

生脉饮合血府逐瘀汤对非小细胞肺癌血液高凝状态的影响

张岚¹, 宋磊^{1*}, 李德需¹, 刘亚维¹, 赵永辰¹, 杨桂敏², 唐敏³

(1. 河北大学附属医院, 河北保定 071006; 2. 保定市第一医院, 河北保定 071015;
3. 保定市儿童医院, 河北保定 071011)

[摘要] **目的:**观察生脉饮合血府逐瘀汤加减对非小细胞肺癌(NSCLC)高凝状态患者纤溶活性和凝血活性因子的影响。**方法:**选取NSCLC高凝状态患者118例,随机按数字表法分为观察组60例和对照组58例。对照组采用低分子肝素钙注射液,1.0 mL(5 000 AXa)/次,1次/d,皮下注射,连续使用3周;口服阿司匹林肠溶片,100 mg/次,1次/d。观察组采用生脉饮合血府逐瘀汤加减,1剂/d。两组患者均连续治疗8周。检测活化部分凝血活酶时间(APTT),凝血酶原时间(PT),凝血酶时间(TT),血小板(PLT),纤维蛋白原(FIB),D-二聚体(D-D),血浆组织纤溶酶原激活物(t-PA),血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1),血管假性血友病因子(vWF),P-选择素,碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),转化生长因子(TGF)和血管内皮生长因子(VEGF)水平,进行治疗前后气虚血瘀证评分和血液流变学指标检测。**结果:**治疗后观察组APTT,PT,TT均长于对照组,FIB水平低于对照组($P < 0.05$);观察组PLT,D-D和PAI-1水平均低于对照组($P < 0.01$),t-PA水平高于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组vWF,P-选择素,bFGF,TGF和VEGF水平均低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗后观察组全血黏度(高切、低切)以及血浆黏度、血小板聚集率等血液流变学指标的改善均优于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组患者各气虚症状评分均明显低于对照组($P < 0.01$),观察组除“瘀积”外,其他血瘀症状评分均明显低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**生脉饮合血府逐瘀汤加减能改善NSCLC的高凝状态,减轻临床症状,能调节纤溶活性、凝血活性因子,从而降低了NSCLC深静脉血栓形成的危险。

[关键词] 非小细胞肺癌;高凝状态;气虚血瘀证;生脉饮;血府逐瘀汤

[中图分类号] R25;R289;R273;R734 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)11-0109-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.201901132

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190115.1417.002.html>

[网络出版时间] 2019-01-16 9:13

Influence of Shengmai Yin Combined with Xuefu Zhuyu Tang on Hypercoagulable State Caused by Non-small Cell Lung Cancer

ZHANG Lan¹, SONG Lei^{1*}, LI De-xu¹, LIU Ya-wei¹, ZHAO Yong-chen¹, YANG Gui-min², TANG Min³

(1. The Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071006, China; 2. Baoding First Hospital, Baoding 071015, China; 3. Baoding Children's Hospital, Baoding 071011, China)

[Abstract] **Objective:** To observe influence of dialectical addition and subtraction of Shengmai Yin combined with Xuefu Zhuyu Tang on fibrinolytic activity and coagulation active factor of patients with non-small cell lung cancer at hypercoagulable state. **Method:** One hundred and eighty patients were randomly divided into control group (58 cases) and observation group (60 cases) by random number table. Patients in control group got low molecular weight heparins calcium injection by subcutaneous injection for 3 weeks, 1.0 mL (5 000 AXa unit) / time, 1 time/day, and oral aspirin enteric-coated tablets, 100 mg/time, 1 time/day. Patients in observation group got dialectical addition and subtraction of Shengmai Yin combined with Xuefu Zhuyu Tang, 1 dose/day. A course of

[收稿日期] 20181129(150)

[基金项目] 河北省中医药管理局科研项目(2018149)

[第一作者] 张岚,从事中西医结合肿瘤临床工作,E-mail:458923945@qq.com

[通信作者] *宋磊,主治医师,从事中西医结合肿瘤防治工作,E-mail:duduttmmm@sina.com

treatment was 8 weeks. And activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), platelet (PLT), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), plasma tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor in plasma-1 (PAI-1), von willebrand factor (vWF), P-selectin, basic fibroblast growth factor (bFGF), transforming growth factor (TGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) were detected. And before and after treatment, scores of Qi deficiency and blood stasis syndrome and hemorheological indices were detected. **Result:** After treatment, APTT, PT and TT in observation group were longer than those in control group. Levels of PLT, D-D and PAI-1 were lower than those in control group ($P < 0.01$), level of t-PA was higher than that in control group ($P < 0.01$). And levels of vWF, P-selectin, bFGF, TGF and VEGF were lower than those in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). And improvement of hemorheological indexes the such as the whole blood viscosity (high shear and low shear), plasma viscosity and platelet aggregation rate were better than those in control group ($P < 0.01$). And scores of symptoms of Qi deficiency were lower than those in control group ($P < 0.01$), and except for 'zhengji', scores of symptoms of blood stasis were lower than those in lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Dialectical addition and subtraction of Shengmaiyin combined with Xuefu Zhuyu Tang can ameliorate hypercoagulable state of NSCLC, relieve clinical symptoms, and can regulate fibrinolytic activity and coagulation activity factors, so it can mitigate dangers caused by deep venous thrombosis of NSCLC.

[**Key words**] non-small cell lung cancer; hypercoagulable state; Qi deficiency and blood stasis syndrome; Shengmaiyin; Xuefu Zhuyu Tang

原发性肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(NSCLC),约占肺癌总数的85%,5年生存率低于15%^[1];手术治疗是早期NSCLC的首选方法,但大多数NSCLC确诊时已发展至中晚期,超过70%的患者已经失去外科手术的机会,目前临床以化疗、放疗、分子靶向治疗、免疫治疗、介入治疗和中医药治疗为主^[1-2]。血栓性疾病是恶性肿瘤常见并发症,居恶性肿瘤死亡原因的第2位,NSCLC患者深静脉血栓(VTE)的发生率达13.6%^[3],NSCLC患者的高凝状态(hypercoagulable state,HCS)是形成VTE最直接原因;HCS是指凝血与抗凝血系统、纤溶系统平衡失调,血液黏滞性增高,有利于血栓形成的一种病理生理状态,HCS的发生与NSCLC患者的性别、病理类型,ECOG评分、化疗、临床分期及合并疾病有关^[4]。郑丽新等^[3]对195例NSCLC的调查显示87%患者出现不同程度的凝血指标异常,HCS是中晚期NSCLC普遍现象,对NSCLC患者VTE形成有明显促进作用,值得临床重视。曲洪澜^[5]研究显示晚期NSCLC患者血液处于HCS,这种功能异常对肿瘤发展和转移可能有促进作用,直接影响患者的生存与预后,因此采取抗凝治疗以改善其生存情况。

中医认为正气(气血)虚损,癌毒(痰瘀)内蕴是NSCLC的主要病机,具有本虚标实、虚实夹杂的病机特点^[2]。李丛煌等^[6]调查显示NSCLC患者随着

病程的推移,单证逐渐减少,复证逐渐增加,虚实夹杂证则逐渐增多,证候要素中气虚、阴虚、痰湿及血瘀等均呈现增加的趋势。胡玲等^[7]认为NSCLC血瘀证虽不能完全等同于西医HCS,然而从事物的相关性上两者存在一定的关系,二者可能互为基础加重患者的病情,并采用活血化瘀物银杏叶提取物对肺癌患者的血液高凝状态有明显改善作用,对未发生转移的肺癌更好。中药无论是与手术治疗、化学药物治疗、放射性治疗等联合使用,还是晚期NSCLC的维持治疗等方面均得到了广泛的应用,中药治疗NSCLC具有多靶点、多途径的特点^[8]。生脉饮出自《医学启源》,能“补肺中元气不足”,具有益气生津、敛阴止汗之功,能减轻NSCLC化疗期临床症状,降低化疗毒副反应及提高生活质量^[9]。血府逐瘀汤出自王清任《医林改错》,具有活血祛瘀、行气止痛之功,能有效改善中晚期NSCLC患者的血液高凝状态,并能在一定程度上提高患者的生活质量^[10]。本研究针对NSCLC的病机特点,采用生脉饮合血府逐瘀汤加减治疗NSCLC高凝状态取得了较好效果,并从纤溶活性和凝血活性因子方面探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年5月至2018年3月河北大学附属医院肿瘤科住院部就诊的患者118例,按数字表法随机分为观察组60例和对照组58

例。观察组男性 35 例,女性 25 例;年龄 54 ~ 72 岁,平均(65.03 ± 10.91)岁;临床分期见Ⅲ期 37 例,Ⅳ期 23 例;卡氏(KPS)评分(68.33 ± 8.58)分;治疗方式有单纯化疗 30 例,放化疗 13 例,靶向治疗 8 例,免疫治疗 6 例,介入治疗 3 例。对照组男性 38 例,女性 20 例;年龄 55 ~ 74 岁,平均(64.85 ± 9.67)岁;临床分期见Ⅲ期 36 例,Ⅳ期 22 例;卡氏(KPS)评分(67.49 ± 7.62)分;治疗方式有单纯化疗 28 例,放化疗 12 例,靶向治疗 7 例,免疫治疗 7 例,介入治疗 4 例。两组患者在性别、年龄、临床分期,KPS 评分和治疗方式等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 NSCLC 诊断标准 参照《中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)》^[11]标准制定。经胸部 CT,胸部磁共振成像(MRI)以及正电子发射计算机断层显像(PET-CT)发现肿瘤,且结合病理组织学或细胞学检测确诊。临床分期采用国际肺癌研究协会 2009 年第七版分期标准(ASLC2009)见文献[11]。

1.2.2 HCS 诊断标准 符合以下 2 项及以上指标可诊断,见文献[12]。凝血酶原时间(PT)缩短 > 3 s(正常,9 s ~ 14 s);血小板(PLT) > 300 × 10⁹ 个/L;纤维蛋白原(FIB) > 5 g · L⁻¹(正常,0.22 ~ 4.96 g · L⁻¹);活化部分凝血活酶时间(APTT)缩短 > 3 s(正常,25 s ~ 37 s);D-二聚体(D-D) > 300 μg · L⁻¹(正常,0 ~ 300 μg · L⁻¹)。

1.2.3 气虚血瘀证辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。咳喘无力,神疲乏力,少气懒言,面色淡白,气短,胸刺痛、痛有定处、拒按,脉络瘀血,皮下瘀斑,癥积,舌胖嫩,苔白滑,舌质紫暗或有瘀斑、瘀点,脉细弱或脉沉细涩。

1.3 纳入标准 ①符合 NSCLC 诊断标准;②符合 HCS 诊断标准;③符合气虚血瘀证辨证标准;④年龄 45 ~ 75 岁,男女不限,临床分期为Ⅲ期,Ⅳ期;⑤KPS 评分 > 50 分;⑥预计生存期 > 3 个月;⑦研究经医院医学伦理委员会审批(HY20160317),取得患者或其代理人签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①肺癌脑转移,病情未得到有效控制者;②近 2 周采用过活血化瘀中药/制剂或影响凝血功能药物者;③合并心、脑、肝、肾、消化和血液系统等严重疾病者;④合并精神疾病或其他肿瘤患者;⑤严重过敏体质,或对本研究已知药物成分过敏者;⑥同期采用其他中医药治疗措施,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组常规给予对症支持等处理

措施。低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字 H20060190),1.0 mL(5 000 AXa)/次,1 次/d。皮下注射,连续使用 3 周。口服阿司匹林肠溶片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字 H31022423),100 mg/次,1 次/d。观察组内服生脉饮合血府逐瘀汤加减,药物组成有黄芪 30 g,人参片 10 g,麦冬 15 g,五味子 5 g,桃仁 15 g,红花 5 g,当归 10 g,生地黄 30 g,丹参 15 g,川芎 10 g,莪术 10 g,三棱 10 g,甘草片 10 g,龙葵果 20 g,仙鹤草 15 g。1 剂/d,饮片均由医院中药房提供,制剂室煎煮 2 次,混合药液至 300 mL,分早晚 2 次服用。两组患者均连续治疗 8 周。

1.6 观察指标 ①检测凝血 4 项指标。APTT,PT,凝血酶时间(TT)和 FIB 采用 CA-7000 全自动血凝仪,APTT,PT 和 TT 采用凝固法测定,FIB 采用 cluss 法测定,配套试剂盒;于治疗前后各评价 1 次。②检测 PLT,D-D,血浆组织纤溶酶原激活物(t-PA),血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)指标。PLT 采用西斯美康血细胞分析仪计数,D-D,t-PA,PAI-1 采用全自动血凝仪检测,配套试剂盒;于治疗前后各评价 1 次。③检测血管假性血友病因子(vWF),P-选择素指标。采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒(南京建成生物科技公司,批号分别为 2018013902,201805067);于治疗前后各评价 1 次。④碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),转化生长因子(TGF)和血管内皮生长因子(VEGF)的检测,采用酶联免疫吸附法,试剂盒(上海华生生物科技公司,批号分别为 2017120803,20180426,201802503);于治疗前后各评价 1 次。⑤检测血液流变学指标,于治疗前后各检测 1 次。包括全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、血小板聚集率等指标。⑥中医证候评分参照《中药新药临床研究指导原则》和文献[13]进行分级与评分。气虚症状(神疲乏力,少气懒言,面色淡白,气短)和血瘀症状(痛有定处,拒按;脉络瘀血,痰中带血;舌质紫暗,舌体瘀斑,瘀点;胸刺痛;癥积;出血);于治疗前后各评价 1 次。

1.7 统计学方法 数据分析采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 APTT,PT,TT 和 FIB 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者的 APTT,PT,TT 水平均有延长,FIB 水平下降,比较差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后观察组 APTT,PT,

TT 水平均长于对照组;FIB 水平低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 APTT,PT,TT 和 FIB 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of changes of APTT, PT, TT and FIB in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	APTT/s	PT/s	TT/s	FIB/g·L ⁻¹
对照	58	治疗前	20.65 ± 4.12	10.27 ± 1.64	13.82 ± 1.76	6.51 ± 0.84
		治疗后	29.25 ± 5.77 ¹⁾	12.49 ± 2.53 ¹⁾	16.29 ± 2.09 ¹⁾	4.47 ± 0.69 ¹⁾
观察	60	治疗前	19.49 ± 4.31	10.76 ± 1.59	13.74 ± 1.88	6.48 ± 0.92
		治疗后	35.57 ± 6.06 ^{1,2)}	14.04 ± 2.11 ^{1,2)}	17.75 ± 2.17 ¹⁾	3.61 ± 0.53 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后 PLT,D-D,t-PA 和 PAI-1 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 PLT,D-D 和 PAI-1 水平均有下降($P < 0.01$), t-PA 水平上升($P < 0.01$);治疗后观察组 PLT,D-D 和 PAI-1 水平均低于对照组($P < 0.01$),t-PA 水平高于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 PLT,D-D,t-PA 和 PAI-1 水平变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of changes of PLT, D-D, t-PA and PAI-1 in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PLT/×10 ⁹ /L	D-D/μg·L ⁻¹	t-PA/U·mL ⁻¹	PAI-1/U·mL ⁻¹
对照	58	治疗前	378.41 ± 44.69	465.28 ± 76.29	0.21 ± 0.06	0.56 ± 0.13
		治疗后	284.25 ± 37.66 ¹⁾	263.44 ± 64.17 ¹⁾	0.29 ± 0.09 ¹⁾	0.47 ± 0.11 ¹⁾
观察	60	治疗前	381.54 ± 48.84	457.62 ± 81.03	0.22 ± 0.07	0.55 ± 0.12
		治疗后	240.27 ± 31.05 ^{1,2)}	192.82 ± 47.65 ^{1,2)}	0.36 ± 0.10 ^{1,2)}	0.37 ± 0.09 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4~6 同)。

2.3 两组患者治疗前后 vWF,P-选择素,bFGF,TGF 和 VEGF 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 vWF,P-选择素水平均有下降($P < 0.01$), bFGF,TGF 和 VEGF 水平均显著升高($P < 0.01$);治疗后观察组 vWF,P-选择素,bFGF,TGF 和 VEGF 水平均低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 vWF,P-选择素,bFGF,TGF 和 VEGF 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of changes of vWF, P-selectin, bFGF, TGF and VEGF in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	vWF/%	P-选择素/μg·L ⁻¹	bFGF/ng·L ⁻¹	TGF/ng·L ⁻¹	VEGF/ng·L ⁻¹
对照	58	治疗前	164.51 ± 35.69	25.81 ± 4.73	74.42 ± 16.58	44.69 ± 13.83	84.27 ± 18.16
		治疗后	131.29 ± 23.5 ¹⁾	18.34 ± 2.92 ¹⁾	112.75 ± 36.75 ¹⁾	71.08 ± 26.17 ¹⁾	116.72 ± 31.24 ¹⁾
观察	60	治疗前	169.16 ± 37.25	26.33 ± 4.67	72.67 ± 19.32	45.14 ± 15.73	83.04 ± 21.40
		治疗后	107.28 ± 19.43 ^{1,3)}	12.70 ± 2.16 ^{1,3)}	95.49 ± 24.82 ^{1,2)}	58.25 ± 22.49 ^{1,2)}	103.65 ± 28.57 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05, ^3) P < 0.01$ 。

2.4 两组患者治疗前后血液流变学指标变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者全血黏度(高切、低切)以及血浆黏度、血小板聚集率均有下降,比较差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后观察组全血黏度(高切、低切)以及血浆黏度、血小板聚集率等血液流变学指标的改善均优于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

2.5 两组患者治疗前后中医证候评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者气虚症状和血瘀症状均明显下降,比较差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后观察组患者各气虚症状评分均明显低于对照组($P < 0.01$),观察组除“癥积”外,其他血瘀症状评分均明显低于对照组($P < 0.01$),见表 5,6。

3 讨论

HCS 是多因素导致的动态变化过程,并且与肿瘤本身有密切关系,肿瘤细胞分泌促凝物质增加、抗凝及纤溶系统活性物质的改变、体内相关细胞的激活及肿瘤相关改变凝血活性的细胞因子,是造成

表 4 两组患者治疗前后血液流变学指标变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of changes of hemorheological indices in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	全血黏度/mPa·s		血浆黏度/mPa·s	血小板聚集率/%
			200 s ⁻¹	10 s ⁻¹		
对照	治疗前	58	6.47 ± 1.59	18.53 ± 4.22	2.89 ± 0.63	66.78 ± 8.15
	治疗后		5.32 ± 1.40 ¹⁾	14.76 ± 3.12 ¹⁾		
观察	治疗前	60	6.55 ± 1.67	18.41 ± 4.09	2.78 ± 0.59	65.42 ± 7.84
	治疗后		4.16 ± 1.28 ^{1,2)}	11.65 ± 2.71 ^{1,2)}		

表 5 两组患者治疗前后气虚症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of scores of symptoms of Qi deficiency in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	神疲乏力	少气懒言	面色淡白	气短
对照	治疗前	58	4.61 ± 0.95	4.58 ± 0.99	5.16 ± 1.04	5.22 ± 1.18
	治疗后		3.83 ± 0.79 ¹⁾	3.55 ± 0.82 ¹⁾	4.05 ± 0.86 ¹⁾	4.21 ± 0.92 ¹⁾
观察	治疗前	60	4.78 ± 1.01	4.64 ± 1.05	5.11 ± 0.97	5.18 ± 1.10
	治疗后		2.02 ± 0.68 ^{1,2)}	1.86 ± 0.77 ^{1,2)}	2.14 ± 0.88 ^{1,2)}	2.42 ± 0.74 ^{1,2)}

表 6 两组患者治疗前后血瘀症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of scores of symptoms of blood stasis in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	痛有定处,拒按	脉络瘀血	痰中带血	胸痛	癥积
对照	治疗前	58	9.61 ± 2.41	6.13 ± 1.58	5.72 ± 1.46	2.97 ± 0.84	6.87 ± 1.65
	治疗后		7.13 ± 1.84 ¹⁾	4.26 ± 1.19 ¹⁾	4.67 ± 1.02 ¹⁾	1.72 ± 0.58 ¹⁾	5.52 ± 1.31 ¹⁾
观察	治疗前	60	9.83 ± 2.55	6.24 ± 1.61	5.81 ± 1.53	3.02 ± 1.06	6.71 ± 1.54
	治疗后		5.44 ± 1.26 ^{1,2)}	2.15 ± 0.72 ^{1,2)}	2.28 ± 0.76 ^{1,2)}	0.79 ± 0.41 ^{1,2)}	5.26 ± 1.17 ¹⁾

HCS 的重要机制^[14]。如前所述, HCS 是中晚期 NSCLC 患者普遍存在现象, HCS 增加了 VTE 的危险, 并与肺癌的生长、转移密切相关, 因此现代医学主张进行抗凝治疗^[3-5]。低分子肝素是临床常用的抗凝药物, 但需要严格控制使用量, 最佳剂量和标准化问题仍有待解决, 且临床使用需要监测出凝血情况。

中医认为 NSCLC 患者正邪交争日久, 使元气不足, 肺主一身之气功能下降, 减弱了气帅血的功能, 气虚乏力, 无以帅血, 气不行血, 血滞留瘀, 瘀血留滞又会加重元气损伤, 气虚与血瘀互为因果, 是 NSCLC 患者常见现象, 如《医宗必读》所言: “积之成也, 正气不足, 而后邪气据之。” 学者以益气活血法能改善 NSCLC 高凝状态, 并可明显缓解中医症候^[15-16]。HCS 的血黏度增高、血小板聚集、微循环障碍等与“血瘀证”相似, 常被归属于中医学的“血瘀证”范畴进行研究, 活血化瘀法能在一定程度上改善肿瘤患者的血液高凝状态^[17]。

生脉饮合血府逐瘀汤中黄芪片补气升阳、生津养血, 人参片大补元气、补肺气, 麦冬养阴清热、润肺

生津, 五味子敛肺、生津止渴, 桃仁活血祛瘀、止咳平喘, 红花活血通经、散瘀止痛, 当归养血活血, 生地黄清热凉血、养阴生津, 丹参活血祛瘀、通经止痛, 川芎活血行气止痛, 莪术、三棱行气破血、消积止痛, 龙葵散瘀消肿、清热解毒, 仙鹤草收敛止血、解毒补虚, 甘草片益气和中, 解毒, 调和诸药。全方共奏补气养阴, 散瘀消积, 行气止痛之功。

研究已经证实肿瘤患者的 APTT, PT 明显短于非肿瘤患者, 反映了内、外源性凝血系统发生异常, 血液处于高凝状态; 肿瘤患者 FIB 明显升高, FIB 具有极强的交织网络功能, 可使血细胞形成血块, 促进 PLT 聚集促进血栓形成, TT 缩短提示抗凝系统处于激活状态; PLT 计数的增加, 可作为并发 VTE 的预测因素^[4, 12]。D-D 是交联纤维蛋白的降解产物, 增高反映血管内皮受损, 提示血栓前状态或血栓形成, 是体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物^[4]。本组资料显示治疗后观察组患者的 APTT, PT, TT 均长于对照组, PLT, D-D, FIB 水平均低于对照组, 可见生脉饮合血府逐瘀汤加减能减轻 NSCLC 患者的 HCS, 有利于防止血栓的形成。

肿瘤患者存在纤溶活性降低现象,肿瘤患者中 PAI-1 高表达,抑制 t-PA 等活性,使纤维蛋白与凝血酶之间的活化和抑制失衡,使血栓的溶解过程障碍,其表达亢进易形成高凝状态,PAI-1 还可阻断肿瘤细胞凋亡信号转导,促进肿瘤组织微环境血管生成,从而加快肿瘤迁^[14,18]。本研究显示观察组 PAI-1 水平低于对照组,t-PA 水平高于对照组,提示了生脉饮合血府逐瘀汤能调节 PAI-1/t-PA,调节纤溶活性,改善 NSCLC 患者的 HCS。

vWF 是由血管内皮细胞和血小板产生的一种大分子糖蛋白,是血管内皮细胞损伤的标志物,参与促进血小板黏附和聚集,从而促进血栓的形成^[19]。P-选择素是一种血小板膜糖蛋白,能激活外源性凝血途径,产生 FIB,引起血栓前高凝状态^[14]。肿瘤细胞分泌促炎因子和促血管生成因子,后者如 VEGF,bFGF 和 VEGF 等,诱导肿瘤相关巨噬细胞、单核细胞及血管内皮细胞表达,使促凝物质增加,如凝血因子Ⅲ(此为血栓形成始动因素),促进 HCS,肿瘤生长和血管形成,进而使肿瘤侵袭性增加^[14,20]。本研究显示治疗后观察组 vWF,P-选择素,bFGF,TGF 和 VEGF 水平均低于对照组,提示了生脉饮合血府逐瘀汤可改善 HCS,并可抑制促血管生成因子的表达,从而抑制肿瘤的生长与转移。

本组资料还显示治疗后观察组全血黏度(高切、低切)以及血浆黏度、血小板聚集率等血液流变学指标的改善均优于对照组,观察组患者各气虚症状评分均明显低于对照组,观察组除“癥积”外,其他血瘀症状评分均明显低于对照组,可见生脉饮合血府逐瘀汤能改善 NSCLC 高凝状态患者的血液流变学指标,减轻气虚和血瘀证的临床症状。

综上,患者内服生脉饮合血府逐瘀汤加减能改善 NSCLC 的血液高凝状态,减轻气虚和血瘀证的临床症状,能调节纤溶活性、凝血活性因子,有利于降低 NSCLC 深静脉血栓形成的危险。

[参考文献]

[1] 赵铎,高宝安. 中晚期非小细胞肺癌联合治疗研究进展[J]. 海南医学, 2016, 27(3):438-441.
[2] 韩荣龙,周家明,胡陵静. 癌康宁合剂对晚期非小细胞肺癌化疗后患者维持治疗的临床评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19):201-206.
[3] 郑丽新,赵明,王玉,等. 高凝状态对非小细胞肺癌患者深静脉血栓形成的影响[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(29):5699-5701.
[4] 韩啸东,张侠,刘畅,等. 非小细胞肺癌患者血液高凝

状态的临床调查[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(5):877,882-886.
[5] 曲洪澜. 晚期非小细胞肺癌患者血浆纤维蛋白原,D-二聚体水平与预后的相关性分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(19):2665-2667.
[6] 李丛煌,刘瑞,郑红刚,等. 晚期非小细胞肺癌中医证候分布及动态演变临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(8):1085-1088.
[7] 胡玲,苏雷,张迎舟,等. 银杏叶提取物注射液对肺癌化疗患者血液高凝状态的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19):194-197.
[8] 成娅婷,田成旺,任涛,等. 中药治疗非小细胞肺癌的临床应用及作用机制研究进展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(2):289-295.
[9] 杨爱武,吕宏升,张江灵,等. 生脉散加味对晚期肺癌患者化疗毒副反应及临床症状、生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(33):3735-3737.
[10] 张红,李媛,廖淑芬. 抗肿瘤常规方案联合血府逐瘀汤治疗中晚期非小细胞肺癌血液高凝状态 30 例[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(6):67-68.
[11] 支修益,石远凯,于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1):67-78.
[12] 郑洋,孙霏,董青,等. 恶性肿瘤高凝状态发病机理与诊断标准探讨[J]. 中国医刊, 2014, 49(5):16-20.
[13] 刘永衡,张培彤,孔凡君. 中晚期原发性肺癌血瘀证分级量化标准的临床研究[J]. 山东中医药大学学报, 2010, 51(2):125-129.
[14] 王静,张侠. 恶性肿瘤患者高凝状态的危险因素、发生机制及实验室检测[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(15):2284-2287.
[15] 逢艳,张芳. 补阳还五汤改善晚期肺癌高凝状态的临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(7):33-34.
[16] 胡传杏子. 祛瘀汤治疗晚期非小细胞肺癌高凝状态气虚血瘀证的临床研究[J]. 陕西中医, 2016, 37(3):288-290.
[17] 钱丽燕,郭勇. 恶性肿瘤高凝状态——血瘀证——活血化瘀的思考[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4):856-858.
[18] Hahn N, Heiden M, Seitz R, et al. Inducible expression of tissue factor in small-cell lung cancer: impact on morphology and matrix metalloproteinase secretion[J]. Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(4):695-703.
[19] 邱星安,宁军,黄乙江. 血府逐瘀汤对终末期肾病维持性血液透析患者血液高凝状态的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14):153-156.
[20] Ay C, Dunkler D, Pirker R, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients [J]. Haematologica, 2012, 97(8):1158-1164.

[责任编辑 何希荣]