

本文引用:冯高飞,陈若,易舒婧,彭昭文,刘鹏,钟元涛,涂轩,尤海玲,胡凯文.升清降浊汤联合华蟾素注射液腹腔灌注治疗恶性腹水的疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2020,40(4):498-502.

升清降浊汤联合华蟾素注射液腹腔灌注 治疗恶性腹水的疗效观察

冯高飞¹,陈若¹,易舒婧¹,彭昭文¹,刘鹏¹,钟元涛¹,涂轩¹,尤海玲¹,胡凯文^{2*}

(1.北京中医药大学深圳医院(龙岗),广东深圳 518172;2.北京中医药大学东方医院,北京 100078)

〔摘要〕目的 观察升清降浊汤口服联合华蟾素注射液腹腔灌注治疗湿热型恶性腹水的临床疗效。方法 120例局部辨证为湿热型的恶性腹水患者随机分为观察组60例和对照组60例,对照组采用华蟾素注射液腹腔灌注,观察组在此基础上加用升清降浊汤口服,共治疗4周。4周后观察两组患者临床疗效、中医症状改善情况、卡氏功能状态(Karnofsky performance status,KPS)评分、腹水缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α ,HIF-1 α)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)表达水平及血液T淋巴细胞亚群表达水平。结果 观察组患者在临床疗效、中医临床症状及KPS评分改善方面均优于对照组($P<0.01$),同时观察组患者腹水HIF-1 α 、VEGF表达水平也较对照组有不同程度的下降($P<0.01$, $P<0.05$)。观察组患者血液T细胞亚型CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺比值均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$)。结论 升清降浊汤口服联合华蟾素注射液腹腔灌注治疗局部辨证为湿热型的恶性腹水较单独华蟾素注射液效果好,其作用机制可能为通过降低HIF-1 α 、VEGF表达,提升CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺比值来实现。

〔关键词〕 恶性腹水;升清降浊汤;华蟾素注射液;腹腔灌注;临床疗效

〔中图分类号〕R273

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.04.023

Efficacy Observation on Shenqing Jiangzhuo Decoction Combined with Cinobufacin Injection in the Treatment of Malignant Ascites

FENG Gaofei¹, CHEN Ruo¹, YI Shujing¹, PENG Zhaowen¹, LIU Peng¹, ZHONG Yuantao¹,
TU Xuan¹, YOU Hailing¹, HU Kaiwen^{2*}

(1. Shenzhen Hospital (Longgang) of Beijing University of Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518172, China;

2. Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

〔Abstract〕 Objective To observe the clinical effect of Shenqing Jiangzhuo Decoction (SQJZD) combined with Cinobufacin Injection in the treatment of malignant ascites of damp heat syndrome. **Methods** A total of 120 cases of malignant ascites with locally syndrome differentiation of damp heat syndrome were randomly divided into an observation group (60 cases) and a control group (60 cases). The control group was infused with Cinobufacin Injection intraperitoneally, and the observation group was treated with SQJZD on the basis of the perfusion for 4 weeks. After 4 weeks, the clinical effect, the improvement of traditional Chinese medicine (TCM) symptoms, Karnofsky performance status (KPS) score, the expression of hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in ascites and the expression of T-lymphocyte subsets of the 2 groups were observed. **Results** The observation group was superior to the control group in clinical efficacy, TCM symptom improvement and KPS score ($P<0.01$). At the same time, the expression of HIF-1 α and VEGF in the observation group were decreased with various degrees than that in the control group ($P<0.01$, $P<0.05$). The expression of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.01$, $P<$

〔收稿日期〕2020-02-10

〔基金项目〕广东省中医药局中医药科研项目(20201299);北京中医药大学科研项目(青年教师类2018-BUCMXJKY015)。

〔作者简介〕冯高飞,男,博士,副主任医师,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。

〔通讯作者〕* 胡凯文,男,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,E-mail:kaiwenh@163.com。

0.05)。Conclusion The therapeutic effect of SQJZD combined with Cinobufacin Injection is better than that of Cinobufacin Injection alone in the treatment of malignant ascites with local syndrome differentiation of damp heat syndrome. Its mechanism may be achieved by reducing the expression of HIF-1 α and VEGF, and increasing the levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺.

[Keywords] malignant ascites; Shenqing Jiangzhuo Decoction; Cinobufacin Injection; clinical effect

恶性腹水是临床中较为常见的恶性肿瘤并发症,在恶性肿瘤中晚期尤其是腹腔种植转移患者中发病率较高。恶性腹水的出现多提示疾病预后不良,患者的生活质量及生存期受到严重威胁。既往研究表明体内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平升高是恶性腹水形成的重要机制^[1-3]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)能通过刺激机体 VEGF 和糖酵解相关酶的表达,增加肿瘤供血供氧,与肿瘤的转移及恶性腹水形成密切相关^[4-6]。T 淋巴细胞亚群在调动机体免疫、杀伤肿瘤细胞及恶性腹水调控中也发挥重要作用^[7-8]。课题组前期研究了华蟾素注射液腹腔灌注及升清降浊汤治疗恶性腹水均取得了较好临床效果^[9-11]。本研究拟进一步探讨升清降浊汤内服联合华蟾素注射液腹腔灌注治疗恶性腹水的协同效果及对 HIF-1 α 、VEGF、T 细胞亚群表达的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

恶性腹水患者 120 例均来自于北京中医药大学深圳医院(龙岗)肿瘤科 2017 年 1 月至 2018 年 12 月住院及门诊患者,经病理诊断为恶性腹水,中医局部辨证为湿热证。其中男性 63 例,女性 57 例。将患者随机分为观察组(升清降浊汤口服联合华蟾素注射液腹腔灌注)60 例和对照组(华蟾素注射液腹腔灌注)60 例。观察组男性 32 例,女性 28 例,年龄 35~75(65.45 \pm 3.67)岁;其中肝癌 13 例,胃癌 15 例,卵巢癌 12 例,结直肠癌 10 例,宫颈癌 10 例;卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分为(65 \pm 18)分。对照组男性 28 例,女性 32 例,年龄 33~77(67.34 \pm 4.89)岁;其中肝癌 10 例,胃癌 12 例,卵巢癌 14 例,结直肠癌 13 例,宫颈癌 11 例;KPS 评分为(62 \pm 15)分。两组患者在性别、年龄、瘤种及 KPS 评分方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 病例选择标准

1.2.1 西医诊断标准 诊断依据:(1)组织学检查证实为恶性肿瘤;(2)腹水检查可找到癌细胞;(3)超声检查有可评估的腹水。

1.2.2 中医诊断标准 目前,恶性腹水的局部中医诊断并无统一共识。本研究结合前期临床研究^[9,12]及八纲辨证中对阴阳寒热理论的表述及临床表现,制定湿热证型标准:(1)腹水颜色黄或血性,质地浑浊;(2)自觉腹部发热,皮温高,喜凉拒按;(3)腹水气味臭秽。以上条件满足(1)(2)即可诊断,(3)有或无均可。

1.2.3 纳入标准 (1)符合中西医诊断标准;(2)KPS 评分 >60 分,1 个月内未做过腹腔灌注治疗,拒绝或无法耐受化疗及相关治疗者;(3)签署知情同意书,自愿接受治疗。

1.2.4 排除标准 (1)合并严重心脑血管疾病及精神病患者;(2)哺乳及妊娠期妇女,以及对药物过敏者;(3)不符合纳入标准,不能按规定用药,无法判断疗效者。

1.2.5 剔除标准 (1)未按试验要求用药者;(2)出现严重不良反应而不能继续用药者;(3)各种原因所致疗程未结束退出试验、失访或死亡者。

1.3 治疗方法

患者腹腔穿刺引流腹水完全后,对照组给予华蟾素注射液(国药准字 Z34020274,徽华润金蟾药业股份有限公司,10 mL/支)50 mL 加 50 mL 生理盐水通过腹腔置管缓慢注入腹腔,每周 2 次。观察组在此基础上每日上午 9 时口服升清汤(党参 15~30 g,黄芪 15~30 g,白术 20~30 g,茯苓 15~20 g,陈皮 10~20 g,厚朴 15~30 g,鸡内金 15~30 g,桂枝 5~10 g,川芎 10~15 g,淡附片 15~30 g,熟地黄 20~30 g),晚上 6 时口服降浊汤(党参 15~30 g,黄芪 15~30 g,白术 20~30 g,茯苓 15~20 g,陈皮 10~20 g,鸡内金 15~30 g,厚朴 15~30 g,白芍 10~15 g,半夏 10~15 g,知母 10~20 g,山萸肉 15~30 g)。两方可酌情加入半枝莲、白花蛇舌草、龙葵等解毒抗癌之品,也可随症加减,如阴虚甚者加百合、石斛等,阳虚甚者加重附子,加肉桂等。对照组服用等量的蒸馏水作为安慰剂。两组均以 2 周为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。

1.4 疗效评价及指标检测

1.4.1 临床疗效 采用腹部超声检查,腹水疗效参照以下标准^[13]:(1)完全缓解(CR):恶性腹水完全消失,并且能维持 2 周以上;(2)部分缓解(PR):恶性腹水减少至少 1/2 以上,并且能维持 2 周以上;(3)

稳定(SD):恶性腹水减少低于 1/2,或增加低于 1/4;
(4)进展(PD):恶性腹水增加 1/4 以上且伴有可见病灶进展。

总有效率=(CR+PR)/总例数×100%。

1.4.2 中医症状计分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[14]进行拟定。将各个中医症状分成无、轻、中、重 4 个级别,其中无症状记为 0 分,轻度为 1 分,中度为 2 分,重度为 3 分。

1.4.3 生活质量评价 参照《肿瘤内科诊疗常规》关于生活质量的评分标准^[15]拟定。正常活动,无症状和体征,100 分;能进行正常活动,有轻微症状和体征,90 分;勉强进行正常活动,有一些症状或体征,80 分;生活能自理,但不能维持正常生活和工作,70 分;生活能大部分自理,但偶尔需要别人帮助,60 分;常需要人照料,50 分;生活不能自理,需要特别照顾和帮助,40 分;生活严重不能自理,30 分;病重,需要住院和积极的支持治疗,20 分;重危,临近死亡,10 分;死亡,0 分。

1.4.4 HIF-1 α 、VEGF 表达水平检测 两组患者分别于治疗前及治疗后取腹水,运用 ELISA 法检测腹水 HIF-1 α 、VEGF 表达水平。

1.4.5 T 细胞亚群表达水平检测 两组患者分别于治疗前及治疗后空腹状态下抽取静脉血 5 mL,离心后采用流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺表达及计算 CD4⁺/CD8⁺比例。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据统计处理。计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

试验中观察组有 2 例自行退出,1 例未按规定用药,实际完成 57 例。对照组有 1 例未按规定用药,1 例疾病进展死亡,实际完成 58 例。

2.1 临床疗效比较

观察组腹水改善的总有效率为 85.96%(49/57),对照组为 65.45%(38/58),观察组优于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组患者腹水改善的临床疗效比较(例)

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	总有效率/%
观察组	57	22	27	3	5	85.96**
对照组	58	16	22	10	10	65.52

注:与对照组比较,** $P < 0.01$

2.2 中医症状改善比较

两组患者治疗后与治疗前比较,在乏力、纳差、腹胀痛及小便少方面均有不同程度改善($P < 0.01$, $P < 0.05$),两组患者治疗后比较,观察组在上述症状改善方面优于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医症状积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

中医症状	观察组(<i>n</i> =57)		对照组(<i>n</i> =58)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
乏力	3.81±1.04	1.58±0.19**▼	3.89±1.09	2.59±0.64*
纳差	3.41±0.76	1.71±0.38**▼	3.60±1.01	2.71±0.78*
腹胀痛	3.78±0.97	1.27±0.15**▼	3.37±0.49	2.38±0.60*
小便少	3.38±0.59	1.43±0.17**▼	3.41±0.69	2.69±0.71*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较,▼ $P < 0.05$

2.3 KPS 评分比较

两组患者治疗后 KPS 评分均较治疗前显著升高($P < 0.01$),组间治疗后比较,观察组 KPS 评分升高更明显($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗后 KPS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	57	65±18	87±23**▼
对照组	58	62±15	75±21**

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较,▼ $P < 0.05$

2.4 HIF-1 α 、VEGF 表达水平比较

两组患者治疗后腹水 HIF-1 α 、VEGF 表达水平均较治疗前明显降低($P < 0.01$),且观察组降低较对照组显著($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 HIF-1 α 、VEGF 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HIF-1 α (pg·mL ⁻¹)	VEGF/(ng·mL ⁻¹)
观察组	57	治疗前	148.65±25.13
		治疗后	73.18±11.87**▼
对照组	58	治疗前	153.36±32.51
		治疗后	91.54±19.78**

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较,▼ $P < 0.05$

2.5 T 细胞表达水平比较

两组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺表达水平均有不同程度的升高,观察组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.01$),对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。组间治疗后比较,观察组 CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺表达水平升高优于对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。两组患者治疗后 CD8⁺表达水平均降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 T 细胞亚群表达水平比较(个/ μL , $\bar{x}\pm s$)

组别	n		CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	57	治疗前	485.46±73.12	330.89±35.19	345.67±38.62	0.96±0.91
		治疗后	798.02±59.47**▼▼	655.19±75.10**▼▼	315.29±22.49	2.08±3.34**▼
对照组	58	治疗前	498.26±75.49	321.08±32.64	339.23±28.69	0.95±1.14
		治疗后	599.46±71.16	367.18±19.75	288.56±59.20	1.27±0.33

注:与治疗前比较 ** $P<0.01$;与对照组比较,▼ $P<0.05$,▼▼ $P<0.01$

3 讨论

恶性腹水的形成与肿瘤晚期腹腔转移密切相关,特别是消化系统及妇科肿瘤多见。恶性腹水一旦形成会导致患者出现全身乏力、纳差、腹胀痛、小便少等不适,给患者生活带来诸多不便,也严重影响患者预后。

恶性腹水根据临床症状可以归属于中医学“臌胀”范畴。升清降浊汤脱胎于清代黄元御的“一气周流”理论,并以张锡纯“升降汤”组方加减化裁而成。黄元御在《四圣心源》中指出脾胃之气升降不息,带动肝、心、肺、肾四脏之气左升右降,形成了人体一气周流运动。其中脾胃升降是轴,具有带动其他四脏周流运动的作用。周流运动中任何脏腑出问题人体就会发病。黄元御据此提出臌胀的发病根源为“土湿而阳败,湿土不运,则金木郁而升降窒故也”^[16],提示脾胃升降失常,肝肺升降逆乱,水液代谢紊乱是恶性腹水形成的基本病机。另外,张锡纯在《医学衷中参西录》中提出“升降汤,治肝郁脾弱,胸胁胀满,不能饮食……人之元气,根基于肾,而萌芽于肝,……故此方惟少用桂枝、川芎以舒肝气,其余诸药无非升脾降胃,培养中土,俾中宫气化敦厚,以听肝气之自理”^[17]。指出脾胃升降是人体运化之根基,生发肝气的根源是补肾气,而桂枝、川芎是很好的疏肝理血之品,部分印证了黄元御的一气周流理论。

本研究根据以上理论,对升降汤加减化裁成升清降浊汤,其中升清汤以党参、黄芪、白术、茯苓、陈皮、厚朴、鸡内金健脾和胃除胀,使脾胃升降有序,同时加入桂枝、川芎、淡附片、熟地黄升肝补肾温阳,使肝肾从左路生发。于上午 9 时左右服用,顺应地气上升之性;降浊汤亦以党参、黄芪、白术、茯苓、陈皮、厚朴、鸡内金健脾和胃除胀,同时加入白芍、半夏、知母、山萸肉,降心宁肺敛肾,使心肺肾从右路敛降。于下午 6 时左右服用,顺应天气下降之性。酌情加入半枝莲、白花蛇舌草、龙葵等解毒抗癌。课题组前

期单用升清降浊汤或与恩度腹腔灌注治疗恶性腹水的疗效观察,发现其在减轻腹水量、改善临床症状及生活质量等方面都有较好的疗效^[10-11,18]。华蟾素注射液是从中华大蟾蜍中提取的有效成分,目前在临床中广泛应用于恶性肿瘤的辅助治疗^[19]。课题组成员前期运用华蟾素注射液腹腔灌注治疗湿热型恶性腹水取得了较好的临床疗效,证明其腹腔灌注疗效确切,安全无毒副作用^[9,12]。

VEGF 是一种重要的细胞生长调控因子,诸多研究表明恶性肿瘤腹膜转移会启动 VEGF 过表达,从而增加新生血管及血管通透性形成恶性腹水^[2-3]。HIF-1 α 是调节细胞内氧代谢的关键因子,其与目标基因的缺氧反应元件(hypoxia response elements, HRE)互相结合而导致 VEGF 等在内的一系列目标基因的转录,对血管新生及血管通透性等起极其关键的调节作用^[4-5]。另外,HIF-1 α 表达与肿瘤细胞的生长、浸润及转移密切相关,HIF-1 α 的高表达常提示肿瘤进展及预后不良^[20]。本研究通过华蟾素注射液腹腔灌注联合升清降浊汤口服治疗恶性腹水,发现观察组联合用药临床疗效优于对照组($P<0.01$),总有效率为 85.96%;HIF-1 α 、VEGF 表达水平较单纯使用华蟾素组有不同程度的下降,差异有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$),提示联合治疗组可能通过降低 HIF-1 α 表达来延缓恶性肿瘤进展,抑制 VEGF 表达水平而起到控制恶性腹水的作用。这也部分印证了前期研究中发现的升清降浊汤可能通过调控 VEGF 表达来延缓腹水形成的结论^[18]。

T 淋巴细胞在细胞免疫及直接杀伤肿瘤细胞方面发挥重要作用。T 细胞亚群中 CD3⁺代表成熟的 T 淋巴细胞,CD4⁺主要表达于辅助 T(Th)细胞,参与 T 细胞抗原受体(TCR)识别抗原的信号转导。CD8⁺是抑制/杀伤性 T 淋巴细胞,它是特异性杀伤靶细胞。研究发现,在肿瘤免疫中,CD4⁺启动后可以通过多种机制激活 CD8⁺,使其分化为细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL),同时维持并加强 CTL 的抗肿瘤反应。另一方

面,即使在没有 CD8⁺的情况下,CD4⁺同样可以以 IFN- γ 机制直接杀死肿瘤细胞。机体维持正常的免疫功能状态有赖于 T 淋巴细胞亚群维持一定的比例,尤其是 CD4⁺/CD8⁺比值相对稳定,该比值降低是机体免疫功能下降的重要标志。本研究发现恶性腹水患者普遍存在乏力、纳差、腹胀、小便困难等症状,治疗后发现观察组在上述症状改善方面优于对照组 ($P<0.01$),观察组治疗后的 KPS 评分也较对照组升高 ($P<0.05$),提示升清降浊汤可能通过健脾祛湿和胃恢复脾胃升降之机而神清气足、纳食好转,条畅肝肺心肾之机使脏腑升降有序而腹胀痛及小便复常。同时,两组患者治疗前 CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺水平普遍减低,提示恶性腹水患者存在免疫抑制。治疗后的分析发现 CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺表达水平较对照组有不同程度的升高 ($P<0.01$, $P<0.05$),结合腹水的临床疗效,说明联合用药组可能具有扶正祛邪的双重功效。这和前期升清降浊汤联合恩度治疗恶性腹水的研究结果相似^[1]。

综上,升清降浊汤和华蟾素注射液联合治疗,通过升清降浊汤整体调控患者的一身气机升降机能,使脾胃、肝肺、心肾升降有序,改善脏腑功能,使水液运化有常。其次,通过局部运用华蟾素清热祛湿解毒抗癌,减轻患者肿瘤负荷而减轻腹水量。两药联合使用扶正与祛邪并用,整体与局部同行,可能通过降低 HIF-1 α 、VEGF 表达,激活 T 淋巴细胞亚群来改善肿瘤微环境,控制肿瘤腹腔转移来实现对恶性腹水的治疗,其疗效及详细作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] JOANNA MD J, JANET R H, DAVID J M, et al. A pilot study of intraperitoneal bevacizumab for the palliation of malignant ascites[J]. *Asia-pacific Journal of Clinical Oncology*, 2017, 13(3): 261-262.
- [2] ANDO M, NAGATA K, NIHIRA K. Potent therapeutic activity against peritoneal dissemination and malignant ascites by the novel anti-folate receptor alpha antibody KHK2805[J]. *Translational Oncology*, 2017,10(5):707.
- [3] LIANG L J, WANG L, ZHU P R, et al. Apatinib concurrent gemcitabine for controlling malignant ascites in advanced pancreatic cancer patient: A case report[J]. *Medicine*, 2017, 96(47): e8725.
- [4] 黄毅超,刘云军,高颜凤,等.恩度胸腔灌注联合顺铂化疗治疗肺癌所致的恶性胸腹水患者血清因子含量及临床疗效分析[J]. *中南医学科学杂志*, 2018,46(2):180-182.
- [5] ITO K, TSUBAMOTO H, INOUE K. Effectiveness of intraperitoneal or intrapleural administration of triamcinolone acetonide for the control of malignant ascites and pleural effusion (Kansai Clinical Oncology Group-G1102 study). [J]. *Journal of Cancer Research & Therapeutics*, 2017, 13(3):446.
- [6] VALENTINA ZANFAGNIN, LAURIE K. BALE, MARC A. BECKER, et al. Abstract 4817: Regression of malignant ascites via PAPP-A inhibition in ovarian cancer patient-derived xenograft model [J]. *Cancer Research*, 2017, 77(13 Supplement):4817.
- [7] 黄静,李爱欣,周贤,等.松杉灵芝发酵产物对 H22 肝腹水瘤小鼠免疫功能影响及抗肿瘤作用[J]. *药学研究*, 2016,35(10):575-578.
- [8] HU Z, HU S, WU Y, et al. Accumulation and suppressive function of regulatory T cells in malignant ascites: Reducing their suppressive function using arsenic trioxide in vitro[J]. *Oncology Letters*, 2018, 15(4):5384-5390.
- [9] 袁莉,孙韬,周琴,等.华蟾素注射液腹腔灌注治疗恶性腹水 102 例的临床观察[J]. *中国医药导报*, 2014(22):54-59.
- [10] 冯高飞,陈若,陈伟钊.升清降浊汤治疗原发性肝癌腹水疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2015,42(7):1285-1286.
- [11] 冯高飞,陈若,易舒婧,等.升清降浊汤联合重组人血管内皮抑制素腹腔灌注治疗恶性腹腔积液的效果[J]. *广东医学*, 2019,40(3): 115-118.
- [12] 左明煊,胡凯文,周琴,等.华蟾素对比白介素-2 腹腔灌注治疗湿热型恶性腹水的临床观察[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014,20(8):1101-1103.
- [13] 汤钊猷. *现代肿瘤学*[M]. 3 版. 上海: 复旦大学出版社, 2014:483.
- [14] 郑筱萸. *中药新药临床研究指导原则*[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:68.
- [15] 北京协和医院. *肿瘤内科诊疗常规*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:48.
- [16] 黄元御. *四圣心源*[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011:76.
- [17] 张锡纯. *屢试屢效方(医学衷中参西录第三期)*[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017:268.
- [18] 冯高飞. 升清降浊汤联合重组人血管内皮抑制素腹腔灌注对恶性腹水患者血管内皮生长因子的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019,27(1):36-39.
- [19] 周俊,刘明华. 华蟾素治疗实体肿瘤的临床研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018,18(14):33-34.
- [20] ENIKÓ T, ALEXANDRA B, ALEXANDRA G, et al. Cell type-dependent HIF1 α -mediated effects of hypoxia on proliferation, migration and metastatic potential of human tumor cells[J]. *Oncotarget*, 2017,8(27): 44498-44510.