

• 综 述 •

恶性腹水的发生机制及中医药治疗概况

徐 珩¹ 李 平^{2*} 陈 姣¹ 夏克春¹ 朱永中¹ 李 鹰¹

(1. 安徽中医学院 2009 级硕士研究生, 合肥市梅山路 70 号, 230001; 2. 安徽省立医院)

* 通讯作者: liping64@sina.com, (0551)2283003

[摘 要] 恶性腹水是进展期恶性肿瘤侵袭和转移的突出表现, 预后差, 从中医和西医不同角度对恶性腹水的形成机制及中医药治疗恶性腹水的现状进行综述。

[关键词] 恶性腹水; 发生机制; 中医药治疗

恶性腹水是肿瘤晚期的严重并发症之一, 因原发病灶不同, 预后各有差异, 以胃肠道来源的恶性腹水最差, 生存期约 12~20 周, 是造成患者生活质量降低的主要因素之一, 因此, 控制腹水快速生长或消除腹水是晚期肿瘤综合治疗中的重要措施。某些治疗药物和方法创伤大, 毒副反应明显, 价格昂贵, 且总体疗效不佳。中医药治疗可协同西药提高疗效, 减轻毒性反应。现将恶性腹水形成的机制及中医药治疗本病的现状综述如下。

1 恶性腹水形成的机制

恶性腹水产生机制为多因素, 其形成原因可归纳为以下几类: 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, 滞留于腹腔; 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, 肿瘤患者常伴有营养不良和肝功能损害, 形成低蛋白血症。当血浆蛋白低至 25~30g/L, 血浆胶体渗透压降低, 导致血浆外渗形成腹水。但是这些并不能解释全部肿瘤患者腹水形成的原因。肿瘤新生血管形成、血管通透性改变、免疫调节变化、某些肿瘤相关生物因子, 如血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶(MMPs), 以及内分泌(肾素—血管紧张素—醛固酮系统)水平改变也与恶性腹水生成密切相关。而 VEGF 是目前发现的刺激肿瘤血管生成最重要、作用最强的促进因子之一。VEGF 与血管内皮细胞上两种特异性受体 FLT-1 和 KDR/FLK-1 结合而发挥作用^[1]。它能特异性地作用于血管内皮细胞, 促进血管内皮细胞的增殖, 并增加微血管与小静脉血管的通透性。动物实验表明, VEGF 与恶性腹水形成密切相关。VEGF 促进恶性腹水形成的可能机制: ① VEGF 促

进血管生成作用使新生毛细血管形成, 使滤过面积增加。② VEGF 使毛细血管通透性增加, 致体液滤过增加及胶体渗透压增加。③功能性的损害淋巴回流。而恶性腹水为肿瘤细胞腹膜浸润和转移突出的临床表现, 而肿瘤的生长与发展取决于血管生成。此外, MMPs 是一类锌离子依赖的细胞外蛋白水解酶, 可以降解细胞外基质, 继而引发肿瘤的侵袭和转移, 并诱导新生血管形成。肝素酶(HPA)在恶性胸腹水中广泛表达并且与生存期呈负相关性, 提示 HPA 可能也是一个新的影响恶性腹水生成的生物因子^[2]。

恶性腹水属于中医学“臌胀”范畴, 多由于情志抑郁、饮食损伤、感受邪毒及他病转归等各种病因长期作用于人体, 致使人体正气虚损, 气血失和, 邪毒结聚, 日久瘀血肿毒结而不散, 积于腹中而积块, 逐渐增大, 壅滞气机, 隧道不通, 可致水湿停留。脾肾功能不足, 不能运化, 气化水湿, 致水湿停留体内, 因肝主疏泄, 司藏血, 肝病则疏泄不通, 气滞血瘀, 进而横逆乘脾, 脾病则运化失健, 水湿内聚, 进而土壅木郁, 以致肝脾俱病。病延日久, 累及于肾, 肾关开阖不利, 水湿不化, 则胀满愈甚。病理因素不外乎气滞、血瘀、水湿。最终导致气、血、水湿三者互结, 积于腹中而成臌胀。壅塞脉络, 阻碍血行, 血络不能疏通畅泄, 血瘀气滞则无法运化水湿, 内停于横膈以下则为腹水^[3]。《灵枢·刺节真邪》曰:“津液内溢, 乃下留于辜, 血道不通, 日大不休, 俯仰不便, 趋翔不能。此病荣然有水。”故喻嘉言《医门法律》概括为“胀病亦不外水裹、气结、血瘀”。气、血、水三者即各有侧重, 又常相互为因, 错杂同病^[4]。

2 恶性腹水的中医治疗

中医认为, 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。治疗上除利水为主外,还因病证类型不同采取个体化施治。中医药治疗本病有一定的特色和优势,可提高机体免疫力,减少腹水渗出,缓解症状,提高生存质量,且毒副作用小,患者易接受,特别是对不能化疗的患者可作为首选方法。

2.1 腹腔内灌注

中药腹腔内灌注治疗恶性腹水始于 20 世纪 80 年代。腹腔化疗体内药物浓度呈“三室”分布,即腹腔、血液、腹膜外器官依次递减,腹腔内药物浓度为血液的数倍乃至百倍。腔内灌注抗癌中药既提高疗效,又避免了腹腔化疗的毒副作用。作用时间延长,能达到控制恶性腹水的效果。此方法操作安全、疗效肯定且无明显不良反应,尤其对不能耐受化疗药物不良反应的晚期肿瘤患者不失为一种有价值的治疗方法。

荣震^[5]用白花蛇舌草注射液合并多巴胺注射液及速尿注射液腹腔内灌注 26 例,有效率 65%,生存期明显延长。香菇多糖注射液是从香菇子实体中分离、纯化的高分子多糖,是一种高效的生物反应调节剂,通过激活机体细胞免疫功能,增加自然杀伤细胞(NK 细胞)的活性和淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK 细胞)及肿瘤坏死因子(TNF)的产生,从而发挥抗癌作用。朱伯扬等^[6]采用中成药香菇多糖注射液、鸦胆子油乳、香丹注射液及成分中药羟基喜树碱联合腹腔灌注方案,药物组成兼顾免疫调控、靶向联合用药、促进药物渗透、防止腹膜粘连等药理作用,起到抗癌、扶正、止痛、利水的综合治疗作用。其研究结果显示,治疗组恶性腹水患者 45 例,有效率为 77.8%。故采用香菇多糖、羟基喜树碱、鸦胆子油乳、香丹注射液联合腹腔灌注治疗恶性腹水安全性高,疗效满意,不良反应轻微,对于不能耐受化疗的恶性腹水患者最为适用。袁江^[7]用吗特灵(苦参总碱)腹腔灌注治疗恶性腹水,随机分为两组治疗,治疗组 32 例,对照组 24 例,两组病例均根据病情加强对症支持治疗,并静脉滴注吗特灵每日 500mg,6~8 周为 1 个疗程。治疗组同时用吗特灵注射液 2500mg 加生理盐水 300ml 腹腔内灌注,隔日灌注 1 次,灌注前抽取适量腹水。治疗组有效率 53.12%,对照组有效率 12.5%。葛晓燕等^[8]分别采用榄香烯腹腔内灌注治疗恶性腹水,并与用顺铂的患者进行了随机对比,结果显示榄香烯组总有效率为 85%和 83.1%,明显高于单一顺铂组的 70.18%和 71.9%。同时观察到,榄香烯对肝肾功能及造血

系统无毒副作用。

2.2 中药内服

李新华^[9]采用膈下逐瘀汤治疗恶性腹水患者,并随症加减,每日 1 剂。2 周为 1 个疗程,连续服药 2~4 个疗程,同时进行常规腹腔穿刺抽取腹水,然后顺铂腹腔内注射;对照组单纯进行腹腔穿刺抽取腹水及腹腔内化疗。结果治疗组 31 例,完全缓解 10 例,部分缓解 17 例,无效 4 例,总有效率 86.4%。董明娥等^[10]用内金术茅汤治疗恶性腹腔积液 56 例,内服内金术茅汤(半枝莲、白茅根、黄芪、龙葵、丹参、鸡内金、白术、车前子、大腹皮、当归)。气虚甚加党参或红参等;阴虚内热加鳖甲、青蒿等;瘀血明显加莪术、赤芍、红花等;出血者去丹参,加仙鹤草、地榆(炭)、三七粉等;湿热盛加栀子、茵陈等;寒湿重加干姜;胁肋胀痛加郁金、青皮等,有效率 92.86%。

陈光群^[11]以中药内服结合腹腔免疫化疗治疗恶性腹水。腹水基本方:党参、白术、猪苓、茯苓、椒目、龙葵、猫人参、大腹皮等。局部治疗:均先行穿刺放腹水后,腹腔内注射顺铂或加丝裂霉素、沙培林(青霉素皮试阳性者不用)、地塞米松 5mg。大量腹水估计局部治疗 2 次以上者,予腹腔置管引流,每周 1 次,总有效率 86.11%,一年生存率为 22.22%。蔡永^[12]治疗恶性腹水患者 71 例,以真武汤加减化裁:附子、白术、茯苓、白芍、厚朴、木瓜、肉桂、淫羊藿、薏苡仁、大腹皮、槟榔、麦冬。随症加减:腹胀、心下痞满者,加枳实;便秘,加肉苁蓉;小便不利,加猪苓;纳差,加神曲、莱菔子;恶心、呕吐,加生姜。结果:痊愈 5 例(7.0%),显效 18 例(25.4%),好转 38 例(53.5%),无效 10 例(14.1%),总有效率 85.9%。

2.3 中药配合热疗

近年来,热疗因其安全有效而逐渐成为继手术、放疗、化疗后的一种新的抗肿瘤手段。热疗与中医药的联合应用能提高疗效。

薛青等^[13]用口服中药健脾利水方,尽量胸腹腔置管排尽胸腹水,在胸腹腔注入重组改构人肿瘤坏死因子 500 万 U,鸦胆子油乳注射液 40ml,生理盐水 10ml,再配合微波热疗。结果 24 例恶性肿瘤合并癌性胸腹水患者总有效率 87.5%(21/24)。生活质量明显改善,毒副反应小。认为口服中药健脾利水方,尽量胸腹腔置管排尽胸腹水,再配合微波热疗综合治疗癌性胸腹水,疗效肯定,毒副反应小。黄欣^[14]治疗 69 例,治疗组予自拟之参术汤,药用:人参、白术、黄芪、茯苓、炙甘草、冬瓜皮、陈皮、(炒)薏

苡仁、山药、当归、赤芍、白芍、(炙)鳖甲、大腹皮。同时配合使用热疗仪腹部热疗。对照组口服双氢克尿塞结合安体舒通治疗。结果总有效率治疗组 82.86%，明显高于对照组 64.71% ($P < 0.05$)。

2.4 中药外敷

中医“内病外治”理论认为，人体皮肤腠理与五脏六腑元真相通，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，中药外敷可在某种程度上缓解部分腹压较大难以进食患者的痛苦。皮肤对中药的吸收作用好，药物发挥快，并可避免药物为消化道、肝脏所破坏，尤其是肚脐处皮肤薄，血管分布多，药物容易被吸收。

张亚声^[15]用十枣汤加减(大黄、白芷、枳实、山豆根等研细粉做基质，石菖蒲、甘遂、大戟、芫花、薄荷等为主药煎浓汁作为溶剂)外敷肺俞、膏肓俞、肺俞等病变部位，总有效率 86%。车习耕^[16]用消水膏脐腹部外敷为主治疗恶性腹水 40 例，显效 10 例，有效 20 例，无改变 6 例，疾病进展 4 例，总有效率为 75%，有效病例起效时间平均为 3d，敷药后第 3 天，尿量平均增加 400ml，敷药后腹围平均缩小 5cm，B 超探测最大液暗区平均缩小 2.8cm。观察期间无一例出现低蛋白血症及电解质紊乱。消水膏方由生水蛭、蜈蚣、牵牛子、甘遂、莪术、桂枝等组成，制成软膏剂。每 2 日换药 1 次，1 个月为 1 个疗程，观察 1~2 个疗程。杨亚琴等^[17]用化瘀逐水散(甘遂、冰片、公丁香各 3g，血竭、儿茶、乳香、没药各 6g 共为细末)，食醋调成糊状，外敷脐部，24h 换药 1 次，同时煎服解毒消水方或扶正抗癌方，每日 1 剂，治疗恶性腹水 98 例，临床治愈 14 例，显效 42 例，好转 26 例，无效 16 例，总有效率 83%。楼银妹等^[18]用去水方(猪苓、车前子、大腹皮、商陆、薏苡仁、莪术等)研粉加蜜外敷于脐腹部，每日换药 1 次，10 天为 1 个疗程，同时配合中药内服和腹腔化疗治疗恶性腹水 35 例，完全缓解 21 例，部分缓解 11 例，无变化 3 例，完全缓解率 60%，总有效率 91.4%。缓解期 5~30 个月，平均 11.2 个月。何玉梅等^[19]用消水 II 号(黄芪、桂枝、车前子、莪术、红花等)外敷治疗恶性腹水 31 例，外敷后，腹水明显缓解，有效率 87.1%，明显优于 DDP 对照组；且腹围缩小，食欲和精神好转，临床症状明显改善。

2.5 中药滴注

恶性腹水的形成，皆由肝脾肾功能失调、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，常以健脾祛湿利水、行

气活血、解毒散结为治疗大法，故静脉或口服给药治疗都能获得疗效。

黄智芬等^[20]用复方丹参滴注液加多巴胺速尿治疗肝癌腹水 33 例，显效 4 例，有效 24 例，总有效率 84.8%，腹水吸收天数 17~28d，平均 22.5d，高于对照组，且无副作用。陈艳等^[21]用艾迪注射液配合腔内化疗治疗恶性腹水，用艾迪注射液(人参、黄芪、斑蝥、刺五加)配合顺铂腔内化疗 23 例，并以同期单纯胸腔腔内化疗 21 例作对照，治疗组有效率 73.9%；对照组有效率为 42.9%。王海荣^[22]应用卡铂联合鸦胆子油乳腔内注射治疗 54 例恶性积液(包括胸腔积液 25 例，心包积液 8 例，腹水 21 例)，结果恶性胸腔积液有效率 72%；恶性心包腔积液 50%；恶性腹水 66.7%。认为卡铂加鸦胆子治疗恶性积液有效、安全，没有明显毒副作用。张富同^[23]用黄芪加 5-FU 治疗恶性腹水 42 例，各组生存期：单用黄芪组 29 例，8 例存活 90d 以上；单用 5-FU 3 例，分别存活 37d、45d、52d；黄芪加 5-FU 组 10 例，其中 6 例存活 90d 以上，3 例存活 6 个月以上，其中有 1 例存活期超过 1.5 年，中数生存期 158d。表明黄芪和 5-FU 合用能减轻疗所引起的副作用，提高疗效。

3 结语

治疗恶性腹水的目的是缓解由于恶性腹水所造成的各种临床症状并防止恶性腹水的再积聚，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，但缺乏大样本、随机、对照研究，总体疗效有限，各有优缺点。临床治疗多以利尿、腹腔穿刺放液、腔静脉吻合术，以及全身或腹腔内化疗等治疗，但疗效有限；而生物免疫治疗尚未广泛应用于临床；基因治疗在少数病例中获得成功，但技术手段尚不够成熟。中西医治疗恶性腹水各有利弊。西医的放疗、化疗的近期疗效较明显，但中医药的综合治疗远期疗效较西医优越，且不会加快癌细胞的转移，目前多种疗法联合治疗在临床上应用广泛，不仅能提高疗效，改善生活质量，而且有望延长患者的生存期。临床中应加强中西医结合，在放疗、化疗的同时服用中药汤剂，还应结合病患局部的胸腔给药及局部外敷。

总之，治疗恶性腹水的患者，还应根据具体情况去分析、思考，全面掌握患者的身体情况(包括病理分型、贫血程度、肝肾功能情况是否有电解质紊乱等)，科学施治，多学科协作施治，最大程度地改善患者症状，提高生活质量。

参考文献

- [1] Belotti D, Paganoni P, Manenti L, et al. Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: implications for ascites formation[J]. Cancer Res, 2003, 63(17): 5224—5229.
- [2] 张志红. 恶性腹水的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(10): 614—616.
- [3] 谭煌英, 李佩文. 中药消水Ⅱ号外敷治疗癌性腹水的临床及机理探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 1997, 4(6): 24—25.
- [4] 李小江. 活血化瘀法治疗恶性腹水探析[J]. 光明中医, 2010, 25(3): 412—413.
- [5] 荣震. 白花蛇舌草注射液为主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.
- [6] 朱伯扬, 张栋, 张念华. 多种中药制剂联合腹腔灌注治疗恶性腹水的临床研究[J]. 临床合理用药, 2002, 3(10): 20—22.
- [7] 袁江, 夏维, 于丽红. 吗特灵腹腔灌注治疗恶性腹水疗效分析[J]. 中国医师杂志, 2004, 6(1): 129.
- [8] 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): 73.
- [9] 李新华. 膈下逐瘀汤加味合顺铂治疗恶性腹水的临床观察[J]. 四川中医, 2003, 21(5): 37—38.
- [10] 董明娥, 李健. 内金术茅汤治疗恶性腹腔积液 56 例[J]. 陕西中医, 2007, 28(4): 396—397.
- [11] 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.
- [12] 蔡永. 真武汤化裁治疗恶性腹水 71 例[J]. 江苏中医药, 2006, 27(8): 30.
- [13] 薛青, 冯卫华. 中药、腹腔置管、热疗三联综合治疗癌性胸腹水疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(5): 744—745.
- [14] 黄欣. 自拟参术汤结合内生场热疗治疗恶性腹水 69 例观察[J]. 实用中医内科杂志, 2006, 20(4): 388.
- [15] 张亚声. 十枣汤加减外敷治疗恶性胸水 34 例临床观察[J]. 中成药, 1992, 14(11): 23—24.
- [16] 车习耕. 涂水汤内服合消水膏外敷治疗恶性腹水 40 例. 湖南中医药导报, 2000, 6(7): 33—34.
- [17] 杨亚琴, 朱光. 扶正解毒抗癌法治疗癌性腹水 98 例. 国医论坛, 1994, (6): 22.
- [18] 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: 430.
- [19] 何玉梅, 薛素芬. 消水Ⅱ号治疗恶性腹水 31 例临床研究[J]. 中医杂志, 2006, 47(5): 355—357.
- [20] 黄智芳, 韦劲松, 谭志强, 等. 复方丹参注射液加多巴胺速尿治疗肝癌腹水临床观察[J]. 中国中西医结合肝病杂志, 2001, 11(1): 3—4.
- [21] 陈艳, 孙桂生, 潘云苓, 等. 艾迪注射液配合腔内化疗恶性腹水临床观察[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(7): 1283—1284.
- [22] 王海荣. 卡铂加鸦胆子治疗恶性积液的临床观察[J]. 西部医学, 2009, 2(21): 278.
- [23] 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.

(收稿日期: 2010—11—10; 修回日期: 2011—03—22)

[编辑: 李 巍]

(上接第 1246 页)

品, 静中寓动, 润而不滞, 养阴血醒脾悦脾, 以助生发之气。诸药和用润而不燥, 滋而不腻, 既滋肝肾阴不足, 同时补脾肾阳不足。

例 3: 李某, 女, 23 岁。经血非时而下, 淋漓不断, 出血量多, 脉弦小滑, 舌暗红、苔薄白腻、边有齿痕。辨证为肝阴虚所致肝经郁热, 而使血热妄行, 治宜养阴敛肝, 清和肝经郁热。药用: 柴胡 10g, 白芍 30g, 栀子 10g, 牡丹皮 12g, 当归 15g, 阿胶 12g (烔化), 砂仁 12g, 仙鹤草 18g, 黄芩 12g, 地榆 15g, 贯众 15g, 乌贼骨 20g。共服用 10 剂, 而诸症痊愈。方中白芍、栀子、牡丹皮养肝血、敛肝阴、柔肝止血, 清和肝经之邪热, 《本草纲目》云: “白芍补血, 泻肝。”《本草纲目》云: “栀子苦寒, 入心、肝、胃、三焦经, 长于清泄郁热, 解郁除烦, 可导火下行, 降而不升。治下血, 血淋症。”《本草纲目》云: “丹皮可和血, 生血, 凉血, 治血中伏火, 除烦热。”仙鹤草、地榆、贯众收涩止血;

乌贼骨补益肝肾; 黄芩清解热邪, 《本草纲目》云: “黄芩治诸失血。”《神农本草经》云: “黄芩除诸热, 下血闭。”当归养血行气, 散肝气之郁结; 阿胶养血补血; 砂仁健脾胃养肝血, 取其见肝之病当知传脾, 当防患于未然之意也; 柴胡为引经药, 兼清热使热邪从卫表解之, 亦是一味升举阳气之药。方中白芍、栀子、牡丹皮、当归、阿胶、仙鹤草、黄芩、地榆、贯众为养阴药, 柴胡、砂仁、乌贼骨为补阳药, 本方养阴敛阴, 育阴和阳, 气血双补。

参考文献

- [1] 丁仁甫. 蔡小荪老中医诊治崩漏的经验[J]. 辽宁中医杂志, 1985, (10): 1.
- [2] 张锁庆. 王宁香崩漏辨治说要[J]. 甘肃中医, 1999, 12(1): 31.

(收稿日期: 2010—11—10; 修回日期: 2011—02—20)

[编辑: 洪 涛]