

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.14.011

血可舒浸膏辅助治疗恶性血液病 血瘀证患者 22 例临床观察

朱欣佚¹, 张文曦^{2*}, 奚肇庆², 倪跃³, 张缤纷³

(1. 东南大学附属中大医院, 江苏省南京市丁家桥 87 号, 210009; 2. 南京中医药大学附属医院; 3. 南京中医药大学)

摘要 目的 评价血可舒浸膏治疗恶性血液病血瘀证的临床疗效, 并从血栓形成机制方面探讨其作用途径。方法 将 44 例恶性血液病血瘀证患者按随机数字表分为治疗组与对照组各 22 例。对照组予常规治疗, 治疗组在对照组治疗基础上加用血可舒浸膏口服, 每次 5 g, 每日 3 次。比较两组治疗前后血瘀证候积分并判断临床疗效, 观察血栓事件, 检测血液流变学指标、凝血功能指标及血小板、血栓弹力图、血栓相关指标 [血栓调节蛋白 (TM)、血浆内皮素 1 (ET-1)、蛋白 C (PC)、组织纤溶酶原激活物 (t-PA)、组织纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI)], 并观察安全性。结果 治疗后治疗组中医证候疗效、中医证候总积分均明显优于对照组 ($P < 0.05$); 两组血栓发生率、缓解率、新发血栓率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组比较, 治疗组治疗后血液流变学检查全血高切黏度、全血中切黏度、红细胞聚集指数、全血还原黏度 (低切)、血沉方程 K 值均下降 ($P < 0.05$); 血栓弹力图显示凝血反应时间 (R 时间) 延长、最大振幅 (MA 值) 降低 ($P < 0.05$); TM、ET-1、PC、t-PA、PAI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但与治疗前比较, ET-1 降低、PC 升高 ($P < 0.05$)。两组凝血功能指标及血小板计数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组均未发生明显不良事件。结论 血可舒浸膏能明显改善恶性血液病血瘀证候, 对血栓栓塞的预防及治疗有一定作用, 可能通过降低血液黏稠度、减少血浆内皮素, 提高蛋白 C 含量, 从血流及血管内皮多途径发挥抗血栓作用。

关键词 恶性血液病; 血可舒; 血栓栓塞; 血瘀证

恶性血液病是指血液系统恶性肿瘤性疾病, 血栓栓塞是其常见的并发症, 其中以肢体深静脉血栓、肺栓塞、弥散性血管内凝血最为常见, 其存在与疾病本身的进展、治疗及预后密切相关^[1]。目前, 对具有血栓高危因素的实体瘤患者进行预防性抗凝已达成共识, 但恶性血液病患者往往血栓症状不典型, 甚至与出血并存而遮盖了血栓症状, 以致严重影响患者的生存质量及对原发疾病的治疗^[2]。血栓栓塞属中医血瘀证范畴, 我们对恶性血液病血瘀证患者采用血可舒浸膏干预, 观察其对患者血瘀证候及血栓栓塞事件的发生的影响, 并探讨其抗血栓作用可能途径。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 恶性血液病诊断标准 参照《血液病诊断及疗效标准》^[3], 包括恶性浆细胞病 (多发性骨髓瘤、意义未定单克隆丙种球蛋白病、浆细胞性白血病)、各型急性白血病、慢性骨髓增殖性肿瘤 (如慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、原发性骨髓纤维化)、慢性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤。

1.1.2 血瘀证诊断 参照《实用血瘀证诊断标准》^[4], 符合主要标准 1 条、或次要标准 2 条即可诊断。主要标准: 1) 舌质紫暗或有瘀斑、瘀点; 2) 面部、口唇、齿龈、眼周及指 (趾) 端青紫或暗黑; 3) 不同部位静脉曲张或毛细血管异常扩张; 4) 离经之血 (出血后引起的脏器、组织、皮下或浆膜腔内瘀血、积血); 5) 间歇性跛行; 6) 腹部压痛抵抗感; 7) 闭经或月经暗黑有块; 8) 影

基金项目: 江苏省中医药局科技项目 (FY201501); 江苏省“六大人才高峰”项目 (2015-WSN-055); 第四批全国中医优秀人才研修项目; 第二批江苏省名老中医药专家传承工作室建设项目

* 通讯作者: jsnjzw@sina.com, 13814093721

像学显示血管闭塞或中重度狭窄 (狭窄程度 $\geq 50\%$), 血栓形成、梗塞或栓塞, 或脏器缺血的客观证据。次要标准: 1) 固定性疼痛, 或刺痛、绞痛, 或疼痛入夜尤甚; 2) 肢体麻木或偏瘫; 3) 痛经; 4) 肌肤甲错 (皮肤粗糙、肥厚、鳞屑增多); 5) 精神狂躁或善忘; 6) 脉涩或结代, 或无脉; 7) 脏器肿大、新生物、炎性或非炎性包块、组织增生; 8) 影像学等检查显示有血管狭窄 ($< 50\%$); 9) 血液流变学、凝血功能、纤溶功能、微循环等理化检测异常, 提示血循环淤滞; 10) 近 1 个月有外伤、手术或人工流产。

1.2 纳入标准

1) 符合上述恶性血液病及中医血瘀证者; 2) 年龄 18~78 岁; 3) 知情同意。

1.3 排除标准

1) 合并凝血功能障碍; 2) 妊娠期、哺乳期妇女; 3) 合并严重的原发性心、肝、肺、肾脏器疾病, 或影响其生存的严重疾病。

1.4 一般资料

选取 2016 年 5 月至 2018 年 5 月在江苏省中医院血液科住院并确诊的恶性血液病血瘀证的患者共 44 例, 按随机数字表分为治疗组与对照组, 每组 22 例。治疗组中男 8 例, 女 14 例; 年龄 24~75 岁, 平均 (57.77 ± 12.38) 岁; 多发性骨髓瘤 2 例、恶性淋巴瘤 6 例、急性白血病 10 例、慢性骨髓增殖性肿瘤 4 例; 平均病程 (5.6 ± 10.6) 个月。对照组中男 13 例, 女 9 例; 年龄 40~77 岁, 平均 (58.59 ± 10.98) 岁; 多发性骨髓瘤 4 例、恶性淋巴瘤 10 例、急性白血病 6 例、慢性骨髓增殖性肿瘤 2 例; 平均病程 (6.4 ± 9.5) 个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经南京中医药大学附属医院伦理委员会批准 (伦理批件号 2015NL-H05-01)。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组: 给予常规治疗 (联合化疗、对症治疗和并发症处理) [8]。

治疗组: 在对照组基础上, 再给予血可舒浸膏, 丹参、红花、地龙、僵蚕按 3:1:1:1 组方, 由江苏省中医院制剂室制备 (批准文号: 苏药制字 Z04001276) 5 g/袋, 每次 1 袋, 每日 3 次, 口服。

两组均治疗 4 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候积分 两组患者治疗前后分别记录中医证候量化积分 [9]。

2.2.2 血栓栓塞事件 两组患者在治疗前后, 均行血管彩色超声多普勒检测, 监测静脉及动脉血栓状态, 并根据相应临床症状, 部分患者行头颅 CT 或 MRI、胸部 CTA, 以检测血栓情况 (包括深静脉血栓、脑梗塞、下肢动脉血栓、肺栓塞、急性心肌梗死)。计算血栓发生率 (治疗后检出例数 $\div$ 总例数 $\times 100\%$)、缓解率 (治疗后缓解例数 $\div$ 治疗前检出例数 $\times 100\%$)、新发率 (治疗后新发例数 $\div$ 总例数 $\times 100\%$)。

2.2.3 血液流变学检测 治疗前后分别检测全血高、中、低切, 红细胞刚性指数、红细胞聚焦指数、红细胞变形指数, 还原黏度 (高切、低切), 血沉方程 K 值, 判断血液淤滞状态。

2.2.4 血栓弹力图检测 治疗前后分别监测“凝血启动-血凝块形成-血凝块降解”三个阶段的变化, 通过检测血液在凝固过程中 R 时间、K 时间、Angle 角、CI 值、MA 值及 Ly30 等参数的动态变化的图像, 监测患者整体凝血、纤维蛋白溶解功能, 判断血栓风险。

2.2.5 血栓相关指标检测 治疗前后分别检测两组患者蛋白 C (PC)、组织纤溶酶原激活物 (t-PA)、组织纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI)、血栓调节蛋白 (TM)、血浆内皮素 1 (ET-1)。

2.2.6 凝血功能及血小板检测 治疗前后分别检测两组患者凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (Fib)、D-二聚体及血小板计数 (PLT)。

2.2.7 安全性指标 观察两组患者治疗前后尿常规、粪常规、心电图、肝功能、肾功能。

2.3 中医证候疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》[10] 中关于血瘀证的疗效判定标准。计算公式为 (尼莫地平法): 积分值 = (治前积分 - 治后积分) $\div$ 治前积分 $\times 100\%$ 。临床痊愈: 症状、体征消失或基本消失, 积分减少 $\geq 95\%$ 。显效: 症状、体征明显改善, 积分减少 $\geq 70\%$ 且 $< 95\%$ 。有效: 症状、体征均有好转, 积分减少 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$ 。无效: 症状、体征无明显改善, 甚或加重, 积分减少 $< 30\%$ 。总有效 = 临床痊愈 + 显效 + 有效。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。计量

资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以例数和率 (%) 表示, 按资料不同分别采用 t 检验、卡方检验、秩和检验、Fisher 确切概率法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 1 示, 两组各中医证候积分治疗前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后眼圈着色、颜面黧黑、肌肤甲错、皮肤粗糙、手掌红斑、手足麻木、精神异常、固定疼痛、皮下瘀斑、痔疮疾患、病理肿块、咽腭瘀斑、唇龈暗红、舌下瘀络、舌质紫暗、脉象及总积分较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 对照组眼圈着色、颜面黧黑、肌肤甲错、皮肤粗糙、固定疼痛、皮下瘀斑、病理肿块、咽腭瘀斑、唇龈暗红、舌下瘀络、舌质紫暗、脉象及总积分较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后眼圈着色、颜面黧黑、肌肤甲错、皮肤粗糙、手掌红斑、固定疼痛、皮下瘀斑、大便色黑、病理肿块、唇龈暗红、舌下瘀络、舌质紫暗、脉象及总积分均低于对照组治疗后 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者中医证候疗效比较

表 2 示, 治疗组总有效率 100%, 对照组总有

效率 31.8%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

表 2 两组恶性血液病血瘀证患者
中医证候疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	22	0	4(18.2)	18(81.8)	0	22(100.0)
对照组	22	0	0	7(31.8)	15(68.2)	7(31.8)

3.3 两组患者治疗前后血栓栓塞事件发生比较

治疗组: 治疗前检出血栓 7 例 (动脉血栓 6 例, 深静脉血栓 1 例), 血栓发生率为 31.82%。治疗后检出血栓 1 例 (动脉血栓), 为原血栓未缓解。无新发血栓, 6 例患者血栓缓解。血栓发生率为 4.55%, 缓解率 85.71%, 新发血栓率 0。

对照组: 治疗前检出血栓 5 例 (均为动脉血栓), 血栓发生率为 22.72%。治疗后检出血栓 5 例 (动脉血栓 3 例, 深静脉血栓 2 例)。1 例为新发 (深静脉血栓), 4 例为原血栓未缓解 (其中有 3 例患者在原有血栓基础上新发深静脉血栓), 新发血栓共计 4 例, 有 1 例患者血栓缓解。血栓发生率为 22.72%, 缓解率为 20%, 新发血栓率为 18.18%。

两组患者治疗前血栓发生率差异无统计学意义

表 1 两组恶性血液病血瘀证患者治疗前后各项中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	眼圈着色	颜面黧黑	肌肤甲错	皮肤粗糙	手掌红斑	手足麻木
治疗组	治疗前	22	7.95 $\pm$ 2.95	8.55 $\pm$ 2.26	6.27 $\pm$ 4.07	6.36 $\pm$ 3.84	4.09 $\pm$ 4.26	5.91 $\pm$ 4.53
	治疗后	22	2.91 $\pm$ 2.41 ^{*△}	3.73 $\pm$ 2.03 ^{*△}	3.05 $\pm$ 2.26 ^{*△}	3.32 $\pm$ 3.33 ^{*△}	1.55 $\pm$ 2.44 ^{*△}	3.14 $\pm$ 2.75 [*]
对照组	治疗前	22	7.32 $\pm$ 2.88	8.14 $\pm$ 2.29	7.73 $\pm$ 3.35	7.05 $\pm$ 3.67	3.41 $\pm$ 3.90	4.82 $\pm$ 4.76
	治疗后	22	5.50 $\pm$ 2.63 [*]	6.23 $\pm$ 2.33 [*]	5.36 $\pm$ 2.90 [*]	5.77 $\pm$ 3.50 [*]	2.91 $\pm$ 3.07	4.77 $\pm$ 4.43
组别	时间	例数	肢体偏瘫	精神异常	持续胸痛	固定疼痛	少腹压痛	腹壁络脉瘀曲
治疗组	治疗前	22	0.68 $\pm$ 2.34	1.45 $\pm$ 1.97	0.45 $\pm$ 2.13	4.68 $\pm$ 4.20	1.18 $\pm$ 3.06	0.68 $\pm$ 2.34
	治疗后	22	0.23 $\pm$ 1.07	0.18 $\pm$ 0.59 [*]	0	1.77 $\pm$ 2.64 ^{*△}	0.14 $\pm$ 0.64	0.23 $\pm$ 1.07
对照组	治疗前	22	0	0.55 $\pm$ 1.41	0	5.09 $\pm$ 4.16	1.73 $\pm$ 3.77	1.73 $\pm$ 3.77
	治疗后	22	0	0	0	3.91 $\pm$ 3.93 [*]	1.36 $\pm$ 3.16	1.50 $\pm$ 3.38
组别	时间	例数	皮下瘀斑	月经血块	痔疮疾患	大便色黑	病理肿块	咽腭瘀斑
治疗组	治疗前	22	4.32 $\pm$ 4.95	0.91 $\pm$ 2.94	3.00 $\pm$ 4.30	1.36 $\pm$ 3.51	3.41 $\pm$ 4.73	4.77 $\pm$ 4.49
	治疗后	22	0.95 $\pm$ 2.08 ^{*△}	0.23 $\pm$ 1.07	1.32 $\pm$ 2.59 [*]	0 [△]	0.86 $\pm$ 1.88 ^{*△}	1.32 $\pm$ 2.12 [*]
对照组	治疗前	22	4.64 $\pm$ 4.80	0	2.27 $\pm$ 3.35	0.45 $\pm$ 2.13	7.05 $\pm$ 4.54	4.23 $\pm$ 4.34
	治疗后	22	3.77 $\pm$ 3.98 [*]	0	1.59 $\pm$ 2.38	0.45 $\pm$ 2.13	4.73 $\pm$ 3.78 [*]	3.00 $\pm$ 3.04 [*]
组别	时间	例数	唇龈暗红	舌下瘀络	舌质紫暗	脉象	总积分	
治疗组	治疗前	22	9.09 $\pm$ 1.97	9.91 $\pm$ 0.43	9.59 $\pm$ 1.18	7.45 $\pm$ 3.23	102.55 $\pm$ 23.61	
	治疗后	22	3.86 $\pm$ 2.01 ^{*△}	5.55 $\pm$ 1.50 ^{*△}	4.82 $\pm$ 2.17 ^{*△}	2.82 $\pm$ 2.82 ^{*△}	42.18 $\pm$ 13.60 ^{*△}	
对照组	治疗前	22	9.18 $\pm$ 1.82	9.32 $\pm$ 2.34	9.23 $\pm$ 2.35	10.77 $\pm$ 4.84	105.14 $\pm$ 22.62	
	治疗后	22	6.73 $\pm$ 1.91 [*]	7.59 $\pm$ 2.44 [*]	7.27 $\pm$ 2.16 [*]	7.55 $\pm$ 3.78 [*]	80.45 $\pm$ 26.57 [*]	

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

($\chi^2 = 0.458$, $P = 0.498$)。治疗后两组血栓发生率、血栓缓解率、新发血栓率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗前后均未发生急性心肌梗死、肺栓塞的严重血栓事件。

3.4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

表 3 示, 治疗前两组患者血液流变学各项指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后全血高切、中切、低切 (5/s)、低切 (1/s)、红细胞聚集指数、血沉方程 K 值均下降 ($P < 0.05$)。对照组治疗前后各项指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组与对照组比较, 全血高切、中切、低切 (5/s)、红细胞聚集指数、还原黏度 (低切)、血沉方程 K 值均下降 ($P < 0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后血栓弹力图指标比较

表 4 示, 治疗前两组各指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组 MA

值降低 ($P < 0.05$), 而对照组 K 时间缩短, Angle 角增大, Ly30 增加 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后与对照组比较, R 时间延长、MA 值降低 ($P < 0.05$)。

3.6 两组患者治疗前后血栓相关指标比较

表 5 示, 治疗前两组各指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组治疗前后各指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后与治疗前比较, ET-1 降低、PC 值升高 ($P < 0.05$)。两组治疗后各指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.7 两组患者治疗前后凝血功能及血小板计数比较

表 6 示, 两组治疗前后凝血各项指标及血小板计数均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.8 安全性观察

治疗过程中两组均未发生明显不良事件, 治疗前后尿常规、粪常规、心电图、肝功能、肾功能检测无异常改变。

表 3 两组恶性血液病血栓证患者治疗前后血液流变学比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	全血高切 (mPa·s)	全血中切 (mPa·s)	全血低切 (5/s) (mPa·s)	全血低切 (1/s) (mPa·s)	红细胞刚性指数
治疗组	治疗前	22	4.01 ± 1.38	4.86 ± 1.83	8.61 ± 3.91	17.21 ± 7.80	3.84 ± 1.39
	治疗后	22	3.10 ± 1.19 ^{*△}	4.07 ± 1.58 ^{*△}	6.68 ± 2.83 ^{*△}	14.36 ± 6.59 [*]	3.88 ± 0.94
对照组	治疗前	22	3.79 ± 0.90	4.72 ± 0.81	7.43 ± 0.9	15.83 ± 2.42	4.17 ± 1.01
	治疗后	22	4.07 ± 1.12	4.93 ± 1.00	7.50 ± 1.0	15.92 ± 3.16	4.49 ± 1.38

组别	时间	例数	红细胞聚集指数	红细胞变形指数	还原黏度 (高切) (mPa·s)	还原黏度 (低切) (mPa·s)	血沉方程 K 值 (mPa·s)
治疗组	治疗前	22	4.96 ± 1.11	0.75 ± 0.20	6.06 ± 3.02	40.16 ± 8.81	64.16 ± 41.13
	治疗后	22	4.67 ± 0.58 ^{*△}	0.82 ± 0.10	5.01 ± 1.52	36.18 ± 7.55 [△]	35.92 ± 27.68 ^{*△}
对照组	治疗前	22	4.85 ± 0.83	0.80 ± 0.08	5.79 ± 1.57	39.99 ± 8.57	59.27 ± 32.21
	治疗后	22	5.10 ± 0.98	0.75 ± 0.22	6.03 ± 2.03	42.61 ± 12.08	54.23 ± 29.59

注: 与本组治疗前比较, $^* P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $^{\Delta} P < 0.05$

表 4 两组恶性血液病血栓证患者治疗前后血栓弹力图各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	R 时间 (min)	K 时间 (min)	Angle 角 (deg)	CI 值	MA 值 (mm)	Ly30 (%)
治疗组	治疗前	22	6.93 ± 1.92	1.70 ± 1.31	68.42 ± 12.71	2.51 ± 2.33	65.87 ± 10.93	2.18 ± 4.90
	治疗后	22	7.38 ± 1.57 [△]	1.83 ± 0.93	64.35 ± 10.44	2.09 ± 2.18	57.87 ± 8.52 ^{*△}	4.72 ± 10.06
对照组	治疗前	22	6.76 ± 1.53	1.58 ± 0.71	67.17 ± 7.49	1.49 ± 1.56	61.57 ± 8.65	1.34 ± 1.93
	治疗后	22	6.26 ± 1.99	1.34 ± 0.69 [*]	69.62 ± 8.60 [*]	1.89 ± 1.96	63.33 ± 8.41	3.39 ± 4.27 [*]

注: R 时间, 凝血反应时间; K 时间, 血液凝固时间; Angle 角, 凝固角 α ; CI, 综合凝血指数; MA, 最大振幅; Ly30, MA 后 30 分钟血凝缺少速率; 与本组治疗前比较, $^* P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $^{\Delta} P < 0.05$

表 5 两组恶性血液病血栓证患者治疗前后血栓相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TM (pg/ml)	ET-1 (pg/ml)	t-PA (pg/ml)	PAI (ng/ml)	PC (%)
治疗组	治疗前	22	174.61 ± 240.57	42.32 ± 141.70	22.49 ± 5.41	176.40 ± 273.19	78.50 ± 20.69
	治疗后	22	127.32 ± 151.95	40.83 ± 15.69 [*]	24.55 ± 5.32	154.64 ± 170.13	88.95 ± 19.94 [*]
对照组	治疗前	22	202.46 ± 223.95	43.33 ± 102.88	23.40 ± 3.78	195.04 ± 78.34	86.90 ± 23.26
	治疗后	22	180.44 ± 186.91	43.63 ± 29.64	24.21 ± 6.65	146.67 ± 185.53	85.06 ± 29.95

注: TM, 血栓调节蛋白; ET-1, 血浆内皮素 1; t-PA, 组织纤溶酶原激活物; PAI, 组织纤溶酶原激活物抑制剂; PC, 蛋白 C; 与本组治疗前比较, $^* P < 0.05$

表 6 两组恶性血液病血瘀证患者治疗前后凝血功能及血小板数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	APTT (s)	PT (s)	TT (s)	Fib (g/L)	D-二聚体 (mg/L)	PLT ($10^9/L$)
治疗组	治疗前	22	41.01 ± 11.05	13.91 ± 1.31	17.09 ± 1.79	3.78 ± 1.16	0.97 ± 1.12	195.64 ± 151.14
	治疗后	22	39.64 ± 6.22	13.45 ± 1.21	17.41 ± 1.74	3.10 ± 0.83	0.85 ± 0.64	182.23 ± 192.34
对照组	治疗前	22	39.41 ± 6.66	13.36 ± 1.05	18.04 ± 1.53	3.36 ± 1.04	1.35 ± 2.67	202.59 ± 123.11
	治疗后	22	38.13 ± 5.83	13.31 ± 1.26	19.38 ± 11.37	3.39 ± 1.14	1.11 ± 1.66	197.18 ± 98.86

注: APTT, 活化部分凝血活酶时间; PT, 凝血活酶时间; TT, 凝血酶时间; Fib, 纤维蛋白原; PLT, 血小板计数

4 讨论

血栓栓塞属中医学血瘀证范畴,早在《黄帝内经》已有“血脉凝泣”“血变”“恶血”“留血”“血下血”“脉不通”等不同名称记载,并确立“定其血气,各守其乡,血实者宜决之”“结者散之,留者攻之”(《素问·阴阳应象大论篇》),“疏其血气,令其调达,而致和平”(《素问·至真要大论篇》)的治则^[1]。血可舒浸膏功专活血化瘀,通络散结。从 20 世纪 90 年代起已应用于恶性血液病血瘀证的治疗,并取得了良好的疗效^[8-9]。方中丹参、僵蚕、地龙、红花均是经典的活血化瘀药物。现代研究显示,红花总黄酮能抑制血小板活化因子(PAF),阻断血小板释放血栓素 A₂(TXA₂)、血浆 β-血小板球蛋白(β-TG)、5-羟色胺(5-HT)等物质,抑制血小板聚集,并能降低血浆纤溶酶原激活物抑制因子的活性^[10-11]。丹参能调节血管内皮细胞凋亡相关基因的表达^[12],丹参的活性分子与靶蛋白抗凝血酶Ⅲ、凝血酶、血栓调节蛋白 EGF(4-5)、凝血因子 Xa 有较高结合活性,而起到抗血栓作用^[13]。丹红注射液(主要成分为丹参与红花)具有激活纤溶系统、抑制血小板聚集的作用^[14]。地龙的活性成分蚯蚓纤溶酶现已广泛用于血栓性疾病治疗^[15]。僵蚕醇提物对凝血酶有显著抑制作用,并能活化纤溶系统,抑制血栓形成^[16]。

本研究结果显示,治疗后治疗组血瘀证证候量化积分较对照组明显降低,中医治疗总有效率明显高于对照组,说明血可舒浸膏改善血瘀证疗效显著。使用血可舒浸膏治疗后,血栓发生率、缓解率、新发血栓率均有明显改善,即改善了恶性血液病的血栓栓塞状态,对预防血栓的发生有作用。但与对照组差异无统计学意义,我们考虑与恶性血液病总体血栓发生率偏低,而此次入组样本量偏少、且观察时间较短有关。

血液流变结果显示,治疗后患者的血液黏稠度降低,说明血可舒浸膏能降低血液黏稠度,改善血液淤滞状态,预防及治疗血栓栓塞。1856 年德国

医学家提出血栓形成三要素:血流淤滞、血管内皮损伤及血液凝固异常,成为现代血栓理论基石^[17]。其中,血小板功能的异常在血栓形成中起到关键作用。血栓弹力图检测中 R 指凝血启动时间, K 指血凝块形成时间, Angle 角反映凝血速度的快慢, MA 指血凝块最大强度,反映血小板聚集功能, Ly30 指血凝块降解程度,反映纤溶状态。当 R 缩短、K 缩短、Angle 角增大、MA 增大均表示高凝状态。治疗后治疗组与对照组比较, R 时间延长、MA 值降低,提示延长了凝血启动过程时间、降低凝血块最大振幅,即降低血小板聚集功能。说明血可舒浸膏改善血小板聚集功能,同时又不影响血小板数量,起到预防及治疗血栓栓塞的作用。

血栓相关指标中, ET 是反映血管内皮细胞功能的指标,当血管内皮细胞受损时释放大量的 ET, ET 具有强烈收缩血管作用,导致血流缓慢、血栓的形成。PC 是反映生理性抗凝蛋白减弱的重要指标, PC 缺乏是静脉血栓栓塞症的危险因素之一^[18]。治疗后治疗组自身对比, ET 降低、PC 增高,因此我们推测血可舒浸膏通过减轻内皮细胞损伤、提高生理性抗凝蛋白的活性,但不影响凝血因子功能,来改善血栓状态。

治疗前后患者尿常规、粪常规、心电图、肝功能、肾功能无异常改变,凝血五项及血小板计数方面与对照组差异无统计学意义,说明血可舒浸膏对凝血因子及血小板数量无明显影响,亦无心肝肾等重要脏器的毒副作用,临床使用具有较高的安全性。

综上所述,血可舒浸膏能改善恶性血液病血栓高危患者血瘀证候、预防血栓栓塞事件的发生,并通过降低血液黏稠度、降低血小板聚集功能、改善内皮细胞功能,从血小板、血流、内皮细胞多途径发挥其抗血栓作用。今后我们将扩大标本量、延长观察时间,深入研究其作用靶点,为进一步推广应用提供依据。

参考文献

- [1] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2008: 108-319.
- [2] 张文曦,孔祥图,代兴斌,等. 3486 例血液病住院患者并

- 发血栓栓塞的临床研究 [J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(1): 24-28.
- [J] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 实用血瘀证诊断标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1163.
- [J] 徐卫, 李建勇. 血液科临床处方手册 [M]. 2 版. 南京: 江苏凤凰科学出版社, 2016: 108-305.
- [J] 陈可冀, 史载祥. 实用血瘀证学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 21-22.
- [J] 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: 382-383.
- [J] 张文曦, 朱欣佚, 奚肇庆, 等. 恶性血液病血栓栓塞与中医血瘀理论研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 8-11.
- [J] 马祯凯. 血可舒防治恶性血液病化疗伴发高凝状态的临床及体外实验研究 [J]. 南京: 南京中医药大学, 2004.
- [J] 朱欣佚, 张文曦, 孔祥图, 等. 从血瘀“血变”辨析血液病血小板减少并发血栓栓塞 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(4): 493-495, 508.
- [J] 汪宏雷. 红花的药理作用 [J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(5): 519.
- [J] 陈文梅, 金鸣, 吴伟, 等. 红花黄色素抑制血小板激活因子介导的血小板活化作用的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2000, 35(11): 21-24.
- [J] 张春宏, 于辉. 丹参药物血清对病理条件下 VEC 血管调节物质和自由基的调控作用 [J]. 药物与临床, 2017, 14(24): 44-45, 54.
- [J] 陈少军, 陈宏降, 郭章华. 丹参中抗血栓活性成分的虚拟筛选 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(6): 103-106.
- [J] 刘秀莲. 丹参及其制剂治疗血栓性疾病的研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(20): 120-121.
- [J] 张晓晨. 地龙药理与临床研究进展 [J]. 中成药, 2011, 33(9): 1574-1578.
- [J] 崇伟, 石莉, 赵焯清, 等. 僵蚕本草源流考证 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(1): 171-173.
- [J] ESMON CT. Basic mechanism and pathogenesis of venous thrombosis [J]. Blood Rev, 2009, 23(5): 225-229.
- [J] 阮长耿. 血栓与止血, 在院庆 60 周年院士讲学周活动中的专题讲座 [J]. 医学研究生学报 2010, 23(1): 1-5.

Clinical Observation on *Xuekeshu Extract* (血可舒浸膏) in Treating Malignant Hematopathy Patients with Blood Stasis Syndrome

ZHU Xinyi¹, ZHANG Wenxi², XI Zhaoqing², NI Yue³, ZHANG Binfeng³

(1. Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009; 2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine; 3. Nanjing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical effects of *Xuekeshu Extract* (血可舒浸膏) in the treatment of malignant hematopathy with blood stasis syndrome and study on its antithrombotic pathway from the aspect of thrombosis mechanism. **Methods** A total of 44 patients with malignant hematopathy and blood stasis syndrome were divided into a treatment group and a control group according to random number table, with 22 cases in each group. The control group was treated with routine therapy, and the treatment group was treated with oral administration of *Xuekeshu Extract* on the basis of the control group, 5 g per time, three times per day. The clinical efficacy was evaluated by comparing the scores of blood stasis syndrome before and after treatment. The thrombotic events were observed. The hemodynamic indexes, coagulation function indicators, thrombelastogram (TEG) and thrombosis related indexes (thrombomodulin (TM), plasma endothelin 1 (ET-1), protein C (PC), tissue plasminogen activator (t-PA), tissue plasminogen activator inhibitor (PAI)) were detected, and the safety was observed. **Results** After treatment, in comparison of the 2 groups: (1) the curative effect and scores of traditional Chinese medicine syndromes of the treatment group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). (2) The incidence of thrombosis, remission rate and new thrombosis rate were significantly improved, but there were no statistical difference ($P > 0.05$). (3) The hemodynamic indexes showed that the whole blood high and medium shear rate viscosity, the red blood cell aggregation index, the reduced viscosity (low shear rate) and the K value of the ESR equation all decreased ($P < 0.05$). (4) TEG showed coagulation reaction time (R time) was prolonged and maximum amplitude (MA) value was decreased ($P < 0.05$). (5) There was no significant difference in TM, ET-1, PC, t-PA, PAI ($P > 0.05$). However, compared with those before treatment, ET-1 decreased and PC increased ($P < 0.05$). (6) There was no significant difference in coagulation term and platelet count ($P > 0.05$). No obvious adverse events occurred. **Conclusion** *Xuekeshu Extract* can obviously improve the symptoms of blood stasis in malignant hematopathy, and has certain effects on the prevention and treatment of thromboembolism. *Xuekeshu Extract* can reduce blood viscosity, and plasma endothelin, improve protein C content. It may play a role of antithrombus through the pathway of blood flow and vascular endothelium.

Keywords malignant hematopathy; *Xuekeshu Extract* (血可舒浸膏); thromboembolism; blood stasis syndrome

(收稿日期: 2019-01-23; 修回日期: 2019-04-26)

编辑: 叶晨