

艾迪注射液治疗 15 例高凝状态结直肠癌的临床观察

王彬彬, 张晓兰, 陈培丰(浙江中医药大学附属第一医院, 杭州 310006)

摘要:目的 观察艾迪注射液对血浆 D-二聚体的干预作用, 探讨其对结直肠癌患者高凝状态的影响。方法 筛选 30 例 D-二聚体异常升高的具有复发高危因素 Dukes'B 期以上的结直肠癌患者, 随机分为对照组与治疗组, 每组 15 例, 均采用标准 FOLFOX 或 XELOX 方案化疗, 治疗组联合使用艾迪注射液, 在疗程前后用免疫比浊法测定血浆 D-二聚体值。结果 对照组 D-二聚体升高 10 例, 降低 5 例, 均值在治疗前后统计学无差异; 治疗组 D-二聚体升高 3 例, 降低 12 例, 均值在治疗前后差异有统计学意义($P<0.01$), 并且 2 组 D-二聚体降低率的差异具有统计学意义($P<0.05$), 二者治疗前后 D-二聚体的净效应之间差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 艾迪注射液可降低高凝状态结直肠癌患者的 D-二聚体水平, 化疗对结直肠癌患者的 D-二聚体水平无显著影响。

关键词: D-二聚体; 结直肠癌; 艾迪注射液; 高凝状态

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)04-0475-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.023

Clinical Observation on 15 Colorectal Cancer Patients in Blood Hypercoagulable State Treated with Aidi Injection

WANG Binbin, ZHANG Xiaolan, CHEN Peifeng(The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the intervention effect of Aidi injection on blood hypercoagulable state of 15 patients with advanced colorectal cancer by means of testing plasma D-dimer's levels. **METHODS** Thirty cases with colorectal cancer with abnormal D-dimer values were randomly divided into control group and treatment group, 15 cases in each group, and treated with chemotherapy or Aidi injection combining chemotherapy separately. Their plasma D-dimer concentrations were measured by immunoturbidimetric assay before and after treatment. **RESULTS** D-dimer concentrations of 10 cases in control group rose, the others reduced. No significant difference was found before and after treatment. D-dimer concentrations of 3 cases in treatment group rose, the others reduced. A significant difference of mean was found before and after treatment($P<0.01$). The rate of decline and the deviation values of D-dimer were statistically significant difference between two groups($P<0.05$ and $P<0.01$). **CONCLUSION** Aidi injection can ameliorate D-dimer concentrations of large intestine patients in blood hypercoagulable state. Chemotherapy does not influence the plasma D-dimer concentrations of patients with colorectal cancer.

KEY WORDS: D-dimer; colorectal cancer; Aidi injection; blood hypercoagulable state

深静脉血栓在肿瘤患者中发生率约为 10%~15%, 由于深静脉血栓常直接威胁肿瘤患者的生命, 因此预测和处理深静脉血栓意义重大^[1]。文献表明肿瘤在发生发展转移过程中都存在着凝血系统的激活过程, 血浆 D-二聚体水平作为内源性纤溶标志物, 在肺癌、前列腺癌、大肠癌等多种实体恶性肿瘤患者中明显升高, 提示患者处于高凝状态, 与血栓形成、肿瘤的浸润深度及预后等关系密切。因其具有较高的敏感性与特异性, 目前被认为是唯一反映凝血和纤溶状态的理想指

标, 且由于检测简便, 价廉, 在临床上应用广泛^[2-3]。如何预防和处理高凝状态值得高度重视, 但西药的抗凝剂适应症狭窄, 安全性难以把握, 而中药具有用药治法多样, 相对安全的优势。目前临床研究多直接检测处理前后 D-二聚体的变化, 较少事先筛选出 D-二聚体水平异常升高可能已经处于高凝状态的患者进行针对性的研究, 本试验通过 D-二聚体检测筛, 选出处于高凝状态的大肠癌患者, 再研究中药针剂艾迪注射液对此类患者 D-二聚体的影响, 观察艾迪注射液干预结直肠癌高

凝状态的疗效,并探讨其作用机制。

1 对象和方法

1.1 病例选择及一般资料

收集 2009 年 1 月 30 日—2012 年 4 月 30 日肿瘤内科 30 例结直肠癌病例。男性 16 例,女性 14 例,年龄 36~70 岁。随机分为 2 组。纳入、排除标准:①参照 2008 年《结肠癌临床实践指南(中国版)》,病理确诊为结肠腺癌,分期为具有高危因素 Dukes'B 期以上者;②D-二聚体 $>500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (正常值 $0\sim 500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$);③体能状态评分(performance status, PS) <2 ,血常规、肝肾功能正常;④预计生存期 >3 月;⑤严重创伤、感染,外科大手术时间间隔 <4 周,具有明确临床体征的心脑血管疾病、糖尿病、高脂血症、肝肾非恶性肿瘤性疾病,长期应用抗凝药物的患者不予纳入。对照组及治疗组平均年龄分别为 (62.7 ± 12.9) 岁和 (60.0 ± 10.6) 岁,均为男性 8 例,女性 7 例。2 组性别、年龄经检验差异无统计学意义。

1.2 方法

参照 2008 年《结肠癌临床实践指南(中国版)》,对照组单纯给予标准 FOLFOX 或 XELOX 方案化疗,治疗组则予 FOLFOX 或 XELOX 方案联合艾迪注射液治疗。艾迪注射液(贵州益佰制药股份有限公司)使用方法:艾迪注射液 60 mL 加入 5%葡萄糖注射液 500 mL,每日 1 次静滴,滴注时间 2~3 h,用药 14 d 为一个疗程。用药前与结束后采用免疫比浊法检测 D-二聚体水平,检验仪器为 Sysmex CA-7000 自动凝血分析仪(日本 Sysmex 公司)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,2 组样本率比较采用 Fisher's 精确检验法,2 组计量资料比较使用 t 检验,均值用 $\bar{x}\pm s$ 表示。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后 D-二聚体净效应比较

艾迪注射液治疗一疗程前后 D-二聚体检测结果显示,对照组治疗前后 D-二聚体均值差异无统计学意义,治疗组治疗前后差异有统计学意义($P=0.000\ 498$);患者处理前后 D-二聚体的净效应,2 组间比较差异有统计学意义($P=0.002$)。结果见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后 D-二聚体净效应比较($n=15, \bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of Deviation Values of pre-, post-D-Dimer between two groups($n=15, \bar{x}\pm s$)

组别	治疗前/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	治疗后/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	治疗前-治疗后/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
治疗组	1 223.47 $\pm$ 882.52	832.00 $\pm$ 717.70 ¹⁾	391.47 $\pm$ 336.12 ²⁾
对照组	840.67 $\pm$ 402.36	985.93 $\pm$ 813.37	-145.27 $\pm$ 501.69

注:与治疗前比较, ¹⁾ $P=0.000\ 498$;与对照组比较, ²⁾ $P=0.002$

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P=0.000\ 498$; compared with control group, ²⁾ $P=0.002$

2.2 2 组患者治疗前后 D-二聚体变化情况比较

艾迪注射液治疗一疗程前后 D-二聚体检测结果显示,对照组与治疗组比较, D-二聚体降低率差异具有统计学意义($P=0.025$),结果见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后 D-二聚体变化情况比较($n=15$)

Tab 2 Comparison of change of pre-, post- D-dimer between two groups($n=15$)

组别	升高/例	降低/例	降低率/%
治疗组	10	5	33.3 ¹⁾
对照组	3	12	80.0

注:与对照组比较, ¹⁾ $P=0.025$

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P=0.025$

3 讨论

恶性肿瘤患者的高凝状态已经成为现代医学研究的热点,很多肿瘤患者尤其是中晚期肿瘤患者凝血功能表现异常,处于高凝状态。肿瘤本身及治疗过程中多个因素,如手术、放疗等均可能导致血管内皮细胞受损、黏附因子增多,最终形成高凝状态,进而可能发展为深静脉血栓、肺动脉栓塞,致死风险极高,预后极差,因此对肿瘤患者高凝状态的防治研究近年已经引起国内外学者的广泛重视^[4]。如在 2009 年 ESMO 大会上 CONKO 004 试验报告显示,应用低分子肝素可预防晚期胰腺癌患者有症状的静脉血栓栓塞(VTE)的发生,可改善晚期胰腺癌的预后^[5]。

高凝状态时可能没有较大血栓栓子形成,但血管内不间断地有微血栓形成,附着于血管壁,而影像学难以检出,但在高凝状态中会引发继发性纤溶亢进,从而导致 D-二聚体水平升高。D-二聚体是纤维蛋白经活化因子交联,再在纤溶酶作用下裂解所产生的一种特异性降解产物,其临床诊断意义已经得到普遍认同,被视为体内高凝状态和纤溶亢进的特异分子标志物之一。它在血浆内浓度的增高,表明体内有凝血酶生成及继发性

纤溶活性的增强。D-二聚体作为血液凝结状态和纤溶亢进指标的特点之一，是具有非常强的特异性，其水平的增高反映继发性纤溶活性增强；特点之二是具有良好的敏感性与精确性；特点之三是检测简便低廉。由于具备以上多个特点，D-二聚体在临床上常被选为监测和评价多种疾病凝血和纤溶状况的理想指标^[6-9]。

祖国传统医学自古以来都认为肿瘤的发生与气血津液运行障碍有关，尤其是跟瘀血有关，宋代《圣济总录·癰瘤门》中提到“瘤之为义，留滞不去也。气血流行不失其常，则形体和平，无或余赘。及郁结壅塞，病所由生”；高秉均著《疡科心得集》写到“癌瘤者，非阴阳正气所结肿，乃五脏瘀血，浊气痰滞而成”；而现代中医对肿瘤高凝状态的认识亦多从“血瘀”论治，已有文献表明 D-二聚体等凝血指标与血瘀证之间的关系密切^[10]，而且已用来评估中药对高凝状态的影响作用，由此可见，瘀血在肿瘤的发病过程中具有重要意义，活血化瘀、益气活血、活血通络等是肿瘤治疗中的主要治法之一。艾迪注射液采用斑蝥、人参、黄芪及刺五加为主要成分提取而成，具有活血消瘀散结的功效，是大肠癌的临床常用中药针剂。斑蝥属破血化瘀类中药，能破血逐瘀消癥，攻毒散结，《本草纲目》指出其能“治疔瘕，解行毒”；大肠癌患者到晚期或经手术、放化疗后，常伴正气亏虚，气为血帅，虚则致瘀，而人参、黄芪、刺五加则有明显的补益正气的作用，气行则血行，而且正应张元素“养正积自消”的观点，因此艾迪注射液的消瘀散结具有明确的中医理论基础。临床上血液高凝状态多见于老年人，基础疾病多，常有多种药物同服，因此西药抗凝治疗在肿瘤患者中的应用尚存在诸多问题，包括抗凝剂类型和剂量的最优化选择、抗凝治疗的不良反应及药物间的相互作用等，仍有待进一步观察研究。而祖国医学中活血化瘀药物众多，治法灵活，不良反应大多易于控制，临床应用前景宽广，值得进一步深入探讨^[11]。

综上所述，大肠癌等恶性肿瘤存在高凝状态的风险，密切监测 D-二聚体对于临床上及早防治

具有一定意义。本研究结果显示，艾迪注射液可降低大肠癌患者的高凝风险，观察结果显示大肠癌患者 D-二聚体水平未受化疗影响，这与部分文献的结论一致，由于本试验仅筛选 D-二聚体异常升高，可能处于高凝状态的大肠癌患者进行研究，结论更具代表性，但样本收集就较为困难，下一步将纳入肺癌、肝癌扩大样本量进行临床观察。

REFERENCES

- [1] LEE A Y. Thrombosis and cancer: the role of screening for occult cancer and recognizing the underlying biological mechanisms mechanisms [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2006: 438-443.
- [2] ZHANG Y, YANG N R, WANG F, et al. The value of observe the blood coagulating function and D-dimer in late malignant tumor patients [J]. Pract J Cancer(实用癌症杂志), 2012, 27(2): 165-167.
- [3] AY C, VORMITTAG R, DUNKLER D. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the vienna cancer and thrombosis study [J]. Clin Oncol, 2009, 27(25): 4124-4129.
- [4] KHOSA F, OTERO H J, PREVEDELLO L M, et al. Imaging presentation of venous thrombosis in patients with cancer [J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 194(4): 1099-1108.
- [5] RIESS H, PELZER U, HILBIG A, et al. Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: a prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy [J]. BMC Cancer, 2008(8): 361.
- [6] ZHANG B J, ZHANG Y K, LE H B, et al. Effects of ulinastatin and tranexamic acid on D-dimer production during cardiopulmonary bypass [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2004, 21(5): 420-421.
- [7] Bi C Q, WEN J M, JIANG K W, et al. Chinese drugs for supplementing Qi and activating blood circulation in preventing deep venous thrombosis after big operations in orthopaedics and traumatology [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2009, 34(5): 625-627.
- [8] LI X C, LIU D Y, WU Z G. Effect of pravastatin on plasma D-dimer and in treating hyperlipidemia [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2001, 20(5): 358-360.
- [9] XUE L, BAI Y J. Progress of EGFR Mutation and EGFR-targeted Therapy [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(4): 311-314.
- [10] FU Q, ZHANG C X, YANG G W, et al. Clinical analysis on the clotting indices of malignant tumor patients and the correlation between these indices and blood stasis syndromes [J]. J Tradit Chin Med(中医杂志), 2011, 52(23): 2024-2026.
- [11] DING H S, CHEN F J, SHEN Z. TCM research situation of blood hypercoagulable state [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2011, 29(12): 2746-2747.

收稿日期: 2013-06-16