

提 要

目的：针对消化系统肿瘤易出现癌性腹水的特点，通过临床研究消臑方对于消化系统肿瘤痰瘀互结型癌性腹水患者的疗效，旨在对消化系统癌性腹水患者的中西医结合治疗做一个初步探讨，为优化中晚期癌性腹水的中医治疗方案提供临床研究资料。

方法：将 60 例符合病例纳入标准的痰瘀互结型癌性腹水患者随机分组治疗，其中治疗组（消臑方加腹腔灌注顺铂）30 例，对照组（腹腔灌注顺铂）30 例，疗程为 60 天，观察两组患者治疗前后腹水疗效、中医证候积分、生活质量情况、血常规、肝肾功、D 二聚体及免疫指标等情况。

结果：两组患者在腹水缓解稳定率、中医证候积分改善情况、多项临床症状疗效、血常规、肝肾功、D 二聚体及免疫方面，治疗组明显优于对照组（ $P < 0.05$ ）。

结论：中药消臑方配合顺铂腹腔内化疗，治疗痰瘀互结型癌性腹水，与单纯西医腹腔内化疗对比，确实可以提高患者的生活质量，改善患者的临床症状，此临床研究丰富了消化系统痰瘀互结型癌性腹水的治疗，肯定了消臑方的疗效。

关键词 癌性腹水；消臑方；腹腔内化疗；临床研究

The Evaluation of Xiao Gu Fang jointing cisplatin with treat of Cancer nature ascites

Specialty: Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine

Author: Li Yingying

Tutor: Professor Qi Yuanfu

Abstract

Objective: Malignant ascites is one of the important features of digestive system tumors. Through the clinical observation of effectiveness of Xiao Gu Fang(XGF) for digestive system tumors intermingled phlegm and blood stasis in patients with carcinoma ascites, we make a preliminary discussion about the traditional chinese and westem medicine treatment for the patients with DMA.providing clinical research data to optimize the TCM treatment of medium-term and advanced cancer ascites. **Methods:** 60 malignant ascites patients of intermingled phlegm and blood stasis were divided randomly into two groups.30 cases with XGF plusing intraperitoneal perfusion with cisplatinujin were taken as treatment group, another 30 cases treated only with intraperitoneal perfusion with cisplatinujin were taken as control group. All patients were treated 60 days. Observe the changes of the effect of ascites,TCM syndrome points,the quality of life,blood routine, liver and kidney function and immune parameters in all the patients before and after treatment. **Results:** Comparing the two groups of patients with the rate of the stability of alleviating the ascites, TCM points to improve the situation, the situation of improving the TCM points, multiple effectiveness of clinical syndromes,blood count, liver and kidney function and immunity, the treatment group was significantly better than the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Compared with simple intraperitoneal chemotherapy in Western medicine, XGF cooperate with intraperitoneal chemotherapy indeedly can improve the quality of life and improve clinical symptoms in patients.This study enriches the treatment of digestive system tumors intermingled phlegm and blood stasis in patients with carcinoma ascites,confirming the efficacy of XGF.

Keywords malignant ascites;XGF;intraperitoneal chemotherapy;clinical research

目 录

| | |
|----------------------------------|----|
| 引 言 | 1 |
| 临床研究 | 2 |
| 一、病例选择 | 2 |
| (一) 西医诊断标准 | 2 |
| (二) 中医诊断标准 | 2 |
| (三) 中医症状分级量化标准 | 2 |
| (四) 病例选择标准 | 3 |
| 二、临床资料 | 4 |
| (一) 病例来源及一般情况比较 | 4 |
| (二) 研究方法 | 6 |
| (三) 疗效判定标准 | 7 |
| 三、统计分析方法 | 8 |
| 四、治疗结果 | 8 |
| (一) 两组患者腹水疗效评估 | 8 |
| (二) 两组患者治疗后中医证候改善情况评估 | 10 |
| (三) 两组患者治疗后生活质量评定 | 11 |
| (四) 两组患者治疗前后外周血象变化比较 | 11 |
| (五) 两组患者治疗前后肝肾功及 D 二聚体变化比较 | 12 |
| (六) 两组治疗前后各项免疫指标变化比较 | 12 |
| (七) 治疗后毒副反应出现率 | 13 |
| 讨 论 | 14 |
| 一、对癌性腹水的认识 | 14 |
| (一) 癌性腹水的发病机理 | 14 |
| (二) 癌性腹水痰瘀互结的病因病机探讨 | 15 |
| 二、消臌方方药分析 | 17 |
| (一) 主要方药组成 | 17 |
| (二) 治法 | 17 |

| | |
|-------------------------------|----|
| （三）药物功效溯源 | 17 |
| （四）组方配伍分析 | 19 |
| （五）现代药理研究 | 19 |
| 三、疗效分析 | 20 |
| （一）腹水疗效分析 | 21 |
| （二）中医证候分析 | 21 |
| （三）生活质量变化分析 | 21 |
| （四）外周血象及肝肾功能及 D 二聚体变化分析 | 21 |
| （五）免疫情况分析 | 22 |
| （六）治疗后毒副反应出现率分析 | 22 |
| 结 语 | 23 |
| 参考文献 | 24 |
| 综 述 | 26 |
| 附 录 | 32 |
| 致 谢 | 33 |

引 言

随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,肿瘤的发病率逐年提高,癌症已成为当今严重危害人类健康的常见疾病,其中消化系统肿瘤的发病率正在逐年上升,并随年龄的增加而增加。癌性腹水作为晚期消化系统肿瘤的最突出的并发症,是一种难以控制的临床症状,给患者带来极大的痛苦,它的出现预示着肿瘤进入终末期。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%,治疗效果以胃肠道来源的癌性腹水最差,生存期较短,仅 12~20 周。

目前治疗主要是控制腹水,缓解症状,提高生活质量,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。依据腹腔灌注化疗不仅可在腹腔内保持较高、恒定、持久的药物浓度且分布均匀,增强了对肿瘤的杀伤力;而药物较少进入体循环,全身毒副作用小;同时门静脉和肝脏组织内药物浓度也较高,能预防和治疗肿瘤肝转移,尤其对于消化系统肿瘤引起的癌性腹水,这一方面尤为突出。并且药物通过肠系膜吸收回流进入门静脉,进入体循环,并再次到达肝脏,起到低浓度全身化疗和二次肝脏局部化疗的作用,因此选择腹腔灌注化疗,而配合中药可以缓解由于灌注引起肝功的损伤,同时提高其疗效。

祖国医学重视以整体和个体特征为指导,并积累了丰富的临床论治经验,在诊疗中尤其关注病人所处环境、年龄、体质及情绪变化。导师根据多年临床经验,结合现代科学研究成果,在中医学经典理论的指导下,从“痰、瘀”入手,提出了祛邪与扶正同治以治疗癌性腹水,并结合晚期癌性腹水患者“易瘀易虚”的病机特点,运用消痰利水、健脾益气法自拟消臑方。笔者在导师指导下,对消臑方治疗消化系统来源癌性腹水患者进行临床观察及研究,从临床上证实痰瘀同治疗法是治疗癌性腹水的有效方法之一,为中医药治疗晚期消化系统癌性腹水提供一条新的思路和方法。

临床研究

一、病例选择

(一) 西医诊断标准

西医诊断标准参照全国腹水学术研讨会制定的《良恶性腹水鉴别诊断的参考意见》，癌性腹水的诊断有以下几点：

- a. 已确诊的恶性肿瘤病人出现腹水，腹水中癌细胞阳性。
- b. 已确诊的恶性肿瘤病人出现腹水，细胞学阴性，排除心、肝、肾脏等疾病引起的良性腹水。
- c. 腹水病人，腹水中 AFP（甲胎蛋白）、CEA（癌胚抗原）、CA125（卵巢癌相关抗原）、LDH（乳酸脱氢酶）、Ft（铁蛋白）、Fn（纤维连接素）、Ch（胆固醇）等增高，有助于癌性腹水的诊断。

符合（a）+（b）+（c）或（a）+（c）或（b）+（c）者，均可诊断。

(二) 中医诊断标准

中医痰瘀互结证候诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[1]中“中药新药治疗痰瘀互结证的临床研究指导原则”、《恶性肿瘤及并发症中西医结合治疗》^[2]中“恶性腹水”的“瘀结水留”型和《中医内科学》^[3]中“臌胀”的“水湿困脾”型及“瘀结水留”型的相关内容，同时结合临床，拟定本研究中“痰瘀互结”证候诊断标准如下：

主症：腹部坚满，青筋显露，面色晦暗黧黑。

次症：胁下痛如针刺，口干不欲饮水，食少纳呆，体倦乏力，大便异常（或溏便、稀便，或便秘），小便短少，舌质紫黯，舌体瘀斑、瘀点，苔少或见剥脱，脉细滑或细涩。

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

(三) 中医症状分级量化标准

表1 中医症状分级量化标准

| 症状 | 无(0) | 轻(1) | 中(2) | 重(3) |
|---------------|------|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 腹部坚满 | 无 | 偶有腹满, 可进行日常活动 | 时有腹满, 勉强支持日常活动 | 每日腹满, 不能坚持日常活动 |
| 青筋显露 | 无 | 腹壁上青筋隐约可见 | 腹壁上青筋显露 | 青筋暴露并有迂曲 |
| 面色晦暗 | 无 | 面色萎暗, 不润泽 | 面色黯黑, 无光 | 面色黧黑, 干枯 |
| 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 |
| 口干不欲饮 | 无 | 口微干, 不思饮 | 口干少津, 不思饮, 饮后无不适 | 不欲饮, 饮后恶心 |
| 舌质紫黯, 舌体瘀斑、瘀点 | 无 | 舌暗红, 有瘀点 | 舌紫暗, 有瘀斑、瘀点 | 舌青紫, 或舌下静脉粗张 |
| 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 |
| 食少纳呆 | 无 | 饮食无味, 食量稍减 | 食欲差, 食量减少 1/3 | 无食欲, 食量减少 2/3 或 2/3 以上 |
| 小便短少 | 无 | 尿量较少, 为常时十分之六七, 成人一昼夜 600~1000ml 之间 | 尿量明显减少, 为常时十分之三五, 成人一昼夜在 200~600ml 之间 | 尿量极少, 为常时十分之一二, 成人一昼夜在 200ml 以下 |

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

(四) 病例选择标准

1. 纳入标准

- (1) 符合癌性腹水中西医诊断标准;
- (2) 无严重的心、肝、肾功能衰竭表现;
- (3) 生活质量按卡氏评分在 30 分以上者;
- (4) 预计生存期超过一个月者;
- (5) 符合中医痰瘀互结型诊断标准;
- (6) 消化系统肿瘤引起的癌性腹水患者。

2. 排除标准

- (1) 不符合癌性腹水诊断标准者;
- (2) 不符合上述入选标准者;

- (3) 有严重的心、肝、肾功能衰竭表现;
- (4) 生活质量按卡氏评分在 30 分以下者;
- (5) 预计生存期不足一个月者;
- (6) 非消化系统肿瘤引起的癌性腹水患者。

3. 脱落病例标准

- (1) 不符合纳入标准, 未按规定用药, 无法判断疗效或资料不全 (如主要项目缺如) 影响疗效或安全性判断者;
- (2) 观察中自然脱落、失访者;
- (3) 受试者依从性差、发生严重不良反应, 发生并发症, 不宜继续接受试验。

4. 中止试验标准

- (1) 疗程未结束而出现不良反应和不能耐受者, 根据医生判断应该停止临床试验, 即中止该病例的临床试验。
- (2) 试验期间病人病情持续恶化有可能发生危险事件, 根据医生判断应该停止临床试验者, 即中止该病例临床试验。
- (3) 患者在临床试验过程中不愿意继续进行临床, 向研究者提出终止试验的要求, 可以中止该病例的临床试验。

二、临床资料

(一) 病例来源及一般情况比较

观察癌性腹水病例 60 例 (除外实验观察过程中脱落病例), 根据随机分组方法, 分为治疗组 (消臌方联合顺铂腹腔灌注化疗) 30 例, 对照组 (顺铂腹腔灌注化疗) 30 例, 全部病例均为山东中医药大学附属医院住院病人, 于 2008 年 1 月~2010 年 1 月收集。

两组患者一般情况比较见表 2~7

表 2 两组患者性别情况比较

| 组别 | 例数 | 男 | 女 |
|-----|----|----|----|
| 治疗组 | 30 | 16 | 14 |
| 对照组 | 30 | 17 | 13 |

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

表 3 两组患者年龄分布情况比较

| 组别 | 例数 | <45 | 45~60 | >60 |
|-----|----|-----|-------|-----|
| 治疗组 | 30 | 6 | 16 | 8 |
| 对照组 | 30 | 7 | 13 | 10 |

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

表 4 两组患者原发肿瘤情况比较

| 组别 | 肝癌 | 胃癌 | 结肠癌 | 直肠癌 | 其它 |
|-----|----|----|-----|-----|----|
| 治疗组 | 13 | 6 | 5 | 3 | 3 |
| 对照组 | 12 | 7 | 5 | 5 | 1 |

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

表 5 两组患者治疗前卡氏评分情况比较

| 组别 | 例数 | Min~Max | $\bar{X} \pm S$ | P 值 |
|-----|----|---------|-----------------|-------|
| 治疗组 | 30 | 40~60 | 49.33±10.27 | 0.757 |
| 对照组 | 30 | 40~60 | 50.00±11.30 | |

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

表 6 两组患者治疗前中医证候总积分比较

| 组别 | 例数 | Min~Max | $\bar{X} \pm S$ | P 值 |
|-----|----|---------|-----------------|-------|
| 治疗组 | 30 | 10~25 | 19.23±3.85 | 0.742 |
| 对照组 | 30 | 12~25 | 18.93±3.15 | |

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

表 7 两组患者治疗前腹围情况比较

| 组别 | 例数 | Min~Max | $\bar{X} \pm S$ | P 值 |
|-----|----|--------------|-----------------|-------|
| 治疗组 | 30 | 85.40~136.40 | 111.80±16.01 | 0.272 |
| 对照组 | 30 | 84.60~138.30 | 109.67±17.62 | |

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

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

(二) 研究方法

1. 分组方法

采用完全随机法, 将 60 例患者分为两组, 治疗组 30 例, 对照组 30 例, 两组之间性别分布、年龄分布、原发肿瘤情况分布、卡氏评分情况、中医证候总积分情况经检验, $P>0.05$, 无显著性差异, 具有可比性。

2. 治疗方法

治疗组: 腹腔穿刺引流, 腹水明显减少后, 腹腔内注入地塞米松 5mg + 生理盐水 20ml + 多巴胺 20mg; 顺铂 40mg (齐鲁制药) + 生理盐水 40ml。以上药物每周使用 1 次, 4 周为一个疗程。每次使用顺铂前查血常规及肝肾功, 若正常即可使用, 同时予对症止吐、水化利尿, 嘱病人在药物注入后 3 小时尽量多转动体位, 使药物在腹腔内充分扩散吸收。同时口服消臌方, 浓煎至 200ml, 每日一剂, 可分多次服, 干预 60 天。

消臌方:

| | | | |
|--------|--------|--------|---------|
| 陈皮 15g | 制半夏 9g | 茯苓 18g | 大腹皮 15g |
| 莪术 15g | 三棱 9g | 槟榔 15g | 蛇舌草 30g |
| 厚朴 15g | 白术 15g | 生甘草 9g | |

先浸泡 1 至 2 小时, 水煎两遍取汁 400ml, 每日早晚各一次, 饭后半小时温服, 每次 200ml, 如不能耐受可少量多次服用。

对照组: 除外口服中药, 其他治疗同治疗组。

3. 观察方法

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

(2) 观察指标

- ①两组患者治疗前后腹水消退情况。
- ②两组患者抽取腹水次数及腹围变化情况比较。
- ③两组患者治疗前后中医证候总积分变化及单项症状变化情况比较。
- ④两组患者治疗前后生活质量情况 (Karnofsky 评分) 比较。
- ⑤两组患者治疗前后血常规变化情况比较。

⑥两组患者治疗前后肝肾功及 D 二聚体情况比较。

⑦两组患者治疗前后各项免疫指标变化比较。

⑧两组患者治疗后毒副反应出现率比较。

(三) 疗效判定标准

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

- 临床痊愈：临床症状体征消失或基本消失，证候积分减少 $\geq 95\%$ 。
- 显效（明显改善）：临床症状体征明显改善，证候积分减少 $\geq 70\%$ 。
- 有效（部分改善）：临床症状体征均有好转，证候积分减少 $\geq 30\%$ 。
- 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): $[(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分})/\text{治疗前积分}]\times 100\%$

2. 中医单项症状疗效判定标准

显效：原有症状消失，或原有症状改善在 2 级。

有效：症状改善 1 级而未消失。

无效：症状无改变。

3. 生活质量评分（Karnofsky 评分）改善判断标准

生活质量评分增加 ≥ 10 分记录为“增加”，减少 ≥ 10 分记录为“下降”，没有变化者记录为“稳定”。生活质量评分标准见表 8：

表 8 生活质量评分标准（Karnofsky）

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

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

4. 腹水疗效判定标准

本文参照世界卫生组织 (WHO) 腹水疗效评价标准, 腹水疗效判定如下:

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

注: 有效率 (ER) 计算: $ER = CR + PR$; 稳定率 = $CR + PR + NC$ 。

5. 血液学、肝肾功毒性、胃肠道反应等毒副反应评定参照 WHO 抗癌药毒副反应分度标准。抗癌药物毒副反应分度标准见表 9:

表 9 抗癌药物毒副反应分度标准 (WHO 标准)

| | 0 度 | I 度 | II 度 | III 度 | IV 度 |
|------------------------------|----------------------|---------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 血红蛋白 (G/L) | ≥ 110 | 95-109 | 80-94 | 65-79 | < 65 |
| 白细胞 ($\times 10^9/L$) | ≥ 4.0 | 3.0-3.9 | 2.0-2.9 | 1.0-1.9 | < 1.0 |
| 中性粒细胞 ($\times 10^9/L$) | ≥ 2.0 | 1.5-1.9 | 1.0-1.4 | 0.5-0.9 | < 0.5 |
| 血小板 ($\times 10^9/L$) | ≥ 100 | 75-99 | 50-74 | 25-49 | < 25 |
| 恶心呕吐 | 无 | 恶心 | 呕吐可控制 | 呕吐需治疗 | 难以控制的呕吐 |
| 腹泻 | 无 | 短暂 (2 天) | 能耐受 | 腹泻需治疗 | 血性腹泻 |
| ALT、AST | $\leq 1.25 \times N$ | 1.26-2.5 $\times N$ | 2.6-5 $\times N$ | 5-10 $\times N$ | $> 10 \times N$ |
| AKP | $\leq 1.25 \times N$ | 1.26-2.5 $\times N$ | 2.6-5 $\times N$ | 5-10 $\times N$ | $> 10 \times N$ |
| 肌酐 (Cr) | ≤ 106.1 | 114.9-176.8 | 185.6-353.6 | > 353.6 | 症状性尿毒症 |

(N 为正常值)

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

三、统计分析方法

全部资料采用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析。所有计量资料均以 $\bar{X} \pm s$ (均数 \pm 标准差) 表示, 计量资料先进行探索性分析, 符合正态性和方差齐性后采用 t 检验; 计数资料用 χ^2 检验; 等级资料用 Radit 分析。

四、治疗结果

(一) 两组患者腹水疗效评估

1. 两组患者腹水疗效情况比较:

表 10 两组患者腹水疗效情况比较

| 组别 | 例数 | CR | PR | NC | PD | CR+PR (有效率) | CR+PR+PD (稳定率) |
|-----|----|----|----|----|----|------------------------|-------------------------|
| 治疗组 | 30 | 2 | 14 | 12 | 2 | 16(53.3%) [•] | 28(93.3%) ^{••} |
| 对照组 | 30 | 0 | 12 | 10 | 8 | 12(40.0%) | 22(73.3%) |

注：经 χ^2 检验，[•] $P>0.05$ ，^{••} $P<0.05$ 。

表 10 可见，治疗组出现完全缓解 (CR) 2 例 (6.7%)，部分缓解 (PR) 14 例 (46.7%)，稳定 (NC) 12 例 (40.0%)，进展 (PD) 2 例 (6.7%)，有效 (CR+PR) 16 例 (53.3%)，稳定 (CR+PR+PD) 28 例 (93.3%)；对照组出现完全缓解 (CR) 0 例 (0%)，部分缓解 (PR) 12 例 (40.0%)，稳定 (NC) 10 例 (33.3%)，进展 (PD) 8 例 (27.6%)，有效 (CR+PR) 12 例 (40.0%)，稳定 (CR+PR+PD) 22 例 (73.3%)。治疗组和对照组患者腹水治疗有效率经 χ^2 检验，无显著性差异 ([•] $P>0.05$)；腹水治疗稳定率经 χ^2 检验，有显著性差异 (^{••} $P<0.05$)，治疗组优于对照组。

2. 两组患者治疗后腹围变化量比较：

表 11 两组患者治疗后腹围变化量比较

| 组别 | 例数 | Min~Max | $\bar{X} \pm S$ | P 值 |
|-----|----|------------|-------------------|----------|
| 治疗组 | 30 | -36.7~-2.1 | -11.52 \pm 6.75 | $P<0.05$ |
| 对照组 | 30 | -29.6~+5.6 | -8.94 \pm 5.39 | |

注：+表示增加-表示减少

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

3. 两组患者治疗后放腹水次数比较：

表 12 两组患者治疗后放腹水次数比较

| 组别 | 例数 | Min~Max | $\bar{X} \pm S$ | P 值 |
|-----|----|---------|-----------------|-------|
| 治疗组 | 30 | 4~9 | 6.77 \pm 1.38 | 0.033 |
| 对照组 | 30 | 4~10 | 7.63 \pm 1.67 | |

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

4. 腹水疗效与原发肿瘤的关系:

表 13 治疗组不同肿瘤引起腹水的疗效比较

| 组别 | N | CR | PR | NC | PD | ER |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 肝癌 | 13 | 0 (0%) | 4 (30.8%) | 7 (53.8%) | 2 (15.4%) | 3 (30.8%) |
| 胃癌 | 6 | 1 (16.7%) | 3 (50.0%) | 2 (33.3%) | 0 (0%) | 4 (66.7%) |
| 结肠癌 | 5 | 0 (0%) | 3 (60.0%) | 2 (40.0%) | 0 (0%) | 3 (60.0%) |
| 直肠癌 | 3 | 0 (0%) | 1 (33.3%) | 2 (66.7%) | 0 (0%) | 1 (33.3%) |
| 其它 | 3 | 0 (0%) | 1 (33.3%) | 1 (33.3%) | 1 (33.3%) | 1 (33.3%) |

注: N 为病例数。

由表 13 可以看出, 肝癌、胃癌、结肠癌、直肠癌所致腹水治疗有效率分别为 30.8%、66.7%、60.0%、33.3%, 胃癌和结肠癌治疗后效果较好, 肝癌和直肠癌效果较差, 经秩和检验, 各病种所致腹水的治疗有效率未出现明显差异 ($P>0.05$)。

(二) 两组患者治疗后中医证候改善情况评估

1. 两组患者治疗后中医证候总疗效比较:

表 14 两组患者治疗后中医证候总疗效比较

| 组别 | 例数 | 临床痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|-----|----|-----------|------------|------------|-----------|------------|
| 治疗组 | 30 | 4 (13.3%) | 15 (50.0%) | 10 (33.3%) | 1 (3.4%) | 29 (96.6%) |
| 对照组 | 30 | 1 (3.4%) | 12 (40.0%) | 9 (30.0%) | 8 (26.6%) | 22 (73.4%) |

注: 总有效率 = (临床痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) \times 100%

表 14 可见, 治疗组临床痊愈 4 例 (13.3%), 显效 15 例 (50.0%), 有效 10 例 (33.3%), 总有效率 96.6%; 对照组临床痊愈 1 例 (3.4%), 显效 12 例 (40.0%), 有效 9 例 (30.0%), 总有效率 73.4%。经秩和检验, 有显著性差异 ($P<0.05$)。

2. 两组患者治疗后中医单项症状疗效比较:

表 15 两组患者治疗后中医单项症状疗效比较

| 项目 | 治疗组 | | | | 对照组 | | | |
|-------------------------------|-----|----|----|----|-----|----|----|----|
| | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 |
| 腹部坚满 | 28 | 13 | 6 | 8 | 28 | 13 | 8 | 7 |
| 青筋显露 | 30 | 14 | 10 | 6 | 29 | 11 | 9 | 9 |
| 面色晦暗 [●] | 17 | 9 | 6 | 2 | 20 | 5 | 6 | 9 |
| 食少纳呆 [●] | 23 | 8 | 12 | 3 | 23 | 5 | 7 | 11 |
| 腹痛 | 17 | 6 | 6 | 5 | 19 | 5 | 6 | 8 |
| 小便短少 [●] | 28 | 10 | 13 | 5 | 26 | 5 | 9 | 12 |
| 大便异常 | 15 | 5 | 6 | 4 | 12 | 3 | 4 | 5 |
| 口干不欲饮 | 9 | 3 | 4 | 2 | 8 | 2 | 2 | 4 |
| 体倦乏力 [●] | 15 | 7 | 6 | 2 | 14 | 2 | 5 | 7 |
| 舌质紫黯, 舌 体瘀斑瘀点 [●] | 23 | 7 | 14 | 2 | 24 | 4 | 11 | 9 |

注: 经秩和检验: 组间比较[●] $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 。

由表 15 可知两组患者治疗前均有不同程度的中医症状, 治疗后两组中医症状均有改善, 经 χ^2 检验, 其中对面色晦暗、食少纳呆、体倦乏力、小便短少、舌质紫黯, 舌体瘀斑瘀点等症状改善, 治疗组明显优于对照组 ([●] $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

(三) 两组患者治疗后生活质量评定

表 16 两组患者治疗 60 天后生活质量评分比较

| 组别 | 例数 | 升高 (例数) | 稳定 (例数) | 下降 (例数) |
|-----|----|---------|---------|---------|
| 治疗组 | 30 | 13 | 15 | 2 |
| 对照组 | 30 | 5 | 14 | 11 |

注: 经 χ^2 检验两组的卡氏评分变化相比较: $P < 0.05$ 。

由表 16 可知治疗后, 治疗组患者的生活质量评分明显优于对照组, 生活质量有明显的提高 ($P < 0.05$)。

(四) 两组患者治疗前后外周血象变化比较

表 17 两组患者治疗前后外周血象变化比较

| 指 标 | 治疗组 | | 对照组 | |
|-------------------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| WBC ($\times 10^9/L$) | 3.97 ± 0.33 | $4.05 \pm 0.39^{\Delta}$ | 3.98 ± 0.42 | $3.75 \pm 0.38^{\bullet}$ |
| Hb (g/L) | 122.70 ± 18.96 | $126.27 \pm 18.20^{\Delta}$ | 120.43 ± 21.68 | $114.03 \pm 20.32^{\bullet}$ |
| PLT ($\times 10^9/L$) | 243.50 ± 56.84 | $229.83 \pm 48.65^{\Delta\bullet}$ | 239.47 ± 53.48 | $198.54 \pm 49.45^{\bullet}$ |

注：经 t 检验，两组治疗前后比较[●] $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ，组间比较[▲] $P < 0.05$ 。

由表 17 可以看出，治疗组患者治疗后，白细胞和血红蛋白有小幅度的回升，血象改善虽不明显，但相比对照组的三系都有明显降低的情况([●] $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，两组之间有显著性差异([▲] $P < 0.05$)。

(五) 两组患者治疗前后肝肾功及 D 二聚体变化比较

表 18 两组患者治疗前后肝肾功及 D 二聚体变化比较

| 指 标 | 治疗组 | | 对照组 | |
|-------|-------------|---------------------------|-------------|------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| ALT | 45.40±18.35 | 36.90±9.26 ^{●▲} | 44.87±19.22 | 43.30±18.99 |
| AST | 51.35±13.54 | 44.62±15.87 ^{●▲} | 49.89±15.33 | 48.22±16.46 |
| ALB | 28.53±9.56 | 30.42±8.93 [●] | 27.97±10.65 | 28.51±13.42 |
| TP | 50.58±6.55 | 52.75±7.32 | 49.02±6.28 | 50.56±8.22 |
| CR | 77.43±10.23 | 75.12±9.54 [●] | 76.99±8.97 | 77.85±9.47 |
| BUN | 6.34±1.34 | 6.31±1.45 | 6.32±2.13 | 6.54±2.76 [●] |
| D 二聚体 | 1.74±1.38 | 0.98±0.78 ^{●▲} | 1.68±1.22 | 1.99±1.58 [●] |

注：经 t 检验，两组治疗前后比较[●] $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ，组间比较[▲] $P < 0.05$ 。

由表 18 可以看出，经治疗后，各项指标有一定程度改善，治疗组转氨酶（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；对照组肝肾功指标虽有一定程度的下降，但不明显，肾功能受损较为严重，尿素氮（BUN）、肌酐（CR）升高，两组的 D 二聚体指标都有不同程度的降低。治疗组与对照组相比而言，治疗组在改善肝肾功及降低 D 二聚体方面有明显优势。

(六) 两组治疗前后各项免疫指标变化比较

表 19 两组治疗前后各项免疫指标变化比较

| 指 标 | 治疗组 | | 对照组 | |
|------------------------------------|-------------|---------------------------|-------------|-------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| CD3 ⁺ | 45.97±12.21 | 56.45±16.88 ^{●▲} | 44.37±11.34 | 45.52±12.65 |
| CD4 ⁺ | 26.24±10.93 | 33.95±14.67 ^{●▲} | 24.99±9.97 | 23.02±13.42 |
| CD8 ⁺ | 45.48±9.36 | 48.47±11.86 | 46.43±8.35 | 44.45±9.02 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 1.46±0.98 | 1.77±1.34 ^{●▲} | 1.51±1.22 | 1.55±1.31 |

注：经 t 检验，两组治疗前后比较[●] $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ，组间比较[▲] $P < 0.05$ 。

从表 19 可看出，治疗后，治疗组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 升高明显([●] $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，

或 $P < 0.01$), 较对照组有显著差异 ($^{\Delta}P < 0.05$), T 淋巴细胞亚群的改善情况明显好于对照组。

(七) 治疗后毒副反应出现率

表 20 治疗后毒副反应出现率比较

| 组别 | 消化道 恶心呕吐 | | | | 肝脏 ALT 升高 | | | | 血液 WBC 降低等 | | | | 肾脏 CR 升高等 | | | |
|-----|-------------|----|----|-----|--------------|----|----|-----|---------------|---|----|-----|--------------|----|----|-----|
| | 0 | I | II | III | 0 | I | II | III | 0 | I | II | III | 0 | I | II | III |
| 治疗组 | 15 | 11 | 4 | 0 | 21 | 5 | 4 | 0 | 22 | 4 | 4 | 0 | 19 | 10 | 1 | 0 |
| 对照组 | 4 | 15 | 8 | 3 | 11 | 12 | 7 | 0 | 10 | 7 | 12 | 1 | 8 | 10 | 11 | 1 |

注: 经秩和检验, 治疗后两组毒副反应相比较: $P < 0.05$

由表 20 可见, 治疗后两组患者均出现恶心呕吐等反应, 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 ($P < 0.05$)。

讨 论

一、对癌性腹水的认识

(一) 癌性腹水的发病机理

1. 中医发病机理

癌性腹水并没有明确的中医病名与之相对应,可散见于“水肿”、“积聚”、“臌胀”的论述中。中医认为“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;“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,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;“臌胀”病因较为复杂,多由于酒食不节、情志刺激、虫毒感染、病后续发所致,导致肝脾肾受损,气滞、血瘀、水停腹中,“气、血、水”各有侧重,又相互为因,错杂为病。

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。

2. 西医发病机理

癌性腹水的发病机制是多方面的,早期研究认为癌性腹水形成的原因:(1)膈下淋巴管被肿瘤细胞阻塞,增加淋巴液流体静压,使淋巴回流受阻,从而导致水和蛋白吸收减少,潴留于腹腔;(2)肿瘤侵袭腹膜和肠壁,使血管内皮细胞受损,增加血管通透性,血液中大分子物质渗出;(3)低蛋白血症的血浆胶体渗透压降低,可以加重腹水产生,大量腹水引起循环血量减少,刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致水钠潴留。但是,这些并不能解释全部肿瘤患者腹水形成的原因,目前认为恶性腹水的形成还有其它因素的参与。免疫调节剂,如白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素- α (IFN- α)等以及诱导血管通透性的因子,如血管内皮生长因子(VEGF)和 MMPs 在恶性腹水的形成中起重要作用。其中 MMPs 还可通过释放 VEGF 导致腹水形成。

（二）癌性腹水痰瘀互结的病因病机探讨

1. 痰瘀互结致肿瘤的传统理论渊源

历代医家认为肿瘤的发病原因较为复杂，饮食不节、外邪入侵、七情内伤皆可导致脏腑功能失调，中医认为肿瘤是人体在病邪的作用下气滞、血瘀、痰凝日久而成。这里所说的病邪应是特指可衍生恶性肿瘤的特殊毒邪，我们可以称之为癌毒。癌毒的存在是恶性肿瘤形成的先决条件，也是恶性肿瘤不同于其他疾病的根本所在。《内经》云：“喜怒不节，……，寒温不适，邪气胜之，积聚乃留”，认识到机体正气虚弱、情志失调及外邪入侵在肿瘤发生发展过程中的重要性。在《灵枢·水胀》中说：“臌胀何如？岐伯曰：腹胀身皆大，大与肤胀等也。色苍黄，腹筋起。”“腹筋起”实为络脉之瘀血。此说明了水臌之水由瘀聚而生，或水聚迫血不行而血脉瘀阻，二者互为因果，而形成腹大如鼓之腹水征^[4]。再次在治法上，提出了“留者攻之，坚者削之，结者散之，逸者行之”等一系列法则。它不仅适用于血瘀病变，而且广泛应用于痰瘀互阻的一切病证。宋·朱肱：“中脘有痰……胸膈痞塞”。在孙思邈的《千金翼方》中就曾记载采用消痰破结散瘀的“小狼毒丸”治疗肿瘤。元代朱丹溪认为“诸病多由痰所生，凡人上、中、下有块者，多是痰”，认为痰饮、死血是积聚形成的主要病机。张景岳曰：“而痰涎皆本气血，若化其正，则脏腑病，津液败，而气血即成痰涎”。认为痰邪为病，阻碍气机，血不得生，又不得畅，脉络瘀滞，或胶结为癥积。清代沈金鳌认为，“积聚瘤瘕痞癖，因寒而痰与血食凝结病也”。唐容川在《血证论》对痰血的关系更有明确的论述：“血积既久，其水乃成”、“痰水之壅，由瘀血使然”，说明血瘀日久，水液必产生病理变化。由于水在病理过程中，常可衍变为饮、痰、湿等病理产物，因此，血瘀既久，往往导致痰湿产生，痰瘀互结，痰瘀同病，久成积证。清代高锦庭也说：“癌瘤者，非阴阳正气所结肿乃五脏瘀血浊气痰滞而成”。可见痰瘀常常可以互为因果，相互化生，同时互见，所以痰瘀互结在肿瘤患者中较为多见。

2. 痰瘀互结致肿瘤的现代医家思想

魏品康^[5]认为“痰”在肿瘤的发病及病机变化过程中确为不可忽视的重要因素，创立了消痰散结方，临床上取得了显著成效。当代学者王庆才^[6]：亦认为恶性肿瘤的发生、发展与痰有着密切的关系，并分别采用化痰熄风、消痰散结、燥湿化痰的方法，治疗食管癌、甲状腺癌、子宫颈癌等肿瘤，结果表明，治痰法对消除肿块，改善肿瘤病人临床症状，提高生存质量，以及延长生存期等方面具有显著的临床效果。钱彦方

^[7]则根据临床研究认为痰浊为邪，其性阴柔，不宜速去，一旦与它邪交织为病，其势缠绵，类似于恶性肿瘤的顽固性，治疗从痰入手，化痰、消痰、豁痰、涤痰、温痰、清痰、祛痰以治其本，磨砺症积，复其正气，激动气化之机，以生新血，治疗肿瘤。柴可群^[8]亦认为痰在肿瘤增殖转移过程中起到至关重要的作用，从痰论治不失为一种有效的治疗方法。孙桂芝教授^[9]认为恶性肿瘤的发生除与外感六淫、内伤七情以及机体正气不足有关外，毒邪在肿瘤的发病中其重要作用，其中痰瘀互结是癌症发生的病理改变，毒邪是致癌的关键。因此在治疗上孙氏认为，癌为非常之症，非大毒之药不治，临床常用以毒攻毒之法，可获奇效。另外孙氏在预防复发转移方面，以补益脾肾、解毒抗癌中药研制出扶正防癌饮（黄芪、枸杞子、太子参、何首乌、藤梨根、草河车等），用以联合化疗治疗晚期胃肠癌的病人，可使增强患者免疫功能，提高生活质量，达到防止复发转移的疗效。谭平国等^[10]用中药榄香烯乳注射液（温莪术挥发油提取的抗癌活性物质）治疗恶性脑肿瘤 40 例，发现其对恶性肿瘤疗效明显，能延长患者的生存期。而陈健民^[11]应用活血化瘀方剂（芎龙汤）治疗肿瘤，治疗后血液高粘状态有所改善，显示对预防癌转移、复发、提高患者生存率、延长生存期有益，指出活血化瘀法是治疗癌症的有效方法。李佐清^[12]对比观察了活血化瘀复方与化疗对原发性肝癌的作用，治疗 1 个月后，活血化瘀治疗组 39 例病人不仅疗效好（总有效率 84.6%），而且无一例发生转移；而化疗组 26 例不仅疗效差（总有效率 23.1%），而且有 3 例发生转移，2 例出现门静脉栓。周端等^[13]通过对水肿病人瘀血证的定性分析、血液流变学分析以及观察同一疾病不同阶段瘀血表现程度与血液流变学之间的关系后得出“瘀可致水”的结论，从而佐证了活血利水的正确性。临床研究表明，各种晚期肿瘤病人常在舌苔、舌质的变化中反映出体内痰凝、血瘀的病理改变，如青紫舌，舌面斑点，舌下静脉纡曲、怒张，舌苔厚腻等。在血液循环方面，恶性肿瘤时常伴有高粘血症，即血液处于浓、粘、聚状态，以及血液凝固性增高，而这些血液循环的变化不仅是血瘀证的特点，也是痰证的特点^[14]。有研究表明，化痰药前胡中的前胡素对艾氏腹水癌有抑制作用，而活血药莪术中的莪术挥发油对艾氏腹水癌有直接破坏作用，莪术醇对艾氏腹水癌能使癌细胞坏死；瓜蒌对小鼠移植性肿瘤 S180 有较显著抑制作用，而莪术挥发油则有直接破坏作用等^[15]。

现代研究表明，祛瘀、化痰二者均有不同程度的抗癌效应，但作用环节不同，相互配伍可产生药效互补，发挥协同作用。导师根据多年的临床实践，在中医理论指导

下，从肿瘤患者“痰瘀”特点入手，认为晚期肿瘤患者恶性腹水最根本的病理环节是痰浊阻络、脉络瘀阻，依据这一病机特点，综合辨证、整体分析，创立了消臌方，临床上取得了显著成效。

二、消臌方方药分析

（一）主要方药组成

| | | | |
|--------|--------|--------|---------|
| 陈皮 15g | 制半夏 9g | 茯苓 18g | 大腹皮 15g |
| 莪术 15g | 三棱 9g | 槟榔 15g | 蛇舌草 30g |
| 厚朴 15g | 白术 15g | 生甘草 9g | |

（二）治法

消化性肿瘤恶性腹水，多出现于肿瘤的晚期阶段，严重影响患者的生存质量，通过对其发病机理的深入研究，恶性腹水的形成，是由于脏腑功能失调影响津液运行，毒聚水停所致，痰瘀既是邪毒侵袭脏腑，其功能失调的病理产物，又是导致正气内虚、邪毒之交结成块的致病因素，因此在治疗上以化痰祛瘀为主，兼以益气健脾利水以扶正，佐以行气消积抗肿瘤为治疗原则。

（三）药物功效溯源

陈皮：味苦、辛，性温。归肺、脾经。功效理气健脾、燥湿化痰。《药性赋》：可升可降，阳中之阴也。其用有二：留白者补胃和中，去白者消痰泄气。《本草》云：主胸中痰热逆气，利水谷。除膀胱留热停水，五淋，利小便。能除痰，解酒毒。《本草分经》：能散能和，能燥能泻，利气调中，消痰快膈，宣通五脏，统治百病。入和中药留白，入疏通药去白。

制半夏：味辛，性温，有毒。归脾、胃、肺经。功效燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结。《名医别录》：主消心腹胸中膈痰热满结，咳嗽上气，心下急痛坚痞，时气呕逆，消痈肿，胎堕，治痿黄，悦泽面目。《医学衷中参西录》：凡味辛之至者，皆禀秋金收降之性，故力能下达为降胃安冲之主药。为其能降胃安冲，所以能止呕吐，能引肺中、胃中湿痰下行，纳气定喘。

茯苓：味甘、淡，性平。归心、肺、脾、肾经。功效利水渗湿、健脾宁心。《名医别录》：止消渴，好睡，大腹淋漓，膈中痰水，水肿淋结，开胸府，调藏气，伐肾邪，长阴，益气力。《象》云：止渴利小便，除湿益燥，和中益气，利腰脐间血为主。

《本草纲目》：其赤者，泻心、小肠、膀胱湿热，利窍行水。《本草蒙筌》：为除湿行

水圣药，生津液缓脾，驱痰火益肺。

大腹皮：辛，微温，入脾、胃、大肠、小肠经。行气导滞，利水消肿。《本草纲目》：“降逆气，消肌肤中水气浮肿，脚气壅逆，瘴疟痞满，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。”

莪术：味辛、苦，性温。入肝、脾经。功效行气破血、消积止痛。《开宝本草》：主心腹痛。《本草图经》：治积聚诸气，为最要之药。《本草新编》：莪术，专破气中之血，瘀癖可去，消瘀血，治霍乱，泻积聚，理中气。乃攻坚之药，可为佐使，而不可久用。专入于气分之以破血，虽破血，然不伤气也。

三棱：味辛、苦，性平。归肝、脾经。功效破血行气、消积止痛。《开宝本草》：主癥瘕结块。《景岳全书》：气味苦平，能行血中之气。善破积气，逐瘀血，消饮食胀满，气滞腹痛，除瘀癖癥瘕，积聚结块，扑损瘀血，并治疮肿坚硬。

槟榔：味辛、苦，性温。归胃、大肠经。功效杀虫、消积、降气、行水、截疟。《药性论》：能主宣利五藏六腑壅滞，破坚满气，下水肿，治心痛风血积聚。《本草备要》：泻气行水，破胀攻坚。《本经逢原》：治冲脉为病，逆气里急，及治诸气壅、腹胀后重如神。

蛇舌草：微苦、甘、寒。入胃、大肠、小肠经。功效清热解毒，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。”

厚朴：味苦、辛，性温。归脾、胃、肺、大肠经。功效行气、燥湿、消积、平喘。《本草衍义》：平胃散中用，最调中。至今此药盛行，既能温脾胃气，又能走冷气，为世所须也。《药性赋》：味苦、辛，性温，无毒。可升可降，阴中阳也。其用有二：苦能下气，去实满而泄腹胀；温能益气，除湿满散结调中。《本经逢原》：厚朴苦温，先升后降，为阴中之阳药，故能破血中气滞。

白术：味苦、甘，性温。归脾、胃经。功效健脾益气、燥湿利水、止汗、安胎。《名医别录》：消痰水，逐皮间风水结肿，除心下急满，及霍乱，吐下不止，利腰脐间血，益津液，暖胃，消谷，嗜食。《药性赋》：可升可降，阳也，利水道，有除湿之功；强脾胃，有进食之效。《本草发挥》云：脾恶湿，甘先入脾。茯苓、白术之甘，以益脾逐水。《本草蒙筌》：除湿益燥，缓脾生津。驱胃脘食积痰涎，消脐腹水肿胀满。

生甘草：甘、平，入脾、胃、肺经。功效补气健脾，和中缓急，调和诸药。《神

农本草经读》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。”

《本经别录》：大率除邪气，治金创，解毒，皆宜生用。

（四）组方配伍分析

本方由导师齐元富主任经多年临床研究，依据先贤的论治法则，在二陈汤的基础上，经过反复验证，药味调整，组成现在的“消臌方”来治疗消化性肿瘤恶性腹水及预防其转移。本方由陈皮，制半夏，茯苓，大腹皮，三棱，莪术，槟榔，蛇舌草，厚朴，白术，生甘草组成，共奏化痰散结，祛瘀利水之功。

方中以陈皮，制半夏为君药，陈皮理气健脾，燥湿化痰，制半夏亦有燥湿化痰之功，兼消痞散结，降逆止呕。茯苓，白术共为臣药，益气健脾，渗湿利水，以制脾之生痰之源，三棱，莪术，厚朴，蛇舌草，共为佐助药，三棱功善破积气，逐瘀血，消饮食胀满，气滞腹痛，除痞癥瘕，积聚结块，莪术行气破血，消积止痛，为攻坚之药，厚朴燥湿，行气，消积，能去实满而泄腹胀，除湿满散结调中，蛇舌草功能清热解毒，散瘀抗癌，甘草为使药，调和诸药，顾护中土，全方配伍合理，共奏化痰散结，祛瘀利水之功。

（五）现代药理研究

1. 抗肿瘤作用

半夏有抗肿瘤作用；茯苓多糖、羧甲基茯苓多糖对多种肿瘤癌细胞均有不同程度的抑制作用，茯苓次聚糖与环磷酰胺等化疗药物合用对肉瘤 S180 的抑制作用很强；莪术中的姜黄素类成分和挥发油类成分都是抗肿瘤作用的活性成分，莪术油的抗肿瘤和抗血栓活性也早已被证实^[16]；三棱 30%注射液对小鼠肉瘤 S180 有明显抑制作用，徐立春等^[17]研究三棱、莪术提取物修饰的肿瘤细胞疫苗对 B16 小鼠恶性黑色素瘤的抗肿瘤效应。结果显示，中药修饰的肿瘤细胞疫苗可以明显增强对 B16 的抗癌效应；蛇舌草素对小白鼠腹水癌细胞有抑杀作用，使癌细胞核分裂相尤其是有丝分裂相受到显著抑制，瘤组织变性坏死，能激活 T 淋巴细胞，杀死肿瘤细胞；白术挥发油有明显的抗肿瘤作用，能增强癌细胞的抗原性及抗体的特异性主动免疫，在 841-A 整方（黄芪、党参、白术三味药）的实验中，观察到对小鼠 S180 实体瘤有非常明显的抑制作用（ $P < 0.01$ ），而在拆方观察中，仅见白术有明显的抑瘤作用^[18]。

2. 利尿作用

半夏、茯苓、大腹皮都有利尿作用，且单味药利尿作用不及复方所产生的作用持久。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；大腹皮通过抑制肾小管的吸收，调节体内水分重新分布，使水分从组织外流到血液，从而控制腹水量，减少腹水形成^[19]；白术有显著而持久的利尿作用，其有效成分为 β 桉叶油醇，能很强地抑制 $(\text{Na}^+, \text{K}^+)$ ATP 酶的磷酸化反应。

3. 调节免疫作用

陈皮水煎醇沉注射液使 T 淋巴细胞 E 玫瑰花环形成有显著增强作用；半夏对免疫系统有激活作用；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^[20]；莪术油可通过免疫系统使宿主特异性免疫增强而获得明显的免疫保护效应；蛇舌草通过刺激网状内皮系统，增强白细胞的吞噬能力，提高机体的免疫防御功能；白术能增强网状内皮系统的吞噬功能，促进细胞免疫功能，实验表明单味中药白术能提高免疫抑制动物脾细胞体外培养存活率，即能延长淋巴细胞寿命^[21]。

4. 减轻毒副作用

半夏有镇吐和催吐作用，半夏加热炮制或加明矾、姜汁炮制的各种制剂，对去水吗啡、洋地黄、硫酸铜及化疗引起的呕吐都有一定的镇吐作用，其镇吐作用极可能与呕吐中枢的抑制有关；茯苓能降低谷丙转氨酶，防止肝细胞坏死，达到保肝的作用；莪术油、莪术醇对白细胞有明显保护作用；白术在白细胞减少时有升白细胞作用，同时挥发油有镇痛作用。

5. 抗血栓形成作用

大腹皮水提液有促进纤维蛋白溶解、抗凝血的作用；莪术中的姜黄素具有抑制血小板聚集，抗血栓作用，莪术水提物连续灌胃给药，对大鼠血小板聚集率有显著的抑制作用，并能明显降低血液粘度，其水提醇注射液对大鼠体内血栓形成也有非常显著的抑制作用^[22]；三棱煎剂不但有抗血栓形成作用，还有溶栓作用，陆兔林等^[23]采用血小板聚集功能测定法、小鼠体内血栓形成法对三棱总黄酮进行抗血小板聚集及抗血栓研究。结果表明，三棱总黄酮具较强的抗血小板聚集及抗血栓作用，提示三棱总黄酮为其活血化瘀的有效活性部位。

三、疗效分析

（一）腹水疗效分析

治疗组和对照组患者腹水治疗有效率分别是 53.3%、40.0%。经 χ^2 检验，无显著性差异 ($P>0.05$)。治疗组和对照组患者腹水治疗稳定率分别是 93.3%、73.3%。经 χ^2 检验，有显著性差异 ($P<0.05$)。两组患者治疗前后腹围变化量比较，治疗组腹围减小平均值明显大于对照组，经 t 检验，两者比较有显著性差异 ($P<0.05$)，治疗组优于对照组。两组患者放腹水的次数，也有显著性差异 ($P<0.05$)。而对于消化系统不同肿瘤来源的癌性腹水：肝癌、胃癌、结肠癌、直肠癌有效率分别为 30.8%、66.7%、60.0%、33.3%，胃癌和结肠癌治疗效果较好，肝癌和直肠癌效果较差，经秩和检验，各病种所致腹水的治疗有效率未出现明显差异 ($P>0.05$)。总的腹水疗效说明：治疗组在腹水消退方面有一定的优势，虽然有效率与对照组比较无明显差异，但稳定率显示有明显的优势。腹围变化及放腹水次数均说明了这种差异性。而对于不同来源腹水疗效未显示出明显差异 ($P>0.05$)，可能与样本量较小有关。

（二）中医证候分析

治疗组与对照组中医症状积分总有效率分别为 96.6%、73.4%。经秩和检验，有显著性差异 ($P<0.05$)。中医单项症状改善中，对面色晦暗、食少纳呆、体倦乏力、小便短少、舌质紫黯，舌体瘀斑瘀点等症状改善，治疗组明显优于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。这一结果说明，中药消臑方不仅可以改善患者的症状，攻邪的同时佐以扶正，此外还可以明显改善由肿瘤本身及腹腔灌注化疗所导致的体倦乏力、食少纳呆等症状，提高患者对化疗的耐受性。表明消臑方配合腹腔内化疗对癌性腹水患者的中医证候改善有确切疗效。

（三）生活质量变化分析

治疗前两组患者的生活质量评分无显著性差异，治疗 60 天后治疗组患者的生活质量评分升高、稳定、下降的例数分别为 13、15、2 例对比对照组的 5、14、11 例，经 χ^2 检验有显著性差异 ($P<0.05$)，生活质量显示出明显的优势。消臑方配合腹腔灌注顺铂化疗比单用顺铂有更高的生活质量，说明消臑方不仅可以缓解疾病本身的症状，还可以减轻顺铂的毒性。

（四）外周血象及肝肾功能及 D 二聚体变化分析

骨髓抑制是化疗患者的最常见的不良反应，治疗组患者治疗后，白细胞和血红蛋白有小幅度的回升，血象改善虽不明显，但相比对照组的三系都有明显降低的情况 (P

<0.05 或 $P<0.01$), 两组之间有显著性差异 ($P<0.05$); 治疗后肝肾功各项指标有一定程度改善, 治疗组转氨酶 (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; 对照组肝功指标虽有一定程度的下降, 但不明显, 肾功能受损较为严重, 尿素氮 (BUN)、肌酐 (CR) 升高, 两组的 D 二聚体指标都有不同程度的降低, 治疗组与对照组相比而言, 治疗组在改善肝功及降低 D 二聚体方面有明显优势。其中 D 二聚体是血瘀证的筛选指标, 针对痰瘀互结证的研究可以是很好的疗效指标, 治疗组指标的明显的降低与对照组的升高, 更说明了消臌方对痰瘀互结型患者的疗效。

(五) 免疫情况分析

治疗后, 治疗组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 升高明显 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 较对照组有显著差异 ($P<0.05$), T 淋巴细胞亚群的改善情况明显好于对照组, 增强患者的免疫力, 提高了生活质量。

(六) 治疗后毒副反应出现率分析

治疗后两组患者均出现恶心呕吐等反应, 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 ($P<0.05$)。中药制剂可以减轻化疗的毒副反应, 增强患者的耐受性。

结 语

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

导师根据多年临床经验，结合现代科学研究成果，在中医学经典理论的指导下，从“痰、瘀”入手，提出了祛邪与扶正同治治法治疗癌性腹水，并结合晚期癌性腹水患者“易瘀易虚”的病机特点，运用消痰利水、健脾益气法自拟消臌方。在导师指导下，对消臌方治疗消化系统来源癌性腹水患者进行临床观察及研究，从临床上证实“痰瘀同治”疗法是治疗癌性腹水的有效方法之一，为中医药治疗晚期消化系统癌性腹水提供一条新的思路和方法。本次研究结果显示，消臌方具有缓解腹水和改善症状的双重作用，同时可以降低化疗的毒副作用。服药期间，未出现明显的不良反应，安全性较好，且中药的“简、便、廉”的特点使患者的依从性较好，减轻了整个家庭的经济压力。此试验肯定了“痰、瘀”同治治疗癌性腹水的临床疗效，丰富了中医药治疗消化系统癌性腹水的理论内容，为临床上治疗晚期肿瘤提供了新的思路和方法。但对于本方在提高患者的生存期方面的研究，尚有待于进行深入的探讨。

参考文献

- [1] 郑筱庚. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 383-385.
- [2] 郭勇. 恶性肿瘤及并发症的中西医结合治疗. 北京: 人民军医出版社, 2008: 142-143.
- [3] 周仲瑛主编. 中医内科学. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 297-299.
- [4] 于俊生. 痰瘀相关学说的形成和发展. 山东中医学院学报, 1994, 18(2): 127-132.
- [5] 魏品康, 许玲, 秦志丰, 等. 胃癌从痰论治的机理与临床研究. 中国中医基础医学杂志, 2002, (3): 18-20.
- [6] 王庆才. 恶性肿瘤从痰论治初探. 辽宁中医杂志, 1996, 23(5): 209-211.
- [7] 钱彦方. 肿瘤从痰论治探讨. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(2): 42-44.
- [8] 柴可群, 王德玉. 从痰论治肿瘤及临床应用. 浙江中医学院学报, 1996, 20(2): 1-3.
- [9] 闫洪飞, 卢雯平, 石闻逛. 孙桂芝教授治疗消化道肿瘤经验. 中国中西医结合外科杂志, 2002, 8(1): 46-47.
- [10] 谭国平, 钟伟键, 葵望青, 等. 中药榄香烯乳注射液治疗恶性脑肿瘤 40 例临床研究. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(9): 645-648.
- [11] 陈健民. 癌症患者血液高粘状态与活血化瘀治疗. 中西医结合杂志, 1985, 5(2): 89.
- [12] 中国中西医结合学会活血化瘀研究学会. 血瘀与活血化瘀研究. 北京: 学苑出版社, 1990, 260.
- [13] 周端, 等. “瘀可致水”理论的研究. 中国医药学报, 1989, 5(1): 8.
- [14] 李宁, 韩永刚. 痰瘀同病的相关疾病综述. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(3): 103-105.
- [15] 阎晓天, 李雁. 痰瘀相关论肿瘤. 山西中医, 1998, 10(5): 8-9.
- [16] 成晓静, 刘华刚, 赖茂祥, 等. 莪术的化学成分及药理作用研究概况, 广西中医学院学报, 2007, 10(1): 79-82.
- [17] 徐立春, 孙振华, 陈志琳, 等. 三棱、莪术提取物的肿瘤细胞疫苗的非特异性抗

- 瘤实验, 癌症, 2001, 20(12): 1380-1382.
- [18] 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.
- [19] 孙玉凤, 姚希贤, 蒋树林. 肝纤维化的中医中药治疗. 世界华人消化杂志, 2002, 8(6): 686-687.
- [20] 宋芳吉. 新医药学杂志. 1979, (6): 61.
- [21] 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.
- [22] 许俊杰. 中药材, 1992, 1(5): 33.
- [23] 陆兔林, 叶定江, 毛春芹. 三棱总黄酮抗血小板聚集及抗血栓作用研究. 中成药, 1999, 21(10): 511-513.

综 述

癌性腹水的治疗进展

一、癌性腹水的中医研究进展

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

(一) 中药注射剂腹腔灌注治疗癌性腹水

目前临床常用于腹腔灌注治疗癌性腹水的中药注射液有榄香烯乳、吗特灵注射液、香菇多糖以及白花蛇舌草注射液等。葛晓燕等^[3]每周 1~2 次腹腔内注入榄香烯乳 400 mg 治疗恶性腹水,腹水进展得到控制。李平等^[4]用香菇多糖腔内注射治疗 30 例癌性腹水,总有效率 60%。荣震^[5]采用白花蛇舌草注射液联合多巴胺、速尿,腹腔内注射,1~2 次/周,治疗恶性腹水 26 例,连续 2 周,总有效率 65.4%。该方法操作简便,不良反应低,对全身体质较差的患者尤为适合。

(二) 中药外敷治疗癌性腹水

中医有“内病外治”的理论,认为中药外敷给药可在某种程度上缓解部分腹压较大难以进食患者的痛苦。人体皮肤腠理与五脏六腑元真相贯通,药物可以通过体表、腠理到达脏腑,起到调整机体抗病祛邪的作用。临床实践证明中药外治法可不同程度缓解患者痛苦,并在常规疗法无效的基础上显示一定作用。

李佩文^[6]等用自拟消水方水煎浓缩至糊状脐疗治疗癌性腹水,有效率为 86.7%。王义君^[7]等自拟散水方研末外敷脐腹部治疗癌性腹 44 例,有效率为 79.55%。韩艳萍^[8]等用通阳逐水膏神阙等穴位外敷治疗恶性腹水,总有效率 92%。中日友好医院肿瘤

科,自制成消水2号,外敷腹壁治疗癌性腹水,取得较好疗效^[9]。

(三) 中药内服治疗癌性腹水

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

李新华^[10]采用膈下逐瘀汤,水煎服日一剂,连服4~8周药,同时联合其他治疗,总有效率86.4%,且患者一般情况较好。苗迎春等采用加味五皮饮治疗脾虚气滞型恶性腹水,比单用腹腔灌注具有明显优势。

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

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。

二、癌性腹水的西医治疗方法研究进展

(一) 腹腔穿刺(腹穿)放液

腹穿放液可即时缓解约90%患者的症状,其操作相对简便、风险较低、治疗费用低廉,目前仍作为减轻症状的首要治疗方法。缺点在于作用短暂,腹水生长迅速,不能达到有效控制的目的,且短时间内多次放腹水丢失大量的白蛋白,使患者的体质难以恢复。其并发症主要包括低蛋白血症、继发性腹膜炎、肺栓塞、低血压和肾脏损伤。腹穿放液在5 L之内,不会对血容量和肾功能产生明显损害。Stephenson等^[11]回顾性分析发现快速持续放液不超过5 L,期间若无明显低血容量指征,则无需处理。McNamara^[12]研究发现对于明显缓解腹水症状所需放出的腹水量,不同患者个体间差异较大,范围可从0.8~15 L,平均为5.3 L。所有患者均未予以静脉补液、代血浆或者其他血液制品,并未出现严重不良反应。但这并非说明在腹穿放液治疗过程中可以完全不予以静脉补液。

(二) 利尿药的应用

以目前对恶性腹水发病机制的了解, 初始治疗时, 利尿药应作为一线治疗方案, 并限制钠摄入。但利尿药的选择, 学界尚未达成统一意见。目前常用治疗方案为螺内酯首选, 或根据患者情况联用一种袢利尿剂。综合文献报道发现, 利尿药的应用能使约 43% 恶性腹水患者受益, 这种疗效主要源于血浆-肾素-醛固酮水平的调节。Pockros 等^[13]发现多发肝转移癌所致的腹水患者的血清-腹水蛋白梯度 $>1.1 \text{ g/L}$, 此时应用利尿药有效; 肿瘤腹腔转移所引起及乳糜性恶性腹水患者, 血清-腹水蛋白梯度 $<1.1 \text{ g/L}$, 应用利尿药效差。这表明血清-腹水蛋白梯度或许可以成为利尿药的应用指征。

(三) 腹腔内化疗 (IPC) 和腹腔热灌注化疗 (IPCH)

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

此外, 腹腔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°C , 因此, 温热疗法的温度一般在 $41\sim 45^\circ\text{C}$ 之间, 低于 41°C 无效, 高于 45°C 可造成正常组织的损害^[14]。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^[14]。增加化疗药的渗透性和癌细胞膜的通透性并抑制其损伤后的修复, 温热效应还可大大增强肿瘤对某些化疗药的敏感性^[14], 从而增强化疗药的作用。

(四) 免疫治疗

机制为免疫制剂直接通过细胞毒作用杀伤肿瘤细胞以及刺激腹膜免疫系统达到

抗肿瘤作用。现见于报道的免疫制剂包括干扰素(IFN) α 或 β 、肿瘤坏死因子(TNF)、短小棒状杆菌制剂、白细胞介素-2、SU 株 A3 组溶血性链球菌制剂 OK-432、红色诺卡菌细胞壁骨架(N-CWS)、高聚金葡素等^[15]。Sartori 等^[16]应用 IFN α -2b 治疗 41 例多种原发肿瘤所致恶性腹水患者,总有效率为 65.9%,其中对卵巢癌引起的腹水有效率达 75%。

(五) 分子靶向治疗

1. 抗 VEGF 治疗

Hotz 等^[17]建立人胰腺癌裸鼠模型,用 VEGF 基因的反义寡核苷酸 AS-3(VEGF 基因的 cDNA)行腹膜内注射 $[10\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 治疗,观察 14 周发现对照组有 50%的裸鼠有腹水,腹水中的 VEGF 浓度均很高,而试验组原发肿瘤体积小,无一例出现腹水。Xu 等^[18]研究表明,口服 VEGF 受体抑制剂 PTK787, 50 mg/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。Hasumi 等^[19]在动物实验研究中发现,内源性 VEGF 抑制剂可溶性 FLT-1 的表达,可抑制 VEGF 活性,控制癌性腹水产生以及抑制恶性肿瘤血管增殖。VEGF 抗体中和 VEGF,抑制其活性可消退腹水^[20]。这些发现表明,抗 VEGF 或抗 VEGF 受体是治疗恶性腹水的一个有效措施,为恶性腹水的临床治疗提供了潜在的、有前景的新策略。

2. MMPs 抑制剂(TIMPS)

MMPS 是一组由 20 种或更多种结构中含有 Zn^{2+} 和 Ca^{2+} 的蛋白水解酶家族,可以破坏局部组织结构及基底膜屏障,促进肿瘤生长和转移,并诱导肿瘤新血管的形成。TIMPS 是 MMPS 活性的主要调节因子,MMPS-TIMPS 平衡是维持 ECM 内环境和完整性的决定因素。TIMPS 对 MMPS 有很强的亲和力,主要抑制 MMPS 的活性,能阻碍所有被激活的 MMPS 水解酶的活性。TIMPS 还可以抑制碱性成纤维生长因子(bEGF)刺激的人微血管内皮细胞增生,表明 TIMPS 不仅可通过抑制 MMPS 对基质的降解来阻止肿瘤的浸润与转移,而且还通过抑制 bEGF 所刺激的新生血管形成阻止原发性肿瘤的生长,而不利肿瘤的生长和扩散可降解细胞外基质,促进肿瘤的浸润和转移,并诱导新生血管形成。Parsons 等^[21]的研究证实,腹腔内给予 MMPS 抑制剂可以抑制肿瘤生长、转移及恶性腹水的形成。MMPS 抑制剂抑制恶性腹水形成可能与其抑制肿瘤的腹膜转移、血管形成及血管入侵有关^[22]。

总之,癌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,但缺乏大样本、随机、对照研究,总体疗效有限,各有优缺点。目前,多种疗法联合治疗在临床上应用最为广泛,不仅可能提高疗效,改善生活质量,而且有望延长患者的生存期。

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] 葛晓燕.榄香烯乳治疗恶性腹水 53 例临床疗效观察.交通医学,2001,75 (1): 73-74.
- [4] 李平,胡育新,张立.香菇多糖治疗恶性腹水的疗效观察.中国肿瘤生物治疗杂志,2001,8(2): 145-147.
- [5] 荣震.白花蛇舌草注射液为腹腔内注射治疗恶性腹水 26 例疗效观察.中医药通报,2002,1(2): 60-61.
- [6] 李佩文,张代钊,王素芬.中药消水方外敷治疗癌性腹水的研究.中医杂志,1991, (7): 25.
- [7] 王义君,孟丽波.癌性腹水的中药外治法.中医药信息,1997,(1): 25.
- [8] 韩艳萍,刘尚义,王福贵.通阳逐水膏外敷穴位治疗恶性腹水 25 例.实用中西医结合杂志,1996,9(7): 431.
- [9] 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.
- [10] 李新华.膈下逐瘀汤加味合顺铂治疗恶性腹水的临床观察.四川中医,2003, 21(5): 37-38.
- [11] Stephenson J,Gilbert J.The development of clinical guidelines on paracentesis for ascites related to malignancy.Palliat Med,2002,169:213-218.
- [12] Mcnamara P.Paracentesis-an effective method of symptom control in the palliative care setting. Pal-liat Med,2000,14:62-64.
- [13] Becker G,Galandi D,Blumh E. Malignant as-cites: Systematic review and guideline for treatment .European J Cancer,2006,42:589-597.
- [14] 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 Reprod Boil. 1989, 32:37-45.
- [15] Becker G, Galandi D, Blumh E. Malignant as-cites: Systematic review and guideline for treatment . European J Cancer, 2006, 42:589-597.
- [16] Sartori S, Nielsen I, Tassinari D, et al. Eval-uation of a standardized protocol of intracavitary recombinant interferon alpha-2b in the palliative treatment of malignant peritoneal effusions. A prospective Pilot Study, 2001, 61:192-196.
- [17] Hotzh G, Hineso J, Masood R, et al. VEGF antisense therapy inhibits tumor growth and improvessurvival in experimental pancreatic cancer. Surgery, 2005, 137:192-199.
- [18] Xu L, Yoneda J, Herrera C, et al. Inhibitio n of malignant ascites and growth of international journal of oncology. Int J Oncol, 2000, 16(3):445-454.
- [19] Hasumi Y, Mizukahmi H, Umhe M, et al. Soluble FLT-1 expression suppressesca-rcinomatous ascites in nude mice bearing ovarian cancer. Cancer Res, 2002, 62(7):2019-2023.
- [20] Verheul HM, Hoekman K, Joma AS, et al. Targeting vascular endothelial growth factor blockade:ascites and pleural effusion formation .Oncologist, 2000, 5(suppl):45-50.
- [21] ParsonsSL, WatsonSA, Steele RJ. Eur J Surg Oneol, 1997;23(6):526-531
- [22] Wojtowicz-Praga S, Low J, Marshall J, et al. Investigational new drugs, 1996, 14(2):193-202.

附 录

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 |
| TCM | traditional chinese medicine | 中医药 |
| VEGF | vascular endothelial growth factor | 血管内皮生长因子 |
| TNF | tumor necrosis factor | 肿瘤坏死因子 |
| IPC | intraperitoneal chemotherapy | 腹腔化疗 |
| IPCH | intraperitoneal chemohyperthermia | 腹腔热灌注化疗 |
| IL-2 | Interleukin - 2 | 白细胞介素-2 |
| IFN- α | interferon- α | 干扰素- α |
| MMPs | matrix Metalloproteinases | 基质金属蛋白酶 |

致 谢

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

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

感谢我的家人在我整个求学生涯中对我的艰辛付出!

在论文资料整理和答辩准备工作中,得到了同门张芬、李慧杰及师妹董玮等人的热情帮助,在此致以诚挚的谢意!

感谢所有曾经关心、帮助过我的人们!

感谢所有参加论文评审和答辩指导的专家、教授!