

补阳还五汤对气虚血瘀型肺癌患者血液高凝状态的影响

郑青秀, 徐小小, 刘刚, 马晓东

温州市中医院呼吸内科, 浙江 温州 325000

[摘要] 目的: 观察补阳还五汤对气虚血瘀型肺癌患者血液高凝状态的影响。方法: 将60例气虚血瘀型肺癌患者随机分为2组各30例, 对照组采用常规营养支持治疗, 治疗组在对照组治疗方案的基础上加用补阳还五汤治疗。比较2组治疗前后相关高凝状态指标 [D-二聚体、纤维蛋白原 (FIB)、血小板计数 (BPC)、组织型纤溶酶原激活物 (tPA)、纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1)] 的变化情况。结果: 治疗组治疗第7、14、28天 FIB、D-二聚体、BPC、tPA、PAI-1 分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗第28天, 2组 FIB、D-二聚体、BPC、tPA、PAI-1 组间比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 补阳还五汤可以改善气虚血瘀型肺癌患者血液高凝状态。

[关键词] 肺癌; 气虚血瘀型; 补阳还五汤; 高凝状态; 组织型纤溶酶原激活物; 纤溶酶原激活物抑制物-1; D-二聚体; 纤维蛋白原

[中图分类号] R734.2 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2018) 03-0146-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.03.039

Buyang Huanwu Tang Has Effect on Blood Hypercoagulable State in Patients with Lung Cancer of Qi Deficiency and Blood Stasis Type

ZHENG Qingxiu, XU Xiaoxiao, LIU Gang, MA Xiaodong

Abstract: Objective: To observe the effect of Buyang Huanwu tang on hypercoagulable state in patients with lung cancer of qi deficiency and blood stasis type. **Methods:** Divided 60 cases of patients with lung cancer of qi deficiency and blood stasis type randomly, 30 cases in each group. The control group received conventional nutritional support treatment, while the treatment group was additionally given Buyang Huanwu tang based on the treatment of the control group. Compared changes of related indexes of hypercoagulable state in two groups before and after treatment, including D-dimer, fibrinogen (FIB), blood platelet count (BPC), tissue-type plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). **Results:** The comparisons of FIB, D-dimer, BPC, tPA and PAI-1 in the treatment group on the 7th, 14th, 28th day of treatment and before treatment showed significance in differences ($P < 0.05$). Besides, the respective comparisons of the above indexes between the two groups showed significance in differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** Buyang Huanwu tang can improve the hypercoagulable state in patients with lung cancer of qi deficiency and blood stasis type.

Keywords: Lung cancer; Qi deficiency and blood stasis type; Buyang Huanwu tang; Hypercoagulable state; Tissue-type plasminogen activator; Plasminogen activator inhibitor-1; D-dimer; Fibrinogen

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 血栓形成是恶性肿瘤患者的常见并发症和第二死因, 而高凝状态则是导致血栓形成的直接原因^[1], 临床资料显示气虚血瘀是肺癌发病的主要病机之一^[2-3]。补阳还五汤作为气虚血瘀证的基础方, 广泛用于临床各科疾病的治疗中, 如脑缺血、脑梗死、肺心病、糖尿病足、下肢深静脉血栓等辨证属气虚血瘀者, 针对气虚血瘀病机的

肺癌患者应用补阳还五汤可改善患者症状并提高生活质量。笔者采用补阳还五汤结合常规营养支持治疗气虚血瘀型肺癌, 探索其对患者血液高凝状态的影响, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 (1)西医诊断参照《原发性肺癌诊疗规范(2011版)》^[4]中有关肺癌的诊断标准; TNM分期

[收稿日期] 2017-09-30

[基金项目] 温州市2016年公益性科技计划项目 (Y20160094)

[作者简介] 郑青秀 (1982-), 女, 主治医师, 主要从事呼吸科临床工作。

采用国际肺癌研究协会(International association for the Study of Lung Cancer, IASLC)2009年第7版分期标准(IASLC 2009)^[5]。(2)中医辨证分型标准:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]:气虚血瘀证:①神疲乏力;②汗出气短;③面色萎黄或黧黑;④咳痰无力或腹胀纳少;⑤舌苔白或白腻;⑥舌质红或红绛;⑦脉细弱。以上①②④⑤⑦项必备2项;③⑥项必备1项。

1.2 纳入标准 ①有明确病理和(或)细胞学诊断为肺癌者;②属中医气虚血瘀型患者;③年龄 ≤ 18 岁,或 ≥ 80 岁的患者;④经各项指标检查属化疗适应症而未经放化疗治疗,或已行放化疗但停用1月以上者;⑤治疗前卡氏评分 ≥ 60 分,预计生存3月以上,可接受化疗2周期的患者;⑥观察治疗前1月内未服用影响血象、免疫功能等药物,包括补阳还五汤类似中药特殊滋补药物者。⑦自愿接受本药物观察治疗,并签署知情同意书。

1.3 排除标准 不符合上述纳入标准的患者;有心、肝、肾、造血功能损伤及凝血功能异常者;孕妇、哺乳期妇女、精神病患者;晚期危重患者,预计生存期 < 3 月者;有相关药物过敏者;未按规定服药或资料不全者;正在参加其他药物试验者;白细胞 $< 4.0 \times 10^9/L$,血小板 $< 80.0 \times 10^9/L$,或Hb $< 8.0 g/L$ (严重贫血)者;同时出现2种或以上原发恶性肿瘤者。

1.4 脱落标准 ①治疗未坚持完整2周期者;②纳入后未按观察计划实施者;③自行退出或在研究过程中发生严重不良反应、并发症和特殊生理变化者。

1.5 一般资料 观察病例为2016年9月—2017年8月在温州市中医院呼吸门诊或住院部治疗的气虚血瘀型肺癌患者,共60例。随机分配到治疗组与对照组各30例。治疗组男25例,女5例;年龄52~75岁,平均 (63.2 ± 7.6) 岁。对照组男21例,女9例;年龄53~76岁,平均 (63.4 ± 7.7) 岁。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用常规营养支持治疗。予①复方氨

基酸18AA(山东鲁抗辰欣),每次250 mL,每天1次,静脉滴注;②20%脂肪乳(华瑞),每次250 mL,每天1次,静脉滴注。若癌痛者配合止痛治疗,予曲马多、塞来昔布、芬太尼贴等。

2.2 观察组 在对照组治疗方案的基础上加用补阳还五汤治疗。处方:黄芪40 g,赤芍15 g,川芎、当归尾、地龙、桃仁、红花各12 g,甘草6 g(补阳还五汤煎剂统一交由项目申请人所在单位中药房配制)。用法:每天1剂,水煎,取药汁,约300 mL,早上9~10时及下午3~4时,分2次服完。治疗4周为1疗程,共1疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①血浆组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)、纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activatinhibitor 1, PAI-1)治疗前后浓度比较。受试者在治疗前及治疗后第7、14、28天分别在清晨空腹、静脉采血3~4 mL滴入无抗凝试管,静置30~35 min,3200 r/min离心5 min,取上清液滴入干净试管,于 $-80^\circ C$ 条件下冷藏备用,ELISA法测定tPA、PAI-1浓度。②血液凝血指标纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体、血小板计数(BPC)治疗前后比较。标本制备:受试者在治疗前及治疗后第7、14、28天分别在清晨空腹、静脉采血,所有测定均在Stag全自动血凝分析仪进行,试剂均为仪器配套试剂。

3.2 统计学方法 应用方差分析SPSS17.0软件进行统计学处理。计量资料采用 t 检验或方差分析。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后凝血指标情况比较 见表1。治疗组治疗第7、14、28天FIB、D-二聚体、BPC等分别与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗第28天,2组FIB、D-二聚体、BPC组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组治疗前后凝血指标情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FIB(g/dL)				D-二聚体($\mu g/L$)				BPC($\times 10^9/L$)			
		治疗前	治疗第7天	治疗第14天	治疗第28天	治疗前	治疗第7天	治疗第14天	治疗第28天	治疗前	治疗第7天	治疗第14天	治疗第28天
治疗组	30	5.14 \pm 1.08	5.02 \pm 1.07 ^①	5.06 \pm 1.06 ^①	3.03 \pm 0.41 ^②	627.92 \pm 91.40	600.82 \pm 90.31 ^①	550.79 \pm 90.11 ^①	355.00 \pm 30.11 ^②	266.35 \pm 41.23	248.23 \pm 40.21 ^①	229.21 \pm 92.14 ^①	182.45 \pm 26.04 ^②
对照组	30	5.16 \pm 1.04	5.12 \pm 1.06	4.82 \pm 1.03	4.27 \pm 0.50	621.81 \pm 88.90	618.82 \pm 90.41	600.82 \pm 85.41	518.00 \pm 28.94	268.90 \pm 40.12	249.92 \pm 30.12	238.50 \pm 30.12	225.83 \pm 22.97

与同组治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组同期比较,② $P < 0.05$

4.2 2组治疗前后纤溶功能指标比较 见表2。治疗组 tPA、PAI-1 治疗第7、14、28天分别与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗第28天,2

组 tPA、PAI-1 组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后纤溶功能指标比较($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

组别	tPA				PAI-1				ng/mL
	治疗前	治疗第7天	治疗第14天	治疗第28天	治疗前	治疗第7天	治疗第14天	治疗第28天	
治疗组	16.90±4.85	17.83±4.25 ^①	18.23±4.02 ^①	20.65±4.54 ^{①②}	71.83±28.80	61.73±23.80 ^①	50.83±21.80 ^①	49.42±19.61 ^{①②}	
对照组	17.48±5.10	18.48±5.12	19.48±4.12	22.89±4.50	76.39±30.23	56.39±20.21	46.38±20.13	30.26±15.22	

与同组治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组同期比较,② $P < 0.05$

5 讨论

据统计,约有90%的恶性肿瘤患者血液存在高凝状态,约4%~30%的恶性肿瘤患者发生静脉血栓栓塞(Venous thromboembolism, VTE)^[7]。其中又以肺癌发生VTE的危险性最高^[8]。肿瘤患者血液高凝状态是一种凝血-抗凝-纤溶系统失衡状态,tPA和PAI-1均是反映人体纤溶活性的高敏性指标。有研究发现,30%肿瘤患者出现血小板数增加,血小板栓子促进血液凝固而且使肿瘤细胞轻易逃避了机体免疫监视,造成转移^[9]。本研究数据可以看出患者FIB、D-二聚体、BPC明显升高,肿瘤患者血液处于高凝状态。

补阳还五汤为《医林改错》瘫痿论中方,全方补气活血通络,主治中风,原方由黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁组成。肺癌在中医学中属肺积、息责的范畴,肺脏癌瘤为患,最易正气亏虚,脏腑功能失调,邪毒侵肺,导致肺气郁结,宣降失司,痰气瘀毒胶结日久而成积块。气虚血瘀是肺癌后期的重要病机之一。按照辨证施治,将补阳还五汤用于气虚血瘀型肺癌患者,补气、化瘀,以利血行。

本研究将补阳还五汤组(常规营养支持治疗联合服用补阳还五汤)和对照组(常规营养支持治疗)进行比较,结果显示随着治疗时间延长,治疗组第28天明显改善患者D-二聚体、BPC、tPA、PAI-1等凝血指标,效果优于对照组。综上所述,补阳还五汤具有改善血液流变学及血流动力学作用,抑制血小板聚集和抗血栓作用,调节纤溶系统的平衡,改善肺癌患者血

液高凝状态。补阳还五汤是否减少肺栓塞发生率需要进一步探讨,需要扩大样量,延长服用药物时间。

[参考文献]

- [1] 张志国,韩磊,赵丽波. 恶性肿瘤与血栓栓塞性疾病[J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(3): 346-347.
- [2] 周跃华,殷东风. 活血化瘀法在恶性肿瘤治疗中的应用探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(11): 562-564.
- [3] 郁仁存,彭晓梅,饶协卿. 固本祛瘀I号配合化疗治疗恶性肺癌的临床及实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(7): 392.
- [4] 支修益,吴一龙,马胜林,等. 原发性肺癌诊疗规范(2011年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(12): 677-688.
- [5] Deterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system[J]. Chest, 2009, 136(1): 260-271.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 216-221.
- [7] Spyropoulos AC, Hussein M, Lin J, et al. Rates of venous thromboembolism occurrence in medical patients among the insured population [J]. Thromb Haemost, 2009, 102 (5): 951-957.
- [8] Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy.Risk analysis using Medicare claims data[J]. Medicine(Baltimore), 1999, 78(5): 285-291.
- [9] Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(6): 401-410.

(责任编辑:刘淑婷)