

复方苦参注射液联合吉非替尼对晚期非小细胞肺腺癌患者高凝状态的影响研究[△]

毛文娟^{1*}, 么杨^{2#}, 秦文杰³ (1. 辽阳市中心医院肿瘤内科, 辽宁 辽阳 111000; 2. 辽阳市第三人民医院中医科, 辽宁 辽阳 111000; 3. 北京振东光明药物研究院, 北京 100120)



中图分类号 R979.1;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)11-1330-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.011

摘要 目的:探讨复方苦参注射液联合吉非替尼对晚期非小细胞肺腺癌高凝状态的干预情况。方法:将2018年6月至2021年5月辽阳市中心医院收治的90例经生化报告为高凝状态的非小细胞肺腺癌患者随机分为观察组和对照组,各45例。两组患者均应用吉非替尼干预,观察组患者加用复方苦参注射液,以2周(14d)为1个疗程,两组患者均治疗4个疗程。观察两组患者治疗前后的凝血功能指标[血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(FIB)]变化、凝血代谢产物[D-二聚体、纤维蛋白降解产物(FDP)、血小板计数(PLT)、血小板压积(PCT)和血小板聚集率(PAg)]变化、血流动力学指标(红细胞聚集指数、红细胞压积、毛细血管血浆黏度、全血低切黏度和全血高切黏度)变化,记录不良反应发生情况。结果:经过治疗,观察组患者的PT、APTT和FIB水平较对照组升高,TT较对照组缩短,经比较两组患者APTT、TT的差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的D-二聚体、FDP、PLT、PCT和PAg水平较对照组降低,经比较两组患者D-二聚体、FDP和PAg水平的差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者血流动力学指标(红细胞聚集指数、红细胞压积、毛细血管血浆黏度、全血低切黏度和全血高切黏度)水平较对照组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的不良反应发生率为11.1%(5/45),明显低于对照组的31.1%(14/45),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:处于高凝状态的非小细胞肺腺癌患者,经过复方苦参注射液联合吉非替尼治疗疗效显著,且可改善非小细胞肺腺癌患者的高凝状态。

关键词 复方苦参注射液;吉非替尼;非小细胞肺腺癌;高凝状态

Effects of Compound Kushen Injection Combined with Gefitinib on Hypercoagulable State in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Adenocarcinoma[△]

MAO Wenjuan¹, YAO Yang², QIN Wenjie³ (1. Dept. of Internal Medicine of Oncology, Center Hospital of Liaoyang, Liaoning Liaoyang 111000, China; 2. Dept. of Traditional Chinese Medicine, Liaoyang Third People's Hospital, Liaoning Liaoyang 111000, China; 3. Beijing Zhendong Guangming Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd, Beijing, 100120, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the intervention of compound Kushen injection combined with gefitinib on hypercoagulable state in patients with advanced non-small cell lung adenocarcinoma. **METHODS:** Ninety patients with non-small cell lung adenocarcinoma who were biochemical reported as hypercoagulable state in Center Hospital of Liaoyang from Jun. 2018 to May 2021 were randomly divided into the observation group and the control group, with 45 cases in each group. Patients in the two groups were treated with gefitinib, the observation group was given compound Kushen injection for 2 weeks (14 d) as a course, and both groups were treated with 4 courses. Coagulation changes [plasma prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (TT) and fibrinogen (FIB)], coagulation metabolite changes [D-dimer, fibrin degradation product (FDP), platelet count (PLT), platelet pressure product (PCT) and platelet aggregation rate (PAg)], hemodynamic indicators (erythrocyte aggregation indicator, hematocrit, capillary plasma viscosity, whole blood viscosity low shearing and whole blood viscosity high shearing) before and after treatment in two groups were observed, the incidence of adverse drug reactions was recorded. **RESULTS:** After treatment, the PT, APTT and FIB levels in the observation group were higher than those in the control group, while the TT in the observation group was shorter than that in the control group, and there

△ 基金项目:山西省重点研发计划重点项目(No. 201603D3113011)

* 副主任医师,硕士。研究方向:肿瘤疾病的临床防治。E-mail:284612042@qq.com

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:中西医结合肿瘤疾病的临床防治。E-mail:253888865@qq.com

were significant differences in the levels of APTT, TT between the two groups ($P < 0.05$); the levels of D-dimer, FDP, PLT, PCT and PAg in the observation group were lower than those in the control group, and there were significant differences in the levels of D-dimer, FDP and PAg between the two groups ($P < 0.05$); the hemodynamic indicators (erythrocyte aggregation indicator, hematocrit, capillary plasma viscosity, whole blood viscosity low shearing and whole blood viscosity high shearing) of the observation group were significantly lower than the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was 11.1% (5/45), significantly lower than 31.1% (14/45) in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: For patients with non-small cell lung adenocarcinoma in hypercoagulable state, the combination of compound Kushen injection and gefitinib has significant therapeutic effect, and can improve the hypercoagulability of patients with non-small cell lung adenocarcinoma.

KEYWORDS Compound Kushen injection; Gefitinib; Non-small cell lung adenocarcinoma; Hypercoagulable state

肺癌发现时已属于晚期的老年患者较多见,因患者年龄增长、血管皮层老化、血管弹性减低、血小板聚集及分布不均匀,纤维蛋白原(FIB)水平升高,血沉增快,凝血因子和肿瘤标志物及其代谢产物水平不同程度升高,导致血液高凝状态出现。出现血液高凝状态的肺癌患者较多,一旦血液呈高凝状态,患者将随时处于危险状态,而这也是导致死亡的重要原因。在肺癌中,肺腺癌占总数的40%^[1];其治疗方法包括手术、放疗、化疗和靶向治疗等,但对于晚期肺腺癌患者,手术难以实施,且对放化疗不敏感,因此,靶向治疗出现并得到了广泛的临床应用^[2]。靶向药物可改善表皮生长因子受体(EGFR)阳性肺腺癌患者的中远期生活质量,但不可避免血液高凝状态下的浸润转移、局部微血管栓子、肿瘤性血栓,甚至弥散性血管内凝血或多脏器梗死等循环障碍的出现。复方苦参注射液是以苦参、白土苓等提取物的活性成分为主原料的中药制剂,使用简便高效,可解毒凉血、利湿清热、散结止痛,对晚期恶性肿瘤患者有止痛作用^[3]。本研究旨在探讨复方苦参注射液联合吉非替尼对晚期非小细胞肺腺癌患者血液高凝状态的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2018年6月至2021年5月辽阳市中心医院收治于肿瘤内科一病房的非小细胞肺癌(腺癌)且出现转移和血液高凝倾向的患者90例。纳入标准:病理诊断为非小细胞肺腺癌IV期;外周血液生化检查显示处于高凝状态;CT检查证实有肿瘤转移;预计生存期>3个月;未经抗血栓治疗;患者本人愿意配合治疗,签署知情同意书。排除标准:合并严重肝肾功能不全者;心肺脑血管疾病者;对研究用药有禁忌证或过敏者;肿瘤诊断不明、诊断资料不全者。将患者随机分为观察组和对照组,各45例。对照组患者中,男性27例,女性18例;年龄59~69岁,平均(63.7±2.9)岁。观察组患者中,男性25例,女性20例;年龄59~68岁,平均(64±2.1)岁。对两组患者的一般资料进行初步分析,有可比性。

1.2 方法

对照组患者单独使用吉非替尼片(规格:0.25 g/片),1次0.25 g,1日1次,早餐后用温水口服治疗。观察组患者采用吉

非替尼联合复方苦参注射液治疗,吉非替尼用法、用量同对照组;复方苦参注射液(规格:5 mL/支)15 mL加入氯化钠注射液200 mL稀释后静脉滴注,1日1次,连续静脉滴注14 d,休息7 d,21 d为1个周期。两组患者住院治疗用药4个周期,定期复查跟踪。

1.3 观察指标

(1)观察治疗前后的凝血功能指标变化:包括血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和FIB水平。(2)观察凝血代谢产物变化:包括D-二聚体、纤维蛋白降解产物(FDP)、血小板计数(PLT)、血小板压积(PCT)和血小板聚集率(PAg)。(3)通过分析血流动力学测定红细胞聚集指数、红细胞压积、毛细血管血浆黏度、全血低切黏度和全血高切黏度等指标水平。(4)不良反应:包括恶心、呕吐、皮疹、瘰疬和肝功能异常等。

1.4 统计学方法

应用统计学软件SPSS 25.0对数据进行分析,凝血功能指标、血流动力学指标等符合正态分布,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用 t 检验;不良反应发生率等计数资料采用率(%)表示,两组间采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PT、APTT、TT和FIB水平比较

两组患者治疗前的PT、APTT、TT和FIB水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组患者的PT、APTT和FIB水平较对照组升高,TT较对照组缩短,两组患者APTT、TT的差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后PT、APTT、TT和FIB比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of PT, APTT, TT and FIB between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/(g/L)
观察组($n=45$)	治疗前	11.94±2.05	26.47±4.11	14.63±3.67	3.76±1.56
	治疗后	13.97±2.82	38.85±4.46*	10.06±2.10*	4.99±0.71
对照组($n=45$)	治疗前	12.98±1.28	26.07±3.72	14.05±4.29	3.86±1.35
	治疗后	12.85±1.74	27.65±5.05	17.46±4.21	4.86±0.42

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note:vs. the control group, * $P < 0.05$

2.2 凝血代谢产物水平比较

与对照组比较, 观察组患者治疗后的 D-二聚体、FDP、PLT、PCT 和 PAg 水平降低, 两组患者 D-二聚体、FDP 和 PAg 水平的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 血流动力学指标水平学比较

两组患者治疗前各项血流动力学指标水平比较, 差异均

表 2 两组患者治疗前后 D-二聚体、FDP、PLT、PCT 和 PAg 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of D-dimer, FDP, PLT, PCT and PAg between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	D-二聚体/(ng/mL)	FDP/(μg/mL)	PLT/($\times 10^9/L$)	PCT/%	PAg/%
观察组 (n=45)	治疗前	23.28±5.38	6.97±0.74	261.54±88.39	16.35±1.97	79.52±10.30
	治疗后	9.32±6.72 ^Δ	3.97±0.35 [*]	260.69±69.95	18.05±1.04	58.06±7.39 [*]
对照组 (n=45)	治疗前	23.78±6.14	6.35±1.80	264.35±92.24	16.06±1.96	74.06±10.65
	治疗后	23.06±6.27	6.84±0.79	278.00±59.35	18.94±1.95	78.97±6.57

注: 与对照组比较, ^Δ $P < 0.01$, ^{*} $P < 0.05$

Note: vs. the control group, ^Δ $P < 0.01$, ^{*} $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后血流动力学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of hemodynamic indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	全血低切黏度(mPa·s)10/s	全血高切黏度(mPa·s)150/s	毛细血管血浆黏度	红细胞压积/%	红细胞聚集指数
观察组 (n=45)	治疗前	9.57±2.01	3.98±0.20	1.40±0.12	44.02±3.05	2.01±0.30
	治疗后	8.11±2.04 [*]	3.14±2.07 [*]	1.52±0.11 [*]	38.91±2.01 [*]	1.89±0.38 [*]
对照组 (n=45)	治疗前	9.53±1.07	3.76±0.60	1.43±0.24	43.86±4.21	2.02±0.21
	治疗后	10.03±3.99	5.43±2.67	1.99±0.14	44.21±2.03	2.96±0.41

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$

Note: vs. the control group, ^{*} $P < 0.05$

2.4 不良反应发生情况比较

两组患者在治疗期间均出现不同程度的不良反应, 其中对照组患者的不良反应发生率为 31.1% (14/45), 观察组患者为 11.1% (5/45), 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 不良反应经对症处理后均能缓解, 见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

Tab 4 Comparison of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	皮疹	痤疮	肝功能异常	合计
观察组 (n=45)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0)	2 (4.4)	5 (11.1 [*])
对照组 (n=45)	4 (8.9)	4 (8.9)	2 (4.4)	1 (2.2)	3 (6.7)	14 (31.1)

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$

Note: vs. the control group, ^{*} $P < 0.05$

3 讨论

晚期恶性肿瘤患者身体长期处于肿瘤病变破坏中, 内环境酸碱失衡, 血管内可沉降物质增多, 血细胞悬浮力降低。对于晚期恶性肿瘤患者, 其治疗方法包括放疗、化疗、靶向药物治疗和免疫治疗等, 但经过多重外科及内科干预治疗后, 大多数患者被迫长期卧床, 血栓风险增加, 使患者预后差, 生存率低^[4]。研究表明, 采用靶向药物吉非替尼治疗的效果优于化疗^[5-7]。吉非替尼相对于传统的化疗药, 可明显改善肺癌患者的预后, 延长患者生存期^[8]。但生存期延长的同时, 患者并发症的发病率也同步升高, 导致患者普遍存在血液高凝状态。随着肺癌的复发和转移, 血液高凝状态加剧, 导致患者正气愈虚, 无力行血, 血流不畅, 癌毒凝聚, 而致肿瘤进展。

《灵枢·百病始生》^[9]中提到, “凝血蕴里而不散, 津液涩渗, 著而不去, 而积皆成矣”, 说明血液流动缓慢、运行不畅导

致血瘀。中医中描述非小细胞肺癌病因为湿浊瘀血阻滞, 而血瘀易形成血栓栓塞, 因此, 治疗非小细胞肺癌以清热解毒、活血化瘀为主。复方苦参注射液有明显的止血、止痛和抑制恶性肿瘤细胞分裂、增殖、扩散等功能, 苦参碱可诱导肿瘤细胞分化, 促进肿瘤细胞凋亡^[10-12]; 白土苓利湿化浊, 并能健脾益气通脉, 因此可达到抗肿瘤、抗凝抑栓、镇痛和抗炎的作用。齐瑾等^[13]的研究结果表明, 复方苦参注射液联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌可改善患者生活质量, 抑制肿瘤生长, 且减少不良反应。

通常晚期恶性肿瘤患者血液的 FIB、APTT、D-二聚体、PLT 和 MVP 水平是评价凝血功能的重要指标^[14]。FIB 反映的是纤维蛋白原的含量, 也是凝血过程中的主要蛋白质, 纤维蛋白原增加使血液处于高凝状态^[15]。近期的研究结果发现, 肺癌患者在合并血栓栓塞性疾病时, 血浆 APTT 将缩短^[16]。D-二聚体反映纤维蛋白交联时的状态, D-二聚体水平升高说明体内存在高凝状态和继发性纤维蛋白溶解亢进, 恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体水平明显升高^[17]。肺癌的临床分期与 PLT、PCT 水平有相关性, MPV 与肺癌转移呈相关性。研究结果发现, 肿瘤周边淋巴结转移时, 外周 PLT、PCT 和 MPV 水平升高^[18]; 表明 PLT 升高可能调控了肺癌进展, 促进肿瘤细胞的快速转移和发展^[19-20]。

本研究结果表明, 应用复方苦参注射液后, 患者 PT、APTT 延长, TT 明显缩短, 因此推测复方苦参注射液的凝血机制在于影响凝血酶与凝血酶原, 从而使得凝血状态发生改变, 但其机制还需进一步研究证实。观察组患者治疗后 FDP、D-二聚体和 PAg 水平均降低, 表明复方苦参注射液联合吉非替尼可通过影响纤维蛋白降解产物和血小板聚集率以

达到抗凝作用。在血流动力学方面,应用复方苦参注射液后,患者全血黏度降低,红细胞压积与聚集指数降低,考虑影响血液黏滞度的因素包括红细胞的数量和黏附性,表明复方苦参注射液联合吉非替尼可影响红细胞的数量和黏附性,从而达到抗凝作用。

本研究结果表明,治疗后,观察组患者的 PT、APTT 和 FIB 水平较对照组升高,TT 较对照组缩短,两组患者 APTT、TT 的差异有统计学意义 ($P < 0.05$);观察组患者的 D-二聚体、FDP、PLT、PCT 和 PAg 水平较对照组降低,两组患者 D-二聚体、FDP 和 PAg 水平的差异有统计学意义 ($P < 0.05$);观察组患者血流动力学指标(红细胞聚集指数、红细胞压积、毛细血管浆黏度、全血低切黏度和全血高切黏度)水平较对照组明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);观察组患者的不良反应发生率为 11.1%(5/45),明显低于对照组的 31.1%(14/45),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

综上所述,复方苦参注射液联合吉非替尼可以缓解非小细胞肺癌患者的血液高凝状态,降低全血黏度,促进组织回流,增强血细胞悬浮力,提高免疫功能。

参考文献

- [1] 魏娜,曹军.吉非替尼治疗晚期肺癌的疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2021,28(10):1173-1176.
- [2] QIN H F, QU L L, LIU H, et al. Serum CEA level change and its significance before and after gefitinib therapy on patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(7): 4205-4208.
- [3] CHEN H W, YAO X J, LI T, et al. Compound Kushen injection combined with platinum-based chemotherapy for stage III/IV non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 37 RCTs following the PRISMA guidelines[J]. J Cancer, 2020, 11(7): 1883-1898.
- [4] 朱丽娜,武文辉,钟敏,等.消癌平联合吉非替尼对进展期非小细胞肺癌患者凝血功能及临床疗效的影响[J].实用癌症杂志,2020,35(1):77-81.
- [5] 陈昌明,张永慧,林丽珠.中药联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌随机对照试验的系统评价[J].中华中医药杂志,2015,30(11):4163-4165.
- [6] 王春刚.吉非替尼联合化疗治疗 25 例 IV 期肺癌的临床疗效

[J]. 中国卫生标准管理,2020,11(15):87-89.

- [7] 盛建辉,姜建洋,田明庆.吉非替尼联合 GP 化疗方案对 EGFR 基因敏感突变晚期肺癌患者的效果观察[J].现代实用医学,2019,31(1):32-33.
- [8] BUROTTO M, MANASANCH E E, WILKERSON J, et al. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials [J]. Oncologist, 2015, 20(4): 400-410.
- [9] 灵枢经[M].田代华,刘更生,整理.北京:人民卫生出版社,2005:14.
- [10] 胡锦涛,王宇.苦参碱抗肿瘤作用机制的研究进展[J].中华中医药学刊,2022,40(5):171-175.
- [11] 张玺.苦参碱抗肿瘤作用分子机制研究[D].武汉:华中科技大学,2020.
- [12] 苏紫藤,景永帅,张丹参,等.苦参碱抗肿瘤作用及机制研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2021,35(10):796.
- [13] 齐瑾,王金娜,李颜君.复方苦参联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌的临床分析[J].中国医药指南,2017,15(20):183-184.
- [14] 向梦琪.常见凝血指标与肺癌患者预后相关性的研究[D].苏州:苏州大学,2020.
- [15] 李少昆,安生花,郭凤龙,等.肺癌患者血清 TNF- α 、IL-6 与凝血功能的相关性研究[J].实用癌症杂志,2018,33(11):1773-1776.
- [16] 庞宗东,向永红,梁世锋.肺癌合并血管栓塞患者凝血因子、炎症因子的表达水平及其与吉非替尼疗效相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2019,18(11):1153-1156.
- [17] LI W H, TANG Y, SONG Y C, et al. Prognostic role of pretreatment plasma D-dimer in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(4): 1663-1676.
- [18] 熊先元.肺癌患者凝血功能异常相关性研究[D].昆明:昆明医科大学,2020.
- [19] 何小平,李书平,马瑞东,等.肺癌术后血液高凝状态与外周血循环肿瘤细胞的关系[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(11):115-119.
- [20] 王晓康,袁锦权.肺癌患者术后血液高凝状态与外周血循环肿瘤细胞的相关性分析[J].中国当代医药,2021,28(29):13-16.

(收稿日期:2022-03-28 修回日期:2022-07-07)

(上接第 1329 页)

- [14] 姚书娜,姚志华,严正,等.安罗替尼联合依托泊苷口服治疗铂类耐药或难治性晚期卵巢癌的临床疗效观察[J].中国医药导刊,2021,23(2):100-103.
- [15] 李向南,阎磊,孙恺,等.依托泊苷对弥漫性肺泡出血小鼠肺组织细胞的抗凋亡作用[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(4):325-328.
- [16] HE Z, ZHOU H Q, WANG J S, et al. Apatinib with etoposide capsules as a third- or further-line therapy for extensive-stage small cell lung cancer: an open-label, multicenter, single-arm phase II trial[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(2): 889-899.
- [17] LAN C Y, WANG Y, XIONG Y, et al. Apatinib combined with oral

etoposide in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (AEROC): a phase 2, single-arm, prospective study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(9): 1239-1246.

- [18] LU B, LU C Y, SUN Z, et al. Combination of apatinib mesylate and second-line chemotherapy for treating gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. J Int Med Res, 2019, 47(5): 2207-2214.
- [19] LI F J, LIU D, LIAO X L, et al. Acid-controlled release complexes of podophyllotoxin and etoposide with acyclic cucurbit[*n*]urils for low cytotoxicity[J]. Bioorg Med Chem, 2019, 27(3): 525-532.
- [20] 张晶晶,王亚兰.阿帕替尼联合依托泊苷治疗三阴性乳腺癌的疗效及不良反应[J].癌症进展,2021,19(7):710-714.

(收稿日期:2022-05-10 修回日期:2022-07-28)