

肝癌腹水的中西医治疗现状

乔君¹, 吕书勤^{2*}

¹新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月1日; 录用日期: 2024年1月25日; 发布日期: 2024年2月2日

摘要

腹水作为肝癌晚期常见并发症, 临床上顽固难治、极易反复, 严重影响患者生存治疗。目前西医治疗, 如利尿剂、穿刺引流、腹腔化疗等均疗效有限。中医治疗中针灸、贴敷等均运用经络穴位理论及温热效应, 中药治疗以辨证施治, 临床中可缓解患者不适症状, 不良反应较小。本文就中西医对肝癌腹水的病因认识及临床治疗手段进行梳理, 分析各种治疗手段的优劣之处, 进行综述。

关键词

肝癌, 腹水, 中医药, 中西医治疗, 综述

The Current Landscape of Traditional Chinese and Western Medicine Approaches to Ascites in Liver Cancer

Jun Qiao¹, Shuqing Lv^{2*}

¹The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 1st, 2024; accepted: Jan. 25th, 2024; published: Feb. 2nd, 2024

Abstract

A common complication in advanced liver cancer, poses a clinical challenge with stubborn and recurrent characteristics, significantly impacting the quality of life for patients. Current western medical treatments, including diuretics, paracentesis drainage, and intraperitoneal chemothera-

*通讯作者。

文章引用: 乔君, 吕书勤. 肝癌腹水的中西医治疗现状[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 2328-2334.

DOI: 10.12677/acm.2024.142327

py, show limited effectiveness. In Traditional Chinese Medicine (TCM), acupuncture and topical therapies apply theories based on meridian acupoints and thermotherapy. Chinese herbal medicine adopts a personalized approach, effectively easing patient's discomfort with minimal adverse reactions. This paper provides an overview of the understanding of the etiology of ascites in liver cancer and the clinical treatment methods from both Western and Chinese medicine perspectives. It analyzes the strengths and weaknesses of various treatment modalities comprehensively.

Keywords

Liver Cancer, Ascites, Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese and Western Medicine, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据 2020 年全球癌症公布的数据显示, 常见恶性肿瘤肝癌发病率及死亡率均占据前位, 同时也是中国第二大致死性恶性肿瘤, 死亡率为 13% [1]。肝癌具有起病隐匿、进展快的特点, 其预后都相对较差。HCC 发病率和病死率分别居我国恶性肿瘤第五位和第二位[2]。HCC 患者根治后复发受多种因素影响, 2 年复发率 30%~50% [3]。肝癌腹水的出现多意味患者处于中晚期, 在晚期肝癌患者中腹水发生率达 50% [4], 常导致生活质量受损, 引起腹胀、腹痛、恶心、食欲减退、胸闷、气促等不适[5], 并且易继发腹腔感染等并发症, 其临床上易反复, 顽固难治, 持续影响肝癌患者生存质量[6], 有效减少腹水对提高生存质量具有重要意义。肝癌腹水是多种因素叠加所致, 目前临床针对腹水的治疗多在治疗原发病的同时采取综合治疗手段。

2. 中医对肝癌腹水的认识

目前, 众多医家认为应将肝癌腹水归属于中医“臌胀”的范畴, 即“风、痙、臌、膈”四大难治病之一。追溯其源头, 可见《灵枢·水胀》曰“臌胀何如? 岐伯曰: 腹胀, 身皆大……色苍黄, 腹筋起, 此其候也”。《素问·腹中论篇》“有病心腹满, 旦食则不能暮食……名曰臌胀”并已提出其“时有复发”。中医古籍早已有此病的记载并揭示其易复发的特点。历代医家多有论述, 如《金匱要略·水气病脉证并治》中肝水、肾水、脾水的相关描述均有腹大胀满, 与“臌胀”有相似之处。

基于前人的认识, 关于现在现代医家总结后多认为外因多以外感六淫和蛊毒侵袭为主, 内因以饮食不节、情志内伤、劳欲过度为主。肝癌腹水的发生发展与湿邪密切相关[7], 湿邪为阴邪, 具有缠绵反复、易伤阳气、阻遏气机等性质, 还具有致病隐匿性。主流观点认为臌胀的形成主要是由于肝病癌毒日久, 经手术、放化疗等治疗后元气大伤, 脏腑虚损, 脾、肾、肝三脏的功能失调, 癌毒滞留体内, 肝郁气滞, 脾失健运, 气机不畅, 水道失于通调, 痰湿内生, 继而湿阻气滞, 血运无力, 可致血瘀, 肾阳虚衰, 失以温煦, 运化无力, 相互作用, 致气、血、水代谢失常瘀阻腹中, 积聚成臌, 气滞、血瘀、水停为标, 脏腑虚损功能失调为本, 归属本虚标实之证[8] [9]。

3. 中医治疗研究

3.1. 中药汤剂辨证施治

现代医家提出, 肝癌腹水患者中医辨证施治是应首辨虚实。腹水若辨本虚为主, 治疗中应以补虚固

本, 配合行气、利水、活血化瘀; 若辨标实为主, 祛邪同时, 兼顾补虚扶正, 培护元气。有文献研究数据统计, 临床治疗中虚实辨证, 实证多见气滞血瘀证, 其次是湿热蕴结证、气滞湿阻证, 肝脾瘀血证、血瘀水停证; 虚证中多见脾肾阳虚证, 其次为脾虚湿阻证、气虚血瘀证等, 肝肾阴虚证最为少见。总体来看, 临床以阳虚多见[10]。骆嘉华等的真武汤联合腹腔化疗治疗脾肾阳虚型癌性腹水的研究中[11], 对照组治疗为腹腔内注入顺铂和氟尿嘧啶、顺铂, 治疗组在此基础上加服真武汤, 结果显示治疗组有效率 60% 优于对照组有效率 40%, 并且真武汤联合治疗可提高免疫力、减少不良反应发生。唐亚乐等以保肝利水汤在西医治疗基础上治疗阴虚水停型原发性肝癌腹水[12], 保肝利水汤能够改善患者肝功能, 缓解患者不适症状, 治疗组总有效率为 90.63%。张庆林等提出平衡阻断法, 在腹水治疗中重视气、水、血相关理论, 提出调燮阴阳、化瘀利水的治法, 应用少腹逐瘀汤加减治疗[13]。著名医家黄煌运用黄芩汤和五苓散治疗肝癌腹水, 采用“方一病一人”辨证治疗体系施治。黄煌认为黄芩汤适用于肌肉坚实、腹热能食、肠热肛热、唇舌红、脉滑数之人。五苓散的适用人群分实胖型、虚胖型和瘦弱型, 其中瘦弱型人群的体质特征为“面多黄白, 或黄暗, 多无油光, 易头晕, 多心下、脐下悸动, 易腹泻, 易浮肿, 易出现腹水、胸水”, 符合肝癌腹水患者临床特征。临床运用时采用黄芩汤和五苓散隔日交替服用, 可取得良好疗效[14]。综合相关文献, 中医临床治疗因人而异, 在攻补兼施的原则上辨证施治方可取得良好疗效。

3.2. 中医外治法

3.2.1. 中药外敷

“凡汤丸之有效者, 皆可熬膏”, 内治方可移为外治, 均受中医理论指导。外治利用了中医经络优势, 免除中药口服对胃肠道的刺激, 外敷、脐疗等多操作简单。张帆等[15]采用十枣散外敷治疗原发性肝癌腹水, 以十枣散外敷神阙穴, 结果显示治疗组中医证候改善总体有效率高于对照组为 96.6%, 肝功能较前亦有所改善。伍秉翔等以桂枝 10 g、茯苓 15 g、猪苓 15 g、泽泻 30 g、枳实 15 g、厚朴 15 g、车前子 30 g 制饼在肚脐艾灸, 配合中药芒硝 200 g、生大黄粉 50 g、防己粉 15 g 外敷, 观察组腹水改善情况优于对照组, 可改善腹胀、呼吸困难等症状, 症状评分与治疗前有明显差异, 而且低于治疗后的对照组, 说明其在改善症状方面具有优势[16]。

中药塌渍配合红外线照射治疗肝癌相关性腹水的回顾性队列研究[17]结果显示在中西医治疗基础上加中药塌渍配合红外线照射治疗在大量消退腹水的同时, 还可改善腹水相应症状, 提高肝癌腹水患者的生存质量, 安全性良好。贴敷、脐疗、塌渍药物等治疗均透过表皮屏障, 药物直接接触患者皮肤, 肌肤敏感或者局部皮损均为禁忌症。

3.2.2. 针灸治疗

《针灸甲乙经·水肤胀鼓胀肠覃石瘕第四》对“肤胀鼓胀”提出针刺、脐灸的治疗方法, 艾灸作为一个重要内容进行介绍, 从起源到适应证均有详细记载。艾灸治疗集灸治温热、经络穴位、药物渗透等效益为一体, 治疗肿瘤的历史悠久。江烽等采用温阳利水中药脐疗联合艾灸治疗, 评价临床疗效, 行中药脐疗联合艾灸治疗 2 周后, 患者体重、腹围较治疗前明显下降, 尿量较治疗前明显增加($P < 0.05$) [18]。曹玉婵[19]等总结针灸治疗经验, 以温阳健脾、理气除湿原则, 利小便祛湿邪。穴位多选取腹募穴, 为京门、章门、气海、关元、中极、水道、归来等。辨证配穴, 湿热内扰加期门、腹结、大横; 肾虚湿阻加太溪; 阳虚不化加命门、内关。隔药艾灸是穴位特异性、药物有效成分的透皮吸收性和艾灸的温热性等相结合所产生的效应叠加[20]。

3.2.3. 中药制剂注射液

中药制剂注射液的出现突破传统中药给药途径, 为中医治疗提供更多可能性。目前已获批上市的中

药制剂注射液, 如康莱特注射液[21]、复方苦参注射液[22]、鸦胆子油注射液[23]、华蟾素[24]等, 联合化疗、靶向等药物可起到减毒增效作用, 在临床治疗中多作为辅助治疗手段。有研究表明, 根据 MCDA 模型的结果, CINI 联合 TACE 治疗 PLC 的风险最大, 考虑到疗效和安全性, 3 种中药注射剂联合 TACE 治疗原发性肝癌的可能优先顺序为艾迪注射液复方苦参注射液(ADI)、复方苦参注射液(CKI)和西诺布法金注射液(CINI) [25]。

中医外治手段的不断创新发展, 开拓了肝癌晚期腹水治疗的思路和途径, 目前其在体内“多成分 - 多靶点 - 多途径”的药理作用机制有待进一步研究。

4. 西医对肝癌腹水研究认识

肝癌腹水的产生机制较为复杂且部分机制研究尚不透彻, 可确定的是肝癌腹水的产生是多种因素叠加导致, 目前相关研究[26] [27] [28]已阐述的原因可概括为以下几点: 1) 血管生成及血管通透性增加: 肝癌具有侵袭性, 肿瘤转移种植于腹膜腹腔, 肝癌肿瘤细胞侵入腹膜和肠壁致使血管内皮损伤, 血管内皮通透性高于正常血管, 血液中的物质转移至血管外聚集; 2) 低蛋白血症, 疾病消耗、肝功能受损等导致蛋白质减少、电解质紊乱, 导致血浆胶体渗透压降低, 液体漏入腹腔; 3) 肿瘤压迫或癌栓堵塞导致门静脉和下腔静脉压力增加, 组织液回流受阻, 漏入腹腔内滞留; 门脉高压后一氧化二氮和其他血管扩张剂的释放, 继而导致内脏动脉血管扩张, 有效动脉血容量降低, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活, 血浆钠离子浓度升高导致内脏毛细血管通透性增加, 水液滞留; 4) 肝癌病灶破裂出血并突破腹腔, 肝癌转移浸润腹腔组织导致组织糜烂出血, 腹腔血水聚集; 5) 肿瘤局部分泌的基质金属蛋白酶(MMPs)、血管内皮生长因子(VEGF) [29]及其受体的表达亦与恶性肿瘤腹水的形成相关, 可导致蛋白和红细胞从血管中渗出, 液体滞留。基质金属蛋白酶(MMP)属于锌依赖性蛋白水解金属酶家族, 在肿瘤的生长扩散过程中产生, 可是细胞外基质被破坏, 导致肿瘤转移侵袭并诱导新血管生成, 故而在转移中起作用的基质金属蛋白酶(MMPs)是新的治疗靶点之一[30] [31]。肿瘤浸润或转移至胸腹膜后新生血管, VEGF 水平的升高, 肿瘤血管通透性增加是恶性腹腔积液形成的重要机制[32]; 6) 还有部分研究提示腹水的产生与免疫相关, 巨噬细胞、CD4+T 细胞等免疫细胞在恶性腹腔积液中聚集, 影响其发生发展[33]。IL-9 可作用于肥大细胞、Treg 等多种免疫细胞, 与肝癌及恶性胸腔积液发生发展密切相关[34]。

5. 西医肝癌腹水的治疗现状

5.1. 利尿剂

利尿剂是肝癌的常规治疗手段, 常用利尿剂有呋塞米、螺内酯、托伐普坦等药物。利尿剂常与其他治疗手段联合应用, 但其治疗时效短, 有效率偏低, 有效率约为 40% [35]。利尿剂的疗效与血浆肾素-醛固酮水平有关, 而肾素-醛固酮水平或可通过增加门静脉血管阻力、促进全身高动力循环参与门静脉高压的形成[36]。利尿剂对因肝转移继发门脉高压引起腹水患者有一定效果。但是长期使用利尿剂不当, 利出液体量大于腹水吸收量时, 细胞外液大量流失, 继而机体血容量不足, 肾脏供血供氧不足, 肾小球滤过率降低, 钠水滞留进一步加重, 出现电解质紊乱, 甚至休克。利尿剂治疗期间需监测电解质, 据情况实时调整药量。

5.2. 腹腔穿刺引流

腹腔穿刺引流不能从根本上减少腹腔积液的形成, 但可迅速缓解腹胀、腹痛及呼吸困难等症状。反复穿刺引流需注意补充水、电解质及白蛋白, 防止出现有效循环血容量不足引起血压下降甚至休克、低钠、低蛋白血症等并发症[37]。腹腔置管较穿刺引流更安全, 少有电解质紊乱, 但应注意腹腔感染等并发

症。

5.3. 腹腔灌注化疗及腹腔热灌注化疗(Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, HIPEC)

腹腔灌注化疗是肝癌腹水局部治疗有效方式之一,临床常用药物有重组改构人肿瘤坏死因子[38]、重组人血管内皮细胞抑素[39]、顺铂[40]等药物腹腔内灌注化疗可改善恶性腹水。腹腔热灌注是指将含化疗药物的灌注液精准恒温、循环灌注、充盈腹腔并维持一定时间,对恶性肿瘤腹膜种植转移及恶性腹水具有独特疗效[41]。热疗与化疗联合可产生叠加反应,常见的有低热、胃肠道反应及骨髓抑制等。腹腔热灌注化疗可以抑制肿瘤增殖,强化化疗药物的细胞毒作用,临床主要治疗模式是“HIPEC+”,且临床多数集中于胃肠癌、阑尾黏液癌和卵巢癌等肿瘤腹膜转移的治疗上,在肝癌方面的应用和研究比较匮乏,和肝癌腹膜转移不足 20%,发生率偏低也有一定关系[42] [43] [44]。但是,肝癌伴腹水患者未明确恶性肿瘤腹膜转移,可能已发生微观上的癌细胞腹膜内扩散[45],故而这类患者进行 HIPEC 可能在预防腹膜转移的发生上有一定的临床意义,仍需进一步研究证实其临床疗效。

5.4. 肝内门体静脉分流术

经颈静脉肝内门体分流术(TIPS),置入金属支架分流门静脉血流从而降低门静脉压力,预防食管胃底静脉曲张,减少其破裂出血,促进腹腔积液回流吸收。TIPS 一直存在术后问题,如肝性脑病、分流道失效、支架再狭窄、血栓形成等[46]。TIPS 显著改善门静脉高压及其相关腹水、食管胃底静脉曲张,但由于担心肿瘤破裂、播散和毒性增加,其在 HCC 和有临床意义的门静脉高压症(CSPH)患者中的应用仍存在一定争议[47]。

5.5. 无细胞浓缩腹水回输疗法(CART)

CART 包括三个过程,腹水首先被过滤以去除细胞成分后,将其浓缩以减少其体积。通过这些过程获得的液体,包括有用的蛋白质,如白蛋白和球蛋白,最终通过静脉内回输[48]。该疗法在日本已被广泛用于减轻 MRA 患者的症状。低白蛋白血症容易出现恶性腹水,据报道是发热性中性粒细胞减少症的危险因素,中性粒细胞减少是癌症化疗的副作用[49]。使用 CART 时,腹水中包含的蛋白质被收集并静脉输注,避免了通过穿刺术丢失蛋白质。CART 可能是 MRA 的一种安全有效的姑息治疗,需要进一步研究证实其有效性和安全性[50]。

5.6. 其他治疗

肝癌原发病治疗,包括靶向治疗、化学、射频消融术、肝动脉栓塞化疗术等,应依据患者实际情况,给予肝癌基础治疗。肝癌晚期患者久病消耗导致营养不良,应给予低钠、高蛋白、易消化饮食,必要时静脉营养支持。

肝癌腹水的治疗是多方面治疗同步协调,应兼顾全身治疗与局部治疗,临床治疗手段繁多,究其致病原因,合理侧重,选择合适的治疗方法尤为重要,但临床实践中治疗方案的选择可能存在争议,故而掌握各种治疗方式的优势、劣势,取长补短,依据患者病情“量体裁衣”制定个性化诊疗方案十分重要。

参考文献

- [1] Hyuna, S., Jacques, F., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 胡洋洋, 肖滢, 罗越, 等. 《原发性肝癌三级预防共识(2022 年版)》解读[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(11): 1241-1247. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/13.1209.R.20231204.2209.002.html>

- [3] Mauro, G., Enrico, Z., Alessia, V., *et al.* (2022) Predictors of Hepatocellular Carcinoma Early Recurrence in Patients Treated with Surgical Resection or Ablation Treatment: A Single-Center Experience. *Diagnostics*, **12**, Article 2517. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102517>
- [4] Manon, A., Marika, R. and Dominique, T. (2021) Portal Hypertension and Hepatocellular Carcinoma: Des Liaisons Dangereuses... *Liver International*, **41**, 1734-1743. <https://doi.org/10.1111/liv.14977>
- [5] Stukan, M. (2017) Drainage of Malignant Ascites: Patient Selection and Perspectives. *Cancer Management and Research*, **9**, 115-130. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S100210>
- [6] 樊红杰, 姚荣妹, 许春艳, 等. 脐灸结合腹腔内用药治疗癌性腹水疗效研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(5): 34-35.
- [7] 吕书勤, 凌昌全. 浅析肝癌与“湿”[J]. 天津中医药, 2004(2): 134-136.
- [8] 张亚玲, 郑玉玲, 陈晓琦. 郑玉玲健脾援肝法治疗肝癌腹水经验[J]. 国医论坛, 2021, 36(2): 46-48. <https://doi.org/10.13913/j.cnki.41-1110/r.2021.02.020>
- [9] 张云瑞, 赵一举. 疏肝健脾逐水汤治疗原发性肝癌腹水临床观察[J]. 光明中医, 2020, 35(14): 2180-2182.
- [10] 宋凤丽, 康宁, 王文雯, 等. 中医药治疗恶性腹水证候及用药规律分析[J]. 中医学报, 2018, 33(12): 2298-2303. <https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2018.12.542>
- [11] 骆嘉华, 刘振海, 李增辉. 真武汤联合腹腔化疗治疗脾肾阳虚型癌性腹水的临床效果[J]. 中国当代医药, 2018, 25(11): 145-147.
- [12] 唐亚乐, 韩涛. 保肝利水汤治疗阴虚水停型原发性肝癌腹水临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(3): 100-102.
- [13] 张庆林, 刘丽星, 王耀焄, 等. “平衡阻断”法治疗恶性腹水经验探析[J]. 北京中医药, 2018, 37(12): 1157-1159. <https://doi.org/10.16025/j.1674-1307.2018.12.015>
- [14] 田明敏. 黄煌运用黄芩汤、五苓散治疗肝癌腹水临床经验[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(4): 32-34. <https://doi.org/10.16305/j.1007-1334.2018.04.009>
- [15] 张帆, 陈斌, 伍玉南, 等. 十枣散外敷治疗湿热血瘀型肝癌并腹水的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 633-635.
- [16] 伍秉翔, 李开春, 沈原, 等. 中药外敷联合脐疗治疗癌性腹水 36 例的临床观察[J]. 中医外治杂志, 2023, 32(2): 61-63.
- [17] 王洁. 中药塌渍配合红外线照射治疗肝癌相关性腹水的回顾性队列研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2022. <https://doi.org/10.26980/d.cnki.gcczc.2021.000115>
- [18] 江烽, 洪芦鱼, 曾水成. 中药脐疗联合艾灸治疗恶性腹腔积液的临床研究[J]. 中外医学研究, 2020, 18(6): 133-135. <https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2020.06.056>
- [19] 曹玉婵, 田叶红, 张巧丽, 等. 针灸治疗恶性腹腔积液的临床经验[J]. 环球中医药, 2020, 13(5): 880-882.
- [20] 田岳凤, 李雷勇, 金晓蝉. 隔物灸中穴、药、灸作用方式及作用机制分析[J]. 山西中医学院学报, 2018, 19(6): 39-41.
- [21] 周永红, 张凤宾, 赵飞. 康莱特注射液联合顺铂腹腔灌注治疗胃癌恶性腹腔积液的效果观察[J]. 吉林医学, 2019, 40(8): 1821-1823.
- [22] 王媛. 复方苦参注射液配合腹腔灌注化疗治疗卵巢癌腹腔积液临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(5): 25-28.
- [23] 陆佩知, 徐丽, 杨会张, 等. 鸦胆子油注射液联合氟尿嘧啶及顺铂热灌注化疗治疗恶性腹腔积液的疗效观察[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(21): 167-168.
- [24] 王一同, 周琴, 郑俊超, 等. 华蟾素注射液灌注治疗恶性血性胸腹腔积液的疗效评价及优势人群研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(30): 3313-3317, 3326.
- [25] Zhang, R.R., Shao, M.Y., Fu, Y., *et al.* (2023) Benefit-Risk Assessment of Chinese Medicine Injections for Primary Liver Cancer Based on Multi-Criteria Decision Analysis. *Chinese Journal of Integrative Medicine*.
- [26] 刘会岭, 陈兴秀, 蔡小萍, 等. 恶性腹腔积液的分子机制及治疗进展[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2018, 10(4): 179-182.
- [27] 秦叔逵, 马军, 李进, 等. 重组改构人肿瘤坏死因子治疗恶性胸、腹腔积液的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(1): 67-72.
- [28] 张巍, 刘代顺. 恶性胸腔积液分子机制的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(7): 1009-1011.

- [29] 秦叔逵, 李进, 韩宝惠, 等. 重组人血管内皮抑制素治疗恶性浆膜腔积液临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(9): 849-856.
- [30] Reddy, R.A., Varshini, M.S. and Kumar, R.S. (2023) Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2): As an Essential Factor in Cancer Progression. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*.
- [31] Ahmed, Z.R. and Bardaweel, S.K. (2023) Novel Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Inhibitors in Cancer Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 12133. <https://doi.org/10.3390/ijms241512133>
- [32] 贾琳. VEGF-A, C, D 作为恶性浆膜腔积液诊断、预后及疗效预测标志物的研究[D]: [博士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [33] Kipps, E., Tan, D.S.P. and Kaye, S.B. (2013) Meeting the Challenge of Ascites in Ovarian Cancer: New Avenues for Therapy and Research. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 273-282. <https://doi.org/10.1038/nrc3432>
- [34] Tan, H.W., Wang, S.Y. and Zhao, L.D. (2017) A Tumour-Promoting Role of Th9 Cells in Hepatocellular Carcinoma through CCL20 and STAT3 Pathways. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, **44**, 213-221. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12689>
- [35] 刘淳. 恶性腹水的诊断与控制研究进展[J]. 中国现代医生, 2012, 50(19): 29-31.
- [36] 王磊. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统与门静脉高压症[J]. 国外医学(消化系疾病分册), 2002, 22(1): 45-47.
- [37] Thadi, A., Khalili, M., Morano, W.F., et al. (2018) Early Investigations and Recent Advances in Intraperitoneal Immunotherapy for Peritoneal Metastasis. *Vaccines*, **6**, Article 54. <https://doi.org/10.3390/vaccines6030054>
- [38] 秦叔逵, 刘秀峰, 马军, 等. 注射用重组改构人肿瘤坏死因子治疗国人恶性胸、腹腔积液的前瞻性多中心临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(7): 577-584.
- [39] 贺玉卿, 高立明, 高庆壮, 等. 腹腔灌注重组人血管内皮抑素联合洛铂射频热疗对恶性腹腔积液患者 VEGF 及生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(5): 53-56.
- [40] 周云凤, 廖新民, 刘洋, 等. 深部热疗联合腔内灌注化疗对恶性胸腹水患者疗效及生活质量的影响[J]. 肿瘤药学, 2017, 7(4): 421-424, 435.
- [41] 李雁, 周云峰, 梁寒, 等. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜表面肿瘤的专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2015(4): 198-206. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.20150013>
- [42] Parissa, T., Bernardo, F., Ghalib, J., et al. (2014) Cytoreductive Surgery with or without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Peritoneal Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*, **110**, 786-790. <https://doi.org/10.1002/jso.23739>
- [43] Nicolas, G., Naoual, B., Guillaume, P., et al. (2012) Iterative Procedures Combining Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Recurrence: Postoperative and Long-Term Results. *Journal of Surgical Oncology*, **106**, 197-203. <https://doi.org/10.1002/jso.23062>
- [44] Alvaro, A., Cristobal, M., Rosa, O., et al. (2014) Long-Term Survival with Peritoneal Mucinous Carcinomatosis from Intraductal Mucinous Papillary Pancreatic Carcinoma Treated with Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *International Journal of Hyperthermia*, **30**, 408-411. <https://doi.org/10.3109/02656736.2014.952251>
- [45] 陈观源, 陈小铭, 李震东. 腹腔热灌注化疗在肝癌治疗中的研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2021, 33(11): 701-705.
- [46] 任洪成, 王斌, 邵长刚, 等. 不同支架肝静脉端形态对经颈静脉肝内门体分流术后疗效的影响[J]. 介入放射学杂志, 2023, 32(10): 1001-1005.
- [47] Daniele, B., Michele, M., Federico, B.D., et al. (2023) The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in Treating Portal Hypertension in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Medicina*, **59**, Article 1150. <https://doi.org/10.3390/medicina59061150>
- [48] Ito, T. and Hanafusa, N. (2017) CART: Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy against Malignancy-Related Ascites. *Transfusion and Apheresis Science*, **56**, 703-707. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.08.018>
- [49] Charlotte, K., Johan, W., Anja, H., et al. (2006) Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model for Neutropenia with Patient Subgroup Identification: Comparison across Anticancer Drugs. *Clinical Cancer Research*, **12**, 5481-5490. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0815>
- [50] Hao, C., Masashi, I., Nobuyuki, H., et al. (2021) Effectiveness of Cell-Free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy in the Treatment of Malignancy-Related Ascites: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, **13**, Article 4873. <https://doi.org/10.3390/cancers13194873>