

原发性肝癌腹水治疗的中西医研究进展

彭波¹, 陈闯², 李玉华¹, 王思思¹, 韦家康³

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530001;

2. 广西医科大学附属肿瘤医院, 广西 南宁, 530021;

3. 广西医科大学, 广西 南宁, 530022)

[关键词] 原发性肝癌; 中西医研究; 综述; 学术性

[中图分类号] R273.57 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.03.069

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一, 由于我国约有9800万乙肝携带者, 其每年肝癌的发病人数约40.2万, 病死人数约37.2万, 分别占全世界总数的53.68%和53.34%, 成为肝癌大国^[1-2]。肝癌早期一般无明显症状, 而一旦出现肝区不适、钝痛、腹腔积液等典型症状、体征时, 便已提示肝癌进入中晚期, 病情发展迅猛, 预后极差^[3]。随着腹腔积液增加, 腹腔压力上升, 患者易出现腹胀、腹痛、呼吸困难、食欲下降、恶心呕吐、电解质紊乱、低蛋白血症、抵抗力下降合并严重感染, 最后危及生命。目前, 肝癌尚无疗效确切的治疗方法, 临床上常用的治疗包括全身化疗、腹腔灌注化疗、生物调节剂等^[4]。因此, 能否找到一种或多种对肝癌腹水有效的治疗方法是目前亟待解决的问题。笔者分别从中西医各自对肝癌腹水产生机制的理论、治疗方法以及联合治疗的效果综述如下。

1 病理机制

1.1 中医认识 中医学认为肝癌性腹水属于中医“臌胀”“积聚”等范畴^[5]。《灵枢·水肿》将“臌胀”列为四大顽症之一。“臌胀”的形成, 是由疾病迁延不愈, 损伤正气, 气血津液运行受阻, 水液积聚于腹中而成。其病机为本虚标实、虚实夹杂, 治疗当行气活血化瘀以利其小便。目前国内普遍认为肝癌腹水的病位主要是肝、脾、肾三脏, 气、血、水瘀积导致升降气化功能不足, 水湿运化功能失调, 肾气蒸腾无力, 水液停聚于腹中而成腹水。也有不少学者认为, 肺脏失司在腹水形成的过程中也起着重要作用。我国著名中医大师尤建良在总结历代经典的基础上, 结合多年治疗肝癌腹水的临床经验, 总结出其基本病机为“肝癌为本, 腹水为标”, 因此腹水的病机仍需回归到肝癌本病上。徐珩等^[6]运用“血不利则为水”理论, 认为癌毒、水瘀互结是恶性腹水的基本病机, 活血化瘀、利水消肿是恶性腹水的治则。

1.2 西医认识 目前国际上普遍认为肝癌腹水的机制主要包括以下3个方面: 1) 大多数肝癌合并慢性乙型肝炎、肝硬化或肿瘤侵犯肝脏引起肝功能严重损伤, 肝脏合成功能受损, 导致白蛋白的合成不足, 加上肝癌腹水患者蛋白摄入

严重不足, 血浆白蛋白下降, 血浆渗透压降低, 血浆渗透进入腹腔形成; 2) 癌瘤、癌栓压迫或阻塞门静脉, 门静脉高压, 腹腔内静脉的静水压升高导致血浆漏出, 或者癌瘤压迫、阻塞主要淋巴管, 导致淋巴液回流不畅而使淋巴液漏出, 引起腹水形成; 3) 癌瘤向腹腔内转移并侵犯腹膜引起腹膜炎, 从而形成渗出性腹水。以往腹水病因的鉴别主要依靠“渗出现液-漏出现液”概念, 其鉴别虽然简单, 但精确度不高。血清-腹水蛋白梯度 (serum - ascites albumin gradient, SAAG) 被用于腹水病因的鉴别诊断, 被认为明显优于传统“渗出现液-漏出现液”概念, 对于腹水病因的诊断以及对疾病的检测具有很高的应用价值^[7]。国内西医界普遍采用利尿来缓解腹水的症状, 其结果并不理想。

2 西医治疗

2.1 利尿剂 利尿剂的使用已成为肝癌腹水的常规治疗, 目前主要有螺内酯、呋塞米等, 临床上常将两者联用。规范的联用可以达到较好的效果, 若使用不当, 则反而会引起严重的毒副作用。如肝癌腹水治疗不当, 大剂量使用强利尿剂进行过度利尿, 使利出液体总量大于腹水吸收率时, 会引起细胞外液的大量流失, 导致机体血容量不足, 肾脏缺血缺氧, 肾小球滤过率下降, 水、钠潴留加重, 出现严重的电解质紊乱甚至休克。因此在治疗过程中, 定期复查电解质, 预防过度使用利尿剂后出现的各种并发症是至关重要的^[8]。国内也有学者提出新的利尿方法, 如马淑君^[9]采用多巴胺20mg、呋塞米20mg、丹参30ml加入5%葡萄糖注射液250ml中, 静脉滴注, 1次/d, 每3d复查1次电解质, 每周复查1次腹腔B超, 其疗效显著, 总有效率为91%。

2.2 腹腔灌注化疗 腹腔内化疗适用于恶性肿瘤腹腔内转移并形成腹水的患者, 将化疗药物直接注入腹腔, 提高腹腔内药物浓度, 增加药物与癌细胞的接触面积, 增强对肿瘤细胞的杀伤力, 其毒副作用明显低于全身化疗。曹培国等^[10]采用顺铂联合射频透热疗法治疗癌性腹水患者40例, 其总有效率为70%。关铁等^[11]对81例晚期原发性肝癌患者进行临床观察, 结果发现经腹腔热灌注化疗的患者其总有效

率(RR)为59.5%,腹水控制率为81%,两组差异显著。治疗组和对照组中位生存期分别为17个月和3个月,差异有统计学意义。

2.3 腹水置管引流和腹水超滤浓缩回输 1)腹腔腹水置管引流操作简单,风险较低,能快速改善患者腹胀、呼吸困难等症状,且可进行多次少量引流,预防放液过多所引起的不良反应。置管引流适用于药物治疗效果不佳、腹水严重影响生活质量的患者,但该治疗方法也存在诸多的不良反应,如腹水渗出、合并感染、管腔阻塞、蛋白丢失、低蛋白血症、血压下降等。陈丽^[12]采用腹腔置管引流联合5-FU加香菇多糖治疗癌性腹水患者40例,其中18例完全缓解,12例部分缓解,10例无效,总有效率为75%。Zaak D等^[13]认为,排放腹水同时补充一定剂量白蛋白,可使血浆心房利钠素升高,血浆中醛固酮浓度降低,两者协同作用,提高肾脏水钠及内生肌酐的清除率,对预防肝肾综合征能起到一定作用。2)腹水超滤回输不仅能降低腹水压力,缓解患者的腹胀的症状,还能提高患者的生活质量;同时通过浓缩回输不仅可以有害物质清除掉,还可以保留患者蛋白质及各种免疫物质。腹水超滤浓缩回输技术的适用范围广,可应用于未造成中毒血症的感染性腹水和肝癌腹腔内转移引起的癌性腹水^[14]。刘岩红等^[15]应用腹水超滤浓缩回输系统对49例顽固性腹水患者进行123次腹水浓缩回输治疗,治疗组总有效率为78%,其疗效明显优于对照组。

2.4 靶向药物 目前分子靶向治疗为近年研究的热点,并且在治疗一些肿瘤中取得了不错的效果。索拉非尼被我国及欧美多国公认为治疗中晚期肝癌的一线药物^[16],虽然索拉非尼在肝癌治疗上效果已得到一定的认可,但是对于我国大多数患者而言其价格非常昂贵,且该药疗效主要体现在延长生存期方面,对缩小肿瘤作用十分有限,同时对消退腹水的作用尚未明确。

3 中医治疗

3.1 中药汤剂 目前普遍认为肝癌腹水的形成与肝脾肾三脏的功能失调、气血瘀滞有关,治疗上常采用疏肝理气、健脾利水、温阳补肾、行气活血、解毒散结等法。段建华^[17]应用抗癌消腹水方治疗肝癌腹水患者62例,对照组采用西医常规治疗,治疗组在西医治疗基础上联用抗癌消腹水方,治疗满1个月后复查,治疗组在腹水缓解率、生活质量KPS评分等方面均优于对照组。卢义等^[18]观察中药塌渍法治疗肝癌腹水患者30例,患者在原有西医基础治疗上予中药塌渍法治疗,其结果显示:显效7例,有效19例,无效4例,总有效率为86.67%。

3.2 中医外治 文献中关于中医外治法治疗原发性肝癌腹水研究并不多。莫春梅等^[19]采用中药外敷穴位治疗肝癌腹水160例,对照组单用顺铂局部腹腔灌注化疗,治疗组在对照组治疗基础上加用中药外敷穴位治疗,治疗周期均为2个月。结果:治疗组有效率为85.00%,对照组有效率为

52.50%,治疗组明显优于对照组;且治疗组的不良反应明显少于对照组。苏海华等^[20]探讨中药灌肠加芒硝敷脐治疗肝癌腹水72例,对照组予以常规治疗,治疗组在对照组治疗基础上加用中药灌肠和芒硝敷脐,结果显示治疗组总有效率为65.71%,对照组总有效率为42.86%,治疗组明显优于对照组,且治疗组尿量、生活质量方面均优于对照组。

4 中西医结合治疗

西医治疗肝癌腹水的毒副作用非常明显,很多患者因不能耐受而放弃治疗,而中医可减少毒副作用,提高疗效及患者的生存治疗,延长患者生存期。鲍文菁^[21]探讨真武汤联合顺铂治疗肝癌腹水70例,治疗组采用真武汤口服+顺铂局部腹腔灌注治疗,对照组采用单用顺铂局部腹腔灌注治疗。治疗2个月后,结果显示治疗组总有效率为89.2%,对照组总有效率为78.8%,治疗组优于对照组。刘超等^[22]探讨加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水79例,对照组采用顺铂+白介素-2腹腔内灌注治疗,治疗组采用加味柴苓汤口服+联合顺铂+白介素-2腹腔内灌注治疗,治疗结果显示治疗组腹水缓解总有效率(87.50%)明显高于对照组(56.41%),差异显著,表明中西医结合治疗肝癌腹水疗效确切。

5 问题与展望

探求原发性肝癌腹水的有效治疗方法是目前临床迫切解决的难题,目前西医治疗方法主要包括口服利尿剂、腹腔引流、全身或腹腔的化疗、生物免疫治疗、基因治疗、靶向治疗等方法,但其疗效不确切、价格高昂,同时还伴有毒副作用,其弊端常常让患者依从性差或中断治疗而影响疗效。中医学在肝癌腹水的综合治疗过程中,以调整机体内环境、减轻症状为目标,价格低廉,患者容易接受,依从性更好,同时能扶正祛邪,改善患者生存质量和存活率,甚至在整个肝癌的手术、放疗、化疗、介入等治疗的配合治疗中,中医药的疗效也是确切的^[23]。但中医各医家在治疗原发性肝癌腹水方面均凭借各自临床经验进行临床诊疗,不利于推广和传承。且中药作用力相对较弱,同一种中药材质量相差甚远,缺乏质量把控技术。笔者认为在今后的临床科研中应一切以患者为本,不断丰富中西医结合的思路和治疗手段。另外,在临床研究中,中医外治法治疗原发性肝癌腹水的文章相对较少,可在此方向探索更多的治疗方法,如中医灌肠、针灸、推拿、穴位敷贴等,以丰富原发性肝癌腹水的治疗手段。

参考文献

- [1] 任习芳. 恶性腹水治疗现状及对策[J]. 中华消化杂志, 2006, 28(8): 573.
- [2] 万德森. 临床肿瘤学[M]. 4版. 北京: 科学出版社, 2016: 221.
- [3] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床医学杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- [4] 郑麟蕃, 张震康. 实用口腔科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 7231.

卵巢储备功能下降的中西医发病机制研究进展

韩靖佩¹, 夏天²

(1. 天津中医药大学, 天津, 300193;

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津, 300381)

[关键词] 卵巢储备功能下降; 发病机制; 综述; 学术性

[中图分类号] R271.917.5 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.03.070

卵巢储备功能即卵巢内存留卵泡的数量和质量,反映女性的生育力。卵巢产生卵子的能力减弱,卵泡质量下降及相应性激素改变称为卵巢储备功能降低(diminished ovarian reserve, DOR),可导致月经紊乱、不孕症等,进一步可发展为卵巢早衰,严重影响女性的生殖健康和生活方式。目前西医的发病机制主要包括遗传学因素、免疫性因素、酶缺陷、卵巢破坏性因素、环境因素等;中医主要病因病机为肾虚,同时涉及肝、脾等脏。现对DOR的中西医发病机制研究进展综述如下。

1 西医发病机制

1.1 遗传学因素 X染色体异常。包括结构改变或缺失, X染色体的三倍体或其嵌合体,其中位于X的FMR1基因和

位于染色体2p的FSH-R基因所产生的突变是目前公认的与卵巢早衰有明确关系的原因。也有研究表明线粒体DNA缺失可加快颗粒细胞凋亡,从而引起卵巢早衰^[1]。

1.2 免疫性因素 多种自身免疫性疾病可引起卵巢储备功能下降,最常见的为桥本氏甲状腺炎。其他免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、重症肌无力、类风湿性关节炎、原发性慢性肾上腺皮质功能减退症(Addison病)、特发性血小板减少性紫癜等均可导致。自身免疫功能异常导致卵巢储备功能降低的发病机制不明,且卵巢功能恢复的机会极小,这可能是自身免疫功能亢进产生抗体,通过抗原抗体损伤卵巢引起,也可能是因免疫功能紊乱后损毁卵巢所致^[2-4]。

第一作者:韩靖佩,女,硕士研究生在读,研究方向:不孕症的诊疗

通讯作者:夏天,女,主任医师,博士研究生导师,研究方向:不孕症的诊疗, E-mail:xiatian1976@yahoo.com.cn

- [5] 刘丙林. 柴胡桂枝干姜汤合五苓散治疗肝硬化腹水32例[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(6): 65-66.
- [6] 徐珩, 李平, 张梅, 等. 从“血不利则为水”探讨恶性腹水的形成机制[J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(2): 100.
- [7] Rumyou BA, Montano AA. The serum ascites albumin gradient is superior to the exudates transudate concept in the differential of ascites [J]. Ann Intern Med, 1992, 117(3): 215.
- [8] Alexander L, Gerbes V. Progress in treatment of massive ascites and hepatorenal syndrome [J]. World Gastroenterol, 2013, 12(4): 516.
- [9] 马淑君. 多巴胺、呋塞米、丹参联合应用治疗肝硬化腹水91例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(7): 1662.
- [10] 曹培国, 张震, 唐又群. 热疗加化疗治疗恶性胸腹水85例临床观察[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2004, 13(3): 152-153.
- [11] 关铁, 邹庆华. 内生场腹腔热灌注化疗治疗晚期原发性肝癌的临床观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(5): 531-532, 544.
- [12] 陈丽. 腹腔置管引流联合5-FU加香菇多糖治疗癌性腹水[J]. 中外医学研究, 2015, 13(9): 132-133.
- [13] Zaak D, Paquet KJ, Kuhn R. Prospective study comparing human albumin vs reinfusion of ultrafiltrate - ascitic fluid after total paracentesis in cirrhotic patients with tense ascites [J]. Z Gastroenterol, 2001, 39(1): 5-10.
- [14] 余兰, 孔爱丽, 白春海. 自体腹水超滤浓缩回输腹腔术治疗顽固性腹水[J]. 实用肝脏病杂志, 2003, 6(2): 109-110.
- [15] 刘岩红, 史慧晶, 沈思兰, 等. 腹水透析量对腹水浓缩回输治疗顽固性腹水的疗效影响[J]. 肝脏, 2016, 21(5): 363-365.
- [16] European association for the study of the liver, european organisation for research and treatment of cancer. easleortc clinical practice guidehnes; management of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2012, 56(4): 908-943.
- [17] 段建华. 抗癌消腹水方治疗原发性肝癌腹水疗效观察[J]. 山西中医, 2016, 32(8): 10-11.
- [18] 卢义, 肖宏宇, 景年财, 等. 中药塌渍法治疗原发性肝癌腹水、腹胀30例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(23): 21.
- [19] 莫春梅, 荣震, 胡振斌, 等. 穴位敷贴治疗原发性肝癌腹水80例疗效观察[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(4): 11-13.
- [20] 苏海华, 吕书勤, 张燕梅. 中药灌肠联合芒硝敷脐治疗原发性肝癌腹水的临床疗效观察[J]. 兵团医学, 2015, 45(3): 28-30.
- [21] 鲍文菁. 真武汤联合顺铂治疗肝癌腹水临床研究[J]. 实用中西医结合临床, 2009, 9(2): 21-22.
- [22] 刘超, 邓智勇, 黄照略. 加味柴苓汤联合顺铂、白介素-2腹腔内注射治疗肝癌腹水的临床效果评价[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(15): 2463-2467.
- [23] Dvorchik J, Carr B. A simple prognostic scorings system for patients with unnesectable hepatocellular carcinoma treated by chemo - embolization [J]. Cancer Detect Prey, 2007, 31(2): 154.

(收稿日期: 2018-11-14)