

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.07.008

# 恶性肿瘤血液高凝状态的中医药治疗

田虎<sup>1</sup>, 田思胜<sup>2\*</sup>

(1. 山东中医药大学中医文献与文化研究院, 山东省济南市长清区大学科技园大学路 4655 号, 250355; 2. 山东中医药大学管理学院)

**摘要** 恶性肿瘤患者尤其是中晚期患者存在普遍的高凝状态, 高凝状态可以促进肿瘤转移、引起静脉血栓栓塞症等一系列并发症, 是引起肿瘤患者死亡的重要因素。导致高凝状态的中医病因病机包括因虚致瘀、因实致瘀、因毒致瘀及出血致瘀。针对肿瘤患者高凝状态的中医治疗方法包括中药汤药治疗、中成药及中药注射液治疗及针灸治疗, 对恶性肿瘤高凝状态的中医药干预治疗进行简要评述。

**关键词** 恶性肿瘤; 高凝状态; 中医药治疗

恶性肿瘤高凝状态是指多种因素引起肿瘤患者血管内皮细胞损伤、抗凝功能下降、组织纤溶活力降低等病理改变, 从而导致血液出现凝固性升高, 机体凝血-溶血机制发生动态失衡的状态<sup>[1]</sup>, 这种现象被定义为 Trousseau 综合征。恶性肿瘤出现血液高凝状态可促进肿瘤转移和血栓形成。其可能的机制为: 肿瘤细胞分泌促凝因子、黏液蛋白等导致凝血酶增加, 加之血管内皮损伤, 加重凝血趋势, 血液流动性下降, 肿瘤细胞通过损伤的血管壁细胞随血液进行远处转移。研究显示, 肿瘤患者的血栓栓塞事件发生率为正常人群的 7 倍<sup>[2]</sup>, 约 20% 的肿瘤患者发生静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE), 并居肿瘤患者死亡原因的第二位<sup>[3]</sup>。对于恶性肿瘤的高凝状态进行干预治疗, 可以有效预防恶性肿瘤的转移和延长肿瘤患者寿命。

## 1 现代医学对高凝状态的干预治疗及思考

肿瘤患者高凝状态和患者的预后息息相关, 而低分子肝素可以干扰细胞炎症, 抑制血栓形成及血管疾病的发生, 从而降低患者死亡率/发病率<sup>[4]</sup>。肿瘤患者进行抗凝治疗的前提是要确诊血栓形成, 目前皮下注射低分子肝素成为治疗血栓症的一线初始治疗方法<sup>[5]</sup>, 且需要定期检测凝血功能。

通过大量文献分析、临床研究及回顾分析发现, 现代医学对于高凝状态的干预治疗疗效非常显著, 但是仍存在诸多问题: 1) 由于实验室检测结

果往往落后于临床, 因此, 依赖实验室检测进行干预治疗有一定的滞后性, 对于预防肿瘤高凝状态意义不大; 2) 临床需要多次重复检测凝血功能, 增加了医疗成本, 患者依从性不高, 限制了抗凝药物的使用; 3) 即使实时监测凝血功能, 抗凝血治疗中仍难以避免出血, 抗凝和预防出血临床非常难以调控<sup>[6-7]</sup>。

## 2 中医学对高凝状态的认识

现代医学所言血液高凝状态与中医学血瘀证有诸多相似之处, 虽不能完全等同, 但二者关系密切。血液高凝状态常常会被辨证为血瘀证, 而且血瘀证患者常常出现微小血管循环障碍、血流动力学改变、血小板凝集增大、血液凝固性升高等病理变化。大量临床研究表明, 对血瘀证进行中医药干预可以改善血液高凝状态<sup>[8-9]</sup>。

### 2.1 高凝状态的中医病因病机

2.1.1 因虚致瘀 《黄帝内经》曰“正气存内, 邪不可干”; “邪之所凑, 其气必虚”。中医学认为, 恶性肿瘤的发病首先是因为正气亏虚, 主要包括气血阴阳的亏虚。“血为气之母, 气为血之帅”, 气虚则推动血液运行能力下降, 引起血液运行缓慢, 日久成瘀; 阴血亏虚, 则脉道无以充, 气血无以行, 导致血瘀。“血得寒则凝, 得温则行”, 阳虚则内寒, 血脉失于温煦而运行滞涩。郑洋<sup>[10]</sup>观察芪龙颗粒 (黄芪、穿山龙)、芪蛭颗粒 (黄芪、水蛭) 对凝血指标的影响, 发现两治疗组治疗后纤维蛋白原和 D-二聚体低于对照组 (常规对症治

\* 通讯作者: 1076563228@qq.com, 13854121893

疗) 水平。宇明慧等<sup>[8]</sup> 观察血府逐瘀汤合乌药散加减对妇科恶性肿瘤患者高凝状态的改善作用时发现, 观察组 D-二聚体、血浆纤维蛋白原、血瘀证积分、静脉血栓栓塞症积分较对照组 (低分子肝素及常规抗凝治疗) 显著降低, 且观察组生活质量改善情况优于对照组。

2.1.2 因实致瘀 外感六淫之邪后, 如寒邪入侵人体, 正气奋起抗邪, 若正气不足寒邪入里, 则发生寒凝血瘀, 寒邪日久化热, 热毒灼津耗血, 血液黏稠不畅引起血瘀。饮食不节, 加之脾胃素虚, 导致痰浊、湿热内生, 阻遏脉络, 血运受阻。内伤七情, 脏腑失调, 心主血脉、肺朝百脉、肝主疏泄、脾主统血、肾精化血, 五脏功能失调则气血运行失常, 发为血瘀之证, 正如《类证治裁·郁证》所言“七情内起之郁, 始而伤气, 继必及血”。张清<sup>[11]</sup> 采用疏肝法治疗肝郁型子宫颈癌同步放化疗后患者发现, 治疗后患者的纤维蛋白原和 D-二聚体均明显下降。

2.1.3 因毒致瘀 毒邪致病学说是当代医家根据中医学对疾病病因病机的认识和疾病临床表现, 结合现代医学的治疗方法对疾病的影响总结出的适合疾病发生发展规律的新学说<sup>[12-13]</sup>。工业废气、食物添加剂、汽车尾气、放射性物质、石棉等多种具有致癌作用的现代工业产物长期作用于人体, 可引起癌毒瘀积, 而出现湿毒、热毒等阻塞脉道, 引起血脉运行不畅, 发生血瘀; 恶性肿瘤的放化疗治疗、免疫治疗及靶向治疗均会刺激血管炎性反应, 导致抗凝-促凝机制紊乱, 出现血瘀证。中医学将这些病因病机因素统称为毒邪, 毒邪侵犯人体, 经络受阻, 气血循环受限, 日久成瘀成癌。近几年流行病学资料、实验研究证实, 石棉可以导致肺癌、间皮瘤、咽喉癌、消化系统肿瘤、卵巢癌等<sup>[14]</sup>, 且肺癌患者放化疗后纤维蛋白原、血小板聚集率明显升高<sup>[15-16]</sup>。

2.1.4 出血致瘀 恶性肿瘤的各种有创操作, 如手术治疗、介入治疗、中心静脉置管、胸腹腔穿刺等均会引起出血, 成为离经之血, 离经之血不能及时排出体外, 阻塞经络引起血瘀。现代医学同样证明, 各种有创操作均可影响血液成分、血流速度及血管壁结构, 引起血管炎症反应、凝血系统紊乱<sup>[17]</sup>。国外一项研究通过血栓弹力图分析腹腔恶性肿瘤患者手术前后高凝状态, 发现患者高凝状态从术前的 40% 提高至术后 1 周的 86%, 甚至可以持续 3~4 周<sup>[18]</sup>。

## 2.2 高凝状态的中医治疗

恶性肿瘤高凝状态贯穿于疾病发生、发展、转移、治疗等全过程, 因此, 中医药治疗恶性肿瘤时适当配伍活血化瘀药是非常有必要的。

2.2.1 中药汤剂治疗 中药汤剂治疗恶性肿瘤高凝状态是最主要的治疗手段, 汤剂治疗具有灵活化、实用化、实时化、个性化、整体化等特点, 成为治疗恶性肿瘤高凝状态的主要方法。根据恶性肿瘤高凝状态的主要病因病机, 给予益气活血、温阳活血、行气活血、化痰活血、清热解毒活血、化瘀活血等方法, 临床取得较好疗效。肖玉帛<sup>[9]</sup> 采用抗凝活血方联合低分子肝素钙治疗恶性肿瘤高凝状态, 发现此方案可以改善晚期恶性肿瘤患者的血液高凝状态, 其中抗凝活血方可根据患者证候特点分别配伍行气活血药、健脾化痰药、益气养阴药。胡艳等<sup>[19]</sup> 采用益气活血方对晚期恶性肿瘤患者高凝状态进行干预治疗, 结果显示, 益气活血方可以改善高凝状态, 且能提高患者生活质量和降低复发转移几率。张清<sup>[11]</sup> 采用自拟方治疗 36 例肝郁型子宫颈癌患者, 治疗后患者血液运行状态发生明显改善。蔡格等<sup>[20]</sup> 根据活血化瘀法应用岩灵汤 (党参 15 g、白术 10 g、茯苓 15 g、薏苡仁 20 g、黄芪 20 g、木香 10 g、莪术 10 g、大血藤 15 g、当归 10 g、紫苏梗 10 g、白花蛇舌草 30 g、郁金 10 g、藤梨根 30 g、山药 20 g、灵芝 10 g、鸡内金 10 g、甘草 5 g) 治疗恶性肿瘤高凝状态 30 例, 效果显著。张红等<sup>[21]</sup> 用常规抗肿瘤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, 发现血府逐瘀汤能改善中晚期非小细胞肺癌患者的血液高凝状态, 并可在一定程度上提高患者生活质量。

2.2.2 中成药及中药注射剂 中成药是根据经典药方、临床经验用方或药理研究制成的药物, 具有疗效稳定、服用方便的特点, 临床应用广泛。对于恶性肿瘤高凝状态, 常常配合运用中成药治疗, 如血府逐瘀胶囊、水蛭胶囊、金龙胶囊、斑蝥胶囊等。魏开建<sup>[22]</sup> 常常配合应用破血消癥药斑蝥胶囊改善肿瘤患者高凝状态。唐莉等<sup>[23]</sup> 将水蛭胶囊应用于原发性肝癌栓塞 (TACE) 术后高凝状态患者, 发现治疗后凝血指标较治疗前有所延长。蔡玉梅等<sup>[24]</sup> 应用血府逐瘀胶囊观察治疗前后外周血活化部分凝血酶时间 (APTT)、血浆凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (Fib)、D-二聚体及血小板 (PLT), 结果显示, 治疗组有效率高于对照组。施怡等<sup>[25]</sup> 通过新加良附颗粒治疗 III/IV 期胃癌合并血

液高凝状态患者, 结果发现, 新加良附颗粒对血凝指标有一定的改善作用。

中药注射剂是根据中药复方或中药单体的药理研究所提取的主要成分, 因其能绕过皮肤、黏膜这两道天然屏障和肝脏的首过消除作用, 直接进入人体分布到组织、器官, 具有生物利用度高的特点, 比较常用的如川芎嗪注射液、消癌平注射液、血栓通注射液、灯盏细辛注射液等。梁倩倩<sup>[24]</sup>观察消癌平注射液对中晚期肿瘤化疗患者凝血功能的影响, 发现消癌平注射液具有降低中晚期非小细胞肺癌患者异常 Fib 的趋势。王生等<sup>[27]</sup>发现, 川芎嗪注射液能够改善肿瘤介导的高凝状态。任闽山等<sup>[28]</sup>应用灯盏细辛注射液治疗 56 例中晚期恶性肿瘤高凝状态患者疗效确切。

2.2.3 针灸治疗 针灸治疗历史悠久, 《灵枢·九针十二原》曰“凡用针者, 虚则补之, 满则泄之, 宛陈则除之”。临床证明, 针灸治疗具有疏通经络、调理气血之功效。许婧<sup>[7]</sup>根据中医瘀血理论研究针刺治疗肿瘤高凝状态患者时发现, 针刺疗法可以对肿瘤患者的高凝状态进行预防和治疗, 同时也可降低应用低分子肝素患者不良事件的发生率。刘红<sup>[29]</sup>采用麦粒灸治疗恶性肿瘤高凝状态患者, 结果发现, 麦粒灸可以改善肿瘤高凝状态, 其机制是下调肿瘤患者白细胞介素 1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$  的表达, 调节机体炎症微环境。

### 3 总结

综上所述, 中医药干预恶性肿瘤高凝状态疗效确切, 既可以改善患者高凝状态, 同时也可以预防应用低分子肝素等西药引起的不良事件, 但其疗效仍需进一步提高。合理并有效地治疗恶性肿瘤患者高凝状态, 对预防肿瘤转移、提高治疗肿瘤疗效、改善患者生活质量、延长患者生存期具有非常重要的意义。

### 参考文献

- [1] 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): 2284-3387.
- [2] HEIT JA, O'FALLON WM, PETTERSON TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study [J]. Arch Intern Med, 2002, 162 (11): 1245-1248.
- [3] FRANCIS CW. Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients [J]. N Engl J Med, 2007, 356 (14): 1438-1444.
- [4] AHMAD SANSARI AA. Therapeutic roles of heparin anti-coagulants in cancer and related disorders [J]. Med Chem, 2011, 7 (5): 504-517.
- [5] 郭英华. 恶性肿瘤患者与血栓症 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13 (11): 875-878.
- [6] 蒋大鹏, 工凯, 蒋鹤生, 等. 新型口服抗凝药不良反应发生因素及应对策略 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29 (4): 113-116.
- [7] 许婧. 基于中医瘀血理论的针刺治疗肿瘤高凝状态的临床研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.
- [8] 宇明慧, 姚云祥, 张涛. 益气活血方加减改善妇科恶性肿瘤患者高凝状态临床观察 [J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37 (4): 16-19.
- [9] 肖玉帛. 中西医结合治疗改善晚期恶性肿瘤高凝状态的临床观察 [J]. 数理医药杂志, 2015, 28 (6): 824-825.
- [10] 郑洋. 芪龙颗粒、芪蛭颗粒治疗非小细胞肺癌高凝状态的比较性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014: 1-2.
- [11] 张清. 疏肝法治疗肝郁型子宫颈癌同步放化疗后的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016: 2.
- [12] 李超, 樊巧玲. 从“毒邪”论治恶性肿瘤 [J]. 山西中医学院学报, 2012, 13 (3): 134-135.
- [13] 郑洋, 孙需, 董青, 等. 恶性肿瘤血液高凝状态中医治疗思路与方法 [J]. 中医肿瘤, 2013, 22 (12): 1011-1014.
- [14] 李红梅. 石棉致癌研究进展 [C] // 中华预防医学会劳动卫生与职业病分会. 第十三次全国劳动卫生与职业病学术会议论文汇编. 泰安: 中华预防医学会劳动卫生与职业病分会, 2014: 1.
- [15] 王建玲, 杨嘉, 宋玉良. 化疗对晚期非小细胞肺癌患者凝血四项的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23 (17): 2440-2442.
- [16] 但刚, 江忠勇, 刘媛, 等. 肺癌患者放化疗后血小板聚集功能的变化观察 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12 (8): 1030-1031.
- [17] 李小霞. 探讨手术患者凝血功能指标监测变化的临床意义 [J]. 中国医学创新, 2014, 11 (29): 143-146.
- [18] THORSON CM, VAN HAREN RM, RYAN ML, et al. Persistence of hypercoagulable state after resection of intra-abdominal malignancies [J]. J Am Coll Surg, 2013, 216 (4): 580-589.
- [19] 胡艳, 侯安继, 周莉, 等. 益气活血方对中晚期恶性肿瘤高凝状态的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2011, 45 (8): 36-38.
- [20] 蔡格, 曾松林, 吴玉华. 活血化瘀法治疗恶性肿瘤高凝状态 30 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34 (3): 8-10.
- [21] 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.
- [2] 方汉钦, 魏开建. 魏开建对肿瘤血瘀证的认识及治疗经验 [J]. 中医药临床杂志, 2018, 30( 2) : 247-249.
- [3] 唐莉, 段巧虹, 范平生. 水蛙治疗恶性肿瘤高凝状态临床研究 [J]. 中医药临床杂志, 2012, 24( 9) : 871-872.
- [4] 蔡玉梅, 牛雪娇, 崔宇, 等. 血府逐瘀胶囊治疗恶性肿瘤高凝状态的临床观察 [J]. 天津医药, 2014, 42( 1) : 78-79.
- [5] 施怡, 朱陵群, 陈信义, 等. 新加良附颗粒治疗Ⅲ/Ⅳ期胃癌合并血液高凝状态临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32( 11) : 5224-5229.
- [6] 梁倩倩. 消癌平注射液对中晚期肿瘤化疗患者凝血功能影响的临床研究 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2016: 1-2.
- [7] 王生, 赵阳, 陶丽, 等. 川芎嗪对肿瘤介导的血液高凝的影响 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28( 5) : 709-715.
- [8] 任闽山, 黄珊珊, 郭文秀. 灯盏细辛注射液改善恶性肿瘤高凝状态的作用及机制分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17( 14) : 62-64.
- [9] 刘红. 麦粒灸治疗恶性肿瘤高凝状态的疗效分析与机制探讨 [J]. 南京: 南京中医药大学, 2017: 4.

## Traditional Chinese Medicine Intervention for High Blood Coagulation in Malignant Tumors

TIAN Hu<sup>1</sup>, TIAN Sisheng<sup>2</sup>

( 1. Institute of Traditional Chinese Medicine Literature and Culture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355; 2. School of Management, Shandong University Of Traditional Chinese Medicine)

**ABSTRACT** High coagulation is common in patients with malignant tumors, especially in patients with middle and advanced stage tumors. High coagulation can promote tumor metastasis and cause a series of complications such as venous thromboembolism, which are important factors leading to the death of tumor patients. The traditional Chinese medicine ( TCM) etiology and pathogenesis that leading to high coagulation include blood stasis due to deficiency, blood stasis due to excess, blood stasis due to toxicity, blood stasis due to bleeding. The TCM treatment for high coagulation of tumor patients includes TCM decoction treatment, Chinese patent medicine, TCM injection and acupuncture. This paper briefly reviewed the TCM intervention treatment of high coagulation state of malignant tumor.

**Keywords** malignant tumor; high coagulation; traditional Chinese medicine treatment

( 收稿日期: 2018 - 11 - 05; 修回日期: 2018 - 12 - 10)

编辑: 黄 健