



北京中醫藥大學

BEIJING UNIVERSITY OF CHINESE MEDICINE

碩士研究生學位論文

題目：加味五皮飲配合高聚生腹腔灌注治療
脾虛氣滯型癌性腹水的臨床研究

專 業：臨床中藥學

研究方向：中藥臨床與藥理

碩 士 生：苗迎春

導 師：王玉英 教授

二〇〇六年五月

中文摘要

癌性腹水是恶性肿瘤的常见并发症,腹水的出现常常标志着恶性肿瘤的晚期病变,病灶已局部或全身扩散,患者预后差,生存期短,生活质量差。现代医学对于癌性腹水的治疗缓解率虽然较高,但稳定性较差,且其使用的药物多为细胞毒药物或生物制剂,毒副作用较大,患者常常难以承受。全身、局部放化疗,腹腔内灌注药物等治疗虽可在一定程度上缓解病情,但其常常引起一定的毒副反应,而癌性腹水患者一般体质虚弱,难以承受。穿刺放液虽可一时缓解症状,但腹水常在短期内迅速积聚生成。患者常出现腹水明显,排尿困难,少尿或无尿,反复使用利尿剂,常产生抗药性,使常规利尿难以奏效,而且容易引起电解质紊乱。中医药在肿瘤的治疗方面,尤其是在中晚期肿瘤的姑息治疗方面,具有较好的疗效,在提高患者生活质量,延长生存期方面发挥了其独特的作用。五皮饮功能行气利水、健脾益气,为“消水肿之通剂”,临床多用于治疗肝硬化水肿、肾病综合征、水肿等疾病,还未曾见到用于治疗癌性腹水的报道。东方医院肿瘤科结合临床,认为癌性腹水患者常表现出虚实夹杂之证,脾虚气滞是癌性腹水形成的病机关键所在,治疗上采用加味五皮饮方治疗脾虚气滞型癌性腹水,取得较好的疗效。本研究采用随机对照观察的方法,旨在进一步研究在西医腹腔灌注的同时应用加味五皮饮治疗癌性腹水的疗效。

目的:研究加味五皮饮对于中晚期癌性腹水患者的疗效,旨在对中晚期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临床研究依据。

方法:将符合病例纳入标准的脾虚气滞型癌性腹水患者共 58 例,随机分为单纯西医治疗组(对照组)30 例,中西医结合治疗组(治疗组)28 例,病例来自北京中医药大学东方医院肿瘤科。单纯西医治疗组患者,根据 B 超定位选择穿刺点,行腹腔穿刺置管引流术,尽可能抽尽腹水后,以高聚生 20ml,生理盐水 100ml,地塞米松 5mg,腹腔内注射,嘱患者轻轻翻转体位,使药物在腹腔内均匀分布,每周 1 次,共 2 次。中西医结合治疗组患者,(腹腔内灌注治疗方法同单纯西医治疗组),同时用加味五皮饮方(桑白皮 15g,大腹皮 15g,生姜皮 15g,陈皮 15g,茯苓皮 15g,党参 12g,白术 12g,生黄芪 12g)内服,每日一剂,浓煎,分两次服用,连用两周。观察记录两组患者腹水疗效、中医证候积分、生活质量情况(Karnofsky 评分)、血常规及肝肾功情况。

结果:(1)腹水疗效(CR+PR)及缓解稳定率(CR+PR+NC)比较:两组患者在治疗第 14 天的腹水缓解稳定率比较,差异显著($P<0.05$),治疗组优于对照组;(2)中医证候变化情况:两组患者中医证候积分改善情况在第 14 天有显著差异($P<0.05$),治疗组优于对照组;(3)生活质量变化情况(Karnofsky 评分):两组患者在治疗第 14 天 Karnofsky 评分改善情况比较,二者有显著差异

($P<0.05$)，治疗组患者机体功能状况及生活质量状况优于对照组；(4) 血常规及肝肾功情况：单纯西医治疗组患者治疗后，血象和肝肾功有一定程度的降低；中西医结合治疗组患者治疗后患者血象得到一定改善，白细胞和血红蛋白有一定程度的回升，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。

结论：加味五皮饮配合西医腹腔内注射高聚生，治疗脾虚气滞型中晚期癌性腹水，与单纯西医腹腔内注射高聚生治疗对比，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：单纯腹腔内注射高聚生；加味五皮饮；临床研究；

脾虚气滞型癌性腹水

ABSTRACT

Malignant ascites is a common complication of malignant tumor. It indicates that the tumor has already spread partly or all over the body, which threatens the lives of the patients. At present, there is no effective way to cure such a disease. The therapies of western medicine brings about many toxic and side effects. And Traditional Chinese Medicine (TCM) plays a special way in the treatment of advanced tumor, which can effectively improve the clinical syndromes and minimize the toxic and side effects of western medicine. According to the theory of TCM, the deficiency of spleen and the blockage of Qi can lead to malignant ascites on a great extent. Wu pi decoction is organized on the base of the theory of TCM, which can strengthen spleen, benefit Qi, promote the circulation of Qi and alleviate water retention. But we have not found relative reports about Wu pi decoction in treating malignant ascites in clinical research.

Objectives: To evaluate the efficacy of adding Wu pi Decoction cooperating therapy of highly agglutinative staphylococcin (HASL) in treatment of malignant ascites against the therapy of HASL singly.

Methods: Fifty-eight patients with malignant ascites are randomly divided into two groups and treated with HASL plus adding Wu pi Decoction (28 cases) and HASL singly (30 cases).

Results: (1) Comparison of catabatic and steady rate: The steady rate of HASL plus adding Wu pi Decoction group is significantly higher than that of HASL group ($P < 0.05$) while the catabatic rate shows no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). (2) Comparison of the quality of life (QOL): the QOL between the two groups shows significant statistical difference ($P < 0.05$). QOL of the adding Wu pi Decoction cooperating HASL group is better than the groups of HASL. (3) Comparison of clinical syndromes: The adding Wu pi Decoction cooperating HASL group is better than the groups of HASL in this aspect, which shows significant statistical difference ($P < 0.05$). (4) Comparison of toxic and side effects: The occurrence of toxic and side

effects of HASL plus adding Wu pi Decoction group is much lower than that of the HASL group.

Conclusion: In treatment of malignant ascites, the therapy of HASL plus adding Wu pi Decoction can not only control the disease but also can improve clinical syndroms, make QOL better and reduce toxic and side effects.

Key Words: malignant ascites

adding Wu pi decoction

highly agglutinative staphylococci (HASL)

clinical research

缩略词英汉对照

CR	complete response	完全缓解
PR	partial response	部分缓解
NC	no change	稳定
PD	progressive disease	进展
KPS	karnofsky performance status	卡氏评分
WBC	white blood cell	白细胞
RBC:	red blood cell	红细胞
HB	hemoglobin	血红蛋白
PLT	platelet	血小板
ALT	alanine aminotransferase	谷丙转氨酶
AST	aspartate aminotransferase	谷草转氨酶
ALB	albumin	白蛋白
TP	total protein	总蛋白
Urea	urea nitrogen	尿素氮
CRE	creatinine	肌酐
QOL	quality of life	生活质量
HASL	highly agglutinative staphylococci	高聚生
TCM	traditional chinese medicine	中医药

第一部分 文献综述

综述一

癌性腹水的研究进展

癌性腹水, 又称恶性腹腔积液, 是指恶性肿瘤累及腹膜引起的腹水, 占腹水的 30% 左右。癌性腹水多见于消化系统肿瘤, 以肝癌和胃癌最为常见, 其中肝癌约占 82%, 胃癌约占 16%, 女性多见于卵巢癌, 据统计, 1/3 以上的卵巢癌同时合并腹水, 其它如恶性淋巴瘤、间皮瘤、子宫癌、乳腺癌也可引起癌性腹水^[1]。癌性腹水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。癌性腹水的出现, 常常标志着疾病已进入中晚期, 伴随着局部或全身扩散。腹水的出现严重影响了患者的生活质量, 患者出现腹胀、腹痛、食欲下降、甚则无法进食, 憋气, 呼吸困难等。患者状况比较差, 如得不到及时有效的治疗, 病情常在短期内迅速恶化, 出现恶液质, 全身衰竭, 甚至死亡。癌性腹水病情一般比较顽固, 较之良性腹水, 其量较大, 生长快, 病情反复。目前没有特效的治疗方法和药物, 预后较差, 一般中位生存期大约仅为数周至数月, 1 年生存治疗率低于 10%^[2]。下面将近些年有关癌性腹水的研究进展作一概述。

一 癌性腹水的发病机理

1 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, 其可以是原发性腹膜癌变, 如间皮瘤, 而多由其它恶性病变转移播散而来。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^[9, 80, 81], 此外, 乳腺癌、肺癌、血液恶性肿瘤等也可引起腹水^[82, 83]。

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, 其生成和转运、吸收处于动态平衡状态。给健康志愿者腹腔注射 ¹³¹I 标记的人血清白蛋白, 取血检测后计算表明, 它以 4—5ml/h 的速率进入血浆^[84], 健康人腹腔液的吸收速度明显高于其产生速度^[85], 所以通常情况下腹腔内仅有少量液体存在。

腹膜原发肿瘤或恶性肿瘤晚期浸润、种植、转移至腹膜, 引起腹膜充血、水肿、变性、坏死, 腹膜毛细血管通透性增加, 腹水蛋白浓度升高, 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^[1]。Hirabayshi 和 Graham^[86]在实验中发现: 腹水患者的腹水转运率为 31—80ml/h, 高于正常人的 10 倍。Nagy 等^[14]也发现在小鼠腹腔内接种瘤细胞的最开始几天内, 腹水生成无改变, 但在第 5—7 天时腹水猛增到正常小鼠的 13—25 倍, 在第 7—10 天时腹水产生明显超过了吸收, 最终导致了腹水形成。由此, 腹水的超常量生成是癌性腹水产生的原因之一。

同时, 癌性腹水的形成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^[2]。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^[86], 结果发现, 膈下淋巴管是腹水的主要引流通道, 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^[87, 88]。Coates 等^[89]将 ^{99m}Tc 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 Greenway^[90]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^[2]。在某些癌性腹水患者血浆中肾素明显升高^[91],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^[92]。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^[1],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。

2 中医相关认识

癌性腹水并没有明确的中医病名与之相对应,可散见于有关“水肿”和“积聚”的论述中。

中医认为“水肿”多因感受外邪、饮食失调或劳倦过度,使肺失通调,脾失转输,肾失开合,膀胱气化不利,导致水液潴留所致。病机主要是肺脾肾三脏功能失调^[15]。“积聚”是由于正气亏虚,脏腑失和,气滞、血瘀、痰浊蕴结腹内所致^[15],一般病程较长,病情较重,患者病位在腹内,常导致脾气受损,出现饮食减少,倦怠乏力,病情较重者甚则出现面色萎黄,形体日渐消瘦。

人体的水液代谢与肺、脾、肾、膀胱等脏腑及三焦气化有关,《素问·经脉别论》曰:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行。”故水谷由脾胃化为精微上归于肺变化为血,下输膀胱为溺而出。《素问·灵兰秘典论》曰:“三焦者,决渎之官,水道出焉”,水液代谢与三焦气化也是密切相关的。

癌症患者由于积聚阻滞气机,气机不畅,导致水液运行受阻,脾为人之后天,由于癌症患者中晚期,脾气亏虚,气虚无力推动水液运行,水液运行亦不畅,致使水液停聚而成腹水,腹水形成后又再次阻滞气机,如此形成恶性循环;脾气亏虚,气血生化无源,患者营养状况较差,也与腹水的形成有关,这与西医所说的营养不良性腹水有吻合之处。

二 癌性腹水的治疗概况

癌性腹水,其病情一般比较顽固,反复出现,预后较差。目前治疗目的主要是控制腹水,缓解症状,同时治疗原发病灶。近些年关于癌性腹水治疗的文献报道较多,大家尝试了很多方法,多数取得了一定的疗效,但仍然没有特效的治疗方法和药物,可根据患者的不同情况选择适当的治疗方法和方案,进行综合治疗,成功的姑息治疗可在一定程度上延长患者的生存期,提高其生活质量。常用的方法有:全身治疗、局部治疗和中医药治疗。全身治疗包括全身化疗和支持治疗;局部治疗包括腹腔穿刺、腹腔化疗、腹腔内注射同位素或生物反应调节剂、腹腔放疗、手术治疗等。现分别论述于下:

1 中医药治疗

癌性腹水没有明确的中医病名与之相对应,可参照中医的“臌胀”“水肿”和“积聚”进行论治^[15]。本病的形成非旦夕之乱,是由各种致病因素长期作用于机体,多脏腑

同时受累,气血水瘀阻而成,病情顽固,预后差,治疗较为困难。近年来有关癌性腹水的中医药治疗情况主要有以下几个方面:

1.1 中医辨证施治

李佩文^[1]将癌性腹水分气滞湿阻、脾虚气滞、脾肾阳虚、肝肾阴虚四型辨证施治,

(I) 气滞湿阻型:肿瘤病人见腹部膨大如鼓,皮色苍黄,肋下胀满或痛,饮食减少,四肢沉重,小便短少,甚则腹大青筋暴露,下肢略肿,舌苔白腻,脉弦缓。治以疏肝理气,行湿散满消胀。方药:轻症用《景岳全书》疏肝散合《和剂局方》平胃散:柴胡、陈皮、白芍、枳壳、川芎、香附、苍术、厚朴、甘草。加苡仁、莪术。中症用《兰室秘藏》枳实消痞丸:枳实、黄连、厚朴、半夏、麦芽、人参、白术、茯苓、甘草、半枝莲、龙葵。重症用《丹台玉案》利气丹:沉香、木香、黑丑、元胡、槟榔、枳壳、莪术、乌药、大黄、黄连、山楂肉、白花蛇舌草。(II) 脾虚气滞型:肿瘤病人见脘腹胀满,腹大而坚,面色萎黄,四肢瘦削,神疲乏力,少气懒言,小便短少,大便溏薄,舌质淡,舌胖边有齿痕,苔白腻,脉沉缓无力。治以补脾益气,祛湿利水。方药:轻症用《鸡峰普济方》参苓白术散加味:人参、白术、茯苓、山药、白扁豆、砂仁、桔梗、莲子肉、苡仁、龙葵、白花蛇舌草。中症用《鲁麻禁方》太和丸:人参、白茯苓、半夏、枳壳、陈皮、黄连、当归、川芎、香附、白芍、神曲、麦芽、山楂、木香、厚朴、萝卜子、砂仁、甘草、半枝莲、龙葵。重症用《丹台玉案》扶脾逐水丸:白茯苓、白术、山药、葶苈子、川椒目、巴戟、黄连、五味子、海金沙、泽泻、莪术。(III) 脾肾阳虚型:肿瘤病人见腹大胀满,青筋暴露,畏寒肢冷,腰膝酸软,小便不利,大便溏薄,下肢浮肿,面色晦暗,舌质淡胖,苔白滑,脉沉细无力。治以温补脾肾,通阳利水。方药:轻症用《丹台玉案》实脾饮:槟榔、白术、干姜、附子、草果、广木香、白茯苓、厚朴、苍术、龙葵、半枝莲。中症用《阎氏小兜方论》附子理中丸合《伤寒论》五苓散:附子、干姜、人参、白术、甘草、桂枝、茯苓、猪苓、泽泻、莪术、白花蛇舌草。重症用《伤寒六书》回阳救急汤:附子、干姜、肉桂、人参、白术、茯苓、陈皮、甘草、五味子、半夏、生姜、麝香、苡仁。(IV) 肝肾阴虚型:肿瘤病人见腹部胀大,甚则青筋暴露,形体消瘦,面色萎黄或黧黑,唇色紫暗,五心烦热,口燥咽干,头晕目眩,尿少便溏,甚者可兼有口鼻衄血,吐血便血,神昏等症,舌质绛红,苔剥少津或舌质紫暗,舌有瘀斑,脉弦细。治以滋养肝肾,凉血化瘀,利水消胀。方药:轻症用《柳州医话》一贯煎合《伤寒论》猪苓汤:北沙参、麦冬、当归、生地、川楝子、枸杞子、猪苓、茯苓、泽泻、阿胶、滑石、白花蛇舌草。中症用《丹溪心法》大补阴丸合《千金要方》犀角地黄汤:黄柏、知母、熟地、龟板、犀角、生地、丹皮、芍药、龙葵、半枝莲。重症见神昏谵语,急选用《和剂局方》紫雪丹或《温病条辨》安宫牛黄丸以清营解毒,凉血开窍;若气微欲脱,汗出肢厥,脉微欲绝者,应急以《十药神书》独参汤浓煎以固元救脱,待患者神苏窍开或厥止回阳之后,再行辨证选方用药。

1.2 专方专药治疗

周红^[6]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。

1.3 中药外敷

近些年来, 临床用中药外敷或中药内服合中药外敷治疗癌性腹水, 取得了一定的疗效, 缓解了患者的症状, 并且毒副反应小, 患者容易承受。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^[1]。韩艳萍^[6]等用通阳逐水膏外敷肝俞、水分, 治疗癌性腹水 25 例, 总有效率 92%, 除个别患者出现皮疹, 瘙痒, 撤药后即消失, 余未见毒副反应及肝肾功能损害。车习耕^[7]对于 40 例癌性腹水患者, 对利尿剂耐药无效者, 用涤水汤内服合消水膏外敷, 有效率为 75%, 观察期间无一例出现低蛋白血症及电解质紊乱。此外, 民间也用一些单方验方治疗癌性腹水。

1.4 现代中药制剂治疗癌性腹水

随着中药现代化研究的进展, 将一些中药提取有效成分后, 腹腔灌注治疗癌性腹水, 取得了较好的疗效, 而且毒副反应小。近些年, 文献报道用于癌性腹水腹腔灌注治疗的中药制剂主要有: 榄香烯乳 (中药温莪术中提取的抗癌药)、肿节风、吗特灵 (苦参总碱) 等, 现分述于下:

1.4.1 榄香烯乳

韦爱芳^[10]用榄香烯乳腹腔内灌注治疗癌性腹水 33 例, 治疗期间予支持治疗, 总有效率 81.8%, 卵巢癌效果最好, 肝癌效果最差。葛晓燕^[11]应用榄香烯乳腹腔灌注治疗癌性腹水 53 例, 同时与应用顺铂腹腔灌注的 32 例患者进行对比, 结果榄香烯乳组总有效率为 83.1%, 明显高于单一顺铂组的 71.9% ($p < 0.05$)。

1.4.2 肿节风

刘顺华等^[12]对于 30 例腹腔肿瘤并腹水, 年老体弱不能耐受化疗的患者, 采用肿节风腹腔内灌注治疗, 总有效率 83.3%, 未出现明显不良反应。

1.4.3 吗特灵 (苦参总碱)

袁江等^[13]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) 500 mg/日, 6—8 周为 1 疗程, 治疗组同时用吗特灵注射液 250 mg 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 ($p < 0.01$)。

2 西医治疗

2.1 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。但利尿剂长期使用, 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能不全者慎用脂肪乳^[1]。

2.2 局部治疗

2.2.1 腹腔穿刺

腹腔穿刺对于患者具有诊断和治疗双层意义,腹腔穿刺引流可以暂时缓解症状,但腹水仍会再次生长,所以往往需多次穿刺,如腹水呈分割状,可在超声引导下,穿刺引流于安全区,但仍需多次穿刺。连续穿刺是控制症状型癌性腹水的最简单的办法,但多次穿刺后,患者的体质会随着越来越虚弱,而且易造成低蛋白血症及电解质紊乱,应注意监测。若腹腔有肿瘤生长或手术等原因造成腹膜粘连,穿刺易造成肠穿孔及腹膜炎,用较细的导管可降低肠穿孔及腹膜炎的危险,但又会出现引流不畅的问题^[3]。

2.2.2 腹腔化疗

腹腔化疗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;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。一般选用疗效高,毒副作用小,且对腹膜刺激性小的药物。常选用的化疗药有顺铂、卡铂、氟脲嘧啶、丝裂霉素等,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。下面将这些常用药物的特点及应用作一简单介绍:

2.2.2.1 顺铂

张丰林^[64]用顺铂 100—150mg 溶于生理盐水 100—200 ml,注入腹腔,同时静滴硫代硫酸钠解毒,治疗大量癌性腹水 52 例,总有效率 73.1%,对胃癌、恶性淋巴瘤、卵巢癌疗效较好,对不明原因腹腔转移腺癌疗效佳,肝癌引起腹水疗效较差。且毒副反应轻,未出现肾毒性。宋宇飞^[65]等对 66 例癌性腹水病人腹腔内注入顺铂 DDP,同时静滴硫代硫酸钠进行治疗,总有效率 87.9%,患者生存期延长,并且治疗毒性低,患者耐受良好。

此外,为了达到增效解毒的目的,徐霄^[66]用大剂量顺铂(140 mg 顺铂溶于 60 ml 生理盐水)腹腔灌注短期冲击疗法(每 4 天 1 次,连用 3 次)治疗重度癌性腹水患者 11 例,结果 7 例(63.3%)腹水基本消失,2 例为少量,1 例为中等量偏少,1 例稍有减轻(肝癌合并肝硬化),其中 3 例卵巢癌患者在第一次用药后腹水消退最快,二次用药后完全消失。采用这种大剂量,间隔时间短的冲击疗法,使其对癌细胞的杀灭能力提高,同时腹腔灌注是一种靶向投药方式,毒副作用相对较周围血管给药轻的多。

高龄患者体弱耐受性差,雷妍玮等^[67]认为将顺铂分割应用增加周期剂量,使腹腔药物浓度持续保持高值,可有效控制腹水,并且无胃肠道反应,无须大剂量输液水化,适用于老年性患者。雷妍玮等^[67]对 30 例老年癌性腹水患者用顺铂 50—60mg/次,于 1、4、7 天抽尽腹水后腹腔给药,周期用药 150—180mg,对照组 30 例患者用顺铂 110—120mg/次,于第 1 天抽尽腹水后一次给药,水化 3 天,周期用药 110—120mg,两组均行抗呕吐治疗,第 3 周重复。结果治疗组 CR6 例,PR17 例,总有效率 76.7%,对照组 CR4 例,PR13 例,总有效率 56.7%,发现顺铂分割腹腔化疗老年性癌性腹水有效且毒副作用小,优于单次大剂量给药。

2.2.2.2 卡铂

杨立波^[68]将 40 例癌性腹水患者随机分为两组,一组腹腔内注入化疗药(腹注组)

20 例, 一组为静脉输入化疗药(静脉组) 20 例。腹注组将卡铂 400 mg 用 0.9% 生理盐水 40 ml 稀释后腹腔内注射, 每周 1 次, 4 周为一疗程, 静脉组将卡铂 100mg 加入 0.9% 生理盐水 500 ml 中静脉输入, 连续 5 天为一疗程, 结果腹注组有效率 90.0%, 静脉组有效率 50.0%。

2.2.2.3 氟脲嘧啶、丝裂霉素

5-氟脲嘧啶和丝裂霉素是治疗消化道肿瘤的有效药物, 可用于消化道恶性肿瘤引起的腹水的治疗。5-氟脲嘧啶偏酸, 对腹膜有刺激, 大量使用易造成化学性腹膜炎。丝裂霉素是日本学者研制的新剂型, 该制剂腹腔内注射, 能缓缓释放出有效成分丝裂霉素, 延长药物对肿瘤的作用时间, 腹腔内一次给药治疗癌性腹水, 有效率可达 61.6%^[1]。

腹腔化疗多为单一用药, 也可联合化疗。如两种化疗药物单独应用对癌性腹水均有效, 二者作用机制不同, 无交叉耐药, 联用时二者具有协同作用, 但毒副作用并不增加, 即可联合用药。黄涛^[69]等用大剂量顺铂 80—100mg 加生理盐水 40ml 注入腹腔, 再将 5-FU 500—100mg 注入腹腔联合治疗癌性腹水 35 例, 有效率 65.7%, 未出现明显骨髓抑制和肾脏损害。

此外, 腹腔温热灌注化疗是近年来防止腹腔恶性肿瘤和腹水的一种新方法, 它综合利用了热疗、区域化疗及大量溶液的机械灌洗作用。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^[9]。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^[9]。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^[7], 温热效应还可大大增强肿瘤对某些化疗药的敏感性^[9], 从而增强化疗药的作用。杨光, 刘长安^[70] 对 32 例胃肠肿瘤并癌性腹水患者, 用大量加热的生理盐水灌洗腹腔, 然后以加热的灭菌蒸馏水 1000~1500ml 灌注腹腔并注入化疗药顺铂(DDP) 80mg/m², 对照组 40 例患者单纯用顺铂腹腔化疗, 结果实验组腹水控制缓解率, 1 年、2 年生存率, 一般状况改善缓解率均有提高, 与对照组差异显著($p < 0.01$), 两组毒副反应无显著性差异, 作者认为低渗热灌注腹腔化疗, 治疗胃肠肿瘤癌性腹水是一种高效、安全、简便的新方法, 值得进一步研究和临床推广。山顺林^[71]应用 SR1000 型肿瘤射频热疗机, 对 20 例癌性腹水患者进行射频透热治疗结合腹腔内灌注 DDP 和 5-FU, 先将 NS500ml+5-FU1.0 腹腔灌注后, 再以脐部为中心, 进行腹部射频透热治疗, 总有效率 90.0%。

2.2.2.3 生物免疫调节剂腹腔内灌注

由于恶性肿瘤患者身体虚弱, 经受不住全身化疗甚至局部化疗, 免疫疗法逐渐成为继“手术、放疗、化疗”肿瘤常规三大治疗手段后的“第四疗法”, 给癌性腹水的治疗开辟了一条新途径。临床报导生物免疫调节剂腹腔内灌注治疗癌性腹水, 取得了较好的疗效, 目前已经使用过的免疫制剂有 OK—432、白介素—II、LAK 细胞、肿瘤坏死因子等。下面将近年来生物免疫调节剂在癌性腹水治疗方面的应用作一个简单介绍:

2.2.2.3.1 高聚生

高聚金葡素是一种以金黄色葡萄球菌肠毒素 C 为主要有效成分的抗原生物制剂,可引发机体的免疫应答反应,刺激 T 细胞大量增殖并被激活,产生大量细胞因子,如白介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子等,从而提高肿瘤患者的免疫功能^[77];作为金黄色葡萄球菌代谢产物中的活性物质,高聚生还可以保护和增强骨髓造血功能,改善外周血象,增高白细胞;同时可以减少化疗所引起的胃肠道反应^[109];此外,高聚生具有直接或间接的抗肿瘤作用,但其抗肿瘤作用有待进一步提高^[108];而且其毒副反应较小,因此临床较为多用。

赵小华^[77]对 48 例癌性腹水患者采用持续腹腔引流加高聚金葡素灌注化疗,同期采用传统 5-FU 加顺铂灌注治疗 36 例为对照组,治疗组总有效率 87.5%,对照组总有效率 55.56%。两组总有效率的差别有显著性意义 ($p < 0.01$)。王阿芳^[76]等将 90 例癌性腹水患者分为治疗组和对照组,治疗组腹腔内注射高聚生 5000U/次,对照组腹腔内注射顺铂 60 mg/次及氟脲脱氧核苷 1000mg/次,两组总有效率无差异,但治疗组毒副反应小,能显著改善晚期肿瘤患者生活质量。

2.2.3.2 OK-432 及沙培林

马晶^[72]等用沙培林治疗卵巢癌并癌性腹水患者(青霉素皮试阴性)20 例,其中复发组 15 例,术前组 5 例,全组腹水控制总有效率 85%,其中复发组为 80%,但其不能控制肿瘤生长,患者最后均因腹腔肿瘤生长而死亡。其认为沙培林虽不能最终治愈患者,但可以减轻腹水症状,减少患者痛苦,对于卵巢癌并腹水者有效,即使是经手术或多疗程化疗不能控制者也有较好疗效。其不良反应主要是发热和腹痛,对症处理后即可缓解。

2.2.3.3 白介素-2 和 LAK 细胞

李爱民等^[73]对 54 例均接受白介素 2 (IL-2) 腹腔灌注治疗的恶性非肝癌性腹水患者,治疗前用 ELISA 法测血清 IL-2 水平,将测定值较高的 27 例患者分为 A 组,测定值较低的 27 例患者分为 B 组,均采用 IL-2 的腹腔灌注治疗,结果 A 组有效率 51.9%,B 组有效率 77.8%,两组有显著差异,作者认为癌性腹水患者治疗前血清 IL-2 水平与其治疗疗效相关,原有 IL-2 水平较低者疗效较好。

近期研究表明:白介素-2 与 LAK 细胞联合用药,抗肿瘤疗效明显高于白介素-2 和 LAK 细胞各自单独用药。且二者联合腹腔内给药疗效高于静脉注射给药,静脉注射的 LAK 细胞无法有效进入腹腔,腹腔内高浓度的白介素-2 可诱发明显的 LAK 细胞活性,还可诱导出 IFN- γ 活性,增强了白介素-2 的活性。^[12]

2.2.3.4 肿瘤坏死因子

谢渭芬^[74]等将 64 例癌性腹水患者分为三组:T 组 (TNF) 21 例,用新型重组人肿瘤坏死因子 (γ h-TNF), FM 组 (5-FU, MMC) 18 例,用化疗药 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 和丝裂霉素 (Mitomycin, MMC), TFM 组 (TNF, 5-FU, MMC) 25 例,三种药同时应用,结果有效率分别为 TFM 组 92.3%, T 组 85.7%, FM 组 50.0%, TFM 组和 T 组较 FM 组疗效显著差异, ($p < 0.01$), TFM 组和 T 组差异不显著, ($p > 0.05$), TFM 组和 T 组未见明显副作用,三组产生疗效的平均时间分别为 TFM 组 7.2 天, T 组 11.5 天, FM 组 18.2 天,表明 γ h-TNF 治疗癌性腹水具有疗效高,副作用小等优点, γ h-TNF 和化疗药 FM 合用,可减少 TNF 用量,缩短疗程。

2.2.3.5 胞必佳

李学军、崔生达^[75]以胞必佳 800ug 加入注射用水 20ml 腹腔内注射治疗癌性腹水 26 例, 总有效率 80.8%。作者认为晚期恶性肿瘤患者大量腹水形成后, 体质相对较差, 对全身化疗引起的毒副作用的耐受性更差, 腹腔内应用诺卡氏菌细胞壁骨架(胞必佳)进行局部治疗, 可增强机体的细胞免疫功能, 杀伤肿瘤细胞, 从而减少或消除恶性腹腔积液。其疗效可靠, 毒副反应轻, 值得基层单位使用。

生物免疫调节剂可以单独使用, 也可以与化疗药联合使用, 以达到增效减毒的目的, 其疗效较单用腹腔免疫疗法为佳, 临床得到了广泛应用。常用的方案有丝裂霉素 10mg, 白介素-260 万单位或顺铂 60mg, 白介素-260 万单位等, 临床中根据病情选用^[1]。

癌性腹水药物腹腔内灌注治疗已成为治疗的一种主要方法, 与静脉给药相比, 腹腔给药腹腔内药物浓度明显增高, 具有较好疗效, 而且药物全身吸收较少, 全身毒副反应较小, 许多药物经腹腔内用药可使病情缓解。对于晚期及老年恶性肿瘤患者, 体质虚弱, 免疫力低下, 不能耐受全身化疗, 局部治疗是其缓解症状、延长存活期的主要手段^[2]。

此外, 文献报导还可见到一些其它的腹腔内治疗方法。

2.2.4 其它一些腹腔内治疗方法

杨永珍^[78]等对 50 例癌性腹水患者取麦氏点腹腔内注射多巴胺 20—60mg, 速尿 40—200mg, 连续注射 2—4d, 间歇 2—3d, 重复用药, 不超过 4 周, 显效(腹水完全消失) 29 例占 58%, 有效(腹水减少 50%以上) 12 例占 24%, 微效(腹水减少 25%—50%) 4 例占 8%, 总有效率为 90%。作者认为, 临床用多巴胺速尿治疗顽固性癌性腹水, 均取得较好疗效。其确切机理尚未完全清楚, 二者合用具有协同作用, 可提高腹腔回收能力和肾小球灌注率, 使速尿更好地发挥作用。防止腹水再形成。

隋建超^[79]等用化疗药、多巴胺, 呋塞米联合腹腔灌注治疗癌性腹水 132 例, 总有效率(显效加有效)为 91%, 作者认为对于恶性肿瘤晚期并癌性腹水者全身治疗(化疗), 静脉应用利尿剂的不良反应大, 病人难以承受, 腹腔局部应用化疗药及利尿剂, 可直接杀死腹水中的肿瘤细胞并具有利尿作用, 是治疗癌性腹水的有效方法。

单克隆抗体导向疗法近年来在处理癌性腹水和肿瘤方面得到重视, 有可能使肿瘤的诊断和治疗得到改善。患者手术或化疗后经腹腔镜证实持续存有病灶, 可经腹腔应用 1500ml 生理盐水和 ¹³¹I 标记的特异性单克隆抗体治疗。^[3]

国外有学者对于各种药物治疗无效, 穿刺放液后反复生长的晚期癌症并腹水患者, 行腹腔穿刺, 将腹水短暂贮留后, 用 PVA 滤纸除去包括癌细胞在内的所有细胞成分及细菌, 用 CELA 滤器浓缩后回输本人, 取得一定疗效。^[3]

蔡洪培等^[4]用三氧化二砷注射液腹腔内注射 4—8 mg/次, 2—3 次/周, 治疗胃癌术后腹腔转移癌性腹水患者 1 例, 治疗 6 周后, 复查 B 超, 腹水消失, 治疗期间, 血常规, 心电图, 肝肾功能未见异常改变, 出院后, 患者能够正常生活, 随访两年未见复发。

以上方法具有一定的疗效, 但需要进一步的理论研究和大量临床应用观察。

2.2.5 腹腔内放疗

放射性胶体已应用多年, 有放射性磷(³²P)、锌(⁶⁵Zn)和金(¹⁹⁸Au), 据报道, 最有用的是 ³²P, 其效率高达 58%, ³²P 是一种 β 射线, 半衰期为 14.3 天, 穿透组织最大深度

为 8mm, 机体吸收少量可溶性 ^{32}P 所致的全身性放射是低水平的。锌 (^{62}Zn) 和金 (^{198}Au) 也已应用, 但因其并发症的发生率高, 多用 ^{32}P 代替^[3]。

2.2.6 手术治疗

自 1862 年, Adam Smith 在爱丁堡应用 Holter 分流治疗肝硬化腹水以来, 现代应用最广泛的是 Le Veen 分流术和有泵装置的 Denver 分流术。Le Veen 分流术是通过压力敏感性活瓣控制液体经腹腔到上腔静脉的引流量, 在局麻或全麻下, 经左或右季肋部, 从切开肌肉的切口插入有孔的腹腔引流管, 活瓣装置要放在较下的肋骨上, 而皮下通道到颈部的输出管由颈内静脉插入上腔静脉。分流通常在 10 周内有效, 腹水细胞学检查阴性患者, 有效时间可能长些。纤维蛋白沉积或网膜嵌入常引起引流管的闭塞, 需更换引流管。分流的禁忌症: 分割状腹水、黄疸、感染、血性腹水, 或腹水蛋白含量超过 50g/L^[3]。

其它方法有腹水膀胱内转移或切除一段回肠, 将切除段外翻后穿过上腹壁引流。这两种方法均可导致蛋白丢失及其并发症而未能普遍应用^[3]。

恶性肿瘤阻塞肠淋巴管导致乳糜样腹水, 当腹水中发现有乳糜微粒时即可诊断, 治疗非常困难, 据报道, 有些病例经分流后缓解^[3]。

总之, 癌性腹水的治疗比较困难, 目前的治疗方法文献报道较多, 多数取得了较好的疗效, 但仍具有一定的有限性, 所以仍须寻找更有效更可靠的治疗方法。两千多年的中医药医疗实践证明: 中医药在肿瘤的治疗方面, 尤其是在中晚期肿瘤的姑息治疗方面, 具有较好的疗效。虽然其在肿瘤瘤体的缩小方面不如西药, 但在提高生活质量, 延长生存期方面发挥了其独特的作用。随着中医药进程的推进, 中医药在癌性腹水治疗中的应用有着广泛的前景, 值得进一步的探索与开发。

综述二

五皮饮的研究概况

1 古代论述

《麻科活人全书》卷一载有五皮饮,组方大腹皮、茯苓皮、陈皮、五加皮、生姜皮,功能理气健脾、利水消肿,主治全身浮肿,肢体沉重,或酸楚疼痛,小便不利,舌淡苔白腻,脉沉弦者。《太平惠民和剂局方》卷三载五皮散为五加皮、地骨皮、生姜皮、大腹皮、茯苓皮,各等分,为粗末,每服三钱,水一盞半,煎至八分,去滓,稍热服之,不拘时候,忌生冷油腻、坚硬等物。功能利水消肿,祛风胜湿,主治脾失健运,风湿相搏所致头面浮肿,四肢肿满,心腹膨胀,上气促急,饮食欠佳,小便不利等。《中藏经》之五皮散,组方桑白皮、大腹皮、生姜皮、陈皮、茯苓皮各等分,为粗末,每服三钱,水一盞半,煎至八分,去滓,不计时候温服,忌生冷油腻硬物。功能理气健脾、利水消肿,“治男子妇人脾胃停滞,头面四肢浮肿,心腹胀满,上气促急,胸膈烦闷,痰涎上壅,饮食不下……状如水病,先服此药,能疏理脾气,消退虚肿。切不可乱服泻水等药,以致脾元虚损,所患愈甚。此药平良无毒,多服无妨”。

由以上可以看出,历代五皮散组方的差别主要在于桑白皮,五加皮,地骨皮三味药。桑白皮,甘寒,归肺脾经,能够泻肺平喘,利水消肿;五加皮,辛苦温,归肝肾经,功能祛风湿、补肝肾、强筋骨,主治风湿痹痛,小便不利之症;地骨皮,甘寒,归于肺肾经,其凉血除蒸,泻肺降火,用于阴虚潮热、骨蒸盗汗、肺热咳嗽、咳血、衄血、内热消渴等症,而脾胃虚寒者慎用。结合临床,脾虚气滞型癌性腹水患者,主要是肺脾肾亏虚,三焦气机不利所致,故选用《中藏经》之五皮散,《三因极一病症方论》卷十四又称本方为五皮饮。方中皆用皮者,以皮能入皮,并能利水也。由于本方善行皮间之水,且药性平和,故为治疗皮水的主方,任应秋在《病机临证分析》中更称本方为“消水肿之通剂”,书中指出“水肿之来,肺脾肾也,桑白、大腹消肺水,陈皮、生姜消脾水,茯苓消肾水,而五药皆以气胜,气行则水行也”。《医方集解》中指出:本方“治水病肿满,上气喘急,或腰以下肿”,认为“脾虚不能制水,故传化失常,肾水泛滥,反渍脾土,壅塞经络,散溢皮肤。”《医方论》云:“此亦水邪客于皮肤而设,以其病不在上,故不用发汗逐水之法,但利小便也”。水邪之为患,关于肺脾肾三脏,脾虚不能运化水湿,肺气失其宣降,肾脏失其主宰,故治疗重在治脾,亦应兼顾肺肾,临证权衡轻重,配伍施治。此方具有消肿利水之功效,其组方在健脾祛湿的前提下,兼顾肺肾,体现了行气与利水同用的特点。本方“一面健运脾土,以防水邪之泛滥;一面疏通水道,使水有去路,”“体现了输脾与利水同用的配方法度”(《医方发挥》)。

2 现代研究及应用

本方功能健脾益气、行气利水,通调三焦水道,用于头面四肢水肿,腹部胀满,小便不利,妊娠水肿等。现代研究其药理作用主要是利尿作用^[21]。

方中大腹皮辛,微温,宽中下气,行水消肿。体外实验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^[19]。茯苓甘、淡、平,利水渗湿,健脾补中,宁心安神。近用于脾虚湿盛,运化失司的消化道肿瘤^[19],现代药理研究:茯苓具有较好的利尿作用,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^[21]。

桑白皮甘寒无毒,泻肺平喘,利水消肿。现代药理研究,其煎剂既能利尿,又可降血压,尤适用于肾性水肿兼有高血压者。生姜皮,辛温,辛散水气。陈皮,辛、苦、温,理气和中,燥湿化痰,能和胃气而化湿浊。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,有助于营养物质的吸收,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作用^[21],借以利于水湿的排泄,纵观全方,具有利尿、调理脾胃的作用。

近年来,文献报道,五皮饮主要用于治疗以下疾病:

2.1 肝硬化腹水

肝硬化腹水,治疗十分棘手,五皮饮具有较强的利尿消肿作用,临床按照中医辨证随证加减,可用于肝硬化腹水的治疗。于俊生^[22]等将病人按中医辨证原则分为三种类型:阳实夹热型、阴虚夹热型和肝肾两亏型,用五皮饮化裁治疗肝硬化腹水 50 例,基本上达到了治愈和好转的疗效,随访 1—2 年未复发。作者认为顽固性腹水可以配合中药利尿剂,静注白蛋白等治疗,疗效显著。

顾小维等^[23]用五子五皮饮(五皮饮加车前子、葶苈子、莱菔子、苏子、附子)加减治疗肝硬化腹水 15 例,亦取得满意疗效。

邓伟杰等^[20]认为,肝硬化腹水,腹水量多,若伴有二便不通,极易恶化,甚则危及生命,因此,通利二便,首当其冲,其用大承气汤通腑泻热,五皮饮利水化湿,重症患者体质较弱,用峻下之剂,应中病即止,以防损伤正气。邓氏用该法治疗 2 例肝硬化腹水伴阳明腑实,二便不通患者,取得较好疗效。

王志新等^[24]用五苓五皮饮(五皮饮合茯苓、猪苓、泽泻、桂枝、白术)健脾祛湿,行气利水辨证治疗脾虚水停型肝硬化腹水,取得较好疗效。王氏认为西药利尿剂作用强而迅速,但不持久,易引起电解质紊乱,中药扶正固本,健脾祛湿,活血利水,作用温和持久,疗效稳定,副反应小,中西医结合,取长补短,在中医辨证论治的基础上,对顽固性腹水,适当配合西药利尿剂,补充白蛋白,鲜血等支持疗法,会提高肝硬化腹水的治疗效果。

潘博等^[25]将 60 例乙型肝炎后肝硬化腹水患者随机分为治疗组(30 例)和对照组(30 例),分别给予加味四君五皮饮配合西医常规治疗和单纯西医常规治疗,治疗 3 个月,观察两组治疗前后症状和体征、肝功能指标、肝纤维化血清学指标和 B 超结果的变化。结果两组总疗效比较治疗组优于对照组($p < 0.05$);两组腹水消退情况比较(≥ 3 次),治疗组优于对照组($p < 0.01$);治疗后两组 ALT 均明显下降,但治疗组优于对照组($p < 0.01$);治疗组对降低 TBIL、HA、LN、PIIIP、CIV,升高 ALB 的疗效显著,而对照组无明显改善($p < 0.01$)。潘氏认为加味四君五皮饮配合西医常规治疗在治疗顽固性乙型肝炎后肝硬化腹水、改善肝功能和降低纤维化指标等方面均有着较好的疗效。

张宗荣^[26]等应用自拟五皮饮加味结合西药保肝利尿药治疗肝硬化腹水 40 例,取得满意疗效。张氏用五皮饮加厚朴、枳实、槟榔片健脾理气,行气以消水,气行水自消;加山药、焦三仙健脾消食,使脾胃得健,水湿得运,助水运行;用丹参、水蛭活血化瘀,使血瘀得除,水道得通。诸药合用使三焦通畅,水道通调,气行血畅,水邪自去。张氏提出由于本方量大力峻,应注意扶正,可根据实验室检查有低蛋白血症者,静脉补充血

浆、白蛋白。同时以西药利尿剂辅助治疗,既能增强利尿效果又能减少利尿剂的使用量,从而降低了因应用大剂量利尿剂利尿所致的不良反应,旨在为众多的肝硬化腹水患者提供一个有效的可行方案。

2.2 肾病综合征

赵丽敏^[5]用中西医结合的方法,中医辨证施治,对于水肿初起者,用越婢加术汤合五皮饮。方中五皮饮化湿利水,麻黄宣散肺气,发汗解表,以祛在表之水气;生石膏解肌清热;白术、甘草、生姜、大枣健脾化湿,有崇土制水之意,诸药合用共奏宣肺利水之功效。水肿消退,蛋白转阴后,用参芪鲤鱼汤煎服,扶助正气。若肾阳虚者,症见全身水肿,面色苍白,腰腿酸软,舌质淡胖,苔白,脉沉细无力,宜温肾助阳,化气行水,用济生肾气汤加减,善补阳者,必以阴中求阳,则生化无穷,故用六味地黄丸以滋阴补肾,肉桂、附子温补肾阳,两相配合,则能补水中之火,温肾中之阳。同时西药配合强的松片,辅助药物潘生丁,维生素C,适当补充钙、钾制剂。赵氏采用该方法治疗肾病综合征36例,疗效满意,36例中治愈30例,好转5例,无效1例,有效率97.22%。

胡艳^[30]用麻黄连翘赤小豆汤合五皮饮(基本方药为麻黄 1~3g(或浮萍 9g),连翘 9g,赤小豆 30g,姜皮 9g,大腹皮 9g,陈皮 9g,桑白皮 12g,茯苓皮 15g),同时配用西药激素治疗小儿肾病综合征水肿30例,显效:6例占20%,有效:19例占63.3%。临床显示:麻黄连翘赤小豆汤合五皮饮具有较好的利尿效果,同时对尿蛋白的减少及实验室其它指标的改善也有促进作用。胡氏认为中医的利水消肿之药,大多都兼有行气活血之功。如麻黄辛温发散,可走经络,通畅荣卫;连翘为解毒之药,可散诸经血结气聚;赤小豆可和血理气;五皮饮更是行滞气、通血脉而贯输津液。但中药利尿剂的现代药理、药效及作用机制还需进一步研究。

2.3 水肿

王洪^[28]采用中医利水渗湿法,方用五皮饮化裁,治疗特发性水肿70例,取得较满意疗效,总有效率95.7%。

刘玉泉^[29]自拟具有补脾益肾,利湿消肿功能的淫麻五皮饮(五皮饮合淫羊藿、麻黄)治疗功能性水肿50例,治愈占70%,显效占20%。

2.4 其它应用

五皮饮除了上述应用,文献报道其亦用于一些其它疾病的治疗,如丁敬远^[31]等苓桂术甘汤合五皮饮治疗皮肤病硬皮病、结节性红斑、毛发红糠疹验案3则,取得较好疗效。但这只是个案报道,缺乏大量临床验证。丁氏也认为苓桂术甘汤合五皮饮用治水湿为患,但并不等于适用于所有皮肤病。

附录:加味五皮饮方主要成分的相关药理研究现状

陈皮

1 对消化系统作用:

(1)对胃肠平滑肌的作用:陈皮水溶性成分可抑制十二指肠平滑肌收缩,除药后恢复正常,还可使麻醉犬的肠平滑肌出现松弛反应^[32]。陈皮煎剂对小鼠、兔离体小肠有抑制作用,对麻醉兔胃肠、麻醉兔小肠及不麻醉兔的胃运动也有抑制作用,抑制作用比肾上

腺素弱但较持久^[33, 34]。离体兔肠实验中, 陈皮等多种理气药均有对抗乙酰胆碱作用, 反之, 陈皮抑制胃肠运动的作用也可被乙酰胆碱对抗, 如先用阿托品可使肠管紧张性降低, 陈皮能使之进一步舒张^[35]。

(2) 抗胃溃疡作用: 给实验性胃溃疡模型的大鼠每日注射甲基陈皮甙 100 或 500mg/kg, 给药 6 天, 能明显抑制溃疡, 并能抗胃液分泌, 合并应用维生素 C 或 K₄ 时作用增强。但增加至 100—500mg/kg, 口服 3 天, 却无效, 如合并应用维生素 C 或 K₄ 则有一定疗效^[37]。

2 保肝利胆作用: 陈皮的甲醇提取物对 α -萘基异硫氰酸酯引起的大鼠肝损害有保护作用。抑制 α -萘基异硫氰酸酯引起的血清胆红素增高, 抑制肝内酶的释放。^[38] 甲基陈皮甙能增加麻醉大鼠的胆汁及胆汁内固体物质的排泄量, 维生素 C 或 K₄ 可增强利胆作用。柠檬烯对于胆固醇结石有理想的溶石作用^[39]。

3 其它作用: 陈皮具有祛痰、平喘及抗炎作用; 对心血管系统也有一定作用。

桑白皮

1 利尿作用: 桑白皮煎剂, 2g/kg 灌胃, 家兔 6 小时尿量有较显著的增加, 7—24 小时恢复正常^[19]。

2 降血压作用: 桑树根及根皮均有降压作用, 醚、水、温甲醇均有降压作用, 桑白皮中含有乙酰胆碱样物质^[40]。

3 其它作用: 桑白皮提取物对小鼠有镇静作用^[47] 提取物对离体肠和子宫具有兴奋作用^[41, 42]。

生姜皮

1 发汗作用: 姜油能促进周围血液循环而解表^[43]。

2 对消化系统作用: 止吐作用, 用于妊娠呕吐及恶性肿瘤化疗引起的呕吐^[21]。

3 保肝利胆作用, 具有姜酚、姜烯酚、生姜油可抑制大鼠、小鼠实验性肝损害,

6-姜酚, 10-姜酚具有明显的利胆作用^[44]。

4 其它: 抗菌消炎作用及中枢神经抑制作用。

大腹皮

本品煎剂能使兔离体肠管紧张性升高, 收缩幅度减少, 其作用可被阿托品所拮抗。^[45]

茯苓皮

1 利尿作用: 茯苓醇浸剂对大鼠、家兔有明显的利尿作用, 治疗水肿、小便不利等。

2 对消化系统的作用: 对兔离体肠管有直接松弛作用^[49], 对四氯化碳所致的肝损伤具有保护作用。

3 对免疫功能的影响: 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^[48]。

4 抗肿瘤作用: 实验研究表明, 将茯苓聚糖改造为茯苓次聚糖后, 对小鼠肉瘤的抑制率可达 96.88%^[47]。

党参

1 对免疫系统作用: 党参多糖对单核-巨噬细胞系统有促进非特异性免疫作用^[99], 并能增强自然杀伤细胞 (NK) 的活性^[52]。党参对细胞免疫和抗体生成的作用与机体的免

免疫功能状态、所用剂量有关,对免疫有促进作用,低浓度时呈促进作用,高浓度时呈抑制作用^[53-54]。党参多糖对体液免疫有较强促进作用,并在小剂量给药时对细胞免疫有促进作用。

2 抗肿瘤作用:党参总皂甙、党参多糖都能有效地降低环磷酰胺诱发的微核率。

3 对消化系统作用:党参煎液能使狗在体小肠明显增加其血流量及耗氧量并增加离体小肠粘膜耗氧量^[55]。党参(30g/kg、40g/kg)使正常小鼠胃内残留率增多,对阿托品造成的胃排空延缓具有明显的拮抗作用。对胃复安所致的胃排空亢进无明显影响^[56]。党参可以调节结肠平滑肌的收缩活动^[57],并且可以促进小肠的推进运动^[58]。党参具有调整肠道菌群失调的作用^[52]。

4 对血液及造血系统的作用:党参可提高受环磷酰胺小鼠的骨髓造血机能,使其白细胞和红细胞数值上升;使骨髓嗜多染红细胞(PCE)微核率(MNR)下降^[50]。党参多糖对溶血性血虚模型小鼠,能显著升高外周血Hb,并能促进⁶⁰Co- γ 射线照射后小鼠内源性脾结节生成,但对骨髓细胞DNA合成的促进作用不显著^[51]。

5 抗疲劳作用:党参水提浸膏溶液和党参多糖溶液,能明显延长小鼠常压耐缺氧时间和小鼠游泳时间,明显提高小鼠脑缺血性缺氧存活时间,可使处于应激状态下的机体体力增强,耐疲劳能力增强,耗氧降低,对机体重要器官起保护作用^[60]。

6 其他作用:祛痰,止咳,平喘,保护肺泡上皮作用^[100];延缓衰老作用;对心脑血管保护作用^[59]。

黄芪

1 对免疫系统作用:对体液免疫功能的影响:研究发现以13.75~27.5g/kg的黄芪加合剂可使荷瘤小鼠低下的IgM,血清中的IgG含量恢复接近正常水平,可使荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞产生TNF,还能使荷瘤小鼠低下的血常规指标接近正常水平^[93]。10~25g/kg黄芪煎液可增强正常小鼠和泼尼松小鼠网状内皮系统吞噬功能,增加环磷酰胺小鼠血清溶血素抗体生成能力。黄芪多糖(APS)可使小鼠胸腺和脾内T细胞数增加,而IgG的产生更需T细胞参与,给小鼠口服黄芪液,对免疫反应早期阶段的脾脏抗原结合细胞(包括T细胞、B细胞的前体细胞)有促进作用,以绵羊红细胞免疫后的小鼠IgG抗体产生增加,脾溶血空斑数增加或呈调节作用,此调节作用与脾脏中的CAMP, CAMP/CGMP的变化量逆相相关,与CGMP正向相关^[94];同时,黄芪能促进NK细胞活性参与机体免疫^[95];此外,黄芪能促进细胞免疫功能^[96];黄芪具有双向免疫调节作用,它不仅可使机体从免疫功能低下的状况中恢复,而且可使处于免疫亢进状态的机体恢复正常^[96]。

2 抗肿瘤作用:大量的实验研究表明黄芪具有一定的抗癌作用。黄芪有对抗毒素B1诱发癌变的作用^[61],可增强环磷酰胺(CTX)的抗癌活性,并促进因CTX所致机体造血功能损伤的恢复^[62]。目前认为黄芪的抗癌作用并非药物直接杀灭癌细胞,而是通过对机体的免疫调节,诱导淋巴细胞产生IL-2和IFN,直接或间接参与细胞因子网络和免疫系统的调控,从而杀灭癌细胞或诱导某些肿瘤细胞凋亡。黄芪富含有多种微量元素,其中硒能抑制癌细胞的氧化磷酸化作用,刺激免疫球蛋白及抗体的产生,增强和激活超氧化物歧化酶(SOD)的活性^[63]。黄芪总黄酮(TFA)可降解细胞脂质过氧化物生成,阻断自由基的链式反应,防止细胞损伤和致突变作用,从而在生化反应环节发挥防癌、抗癌的作用。

3 对消化系统作用: 膜荚黄芪煎剂还使犬小肠血流量增加, 平滑肌张力增强, 蠕动增强, 可促进小肠消化功能^[101]。

4 对血液与造血系统的影响: 小鼠灌服膜荚黄芪煎剂, 对失血性贫血和乙酰苯肼所致溶血性贫血以及环磷酰胺所致白细胞和血小板减少均有促进恢复作用^[97]。对环磷酰胺(CTX)所致小鼠造血功能损伤, 灌服黄芪煎剂可使骨髓造血干细胞和粒单系造血祖细胞(CFU-GM)集落数显著增加^[98]。

5 保肝作用: 黄芪可对抗四氯化碳、醋氨酚和无水乙醇引起的转氨酶升高^[99]。黄芪总黄酮对失血性休克再灌注肝损伤也有保护作用^[100]。

6 其它作用: 延缓衰老作用; 对心脑血管保护作用等。

白术

1 利尿作用: 研究证实白术可呈现显著和持续的利尿作用, 其有效成分为 β -桉叶油醇, 能很强烈地抑制(Na^+ , K^+)ATP酶的磷酸化反应(即 $\text{Na} \cdot \text{E}_1 \cdot \text{Na} \cdot \text{E}_1\text{P}$)。

2 免疫调节作用: 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。使TH细胞明显增加, 提高TH/Ts比值, 纠正T细胞亚群分布紊乱状态, 可使低下的IL-2水平显著提高, 并能增加T淋巴细胞表面IL-2R的表达。可能是白术免疫增强, 免疫调节作用的重要机制之一^[105]。对白术进行Lpo和SOD含量测定, 探讨其抗氧化作用的机制。通过对小鼠实验表明, 白术不仅具有免疫调节作用, 而且具有明显的抗氧化作用, 降低Lpo的含量, 能避免有害物质对组织细胞结构和功能的破坏作用, 另外也提高SOD活性趋势, 增强机体对自由基的清除能力, 减少自由基对机体的损伤^[106]。研究了白术多糖PAM体内和体外对小鼠脾淋巴细胞的调节作用。结果表明PAM在一定的浓度范围内能单独激活或协同ConA/PHA促进正常小鼠淋巴细胞转化, 并能明显提高IL-2分泌的水平。PAM对氢化可的松造成的免疫抑制小鼠淋巴细胞的增殖功能有恢复作用。同时还发现PAM对淋巴细胞的调节与 β -肾上腺素受体激动剂异丙肾上腺素相关^[107]。

3 抗肿瘤作用: 白术有降低瘤细胞的增值率, 减低瘤组织的侵袭性, 提高机体抗肿瘤反应能力及对瘤细胞的细胞毒作用^[102]。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^[103]。黄芪和白术对感染白色念珠菌的荷瘤鼠作用的实验表明, 白色念珠菌感染可明显加速肿瘤生长, 而黄芪和白术的水提取物可显著抑制肿瘤的生长(抑制率77.1%)。通过红细胞免疫学检测提示, 白色念珠菌感染使机体产生免疫抑制, 也具有一定的促癌生长作用。应用免疫增强剂黄芪和白术有一定的抗肿瘤和抗白色念珠菌感染的作用^[104]。

4 对消化系统作用: 白术煎剂有明显促进小鼠胃排空及小肠推进功能作用^[16]。大剂量白术水煎剂能促进小鼠的胃肠推进运动。这种效应主要通过胆碱能受体介导, 并与 α 受体有关, 与 β 受体关系不大。依次制备不同浓度的白术水煎剂, 较小剂量的对离体豚鼠回肠平滑肌收缩有较轻度抑制效应, 较大剂量则能加强豚鼠回肠平滑肌的收缩, 并呈量效反应关系。从白术分离出6个结晶, 其中3个鉴定为杜松脑、苍术内酯和羟基白术内酯。药理实验证明, 白术挥发油抑制肠管的自发运动及拮抗BaCl₂的作用较强, 拮抗ACh

的作用稍弱。杜松脑拮抗 ACh 的作用较强,抑制肠管自发运动及拮抗 BaCl₂ 的作用相对较弱。

5 保肝作用:白术煎剂口服对小鼠因四氯化碳引起的肝损伤有保护作用,可减少肝细胞的变性坏死,促进肝细胞的生长,使升高的丙氨酸转氨酶下降,防止肝糖原的减少,促进脱氧核糖核酸的恢复^[27]。白术乙烷提取物和甲烷提取物口服,能明显抑制四氯化碳引起的小鼠血清 AST、ALT 和乳酸脱氢酶(LDH)的上升。

6 其他作用:延缓衰老、降血糖、抗凝、抗菌等药理作用。

第二部分

临床研究

前言

癌性腹水, 又称恶性腹腔积液, 是指恶性肿瘤累及腹膜引起的腹水, 占腹水的 30% 左右, 癌性腹水多见于消化系统肿瘤, 以肝癌和胃癌最为常见, 其中肝癌约占 82%, 胃癌约占 16%, 女性多见于卵巢癌, 据统计, 1/3 以上的卵巢癌同时合并腹水, 其它如恶性淋巴瘤、间皮瘤、子宫癌、乳腺癌也可引起癌性腹水^[1]。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。癌性腹水的出现, 常常标志着疾病已进入中晚期, 伴随着局部或全身扩散。腹水的出现严重影响了患者的生活质量, 患者出现腹胀、腹痛、食欲下降、甚则无法进食, 憋气, 呼吸困难等症状。患者状况比较差, 如得不到及时有效的治疗, 病情常在短期内迅速恶化, 出现恶液质, 全身衰竭, 甚至死亡。因此, 对于癌性腹水的积极有效的治疗对于提高患者生活质量和延长生存期十分必要。

癌性腹水病情一般比较顽固, 其腹水量大, 生长快, 病情反复。目前没有特效的治疗方法和药物, 预后较差, 一般中位生存期大约仅为数周至数月, 1 年生存治疗率低于 10%^[2]。目前常用的现代医学治疗方法包括全身治疗和局部治疗, 全身治疗包括全身化疗和支持治疗; 局部治疗包括腹腔穿刺、腹腔化疗、腹腔内注射同位素或生物反应调节剂、腹腔放疗、手术治疗等。治疗目的主要是控制腹水, 缓解症状, 同时治疗原发肿瘤病灶。近些年关于癌性腹水治疗的文献报道较多, 大家尝试了很多方法, 多数取得了一定的成功, 但成功仍具有一定的局限性: 穿刺放液虽可一时缓解症状, 但腹水常在短期内再次迅速积聚生成; 全身、局部放化疗, 腹腔内灌注药物等治疗虽可在一定程度上缓解病情, 但由于所用药物多为细胞毒药物或生物制剂, 常常引起一定的毒副反应, 而癌性腹水患者一般体质虚弱, 难以承受; 癌性腹水患者常伴有排尿困难, 少尿或无尿, 反复使用利尿剂, 常产生抗药性, 使常规利尿难以奏效, 而且容易引起电解质紊乱, 因此仍须寻找更有效更可靠的治疗方法。

随着肿瘤临床研究的深入, 越来越多的肿瘤领域学者逐渐达成共识: 肿瘤患者的生存期和缓解率不一定成正比, 而常和缓解或稳定的时间相关^[1]。在肿瘤的治疗过程中, 不仅要针对肿瘤进行治疗, 同时应努力提高患者的生活质量, 尽可能延长其生存期。现代医学对于恶性肿瘤的治疗缓解率较高, 但其使用的药物多为细胞毒药物或生物制剂, 毒副作用较大, 患者常常难以承受。两千多年的中医医疗实践证明: 中医药在肿瘤的治疗方面, 尤其是在中晚期肿瘤的姑息治疗方面, 具有较好的疗效。虽然其在肿瘤瘤体的缩小方面不如西药, 但在提高生活质量, 延长生存期方面发挥了其独特的作用: 对于放化疗具有增效减毒并提高其远期疗效的作用; 可减轻西药耐受性, 提高其疗效; 对于不适合放化疗的患者, 可以改善症状, 提高生活质量, 使部分患者长期带瘤生存。

恶性肿瘤到了中晚期出现癌性腹水, 完全根治已不太可能, “缓解症状, 提高生活质量, 延长生存期” 显得尤为重要, 现代医学对于癌性腹水的治疗缓解率较高, 但其远期疗效不佳, 因此, 探索癌性腹水的中医药治疗十分必要。

癌性腹水并没有明确的中医病名与之相对应, 可散见于有关“水肿”和“积聚”

的论述中,近代关于癌性腹水中医药治疗的专门论述和文献报导也比较少。东方医院肿瘤科根据中医理论结合临床,认为癌性腹水患者常表现出虚实夹杂之证,脾虚气滞是癌性腹水形成的病机关键所在。恶性肿瘤患者由于肿瘤阻滞气机,气机不畅,水液运行受阻;同时肿瘤患者中晚期,脾气亏虚,气虚无力推动水液运行,致使水液停聚而成腹水,腹水形成后又再次阻滞气机,如此形成恶性循环;此外,脾气亏虚,气血生化无源,患者营养状况较差,也与腹水的形成有关,这与西医所说的营养不良性腹水有吻合之处。治疗上采用加味五皮饮方治疗脾虚气滞型癌性腹水,取得较好的疗效。

加味五皮饮方组方为桑白皮 15g,大腹皮 15g,生姜皮 15g,陈皮 15g,茯苓皮 15g,党参 12g,白术 12g,生黄芪 12g。方中五皮饮源自《中藏经》之五皮散(桑白皮、大腹皮、生姜皮、陈皮、茯苓皮),《三因极一病症方论》卷十四又称本方为五皮饮。方中皆用皮者,以皮能入皮,并能利水也。任应秋在《病机临证分析》中更称本方为“消水肿之通剂”,五皮饮五药共用,以行气利水,加党参、白术、生黄芪以健脾益气,气行则水行,共奏健脾益气,行气利水之功效。近年来文献报道,五皮饮主要用于治疗肝硬化腹水、肾病综合征、水肿等疾患,关于其治疗癌性腹水的报道还未曾见到。北京中医药大学东方医院肿瘤科,在临床中用加味五皮饮方治疗脾虚气滞型癌性腹水,取得较好的疗效。本研究用加味五皮饮方治疗中晚期癌性腹水患者,观察其疗效,旨在对晚期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临床研究依据。

临床资料

1 研究对象

1.1 病例来源

全部病例来自北京中医药大学东方医院肿瘤科 2004 年 8 月至 2006 年 3 月住院患者共 58 例,随机分为单纯西医治疗组 30 例和中西医结合治疗组 28 例。

1.2 病例纳入标准

具备下列条件者均为纳入病例:

- (1) 符合癌性腹水诊断标准;
- (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) 符合中医脾虚气滞型诊断标准;
- (6) 非原发性肝癌引起的癌性腹水患者。

1.3 病例排除标准

有下列情况者均为排除病例:

- (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) 不能按规定用药及资料不全者;
- (7) 原发性肝癌引起的癌性腹水患者。

1.4 一般资料

1.4.1 年龄：治疗组和对照组年龄见表 1

表 1 治疗组和对照组年龄

组别	例数	Min~Max	均值	标准差	P 值
治疗组	28	40~76	60.82	10.39	0.611
对照组	30	40~77	59.40	10.75	

从表 1 可以看出，两组患者年龄比较，经 t 检验，无显著差异 (P>0.05)，具有可比性。

1.4.2 性别：治疗组和对照组性别见表 2

表 2 治疗组和对照组性别

组别	例数	男	女	X ² 值	P 值
治疗组	28	11	17	3.354	0.067
对照组	30	19	11		

从表 2 可以看出，两组患者性别比较，经 X² 检验，无显著差异 (P>0.05)，具有可比性。

1.4.3 原发肿瘤分类及临床分期：治疗组和对照组原发肿瘤分类见表 3-1

表 3-1 治疗组和对照组原发肿瘤分类

组别	治疗组	对照组	X ²	P 值
胃癌	10 (35.71%)	12 (40.00%)	1.113	0.737
大肠癌	7 (25.00%)	9 (30.00%)	0.181	0.670
卵巢癌	7 (25.00%)	6 (20.00%)	0.208	0.648
其它	4 (14.29%)	3 (10.00%)		0.701

治疗组和对照组原发肿瘤分期见表 3-2

表 3-2 治疗组和对照组原发肿瘤分期

组别	例数	III期	IV期	X ²	P 值
治疗组	28	18	10	0.215	0.643
对照组	30	21	9		

从表 3-1 和表 3-2 可以看出，两组患者原发肿瘤分类及分期，经 X² 检验，无显著差异 (P>0.05)，具有可比性。

1.4.5 卡氏评分：治疗组和对照组治疗前卡氏评分见表 4

表 4 治疗组和对照组治疗前卡氏评分

组别	例数	Min~Max	均值	标准差	P 值
治疗组	28	30~50	42.67	7.73	0.889
对照组	30	30~50	43.33	6.81	

从表 4 可以看出,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。

1.4.6 中医证候积分: 治疗组和对照组治疗前中医证候积分见表 5

表 5 治疗组和对照组治疗前中医证候积分

组别	例数	Min~Max	均值	标准差	P 值
治疗组	28	11~16	13.46	1.17	0.127
对照组	30	10~15	13.00	1.11	

从表 5 可以看出,两组患者治疗前中医证候积分比较,经 t 检验,无显著差异(P>0.05),具有可比性。

2 诊疗标准:

2.1 癌性腹水的诊断标准

2.1.1 癌性腹水西医诊断标准: 参照全国腹水学术研讨会制定的《良癌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) 已确诊的恶性肿瘤病人出现腹水,腹水中癌细胞阳性。
- (2) 已确诊的恶性肿瘤病人出现腹水,细胞学阴性,排除心、肝、肾脏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,有助于癌性腹水的诊断。

符合 (1) + (2) + (3) 或 (1) + (3) 或 (2) + (3) 者,均可诊断。

2.1.2 癌性腹水定量诊断标准: 本文参照 Millar 方案^[17]加以改进,腹水根据腹部 B 超测定的液性暗区分为 3 个数量级: 全腹腔、肝脏周围均有液体为大量;腹腔和盆腔内有积液(上腹腔无积液)为中量;单纯盆腔内并限于膀胱后壁及其周围有积液,其液性暗区≤5cm 为小量。

2.2 中医脾虚气滞证候诊断标准及中医症状分级量化标准: 本文参照《中药新药临床研究指导原则》^[18]中“中药新药治疗脾气虚证的临床研究指导原则”和《中医内科学》^[16]中“臌胀”的“气滞湿阻”型及“水肿”的“水湿浸渍”型的相关内容,同时结合临床,拟订本研究中“脾虚气滞”证候诊断标准如下:

主症: 腹胀满,食少纳呆,大便异常(或溏便、稀便,或便秘),体倦乏力,舌质淡,舌体胖或有齿痕,苔白腻或白滑。

次症: 神疲懒言,精神差,腹痛,恶心呕吐,喘促气短,面色萎黄,水肿,小便

短少，脉濡缓或细缓。

主症 3 项（腹胀满必备）；或主症 2 项（腹胀满必备），加次症 2 项，即可诊断。

参照《中药新药临床研究指导原则》^[18]中症状分级量化标准，本研究中脾虚气滞型癌性腹水中医症状分级量化标准如下：见表 6

表 6 中医症状分级量化标准

症状	无 0	轻（1）	中（2）	重（3）
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
腹水	无	单纯盆腔内并限于膀胱后壁及其周围有积液，其液性暗区≤5cm	腹腔和盆腔内有积液（上腹腔无积液）	全腹腔、肝脏周围均有液体
食少纳呆	无	食欲较差，食量减少低于 1/3	食欲不佳，食量减少 1/3—1/2	终日不欲进食，食量较病前减少 1/2 以上
大便异常	无	软便或稍烂成堆不成形 2—3 次/日，或便秘 2 日	溏便 4—5 次/日，或稀便 1—2 次/日，或便秘 3—4 日	稀便 3 次/日以上，或便秘 5 日以上（包括 5 日）
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
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
精神差	无	精神不振	精神疲倦，勉强坚持日常活动	精神萎靡不振，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
恶心呕吐	无	偶有恶心	常有恶心，偶有欲吐	频频恶心，有时欲呕甚或呕吐
喘促气短	无	劳累后气促	动则气促，不影响正常生活	安静时即气短，影响正常生活
面色萎黄	无	面色黄而少泽	面色萎黄少泽	面色枯黄不泽
水肿	无	面目或四肢稍水肿	面目四肢水肿	全身明显水肿
小便短少	无	偏少，尿量较少，为常时十之六七，成人昼夜在 600—1000ml 之间	尿量明显减少，为常时十之三五，成人昼夜在 200—600ml 之间	尿量极少，为常时十之一二，成人昼夜在 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。

2.3 生活质量评分（Karnofsky 评分）标准：见表 7

表 7 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

2.3 疗效评定标准

2.3.1 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^[76]，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： $ER=CR+PR$

2.3.2 中医证候疗效判定标准：本文参照《中药新药临床研究指导原则》^[18]，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（尼莫地平法）： $[(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分})/\text{治疗前积分}] \times 100\%$

3 研究方法

3.1 治疗方法

单纯西医治疗组患者，根据 B 超定位选择穿刺点，行腹腔穿刺置管引流术，尽可能抽尽腹水后，以高聚生 20ml，生理盐水 100ml，地塞米松 5mg，腹腔内注射，嘱患者轻轻翻转体位，使药物在腹腔内均匀分布，每周 1 次，共 2 次。

中西医结合治疗组患者，（腹腔内化疗方法同单纯西医治疗组），同时用加减五皮饮方内服，每日一剂，浓煎，分两次服用，连用两周。

加味五皮饮方：桑白皮 15g，大腹皮 15g，生姜皮 15g，陈皮 15g，茯苓皮 15g，党参 12g，白术 12g，生黄芪 12g。

3.2 临床观察指标及观察记录方法

3.2.1 两组腹水疗效：对两组患者治疗前及治疗后的第 1、3、7、14 天的腹围，B 超测定腹水最大液平直径厘米数进行观察记录。

3.2.2 两组患者经治疗后抽腹水次数比较。

3.2.3 两组患者经治疗后使用利尿剂次数比较。

3.2.4 两组患者中医证候变化情况：收集两组患者治疗后的第 1、3、7、14 天的中医证候，并记录其中医证候积分。

3.2.5 两组患者治疗前后生活质量情况（Karnofsky 评分）比较：对两组患者治疗后的第 1、3、7、14 天的生活质量情况（Karnofsky 评分）进行观察记录，评分增加 ≥ 10 分记录为“增加”，减少 ≥ 10 分记录为“下降”，增加或下降不足 10 分者记录为“无变化”。

3.3 实验室检测指标观察

3.3.1 两组患者治疗前后血常规观察比较：对两组患者治疗前后血象中红细胞、血红蛋白、白细胞和血小板进行观察记录，进行比较，以明确两种治疗方法对患者血象的影响。

3.3.2 两组患者治疗前后肝肾功能观察比较：对两组患者治疗前后谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总蛋白、白蛋白、尿素氮和肌酐进行观察记录，进行比较。

各患者资料及疗效指标均用统一的《加味五皮饮配合高聚生腹腔灌注治疗脾虚气滞型恶性腹水的临床研究病例报告表》收集记录。

3.4 数据统计分析

采用 SPSS10.0 统计软件进行统计分析。所有的假设检验均采用双侧检验，P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计意义。（1）不同治疗组计量资料将采用均数 \pm 标准差进行统计描述。采用配对 t 检验比较组内前后差异。两组间比较采用成组 t 检验。如果计量资料并非正态分布，采用非参数检验。（2）不同治疗组治疗前后的计数资料采用频数与相对频数进行统计，假设检验采取 χ^2 检验。（3）脱落分析：脱落率和由于不良事件而脱落率的比较将采用 χ^2 检验。

结果

一 两组患者疗效比较:

1 临床观察指标

1.1 两组患者腹水疗效评估: 见表 8~表 12

1.1.1 治疗组和对照组腹水疗效情况: 见表 8

表 8 治疗组和对照组腹水疗效情况

时间	组别	例数	CR	PR	NC	PD
治疗后第 1 天	治疗组	28	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	对照组	30	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
治疗后第 3 天	治疗组	28	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	对照组	30	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
治疗后第 7 天	治疗组	28	0 (0%)	5 (17.86%)	23 (82.14%)	0 (0%)
	对照组	30	0 (0%)	2 (6.67%)	27 (90.00%)	1 (3.33%)
治疗后第 14 天	治疗组	28	0 (0%)	11 (39.29%)	15 (53.57%)	2 (7.14%)
	对照组	30	0 (0%)	5 (16.67%)	13 (43.33%)	12 (40.00%)

由表 8 可以看出, 两组患者在治疗的第 1、3 天均未出现缓解病例, 在治疗的第 7 天, 治疗组出现部分缓解 (PR) 5 例 (17.86%), 稳定 (NC) 23 例 (82.14%), 对照组出现部分缓解 (PR) 2 例 (6.67%), 稳定 (NC) 27 例 (90.00%), 进展 (PD) 1 例 (3.33%); 在治疗的第 14 天, 治疗组出现部分缓解 (PR) 11 例 (39.29%), 稳定 (NC) 15 例 (53.57%), 进展 (PD) 2 例 (7.14%), 对照组出现部分缓解 (PR) 5 例 (16.67%), 稳定 (NC) 13 例 (43.33%), 进展 (PD) 12 例 (40.00%)。

对两组患者在治疗第 7、14 天的腹水治疗有效率 (CR+PR) 及腹水缓解稳定率 (CR+PR+NC) 进行比较, 结果如下:

1.1.2 两组患者在治疗第 7、14 天腹水治疗有效率比较: 见表 9~表 10

表 9 两组患者在治疗第 7 天治疗有效率比较

组别	例数	CR	PR	NC	PD	ER (CR+ PR)	P 值
治疗组	28	0 (0%)	5 (17.86%)	23 (82.14%)	0 (0%)	5 (17.86%)	0.246
对照组	30	0 (0%)	2 (6.67%)	27 (90.00%)	1 (3.33%)	2 (6.67%)	

由于有 $T<5$, 故选用 Fisher' Exact Test χ^2 检验, 从表 9 可以看出, 两组患者在治疗第 7 天腹水治疗有效率无显著差异 ($P>0.05$)。

表 10 两组患者在治疗第 14 天治疗有效率比较

组别	例数	CR	PR	NC	PD	ER (CR+ PR)	χ^2	P 值
治疗组	28	0 (0%)	11 (39.29%)	15 (53.57%)	2 (7.14%)	11 (39.29%)	3.709	0.054
对照组	30	0 (0%)	5 (16.67%)	13 (43.33%)	12 (40.00%)	5 (16.67%)		

从表 10 可以看出, 两组腹水患者治疗第 14 天有效率情况比较, 经 χ^2 检验, 无显著差异 ($P>0.05$)。

1.1.3 两组患者在治疗第 7、14 天腹水腹水缓解稳定率（CR+PR+NC）比较：见表 11～表 12

表 11 两组患者在治疗第 7 天腹水缓解稳定率比较

组别	例数	CR	PR	NC	PD	CR+PR+NC	P 值
治疗组	28	0 (0%)	5 (17.86%)	23 (82.14%)	0 (0%)	28 (100%)	0.578
对照组	30	0 (0%)	2 (6.67%)	27 (90.00%)	1 (3.33%)	29 (96.67%)	

由于有 $T<5$ ，故选用 Fisher’ Exact Test X^2 检验，从表 11 可以看出，两组患者在治疗第 7 天腹水缓解稳定率无显著差异 ($P>0.05$)。

表 12 两组患者在治疗第 14 天腹水缓解稳定率比较

组别	例数	CR	PR	NC	PD	CR+PR+NC	X^2	P 值
治疗组	28	0(0%)	11(39.29%)	15(53.57%)	2(7.14%)	26(92.86%)	5.263	0.022
对照组	30	0 (0%)	5 (16.67%)	13 (43.33%)	12 (40.00%)	18 (60.00%)		

从表 12 可以看出，两组患者在治疗第 14 天腹水缓解稳定率有显著差异 ($P<0.05$)，治疗组优于对照组。

由表 8～表 12 可以看出，两组患者在治疗第 7、14 天的腹水治疗有效率比较，二者之间无明显差异 ($P>0.05$)，两组患者在治疗第 7 天的腹水缓解稳定率比较，二者之间无明显差异 ($P>0.05$)，两组患者在治疗第 14 天的腹水缓解稳定率比较，差异显著 ($P<0.05$)，治疗组优于对照组。

1.1.4 两组患者治疗前后腹围、腹水最大液平直径和尿量变化情况：见表 13～表 16

表 13 腹围、腹水最大液平直径和尿量变化情况

组别	腹围变化量	腹水最大液平直径变化量	24h 尿量变化量
治疗组	-4.54±1.48	-2.58±0.92	332.50±178.50
对照组	-2.93±1.52	-1.21±1.17	138.00±152.30

注：+表示增加 -表示减少

表 14 两组治疗后腹围变化量比较

组别	例数	Mix~Max	均值	标准差	P 值
治疗组	28	-8~-2	-4.54	1.48	0.014
对照组	30	-5~5	-2.93	1.52	

注：+表示增加 -表示减少

表 15 两组治疗后腹水最大液平直径变化量比较

组别	例数	Mix~Max	均值	标准差	P 值
治疗组	28	-4.3~-0.8	-2.58	0.92	0.037
对照组	30	-4.1~2.5	-1.21	1.17	

注：+表示增加 -表示减少

表 16 两组治疗后 24h 尿量变化量比较

组别	例数	Mix~Max	均值	标准差	P 值
治疗组	28	-300~700	332.50	178.50	0.015
对照组	30	-150~350	138.00	152.30	

注：+表示增加 -表示减少

由表 13~表 16 可以看出，两组患者治疗后，腹围、B 超测腹水最大液平直径均有所减小，治疗组减小量大于对照组，二者差异经 t 检验，有显著差异，24h 尿量两组都有所增加，治疗组增加量大于对照组，二者差异经 t 检验，有显著差异。

1.1.5 腹水疗效与原发肿瘤的关系：见表 17

表 17 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)	P 值
胃癌	10	0 (0.00%)	5 (50.00%)	4 (40.00%)	1 (10.00%)	5 (50.00%)	0.361
大肠癌	7	0 (0.00%)	1 (14.29%)	6 (85.71%)	0 (0.00%)	1 (14.29%)	
卵巢癌	7	0 (0.00%)	4 (57.14%)	2 (28.57%)	1 (14.29%)	4 (57.14%)	
其它	4	0 (0.00%)	1 (25.00%)	3 (75.00%)	0 (0.00%)	1 (25.00%)	

由表 17 可以看出，胃癌、大肠癌、卵巢癌所致癌性腹水治疗有效率分别为 50.00%、14.29%、57.14%，胃癌和卵巢癌治疗后效果较好，各病种所致腹水的治疗有效率未出现明显差异 (P>0.05)，

1.2 两组患者治疗后放腹水次数比较：见表 18

表 18 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	28	4~10	5.82	1.56	0.023
对照组	30	6~10	8.07	1.28	

1.3 两组患者治疗后使用利尿剂次数比较：见表 20

表 19 两组患者治疗后使用利尿剂次数比较

组别	例数	Mix~Max	均值	标准差	P 值
治疗组	28	8~16	10.00	2.11	0.031
对照组	30	10~28	13.90	3.58	

由表 18、表 19 可以看出，两组患者治疗后，治疗组放腹水次数及使用利尿剂次数均少于对照组，二者比较有显著性差异。

1.4 两组患者中医证候改善情况评估：见表 20~24

1.4.1 两组患者中医证候积分改善情况：见表 20

表 20 治疗组中医证候积分改善情况

时间	组别	例数	无改善	部分改善	明显改善
----	----	----	-----	------	------

治疗后第 1 天	治疗组	28	28 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	对照组	30	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
治疗后第 3 天	治疗组	28	28 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	对照组	30	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
治疗后第 7 天	治疗组	28	24 (85.71%)	4 (14.29%)	0 (0%)
	对照组	30	29 (96.67%)	1 (3.33%)	0 (0%)
治疗后第 14 天	治疗组	28	12 (42.86%)	16 (57.14%)	0 (0%)
	对照组	30	23 (76.67%)	7 (23.33%)	0 (0%)

从表 20 可以看出, 两组患者在治疗的第 1、3 天中医证候积分均无变化, 在治疗第 7 天, 治疗组出现 4 例 (14.29%) 部分改善, 对照组出现 1 例 (3.33%) 部分改善; 在治疗第 14 天, 治疗组出现 16 例 (57.14%) 部分改善, 对照组出现 7 例 (23.33%) 部分改善。

对两组患者在治疗第 7、14 天的中医证候积分改善情况进行比较, 结果如下:
1.4.2 两组患者在治疗第 7、14 天中医证候积分改善情况比较: 见表 21~表 23

表 21 两组患者治疗第 7 天中医证候积分改善情况比较

组别	例数	无改善	部分改善+明显改善	P 值
治疗组	28	24 (85.71%)	4 (14.29%)	0.187
对照组	30	29 (96.67%)	1 (3.33%)	

治疗第 7 天两组患者中医证候积分改善情况比较, 由于 $T < 5$, 故选用 Fisher' Exact Test χ^2 检验, 从表 21 可以看出, 两组患者中医证候积分改善情况在第 7 天无显著差异 ($P > 0.05$)。

表 22 两组患者治疗第 14 天中医证候积分改善情况比较

组别	例数	无改善	部分改善+明显改善	χ^2	P 值
治疗组	28	12 (42.86%)	16 (57.14%)	6.918	0.009
对照组	30	23 (76.67%)	7 (23.33%)		

治疗第 14 天两组患者中医证候积分改善情况比较, 用 χ^2 检验, 从表 22 可以看出, 两组患者中医证候积分改善情况在第 14 天有显著差异 ($P < 0.05$)。

表 23 两组患者治疗第 14 天中医证候积分均值比较

组别	例数	Mix~Max	均值	标准差	P 值
治疗组	28	6~11	8.82	1.52	0.012
对照组	30	7~12	10.17	1.56	

由表 23 可以看出, 两组患者治疗后中医证候积分均值比较, 经 t 检验, 有显著差异 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

由表 21~表 23 可以看出, 两组患者在治疗的第 7 天中医证候积分改善情况比较无显著差异 ($P > 0.05$), 在治疗的第 14 天中医证候积分改善情况比较, 二者有显著差异 ($P < 0.05$), 二者均值比较, 也有显著差异 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

1.4.3 治疗组治疗前后中医证候改善情况评估: 见表 24

表 24 治疗组中医证候改善情况

表 24 治疗组中医证候改善情况

	治疗前			治疗后			P 值
	Mix~Max	均值	标准差	Mix~Max	均值	标准差	
腹胀满	0~2	1.39	0.69	0~2	0.61	0.63	0.031*
食少纳呆	0~2	1.07	0.72	0~2	0.50	0.64	0.017*
大便异常	0~2	1.29	0.71	0~2	0.54	0.64	0.023*
体倦乏力	0~2	1.32	0.72	0~2	0.57	0.63	0.012*
神疲懒言	0~2	1.36	0.68	0~2	1.18	0.82	0.378
精神差	0~2	1.21	0.74	0~2	1.07	0.81	0.494
腹痛	0~2	1.36	0.68	0~2	1.19	0.79	0.389
恶心呕吐	0~2	1.21	0.68	0~2	1.01	0.79	0.037*
喘促气短	0~2	1.29	0.71	0~2	1.00	0.72	0.141
面色萎黄	0~2	1.28	0.76	0~2	1.18	0.67	0.579
水肿	0~2	1.29	0.81	0~2	0.96	0.74	0.128
小便短少	0~2	1.39	0.69	0~2	0.82	0.82	0.026*

从表 36 可以看出，治疗组患者在治疗后，各个证候都有所改善，经 t 检验，其中腹胀满、恶心呕吐、食少纳呆、大便异常、体倦乏力、小便短少证候经治疗后，与治疗前相比，差异显著 (P<0.05)。

1.5 两组患者生活质量情况 (Karnofsky 评分) 评估：见表 25~表 27

1.5.1 两组患者 Karnofsky 评分变化情况：见表 25

表 25 两组患者 Karnofsky 评分变化情况

时间	组别	例数	增加	无变化	下降
治疗后第 1 天	治疗组	28	28 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	对照组	30	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
治疗后第 3 天	治疗组	28	28 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	对照组	30	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
治疗后第 7 天	治疗组	28	28 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	对照组	30	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
治疗后第 14 天	治疗组	28	11 (39.29%)	15 (53.56%)	2 (7.15%)
	对照组	30	2 (6.67%)	15 (50.00%)	13 (43.33%)

由表 25 可以看出，两组患者在治疗的第 1、3、7 天 Karnofsky 评分均无变化，在治疗第 14 天，治疗组出现 11 例 (39.29%) 增加，15 例 (53.56%) 无变化，2 例 (7.15%) 下降；对照组出现 2 例 (6.67%) 增加，15 例 (50.00%) 无变化，13 例 (43.33%) 下降。

对两组患者在治疗第 14 天的 Karnofsky 评分改善情况进行比较，结果如下：

1.5.2 两组患者在治疗第 14 天 Karnofsky 评分改善情况比较：见表 26~表 27

表 26 两组患者治疗第 14 天 Karnofsky 评分改善情况比较

组别	例数	增加	无变化	下降	无变化+下降	X ² 值	P 值
----	----	----	-----	----	--------	------------------	-----

治疗组	28	11 (39.29%)	15 (53.56%)	2 (7.15%)	17 (60.71%)	8.861	0.023
对照组	30	2 (6.67%)	15 (50.00%)	13 (43.33%)	28 (93.33%)		

表 27 两组患者治疗第 14 天 Karnofsky 评分均值比较

组别	例数	Mix~Max	均值	标准差	P 值
治疗组	28	30~60	46.43	7.31	0.011
对照组	30	20~50	37.33	8.68	

由表 26~表 27 可以看出：两组患者在治疗第 14 天 Karnofsky 评分改善情况比较，二者有显著差异 (P<0.05)，两组患者在治疗第 14 天 Karnofsky 评分均值比较，也有显著差异 (P<0.05)，治疗组优于对照组。

1.5.3 治疗组治疗前后生活质量情况 (Karnofsky 评分) 评估：见表 28 及图 1

表 28 治疗组治疗前后 Karnofsky 评分比较

组别	Mix~Max	均值	标准差	P 值
治疗前	30~50	42.67	7.37	0.029*
治疗后	30~60	46.43	7.31	

从表 28 可以看出，治疗组治疗前后 Karnofsky 评分情况比较，经 t 检验，有显著差异，治疗后优于治疗前 (P<0.05)。

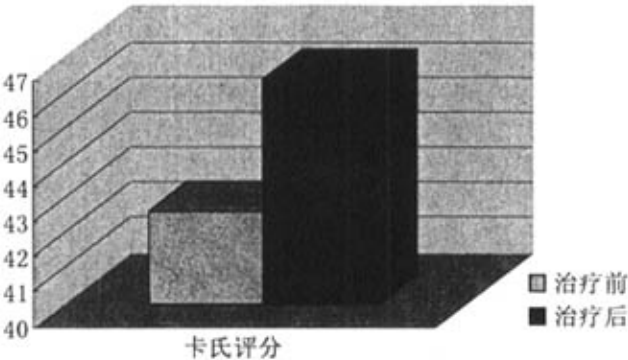


图 1 治疗组患者治疗前后 Karnofsky 评分变化情况

2 实验室检测指标

2.1 两组患者治疗前后血常规变化：见表 29

表 29 两组患者治疗前后血常规变化

		WBC (×10 ⁹ /L)	RBC (×10 ¹² /L)	HB (g/L)	PLT (×10 ⁹ /L)
治疗组	疗前	3.85±0.58	3.29±0.35	108.75±9.95	117.04±22.63
	疗后	4.07±0.46	3.47±0.32	113.21±14.39	121.46±16.88
对照组	疗前	3.84±0.12	3.48±0.32	111.37±4.08	116.13±11.40
	疗后	3.69±0.13	3.29±0.37	107.67±5.23	117.63±14.83

2.2 两组患者治疗前后肝肾功变化：见表 29

表 30 两组患者治疗前后肝肾功变化

	ALT	AST	ALB	TP	Urea	CRE
治疗组疗前	45.64±14.84	55.11±18.12	29.95±2.24	53.49±4.95	8.40±2.79	79.38±25.28
疗后	42.89±13.14	52.39±16.71	31.87±2.45	58.55±8.46	7.11±2.89	74.91±25.82
对照组疗前	44.25±14.34	50.10±16.01	31.13±3.39	59.34±6.49	9.27±3.15	84.35±42.65
疗后	48.49±9.63	53.86±8.76	30.85±3.64	58.24±4.30	10.15±3.38	90.31±42.90

由表 29、表 30 可以看出,单纯西医治疗组患者治疗后,血象和肝肾功有一定程度的降低;中西医治疗组患者治疗后患者血象得到一定改善,白细胞和血红蛋白有一定程度的回升,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。

3 不良反应发生情况:

表 31 两组治疗后不良反应发生情况比较

不良反应	治疗组 (28 例)	对照组 (30 例)	χ^2	P
发热	3(10.71%)	8 (26.67%)	2.398	0.121
腹痛	4(14.29%)	11 (36.67%)	3.784	0.052
腹腔感染	2(7.14%)	7 (23.33%)	2.896	0.089
恶心呕吐	1(3.57%)	8 (26.67%)		0.026*

由表 31 可以看出,中西医结合治疗组患者在治疗过程中有 3 例(10.71%)出现发热,4 例(14.29%)出现腹痛,2 例(7.14%)出现腹腔感染,1 例(3.57%)出现恶心呕吐不良反应;单纯西医治疗组患者在治疗过程中有 8 例(26.67%)出现发热,11 例(36.67%)出现腹痛,7 例(23.33%)出现腹腔感染,8 例(26.67%)出现恶心呕吐,两组患者不良反应发生率比较,中西医结合治疗组患者不良反应的发生率低于单纯西医治疗组患者,其中恶心呕吐不良反应出现明显差异,中西医结合治疗组患者恶心呕吐的发生率低于单纯西医治疗组患者 ($P<0.05$)。

讨论

1 治疗结果分析

2.1 腹水疗效分析

本文参照世界卫生组织(WHO)制定的癌性腹水疗效评价标准,对腹水疗效进行评定:两组患者在治疗的第1、3天均未出现缓解病例,在治疗的第7天,治疗组出现部分缓解(PR)5例(17.86%),稳定(NC)23例(82.14%),总有效率(CR+PR)为17.86%,对照组出现部分缓解(PR)2例(6.67%),稳定(NC)27例(90.00%),进展(PD)1例(3.33%),总有效率(CR+PR)为6.67%;在治疗的第14天,治疗组出现部分缓解(PR)11例(39.29%),稳定(NC)15例(53.57%),进展(PD)2例(7.14%),总有效率(CR+PR)为39.29%,对照组出现部分缓解(PR)5例(16.67%),稳定(NC)13例(43.33%),进展(PD)12例(40.00%),总有效率(CR+PR)为16.67%。

进一步对两组患者在治疗第7、14天的腹水治疗总有效率(CR+PR)及腹水缓解稳定率(CR+PR+NC)进行比较:经 χ^2 检验,两组患者在治疗第7、14天的腹水治疗有效率均无显著差异($P>0.05$),两组患者在治疗第7天的腹水缓解稳定率也无显著差异($P>0.05$),两组患者在治疗第14天的腹水缓解稳定率出现显著差异($P<0.05$),治疗组优于对照组。由此可以看出:两组患者的治疗有效率虽然没有明显差异($P>0.05$),但是两组患者在治疗第14天的腹水缓解稳定率出现显著差异($P<0.05$),中西医结合治疗组优于单纯西医治疗组,说明加味五皮饮对于中晚期癌性腹水的缓解稳定具有一定的作用。

治疗组患者治疗后腹围平均缩小 4.54 ± 1.48 厘米,B超测最大液平直径平均减少 2.58 ± 0.92 厘米,24h尿量平均增加 332.50 ± 178.50 毫升;对照组患者治疗后腹围平均缩小 2.93 ± 1.52 厘米,B超测最大液平直径平均减少 1.21 ± 1.17 厘米,24h尿量平均增加 138.00 ± 152.30 毫升;两组患者治疗后腹围、腹水最大液平直径、24h尿量情况均有一定程度改善,经t检验,二者有显著差异(P值均小于0.05),治疗组优于对照组。两组患者放腹水次数和使用利尿剂次数比较,有显著差异($P<0.05$),治疗组少于对照组,说明加味五皮饮具有一定的利尿作用,可以减轻患者对长期使用中药利尿剂的耐受性,增加中晚期癌性腹水患者的尿量,从而缓解腹水。

此外,本研究结果显示:局部腹腔穿刺引流及使用高聚生腹腔灌注,同时用加味五皮饮内服对于胃癌、大肠癌、卵巢癌所致癌性腹水均有一定的治疗效果,其中对胃癌和卵巢癌效果较好,各组间未出现明显差异。

2.2 中医证候变化情况分析

对两组患者治疗期间第1、3、7、14天中医证候积分变化情况进行分析显示:两组患者在治疗的第1、3天中医证候积分均无变化,在治疗第7天,治疗组出现4例(14.29%)部分改善,对照组出现1例(3.33%)部分改善;在治疗第14天,治疗组出现16例(57.14%)部分改善,对照组出现7例(23.33%)部分改善。

对两组患者在治疗后第7、14天中医证候积分改善情况进行比较分析:治疗后第7天两组患者的中医证候积分改善情况比较,由于 $T<5$,故选用Fisher' Exact Test χ^2

检验,二者无显著差异($P>0.05$);治疗后第14天,两组患者中医证候积分变化情况,经 χ^2 检验,出现显著差异($P<0.05$),有统计学意义,两组患者在治疗后第14天中医证候积分均值比较,经 t 检验,也有显著差异($P<0.05$),治疗组优于对照组。

进一步对中西医结合治疗组患者治疗前后的中医证候变化情况进行具体分析:治疗组患者在治疗后,各个证候都有所改善,经 t 检验,其中腹胀满、恶心呕吐、食少纳呆、大便异常、体倦乏力、小便短少证候经治疗后,与治疗前相比,差异显著($P<0.05$)。

2.3 生活质量变化情况(Karnofsky 评分)分析

对治疗前后两组患者卡氏评分情况进行统计分析显示:在治疗的第1、3、7天两组患者的Karnofsky评分均无变化,在治疗第14天,治疗组出现11例(39.29%)增加,15例(53.56%)无变化,2例(7.15%)下降;对照组出现2例(6.67%)增加,15例(50.00%)无变化,13例(43.33%)下降。

对两组患者在治疗第14天的Karnofsky评分改善情况(卡氏评分增加与无变化+下降比较)进行比较,经 χ^2 检验,两组患者在治疗第14天Karnofsky评分改善情况比较,二者有显著差异($P<0.05$),两组患者在治疗第14天Karnofsky评分均值比较,也有显著差异($P<0.05$),治疗组优于对照组。说明治疗后,治疗组患者机体功能状况及生活质量状况优于对照组。

2.4 血常规及肝肾功能变化情况分析

单纯西医治疗组患者治疗后,血象和肝肾功能有一定程度的降低;中西医结合治疗组患者治疗后患者血象得到一定改善,白细胞和血红蛋白有一定程度的回升,肝肾功能得到不同程度的改善,白蛋白和总蛋白有一定程度的升高。说明加味五皮饮对于晚期癌性腹水患者的血液系统及肝肾功能有一定程度的保护和改善作用。

2.5 临床不良反应发生情况分析

中西医结合治疗组患者在治疗过程中有3例(10.71%)出现发热,4例(14.29%)出现腹痛,2例(7.14%)出现腹腔感染,1例(3.57%)出现恶心呕吐不良反应;单纯西医治疗组患者在治疗过程中有8例(26.67%)出现发热,11例(36.67%)出现腹痛,7例(23.33%)出现腹腔感染,8例(26.67%)出现恶心呕吐,两组患者不良反应发生率比较,中西医结合治疗组患者不良反应的发生率低于单纯西医治疗组患者,其中恶心呕吐不良反应出现明显差异($P<0.05$),中西医结合治疗组患者恶心呕吐的发生率低于单纯西医治疗组患者,说明加味五皮饮本身无毒副作用,而且还可以减轻西药治疗过程中出现的不良反应。

2 加味五皮饮方治疗癌性腹水作用初探

癌性腹水并没有明确的中医病名与之相对应,可散见于有关“水肿”和“积聚”的论述中。腹水的形成关乎体内水液代谢,与肺、脾、肾、膀胱等脏腑及三焦气化有关,而癌性腹水的形成同时还与积聚阻滞有关,癌症患者由于积聚阻滞气机,气机不畅,导致水液运行受阻,脾为人之后天,癌症患者中晚期,脾气亏虚,气虚无力推动水液运行,水液运行亦不畅,致使水液停聚而成腹水,腹水形成后又再次阻滞气机,如此形成恶性循环;脾气亏虚,气血生化无源,患者营养状况较差,也与腹水的形成有关,这与西医所说的营养不良性腹水有吻合之处,因此,脾虚气滞是癌性腹水形成的一个重要病机。

加味五皮饮方组方为桑白皮 15g, 大腹皮 15g, 生姜皮 15g, 陈皮 15g, 茯苓皮 15g, 党参 12g, 白术 12g, 生黄芪 12g。本方健脾益气、行气利水。具有行气利水和扶正固本的双重作用, 本研究表明: 使用局部腹腔穿刺引流及高聚生腹腔局部灌注, 同时用中药加味五皮饮内服治疗中晚期癌性腹水患者, 既能通过局部治疗加速腹水消退, 又可以通过中药扶正固本, 行气利水, 以调整机体功能状态, 加强和巩固局部治疗效果, 减少局部治疗副反应, 达到相辅相成的作用。

方中五皮同用, “桑白皮、大腹皮消肺水, 陈皮、生姜皮消脾水, 茯苓皮消肾水”, 加党参, 白术, 生黄芪健脾益气, 气行则水行, 纵观全方, 健脾益气、行气利水, 通调三焦水道, 现代研究其药理作用主要是利尿作用^[21], 本研究中也发现, 加味五皮饮可以减轻患者对长期使用中药利尿剂的耐受性, 增加中晚期癌性腹水患者的尿量, 从而缓解腹水。另外, 研究结果显示, 在治疗过程中, 随着治疗时间的延长, 中西医结合治疗组患者的腹水治疗有效率呈持续增加趋势, 而单纯西医治疗组患者的腹水治疗有效率有下降趋势, 两组患者的治疗有效率虽然没有明显差异 ($P>0.05$), 但是两组患者在治疗第 14 天的腹水缓解稳定率出现显著差异 ($P<0.05$), 中西医结合治疗组优于单纯西医治疗组, 说明加味五皮饮对于中晚期癌性腹水的缓解稳定具有一定的作用。表明加味五皮饮方不仅仅只是具有行气利水的作用, 同时党参, 白术, 生黄芪, 茯苓健脾益气, 扶正固本, 调整机体功能状态, 从而加强和巩固治疗效果。此外, 现代研究表明: “陈皮、生姜皮、大腹皮又能促进消化液分泌, 增加食欲, 有助于营养物质的吸收, 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作用, 借以利于水湿的排泄”, 综上所述, 中药加味五皮饮能够通过多方面的综合作用达到缓解腹水的功效, 并且能够加强和巩固局部腹腔穿刺引流及高聚生腹腔局部灌注的疗效。

随着肿瘤临床研究的深入, 越来越多的肿瘤领域学者逐渐达成共识: 肿瘤患者的生存期和缓解率不一定成正比, 而常和缓解或稳定的时间相关^[1]。在肿瘤的治疗过程中, 不仅要针对肿瘤进行治疗, 同时应努力提高患者的生活质量, 尽可能延长其生存期。恶性肿瘤到了中晚期出现癌性腹水, 完全根治已不太可能, “缓解症状, 提高生活质量, 延长生存期” 显得尤为重要, 本研究结果表明两组患者在治疗第 14 天 Karnofsky 评分改善情况有显著差异 ($P<0.05$), 两组患者在治疗第 14 天 Karnofsky 评分均值比较, 也有显著差异 ($P<0.05$), 治疗组优于对照组, 说明高聚生腹腔局部灌注同时配合加味五皮饮内服可以提高中晚期癌性腹水患者的生活质量。中西医结合治疗组患者在治疗后, 各个证候都有所改善, 经 t 检验, 其中腹胀满、恶心呕吐、食少纳呆、大便异常、体倦乏力、小便短少证候经治疗后, 与治疗前相比, 差异显著 ($P<0.05$)。

加味五皮饮方中五皮同用, 一方面, 行气利水, 缓解腹水, 从而减轻由于腹水导致的各种症状; 另一方面, 茯苓、党参、黄芪、白术, 益气健脾, 扶正固本, 从而改善患者的临床症状。现代研究也表明: 茯苓、党参、黄芪、白术具有提高机体免疫力及抗肿瘤作用, 对消化系统也有一定调节作用; 陈皮, 生姜皮、对消化系统有一定调节作用, 能够调节胃肠运动, 而且具有保肝作用; 党参、黄芪对于血液系统也有一定的保护作用, 可见本方对于人体的消化系统、免疫系统, 血液系统均具有一定的保护和调节改善作用, 可以提高患者体力及生活质量, 改善临床症状。

同时高聚金葡素是一种以金黄色葡萄球菌肠毒素 C 为主要有效成分的抗原生物制剂,可引发机体的免疫应答反应,刺激 T 细胞大量增殖并被激活,产生大量细胞因子,如白介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子等,也可以提高肿瘤患者的免疫功能^[77],而且作为金黄色葡萄球菌代谢产物中的活性物质,高聚生还可以保护和增强骨髓造血功能,减少化疗所引起的胃肠道反应^[109],有助于恢复患者的消化功能和体力,因此,高聚生腹腔局部灌注同时配合加味五皮饮内服有助以调节患者机体功能状况,提高机体免疫力,增加患者体力,从而改善患者的临床症状,提高患者的生活质量。

总之,加味五皮饮方具有行气利水和扶正固本的双重作用,可以提高患者的体力和免疫力,对于人体的消化系统、免疫系统,血液系统均具有一定的保护和调节改善作用,而且高聚生可以提高肿瘤患者的免疫功能,同时可保护和增强患者骨髓造血功能,改善外周血象,增高白细胞,减少化疗所引起的胃肠道反应^[109],因此高聚生腹腔局部灌注同时配合加味五皮饮内服可以改善患者的临床症状,提高患者生活质量,减少临床不良反应的发生。

3 问题与展望

本研究结果显示:加味五皮饮内服配合西医腹腔内注射高聚生,治疗脾虚气滞型中晚期癌性腹水,与单纯西医腹腔内注射高聚生治疗对比,前种方法确实可以提高病情缓解稳定率,改善患者的临床证候,提高患者生活质量,该方法有良好的临床应用前景,值得进一步推广应用和研究;同时研究发现:局部腹腔穿刺引流及使用高聚生腹腔灌注,同时用加味五皮饮内服对于胃癌、大肠癌、卵巢癌所致癌性腹水均有一定的治疗效果,其中对胃癌和卵巢癌效果较好,但各组间未出现显著的统计学意义,可在今后的研究中,加大样本量,对本治疗方法对于不同原发肿瘤引起的癌性腹水疗效进行进一步的研究。

参考文献

- 1 李佩文, 赵建成. 恶性肿瘤并发症实用疗法. 北京: 中国中医药出版社, 1995
- 2 李佩文. 中西医临床肿瘤学. 北京: 中国中医药出版社, 1996
- 3 杨兴升, 孙香兰摘译, 江森校. 癌性腹水: 文献复习及现代单克隆抗体导向治疗. 现代妇产科进展: 1994, 3 (2): 187-189
- 4 蔡洪培, 谢渭芬, 张兴荣, 等. 三氧化二砷治疗癌性腹水 1 例. 临床荟萃: 2002, 17(08): 485
- 5 赵丽敏. 中西医结合治疗肾病综合征 36 例 河南中医, 2004, 24 (8): 55
- 6 韩艳萍, 刘尚义, 王福贵. 通阳逐水膏外敷穴位治疗癌性腹水 25 例. 实用中西医结合杂志: 1996, 9(7): 431
- 7 车习耕. 涤水汤内服配合消水膏外敷治疗癌性腹水 40 例. 湖南中医药导报, 2000, 6(7): 33~34
- 8 周红. 抗癌消水方治疗 40 例癌性腹水临床观察. 新中医, 1996, 28 (4): 40
- 9 Hird V, Thimas H, Stewart JSW, Epenetos AA. Malignant ascites: review of the literature, and an update on monoclonal antibody-targeted therapy. Eur J Obstet Gynecol Repord Boil. 1989; 32: 37-45
- 10 韦爱芳. 榄香烯乳腹腔内注射治疗癌性腹水 33 例疗效分析. 医学文选. 2000, 1(19), 46-47.
- 11 葛晓燕. 榄香烯乳治疗癌性腹水 53 例临床疗效观察. 交通医学. 2001, 15 (1): 37
- 12 刘顺华, 邓文英, 徐克友, 等. 肿节风腹腔灌注治疗癌性腹水 30 例疗效观察. 中国误诊学杂志 2003, 3 (11): 1656-1657
- 13 袁江, 夏维, 于丽红. 吗特灵腹腔灌注治疗癌性腹水疗效分析. 中国医师杂志 2004, 6 (1): 129
- 14 Nagy JA, Herzberg KT, Dvotak HF. Pathogenesis of malignant ascites formation: initiating events that lead to fluid accumulation. Cancer Res. 1993; 53: 2631-2643
- 15 王永炎主编. 中医内科学. 上海: 上海科学技术出版社, 1994
- 16 李岩, 孙思予, 周卓. 白术小鼠胃排空及小肠推进功能的实验研究. 辽宁医学杂志, 1996, 10(4): 186
- 17 储大同, 秦叔逵, 马 军, 等. 当代肿瘤内科治疗方案评价[M]. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1998. 167
- 18 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则 (试行). 中国医药科技出版社, 2002 年 5 月
- 19 杨宇飞, 刘鲁明主编. 《肝癌中西医综合治疗》. 北京: 人民卫生出版社, 2002 年 11 月第一版. 232
- 20 邓伟杰, 付德才等. 重症鼓胀治验 2 例. 牡丹江医学院学报, 15 (3): 63
- 21 陈奇主编. 中成药名方药理与临床. 北京: 人民卫生出版社. 1998 年 3 月第一版. 915

- 22 于俊生, 陈凤美. 五皮饮治疗肝硬化腹水 50 例体验. 青岛医药卫生. 1997, 29 (2): 39-40
- 23 顾小维, 乔世忠. 中医中药在肝硬变腹水综合性治疗中的应用. 中西医结合肝病杂志. 2000 年增刊: 87-88
- 24 王志新, 王静, 吴恒. 乙肝后肝硬变的中医药治疗. 陕西中医函授. 1999, (1): 1-4
- 25 潘 博, 曾普华, 潘灵芝. 加味四君五皮饮治疗乙型肝炎后肝硬化腹水 30 例总结. 湖南中医杂志. 2004, 20 (1): 12-13
- 26 张宗荣, 赵永荣. 五皮饮加味辅以保肝利尿药治疗肝硬化腹水 40 例临床观察. 中国社区医师. 2001, 10 (11): 37
- 27 蒋天佑. 白术的研究进展. 中医药研究, 1991, (5): 59
- 28 王洪. 利水渗湿法治疗特发性水肿 70 例. 陕西中医函授, 1997, (1): 25-26
- 29 刘玉泉. 淫麻五皮饮治疗功能性水肿临床观察. 中国乡村医药, 1997, 4 (12): 10-11
- 30 胡艳. 麻黄连翘赤小豆汤合五皮饮治疗小儿肾病水肿 30 例. 北京中医, 2003, 22 (5): 17-18
- 31 丁敬远, 林仲放, 徐国玲, 等. 苓桂术甘汤合五皮饮治疗皮肤病验案 3 则. 中医药临床杂志, 2004, 16 (1): 31-32
- 32 陈廉. 江苏中医杂志. 1981, (3): 60
- 33 王筠默. 上海中医药杂志. 1957, (9): 44
- 34 阎应举. 青医学报. 1962, (1): 64
- 35 遵义医学院急腹症研究组. 新医药学杂志. 1974, (12): 39
- 36 中山医学院等. 药理学. 北京: 人民卫生出版社, 1979. 478
- 37 横谷肇. 日本药理学杂志. 1970, 56 (6): 1373
- 38 雄泽纪子. 药理学杂志. 1991, 111 (3): 199
- 39 Igimin H et al. Am J Dig Dis. 1976, 21(11): 926
- 40 马清军. 常用中药现代研究与临床. 天津科技翻译出版公司, 1995. 477
- 41 锺村岩美. 日本药理学杂志. 1960, 56: 704
- 42 锺村岩美. 日本药理学杂志. 1960, 56: 44
- 43 油田正树. 国外医学中医中药分册. 1981, 3 (2): 53
- 44 Johji yamahara ey al. Journal of Ethnopharmacology. 1985, 13: 117
- 45 遵义医学院急腹症研究组. 新医药学杂志. 1974, (12): 39
- 46 北京医学院内科教研组. 中华医学杂志. 1961, 47 (1): 7
- 47 上海药物研究所. 近 10 年来国内外植物抗癌成分研究的进展. 1972
- 48 宋芳吉. 新医药学杂志. 1979, (6): 61
- 49 富泽摄夫. 医学中央杂志. 1962, 180: 710
- 50 薄芯, 董历平, 屠衡菁. 黄精、党参和绿茶减轻环磷酰胺毒副反应初探. 中医研究, 1997, 10 (3): 20-22

- 51 张晓君, 祝晨, 胡黎, 等. 党参多糖对小鼠免疫和造血功能的影响. 中药新药与临床药理, 2003, 14 (3): 174-176
- 52 张华荣, 姜国辉, 刘春圃. 党参药理与临床研究进展. 中医药信息, 1996, 13 (5): 17
- 53 庄茂新, 吴耀生, 李曼玲, 等. 黄芪、党参、人参多糖对豚鼠免疫功能的影响. 中国药理学杂志, 1992, 27 (11): 653
- 54 张汝学, 王凤连. 甘肃产党参多糖成分对小鼠体液免疫及白细胞介素 2 产生的影响. 兰州医学院学报, 1993, 19 (1): 14
- 55 李绍芝, 谭晓红. 党参对小肠血流量和耗氧量的影响. 中国中药杂志, 1999, 24 (5): 299-302
- 56 郑天珍, 李伟, 田治锋, 等. 党参对动物在体胃运动的影响. 兰州医学院学报, 2000, 26, (4): 1-2
- 57 刘克敬, 谢冬萍, 李伟. 陈皮、党参等中药对大鼠结肠肌条收缩活动的影响. 山东大学学报 (医学版), 2003, 41 (1): 36-38
- 58 郑天珍, 李伟, 张英福, 等. 党参对动物小肠推进运动的实验研究. 甘肃中医学院学报, 2001, 18 (1): 19-20
- 59 赵明镜, 王硕仁, 吕唏莹. 党参对急性心肌缺血犬左室功能的影响. 北京中医药大学学报, 1998, 21 (4): 30-31
- 60 方明, 石云峰, 焦炬焰. 中药党参抗应激作用的研究. 辽宁药物与临床, 2002, 5, (1): 32-33
- 61 洪振丰. 黄芪对黄曲霉毒素 B 致突变作用的影响. 中国医药科技, 1996, 3(5): 14
- 62 金宏勋. 黄芪水煎液对环磷酰胺抗肿瘤活性与毒性的影响. 中药材, 1995, 18 (7): 356
- 63 高观月. 当归、黄芪对实体瘤鼠 SOD 活性的影响. 湖北中医杂志, 1996, 18 (6): 50
- 64 张丰林. 大剂量 PDD 双途径治疗癌性腹水 52 例临床观察. 安徽医科大学学报. 1996, 31 (3): 248
- 65 宋宇飞, 张铭录, 陶春芳. 双路化疗治疗癌性腹水 66 例临床观察. 长治医学院学报. 2001, 15 (1): 16-17
- 66 徐霄. 大剂量顺铂腹腔灌注治疗重度癌性腹水 (附 11 例报告). 中国厂矿医学. 16 (1): 38
- 67 雷妍玮, 赵秀升. 顺铂分割腹腔化疗老年性癌性腹水. 医药论坛杂志. 2003, 24 (21): 34
- 68 杨立波. 腹腔内化疗治疗癌性腹水的临床观察及护理. 牡丹江医学院学报. 2002, 23(5): 61-62
- 69 黄涛, 孔庆志, 冯刚. 大剂量顺铂加氟尿嘧啶联合腹腔灌注治疗癌性腹水. 中国肿瘤临床与康复. 1997, 4 (4): 70
- 70 杨光, 刘长安. 低渗热灌注腹腔化疗治疗胃肠肿瘤癌性腹水的临床研究. 中国肿瘤临床与康复. 2002, 9(4): 54-55

- 71 山顺林. 射频透热结合腹腔内化疗联合治疗癌性腹水近期疗效观察. 肿瘤防治研究. 2002, 29 (5): 385
- 72 马晶, 邱荣兰, 李联昆, 等. 沙培林治疗卵巢癌合并腹水 20 例临床小结. 实用肿瘤学杂志. 1994, (1): 41-42
- 73 丁雪梅, 李爱民, 罗容城, 等. 血清白介素 2 检测在癌性腹水治疗中的应用. 中国肿瘤临床与康复. 2003, 8 (1): 14-15
- 74 谢渭芬, 张兴荣, 张贤康, 等. 新型重组人肿瘤坏死因子治疗癌性腹水的临床观察. 免疫学杂志. 1995, 11 (2): 116-118
- 75 李学军, 崔生达. 胞必佳腹腔内注射治疗癌性腹水 26 例临床分析. 解放军医学杂志. 2001, 26 (12): 906
- 76 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
- 77 赵小华. 持续腹腔引流加高聚金葡素灌注化疗癌性腹水疗效观察. 浙江医学. 2003, 25 (10): 623-624
- 78 杨永珍, 马艳丽, 王宁辰. 腹腔内注射多巴胺速尿治疗癌性腹水 50 例. 内蒙古医学杂志. 2000, 32 (5): 344-345
- 79 隋建超, 毕伟平, 丛爱滋, 等. 腹腔局部应用化疗药联合多巴胺、呋塞米治疗癌性腹水 132 例疗效观察. 新医学. 2002, 33 (9): 550-551
- 80 Ringenberg Qs, Doll DC, Loy TS, Yarbrow JW. Malignant ascites of unknown origin Cancer. 1989;64:753-755
- 81 Malik I, Abubakar S, Rizwanal Alam F, Rizvi J, Khan A. Clinical features and management of malignant ascites. journal of the Pakistan Medical Association (Karachi) 1991;41:38-40
- 82 Garrison RN, Kaelin LD, Galloway RH, Heuser LS. Malignant ascites. Clinical and experimental observations. Ann Surg, 1986;203:644-651
- 83 Jackson GL, Blosser NM. Intracavitary Chromic phosphate (^{32}P) colloidal suspension therapy. Cancer, 1981;48:2596-2598
- 84 Hirabayashi K, Graham J. Genesis ascites in ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 1970;106:492-497.
- 85 Kruger S, Greve D, Schueler FW. The absorption of fluid from the peritoneal cavity. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1962;137:173-178
- 86 Rusznayk I, Foldi M, Szabo G. Lymphatics and Lymph Circulation: physiology and Pathology. 2nd ed. New York: Pergamon press, 1967
- 87 Raybuck HE, Allen L, Harms SW. Absorption of serum from the peritoneal cavity. Am J Physiol, 1960;199:1021-1024
- 88 Allen L, Raybuck HE. The effects of obliteration of the diaphragmatic lymphatic plexus on serous fluid. Anat Rec, 1960;137:25-32
- 89 Coates G, Bush RS, Aspin N. A study of ascites using lymphoscintigraphy with

- 99m Tc-sulfur colloid. Radiology 1973;107:577-583
- 90 Zink J, Greenway CV. Intraperitoneal pressure in formation and reabsorption of ascites in cats, Am J Physiol. 1977;233:H185-190
- 91 Greenway B, Johuson PJ, Williams R. Control of malignant ascites with spironolactone. Br J Surg. 1982;69:441-442
- 92 Packros PJ, Esrason KT, Nguyen C, Duque J, Woods S. Mobilization of malignant ascitic fluid characteristics. Gastroenterology. 1992;103:1302-1306
- 93 张运芳, 李俊, 金涌, 等. 黄芪加合剂对荷瘤小鼠体液免疫的影响. 安徽医科大学学报, 2000, 35(2): 118-120.
- 94 徐毅, 王守富, 张英. 黄芪注射液对体液免疫功能的影响. 临床医学, 1998, 18(1): 17-18.
- 95 焦艳, 闻杰, 于晓红, 等. 膜荚黄芪茎叶总黄酮对小鼠细胞免疫功能的影响. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(6): 356-357
- 96 周金黄. 中药免疫药理学. 北京: 人民军医出版社, 1994: 372-373
- 97 李仪奎, 徐军, 张晓晨, 等. 黄芪当归药对配伍的药理作用研究. 中药药理与临床, 1992, 8(2): 1
- 98 全宏勋. 黄芪水煎剂对环磷酸胺抗肿瘤活性与毒性的影响. 中药材, 1995, 18(7): 356
- 99 张艳, 明亮, 李卫平, 等. 黄芪多糖对小鼠实验性肝损伤的保护作用. 安徽医科大学学报, 1995, 30(3): 182
- 100 沈文梅, 王成彬, 汪德清, 等. 黄芪总黄酮对失血休克再灌注肝损伤的防护作用. 中国药理学通报, 1997, 13(6): 532
- 101 李绍芝, 谭晓红. 黄芪对狗小肠血流量和运动的影响. 新消化病学杂志, 1997, 5(10): 659
- 102 孙喜才, 张健, 邱根全, 等. 白术抑瘤机理的探讨. 陕西中医, 1988, 9(6): 282
- 103 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. 陕西中医, 1987, 8(2): 91
- 104 焦新生, 刘朝奇, 朝莉, 等. 黄芪和白术对感染的色念珠菌的荷瘤鼠作用的实验. 上海免疫学杂志, 1995, 15(5): 313
- 105 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. 上海免疫学杂志, 1994, 14(1): 12
- 106 樊景坡. 苍耳子、细辛、枸杞子、白术对小鼠组织自由基代谢的影响. 中医药信息, 1994, 11(2): 48
- 107 毛俊浩, 吕志良, 曾群力, 等. 白术糖对小鼠淋巴细胞功能的调节. 免疫学杂志, 1996, 2(4): 233
- 108 韩丛辉, 郑宝坤. 超抗原肿瘤研究进展. 肿瘤, 1999; 19(6): 37-39
- 109 张淑芝, 王子龙. 高聚金葡素综合治疗 40 例恶性肿瘤疗效观察. 肿瘤防治研究, 1996, 23(1): 57

致谢

首先，深深感谢导师王玉英老师三年来的辛勤培养和无微不至的关怀爱护。恩师为人坦率、豁达，治学严谨、求实，为师谦逊、慈爱，这将深深影响着我，使我受益终生！

感谢北京中医药大学东方医院肿瘤科胡凯文主任、左明焕副主任医师、曹阳副主任医师、王芬主治医师、肖利主治医师的无私帮助！感谢东方医院肿瘤科所有老师和同学的帮助。

感谢北京中医药大学中药学教研室高学敏、钟赣生教授，贾德贤、韩涛、黄斌、张建军、李兴广、张春荣、李伟等老师的无私帮助！

感谢我的家人以及所有关心我、爱护我、支持我的朋友！

个人简历

姓名：苗迎春

性别：女

出生年月：1980年2月15日

籍贯：河南省温县

学习经历：

1998/9—2003/6	中医学	学士	北京中医药大学
2003/9—至今	中药学	硕士	北京中医药大学
2003/9—至今	中药学	硕士	北京中医药大学