

# 补肺化痰方改善非小细胞肺癌患者高凝状态的临床研究

冯原 江颖 陈斯宁 周颖 朱林 林书楠  
(广西中医药大学附属瑞康医院 广西 南宁 530011)

**摘要:**目的:评价应用补肺化痰方汤剂对非小细胞肺癌患者高凝状态的改善作用。方法:选择 2015 年 1 月—2016 年 12 月间于本院就诊的 60 例接受一线化疗的非小细胞肺癌患者,随机分为对照组(30 例)和实验组(30 例),在吉西他滨联合顺铂方案的基础上,对照组和实验组分别给予安慰剂和补肺化痰方汤剂治疗。比较两组患者的化疗效果,治疗前后血小板(PLT)、血小板聚集率、纤维蛋白原(FIB)和 D-二聚体(D-dimer,DD)水平,死亡率和不良反应发生率;随访 6 个月并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,比较两组患者血栓相关事件(如静脉血栓、卒中和多血管区域梗死等)发生风险和生活质量的差异。结果:对照组和实验组的化疗总反应率分别为 63.33% 和 70.00% ( $P < 0.05$ );对照组疾病进展率明显高于实验组(26.67% vs. 6.67%  $P < 0.05$ )。治疗后对照组的 MAR 和 DD 水平较治疗前明显升高( $P < 0.05$ );实验组治疗后的 PLT、MAR、FIB 和 DD 水平显著低于治疗前( $P < 0.05$ )和对照组( $P < 0.05$ )。对照组和实验组共发生血栓相关事件 10 例和 4 例,无明显统计学差异(30.00% vs. 13.33%  $\chi^2 = 3.354$   $P = 0.067$ );Log rank 检验显示,对照组发生血栓相关事件的风险为实验组的 3.002 倍( $HR = 3.002$  95% CI [1.007, 8.261]  $P = 0.049$ )。对照组和实验组 3 级以上不良反应(20.00% vs. 23.33%  $P < 0.05$ )和死亡率(10.00% vs. 3.33%  $P < 0.05$ )均无统计学差异,实验组的生活质量明显高于对照组。结论:在非小细胞肺癌患者治疗中应用补肺化痰方汤剂能够显著改善患者的高凝状态,降低患者血栓相关事件的发生风险,并具有较好的安全性。

**关键词:**非小细胞肺癌;高凝状态;补肺化痰方;血栓

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1000-4719(2019)02-0351-05

的不良影响,临床药物治疗不良反应同样较大。祖国医学对肿瘤恶病质的临床证候认识较早,疲倦乏力、厌食、消瘦、面黄均为脾气虚的临床证候,再加上失眠为心气不足,心血亏虚,暖气、恶心呕吐、情绪抑郁为肝气郁滞,肝气犯胃的临床证候。因此,本研究采用益气养血汤方治疗,方中太子参、白术、茯苓、炙甘草为四君,加上黄芪以补心脾之气为主;配以当归、酸枣仁、远志、大枣以养血安神;木香、砂仁、生姜使所补之气能够调动起,发挥气的作用;柴胡、旋覆花、代赭石疏肝解郁降逆。本方针对肿瘤恶病质的临床证候所立,再配以抗肿瘤的复方苦参注射液治疗肿瘤恶病质临床疗效明显优于醋酸甲地孕酮治疗的对照组。同时对脑源性神经营养因子也有一定的改善作用。脑源性神经营养因子(BDNF)在多种恶性肿瘤中均有高表达,参与了肿瘤增殖、存活、化疗耐药、转移及肿瘤血管新生等多种肿瘤相关过程,而以 cAMP-CREB-BDNF-TrkB 作为抑郁症发病机理的“神经营养假说”已得到广泛认可,在抑郁症的发病中起到了至关重要的作用<sup>[11]</sup>,经过抗抑郁治疗后患者血清中 BDNF 明显升高<sup>[12]</sup>。

综上所述,中药益气养血汤联合复方苦参注射液治疗肿瘤恶病质可明显改善肿瘤恶病质各临床症状,

改善患者抑郁状态,临床不良反应少,易被患者接受,值得临床推广运用。

## 参考文献

- [1] 胡洪,陈功.中国恶性肿瘤患者抑郁患病率极其相关因素的研究[J].中国肿瘤临床与康复,2015,8(22):636-637.
- [2] Yang YL, Liu K, Wang Y, et al. The prevalence of depression and anxiety among Chinese adults with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC cancer, 2013, 13: 393.
- [3] 何立丽,王逊,顾格波,等.肿瘤抑郁症研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(8):144.
- [4] 王贝贝,张炜娟,栗书元,等.癌症恶病质诊断标准的研究现状[J].现代中西医结合杂志,2010,19(24):3129-3130.
- [5] 李文波,许明智,贾福军,等.汉密顿抑郁量表 6 项版本的临床应用[J].中国神经精神疾病杂志,2007,33(2):119-120.
- [6] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国医药科技出版社,2012:33.
- [7] 孙素芹,高磊,常丽,等.归脾汤加减配合艾灸治疗癌性恶病质的临床观察[J].中国伤残医学,2014,12(16):22-23.
- [8] 朱治法,匡唐洪,罗颖,等.益气养阴汤治疗非小细胞肺癌恶病质临床疗效观察[J].浙江临床医学,2017,19(9):1674-1675.
- [9] 唐智亮,章国良,倪海滨,等.肌肉生长抑制素与胃癌患者营养状况及结局的关系[J].中华临床营养杂志,2017,25(5):286-291.
- [10] 王新颖,黎介寿.癌性恶病质的代谢改变和营养干预策略[J].肠外与肠内营养,2017,24(1):4-9.
- [11] Masi G, Brovedani P. The hippocampus neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression[J]. CNS Drugs, 2011, 25(11):913-931.
- [12] 金莹,孙喜蓉,黄琪,等.脑源性神经营养因子与抑郁症共病 2 型糖尿病的关系研究[J].上海预防医学,2016,28(2):95-99.

基金项目:广西卫计委中医药科技专项(GZLC16-20);广西医药卫生科技计划项目(Z2015435);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2017056)

作者简介:冯原(1980-),男,重庆人,副主任医师,硕士,研究方向:中西医结合防治肺癌的临床研究。

### Clinical Study on Treatment of Hypercoagulable State of Patients with Non – small Cell Lung Cancer by *Bufei Huayu* Decoction

FENG Yuan ,JIANG Ying ,CHEN Sining ,ZHOU Ying ,ZHU Lin ,LIN Shunan

( Ruikang Hospital Affiliated of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine ,Nanning 530011 ,Guangxi ,China)

**Abstract:** *Objective:* To evaluate the effect of *Bufei Huayu* Decoction on hypercoagulable state in patients with non – small cell lung cancer ( NSCLC ) . *Methods:* Sixty patients with non – small cell lung cancer who underwent first – line chemotherapy from January 2015 to December 2016 were randomly divided into control group(  $n = 30$  ) and experimental group(  $n = 30$  ) . Except for gemcitabine Platinum regimen ,the control group and the experimental group were given placebo and *Bufei Huayu* Decoction treatment. The levels of platelet( PLT ) ,platelet aggregation rate ,fibrinogen( FIB ) and D – dimer( DD ) levels ,mortality and adverse events were compared between the two groups before and after treatment. Months and mapped Kaplan – Meier survival curves were used to compare the risk and quality of life differences between the two groups of patients with thrombotic events ( such as venous thrombosis ,stroke and multiple vascular regional infarction ) . *Results:* The total response rates were 63. 33% and 70. 00% in the control and experimental groups respectively (  $P < 0. 05$  ) . The rate of disease in the control group was significantly higher than that in the experimental group( 26. 67% vs. 6. 67% , $P < 0. 05$  ) . The levels of PLT ,MAR ,FIB and DD in the experimental group were significantly lower than those before treatment(  $P < 0. 05$  ) and those of the control group(  $P < 0. 05$  ) . There were no significant statistical differences( 30. 00% vs. 13. 33% , $\chi^2 = 3. 354$  , $P = 0. 067$  ) in the control group and the experimental group. The log rank test showed that thrombosis – related events occurred in the control group was 3. 002 times ( HR = 3. 002 ,95% CI [ 1. 007 ,8. 261 ] , $P = 0. 049$  ) than those of the experimental group. There was no significant difference between the control group and the experimental group( 20. 00% vs. 23. 33% , $P < 0. 05$  ) and the mortality rate( 10. 00% vs. 3. 33% , $P < 0. 05$  ) . The quality of life in the experimental group was significantly higher than that in the control group. *Conclusion:* The application of *Bufei Huayu* Decoction in the treatment of non – small cell lung cancer can significantly improve the hypercoagulability of patients and reduce the risk of thrombosis – related events in patients with non – small cell lung cancer.

**Keywords:** non – small cell lung cancer; hypercoagulable state; *Bufei Huayu* Decoction; thrombosis

恶性肿瘤(特别是肿瘤晚期)患者普遍存在着高凝状态( hypercoagulation ) ,常表现为较高的静脉系统血栓(如深静脉血栓和肺动脉栓塞)的发病率,严重影响着肿瘤的治疗进程<sup>[1]</sup>。肺癌患者发生静脉血栓栓塞等高凝状态事件的风险明显高于非肺癌人群,而接受放疗、手术、发生转移和有遗传性血栓栓塞倾向患者的风险更高。研究表明,产生高凝状态的机制可能包括肿瘤产生的黏蛋白、接触组织因子、接触微粒、半胱氨酸蛋白酶导致凝血酶形成和缺氧等因素有关<sup>[2]</sup>。静脉血栓栓塞是肺癌患者的第二大死因,存在血栓的患者1年死亡率约为无血栓患者的3倍以上<sup>[3]</sup>。此外,近年来多项研究还显示,肿瘤与患者短期卒中风险增加存在着高度的相关性<sup>[4]</sup>。

中医中并无肺癌这一诊断,根据其成因和症状,可以气阴两虚和痰瘀阻滞等学说,分为阴虚内热、气阴两虚、脾虚痰湿和气滞血癖等证型,而痰湿瘀积于肺部,导致血行瘀滞是其中最重要的因素,也是导致肺癌患者出现高凝状态的中医理论所在。活血化瘀治疗是中医治疗高凝状态的常用疗法,补肺化痰方以《济阳纲目》中补肺汤为基础,加以化痰通络药物,具有健脾补肺、活血化瘀之功效,在治疗慢性阻塞性肺疾病( chronic obstructive pulmonary disease ,COPD )<sup>[5]</sup>和慢性肺栓塞<sup>[6]</sup>及改善患者高凝状态中都有较好的疗效,而其在包括小细胞肺癌( non – small cell lung cancer ,NSCLC )在内的肺癌高凝状态治疗中的效果和安全性尚存在一定的争议。为此,本院应用自拟补肺化痰方汤剂在 60 例 NSCLC 患者中进行了一项随机对照试验,现报道如下。

#### 1 材料与方法

##### 1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月—2016 年 12 月间于本院就诊的接受一线化疗的非小细胞肺癌患者,共纳入患者 60 例,本试验采用随机平行对照研究设计,分为实验组和对照组。试验中注意随机方法的隐藏,用 SAS 统软件生成随机数字表,由与本试验无关的专人控制分配方案,随机将患者分为对照组( 30 例)和实验组( 30 例),两组患者基线资料间无明显差异,详见表 1。研究方案报经本院伦理学委员审议通过;与患者家属和/或患者本人签署知情同意书。

##### 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 临床症状、体征、血清学检查以及影像学 and 病理学检查诊断符合《中国原发性肺癌诊疗规范( 2015 年版)》<sup>[7]</sup>中有关非小细胞肺癌的诊断要点。

1.2.2 中医辨证依据 参考《呼吸科专病中医临床诊治》(第 3 版)、《中医内科学》(第二版)、邓铁涛主编《中医诊断学》修订版、《中医病证诊断疗效标准》( 2012 版)。

##### 1.3 纳入标准

( 1 ) 年龄 35 ~ 70 岁的患者; ( 2 ) 符合非小细胞肺癌诊断,并明确分期和病理类型; ( 3 ) TNM 分期为 III 期和 IV 期,无手术指征; ( 4 ) 东部肿瘤协作组评分( ECOG )  $\leq 1$ ; ( 5 ) 不存在静脉血栓、卒中和多血管区域梗死等血栓相关疾病。

##### 1.4 排除标准

( 1 ) 一般状况不佳,生存预期低于 12 个月; ( 2 ) 既

往接受过本方案或其他方案的一线治疗; (3) 合并深静脉血栓和卒中等相关疾病; (4) 严重过敏体质或对治疗相关药物过敏。

表 1 两组患者基线资料间的对比

基线资料		对照组 (n=30)	实验组 (n=30)	统计量	P 值
年龄(岁)		54.56±8.1	56.14±8.7	-0.728	0.469
BMI(kg/m <sup>2</sup> )		24.34±2.01	24.92±2.16	-1.077	0.286
性别[例(%)]	男	17(56.67)	15(50.00)	0.268	0.605
	女	13(43.33)	15(50.00)		
吸烟史[例(%)]		11(36.67)	14(46.67)	0.617	0.432
病理类型	腺癌	16(53.33)	15(50.00)	0.399	0.819
	鳞癌	11(36.67)	13(43.33)		
	腺鳞癌	3(10.00)	2(6.67)		
分期[例(%)]	III	13	12	0.069	0.793
	IV	17	18		
远处转移[例(%)]	无	3(10.00)	1(3.33)	0.301	0.763
	肺内转移	11(36.67)	12(40.00)		
	肝转移	8(26.67)	9(30.00)		
	脑转移	3(10.00)	4(13.33)		
	其他	5(16.67)	4(13.33)		
ECOG[例(%)]	0	13(43.33)	16(53.33)	0.601	0.438
	1	17(56.67)	14(46.67)		

1.5 治疗方案

两组患者均基于对症支持治疗,化疗采用吉西他滨(1000mg/m<sup>2</sup>,d1)联合顺铂(75mg/m<sup>2</sup>,d1)方案,每个周期 21 d,疗程 4~6 个周期<sup>[8]</sup>。实验组给予补肺化痰方汤剂,药用:党参 20 g,黄芪 15 g,生地黄 15 g,紫菀 10 g,川芎 10 g,赤芍 12 g,丹参 10 g,前胡 10 g,杏仁 10 g,莪术 10 g,三棱 10 g,半枝莲 10 g,白花蛇舌草 15 g,鳖甲 10 g,甘草 6 g,以 500 mL 水煎成 200 mL,分装 2 袋,真空包装,100 mL/袋,1 袋/次,2 次/d,10 d 为 1 个疗程,间隔 10 d 后继续下 1 个疗程,共 2 个疗程。对照组给予安慰剂(等量纯净水)治疗。

1.6 药品与仪器 药品

注射用盐酸吉西他滨(商品名泽菲,生产厂家江苏豪森药业股份有限公司,国药准字 H20030105,规格 1.0 g×1 支),注射用顺铂(商品名注射用顺铂,生产厂家齐鲁制药有限公司,国药准字 H37021358,规格 10 mg×1 支)。仪器:PL-11 血小板分析仪(南京神州英诺华),XL1000i 全自动凝血测试仪(北京众驰)。

1.7 观察指标与疗效判定

比较两组患者的化疗疗效,治疗前后凝血相关指标,生活质量,死亡率和不良反应发生率,以及血栓相关事件的发生风险。

不良反应发生情况主要比较常见不良反应事件评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE)3 级以上并发症<sup>[9]</sup>。

疗效评价采用实体瘤的疗效评价标准(RECIST

1.1<sup>[10]</sup>):完全缓解(CR),增强 CT 显示原有病灶在动脉期的增强显影完全消失;部分缓解(PR),原有病灶动脉期的增强影像直径较治疗前减小 30% 以上;病情稳定(SD),原有病灶动脉期的增强影像直径较治疗前减小 <30% 或未增加;病情进展(PD),动脉期增强影像直径直和增大 20% 或出现新的病灶;总反应率=(CR+PR)/总例数×100%。

凝血相关指标主要评价血小板(PLT)、血小板最大聚集率(Max aggregation rate,MAR)、纤维蛋白原(FIB)和 D-二聚体(D-dimer,DD)水平。在治疗前后清晨抽取患者空腹静脉血,使用 PL-11 血小板分析仪(PLT 和 MAR)和 XL1000i 全自动凝血测试仪进行检测(FIB 和 DD)。

生活质量评价采用 QLQ-C30(V3.0):量表由 30 个问题构成,分别从五种功能(生理、日常生活、认知、情感和社会功能),三种症状(疲劳、疼痛、恶心呕吐)及整体健康状况,整体生存质量和其它单独的六项(睡眠质量、食欲、腹泻、便秘、呼吸困难和经济状况)对病人的生存质量进行测量。将所有测量结果进行汇总得到一个分数,总分 30~126,分数的高低与病人的生存质量呈正比。

1.8 随访

自治疗开始后每周电话、邮件和微信等方式随访,每 2 个月门诊随访,随访时间为 6 个月;主要终点事件为血栓相关事件(主要包括各种新发动静脉血栓、卒中和多血管区域梗死),次要终点事件为全因死亡。

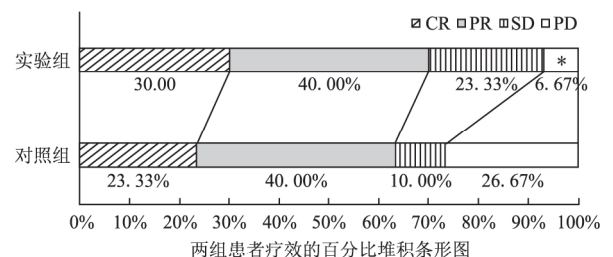
1.9 统计学处理

采用 SPSS 22.0 进行数据处理,正态分布资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )的形式表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数(构成比)n(%)的形式表示, $\chi^2$  检验比较组间差异。应用 Kaplan-Meier 法绘制血栓相关事件的生存曲线,并采用 Log rank 检验计算风险比(hazard ratio,HR)及其 95% 置信区间和 P 值。所有检验均为双侧假设检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。当  $P < 0.05$  时认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者化疗疗效间的对比

与对照组相比,实验组的化疗总反应率升高,差异间无统计学意义(70.00%和 63.33%, $P > 0.05$ );与对照组相比,实验组的疾病进展率明显降低,差异间有统计学意义(6.67%和 26.67%, $P < 0.05$ ),详见图 1。



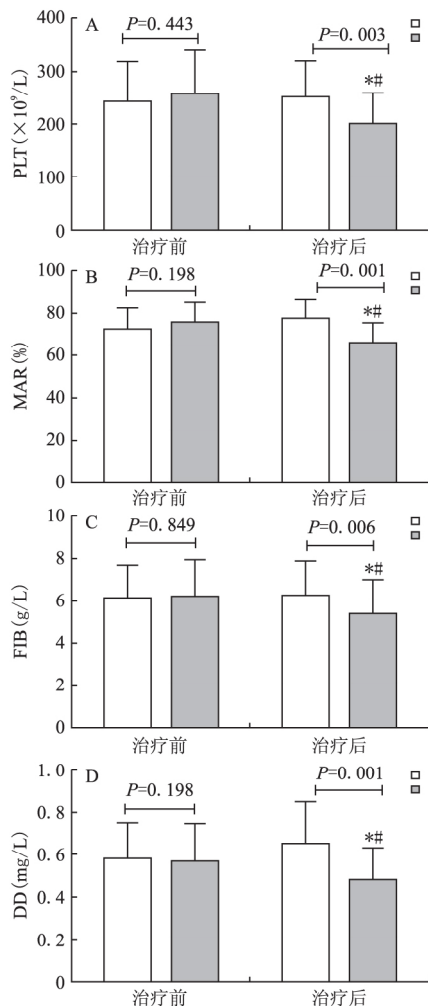
注:与对照组相比,\*表示  $P < 0.05$

图 1 两组患者的化疗疗效

2.2 两组患者治疗前后凝血相关指标的对比

与治疗前相比,对照组治疗后 MAR 和 DD 水平明

显升高,实验组治疗后的 PLT、MAR、FIB 和 DD 水平显著降低,差异间均具有统计学意义( $P < 0.05$ );与对照组治疗后相比,实验组治疗后的 PLT、MAR、FIB 和 DD 水平显著降低,差异间均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见图 2。



注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组相比,# $P < 0.05$

图2 两组患者治疗前后的 PLT、MAR、FIB 和 DD 水平

2.3 两组患者血栓相关事件的发生情况 两组患者均进行了为期 6 个月的随访,无失访病例;对照组和实验组共发生血栓相关事件 10 例和 4 例,无明显统计学差异(30.00% vs. 13.33%,  $\chi^2 = 3.354$ ,  $P = 0.067$ );Log rank 检验显示,对照组发生血栓相关事件的风险为实验组的 3.002 倍(HR = 3.002, 95% CI [1.007, 8.261],  $P = 0.049$ ),详见图 3。

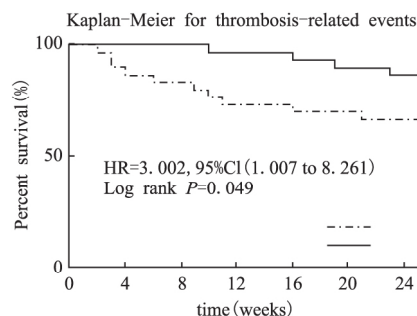


图3 两组患者的血栓相关事件生存曲线

2.4 两组患者治疗相关不良反应、死亡率和生活质量的对比

与对照组相比,对照组和实验组 3 级以上不良反应发生率升高(20.00% vs. 23.33%,  $P < 0.05$ ),而死亡率降低(10.00% vs. 3.33%,  $P < 0.05$ ),但差异间均不存在统计学意义;与对照组相比,实验组的生活质量明显升高,差异间具有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表 2。

表2 两组患者的不良反应发生率、死亡率和生活质量

组别	例数	3 级以上不良反应[例(%)]				总发生 [例(%)]	总死亡 [例(%)]	生活质量
		胃肠道 反应	中性粒 细胞减少	蛋白尿	出血			
对照组	30	2(6.67)	3(10.00)	1(3.33)	0(0.00)	6(20.00)	3(10.00)	78.61 ± 12.54
实验组	30	1(3.33)	3(10.00)	1(3.33)	2(6.67)	7(23.33)	1(3.33)	90.82 ± 13.98
$\chi^2/t$ 值						0.098	0.268	-3.651
P 值						0.754	0.605	0.001

### 3 讨论

肺癌为我国发病率最高的恶性肿瘤,非小细胞肺癌是其中最常见的病理类型。NSCLC 患者存在着较高的血栓相关事件的发生风险,其中,伴有 NSCLC 的患者发生静脉血栓的风险可增加 3 倍,而接受化疗时发生静脉血栓的风险更高<sup>[11]</sup>。此外,Hung 等<sup>[12]</sup>研究显示,肺癌是卒中发生的独立危险因素,肺癌患者发生卒中的风险约为非肺癌患者的 4.19 倍。活血化与治疗是改善 NSCLC 患者的高凝状态,降低血栓相关事件的发生风险的常用疗法,但活血化治疗在改善高凝状态中的效果以及其对肿瘤转移的影响尚不十分明确。

通过在首次接受吉西他滨/顺铂一线治疗的 NSCLC 患者中应用补肺化痰方汤剂治疗,本研究结果显示,对照组和实验组患者的化疗总反应率(ORR)间无明显差异,而实验组的病情进展率(PD)较低。这提示应用补肺化痰方汤剂进行活血化治疗,可以降低患者肿瘤进展和远处转移的风险。有研究显示,活血化药可以通过参与 Twist 介导的肿瘤转移调控通路抑制肿瘤远处转移<sup>[13]</sup>;改善血液高凝状态还有利于化疗药物的充分作用以及免疫系统的自身调节,从而进一步抑制肿瘤的进展和转移<sup>[14]</sup>。此外,大量体外实验证实,本方中的多种中药(如丹参<sup>[15]</sup>、黄芪<sup>[16]</sup>和川芎<sup>[17]</sup>等)可以通过多种途径抑制肿瘤生长和转移,在临床应用中也有一定的疗效。

肿瘤患者发生血栓事件的机制较为复杂,主要包括血液的高凝状态、血管内皮细胞的损伤和血流瘀滞<sup>[18]</sup>。其中,高凝状态与肺癌导致的代谢异常、缺氧引起继发性红细胞增多症以及外周血游离的肿瘤细胞激活内源性凝血系统等有关<sup>[19]</sup>,并表现为高血小板和高血小板聚集率、纤维蛋白溶酶下降、高纤维蛋白原血症和 D-二聚体高水平<sup>[20]</sup>。对比两组患者治疗前后的凝血相关治疗,治疗前,两组患者各项指标均处于较高的水平;在治疗后,对照组 MAR 和 DD 水平较治疗前明显升高;实验组治疗后的 PLT、MAR、FIB 和 DD 水

平显著低于治疗前和对照组水平。尽管对照组和实验组血栓相关事件的发生率间无明显的统计学差异,但 Log rank 检验显示,对照组发生血栓相关事件的风险为实验组的 3.002 倍( HR = 3.002, P = 0.049)。这提示补肺化痰方汤剂有效降低了血小板水平和聚集率、纤维蛋白原与 D-二聚体水平,改善了 NSCLC 患者的高凝状态,从而有效降低了患者发生动静脉血管和脑卒中等血栓相关事件的风险;对照组患者 MAR 和 DD 水平的升高,可能与化疗药物引起血管内皮细胞损伤,促进了血小板的聚集有关。

血瘀在中医肿瘤诊治中的辨证关系是应用活血化痰药物的基础<sup>[21]</sup>。《内经》中有“肺朝百脉”之说,即指肺为血液会聚之处;若血行瘀滞肺脉之中,气血运行不畅,则为肺瘀证,是肺部肿瘤发生和转移的重要因素<sup>[22]</sup>。本研究采用自拟补肺化痰方汤剂,针对肺癌气滞血瘀、痰凝毒聚的特点,采用党参、黄芪益气健脾,生地、半枝莲固脾,丹参、川芎活血化痰,并以紫菀下气化痰润肺,赤芍行血中之滞,前胡降火以消痰,杏仁降气行痰,莪术行气消瘀,三棱破积气下瘀血联合以补肺气,白花蛇舌草清热散瘀,鳖甲补气行瘀,加以甘草调和诸药<sup>[23]</sup>,从而达到补肺气之不足,行血瘀之不畅,活血化痰,扶正祛邪,纠正血瘀,改善患者的高凝状态,降低了肿瘤转移风险。孟燕芝等<sup>[24]</sup>对 58 中常用活血化痰药物及其复方的研究显示,活血化痰类药物能够通过抗磷酸腺苷(ADP)和抗凝血酶而抑制血小板聚集。同时,补气活血类植物药(如丹参、三七和川芎等)还能够抑制纤维蛋白的形成,阻断凝血酶原的激活,调节凝血系统的状态,降低凝血系统的活化程度<sup>[25-26]</sup>。

综上所述,在非小细胞肺癌患者治疗中应用补肺化痰方汤剂能够显著改善患者的高凝状态,降低患者血栓相关事件的发生风险,并具有较好的安全性。

参考文献

[1] Walker AJ, Baldwin DR, Card TR, et al. Risk of venous thromboembolism in people with lung cancer: a cohort study using linked UK healthcare data[J]. Br J Cancer 2017, 116(6): e1.  
 [2] Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer[J]. New England Journal of Medicine 2014, 370(26): 2515-2519.  
 [3] Agnelli Giancarlo, George Daniel J, Kakkar Ajay K, et al. SAVE-ONCO Investigators. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer[J]. The New England journal of medicine 2012, 366(7): 601-609.  
 [4] Kuan AS, Teng CJ, Wu HH, et al. Risk of ischemic stroke in patients with ovarian cancer: a nationwide population-based study[J]. BMC Med 2014, 12: 53.  
 [5] 王海燕,高忠英,陈少军,等.补肺化痰法对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者生活质量及肺功能的影响[J].北京中医药,2015,34(12): 939-942.  
 [6] 张守军,王苹,肖云艳,等.补肺化痰通络汤对慢性肺栓塞的疗效及凝血功能的影响[J].四川中医,2016,34(9): 100-102.  
 [7] 支修益,石远凯,于金明.中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J].中华肿瘤杂志,2015,37(1): 67-78.  
 [8] 石远凯,孙燕,于金明,等.中国晚期原发性肺癌诊治专家共识

(2016年版)[J].中国肺癌杂志,2016,19(1): 1-15.  
 [9] Atkinson TM. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events(CTCAE) and patient-reported outcomes(PRO): a systematic review[J]. Supportive Care in Cancer Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2016, 24(8): 3669-3676.  
 [10] Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy[J]. AJR Am J Roentgenol 2010, 195(3): W221-228.  
 [11] Elewa H, Elrefai R, Barnes GD. Cancer-Associated Venous Thromboembolism[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2016, 18(4): 23.  
 [12] Hung SK, Lee MS, Chiou WY, et al. High incidence of ischemic stroke occurrence in irradiated lung cancer patients: a population-based surgical cohort study[J]. PLoS One 2014, 9(4): e94377.  
 [13] 周天,李泉旺,胡凯文.活血化痰类中药干预恶性肿瘤转移的作用机制与 twist 节点及其下游信号通路的相关性[J].中华中医药杂志,2017,32(4): 1662-1665.  
 [14] Guglietta S, Rescigno M. Hypercoagulation and complement: Connected players in tumor development and metastases[J]. Semin Immunol 2016, 28(6): 578-586.  
 [15] Chen X, Guo J, Bao J, et al. The anticancer properties of Salvia miltiorrhiza Bunge(Danshen): a systematic review[J]. Med Res Rev, 2014, 34(4): 768-794.  
 [16] Fu Juan. Review of the Botanical Characteristics, Phytochemistry, and Pharmacology of Astragalus membranaceus(Huangqi)[J]. Phytotherapy Research Ptr 2014, 28(9): 1275-1283.  
 [17] Cao J, Miao Q, Miao S, et al. Tetramethylpyrazine(TMP) exerts anti-tumor effects by inducing apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. Int Immunopharmacol 2015, 26(1): 212-220.  
 [18] Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management[J]. Thromb Haemost 2017, 117(2): 219-230.  
 [19] Inal T, Anar C, Polat G, et al. The prognostic value of D-dimer in lung cancer[J]. Clin Respir J 2015, 9(3): 305-313.  
 [20] Tomoyuki Kono. Cancer-associated ischemic stroke is associated with elevated d-dimer and fibrin degradation product levels in acute ischemic stroke with advanced cancer[J]. Geriatrics & Gerontology International 2012, 12(3): 468-474.  
 [21] 周清华,刘俊峰,杨晓光,等.回生口服液用于非小细胞肺癌围手术期抗凝治疗专家共识(2016版)[J].中国肺癌杂志,2016,19(11): 721-724.  
 [22] 杨永,孟慧,马云飞,等.“壮水之主,以制阳光”新解及其在癌症治疗中的应用[J].中医杂志,2017,58(8): 697-699.  
 [23] 陈红,王维.益气活血中药在晚期非小细胞肺癌治疗中的作用[J].中国老年学杂志,2012,32(9): 1941-1942.  
 [24] 孟燕芝,王志龙,苏骏成,等.58种活血化痰类复方中成药抗血小板聚集活性评价揭示的方剂配伍规律[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(24): 187-193.  
 [25] Zhong Zhang-Feng, Hoi Pui-Man, Wu Guo-Sheng, et al. Anti-angiogenic effect of furanodiene on HUVECs in vitro and on zebrafish in vivo[J]. Journal of ethnopharmacology 2012, 141(2): 721-727.  
 [26] Yu X, Tong Y, Huang W, et al. Erxian decoction, a traditional chinese herbal formula, inhibits angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells[J]. Biol Pharm Bull 2013, 36(5): 754-763.