

恶性肿瘤患者凝血指标临床分析 及其与血瘀证的相关性

富 琦 张晨曦 杨国旺 王笑民*

首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科,北京市东城区美术馆后街 23 号,100010)

* 通讯作者:ntxml00@sina.com, (010)52176864

[摘要] 目的 探讨凝血指标在不同瘤种、不同分期的恶性肿瘤患者中分布特点及其与中医血瘀证的相关性。方法 通过回顾性调查,收集明确诊断为肺癌、胃癌、大肠癌、乳腺癌患者的临床资料,对不同瘤种、不同分期患者凝血指标及血瘀证进行比较分析。结果 共收集合格病例 351 例,其中共有 343 例凝血异常占 97.72%。与早期比较,晚期肺癌及胃癌纤维蛋白原(FIB)的升高分度明显增高($P<0.05$);与大肠癌、乳腺癌、胃癌比较,肺癌患者的 FIB 升高分度明显增高,以Ⅲ度为主($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与早期比较,晚期肺癌 D-二聚体(D-D)升高者分度明显增高($P<0.05$);晚期各瘤种比较,与乳腺癌、胃癌比较,肺癌患者的 D-D 升高分度明显增高,以Ⅲ度为主($P<0.01$)。与早期比较,晚期乳腺癌患者血瘀比例增高,且血瘀证分级明显增高($P<0.05$)。晚期与大肠癌和胃癌比较,肺癌及乳腺癌血瘀证分级明显增高($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示,血瘀证与 FIB、纤维蛋白原降解产物(FDP)升高存在相关性($P<0.05$)。结论 恶性肿瘤患者普遍存在凝血异常,多数患者合并有“血瘀”证,其中,肺癌分期越晚高凝状态越重、血瘀程度越重;血瘀证与凝血指标 FIB、FDP 升高存在相关性。

[关键词] 恶性肿瘤;凝血指标;血瘀证

Clinical Analysis on the Clotting Indices of Malignant Tumor Patients and the Correlation between These Indices and Blood Stasis Syndromes

FU Qi, ZHANG Chenxi, YANG Guowang, WANG Xiaomin

(Beijing TCM Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010)

ABSTRACT Objective To explore the distribution characteristics of clotting indices in the different tumors and different stages of tumors and the correlation between these indices and blood stasis syndromes of TCM. **Methods** Through the retrospective survey, the clinical data of patients with clear diagnosis of lung, stomach, large intestine, and mammary cancers were collected, and the clotting indices in the different tumors and different stages of tumors and the correlation between these indices and blood stasis syndromes of TCM were analyzed. **Results** Altogether the data of qualified 351 cases were collected, of which, 343 were with clotting abnormalities, accounted for 97.72%. Compared with those of early stage, the increase of fibrinogen (FIB) of advanced lung and stomach cancers was significant ($P<0.05$). Compared with those of the large intestine, mammary, and stomach cancers, the increase of FIB of lung cancer was more significant, mainly in the Ⅲ degree ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with those of early stage, the increase of D-dimer (D-D) of advanced lung cancer was significant ($P<0.05$). In the comparison of advanced cancers, the increase of D-D of lung cancer was significant, mainly in the Ⅲ degree, compared with the mammary and stomach cancers ($P<0.01$). Compared with those of early stage, the rate of blood stasis in the advanced mammary cancer was increased and the grade of blood stasis syndrome was significantly higher ($P<0.05$). Compared with the advanced large intestine and stomach cancers, the grade of blood stasis syndrome of lung and mammary cancers was significantly higher ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that there existed the correlation between the blood stasis syndrome and the increased FIB and fibrinogen degradation products (FDP) ($P<0.05$). **Conclusion** Malignant tumor patients generally have clotting abnormalities and most of them are accompanied with blood stasis syndrome of TCM. And the more advanced the lung cancer is, the more heavier clotting state is, and the more serious the blood stasis is. There exists the correlation between the blood stasis syndrome and clotting indices FIB and FDP increase.

Key Words malignant tumor; clotting indices; blood stasis syndrome

恶性肿瘤特别是晚期患者常出现凝血功能异常,临床表现为血液高凝或低凝状态,导致血栓事件、出血、弥散性血管内凝血(DIC)频繁发生,且与肿瘤的发生、发展及预后有密切关系^[1-2]。本研究

拟通过回顾性分析恶性肿瘤患者的凝血指标及中医血瘀证表现,比较早期、晚期患者凝血指标异常程度及血瘀轻重的差异,旨在探讨凝血指标在不同瘤种、不同分期的变化特点以及与中医血瘀证的相关性。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

恶性肿瘤诊断及分期标准按照美国癌症研究联合会《AJCC 癌症分期手册》^[3]。血瘀证诊断标准参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》^[4]。

1.2 病例来源

选取 2005 年 6 月至 2008 年 6 月在首都医科大学附属北京中医医院住院患者,纳入符合诊断标准,明确诊断为肺癌、胃癌、大肠癌、乳腺癌患者;有凝血指标检测结果;明确记载中医症状及舌象、脉象者。

1.3 病例资料收集

设计并应用病例报告表,收集患者性别、年龄、既往病史、肿瘤类型、西医诊断、TNM 分期、血瘀证状评分^[4]、血凝指标、血小板、肿瘤标志物、心电图、舌象、脉象等资料。对病例收集人员(本科医生)进行技能培训,保证数据采集过程准确。由两名工作人员分别独立将数据录入至 SPSS13.0 数据库,并进行一致性检验,再核对原始数据,直至两个数据录入结果完全一致。凝血指标包括:凝血酶原时间国际标准化比值(INR)、D-二聚体(D-D)、凝血酶原活动度(R1)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白原降解产物(FDP)、凝血酶原时间(PT),应用贝克曼公司 ACL-9000 型全自动血凝仪检测。血瘀证按照评分分为:Ⅰ级(0~4 分),Ⅱ级(5~8 分),Ⅲ级(8 分以上)。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量数据采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间均数比较采用 t 检验。计数资料采用卡方检验。等级资料采用秩和检验,凝血指标与血瘀证关系采用 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 一般资料

本研究收集合格病例 351 例。其中男 180 例,女 171 例,平均年龄 (62.38 ± 12.75) 岁;肺癌 144 例,大肠癌 54 例,乳腺癌 71 例,胃癌 82 例;Ⅰ期病例 27 例,Ⅱ期 49 例,Ⅲ期 114 例,Ⅳ期 161 例,不同瘤种、不同分期患者在年龄、性别以及合并症分布方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 凝血指标异常者在恶性肿瘤患者中的分布情况

351 例患者中共有 343 例凝血异常占 97.72%,8 例患者凝血正常。其中 100% 的肺癌和肠癌患者都存在着凝血异常现象。351 例患者中检测 FIB 332 例,异常 139 例(41.87%);D-D 254 例,异常 96 例(37.80%);FDP 261 例,异常 98 例(37.55%)。此 3 项异常者比例较高,说明恶性肿瘤患者以血液

高凝状态为主要表现。

2.3 FIB 升高在不同瘤种及早期、晚期患者比较

根据 FIB 升高程度不同,我们将 FIB 值超过正常值 50 单位划归为Ⅰ度升高;超过 100 单位为Ⅱ度升高;超过 150 单位为Ⅲ度升高。我们进一步分析 FIB 升高在不同瘤种及早期(Ⅰ期+Ⅱ期)、晚期(Ⅲ期+Ⅳ期)患者比较。表 1 示,127 例肺癌患者中 70 例 FIB 升高占 55.1%,81 例胃癌患者中 34 例 FIB 升高占 42%;71 例乳腺癌患者中 18 例 FIB 升高占 25.3%,53 例大肠癌患者中 15 例 FIB 升高占 28.3%,说明肺癌及胃癌 FIB 升高患者比例明显高于乳腺癌及大肠癌患者。另外,与早期比较,晚期肺癌及胃癌 FIB 的升高分度明显增高($P < 0.05$),而乳腺癌及大肠癌早期与晚期 FIB 的升高分度差异无统计学意义($P > 0.05$)。晚期各瘤种比较,与大肠癌、乳腺癌、胃癌比较,肺癌患者的 FIB 升高分度明显增高,以Ⅲ度为主,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 不同瘤种早、晚期恶性肿瘤患者 FIB 分度比较(例)

瘤种	例数	早期				晚期			
		0 度	Ⅰ 度	Ⅱ 度	Ⅲ 度	0 度	Ⅰ 度	Ⅱ 度	Ⅲ 度
肺癌	127	6	1	0	0	51	19	22	28
大肠癌	53	7	0	2	1	31	1	5	6
乳腺癌	71	31	0	3	5	22	2	2	6
胃癌	81	8	4	1	7	39	11	4	7

2.4 D-D 升高在不同瘤种及不同分期中的比较

将 D-D 值超过正常值 300 单位划归为Ⅰ度升高;超过 600 单位为Ⅱ度升高;超过 900 单位为Ⅲ度升高。表 2 示,112 例肺癌患者中 58 例 D-D 升高占 51.79%,36 例大肠癌患者中 16 例 D-D 升高占 44.4%;在肺癌、大肠癌及乳腺癌患者中,与早期比较晚期患者明显增多。与早期比较,晚期肺癌 D-D 升高者分度明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。早期各瘤种比较,D-D 升高程度差异无统计学意义($P > 0.05$);晚期各瘤种比较,与乳腺癌、胃癌比较,肺癌患者的 D-D 升高分度明显增高,以Ⅲ度为主($P < 0.01$)。

表 2 不同瘤种早、晚期恶性肿瘤患者 D-D 分度比较(例)

瘤种	例数	早期				晚期			
		0 度	Ⅰ 度	Ⅱ 度	Ⅲ 度	0 度	Ⅰ 度	Ⅱ 度	Ⅲ 度
肺癌	112	6	0	1	0	48	16	12	29
大肠癌	36	6	0	1	0	14	10	2	3
乳腺癌	42	0	0	0	0	33	3	1	5
胃癌	64	11	1	2	1	36	5	2	6

2.5 血瘀证在不同分期及不同瘤种的比较

表 3 示,与早期比较,晚期乳腺癌患者血瘀比例增高,且血瘀证分级明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。其余各瘤种早期、晚期血瘀程度差异无统计学意义($P>0.05$)。早期比较,各瘤种之间血瘀程度差异无统计学意义($P>0.05$);晚期与肺癌和胃癌比较,肺癌及乳腺癌血瘀证分级明显增高($P<0.05$)。将血瘀证与瘤种经 Logistic 回归后,肺癌的回归系数为 2.284, $P=0.000$, 相对危险度是 9.818, 肺癌患者出现血瘀证的概率是其他瘤种患者的 9.818 倍;乳腺癌的回归系数为 -1.312, $P=0.017$, 相对危险度是 0.269, 乳腺癌患者出现血瘀证的概率是其他瘤种患者的 3.717 倍。

表 3 不同瘤种早、晚期恶性肿瘤患者血瘀证分级比较(例)

瘤种	例数	早期				晚期			
		0度	I度	II度	III度	0度	I度	II度	III度
肺癌	144	5	1	1	2	52	18	29	36
大肠癌	54	4	6	0	0	12	29	2	1
乳腺癌	71	12	23	3	1	4	20	3	5
胃癌	82	10	9	0	1	23	31	3	5

2.6 凝血异常与血瘀证的关系比较

本研究观察 351 例患者,其中 229 例有血瘀证表现占 65.24%,在 343 例凝血功能异常的患者中,共 220 例存在血瘀证占 64.1%;在 229 例血瘀证患者中,共有 226 例存在凝血异常占 98.7%。根据患者的血瘀证正常与否,分别与各主要凝血指标进行 Logistic 回归分析,表 4 示,血瘀证与 FIB、FDP 两项指标升高有相关性,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 血瘀证与各凝血指标关系的 Logistic 回归分析

凝血指标	系数 B	系数标准差 SE	P 值	相对危险度	EXP(B)95%可信区间
					下限 上限
FIB	-0.943	0.288	0.000	0.389	0.249 0.609
D-D	-0.230	0.386	0.355	0.551	0.372 1.694
FDP	0.541	0.389	0.016	1.718	0.802 3.680

3 讨论

研究表明,血栓形成与肿瘤的进展以及肿瘤血管生成密切相关,抗凝或抗栓治疗可能改善肿瘤患者的预后^[5]。中医学者多认为血瘀证与肿瘤的发生发展有关,瘀血是癥瘕积聚的发病机理之一,肿瘤的发展过程中,久病患者因气虚毒结亦可引起血瘀加重。肿瘤患者在接受现代的放射线或化学药物治疗后,也会出现血瘀证或使血瘀加重。肿瘤血瘀证的本质可能与血液循环障碍有关,外周循环异常,血液黏滞性和凝血功能的亢进可能是其很重要的表现形式^[6-7]。

本研究发现,恶性肿瘤患者 97.72% 存在凝血异常,临床常用检测凝血指标中 FIB、D-D 及 FDP 异常比例最高。提示凝血功能异常在恶性肿瘤患者中普遍存在,而且以高凝状态为主,结果与既往报道相符^[8]。我们进一步对凝血指标中最为常见的异常指标 FIB、D-D 等进行单项分析,FIB 系由肝脏细胞合成和分泌,是血浆中含量最高的凝血因子,其含量升高预示着血液凝血功能增强。本研究发现,肺癌及胃癌患者中 FIB 升高的比例明显高于乳腺癌及大肠癌;与早期比较,晚期肺癌及胃癌 FIB 的升高分度明显增高($P<0.05$)。结合临床上肺癌及胃癌的预后远较大肠癌及乳腺癌为差,FIB 在此 2 种瘤患者中明显增高,提示 FIB 的升高可能与预后不良有关。晚期与大肠癌、乳腺癌、胃癌比较,肺癌患者的 FIB 升高分度明显增高,以重度升高为主,提示晚期肺癌多数患者存在重度高凝状态。D-D 是一种交联纤维蛋白降解的特征产物,是反映高凝状态和纤溶亢进的敏感指标,D-D 水平升高在相当程度上提示体内有血栓形成和继发纤溶发生。本研究显示,在肺癌、乳腺癌及大肠癌患者中,与早期比较,晚期患者的 D-D 升高百分比明显增多,其中,晚期肺癌患者 D-D 升高者分度明显增高;晚期各瘤种比较,与乳腺癌、胃癌比较,肺癌患者的 D-D 升高分度明显增高,以重度为主,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示晚期肺癌、乳腺癌、大肠癌患者血栓形成及继发纤溶发生的风险明显增多,其中肺癌的风险最高。

本研究统计血瘀证者占 65.2%,凝血功能异常中血瘀证占 64.1%。血瘀证患者中,凝血异常者占 98.7%。Logistic 回归分析提示,血瘀证与 FIB、FDP 升高存在相关性($P<0.05$)。与早期比较,晚期乳腺癌患者血瘀比例增高,且血瘀证分级明显增高。晚期患者,与大肠癌和胃癌比较,肺癌及乳腺癌血瘀证分级明显增高。肺癌、乳腺癌患者出现血瘀证的概率分别是其他瘤种的 9.818 倍和 3.717 倍。说明晚期肺癌、乳腺癌患者血瘀证发生概率明显高于其他瘤种患者,且血瘀程度较重。

综合分析,恶性肿瘤患者普遍存在凝血异常,以高凝状态为主要表现,多数患者同时合并有血瘀证,各瘤种之间血凝异常程度及血瘀证轻重存在差异,其中,肺癌分期越晚,高凝状态越重,血瘀程度越重。血瘀证与凝血指标 FIB、FDP 升高存在相关性。

(下转第 2030 页)

酸枣仁提取物及酸枣仁皂苷 A 具有抗心律失常作用^[13-14]。此外,酸枣仁、莲子心和琥珀等均有良好的安神作用,也有助于抗心律失常作用的发挥和心悸症状的控制。综上,五参二连颗粒是通过多途径、多环节、多靶点阻断心律失常发生,减少发作频率,并缓解心律失常的临床症状。

研究证实,HRV 可用于评估心脏病病情及预后,尤其对急性心肌梗死患者恶性室性心律失常及心源性猝死的发生有重要意义^[3,15]。因自主神经的失衡及心肌电活动的不稳定性而易促发恶性心律失常导致猝死。本研究结果显示,3 组患者中医临床疗效比较,中西医结合组和五参二连颗粒组总有效率明显高于对照组;APB 疗效比较五参二连颗粒组不劣于对照组,中西医结合组较二者更有优势($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Kleiger 分级比较,3 组治疗前后比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),对照组和五参二连颗粒组效果相当($P > 0.05$),且中西医结合组疗效较对照组有明显优势($P < 0.05$)。3 组治疗前后 APB 总数和 HRV 均有明显疗效($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),五参二连颗粒组和中西医结合组对 HRV 的影响较对照组明显,且后者较前者更为突出($P < 0.05$)。结果提示五参二连颗粒可以明显改善中医临床疗效、改善 Kleiger 分级、减少 APB 次数和改善 HRV。单用五参二连颗粒临床疗效不劣于倍他乐克缓释片,如与倍他乐克缓释片合用可以显著提高 APB 治疗效果。

参考文献

- [1] 黄宛. 临床心电图学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:277.
- [2] Kleiger RE, Senior RM. Longterm electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway

obstruction[J]. Chest,1974,65(5):483-487.

- [3] 中华心血管病杂志编委会心率变异性对策专题组. 心率变异性检测临床应用的建议[J]. 中华心血管病杂志,1998,26(4):252-255.
- [4] 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,2002:65.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 1995:91-94.
- [6] 沈映君. 中药药理学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1997:61.
- [7] 王福军,石翔,周晓英,等. 黄连素在心血管疾病中的应用现状[J]. 实用心电学杂志,2009,18(1):76-77.
- [8] 于辉,李春香,宫凌涛,等. 甘草的药理作用概述[J]. 现代生物医学进展,2006,6(4):77-79.
- [9] 谢辉. 丹参酮 II A 对自发性高血压大鼠左室肥厚的影及机制[J]. 实用医学杂志,2004,20(3):252-254.
- [10] 何科. 三七的药理作用研究进展[J]. 中国民族民间医药,2011,20(6):21-23.
- [11] 龚维桂,钱伯初,许衡钧,等. 玄参对心血管系统药理作用的研究[J]. 浙江医学,1981,3(1):11-13.
- [12] 曾宪武,张卫国,梁赅,等. 莲子心酚性生物碱的抗心律失常作用[J]. 咸宁学院学报(医学版),2007,21(5):369-372.
- [13] 许顺尧,陶静仪,田巧莲,等. 酸枣仁提取物抗心律失常的实验观察[J]. 中草药,1987,18(2):18-20.
- [14] 邓伟,唐其柱,李欣,等. 酸枣仁皂苷 A 对大鼠心室肌细胞 L2 型钙通道的影响[J]. 武汉大学学报(医学版),2009,30(3):299-302.
- [15] Janszky I, Ericson M, Mittleman MA, et al. Heart rate variability in long-term risk assessment in middle-aged women with coronary heart disease: the Stockholm female Coronary Risk Study[J]. J Intern Med, 2004, 255(1):13-21.

(收稿日期:2011-07-14;修回日期:2011-09-14)

[编辑:邓媛]

(上接第 2026 页)

参考文献

- [1] 王学锋,赵维莅,贻斌,等. 肿瘤患者凝血及纤溶分子标志物变化[J]. 中华检验医学杂志,2000,23(6):331-333.
- [2] Sutherland DE, Weitz IC, Lieberman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Am J Hematol, 2003, 72(1):43-52.
- [3] F. L. 格林尼, D. L. 佩基, I. D. 弗莱明, 等. AJCC 癌症分期手册[M]. 6 版. 辽宁科学技术出版社, 2005:99-107, 113-125, 167-179, 223-241.
- [4] 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, 2002:383-385.

- [5] Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(6):401-410.
- [6] 袁海燕,李素娟. 恶性肿瘤血瘀证研究[J]. 辽宁中医杂志,2005,32(7):663-664.
- [7] 张培彤,朴炳奎. 血瘀证与恶性肿瘤[J]. 中国中西医结合外科杂志,1998,4(6):378-381.
- [8] Volland C, Serre CM, Delmas P, et al. Platelet-osteosarcoma cell interaction is mediated through a specific fibrinogen-binding sequence located within the N-terminal domain of thrombospondin 1[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(2):361-368.

(收稿日期:2011-03-16;修回日期:2011-07-08)

[编辑:邓媛]