症：胁肋及腹部胀满不适，食少纳呆，便溏不爽。

次症：情绪抑郁或急躁易怒，善太息，肠鸣转气，腹痛即泻，泻后痛减，舌苔白或腻，脉弦或细或濡缓。

肝郁脾虚证主症 3 项（胁肋及腹部胀满不适）必备，或主症 2 项（胁肋及腹部胀满不适），次症 2 项，即可诊断。

2. 纳入标准:

(1) 符合癌性腹水诊断标准;

(2) 无明显心、肺、肝、肾及骨髓功能障碍，年龄小于 75 岁，无药物及食物过敏者;

(3) 生活质量按卡氏评分在 60 分以上，预计生存期超过 3 个月者;

(4) 符合肝郁脾虚气滞型诊断标准;

(5) 本次治疗前均未接受过口服中药治疗及腹腔注射化疗药物的患者。

3. 排除标准:

有下列情况者均为排除病例:

(1) 不符合上述入选标准者;

(2) 不能按规定用药及资料不全者。

(二) 一般资料

符合各项标准的全部病例 60 例均为山东中医药大学附属医院血液、肿瘤科 2005 年 6 月~2007 年 1 月收治的门诊及住院病人, 按随机数字表法分为治疗组 (中药济消饮加腹腔内化疗) 30 例; 对照组 (单纯腹腔内化疗组) 30 例。

表 1 两组患者性别情况

组 别	例数	男	女
治疗组	30	17	13
对照组	30	18	12

两组患者性别比较, 经 X^2 检验 ($P > 0.05$), 具有可比性。

表 2 两组患者年龄分布情况比较

组 别	40~49	50~59	60~75	年龄	
				最小	最大
治疗组	5	11	14	44	75
对照组	4	13	13	45	75

两组年龄分布经卡方检验, $P > 0.05$; 平均年龄经 t 检验, $P > 0.05$, 均无显著性差异, 具有可比性。

表 3 两组患者原发肿瘤情况比较

组 别	肝癌	胃癌	大肠癌	卵巢癌	其他
治疗组	9	8	4	6	3
对照组	11	6	4	7	2

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 4 两组患者治疗前腹水量级情况比较

组 别	腹水量			P
	少量	中量	大量	
治疗组	6	20	4	>0.05
对照组	8	16	6	

两组腹水量级分布情况经卡方检验， $P > 0.05$ ，无显著性差异，具有可比性。

注：腹水量级标准参照 millar^[3] 方案加以改进，具体标准如下：腹水病人，根据腹部 B 超测定，以液性暗区 cm 数表示，将腹水分为大量、中量和少量 3 个量级。全腹腔、肝脏周围均有液体为大量，腹腔和盆腔内有液体且上腹腔无积液为中量，单纯盆腔内并限于膀胱后壁及周围有积液并且其液性暗区不超过 5cm 为少量。

表 5 两组患者治疗前卡氏评分情况比较

组 别	例数	Min-Max	均值	标准差	P 值
治疗组	30	60-80	68.93	5.85	0.754
对照组	30	60-80	68.47	5.60	

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症候积分

组 别	例数	Min-Max	均值	标准差	P 值
治疗组	30	15-21	17.67	2.03	0.852
对照组	30	14-20	17.57	2.10	

两组患者治疗前中医症候积分比较，经 t 检验，无显著差异 ($P > 0.05$)，具有可比性。

二、治疗方法

对照组：腹腔穿刺放液后注入含顺铂 40mg 的生理盐水 30ml。注药后让患者翻身两次，以便使药物在腹腔内广泛分布与腹膜均匀接触，每周 1 次，3 周为 1 个疗程，观察 2 个月。治疗组：顺铂、地塞米松用量和用法同上，同时每日口服济消饮 1 剂，水煎液 300ml，早晚分服。汤药组方如下：柴胡 12g，田基黄 15g，黄芩 9g，白花蛇舌草 24g，蜈蚣 2 条，茯苓 12g，猪苓 24g，白术 12g，大腹皮 30g，车前草 30g，冬瓜皮 30g，枳壳 12g，元胡 12g，砂仁 9g，炒莱菔子 12g，甘草 6g。观察 2 个月。两组患

者治疗期间,均给予对症支持治疗,每周复查血常规1次,1个月复查肝功1次。

三、观察指标

- (一) 两组治疗前后腹水消退情况。
- (二) 两组抽取腹水次数比较。
- (三) 两组患者治疗前后中医证候变化情况。
- (四) 两组患者治疗前后生活质量情况(Karnofsky 评分)比较。
- (五) 两组患者治疗前后血常规变化情况观察。
- (六) 两组患者治疗前后肝肾功能观察比较。
- (七) 两组患者治疗后毒副反应出现率。

四、疗效标准

(一) 腹水疗效评价标准

按照 WHO 癌性积液(胸腹水)疗效判定标准^[4]:

- (1) 完全缓解(CR): 腹水完全消失,持续1个月以上;
- (2) 部分缓解(PR): 腹水减少50%以上,持续1个月以上;
- (3) 稳定(NC): 腹水减少在25%和50%之间
- (4) 无效或进展(PD): 腹水无减少或进一步增加,引起呼吸困难或腹胀加重,需再次抽液缓解症状者。

注:有效率(ER)计算: $ER=CR+PR$

(二) 中医证候疗效判定标准^[5]

- (1) 临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。
- (2) 显效: 中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。
- (3) 有效: 中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 。
- (4) 无效: 中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足30%。

注: 计算公式(尼莫地平法)^[6]: $[(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分}) \div \text{治疗前积分}] \times 100\%$ 。

(三) 中医症状分级量化标准

表 7 中医症状分级量化标准

症状	无(0)	轻(1)	中(2)	重(3)
胁肋胀满	无	偶尔发生胀痛, 半小时内可自行缓解	每天疼痛时间少于 2 小时	呈持续痛, 需止痛药
腹胀满	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
腹痛	无	偶有隐隐腹痛	常有腹痛, 持续时间不超过 2 小时	腹痛较明显, 持续时间超过 2 小时
腹水	无	少量	中量	大量
食少	无	纳差	食欲不佳, 食量减少 1/3-1/2	食量较病前减少 1/2 以上
便溏不爽	无	大便不成形	大便稍溏, 每日 1 次	大便呈糊状, 每日多于 2 次
情绪抑郁或烦躁易怒	无	偶有情绪抑郁或急躁	易发情绪低落抑郁或烦躁发怒	经常情绪低落抑郁, 或烦躁易怒难以自我控制
善太息	无	偶有太息	精神刺激则太息发作	太息频作
肠鸣矢气	无	偶有发生	发作较频	频作
体倦乏力	无	稍倦, 不耐劳力, 可进行日常生活	倦怠较甚, 勉强支持日常活动	四肢无力, 不能坚持日常活动
面色萎黄	无	面色黄而少泽	面色萎黄而少泽	面色枯黄而少泽
喘促气短	无	劳累后气促	动则气促, 不影响正常生活	安静时即气促, 影响正常生活
水肿	无	面目或四肢稍水肿	面部四肢水肿	全身明显水肿
小便短少	无	尿量较少, 为常时十分之六七, 成人一昼夜在 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

(四) 生活质量评定 (KPS 评分):

参照《体内状况计分标准》^[7]: 治疗后 KPS 评分增高 ≥ 10 分者为升高, 减少 ≥ 10 分者为降低, 增高或减少 < 10 分者为稳定。

(五) 安全性评价 (毒副反应)

参照 WHO “急性及亚急性毒性反应分度标准”^[8]。

五、统计方法

计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验, 临床等级资料比较采用 Ridit 分析。所有计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ (均数 \pm 标准差) 表示。以 SPSS12.0 进行统计学处理。

六、治疗结果

(一) 两组患者腹水疗效评估:

1. 治疗组和对照组腹水疗效情况:

表 8 治疗组和对照组腹水疗效情况

组 别	例数	CR	PR	NC	PD	ER (CR+PR)	CR+PR+NC
治疗组	30	2	15	10	3	17 (56.67%)	27 (90.00%)
对照组	30	1	13	6	10	14 (46.67%)	20 (66.67%)

由表 8 可见, 两组患者在治疗的第 21 天, 治疗组出现完全缓解 (CR) 2 例 (6.67%), 部分缓解 (PR) 15 例 (50.00%), 稳定 (NC) 10 例 (33.33%), 进展 (PD) 3 例 (10.00%); 对照组出现完全缓解 (CR) 1 例 (3.33%), 部分缓解 (PR) 13 例 (43.33%), 稳定 (NC) 6 例 (20.00%), 进展 (PD) 10 例 (33.33%)。

2. 两组患者在治疗第 21 天的腹水治疗有效率 (CR+PR) 及腹水缓解稳定率 (CR+PR+NC) 的比较:

表 9 两组患者第 21 天治疗有效率比较

组别	例数	ER (CR+PR)	NC+PD	X ²	P 值
治疗组	30	17 (56.67%)	13 (43.33%)	0.6007	0.4383
对照组	30	14 (46.67%)	16 (53.33%)		

由表 9 可见, 两组患者治疗第 21 天腹水治疗有效率分别是 56.67%、46.67%。经 X^2 检验, 无显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 10 两组患者第 21 天腹水缓解稳定率比较

组别	例数	CR+PR+NC	PD	X ²	P 值
治疗组	30	27 (90.00%)	3 (10.00%)	4.8118	0.0283
对照组	30	20 (66.67%)	10 (33.33%)		

由表 10 可见, 两组患者治疗第 21 天腹水缓解稳定率分别是 90.00%、66.67%。经 X^2 检验, 两组有显著性差异 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

3. 腹水疗效与原发肿瘤关系:

表 11 治疗组不同肿瘤引起腹水的疗效比较

组别	例数	CR	PR	NC	PD	ER (CR+PR)
肝癌	9	0 (0.00%)	1 (11.11%)	5 (55.56%)	3 (33.33%)	1 (11.11%)
胃癌	8	1 (12.50%)	6 (75.00%)	1 (12.50%)	0 (0.00%)	7 (87.50%)
大肠癌	4	0 (0.00%)	2 (50.00%)	2 (50.00%)	0 (0.00%)	2 (50.00%)
卵巢癌	6	1 (16.67%)	5 (83.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (100.00%)
其他	3	0 (0.00%)	1 (33.33%)	2 (66.67%)	0 (0.00%)	1 (33.33%)

由表 11 可以看出，肝癌、胃癌、大肠癌、卵巢癌、其他肿瘤所致癌性腹水治疗有效率分别为 11.11%、87.50%、50.00%、100.00%、33.33%。经秩和检验，胃癌、卵巢癌所致腹水治疗效果较好，两组比较经统计学处理无显著性差异 ($P > 0.05$)；而肝癌所致腹水治疗效果差，胃癌与肝癌两组比较、卵巢癌与肝癌两组比较经统计学处理有显著性差异 ($P < 0.05$)。

4. 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	Mix-Max	均值	标准差	P 值
治疗组	30	4-12	7.20	1.77	0.035
对照组	30	6-12	8.23	1.94	

由表 12 可见，两组患者治疗后，治疗组放腹水次数少于对照组，经 t 检验二者比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。

(二) 两组临床症状疗效比较

表 13 两组治疗后主要临床症状疗效比较

症状	治疗组					对照组					P
	例数	显效	有效	无效	有效率	例数	显效	有效	无效	有效率	
胁腹胀	23	7	12	4	82.60%	22	3	8	11	50.00%	0.020
腹痛	15	5	8	2	86.67%	16	2	4	10	37.50%	0.009
乏力	22	9	11	2	90.91%	23	4	7	12	47.83%	0.002
纳差	18	8	7	3	83.33%	16	1	6	9	43.75%	0.030
大便异常	12	5	6	1	91.67%	11	2	3	6	45.45%	0.027
小便不利	14	7	4	3	78.57%	15	1	4	10	33.34%	0.025

经 X^2 检验两组的症状有效率比较: $P < 0.05$

(三) 两组中医证候疗效评估

表 14 两组中医证候疗效比较

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	5	14	8	3	90.00
对照组	30	2	10	8	10	66.67

表 14 可见, 治疗组临床痊愈 5 例 (16.67%), 显效 14 例 (46.67%), 有效 8 例 (26.67%), 总有效率 90.00%; 对照组临床痊愈 2 例 (6.67%), 显效 10 例 (33.33%), 有效 8 例 (26.67%), 总有效率 66.67%。经秩和检验, 有显著性差异 ($P < 0.05$)。

(四) 两组患者治疗后生活质量评定

治疗组患者生活质量 (卡氏评分) 提高、稳定、下降分别为 15、13、2 例, 与对照组 7、11、12 例相比, 经统计学处理有显著意义。($P < 0.05$)。见表 13:

表 15 两组患者治疗 21 天后卡氏评分比较

组别	例数	提高	稳定	下降
综合组	30	15	13	2
对照组	30	7	11	12

注: 经 X^2 检验 两组的卡氏评分变化相比较: $*P < 0.05$

(五) 治疗前后外周血象变化

治疗前两组患者外周血象无显著性差异 ($P > 0.05$), 治疗后对照组 WBC、Hb、PLT 均明显下降 ($P < 0.05$), 而治疗组无明显变化 ($P > 0.05$)。见表 11:

表 16 治疗前后外周血象比较

组别	n		WBC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)
治疗组	30	治疗前	3.97 ± 0.51	108.83 ± 6.85	166.70 ± 21.03
		治疗后	4.09 ± 0.60	110.07 ± 5.95	163.53 ± 16.99
对照组	30	治疗前	$3.93 \pm 0.50^*$	$111.00 \pm 6.59^*$	$162.50 \pm 25.43^*$
		治疗后	$3.56 \pm 0.43^*$	$104.93 \pm 5.90^*$	$120.40 \pm 21.88^*$

注: 经 t 检验 两组治疗后分别与治疗前相比: $*P < 0.01$

(六) 治疗前后生化指标变化

治疗前两组生化指标无显著性差异 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组肝肾功无明显损害, 各项指标有一定程度改善: 转氨酶 (ALT、AST) 下降, 白蛋白 (ALB)、总蛋白 (TP) 轻微升高, 血中尿素氮 (BUN)、肌酐 (CR) 降低; 对照组肝肾功能有一定程度下降, 尤其肾功受损, 血浆内肌酐、尿素氮一过性增高。见表 17:

表 17 治疗前后生化指标比较

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT	50.59±11.51	45.18±5.59*	48.59±12.21	47.79±9.75
AST	49.32±9.55	44.74±5.88*	46.10±10.00	45.96±8.08
ALB	29.68±2.65	31.71±2.16*	28.70±2.39	29.06±1.71
TP	54.75±4.67	57.52±3.76*	55.83±3.90	56.06±3.88
BUN	7.05±0.81	7.11±0.70	7.07±0.68	7.46±0.55*
CR	78.78±5.48	77.91±4.32	75.89±7.01	83.37±5.64*

注: 经 t 检验, 两组治疗后分别与治疗前相比: * $P < 0.01$

(七) 治疗后毒副反应出现率

治疗后两组患者均出现了腹痛、消化道反应等, 复查血象、肝肾功能亦有一定变化, 治疗组消化道反应、WBC 降低程度和肝肾毒性反应明显小于对照组 ($P < 0.01$)。见表 18:

表 18 治疗后毒副反应比较

组别	消化道				肝脏 (ALT 升高)				血液 (WBC 降低)				肾脏 (Cr 升高)			
	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III
治疗组	17	10	3	0	26	3	1	0	23	6	1	0	20	9	1	0
对照组	5	16	8	1	14	10	6	0	8	10	11	1	9	12	9	0

注: 经秩和检验, 治疗后两组毒副反应相比较: $P < 0.01$

实验研究

一、实验材料

(一) 实验动物及瘤株

昆明种小鼠 80 只, 4~5 周龄, 雄性, 体重 18~22g, 购于山东中医药大学医用实验动物中心, 合格证号: F729DOD74。于山东中医药大学肿瘤重点实验室动物房饲养。

腹水型 H₂₂ 肝癌瘤株引种自山东省医学科学院药理研究室。

(二) 药物

1. 济消饮:

处方组成:

柴胡 12g	田基黄 15g	黄芩 9g	白花蛇舌草 24g
蜈蚣 2 条	茯苓 12g	猪苓 24g	白术 12g
薏苡仁 24g	大腹皮 30g	冬瓜皮 30g	车前草 30g
枳壳 12g	元胡 12g	砂仁 9g	炒莱菔子 12g
甘草 6g			

制备方法: 以上各味药, 加 6 倍的水浸泡 1.5h, 先后加蒸馏水 1000ml 和 500ml 煮沸 2 和 1.5h, 合并两次药液, 无菌滤膜过滤, 水浴蒸发至 72ml, 生药浓度为 0.5g/ml。放置冰箱, 冷藏、备用。

2. 注射用顺铂 (冻干型):

由齐鲁制药有限公司生产, 生产日期: 2006.02.07, 产品批号: 6020031DC, 规格 20mg/瓶。

使用时用在无菌条件下用生理盐水稀释成 0.24mg/ml。

(三) 仪器

主要实验设备包括离心机、超净台、显微镜、手术器械、染色设备等。

二、实验方法

(一) 动物模型制备

1. 腹水的抽取: 选取接种后 7-8 天肿瘤生长旺盛的腹水型 H₂₂ 肝癌小鼠, 颈椎脱臼处死, 无菌条件下取无黄染无红染足量腹水, PBS 洗两次离心后, 台盼兰染色后光镜下

观察活瘤细胞数 > 95%, 以注射用水稀释, 制成瘤细胞悬液, 调整浓度为 $1 \times 10^7/\text{ml}$ 。

2. 腹腔接种:

取 18~22g 昆明种小鼠 80 只, 雄性, 用 75% 酒精或碘酊消毒腹部皮肤, 注射针头倾斜成 45 度角刺入腹腔, 在回抽无血液的情况下, 每鼠腹腔内接种上述稀释液 0.2ml, 制成腹水瘤模型, 24 小时后按体重大小配对标号, 随机分成 8 组。

(二) 分组

从造模成功的恶性腹水小鼠中随机选 4 组 (前四组) 观察腹水抑制率等指标, 4 组 (后四组) 观察生存时间。

(三) 对模型的治疗:

前组及后组的四组小鼠分别分为:

I 组为生理盐水对照组;

II 组为腹腔内化疗组;

III 组为中药治疗组;

IV 组为中西医结合组: 即中药灌胃加腹腔内化疗组;

方法 1:

接种后第 14 天处死前组小鼠, 解剖小鼠, 计算腹水抑制率、肿瘤生长抑制率等指标。

方法 2:

后组小鼠治疗 14 天后不再用药, 观察生存期。

上述治疗均从瘤细胞植入 24 小时后开始, DDP 腹腔注射每日一次 (0.2ml), 连续两天, 中药按标准剂量每日灌胃一次, 0.4ml/次, 连续 14 天。荷瘤模型造模及化疗药物给药均参照徐叔云等主编的《药理实验方法学》^[9]所述方法。

(四) 疗效判定方法

1. 腹水量:

记录各组腹水出现时间, 接种后第 14 天处死前组小鼠, 在无菌条件下, 用注射器抽取腹水计量。

腹水量较大时直接抽取, 以移液管定量, 少时则注入 1ml PBS 后按摩腹部半分钟后, 抽取定量计算得差。计算腹水抑制率:

$$\text{腹水抑制率} = 1 - (E_r/E_c) \times 100\%$$

(E_c 为对照组平均腹水量, E_t 为治疗组平均腹水量)

2. 瘤细胞数及瘤细胞存活率

取腹水后, 取 0.1ml 加入台盼兰 0.1ml 及 PBS0.8ml 混匀, 滴于计数板, 取四个方格平均值显微镜下计数, 如果过于密集可进行再次稀释。计数同时, 取腹水一滴做快速推片, 同一标本做两张涂片, 自然干燥后浸入 95% 酒精备用。全部完成后进行 H-E 染色, 封片后待完全干燥后, 油镜下随机选取视野, 计数 200 细胞定量肿瘤细胞数, 计算出瘤细胞存活率。根据两次计数结果求出小鼠腹水肿瘤细胞的确切数值。

3. 小鼠腹腔肿瘤生长抑制率

解剖前组小鼠, 并计数腹膜瘤结节数量、大小、瘤重。

肿瘤生长抑制率 = (对照组平均瘤重 - 治疗组平均瘤重) / 对照组平均瘤重 $\times 100\%$

4. 小鼠的平均生存天数及生命延长率

后组小鼠饲养至自然死亡, 用以观察生存期。

生命延长率: $(T/C - 1) \times 100\%$

(T 为治疗组平均生存天数, C 为对照组平均生存天数)

(五) 数据分析:

采用 SPSS12.0 进行方差分析, 检验组间差异, 并进行亚组比较及交互检验。P < 0.05 为差异显著。

三、实验结果

(一) 小鼠腹水抑制率观察结果:

表 19 小鼠腹水抑制率观察表

组 别	动物数 (只)	腹水量 (ml)	腹水抑制率 (%)
生理盐水对照组	10	9.54 \pm 0.88	——
腹腔内化疗组	10	3.40 \pm 0.49	64.36
中药治疗组	10	9.53 \pm 0.86	0.10
中西医结合组	10	3.09 \pm 0.44	67.61

经过统计, 得 $P < 0.01$, 可认为各组总体均数不相等。4 个样本均数经两两比较的 q 检验 (Newman-Keuls 法) 可得出结论: 腹腔内化疗组、中西医结合组小鼠的腹水量与对照组相比, 均受到明显抑制 ($P < 0.01$), 其中腹腔内化疗组腹水抑制率为 64.36%, 中西医结合组腹水抑制率为 67.61%, 两组之间腹水量比较无明显差异 ($P > 0.05$)。而中药组小鼠的腹水量与对照组无明显差

异 ($P > 0.05$)。

(二) 对腹水型 H₂₂ 肝癌小鼠的抑瘤作用观察:

表 20 对腹水型 H₂₂ 肝癌小鼠的抑瘤作用

组 别	动物数 (只)	平均瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
生理盐水对照组	10	1.25±0.09	——
腹腔内化疗组	10	0.43±0.07	65.60
中药治疗组	10	1.33±0.11	——
中西医结合组	10	0.42±0.08	66.40

经过统计,得 $P < 0.01$, 可认为各组总体均数不相等。4 个样本均数经两两比较的 q 检验 (Newman-Keuls 法) 可得出结论: 腹腔内化疗组、中西医结合组对小鼠肿瘤的生长均有一定的抑制作用, 与对照组相比, 具有统计学意义 ($P < 0.01$)。其中腹腔内化疗组抑瘤率为 65.60%, 中西医结合组抑瘤率为 66.40%, 该两组抑瘤比较无明显差异 ($P > 0.05$)。而中药组小鼠与对照组相比无明显抑瘤作用 ($P > 0.05$)。

(三) 各组瘤细胞数及瘤细胞存活率比较

表 21 瘤细胞计数及瘤细胞存活率比较

组 别	瘤细胞数 ($\times 10^6/\text{ml}$)	瘤细胞存活率 (%)
生理盐水对照组	25.48±0.49	90.58±1.34
腹腔内化疗组	5.38±0.39	52.10±2.05
中药治疗组	25.18±0.41	90.49±1.73
中西医结合组	4.95±0.21	58.62±2.55

经过统计,得 $P < 0.01$, 可认为各组总体均数不相等。4 个样本均数经两两比较的 q 检验 (Newman-Keuls 法) 可得出结论: 腹腔内化疗组和中西医结合组与对照组比较, 小鼠瘤细胞计数及瘤细胞存活率都有下降趋势 ($P < 0.01$), 其中中西医结合组下降趋势最为明显, 与腹腔内化疗组比较具有统计学意义 ($P < 0.01$)。而中药组与对照组相比无明显疗效 ($P > 0.05$)。

(四) 小鼠生存时间及生命延长率比较

表 22 腹水型 H₂₂ 肝癌小鼠生存时间的观察

组 别	动物数 (只)	平均生存天数 (天)	生命延长率 (%)
生理盐水对照组	10	14.70±0.95	——
腹腔内化疗组	10	18.40±1.08	25.17
中药治疗组	10	16.00±0.82	8.84
中西医结合组	10	22.90±1.52	55.78

经过统计,得 $P < 0.01$, 可认为各组总体均数不相等。4 个样本均数经两两比较的 q 检验 (Newman-Keuls 法) 可得出结论: 统计各组恶性腹水小鼠的平均存活天数和生命延长率可以看出, 各治疗组药物对恶性腹水小鼠均有一定的生命延长作用, 与对照组相比, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。其中, 腹腔内化疗组、中药组、中西医结合组的生命延长率分别为 25.17%、8.84%、55.78%, 疗效以中西医结合组最好, 与中药组、腹腔内化疗组比较具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

讨 论

一、现代医学对癌性腹水的认识

(一) 发病机制

正常人体腹腔内含有100ml液体，一般不超过200ml，对脏、壁层腹膜起湿润和润滑作用，系由毛细血管生成，经淋巴管吸收而处于动态平衡状态。腹腔积液是一种常见临床症状，恶性腹腔积液约占10%^[10]。癌性腹水是恶性肿瘤侵袭和转移的一个突出临床表现，由多种局部和全身因素而成。

1. 全身因素

全身因素如晚期癌症患者营养不良，全身状态低下—严重低蛋白血症，血浆白蛋白低于 25-30g/L 时，不能维持正常的胶体渗透压，致使血浆外渗^[11]，可促进腹水形成。

2. 局部因素

(1) 肿瘤压迫，或血管、淋巴管肿瘤栓塞、转移

早期大量研究认为，膈下淋巴管被肿瘤细胞阻塞，淋巴引流下降为恶性腹水形成的重要机制。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^[12]，结果发现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^[13]。但是，这并不能解释那些相对小的肿瘤负荷患者也有大量腹水形成。

(2) 非阻塞因素的参与

动物试验表明^[14]，腹腔内灌注癌细胞，可致腹水形成，并使毛细血管通透性明显增加。腹膜原发性肿瘤或恶性肿瘤晚期浸润、种植，发生癌性腹膜炎，引起腹膜充血、水肿、变性、坏死，腹膜毛细血管通透性增加，使较多的蛋白质逸入浆膜腔内，腹膜表面新生血管形成，新生血管较正常血管通透性高，而且散布于腹膜表面的肿瘤结节也可刺激液体分泌，致使腹水产生增多。

3. 近期病因研究进展

近年研究表明，免疫调节剂如白介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子 (TNF) 和干扰素- α (IFN- α) 等以及一些细胞因子如血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶 (S) 等因可促进肿瘤的浸润和转移，促进血管生成和提高血管通透性，导致液体滤过增加，

而认为在恶性腹水的形成中起重要作用^[15]。

在诸多因素中,腹膜恶性病变是癌性腹水主要原因。肿瘤向腹膜扩散,转移的途径有4种:(1)直接蔓延;(2)表面种植;(3)通过淋巴管和血管内的瘤栓进入腹腔;(4)手术中从胃肠腔脱落的癌细胞也可能随着胃肠液、血液而流入腹腔^[16]。临床上癌性腹水主要来源于腹腔内脏器的恶性肿瘤如卵巢癌和消化系统肿瘤,组织类型以腺癌为多见,腹腔外肿瘤如肺癌,乳腺癌腹腔转移亦可引起腹水^[17]。

(二) 治疗

恶性腹水是晚期癌症的临床表现,对大多数患者而言,缓解腹水引起的症状是其治疗的主要目标。目前,临床采用的治疗方法颇多,但总体疗效有限,各有优缺点。

1. 治疗基本原则^[18]:

(1) 重视全身机体状况,积极采取全身的支持治疗。

(2) 重视肿瘤的病理类型,采用合理的综合治疗。

(3) 局部治疗虽为姑息性的,但又是极为重要的治疗手段,如腹腔穿刺放液应配合局部药物治疗。

2. 全身治疗

针对原发肿瘤病灶,若其对于化疗敏感者,可进行有效的全身化疗,同时配合利尿剂和限盐治疗,缓解腹水,如卵巢癌、淋巴瘤。

若对化疗不敏感则用利尿剂和限盐治疗缓解症状。利尿剂治疗是肝硬化腹水最常用手段,但对恶性腹水一般疗效差,文献报道的有效率仅约44% (49/112)^[19]。其是否有效可能与患者血浆肾素/醛固酮水平有关,血浆肾素/醛固酮高的患者对利尿剂治疗可能有效,反之,则无效的可能性大。利尿剂长期使用,容易产生抗药性,而且易造成脱水、低血压、低血钾及电解质紊乱,应排钾利尿剂和保钾利尿剂合用,并注意监测电解质。

癌性腹水的全身治疗还包括支持疗法,癌性腹水患者常出现低营养状态或癌性恶液质,饮食应以易于消化且富含营养者为主,静脉进行补充白蛋白、脂肪乳、维生素等营养支持治疗,但有急性肝损害或肾功不全者慎用脂肪乳。

3. 局部治疗

(1) 腹腔内穿刺放液

恶性腹水患者出现腹内压升高症状如恶心、呕吐、腹胀、腹痛、呼吸困难或端坐

呼吸时可以行腹穿放液,约 90%患者症状可得到暂时缓解,平均维持 10.4 天。单纯抽液只能短暂缓解症状,但对诊断和治疗又是不可少的手段,由于其操作简便、症状缓解快,仍为临床基本治疗手段,但多需反复进行。其缺点是导致蛋白质大量丢失,增加感染机会,反复大量腹穿放液有引起有效循环血量降低、低钠血症、肾功能障碍和低白蛋白症等并发症的危险,同时穿刺部位常并发肿瘤种植。

(2) 腹腔内化疗

腹腔内化疗是将化疗药物直接注入腹腔的一种治疗手段,因具有独特的药代动力学优势应用于腹腔原发肿瘤和转移肿瘤的治疗并预防复发和转移,已在大量的基础研究和临床研究得到广泛的证实。腹腔化疗腹腔注入化疗药后,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。由于注入腹腔的药物通过门静脉吸收入肝代谢,故进入体循环的量少,引起全身的毒副反应也小。腹腔内化疗可用于围手术期或手术后治疗,也用于恶性腹水治疗。治疗恶性腹水时,腹水量一般要求超过 2 升,以使药物能得到理想分布,包裹性腹水患者禁忌采用。临床上一般选用疗效高,毒副作用小,且对腹膜刺激性小的药物。这些药物一般单独使用,也可联合使用,有的还可与生物制剂或其它药物如利尿药、扩血管药等配合使用。国外有腹腔内化疗导致致命性症状性肠梗阻和广泛性肠粘连的报道,揭示了腹腔内化疗的潜在副作用。故治疗阶段均应常规检查血象、肝、肾、心功能。

(3) 腹腔静脉分流术

腹腔静脉分流术(peritoneovenous shunts, PVS)于 1974 年首次用于治疗难治性腹水,以后逐渐应用于恶性腹水的治疗。与腹穿放液比,PVS 不仅可缓解患者症状,同时可避免反复腹穿引起大量蛋白丢失,并可提高伴低蛋白血症患者的血浆蛋白水平。对反复腹穿放液仍不能控制症状的患者,可考虑行 PVS,但不适合伴有凝血机制障碍、肝功能衰竭、近期或正合并感染、包裹性腹水、腹膜假性粘液瘤以及血性腹水、腹水蛋白浓度 $>45\text{g/L}$ 的患者,对腹水细胞学阳性或伴有心衰的患者为相对禁忌,对胃肠道来源的患者,因预后极差,也多不主张应用。

(4) 腹腔置管引流术

腹腔置管引流术适用于腹穿放液并发严重电解质紊乱或需反复腹穿放液而行 PVS 有禁忌的患者。该法极少引起电解质紊乱,无癌细胞转移和凝血机制障碍的危险,且引流管不易阻塞。Smith 等综合 3 篇文献报道,结果 100% (56/56) 患者术后症状均得

到缓解,平均有效引流时间52天。但可并发腹腔感染和症状性低血压,发生率分别为38% (21/56) 和5% (2/56)。建议置管后1周内预防性应用抗生素,引流量以每天200ml为宜,引流量每天少于100ml后可考虑拔管。最近,O'Neill等报道腹腔置管引流治疗恶性腹水24例,有效率达100%,仅4例并发轻度细菌性腹膜炎,1例被迫拔管,认为该法对姑息性治疗恶性腹水安全、简便、有效。

(5) 腹腔内放射性同位素治疗

文献报道用放射性同位素腹腔内注射治疗恶性腹水的有效率为41%~54%,对卵巢癌引起的恶性腹水可达85%,治疗后有些患者腹水消退,最长可保持6个月而毒副反应较小。因³²P组织穿透力强(8mm),且半衰期长(14天),临床多被采用,剂量为20mCi。

4. 治疗新进展

随着对恶性腹水病理生理机制的深入认识,近年提出一些新的治疗对策。免疫治疗或针对恶性腹水发生机制的分子靶向治疗如 VEGF、抗 VEGF 治疗、MMPs 抑制剂可能能为其治疗带来新的选择。联合治疗如腹穿放液加腹腔内化疗加免疫治疗不仅可能提高疗效,改善生活质量,而且有望延长患者生存期。

(1) 生物反应调节剂 (BRN)

近十年来世界各国对细胞生物学、分子生物学和生物工程技术的研究,使生物反应调节 (Biological response Modifiet, B、R、M) 理论得以提出,建立了新的肿瘤生物学治疗。

① 沙培林 (OK-432): 是一种经热处理的 Su 株链球菌制剂。腹腔内注入 OK-432 后可迅速使中性粒细胞进入腹腔,随后腹水中的巨噬细胞和 T 淋巴细胞明显增加,从而杀伤肿瘤细胞及减少腹水产生。Torisu 等用该制剂治疗 134 例胃肠源性恶性腹水 (10KE, 1 次 / 周腹腔注射, 疗程 6 周), 结果提示 OK-432 可能是治疗恶性腹水的有效制剂^[20]。

② 短小棒状杆菌 (ep)

早期用于恶性胸腔积液,近年来也用于恶性腹水的治疗, ep 的抗肿瘤作用主要是刺激巨噬细胞及杀伤性 T 淋巴细胞的能力有关,可引起瘤细胞变性、坏死。有人曾用其治疗乳腺癌和卵巢癌所致的恶性腹水患者,4 例中有 3 例腹水明显减退。

③ 白细胞介素-2 (IL-2)

是 T 细胞源性淋巴因子,可促进 T 细胞、自然杀伤细胞和淋巴因子活化的杀伤细

胞,并诱导巨噬细胞分泌 IFN、TNF,而发挥抗肿瘤作用。近年来不少学者用白细胞介素-2 做腹腔灌注,抽尽腹水后,将白细胞介素-2、20 万~30 万溶于生理盐水 60ml 中,缓慢注入腹腔,随后注入地塞米松 10mg,病人变换体位,以利药物在腹腔内充分接触腹膜,每周 1-2 次,连用 3 周。白介素-2 治疗恶性淋巴瘤、卵巢癌引起的恶性腹腔积液疗效较好。

④ L-2/LAK

L-2/LAK 联合腹腔内注入治疗恶性腹水,其理论基础是 IL-2 能够诱导 T 淋巴细胞及淋巴细胞增殖分化,增强自然杀伤细胞(NK)的杀伤活性,部分淋巴细胞经 IL-2 刺激后可转化为广谱杀伤肿瘤的 LAK 细胞。LAK 细胞可杀伤自然杀伤细胞(NK)抵抗的多种自体 and 同种新鲜的和传代的癌细胞,而不杀伤正常细胞,它又不抑制造血和免疫系统的副作用,是近几年来过继性肿瘤免疫治疗的一种新方法。

⑤ TNF 治疗

不少研究认为 TNF 是治疗恶性腹水的一个有效方法。Stuart^[21]等报道,29 例难治性恶性腹水患者(10 例卵巢癌、2 例乳腺癌、5 例直肠癌、6 例胃癌、10 例胰腺癌、1 例肝癌、1 例内皮癌)腹腔内注射 TNF,总有效率为 76%。其中,16 例腹水完全消退,6 例部分消退。可见副作用为发热、寒战、恶心、呕吐和疲乏,但均可忍受。近期 Muc-Wierzgon 等^[22]报道,14 例进展期肿瘤患者腹腔内注射 hrTNF- α ,8 例腹水消失。hrTNF- α 治疗对患者生存期无影响。然而却可明显提高患者生活质量。

⑥ 干扰素(INF)

INF 腹腔注射可提高腹腔内自然杀伤细胞活性,但其对恶性腹水的疗效不甚明确。有人用 INF- α 2b 治疗 10 例 III、IV 期卵巢癌伴腹水患者(10MU/h,1 次/2 周腹腔注射,共 1~4 次),仅 5 例症状改善,维持 2~7 周,平均生存时间 8.1 周(3~16 周),常见副作用有发热(>38.5℃)、腹痛等。

(2) 抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗

VEGF 是一种具有促血管生成活性的多功能细胞因子。近年研究证实,VEGF 在肿瘤的生长、血管生成和转移中起重要作用。它还能通过提高血管通透性,参与恶性腹水的发生。Xu 等^[23]研究表明,口服 VEGF 受体抑制剂 PTK787 50mg/kg 可抑制 VEGF 活性,降低血管通透性,进而抑制恶性腹水的形成。同时可抑制癌细胞的生长,延长鼠的生存期。最近 Hasumi 等^[24]动物实验研究发现,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^[26]。这些发现提示针对 VEGF 为靶点的治疗可能是治疗恶性腹水的有效途径。

(3) 基质金属蛋白酶 (MMPs) 抑制剂

MMPs 是一组锌离子依赖的蛋白水解酶,参与细胞外基质蛋白的降解。研究表明,MMPs 在肿瘤的浸润和转移中起重要作用,同时由于其能促进血管生成,提高血管通透性,而与恶性腹水的发生密切相关,故抑制 MMP 活性可望治疗恶性腹水。Beattie 等^[26]令人鼓舞的研究结果表明,MMPs 抑制剂可抑制恶性腹水的形成。Macaulay 等^[27]临床试验表明,18 例胸腔积液细胞学检查阳性的患者行胸腔内 MMPs 抑制剂 BB-94 治疗后,所有患者呼吸困难明显改善,16 例胸水明显减少,其中 7 例胸水完全消失。但 Low 等^[28]研究则认为,尽管 MMPs 抑制剂 BB-94 可抑制肿瘤细胞的生长,却不能抑制腹水的产生。这样,在 MMPs 抑制剂大量应用于临床之前,仍需进一步大规模的临床试验。

(4) 放射免疫治疗

已有应用单克隆抗体成功治疗恶性腹水的报道。Buchman 等用¹³¹I 标记的抗粘蛋白单克隆抗体 2G3 腹腔内注射治疗由卵巢癌或乳腺癌引起的恶性腹水(化疗耐药)11 例,其中 4 例腹腔内给予放射剂量大于 50 μ Ci 的患者中有 3 例腹水明显消退,且持续 6 周以上。

(5) 奥曲肽

奥曲肽是一种人工合成的生长抑素类似物,临床常用于食管胃底静脉曲张破裂出血、急性胰腺炎、顽固性腹泻及肠痿等的治疗。最近有人用奥曲肽治疗 3 例转移性腺癌伴腹水的患者,其中 2 例腹水明显减少,不需要再腹穿放液。认为奥曲肽也可作为恶性腹水姑息性治疗的有效药物。

二、中医学对癌性腹水的认识

癌性腹水隶属中医鼓胀范畴,早在《灵枢·水胀》篇即认为“腹胀身皆大,大与肤胀等也,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”、“膨月亨”、“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。

（一）病因病机

癌性腹水，其病因与饮食失节、情志内伤、劳欲过度、黄疸结聚失治有关。其病机与肝脾肾三脏受损有关联。造成气结、血瘀、水停腹内所致。正如喻嘉言《医门法律·胀病论》说“胀病亦不外水裹、气结、血瘀。”由于肝脾肾功能彼此失调，使脏腑虚者愈虚，而气血水裹结聚腹中，水湿不化，又使实者愈实。故本虚标实，虚实交错为本病病机的特点。

1. 饮食失节

恶性肿瘤患者由于饮食失节，以致营养不佳，令脾土之阴失养。胃虽能受谷，但脾土运化之功失职，使清阳当升而不升，浊阴当降而不降，清浊相溷，互相结聚，壅塞中焦，遂决渎无道，脾土壅滞，肝失疏泄，气血瘀阻不行，日久水湿泛滥而成鼓胀。

2. 情志内伤

身患肿瘤，七情太过，情志失畅，致使肝失疏泄，条达失司，令气机运行不畅。肝为藏血之脏，气机不利则血运不畅，以致肝之脉络为气血所壅滞。另则肝气郁结不舒，横逆侵犯脾胃，土受木克，遂令水液运化障碍，水湿内停与瘀血蕴结，进而阻塞气机，日久不化，浸渐及肾，开阖不利，三脏俱病而成鼓胀。

3. 劳欲过度

肾主藏精，为先天之本，脾主运化为后天之源，二者为生命之根本。肿瘤患者正气呈现不足，根本已成亏损，若劳欲过度必伤及脾肾二脏，使虚更虚。脾伤则水谷不能运化，生化之源匮乏，令气血不足，水湿内生。肾伤则精气不足，气化不行，不能温煦蒸腾水液，从而湿聚水生。脾虚则土不制水而反克，肾虚则水无所主而妄行，水湿停蓄，妄行无道而成鼓胀。《风痹臌膈四大证治》曰：“劳倦所伤，脾胃不能运化而胀。”

4. 黄疸、积聚失治

黄疸积聚等病，迁延日久，可成鼓胀。黄疸本为湿热或寒湿蕴积中焦所致，但病久失治，可伤肝脾二脏。肝伤则失其条达之功，致使气滞血瘀，脉络瘀阻。脾伤则失其运化之功，致使水湿内停，浊阴壅塞，遂成鼓胀。

从病因病机来看，恶性肿瘤所致腹水，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，面多血缕，血痣或腹中结癖等。

（二）辨证施治

1. 辨明虚实

可根据体质强弱，年龄大小，神色方面辨虚实：《景岳全书·肿胀》篇认为“行色红黄，气息粗长者多实；形容憔悴，声音短促者多虚；年青少壮，气道雍滞者多实，中衰积劳，神疲气结者多虚”。对辨证有一定帮助。

可根据腹水进展情况辨虚实：若腹水在半月至一月之间不断进展多为实证；若腹水迁延数月多为虚证。

可根据大小便情况辨虚实：小便黄赤，大便秘结为实。小便清白，大便溏泄为虚。

可根据苔脉情况辨虚实：苔黄厚腻或白厚干腻为实。苔少舌光红降为虚。在辨证过程中还应辨明气结，血瘀，水臌的主次，大凡腹水初起以气结为主，随着病情的发展或治疗不当，病情可逐步深入则以水裹或血瘀为主。

2. 治疗以行气，利水，消瘀，化积为主。

结合肿瘤治疗，通过行气，利水，消瘀，化积的方法来逐步消除腹水。在应用以上诸种方法时，必须考虑腹水是起于肝脾肾三脏功能障碍，实中有虚一直贯穿于疾病的全过程。因此千万不要攻伐过猛，否则容易产生耗伤脏器的恶果。要遵照《素问·至真要大论》所述“衰其大半而止”的原则。

3. 补虚、驱邪兼顾

腹水及至晚期，多属虚证。此时通常选用温补脾肾或滋养肝肾等方法来培补根本。但追究腹水的病机总属气、血、水淤结而成，培补的方法易造成助邪增胀的结果。因此在补虚的同时要适当兼顾驱邪。总之在具体情况实施过程中要根据病人的具体情况，认真辨证，审时度势，或采用先补后攻，或采用先攻后补，或采用攻补兼施的方法，随着病情的变化，不断修正治疗方案。这样才能收到较好的疗效^[29]。

三、方药研究

（一）方药组成

济消饮由柴胡 12g，田基黄 15g，黄芩 9g，白花蛇舌草 24g，蜈蚣 2 条，茯苓 12g，猪苓 24g，薏苡仁 24g，白术 12g，大腹皮 30g，车前草 30g，冬瓜皮 30g，砂仁 9g，炒

莱菔子 12g, 枳壳 12g, 元胡 12g, 甘草 6g 组成。方中柴胡疏肝解郁, 条达气机, 田基黄偏入肝经, 治在血分, 清热解毒, 利湿活血消肿, 共为君药, 黄芩功偏气分, 清热燥湿、泻火解毒。白花蛇舌草清热解毒、蜈蚣解毒散结, 车前草利尿通淋, 薏苡仁健脾利水渗湿, 白术即能补气健脾兼燥湿利水, 猪苓、茯苓健脾利水, 大腹皮、冬瓜皮、利水消肿, 俱为臣药。佐以枳壳、莱菔子理气消胀, 元胡活血行气止痛, 砂仁化湿健胃行气, 甘草调和诸药为使药。全方谨守病机, 驱邪而不伤正, 扶正而不碍邪, 共奏舒肝解毒, 健脾利水, 抑瘤抗癌之功效。

(二) 理论依据

1. 肝郁证与肿瘤的发生发展有着明显的内在联系。

中医理论认为, 长期抑郁、恼怒所致的肝郁证与肿瘤的发生发展有着明显的内在联系。中国古代医家很早就认识到情志失常是肿瘤发生的原因之一。如《灵枢·百病始生篇》:“内伤于忧怒, 则气上逆, 气上逆则六腑不通, 营气不行, 宁血蕴里而不散, 津液涩渗, 著而不去, 而积皆成也。”^[30] 随着现代社会压力增大, 人们心理负担加重, 养生得不到充分重视, 肝郁脾虚证已成为临床上常见证候^{[31] [32]}。

2. 癌性腹水应从调理肝脾、调和气血入手。

癌性腹水是因肝主疏泄和藏血的功能失调, 气血郁滞, 脾运化功能失职, 升降失常, 水谷精微和水液不能正常运化输布, 从而产生气滞、血瘀、水停腹中而成其病机本质是肝脾功能失调, 气血郁滞。故治疗应从调理肝脾、调和气血着手。

3. 治疗应以和消为主。

导师认为治疗鼓胀, 不能只限于“虚实补泻”, 应针对鼓胀的病机采取以“和消”为主的方法。即用和法调理肝脾气血, 以扶正气, 用消法消除瘀血、腹水等以除邪气, 从而做到驱邪而不伤正, 扶正而不碍邪。肝藏血而主疏泄, 肝性刚强而喜条达。鼓胀患者, 肝血郁滞, 肝气已伤, 不耐攻伐, 宜用柔和之品以条达肝气, 滋养肝血。脾主运化, 为营卫气血生化之源, 脾气柔弱, 又为湿困, 用平和之品补脾, 使脾复健运、不致壅滞碍邪。可见调理肝脾以和为贵。清代王清任指出“治病之要诀, 在于明气血”, 气血郁滞是本病的主要病理。气以和为补, 血以和为顺。又因患者腹满胀急, 故在调和肝脾气血的同时兼用消法, 以除腹水, 可起标本兼顾, 相得益彰之效。

(三) 中药功效溯源

柴胡: 苦、辛, 微寒。归肝、胆经。疏散退热, 疏肝解郁, 升阳举陷。《医学衷

中参西录》：“柴胡，味微苦，性平。禀少阳生发之气，为足少阳主药，而兼治足厥阴。肝气不舒畅者，此能舒之；胆火甚炽盛者，此能散之；……又谓其主心腹肠胃中结气，饮食积聚，诚以五行之理，木能疏土，为柴胡善达少阳之木气，则少阳之气自能疏通胃土之郁，而其结气饮食积聚自消化也。”

田基黄：又名地耳草，性苦味平，偏入肝经，治在血分，有清热利湿，解毒消肿，散瘀止痛之效。《福建民间草药》谓其能：“活血破瘀，消肿解毒。”《质问本草》云“涂火毒，消阳症结疽。”与柴胡共为君药。

黄芩：苦，寒。归肺、胃、胆、大肠经。清热燥湿，泻火解毒，凉血止血，除热安胎。《本草正义》：“黄芩苦寒，亦通治湿热之品，故《本经》先以主诸热为纲。黄疸者，胃中之湿热也，肠游泄利，肠中之湿热也，逐水者，泄热结之术道不通，血闭者，亦血热之瘀结，恶疮疽蚀，亦以湿热之溃瘍而言，火疡则外疡之属于火邪者也。黄芩凉血胜热，故为实热痢疾通用之药。”其功偏气分，配伍君药清热燥湿、泻火解毒。

白花蛇舌草：微苦、甘、寒。入胃、大肠、小肠经。清热解毒，散瘀抗癌。《广西中药志》：“治小儿疳积，毒蛇咬伤，癌肿。”《泉州本草》：“清热散瘀，消痈解毒。治痈疽疮疡，瘰癧。又能清肺火，泻肺热。”本品可清热解毒，杀伤肿瘤细胞，以强本方驱邪解毒之力。

蜈蚣：性辛，温。有毒。归肝经。功效息风镇痉、攻毒散结、通络止痛。《名医别录》：“疗心腹寒热结聚，堕胎，去恶血。”《本草衍义》：“治瘤肿。”《医学衷中参西录》：“蜈蚣走窜之力最速，内而脏腑，外而经络：凡气血凝聚之处皆能开之。性有微毒，而转善解毒，凡一切疮疡诸毒皆能消之。”本品味辛行散，消肿攻毒，与白花蛇舌草共用以解毒散结。

茯苓：甘、淡，平。归心、脾、肾经。利水渗湿，健脾安神。李东垣《用药心法》言：“茯苓，淡能利窍，甘以助阳，除湿之圣药也。味甘平补阳，益脾逐水。湿淫所胜，小便不利，淡味渗泄，阳也。治水缓脾，生津导气。”《本草经疏》言“（茯苓）其味甘平，性则无毒，入手足少阴、手太阳、足太阴、阳明经，阳中之阴也。……甘能补中，淡而利窍，……大腹者，脾土虚不能利水，故腹胀大也。……皆缘脾虚所致。中焦者，脾土之所治也，中焦不治，故见斯病，利水实脾，则其证自退矣。”方中用其利水兼能健脾，利水实脾，则其证自退矣。

猪苓：甘淡、平，入脾、肾、膀胱经。利尿渗湿。治小便不利，水肿胀满，脚气，泄泻，淋、浊，带下。《本经》：“主核疰、解毒……利水道。”《本草纲目》：“开腠理，治淋肿脚气，白浊带下，妊娠子淋胎肿，小便不利。”并谓“开腠理，利小便，与茯苓同功。但入补药不入茯苓也。”本品甘淡渗利，利尿作用比茯苓要强，配合健脾利水较佳。

白术：苦、甘、温，归脾胃经。补气健脾，燥湿利水，止汗，安胎。《本草汇言》：“白术，乃扶植脾胃，散湿除痹，消食除痞之要药。脾虚不健，术能补之；胃虚不纳，术能助之。”

薏苡仁：甘、淡、微寒。归脾、胃、肺经。利尿渗湿、健脾、除痹，清热排脓。《本草纲目》：“薏苡仁，阳明药也，能健脾益胃。……土能胜水除湿，故泄泻、水肿用之。”

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，痲疰痞满，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。”

车前草：性味甘，寒，入肾、肝、肺经，有利水通淋，利湿止泻，清肝明目，清肺化痰之功。《本经》言其“主气癰，止痛，利水道小便，除湿痹”。《本草纲目》言其“导小肠热，止暑湿泻痢”。《药性论》言其“补五脏，明目，利小便，通五淋”。

炒莱菔子：性味辛、甘、平。归脾、胃、肺经。功效消食除胀，降气化痰。《滇南本草》曰：“下气宽中，消臌胀……”《医学衷中参西录》曰：“莱菔子，无论或生或炒，皆能顺气开郁，消除胀满，此乃化气之品，非破气之品。”

枳壳：苦、辛、微寒。入脾、胃、大肠经。理气宽中，行痰消积。《日华子本草》：“健脾开胃，调五脏，下气，止呕逆，消痰。”《别录》：“除胸胁痰癖，逐停水，破结实，消胀满，心下急痞痛，逆气，胁风痛，安胃气，止溏泄，明目。”本品辛以疏散化滞，苦以通泄下行，行气化滞，与莱菔子配伍，下气宽中，消臌胀。

元胡：辛、苦，温。归肝、脾、心经。活血，行气，止痛。《本草纲目》：“延胡索，能行血中气滞，气中血滞，故专治一身上下诸痛，用之中的，妙不可言。盖延胡索活血化气，第一品药也。”《本草乘雅半偈》：“玄胡立鼓血中之气，震行气中之血。”

砂仁：辛、温。归脾、胃经。化湿行气，温中止呕止泻，安胎。《本草汇言》：“砂仁，温中和气之药也。若上焦之气梗逆而不下，下焦之气抑遏而不上，中焦之气凝聚

而不舒，用砂仁治之，奏效最捷。”

甘草：甘、平，入脾、胃、肺经。补气健脾，和中缓急，调和诸药。《神农本草经读》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。”本品药性平和，通行十二经脉，可升可降，能和能缓，又解又补，有调和药物之功，且具有补中的作用，用以佐使之药。

（四）现代药理研究

1. 抗肿瘤作用

现代研究发现柴胡皂甙 d 对小鼠艾氏腹水癌具有抑制肿瘤生长的作用，且能明显延长动物的生存时间，此作用在肺癌及肝癌的实验研究中同样得到证实。田基黄所含槲皮素可抑制促进肿瘤细胞生长的蛋白质表达，抑制白血病细胞的生长，诱导体外培养的白血病细胞株 K562、HL-60、卵巢癌细胞株 MCAS 凋亡，而对正常细胞无细胞毒作用^[35]。黄芩可抑制胆固醇对单核细胞、巨噬细胞的影响，提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬率和吞噬指数，增强中性粒细胞 H_2O_2 量的释放，增强细胞内的氧化杀菌能力，促进 IL-2 的产生^[36]，明显抑制肝癌细胞 HepG2 的生长增殖^[36]；诱导癌细胞形态改变，使其停滞于细胞周期的静止期^[36]；通过降低血液凝固性，抑制血小板聚集从而抑制肿瘤转移，增强环磷酰胺等化疗药物的细胞毒作用，抑制乙型肝炎病毒；黄芩黄酮能有有效的抑制拓扑异构酶 II 的活性，抑制 3 种肝癌细胞系的增殖，能诱导 KIM-1 细胞发生凋亡^[37]。实验研究证实，蜈蚣具有明显的抗肿瘤作用，据报道，蜈蚣对小鼠的肝癌流体抑制率为 26%，而在小鼠左前腋皮下接种 S_{180} 肉瘤细胞匀浆后，以此药液加以治疗后，其抑瘤率为 60%，较对照组有明显的差异。药理研究结果表明猪苓具有抗肿瘤作用：猪苓煎剂或粉剂可使 BBN 诱发的大鼠膀胱肿瘤的发生率、每鼠肿瘤数、肿瘤直径和恶性程度均显著减轻；临床用猪苓煎剂可使膀胱癌术后复发率降低，复发时间延长，其效果与卡介苗相似；进一步研究提示猪苓能提高 S_{180} 腹水瘤细胞的 DNA 合成和 cAMP 含量，cAMP 能使肿瘤细胞向正常细胞转化；猪苓的醇提物对小鼠 S180 的抑瘤率为 62%，小鼠肝癌抑制率为 37-54%，能降低 Lewis 肺癌自发性转移灶的数目。茯苓次聚糖对小鼠肉瘤 S180 有抑制作用，抑制率达 96.88%。自人工深层培养获得的茯苓菌丝体中，可提取到茯苓多糖 F1 和 H11，具明显抗肿瘤活性。甘草及其活性成分甘草甜素^[38]、

甘草多糖^[39]等的抗癌研究已有相关报道。

2. 利尿作用

药理研究表明, 25%茯苓醇浸剂给正常兔腹腔注射 0.5g/Kg, 出现利尿作用。用切除肾上腺的大鼠实验证明, 利尿作用与影响肾小管 Na⁺的吸收有关。猪苓主含粗蛋白、醚溶性浸出物、粗纤维、可溶性糖分, 及多葡聚糖、麦角甾醇、生物素等。其水煎剂有较强利尿作用。其利尿机制主要是抑制肾小管对水及电解质, 特别是钾、钠、氯的重吸收所致。车前草能增加尿量、尿素、氯化物、尿酸等的排泄, 有祛痰止咳和抗菌作用, 能使呼吸道分泌明显增加, 痰液稀释而容易排出。非肾性水肿恢复期患者内服冬瓜皮 60g, 水煎, 并饮水 1000ml, 在服药后 2 小时内排出尿量较对照组明显增加。现代药理研究表明: 陈皮, 生姜皮, 大腹皮又能促进消化液分泌, 增加食欲, 有助于营养物质吸收, 故可促进营养不良性水肿的消退。生姜、大腹皮具有促进发汗的作用^[40], 借以利于水湿的排泄。

3. 调节机体免疫功能

现代药理研究认为, 黄芩具有明显的抗氧化作用, 可清除超氧自由基, 保护肝脏免受过氧化脂质的损伤; 激活巨噬细胞, 促进 IL-1 产生, 增强 NK 细胞的活性; 抑制胆固醇对单核细胞、巨噬细胞的影响, 提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬率和吞噬指数, 增强中性粒细胞 H₂O₂ 量的释放, 增强细胞内的氧化杀菌能力, 促进 IL-2 的产生。而柴胡多糖则具有恢复免疫抑制状态的作用。而其对蛋白质、糖类、脂肪类的代谢影响则可帮助肿瘤患者的术后康复。柴胡对免疫系统作用的影响则被运用于提高机体的免疫监视功能方面, 此与中医的“扶正祛邪”具有相应的作用。白花蛇舌草且能增强动物免疫功能, 如促进刀豆蛋白和脂多糖对小鼠脾细胞的增殖反应, 明显增加小鼠脾细胞对羊红细胞的特异抗体分泌数, 增强异型小鼠脾细胞诱导的迟发型超敏反应及细胞毒性 T 淋巴细胞的杀伤功能, 并有升白作用。赵浩如^[41]等研究显示: 白花蛇舌草中脱脂水提醇沉多糖可显著抑制 S-180 实体瘤的生长 ($P < 0.05$) 且抑瘤率超过 40%。孟延发等^[42]对小白鼠进行了体内实验, 结果表明该植物中多糖对 S-180 肉瘤细胞抑制率高达 40%。单纯的茯苓次聚糖对小鼠 S180 的抑制率可达 96%, 并可阻止宫颈癌的肺转移, 茯苓多糖亦可提高小鼠腹腔单核细胞的吞噬力^[43]。茯苓聚糖对正常及荷瘤小鼠的免疫功能有增强作用, 能增强小鼠巨噬细胞吞噬功能。近用于脾虚湿盛, 运化失司的消化道肿瘤^[44]。体外实验证明, 大腹皮有抑制肿瘤细胞的作用, 其抑制率达 50%-70%

以上。用于肝癌症见腹部膨胀、腹水、胸胁胀痛等^[45]。

四、疗效分析

(一) 对腹水疗效分析

临床观察发现：两组患者治疗第 21 天腹水治疗有效率分别是 56.67%、46.67%，无显著性差异 ($P > 0.05$)。两组患者治疗第 21 天腹水缓解稳定率分别是 90.00%、66.67%，有显著性差异，治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后，治疗组放腹水次数少于对照组 ($P < 0.05$)。而对治疗组不同肿瘤引起腹水的疗效比较发现：胃癌、卵巢癌所致腹水治疗效果较好 ($P < 0.05$)，而肝癌所致腹水治疗效果差 ($P < 0.05$)。

实验研究表明：与对照组相比，腹腔内化疗组、中西医结合组小鼠的腹水量均受到明显抑制 ($P < 0.01$)，对小鼠肿瘤的生长均有一定的抑制作用 ($P < 0.01$)，其小鼠瘤细胞计数及瘤细胞存活率都有下降趋势 ($P < 0.01$)，其中中西医结合组下降趋势最为明显 ($P < 0.01$)。单纯中药组与对照组相比无明显疗效 ($P > 0.05$)。

(二) 对临床主要症状的疗效分析

经临床观察，治疗组胁腹胀、腹痛、乏力、纳差、大便异常、小便不利的总有效率显著优于对照组 ($P < 0.05$)，而以腹痛、乏力最为显著 ($P < 0.01$)，表明济消饮可明显改善临床证候。此外还可以明显改善由肿瘤本身及化疗所导致的乏力、纳差等临床症状，表明济效饮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) 治疗前后生活质量变化分析

治疗组患者生活质量（卡氏评分）提高、稳定、下降分别为 15、13、2 例，与对照组 7、11、12 例相比，经统计学处理有显著意义。($P < 0.05$)。结果说明：济消饮对化疗药物有明显的减毒作用外，而且通过扶正的功效益可直接改善患者的生存质量。

(四) 生存期观察

由于观察期较短，生存期观察以实验研究为主。统计各组癌性腹水小鼠的平均存活天数和生命延长率可以看出，各治疗组药物对恶性腹水小鼠均有一定的生命延长作用 ($P < 0.01$)。其中，腹腔内化疗组、中药组、中西医结合组的生命延长率分别为 25.17%、8.84%、55.78%，疗效以中西医结合组最好 ($P < 0.01$)。

(五) 治疗前后外周血象及肝肾功能变化分析

治疗前两组患者外周血象、生化指标无显著性差异 ($P > 0.05$)，治疗后对照组

WBC、Hb、PLT 均明显下降 ($P < 0.01$), 而治疗组无明显变化 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组肝肾功无明显损害, 各项指标有一定程度改善: 转氨酶 (ALT、AST) 下降, 白蛋白 (ALB)、总蛋白 (TP) 轻微升高, 血中尿素氮 (BUN)、肌酐 (CR) 降低; 对照组肾功能有一定程度下降, 尤其肾功受损, 血浆内肌酐、尿素氮一过性增高。

(六) 治疗后毒副反应出现率分析

治疗后两组患者均出现了腹痛、消化道反应等, 复查血象、肾功能亦有一定变化, 治疗组消化道反应、WBC 降低程度和肝肾毒性反应明显小于对照组 ($P < 0.01$)。说明济消饮可以明显降低化疗的毒副反应, 使化疗顺利完成。

结 语

本研究所用之济消饮从调理肝脾、调和气血入手治疗肝郁脾虚型癌性腹水，在调和肝脾气血的同时兼用药性较和缓的行气、利水之品，消散积滞，流畅气血，分利水湿，以除腹水。可起标本兼顾，相得益彰之效。用和法调理肝脾气血，以扶正气，用消法消除瘀血、腹水等以除邪气，从而做到驱邪而不伤正，扶正而不碍邪。

临床观察发现中药济消饮配合腹腔内化疗，治疗肝郁脾虚型癌性腹水，与单纯西医腹腔内化疗对比，前种方法确实可以提高病情缓解稳定率，改善患者的临床症状，提高患者生活质量。而单纯西医腹腔内化疗组患者治疗后，血象和肝肾功有一定程度的降低；中药济消饮配合腹腔内化疗治疗后患者血象得到一定改善，肝肾功得到不同程度的改善，白蛋白和总蛋白有一定程度的升高。实验研究结果显示：中西医结合组小鼠的腹水抑制率、抑瘤率、及生命延长率与对照组比较，均有显著效果。

参考文献

- [1] 郑筱英. 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: 364-366.
- [2] 王永炎主编. 中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1994: 225~233.
- [3] Millar, Jw. et al. Thorax, 1980, 35:356.
- [4] 中国抗癌协会. 中国常见恶性肿瘤诊治规范 (第9分册) [M]. 第2版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991: 13~15.
- [5] 翁维良. 中药临床药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 445.
- [6] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2001: 994~996.
- [7] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2001: 994~996.
- [8] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2001: 994~996.
- [9] 徐淑云等. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社 1985. 5. 297~298.
- [10] Runyon B A. Care of patients with ascites[J]. N Engl J Med, 1994, 330~337
- [11] 张天泽, 徐光炜. 肿瘤学. 第二版[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2005, 2664.
- [12] Rusznyak I, Foldi M, Szabo G. Lymphatics and Lymph Circulation: physiology and Pathology. 2nd ed. New York: Pergamon press, 1967.
- [13] Raybuck HE, Allen L, Harms SW. Absorption of serum from the peritoneal cavity[M]. Am J Physiol, 1960; 199: 1021~1024.
- [14] 孙晓敏, 董卫国. 恶性腹水的研究进展[J]. 国外医学. 消化系统疾病分册, 2003, 23 (6): 375~377.
- [15] 陈岳祥, 潘俊. 恶性腹水的治疗现状与进展[J]. 现代医药卫生, 2004, 20 (9): 705~706 .
- [16] 于皆平, 沈志祥, 罗和生. 实用消化病学[M]. 北京: 科学出版社, 1999: 1538 .
- [17] 张天泽, 徐光炜. 肿瘤学[M]. 第二版. 天津: 天津科学技术出版社, 2005: 2664.
- [18] 张天泽, 徐光炜. 肿瘤学[M]. 第二版. 天津: 天津科学技术出版社, 2005: 2664.
- [29] 陈岳祥, 潘俊. 恶性腹水的治疗现状与进展[J]. 现代医药卫生, 2004, 20 (9): 705~706.
- [20] 陈岳祥, 潘俊. 恶性腹水的治疗现状与进展[J]. 现代医药卫生, 2004, 20 (9):

705~706.

- [21] Stuart GC, Nation JG, Snider DD, et al. Cancer, 1993; 71 (6): 2027~2030.
- [22] Muc-Wierzgon M, Madej K. Polskie archiwum medycyny wewnetrzne J, 1996; 95 (3): 357~361.
- [23] Xu L, Yoneda J, Herrera C, et al. Int J Oncol, 2000; 16 (3): 445~454.
- [24] Hasumi Y, MizukaHmi H, Urabe M, et al. Cancer Res, 2002; 62 (7): 2019~2023.
- [25] Verheul HM, Hoekman K, Jorna AS, et al. The Oncologist, 2000; 5 (suppl 1): 45~50.
- [26] Beattie GJ, Smyth JF. Clin Cancer Res, 1998; 4 (8): 1899~1902.
- [27] Macaulay VM, O' Byrne KJ, Saunders MP, et al. Clin CancerRes, 1999; 5 (3): 513~520.
- [28] Low JA, Johnson MD, Bone EA, et al. Clin Cancer Res, 1996; 2 (7): 1207~1214.
- [29] 杨金坤. 现代中医肿瘤学[M]. 上海. 上海中医药大学出版社. 2004: 263~269.
- [30] 陈熠主编. 世界传统医学肿瘤学[M]. 北京: 科学出版社, 1999: 12~14.
- [31] 王建平. 心理神经免疫学与癌症. 国外医学肿瘤分册[M]. 2001, 28(5): 364~366.
- [32] 张灿珍, 冯忠堂, 张开宁, 等. 社会心理因素与癌症发病关系的研究[J]. 中国肿瘤, 2001, 10 (8): 458~460.
- [33] 钱心兰. 钱伯文运用攻补兼施治疗肿瘤的经验[J]. 上海中医药杂志, 1993, (6) :1.
- [34] 王建莉, 曹雪涛, 孔宪涛, 等. 成纤维细胞介导的人 α 型干扰素基因疗法与过继免疫化疗联合治疗人肝癌的实验研究[J]. 中华肿瘤杂志, 1995, 17 (4): 266.
- [35] 孙晓毅, 吴在德, 胡俊波, 等. 肝癌自杀基因治疗与基因体内导入方法和途径的实验研究[J]. 中华外科杂志, 2001, 39 (2): 105.
- [36] 张文梁, 王磊, 李楠, 等. N-ras 和 C-myc 反义寡核苷酸与 P53 和 P16 基因联合抑制人肝癌细胞生长的实验研究[N]. 白求恩医科大学学报, 2000, 26 (5): 499.
- [37] 陈宁. 中晚期原发性肝癌中药应用规律[J]. 陕西中医, 1995, 16 (2): 87.

- [38] 陈蔚文, 李菇柳, 张礼康, 等. 连黛胶囊抗胃癌的药理特性与临床应用[J]. 世界华人消化杂志, 2000; 8 (S: S) :34.
- [39] 延瑞琪, 李俊丽, 黄玫玲, 等. 甘草甜素抑制致癌过程中对 DNA 损伤修复的影响[J]. 癌症, 1995; 14 (4): 245~247.
- [40] 陈奇主编. 中成药名方药理与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社. 1998: 915.
- [41] 赵浩如, 李瑞, 林以宁, 等. 白花蛇舌草不同提取工艺对抗肿瘤活性的影响[J]. 中国药科大学学报, 2002; 33 (6): 510~513.
- [42] 孟延发, 胡晓愚, 孟雪琴, 白花蛇舌草多糖的研究[J]. 兰州大学学报 (自然科学版), 1990; 26 (4): 113~116.
- [43] 陈奇主编. 中成药名方药理与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社. 1998: 915.
- [44] 邓伟杰, 付德才等. 重症鼓胀治验 2 例[J]. 牡丹江医学院学报, 15 (3): 63.
- [45] 杨宇飞, 刘鲁明主编. 《肝癌中西医综合治疗》[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 232.

综 述

中西医结合治疗癌性腹水的研究进展

癌性腹水,是恶性肿瘤晚期常见并发症之一。往往治疗效果不佳,生活质量低,预后差,一般中位生存期大约仅为数周至数月,1年生存率低于10%^[1]。中医药学源远流长,博大精深,它对许多常见病、多发病的临床疗效是客观存在的。在癌性腹水治疗方面中医药也确实有其独特之处,某些中药虽然对缩小肿块作用不十分理想,但却能协助现代治疗方法取得更好的疗效。这一点已为大量临床实践所证实。就癌性腹水治疗而言,西医注重的是局部治疗,而中医更加重视整体调理,两者结合,取长补短,相得益彰,会进一步提高癌性腹水的临床治疗效果。

一、中药口服结合腹腔内化疗

采用腹腔内化疗结合中药治疗,既能通过局部化疗控制肿瘤发展,减少腹水产生,又通过中药益气、温阳、活血、利水等,加强和巩固局部治疗的疗效,从临床结果分析疗效较为满意。

王维平、连强等^[2]对收治的35例因晚期胃癌和大肠癌引起的大量腹水进行临床治疗研究,结果腹腔内用药加中药治疗组(中西医组)的腹水消退效果、生活质量明显优于单纯腹腔内用药组(西医组)(χ^2 检验, $P < 0.05$) ; 客观疗效指标,二组间尚未显示出统计学差异,免疫指标(CD3、CD4、CD8、NK),中西医组的改善情况好于西医组(t 检验, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。认为腹腔内用药结合中药治疗对晚期胃癌、大肠癌造成的腹水治疗效果明显,总体治疗效果优于单纯西医组。陈光群^[3]报告36例,采用腹腔内稀释注射顺铂40~60mg或加丝裂霉素6~10mg、沙培林5~10 Ke(青霉素皮试阳性者改为恩格菲2000~3000u)、地塞米松5mg,配合中药腹水基本方(党参12g,生白术、猪苓、茯苓、川椒目各15g,龙葵、猫人参、大腹皮各30g。气阴虚加北沙参、天冬、麦冬、石斛;肝肾阴虚加生地、熟地、山茱萸、枸杞;气虚甚者加生黄芪30g),每周1次,3次无效不再用药。结果完全缓解11例、部分缓解20例、无效5例,总有效率86.11%,其中有8例生存期超过1年,中位生存期128天。王天武、何莲^[4]将晚期癌性腹水患者随机分成两组各36例,其中治疗组采用腹腔内注射白介素-2、卡铂,同时加用中药内服,对照组单纯采用腹腔内注射白介素-2及卡铂,结果治疗组及对照组

腹水减少愈显率分别为69.4%及36.1%，两组差异性显著（ $\chi^2=7.51$ ， $P<0.01$ ）。认为对癌性腹水患者腹腔内注入抗癌药时，加用中药内服，可提高疗效，值得推广应用。姜春壮^[6]等报告恶性腹水93例，其中治疗组46例以放尽腹水，腹腔内注入顺铂100~140mg，每2~3周1次，配合中药基本方（厚朴、苍白术、茯苓皮、泽泻、玉米须、马鞭草、猪苓各15mg，党参、车前子各30mg，木瓜10mg，干姜、牵牛子各5mg，附子3mg）。对照组47例以单纯顺铂腹腔内化疗，结果治疗组显效37例，无效9例，显效率80.4%，对照组分别为27、20例，57.4%，差异有显著性（ $P<0.05$ ）。肖敏伟、段萍^[6]观察50例癌性腹水患者口服中药对腹腔化疗的协同作用。西医组单纯腹腔内交替注入白细胞介素-Ⅱ及顺铂，中西医结合组在此基础上加服中药。结果中西医结合组在腹水消退情况、身体状况改善及免疫功能改善等方面均优于西医（ $P<0.05$ ）。认为中药联合腹腔内用药可起到协同的作用，值得推广。范仁骏^[7]等将85例恶性腹水患者分为单纯腹腔内化疗组（简称单纯化疗组）40例与中药结合腹腔内化疗组（中西医结合治疗）45例；单纯化疗组仅腹腔穿刺注入化疗药顺铂60~80mg，中西医结合组在腹腔穿刺注入顺铂基础上本着本虚标实的病机辨证施治，服用中药扶正培本，以基本方（黄芪50g、党参20g、当归10g、黄精20g、炙甘草10g、益母草30g、白茯苓15g、车前子20g、鸡血藤30g、女贞子30g、菟丝子15g、大枣2枚）随症加减，每日1剂，3周为一疗程。结果中西医结合治疗组45例中完全缓解3例、部分缓解24例、稳定13例、无效5例，总有效率88.9%；单纯化疗组40例中完全缓解0例、部分缓解12例、稳定12例、无效17例，两组比较， $P<0.05$ 。

二、中药静脉给药联合腹腔内化疗

张富同^[8]报告恶性腹水42例，采用黄芪注射液100mL加5%葡萄糖250mL静滴，1次/日，连用1个月，5-FU腹腔内给药1000mg/次，每周1次，共4周。以WHO疗效标准统一评价疗效，结果单纯黄芪组29例，稳定14例，恶化25例，中数稳定期42天；单纯5-FU组3例，均恶化，中数稳定期45天；黄芪加5-FU组10例，部分缓解2例，稳定6例，恶化2例，中数稳定期105天。史振玉^[9]等报告治疗恶性腹水30例，用顺铂80~100mg/m²加生理盐水40mL腹腔灌注，1次/周，同时加康莱特200mL静滴，1次/日，连用2~3周。对照组26例单用顺铂腹腔灌注，观察治疗前后的腹水与生活质量变化，结果治疗组完全缓解7例、部分缓解18例、无效5例，总有效率83.8%；对照组分别为6、14、6例，76.9%。经卡方检验，两组差异无显著性（ $P>0.05$ ）。卡氏评分两组差异有

显著性意义 ($P < 0.05$)，表明治疗组生活质量有显著性提高。由此表明康莱特注射液对癌性腹水有一定的治疗作用，而且能显著提高患者的生活质量，是顺铂腹腔灌注治疗恶性腹水的理想辅助治疗药物。

三、中西药联合腹腔内给药

(一) 榄香烯乳

既往临床上治疗癌性腹水，多采用抽吸腹水后腹腔内注射化疗药物，毒副作用较多。榄香烯是非细胞毒性的抗肿瘤新药，动物试验及临床实践证明其对多种肿瘤有明显的抑制作用，而且无骨髓抑制等其它副作用^[10]。榄香烯对肿瘤细胞生长有直接抑制作用。该作用与抗代谢化疗药物相似，阻滞肿瘤细胞从S期进入G2+M期，降低了肿瘤细胞的分裂繁殖能力，抑制了其增殖，而且受药物影响的肿瘤细胞被迅速诱导凋亡，最终被杀灭，此外，它的抗肿瘤作用可能是多途径的，也可直接作用于细胞膜使肿瘤细胞死亡。

榄香烯对多种肿瘤细胞的生长有抑制作用，但不同类型肿瘤细胞对其敏感性并不一样，可直接影响榄香烯的疗效，其机理目前尚不清楚，有待实验室进一步研究，黄黎明等人^[11]观察到，治疗剂量对疗效也有直接影响。本组初期收治的8例参考静脉内给药剂量，以 $200\text{mg} / \text{m}^2$ 体表面积腹腔注射，腹水增长仍较迅速，将剂量增至 $400\text{mg} / \text{m}^2$ 体表面积疗效提高。说明榄香烯腹腔内给药剂量宜大。有介绍用药量选 $1000\text{mg} / \text{d}$ 除发热、腹痛外无其它明显毒副作用。葛晓燕^[12]等采用常规抽取腹水后，每周1~2次腹腔内注入榄香烯乳 400mg 加顺铂 100mg 治疗恶性腹水53例，结果完全缓解17例，部分缓解27例，无效9例，总有效率83.02%；顺铂组完全缓解9例，部分缓解14例，无效9例，总有效率71.9%，两组比较 $P < 0.05$ 。

(二) 复方苦参碱注射液

复方苦参碱注射液主要成分为苦参碱、氧化苦参碱、皂甙等。近期研究显示：氧化苦参碱对肺癌和胃癌细胞诱导的血管内皮细胞增殖有抑制作用^[13]，在抗肿瘤的同时对正常细胞不产生破坏作用，能升高白细胞数，调控机体免疫功能。皂甙可使RNA多聚体活性增加，从而促进肝、肾、骨髓及血浆中RNA、DNA和蛋白质合成，该作用有利于荷瘤机体的恢复^[14]。

梁巍等采用腹穿放尽腹水后，腔内灌注复方苦参注射液（岩舒）联合卡铂及单纯注入卡铂治疗恶性腹水60例，多有毒副作用。用岩舒注射液后不仅有减毒作用，而且

有增效和增敏作用。袁江等^[15]将56例癌性腹水患者随机分为两组,治疗组32例,对照组24例,两组均根据病情加强对症,支持治疗,并静点吗特灵(苦参总碱)500mg/日,6-8周为1疗程,治疗组同时用吗特灵注射液250mg加0.85%盐水300 ml腹腔内灌注,隔日灌注1次,结果治疗组有效率53.12%,对照组有效率12.5%,差异显著($P < 0.01$)。

(三) 香菇多糖

香菇多糖(Lentinan)是一种高效的生物反应调节剂,它是从香菇的子实中提取并纯化的抗肿瘤高分子多糖。它通过诱导活化宿主的巨噬细胞及杀伤性T细胞、提高自然杀伤细胞活性和增强抗体依赖性巨噬细胞毒作用来发挥抗肿瘤作用。还兼有局部化学性刺激,使胸膜粘连、胸膜腔闭塞的作用。

欧阳学农^[16]等观察中药针剂香菇多糖腹腔灌注联合射频热疗对癌性腹水的临床效果,将69例癌性腹水病人随机分为两组,治疗组35例采用香菇多糖腹腔灌注联合射频热疗;对照组34例单用香菇多糖腹腔灌注治疗。结果治疗组有效率及KPS评分较对照组明显提高,两组比较差异有显著意义($P < 0.05$)。

齐岫云^[17]报告治疗恶性腹水53例,酌情抽取腹水2000~3000mL再随机分成治疗组28例,用香菇多糖2mg加顺铂60mg、生理盐水500mL混合后腹腔内注入。对照组25例,顺铂50mg加生理盐水500mL混合后腹腔内注入,每周1次,4次为一疗程。结果治疗组完全缓解24例,部分缓解2例,(稳定与恶化)无效2例;对照组完全缓解2例,部分缓解3例,(稳定与恶化)无效20例。两组差异有显著性意义($P < 0.05$)。

(四) 白花蛇舌草注射液

罗丽莹、张涵英^[18]采用腹腔穿刺灌注白花蛇舌草、顺铂与单用顺铂疗效对照。结果白花蛇舌草+顺铂组40例,有效率60%,化疗组顺铂41.7%($P < 0.05$)。认为腹腔灌注白花蛇舌草+化疗药物,疗效明显优于腹腔单纯灌注化疗药物,白花蛇舌草腹腔内灌注不失为治疗恶性腹水的有效方法之一。荣震^[19]报告恶性腹水26例,采用白花蛇舌草注射液100~120mg/次、多巴胺注射液80mg/次、速尿注射液100mg/次,腹腔内注射治疗,1~2次/周,连续2周。观察治疗前后患者腹水与Karnofsky评分变化情况,结果完全缓解3例、部分缓解14例、无效9例,总有效率65.4%。

(五) 鸦胆子油乳

鸦胆子油乳系苦木科植物Brucea Javanica (L) Merr的果实,别名苦参子。功能清热解毒,腐蚀赘疣,软坚散结,止痢截疟^[20]。国内大量动物实验及临床验证,鸦乳为细胞

周期非特异性抗癌药物,可作用于癌细胞Go、G1、S、G2、M期,能明显抑制肿瘤细胞DNA合成,并能直接进入癌细胞,影响质膜系统和线粒体,使之变性坏死,同时作用于机体免疫调节系统,促进细胞免疫,刺激骨髓造血功能^[21]。

唐顺国、张红平^[22]采用鸦胆子油乳腹腔内灌注治疗癌性腹水,并与腔内化疗组作比较,发现鸦胆子油乳组病人治疗有效率(65%)优于腔内化疗组(52.5%), $p > 0.05$ 。但毒副反应及KPS评分变化上两者比较 $P < 0.05$,差异显著,值得临床推广使用,尤其适用于晚期体弱患者。

(六) 复方丹参注射液

黄智芬^[23]等以复方丹参注射液10mL加多巴胺针200mg、速尿针40mg腹腔内注射,每周1次,连用2~5个疗程,治疗肝癌腹水33例,结果:治疗组显效4例、有效24例、无效5例,总有效率84.8%;对照组为1、17、11例,62%。两组比较 $P < 0.05$;两组治疗后的卡氏评分比较有显著性差异,生存时间治疗组长于对照组。

四、中药外敷配合腹腔内化疗

中医外治法在肿瘤科临床上运用较为广泛,中药外敷疗法治疗癌性腹水,疗效明显,见效较快。清代吴师机所著《理渝骈文》说:“外治之理亦即内治之理,外治之药亦即内治之药,所异者法耳。”并认为内服汤剂与外贴膏药有殊途同归之妙。

李佩文、谭煌英^[24]等根据健脾利水、化瘀散结治疗癌性腹水的原则而研制的中药外用乳膏剂,临床观察对肝癌等消化道肿瘤引起的腹水疗效明显,且见效快,无副作用。指出该方治疗癌性腹水的作用机理,可能涉及到利尿、抗肿瘤等多方面的综合作用。其临床观察发现,患者用药后24小时尿量平均增加475ml,下肢浮肿亦得到改善。动物实验显示,该方能明显抑制荷瘤小鼠的腹水量,而且能不同程度地延长荷瘤小鼠的生存期,并使荷瘤小鼠腹水瘤细胞数量减少,提示该方具有较强的利尿和抑瘤作用。中药现代药理研究亦证实,该方中的黄芪、猪苓等分别具有较强的利尿作用,猪苓、薏苡仁、莪术等还分别具有较强的抗肿瘤作用。消水II号在利尿的同时兼有抗肿瘤作用,从不同途径抑制癌性腹水的形成。

苗文红^[25]采用自拟方益气利水汤(黄芪、党参、茯苓、猪苓、泽泻、牛膝、大腹皮、莱菔子、枳壳等)内服,配合辛香走串行气消胀之中药(艾叶、花椒、红花、莱菔子、槟榔等)外敷,治疗癌性腹腔积液60例。结果总有效率为85%。提示内服外敷相互配合,起到益气利水、行气消胀之功,因切中病机,故获良效。孔哲^[26]用中药麝香、

去壳田螺、甘遂、雄黄敷脐治疗癌性腹水取得了疗好效果。楼银妹^[27]等采用中药内服外敷加顺铂、5-Fu序贯腹腔内热灌注化疗治疗恶性腹水35例,效果较好。

中药敷脐应用简便,疗效显著,可提高病人的生存质量,病人易于接受。神阙穴是任脉重要穴位,任脉为阴脉之海,有调节全身阴液的作用。现代医学表明,脐部表皮角质层最薄且无皮下脂肪,所以药物易于穿透,药物敷脐后能刺激皮下毛细血管扩张,改善血液循环,促进药物吸收。

综上所述,由于中、西医对恶性腹水的不同认识,导致治疗方法的不同,产生了中、西医不同的组合方式,均达到提高疗效、延缓生命提高生存质量的目的。中西医结合治疗的关键是充分估价两者抗癌方法优缺点的基础上,有计划地综合应用中西医结合治疗手段,发挥各自的优点,在一定程度上避免或减少其毒副作用,减少复发和转移,使各自的治疗能顺利进行,并且抗癌作用和机体的免疫功能明显增强,促进康复,更使患者得到必要的生存质量和远期疗效以及更长的生存期。因此,在实际临床工作中,积极运用中医药与手术、化疗、放疗以及其他治疗相结合,是十分有益且有必要的。

参考文献

- [1] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 262.
- [2] 王维平, 连强, 张军等. 中药结合腹腔内用药对癌性腹水的临床研究[J]. 北京中医, 2001, 2: 19~20.
- [3] 陈光群. 中西医结合治疗恶性腹水36例[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(10): 616~617.
- [4] 王天武, 何莲. 腹腔内用药结合中药内服治疗癌性腹水的临床观察[J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 4(17): 2645~2646.
- [5] 姜春壮, 刘杰. 中西医结合治疗恶性腹水30例临床疗效观察[J]. 中华新医学, 2001, 2(1): 80.
- [6] 肖敏伟, 段萍. 腹腔内用药加口服中药治疗癌性腹水的临床观察[J]. 四川中医, 2004, 22(9): 47~48.
- [7] 范仁骏, 张涌祥. 中药结合腹腔内化疗治疗恶性腹腔积液45例临床观察[J]. 东南大学学报(医学版), 2003, 22(4): 266~267.

- [8] 张富同. 黄芪加5-FU治疗恶性腹水42例[J]. 现代中西医结合杂志, 2001, 10(15): 1444.
- [9] 史振玉, 孙卫国. 康莱特联合顺铂腹腔灌注治疗恶性腹水30例疗效观察[J]. 河南医药信息, 2002, 10(15): 17.
- [10] 傅乃武, 金兰萍, 郭永佃等. β -榄香烯的抗肿瘤作用和药理学研究[J]. 中药通报, 1984, 9(2): 35.
- [11] 黄黎明, 胡伯年, 李忠麟. 榄香烯对不同类型癌性腹水的疗效[J]. 湖南医学, 1996, 13(4): 241.
- [12] 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, 15(1): 37.
- [13] 王兵, 王国俊, 徐钧. 氧化苦参碱对肿瘤诱导血管内皮细胞增殖的抑制作用[J]. 实用肿瘤杂志, 2000, 15(5): 297~300.
- [14] 孟琳升. 中医治癌大成[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1995: 206.
- [15] 袁江, 夏维, 于丽红. 吗特灵腹腔灌注治疗癌性腹水疗效分析[J]. 中国医师杂志, 2004, 6(1): 129.
- [16] 欧阳学农, 余宗阳, 王文武等. 香菇多糖腹腔灌注联合射频热疗对癌性腹水的疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(7): 432~433.
- [17] 齐岫云. 香菇多糖加顺铂腹腔内注射治疗恶性腹水疗效观察[J]. 肿瘤防治杂志, 2001, 8(2): 199.
- [18] 罗丽莹, 张涵英. 腹腔灌注白花蛇舌草治疗恶性腹腔积液40例临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2004, 12(2): 147.
- [19] 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.
- [20] 中华人民共和国卫生部药典委员会编. 中华人民共和国药典[M]. 广州: 广东科技出版社, 1995. (1) 222.
- [21] 李民, 苏兴仁. 鸦胆子油乳剂对艾氏腹水癌细胞杀伤动力学研究[J]. 肿瘤. 1984, 4~6.
- [22] 唐顺国, 张红平. 鸦胆子油乳腹腔内灌注治疗癌性腹水临床观察[J]. 浙江临床医学, 2002, 4(12): 917~918.

- [23] 黄智芬, 韦劲松. 复方丹参注射液加多巴胺速尿治疗肝癌腹水临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11 (1) : 3~4.
- [24] 谭煌英, 李佩文. 中药消水 II 号外敷治疗癌性腹水的临床及理论探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 1997, 4 (6) : 24~25.
- [25] 苗文红. 益气利水汤配外敷中药治疗癌性腹腔积液 60 例[J]. 陕西中医, 2005, 26 (11) : 1167~1168.
- [26] 孔哲. 中药敷脐治疗癌性腹水[J]. 山东中医杂志, 2002, 21 (5) : 291.
- [27] 楼银妹, 楼丽琴. 中药内服外敷加腔内化疗治疗恶性腹水疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2004, 14 (7) : 430~431.

附录

癌性腹水患者资料统计表

姓名:	性别:	年龄:	初诊时间:	联系方式:
治疗方法: 单纯腹腔内化疗 ()		济消饮配合腹腔内化疗 ()		
治疗前各项指标情况		治疗后各项指标情况		
原发肿瘤:	病理:	原发肿瘤:	病理:	
卡氏评分:	中医症候积分:	卡氏评分:	中医症候积分:	
腹水量级: 轻 () 中 () 重 () B超液性暗区: cm / 腹围: cm		腹水量级: 轻 () 中 () 重 () B超液性暗区: cm / 腹围: cm		
WBC:	$\times 10^9/L$	WBC:	$\times 10^9/L$	
Hb:	g/L	Hb:	g/L	
PLT:	$\times 10^9/L$	PLT:	$\times 10^9/L$	
ALT:	u/L	AST:	u/L	ALT:
ALB:	g/L	TP:	g/L	ALB:
BUN:	mmol/L	CR:	umol/L	BUN:
抽取腹水次数:				
主要临床症状改善效果				
胁腹胀 () 显效 () 有效 () 无效 () 腹痛 () 显效 () 有效 () 无效 () 乏力 () 显效 () 有效 () 无效 () 纳差 () 显效 () 有效 () 无效 () 大便异常 显效 () 有效 () 无效 () 小便不利 显效 () 有效 () 无效 ()				
治疗后毒副反应分级				
消化道: 0级 () I级 () II级 () III级 () 肝脏: 0级 () I级 () II级 () III级 () 血液: 0级 () I级 () II级 () III级 () 肾功: 0级 () I级 () II级 () III级 ()				
腹腔内灌注顺铂治疗期间毒副反应情况:				
其他情况:				

致 谢

本研究是在导师唐由君教授悉心指导下完成的。衷心感谢恩师的辛勤培养和不倦教诲，感谢恩师在学习、工作和生活等方面给予我的无微不至的关怀！我的每一点进步和提高无不凝聚着恩师的心血！恩师渊博的知识、高尚的医德以及严谨的治学、工作态度是我终生学习的榜样，将永远激励我在今后的工作、学习中不断前进。在此向恩师致以最诚挚的敬意和最衷心的感谢！

在临床病例收集过程中，得到了山东中医药大学附属医院血液科、肿瘤科全体大夫的大力支持和热情帮助，在实验研究中得到了山东中医药大学肿瘤重点实验室王世军老师、同门郭秋玲及张锐、周玉才等师妹的热情帮助，在此表示衷心的感谢！感谢三年来母校、研究生处及附属医院血液、肿瘤科全体老师的帮助和关心！

向所有参加答辩的专家、教授、老师们再一次表示衷心的感谢！