

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.14.012

晚期恶性肿瘤血瘀证与凝血功能及血栓弹力图指标的相关性

王珂, 薛冬, 孙红, 许轶琛, 李元青, 陈衍智, 李占东,
何婷婷, 张伟, 李萍萍*

(北京大学肿瘤医院, 北京市海淀区阜城路 52 号, 100142)

[摘要] 目的 探讨晚期恶性肿瘤患者血瘀证与静脉血栓形成的关系。方法 将 70 例晚期恶性肿瘤患者按照中医证候诊断标准分为血瘀证组 36 例、非血瘀证组 34 例, 检测两组患者凝血功能指标(纤维蛋白原, D-二聚体)和血栓弹力图指标(凝血反应时间, 凝固角, 最大振幅, 凝血指数), 并分析以上指标与血瘀证的相关性。结果 血瘀证组凝固角、纤维蛋白原、D-二聚体水平较非血瘀证组显著升高($P < 0.05$)。最大振幅、纤维蛋白原、D-二聚体与血瘀证具有明显相关关系($P < 0.05$), 3 项指标对证型影响力的排序为: D-二聚体 > 纤维蛋白原 > 最大振幅。结论 晚期恶性肿瘤患者血瘀证的发生与静脉血栓形成具有相关性, 体现在最大振幅、纤维蛋白原、D-二聚体水平升高时血瘀证发生的概率也升高。

[关键词] 恶性肿瘤; 静脉血栓形成; 血瘀证; 凝血功能; 血栓弹力图

恶性肿瘤属于中医学“癥瘕”“积聚”等范畴。《丹溪心法·积聚痞块》曰“块乃有形之物也, 痰与食积死血而成也”, 说明血瘀证与恶性肿瘤之间的密切联系。中医学认为, 血瘀与恶性肿瘤互为因果, 贯穿疾病始终^[1]。中医学的血瘀证与现代医学所描述的静脉血栓形成(VTE)有着相似的病理基础与临床表现。VTE 是晚期恶性肿瘤的常见并发症, 临床发病率为 4%~20%, 且 VTE 的发生会严重影响患者的生存质量、干扰肿瘤治疗计划、缩短生存期。凝血功能检测和血栓弹力图(TEG)是临床评估 VTE 的常用指标。本研究选取血瘀证为代表证型, 以非血瘀证作为对照, 旨在通过分析现代医学凝血指标与血瘀证之间的相关性, 试图寻找对中医辨证有提示意义的客观指标, 从而帮助临床评估肿瘤患者预后, 为使用中医药预防恶性肿瘤血栓形成提供参考依据及临床指导。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《常见恶性肿瘤诊治规范》^[2]中的相关诊断标准; 分期标准参照文献^[3]

分期标准。

中医辨证标准参照《中医证候诊断治疗学》^[4]中血瘀证标准: 主症: 1) 癥积; 2) 刺痛、疼痛拒按; 3) 舌紫暗或有瘀点、瘀斑; 4) 脉涩或脉沉; 5) 皮下紫斑, 口唇紫暗, 或腹部青筋外露, 或下肢胀痛。次症: 1) 肌肤甲错; 2) 肢体麻木; 3) 精神、神志异常。符合 2 项主症, 或符合 1 项主症、2 项次症, 即可诊断为血瘀证。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准, 病理诊断明确; 2) 临床分期为 IV 期; 3) 年龄 18~80 岁; 4) 观察时间窗内未给予止血、凝血、降纤等干扰观察指标的药物; 5) 预计生存时间超过 3 个月。

1.3 排除标准

1) 合并严重心、脑血管、肝、肾及血液系统疾病者; 2) 患有严重精神疾病者; 3) 经血管超声发现有血栓形成者; 4) 妊娠期或哺乳期妇女。

1.4 一般资料

采用病例对照研究设计, 选取 2015 年 5—12 月北京大学肿瘤医院中西医结合科晚期肿瘤住院患者共 70 例, 根据血瘀证辨证标准, 分为血瘀证组 36 例和非血瘀证组 34 例。血瘀证组中男 17 例, 女 19 例; 平均年龄(60.11 ± 12.42)岁; 平均病

基金项目: 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室

* 通讯作者: lppma123@sina.com, (010) 88196273

程 (6.45 ± 3.32) 个月; 病种包括肺癌 19 例, 消化道肿瘤 10 例, 乳腺癌 4 例, 其他 3 例。非血瘀证组中男 16 例, 女 18 例; 平均年龄 (59.45 ± 11.33) 岁; 平均病程 (6.12 ± 3.87) 个月; 病种包括肺癌 17 例, 消化道肿瘤 12 例, 乳腺癌 3 例, 其他 2 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 观察指标及方法

2.1.1 凝血功能指标测定 采集患者清晨空腹静脉血 3 ml, 使用 CA-7000 自动血凝仪 (美国 Syamex 公司) 测定凝血功能指标纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体。

2.1.2 TEG 相关指标测定 采集患者清晨空腹静脉血 5 ml, 用 3.2% 枸橼酸钠 1 : 9 抗凝, 使用 TEG-5000 型血栓弹力仪 (美国 Haemoscope 公司) 检测, 主要参数包括: 凝血反应时间 (R 值), 从开始检测计时到纤维蛋白形成, 体现凝血因子启动凝血时间; 凝固角 (α -Angle), 主要由纤维蛋白联结速度决定, 体现了 FIB 的功能; 最大振幅 (MA), 由血小板和 FIB 共同作用决定, 主要体现血小板功能; 凝血指数 (CI): 可综合判断患者血凝状态。

2.2 统计学方法

采用 PASW Statistics 18.0 统计软件。计量资料符合正态分布采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 应用独立样本 t 检验, 不符合正态分布采用中位数 (四分位数间距) 表示, 应用秩和检验。实验室指标与血瘀证相关性分析通过筛选有统计意义的指标进行二分类 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者 TEG 指标比较

经检验, 两组 R 值、凝固角、MA、CI 4 项指标符合正态分布。表 1 示, 血瘀证组凝固角明显大于非血瘀证组 ($P < 0.05$), 其他指标两组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组晚期恶性肿瘤患者凝血反应时间、凝固角、最大振幅、凝血指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	凝血反应时间 (min)	凝固角 (°)	最大振幅 (mm)	凝血指数
血瘀证组	36	6.036 ± 1.540	69.336 ± 5.540	65.369 ± 9.554	0.719 ± 2.244
非血瘀证组	34	6.303 ± 1.237	65.494 ± 4.197	63.415 ± 6.543	0.321 ± 1.501
t 值		-0.789	3.225	0.982	0.873
P 值		0.433	0.002	0.329	0.386

3.2 两组患者凝血功能指标比较

经检验, 两组 FIB、D-二聚体 2 项指标不符合正态分布。表 2 示, 血瘀证组 FIB、D-二聚体明显高于非血瘀证组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组晚期恶性肿瘤患者纤维蛋白原、D-二聚体比较 [中位数 (四分位数间距)]

组别	例数	纤维蛋白原 (mg/dl)	D-二聚体 (μ g/ml)
血瘀证组	36	427.0 (292.30)	3.11 (3.36)
非血瘀证组	34	348.2 (148.95)	0.66 (0.54)
P 值		0.002	<0.001

3.3 晚期肿瘤患者凝血功能和 TEG 指标与血瘀证相关性

将恶性肿瘤患者中医证型作为因变量, 将 R 值、凝固角、MA、CI、FIB、D-二聚体作为自变量, 以二分类 Logistic 回归模型分析二者之间的相关性。表 3 示, MA、FIB、D-二聚体 3 项指标与血瘀证成明显相关关系 ($P < 0.05$)。通过计算 OR 值, 3 项指标对证型影响力的排序为: D-二聚体 > FIB > MA。

表 3 晚期肿瘤患者血瘀证与凝血功能及血栓弹力图指标 Logistic 回归分析

因素	相关系数	标准误	Wald	P 值	OR 值
最大振幅	0.826	0.899	0.843	0.039	2.283
纤维蛋白原	0.841	-2.147	1.340	0.025	2.318
D-二聚体	3.534	0.726	10.138	0.001	34.250
参数	1.110	0.791	7.360	0.007	0.117

4 讨论

统计发现, VTE 高居导致肿瘤患者死亡因素的第 2 位^[5], 肿瘤患者一旦合并 VTE 则远处转移风险明显升高^[6]。既往研究发现, 恶性肿瘤 VTE 与中医血瘀证关系紧密, 如金伟等^[7]发现恶性肿瘤血瘀证患者相比非血瘀证组表现出更明显的血栓前状态, 赵晶^[8]发现恶性肿瘤患者出现 VTE 多见于血瘀证型。故本研究选取联系紧密且在肿瘤临床多见的 VTE 与血瘀证进行讨论。西医治疗 VTE 的方法存在出血风险高、药代动力学不稳定、剂型使

用不便等弊端。中医药治疗手段简便易行、副作用小,在提高肿瘤患者生存质量等方面获得诸多认可,但有着缺乏客观标准的局限性。微观辨证是一种可以较好地将中医传统理论与实验室检验指标相结合的方法。

目前国际对于肿瘤疾病尚无共识的 VTE 预测指标。TEG 面世相对较晚,现已被扩展用来预测不明原因的出血和高凝状态^[9-10]。TEG 的优势是使用全血为材料模拟血管中的环境,记录从纤维蛋白的起始形成到血块溶解的全貌^[11],与传统凝血试验比较,具有更客观、动态的特点,能够提高对血液高凝状态评估的敏感性。MA 是 TEG 的主要参数,反映血凝块绝对强度,相较传统血小板计数检测,不但能够说明数量的变化,更能体现血小板的质量与实际功能^[12-13]。本研究发现,当 MA 超过正常上限时发生血瘀证的概率是 MA 处于正常范围的 2.283 倍,说明血瘀证相比非血瘀证患者的血小板功能更强。国外也有研究证明血栓形成与 MA 的相关性,且 MA 升高与肺栓塞的发生亦具有相关性^[14]。

FIB 在体内经过凝血酶的作用生成纤维蛋白单体,后者构成了血栓形成的骨架^[15]。D-二聚体是交联纤维蛋白经纤溶酶水解生成的特异性降解产物^[16],提示了体内存在活化的血栓。本研究发现,FIB 和 D-二聚体值升高与肿瘤血瘀证有较强相关性,说明血瘀证患者相比非血瘀证患者更易发生 VTE。D-二聚体的 OR 值达 34.250,远远高于 FIB、MA 两个指标,分析原因可能为 D-二聚体检验影响因素较多,造成 D-二聚体的 OR 值明显升高。临床经常遇到 D-二聚体检测结果高于正常上限数倍甚至数十倍,而其倍数增高与病情不成正比关系的情况。

恶性肿瘤的中医病程发展错综复杂,许多报道发现晚期肿瘤患者血瘀证的构成比相应增加^[17],肿瘤患者的凝血状态也与肿瘤分期有着密切关系。Unsal 等^[18]发现,晚期肺癌较中早期肺癌患者 D-二聚体明显升高。本研究结果显示,当 MA、FIB、D-二聚体高于正常范围时,患者辨证为血瘀证的概率明显升高,分别为指标在正常范围患者的 2.283、2.318、34.250 倍,3 项指标与血瘀证具有明显相关性,可以与既往研究结果相印证。

综上,我们发现肿瘤血瘀证患者与非血瘀证患者相比血小板功能更强,血液更倾向于高凝状态,存在更高 VTE 危险,提示我们当患者辨证为血瘀

证时,尤应重视尽早开始凝血功能、TEG 等检测,及早发现凝血功能异常患者,并进行早期预防。本研究不足之处有样本例数相对较少,仅选取最具有代表性的血瘀证,以非血瘀证作为对照进行分析,可能影响论点全面性。此外,血液高凝是一种复杂的病理状态,仅通过数个凝血指标尚不足以准确概括描述。今后应继续借鉴现代医学方法,为中医辨证提供数据支持。

参考文献

- [1] 田同德,储真真,陈信义. 恶性肿瘤高凝状态与血瘀证相关性及其防治对策研究[J]. 北京中医药大学学报,2009,28(6):425-427.
- [2] 中华人民共和国卫生部医政司. 常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,1999:773-781.
- [3] MOUTAIN CF. Revisions in the international system for staging lung cancer [J]. Chest, 1997, 111(6):1710-1717.
- [4] 程绍恩,夏洪生. 中医证候诊断治疗学[M]. 北京:科学技术出版社,1993:14-16.
- [5] 中国肿瘤防治办公室,中国抗癌协会. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京:中国协和医科大学北京医科大学联合出版社,1991:1-43.
- [6] SORENSEN HT, MELLEMKJAEGER L, STEFFENSEN FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism [J]. N Engl J Med, 1998, 338(17):1169-1173.
- [7] 金伟,哈木拉提·吾甫尔,沙吉旦·阿不都热依木,等. 恶性肿瘤血瘀证型血栓前状态分子标志物测定及其意义[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(10):18-21.
- [8] 赵晶. 下肢深静脉血栓形成的危险因素与急性期中医证型的相关性[D]. 济南:山东中医药大学,2009.
- [9] PARK MS, MARTINI WZ, DUBICK MA, et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time [J]. J Trauma, 2009, 67(2):266-275.
- [10] GONZALEZ E, KASHUK JL, MOORE EE, et al. Differentiation of enzymatic from platelet hypercoagulability using the novel thrombelastography parameter delta(delta) [J]. J Surg Res, 2010, 163(1):96-101.
- [11] CHEN A, TERUYA J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications [J]. Clin Lab Med, 2009, 29(2):391-407.
- [12] 何银华,李飞. 急性脑梗死患者血栓弹力图临床研究[J]. 检验医学,2011,26(3):163-165.
- [13] 徐志红,胡家安,权薇薇,等. 血栓弹力图评价老年冠

- 心病合并睡眠呼吸暂停综合征患者高凝状态的临床价值[J]. 血栓与止血学, 2012, 18(3): 112-119.
- [14] COTTON BA, MINEI KM, RADWAN ZA, et al. Admission rapid thrombelastography predicts development of pulmonary embolism in trauma patients [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(6): 1470-1475.
- [15] 熊长明. D-二聚体在深静脉血栓形成和急性肺栓塞中的诊断价值[J]. 中国医药导刊, 2002, 4(2): 104-105.
- [16] GREENBERG CS, DCVINE DV, MCCRAE KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads [J]. Am J Clin Pathol, 1987, 87(1): 94-100.
- [17] 李道睿, 张培彤, 胡晓梅, 等. 300 例中晚期原发性支气管肺癌血瘀证分布规律的调查研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(3): 19-21.
- [18] UNSAL E, ATALAY F, ATIKCAN S, et al. Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer [J]. Respir Med, 2004, 98(2): 93-98.

Correlation between Syndrome of Blood Stasis of Late Cancer and Coagulation Function and the Indexes of Thrombelastogram

WANG Ke, XUE Dong, SUN Hong, XU Yichen, LI Yuanqing, CHEN Yanzhi, LI Zhandong, HE Tingting, ZHANG Wei, LI Pingping

(Peking University Cancer Hospital, Beijing, 100142)

ABSTRACT Objective To explore the relationship between syndrome of blood stasis of patients with late cancer and venous thrombosis. **Methods** Seventy patients with late cancer were divided into the blood stasis syndrome group (36 cases) and the non blood stasis syndrome group (34 cases) following the diagnostic criteria of Chinese medicine syndrome. Coagulation function indexes (fibrinogen and D-dimer) and the indexes of thrombelastogram (coagulation reaction time, solidification angle, maximum amplitude, and clotting index) of patients in both groups were detected. The correlation between those indexes and blood stasis syndrome were analyzed. **Results** Compared with those in the non blood stasis syndrome group, solidification angle, fibrinogen and D-dimer in the blood stasis syndrome group increased ($P < 0.05$). There was obvious correlation between maximum amplitude, fibrinogen, as well as D-dimer and blood stasis syndrome ($P < 0.05$). The impact of the 3 indexes on syndrome type was ranked as D-dimer > fibrinogen > maximum amplitude. **Conclusion** There might be correlation between blood stasis syndrome in patients with late cancer and venous thrombosis. When maximum amplitude, fibrinogen and D-dimer increased, the occurrence probability of blood stasis syndrome increased.

Keywords cancer; venous thrombosis; syndrome of blood stasis; coagulation function; thrombelastogram

(收稿日期: 2016-02-01; 修回日期: 2016-03-16)

[编辑: 王利芬]