

健脾化痰方改善晚期胃癌血液高凝状态的作用机制研究

凌博凡¹, 江羽琪², 侯 茜³, 施 铮⁴, 金志超¹

- (1. 南京中医药大学附属医院 肿瘤内科, 江苏 南京, 210029;
2. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京, 210023;
3. 东南大学附属中大医院 中医内科, 江苏 南京, 210009;
4. 南京中医药大学中医药文献研究所, 江苏 南京, 210023)

摘要: **目的** 观察健脾化痰方对Ⅲ~Ⅳ期胃癌血液高凝状态患者凝血指标、组织因子(TF)、炎症指标、血小板聚集试验的影响。**方法** 将50例患者随机分为试验组与对照组,每组25例。试验组接受健脾化痰方联合肿瘤基础治疗,对照组仅接受肿瘤基础治疗,治疗时间(42±2)d。在入组第1天、第(21±2)天、第(42±2)天对受试者进行访视并统计分析结果。**结果** ①治疗2个周期后,试验组较对照组D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)降低,凝血酶时间(TT)延长,差异有统计学意义($P < 0.01$)。②与治疗前比较,试验组治疗后组织因子(TF)下降,差异有统计学意义($P < 0.01$)。③试验组白介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)较对照组下降,差异有统计学意义($P < 0.01$)。④FIB与TF呈显著正相关($r = 0.447, P < 0.01$),治疗后的改变也呈显著正相关($r = 0.434, P < 0.05$)。⑤FIB与IL-1β呈显著正相关($r = 0.357, P < 0.05$),治疗后的改变也呈显著正相关($r = 0.555, P < 0.05$)。**结论** 健脾化痰方可能通过降低TF的表达和炎症因子IL-1β水平来达到改善晚期胃癌患者血液高凝状态的目的。

关键词: 健脾化痰方; 晚期胃癌; 血液高凝状态; 纤维蛋白原; 组织因子; 白介素-1β; 作用机制

中图分类号: R 735.2; R 289 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)13-096-06 **DOI:** 10.7619/jcmp.20211647

Mechanism of Jianpi Huayu Decoction in improving blood hypercoagulability of patients with advanced gastric cancer

LING Bofan¹, JIANG Yuqi², HOU Qian³, SHI Zheng⁴, JIN Zhichao¹

- (1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210029;
2. The First Clinical Medical College of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210023;
3. Department of Traditional Chinese Medicine, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing, Jiangsu, 210009;
4. Institute of TCM Literatures of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210023)

Abstract: Objective To observe the effect of Jianpi Huayu Decoction on coagulation indexes, tissue factor (TF), inflammation indexes and platelet aggregation test in stages III to IV gastric cancer patients with blood hypercoagulability. **Methods** Totally 50 patients were randomly divided into experimental group ($n = 25$) and control group ($n = 25$). The experimental group received Jianpi Huayu Decoction combined with basic treatment for tumor, while the control group only received basic treatment for tumor, and both groups were treated for (42±2) days. On the 1st day, the (21±2) day and (42±2) day, the subjects were interviewed and the results were statistically analyzed. **Results** ① After 2 cycles of treatment, the levels of D-Dimer (D-D) and fibrinogen (FIB) in the experimental group were significantly lower than those in the control group, while the thrombin time (TT) was significantly longer than that in the control group ($P < 0.01$). ② After treatment, tissue factor (TF) in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$). ③ Level of

收稿日期: 2021-04-19

基金项目: 国家中医药管理局基地开放课题资助项目(No. JD2019SZ05); 江苏省中医院院级课题资助项目(No. Y19006); 国家自然科学基金资助项目(No. 81904322); 南京中医药大学自然科学基金青年项目资助项目(NZY. 81904322)

通信作者: 金志超, E-mail: Jzc0702@126.com

interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). ④ FIB was positively correlated with TF ($r = 0.447, P < 0.01$), and the changes after treatment also showed a significant positive correlation between two indexes ($r = 0.434, P < 0.05$). ⑤ There was a significant positive correlation between FIB and IL-1 β ($r = 0.357, P < 0.05$), and the changes after treatment also showed a significant positive correlation between two indexes ($r = 0.555, P < 0.05$). **Conclusion** Jianpi Huayu Decoction can improve the blood hypercoagulability in patients with advanced gastric cancer by reducing the expressions of TF and IL-1 β .

Key words: Jianpi Huayu Decoction; advanced gastric cancer; blood hypercoagulability; fibrinogen; tissue factor; interleukin-1 β ; mechanism of action

研究^[1-2]表明,恶性肿瘤患者血液高凝状态发生率约 90.0%, 血栓栓塞发生率 8.0% ~ 19.0%, 在晚期胃癌中这 2 项数据分别为 84.4%、13.0%^[3]。静脉血栓栓塞(VTE)已成为造成肿瘤患者死亡的第 2 位原因^[4-5]。肿瘤血液高凝状态的发生机制复杂,包括肿瘤相关慢性炎症的促凝作用^[6-8], 组织因子(TF)本身及其所介导的促凝途径,血管内皮生长因子(VEGF)的促内皮细胞活化作用^[9-10], 以及血小板增多及活化等,各途径之间还会相互刺激、相互促进,造成恶性循环。晚期胃癌(Ⅲ~Ⅳ期)血液高凝状态患者中“脾胃虚弱、气虚血瘀证”最为多见^[11-14], 因此临床上常选用健脾益气、活血化瘀法进行治疗。健脾化瘀方是本院肿瘤内科常用验方,方中太子参、白术、淮山药、黄芪、茯苓、薏苡仁益气扶正,丹参、三棱、莪术、三七活血化瘀,可顾护脾胃之气,扶助正气,提高免疫,佐以活血化瘀、清热解毒之药,较单纯活血化瘀的疗效更佳。本研究探讨健脾化瘀方治疗Ⅲ~Ⅳ期胃癌合并血液高凝状态患者的有效性与安全性,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本试验获得南京中医药大学附属医院伦理委员会批准(批件号 2020NL-087-03), 并在中国临床试验注册中心注册(注册号 ChiCTR2000034942), 所有患者均签署知情同意书。根据以往试验并查阅文献,预估试验组有效率为 66%, 对照组有效率为 25%, 根据统计学要求,取单侧 $\alpha = 0.025, \beta = 0.20$, 设非劣效性界值 $\delta = 0.10$, 试验组与对照组按 1:1 分配,估算出每组病例数应为 22 例。2020 年 1 月—2020 年 12 月在南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)

肿瘤内科采用随机数字表法,并用区组随机的方法,将受试者按照 1:1 的比例随机分组,共入组符合标准患者 50 例(试验组 25 例,对照组 25 例)。最终试验组脱落 3 例,对照组脱落 1 例,共完成患者 46 例(试验组 22 例,对照组 24 例)。2 组患者入组时年龄($P = 0.123$)、性别($P = 0.747$)、病程分期($P = 0.333$)的差异均为统计学意义。

1.2 相关标准

1.2.1 胃癌的诊断与分期标准: ① 胃癌诊断标准参照《中华人民共和国卫生行业标准》(WS16-2010)中“胃癌诊断标准”^[15]。② 胃癌分期标准参照 2016 年国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)TNM 分期标准(第 8 版)^[16]。

1.2.2 晚期胃癌血液高凝状态诊断标准: 参照第 7 届全国血栓与止血学术会议所拟“前 DIC(Predic)诊断参考标准”。满足以下 2 项或以上者,可诊断血液高凝: ① D-二聚体(D-D) $> 0.5 \text{ mg/L}$; ② 纤维蛋白原(FIB) $> 4 \text{ g/L}$; ③ 活化部分凝血活酶时间(APTT)缩短 $> 3 \text{ s}$; ④ 凝血酶时间(TT)缩短 $> 3 \text{ s}$; ⑤ 血小板(PLT) $> 300 \times 10^9/\text{L}$ 。

1.2.3 中医证候诊断标准: 参考中华人民共和国卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》, 纳入晚期胃癌“血瘀证”合并“脾胃虚弱证”者。证候诊断标准分为主症、次症、舌脉,主症: ① 倦怠乏力; ② 大便溏稀; ③ 食欲减退; ④ 皮下瘀斑; 次症: ① 肌体疼痛; ② 肌肤甲错; ③ 四肢麻木; 舌脉: 舌边齿痕、舌质紫暗或有瘀斑、瘀点; 脉细涩、沉弦或细弱。具备主症 2 项(第 1 项必备)以及次症 1 项以上者,并结合舌苔、脉象可诊断“脾胃虚弱、气虚血瘀证”。

1.2.4 纳入标准: ① 病理确诊为胃癌者; ② 符合晚期胃癌诊断标准者, TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期; ③ 符合本研究所拟定的血液高凝状态诊断标准

者；④符合“血瘀证”合并“脾胃虚弱证”标准者；⑤年龄 18~80 岁者；⑥体力状况评分(KPS 评分) ≥ 60 分者；⑦预计生存期 ≥ 3 个月者；⑧入组前 2 周内未行止血、溶栓、抗凝、抗血小板、非甾体类抗炎药或中药活血化瘀治疗者；⑨自愿接受本试验研究,并根据药品临床试验管理规范(GCP)要求签署知情同意书。

1.2.5 排除标准：① 消化道梗阻、空肠造口等不能口服药物的患者；② 有症状的脑转移或精神障碍患者；③ 患有严重心血管疾病、慢性肝病、肾病、血液病的患者；④ 有活动性出血或有出血倾向者；⑤ 患有严重不可控制的医学疾病或急性感染的患者；⑥ 实验室检查异常者,血常规中性粒细胞(ANC) $< 2.0 \times 10^9/L$, 血红蛋白(Hb) $< 90 g/L$, PLT $< 80 \times 10^9/L$; 肝功能总胆红素(TBil) > 1.5 倍正常上限,谷氨酸-丙酮酸转氨酶(ALT)和天门冬氨酸转氨酶(AST) > 1.5 倍正常上限;肾功能内生肌酐清除率(CCr) $< 50 mL/min$, Cr > 1.5 倍正常上限;⑦ 孕妇、哺乳期患者;⑧ 药物滥用或临床、心理和社会特征干扰研究和知情同意的患者。

1.3 治疗方法

试验组与对照组患者均接受肿瘤基础治疗(正常化疗及对症支持治疗),试验组患者治疗同时还口服健脾化痰方(党参 30 g, 黄芪 15 g, 炒白术 15 g, 薏苡仁 30 g, 茯苓 10 g, 半枝莲 15 g, 重楼 9 g, 三棱 10 g, 莪术 10 g, 丹参 10 g, 三七 10 g, 蛇舌草 15 g, 菝葜 15 g), 1 剂/次, 2 次/d, 口服 21 d 为 1 个周期,服用 2 个周期,共计(42 \pm 2) d。临床试验期间,除接受肿瘤基础治疗外,不得加用改善高凝状态和影响炎症反应的药物。

1.4 观测指标

2 组病例均观察(42 \pm 2) d, 时间点为基线(第 1 天)、访视 2[第(21 \pm 2)天]、访视 3[第(42 \pm 2)天],采集评价试验有效性的试验数据。部分指标因患者意愿而未完成检测或记录。主要观测指标：① 凝血指标,包括 D-D、FIB、APTT、TT;② TF。次要观测指标：① 炎症因子,包括白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α);② 血小板聚集试验。

1.5 组织因子及炎症因子检测

采用 ELISA 法检测血清中 TF 含量。选用人 TF 的 ELISA 试剂盒(货号 JM-03291H1),采用酶

联免疫检测仪检测。方法为：① 配制标准品；② 在各孔中加入已稀释的样品；③ 37 $^{\circ}C$ 反应 90 min；④ 加入 TF 抗体工作液至酶标板孔中,37 $^{\circ}C$ 反应 60 min；⑤ 洗涤后将 ABC 工作液依次加至酶标板中,盖上封板膜,37 $^{\circ}C$ 反应 30 min；⑥ 洗涤后,加入 TMB 显色液,37 $^{\circ}C$ 避光反应 20 min 后加入 TMB 终止液,酶标仪在 450 nm 处测定吸光度(OD)值。

采用 CBA(Cytometric bead array)法检测血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 含量。选用试剂盒 BD™ Cytometric bead array (CBA) Human Inflammatory Cytokine Kit (货号 551811),采用 BD FACSCelesta™ 流式细胞仪检测。方法为：① 制备标准品,将标准品小球转移到流式管中,稀释液重悬标准品,室温下平衡 15 min。② 混合细胞因子的捕获微球,将 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 捕获微球加入流式管中,充分涡旋混匀,室温避光孵育 30 min。③ 样本检测,混匀捕获微球,加入标准品或待测样本及 PE 检测试剂。室温避光孵育 4 h,洗涤,上流式细胞仪检测。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件、ELISA 处理软件、Excel 软件分析结果。资料中符合正态性分布的数据使用 *t* 检验,不符合正态性分布的数据使用秩和检验。数据相关性采取双变量相关分析,符合正态分布的数据选择 Pearson 相关分析,不服从正态分布的数据选择 Spearman 相关分析。所有统计结果均采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者凝血指标比较

2 组患者基线时 D-D、FIB、APTT、TT 差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,与对照组比较,试验组访视 3 的 D-D、FIB 较低,TT 延长,差异均有统计学意义($P < 0.01$);试验组访视 3 的 D-D 较同组基线降低,对照组访视 2、访视 3 的 D-D 较同组基线上升,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 2 组患者 TF 比较

2 组基线时 TF 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,试验组 TF 水平较对照组低,但差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组 TF 水平均较本组基线下降,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

2.3 2 组患者炎症因子比较

2 组基线时 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后,与对照组比较,试验组访视 3 的 IL-1 β 、TNF- α 降低,其中 2 组访视 3 的 IL-1 β 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者血小板聚集试验对比

治疗后,试验组访视 3 的血小板聚集性低于对照组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；试验组访视 3 的血小板聚集性较基线降低,对照组访视 3 的血小板聚集性较基线上升,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 2 组不同时间点凝血指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时点	试验组例数	对照组例数	试验组	对照组
D-D/(mg/L)	基线	25	25	2.53 \pm 4.00	1.07 \pm 0.75
	访视 2	25	25	2.30 \pm 3.29	1.54 \pm 0.88 ^{##}
	访视 3	22	24	1.37 \pm 1.30 ^{*##}	1.91 \pm 1.16 ^{##}
FIB/(g/L)	基线	25	25	3.26 \pm 0.98	3.68 \pm 0.84
	访视 2	25	25	3.35 \pm 1.06	3.59 \pm 0.73
	访视 3	22	24	2.84 \pm 0.64 ^{**}	3.48 \pm 0.73
APTT/s	基线	25	25	37.62 \pm 3.83	36.97 \pm 4.05
	访视 2	25	25	36.99 \pm 3.80	36.95 \pm 3.51
	访视 3	22	24	36.90 \pm 3.21	36.37 \pm 3.60
TT/s	基线	25	25	17.56 \pm 1.15	17.33 \pm 0.90
	访视 2	25	25	17.54 \pm 1.55	17.26 \pm 1.28
	访视 3	22	24	17.72 \pm 1.00 ^{**}	17.02 \pm 1.43

D-D: D-二聚体; FIB: 纤维蛋白原; APTT: 活化部分凝血活酶时间; TT: 凝血酶时间。

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与基线比较, ## $P < 0.01$ 。

表 2 2 组 TF 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时点	试验组例数	对照组例数	试验组	对照组
TF/(ng/L)	基线	25	25	145.08 \pm 45.93	158.41 \pm 55.39
	访视 2	25	25	136.58 \pm 52.12 [*]	118.81 \pm 49.54 [*]
	访视 3	22	24	101.22 \pm 59.66 ^{**}	107.66 \pm 68.02 ^{**}

TF: 组织因子。与本组基线比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 3 2 组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时点	试验组例数	对照组例数	试验组	对照组
IL-1 β	基线	24	24	14.88 \pm 21.04	10.33 \pm 13.41
	访视 2	16	20	9.30 \pm 8.30	14.63 \pm 26.57
	访视 3	13	16	3.54 \pm 4.14 ^{**}	15.43 \pm 12.72 [#]
IL-6	基线	24	24	24.91 \pm 48.72	26.16 \pm 58.81
	访视 2	16	20	10.28 \pm 14.84	29.98 \pm 96.01
	访视 3	13	16	11.65 \pm 15.97	49.73 \pm 149.61
IL-8	基线	24	24	13.98 \pm 14.54	17.04 \pm 29.12
	访视 2	16	20	8.21 \pm 5.32	14.21 \pm 16.67
	访视 3	13	16	10.83 \pm 12.82	12.19 \pm 11.03
TNF- α	基线	24	24	6.53 \pm 6.85	4.02 \pm 3.10
	访视 2	16	20	6.13 \pm 6.90	6.42 \pm 8.30
	访视 3	13	16	2.57 \pm 3.04 ^{**}	6.62 \pm 5.31

IL-1 β : 白细胞介素-1 β ; IL-6: 白细胞介素-6; IL-8: 白细胞介素-8; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α 。

与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与基线比较, # $P < 0.05$ 。

表 4 2 组血小板聚集试验比较 ($\bar{x} \pm s$) %

时点	试验组例数	对照组例数	试验组	对照组
基线	24	23	56.92 \pm 20.19	50.04 \pm 22.65
访视 2	16	22	55.13 \pm 23.93	49.00 \pm 24.19
访视 3	12	17	49.50 \pm 20.71	52.12 \pm 25.07

2.5 凝血指标与 TF 相关性分析

将 2 组基线的 D-D、FIB 与 TF 进行相关性分析,发现 FIB 与 TF 呈显著正相关 ($r = 0.447$, $P = 0.001$)。见表 5。

表 5 D-D、FIB 与 TF 的相关性分析 (n = 50) ($\bar{x} \pm s$)

凝血指标	凝血水平	TF/(ng/L)	r	P
D-D/(mg/L)	1.80 ± 2.94	151.75 ± 50.80	0.194	0.174
FIB/(g/L)	3.47 ± 0.93		0.447	0.001

D-D: D-二聚体; FIB: 纤维蛋白原; TF: 组织因子。

2.6 试验组治疗后 FIB 与 TF 水平变化的相关性分析

取试验组治疗后 FIB 与 TF 水平的变化进行相关性分析, FIB 水平变化为 (-0.20 ± 0.77) mg/L (n = 22), TF 水平变化为 (-39.46 ± 39.85) ng/L (n = 22), 结果显示 FIB 与 TF 治疗后的水平改变呈显著正相关 (r = 0.433, P < 0.05), 说明健脾化痰方可能通过降低 TF 实现降低 FIB 的目的。

2.7 凝血指标与炎症因子的相关性分析

将 2 组基线的 D-D、FIB 与炎症因子进行相关性分析, 发现 FIB 与 IL-1β 呈显著正相关 (r = 0.357, P = 0.013), 见表 6。

表 6 D-D、FIB 与 IL-1β 的相关性分析

凝血指标	凝血水平	IL-1β/(pg/mL) (n = 48)	r	P
D-D/(mg/L) (n = 50)	1.84 ± 3.00	12.60 ± 17.61	-0.005	0.973
FIB/(g/L) (n = 50)	3.48 ± 0.93		0.357	0.013

D-D: D-二聚体; FIB: 纤维蛋白原; IL-1β: 白细胞介素-1β。

表 7 2 组治疗后安全性指标比较

不良反应	组别	n	0	I 度	II 度	III 度	IV 度	发生率/%
白细胞减少	试验组	22	16	4	2	0	0	27.27
	对照组	24	16	4	4	0	0	33.33
血红蛋白减少	试验组	22	9	10	2	1	0	59.09
	对照组	24	6	10	8	0	0	75.00
血小板减少	试验组	22	19	2	1	0	0	13.64
	对照组	24	22	0	2	0	0	8.33
ALT/AST 升高	试验组	22	20	2	0	0	0	9.09
	对照组	24	22	0	2	0	0	8.33
肌酐升高	试验组	22	22	0	0	0	0	0
	对照组	24	23	1	0	0	0	4.17
恶心呕吐	试验组	22	15	7	0	0	0	31.82
	对照组	24	15	9	0	0	0	37.50
腹泻	试验组	22	19	3	0	0	0	15.79
	对照组	24	23	1	0	0	0	4.17

ALT: 谷氨酸-丙酮酸转氨酶; AST: 天门冬氨酸转氨酶。

存在抗凝禁忌的肿瘤患者, 应预防性抗凝治疗。然而, 考虑到抗凝药物的使用禁忌 (如胃黏膜、胃瘤体的出血风险高, 抗凝药物与部分胃癌化疗药物同时使用存在禁忌), 预防性抗凝常难以有效实行, 临床多于血栓出现后才干预。研究^[18]显示中医药既可改善高凝状态, 又不易引发不良事件,

2.8 试验组治疗后 FIB 与 IL-1β 水平变化的相关性分析

取试验组治疗后 FIB 与 IL-1β 指标的变化进行相关性分析, FIB 水平变化为 (-0.18 ± 0.76) mg/L (n = 13), IL-1β 水平变化为 (-9.45 ± 20.91) ng/L (n = 13), 结果显示 FIB 与 IL-1β 治疗后的水平改变呈正相关 (r = 0.555, P = 0.049)。

2.9 安全性

试验组与对照组治疗后白细胞减少 (P = 0.655)、血红蛋白减少 (P = 0.250)、血小板减少 (P = 0.564)、转氨酶比升高 (P = 0.927)、肌酐升高 (P = 0.333)、恶心呕吐 (P = 0.686)、腹泻 (P = 0.255) 等不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 7。

3 讨论

目前国内外肿瘤治疗指南^[17]均建议, 对于不

并具备多靶点、可长期服用等优势。

健脾化痰方为本院肿瘤科根据晚期胃癌患者脾胃气虚为本、痰毒互结为标的病机特点所拟定的经验方。前期研究^[19-23]显示, 健脾化痰方可改善患者的生活质量, 减轻化疗的毒副反应, 抑制胃癌细胞增殖、侵袭、转移并诱导凋亡。现代药理研

究^[24-25]证实,方中丹参、三七粉、三棱、莪术可通过抗血小板聚集、抑制血小板活化、干预凝血级联反应等途径发挥抗血栓作用,党参、黄芪、白术、茯苓、薏苡仁可通过抑制促血管生成因子的表达而下调 IL-4、IL-10、IL-13、TGF- β 等炎症因子分泌,抑制淋巴管和血管生成,调节肿瘤细胞炎症微环境^[26-28]。

本研究发现,健脾化痰方可以降低试验组患者的 D-D、FIB 水平,延长 TT 时间,直接改善患者的血液高凝状态;同时,还可降低 TF 水平,TF 可激活凝血因子,启动内、外源性凝血酶联,诱导血管内皮生长因子(VEGF)的表达^[29-30],是造成血液高凝状态的重要因子。健脾化痰方还可降低 IL-1 β 、TNF- α 的水平。IL-1 β 可诱导内皮细胞表面的黏附分子表达,介导单核细胞与血小板相互黏附,介导中性粒细胞向血管内皮细胞迁移、黏附,促进血栓形成,并可抑制蛋白 C 和组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)的分泌,抑制纤溶,促进高凝^[31-33]。TNF- α 可通过激活单核细胞表达 TF 启动凝血机制,活化血小板,抑制内皮细胞表达抗凝调节蛋白,促进凝血形成血栓^[34]。

本研究对凝血指标与 TF、凝血指标与炎症因子进行了相关性分析,结果显示,凝血指标 FIB 与 TF、IL-1 β 均呈显著正相关,其水平的下降亦呈正相关。分析原因为:① 健脾化痰方具备改善血液高凝状态和慢性炎症的能力,可同时影响 FIB、D-D、TT,降低炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 的表达,证实本方具有综合抗凝治疗的潜力;② 凝血指标中的 FIB 水平与 TF 水平呈显著正相关,经健脾化痰方治疗后,FIB 与 TF 水平下降亦呈正相关,提示 TF 所介导的促凝途径可能造成 FIB 的增加,而致血液高凝,而健脾化痰方可能通过降低 TF 的表达影响其所介导的促凝途径;③ 凝血指标中的 FIB 水平与炎症因子 IL-1 β 水平呈正相关,提示血液高凝状态与慢性炎症存在相关性,治疗后 FIB 与 IL-1 β 水平的下降呈正相关,提示健脾化痰方可能通过干预慢性炎症因子 IL-1 β 而改善血液高凝状态;④ FIB 与 TF、IL-1 β 均具有相关性,是诊断胃癌血液高凝状态和疗效评价的重要指标。

参考文献

[1] PALTA S, SAROA R, PALTA A. Overview of the coagulation system[J]. *Indian J Anaesth*, 2014, 58(5): 515 - 523.

[2] REPETTO O, DE RE V. Coagulation and fibrinolysis in gastric cancer[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1404(1): 27 - 48.

[3] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(1): 1 - 10.

[4] TORBICKI A, KONSTANTINIDES S, PERRIER A, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. *European Heart Journal*, 2008, 8(29): 2276 - 2315.

[5] GUO Q, JIN Z, YUAN Y, *et al.* New mechanisms of tumor-associated macrophages on promoting tumor progression; recent research advances and potential targets for tumor immunotherapy[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 9720912.

[6] YAMASHITA A, ZHAO Y, ZHAO S J, *et al.* Arterial (18) F-fluorodeoxyglucose uptake reflects balloon catheter-induced Thrombus formation and tissue factor expression via nuclear factor- κ B in rabbit atherosclerotic lesions[J]. *Circ J*, 2013, 77(10): 2626 - 2635.

[7] BORST O, MÜNZER P, SCHMID E, *et al.* 1, 25(OH)₂ vitamin D₃-dependent inhibition of platelet Ca²⁺ signaling and Thrombus formation in klotho-deficient mice[J]. *FASEB J*, 2014, 28(5): 2108 - 2119.

[8] CATTANEO M. The platelet P2 receptors in inflammation[J]. *Hamostasologie*, 2015, 35(3): 262 - 266.

[9] SARTORI M T, DELLA PUPPA A, BALLIN A, *et al.* Circulating microparticles of glial origin and tissue factor bearing in high-grade glioma: a potential prothrombotic role[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(2): 378 - 385.

[10] KHORANA A A, AHRENDT S A, RYAN C K, *et al.* Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(10): 2870 - 2875.

[11] 卓正平. 益气健脾活血汤联合化疗对中晚期胃癌患者治疗效果和卡氏评分的影响[J]. *基层医学论坛*, 2017, 21(2): 212 - 213.

[12] 步许海. 联用化疗与益气健脾活血汤对中晚期胃癌患者进行治疗的效果观察[J]. *当代医药论丛*, 2016, 14(5): 16 - 17.

[13] 余美剑. 益气健脾活血汤联合化疗方案对中晚期胃癌患者的效果分析[J]. *光明中医*, 2016, 31(24): 3646 - 3647.

[14] 张奕. 益气健脾活血汤联合化疗方案对中晚期胃癌患者的临床观察[J]. *湖北中医药大学学报*, 2014, 16(6): 67 - 69.

[15] 中华人民共和国卫生部. 胃癌诊断标准 WS316-2010[S]. 北京: 中国标准出版社, 2010: 1 - 10.

[16] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, *et al.* AJCC cancer staging manual[M]. 8th ed. Chigaco: Springer, 2017: 11 - 31.

[17] 马军, 吴一龙, 秦叔逵, 等. 中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南(2015 版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(11): 907 - 920.

[18] 田虎, 田思胜. 恶性肿瘤血液高凝状态的中医药治疗[J]. *中医杂志*, 2019, 60(7): 572 - 575.

- 略[J]. 中国实用护理杂志, 2019, 35(33): 2598-2601.
- [5] 靳雪莹. 针刺配合中药湿敷治疗颜面再发性皮炎的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [6] GORSKI L A. The 2016 infusion therapy standards of practice[J]. Home Healthc, 2017, 35(1): 10-18.
- [7] 郗玉玲, 李振云, 邓智建. 基于文献的康莱特注射液不良反应报告分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(3): 128-132.
- [8] 孙茂, 付希婧, 高鹏, 等. 康莱特注射液有效性、安全性及经济性评价研究[J]. 中国药物评价, 2013, 30(5): 313-320.
- [9] LI J, LI H Z, ZHU G H, *et al.* Efficacy and safety of Kanglaite injection combined with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis of 32 RCTs[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(4): 1518-1535.
- [10] CHEN X, QI S, LI Z, *et al.* Shenqi fuzheng injection (SFI) enhances IFN- α inhibitory effect on hepatocellular carcinoma cells by reducing VEGF expression: validation by gene silencing technique[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 8084109.
- [11] 朱妹, 黎贵湘, 兰霞. 高渗性药物致静脉炎的防治进展[J]. 护理与康复, 2012, 11(2): 135-137.
- [12] 李佳瞳, 李国信. 中医药治疗血栓性浅静脉炎进展[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(9): 182-182, 封3.
- [13] 付常庚, 樊炜静, 陈泽吉, 等. 中医外治法在血栓性浅静脉炎防治中的应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(35): 3977-3981.
- [14] 高杰, 张婷, 付晨菲, 等. 血栓性浅静脉炎中西医结合治疗概述[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(12): 3089-3092.
- [15] 代琪, 胡宇, 雷蕾, 等. 黄柏炮制品的考证、化学成分和药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(10): 205-208.
- [16] 瞿城. 丹参-红花药对配伍效应与物质基础研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [17] 曹玉洁. 大黄-甘草药对组方配伍效应与物质基础研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [18] 吉庆, 马宇衡, 张焯. 白芷的化学成分及药理作用研究进展[J]. 食品与药品, 2020, 22(6): 后插5-后插5, 后插10.
- [19] 邓桃妹, 彭灿, 彭代银, 等. 甘草化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的探讨[J]. 中国中药杂志, 2021, 03(23): 1-22.
- [20] 王华, 李德明, 范义凤. 山萘蓉碱凝胶防治输注康莱特所致静脉炎的临床研究[J]. 中国实用护理杂志, 2010, 26(20): 9-11.
- [21] 王冬旭, 全吉钟, 冯燕, 等. 参芪扶正注射液联合醋酸甲地孕酮改善晚期肺癌患者生存质量疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2013(S3): 224-225.

(本文编辑: 周冬梅)

(上接第 101 面)

- [19] 史茜. 健脾化痰解毒方联合 FOLFOX 方案治疗晚期胃癌的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [20] 陶肖馨. 健脾化痰方联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [21] 王瑞平, 徐佳丽, 薛刚, 等. 健脾化痰方对胃癌细胞 SGC-7901 凋亡相关基因表达的影响[J]. 四川中医, 2014, 32(1): 73-76.
- [22] 滕钰浩, 唐晓龙, 凌博凡, 等. 健脾化痰方对胃癌 MGC-803 细胞侵袭转移相关基因表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1866-1868.
- [23] 滕钰浩, 凌博凡, 朱云涛, 等. 健脾化痰方对裸鼠 RECK、STAT3 等侵袭转移相关基因的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2622-2624.
- [24] 霍苏, 崔鹤蓉, 田学浩, 等. 丹参抑制血小板聚集成分的构效关系及协同作用[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(1): 95-100.
- [25] 周曙光, 韦洁, 廖欣, 等. 基于网络药理学探讨莪术抗血栓作用机制[J]. 中成药, 2020, 42(4): 1062-1065.
- [26] 宋卓. 扶正解毒方对荷瘤小鼠肺瘤相关巨噬细胞介导下血管重塑的调控研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
- [27] 贾程辉. 扶正解毒方对移植性前胃癌小鼠术后复发模型肿瘤相关巨噬细胞的调控作用研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [28] 黎金华, 田菲, 邱崇笙, 等. 扶正散结方调控 Lewis 肺癌小鼠 TAMs 免疫重塑作用的相关研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1161-1165.
- [29] HISADA Y, MACKMAN N. Tissue factor and cancer: regulation, tumor growth, and metastasis[J]. Semin Thromb Hemostasis, 2019, 45(4): 385-395.
- [30] 刘浩. 结直肠癌中 TF 与 VEGF 的表达及相关性研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2009.
- [31] 王学兰, 王红阳. 肺血栓栓塞患者血清中 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、ET-1 的表达及临床意义[J]. 河北联合大学学报: 医学版, 2014, 16(2): 154-156.
- [32] 李兴国. Racl、NF- κ B、IL-1 β 在 DVT 形成中表达变化的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2012.
- [33] OLIVEIRA S H, CANETTI C, RIBEIRO R A, *et al.* Neutrophil migration induced by IL-1beta depends upon LTB4 released by macrophages and upon TNF-alpha and IL-1beta released by mast cells[J]. Inflammation, 2008, 31(1): 36-46.
- [34] SHIRINSKY I, POLOVNIKOVA O, KALINOVSKAYA N, *et al.* The effects of fenofibrate on inflammation and cardiovascular markers in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(12): 3045-3048.

(本文编辑: 梁琥)