

· 针灸经络 ·

针刺治疗恶性肿瘤高凝状态临床研究

冷玉玲¹, 曾永蕾¹, 吴 勇¹, 奚玉红², 周先阳², 夏克春², 徐 珩², 郝婉蓉²

(1. 安徽中医药大学第二附属医院肿瘤科, 安徽 合肥 230061;

2. 安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230012)

[摘要]目的 观察针刺治疗对恶性肿瘤患者高凝状态及血瘀证的疗效。方法 将60例恶性肿瘤高凝状态患者按随机数字表法分为对照组和实验组, 每组30例, 两组均予常规基础治疗, 实验组加予针刺治疗, 对照组加予低分子肝素4 100 U皮下注射治疗。观察两组患者治疗前后活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、血小板(platelet, PLT)水平, 以及血瘀证疗效及出血性不良反应。结果 两组治疗后APTT、PT较治疗前明显延长, FIB、PLT、D-D较治疗前明显降低, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 两组各检测指标差值比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者血瘀证疗效分布比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。实验组出血性不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 针刺治疗可以防治恶性肿瘤患者高凝状态, 改善患者中医血瘀证候, 且无不良反应。

[关键词]恶性肿瘤; 高凝状态; 针刺; 低分子肝素钙

[中图分类号]R73 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2018.02.015

目前, 恶性肿瘤发生率逐渐增高, 具有较高的病死率, 并伴随众多并发症, 高凝状态为其中之一。其原因可能与患者的凝血和纤溶机制异常有关, 再加上放射、化学治疗的不良反应, 促进肿瘤患者高凝状态发生。有数据显示, 约50%以上恶性肿瘤患者只显示凝血功能异常, 无任何临床症状及体征^[1]。高凝状态易促进血栓形成, 引发栓塞性疾病, 如心肌梗死、脑梗死、深静脉血栓栓塞, 严重影响患者生存质量, 威胁患者生命, 增加病死率。另有研究发现, 高凝状态还参与肿瘤细胞的浸润与转移^[2]。因此, 改善高凝状态, 预防血栓栓塞性疾病, 是减少恶性肿瘤并发症、提高生活质量、抑制肿瘤细胞转移的重要手段。有研究表明, 针灸能够降低血液黏度, 缩短红细胞电泳时间, 对机体凝血系统有较好的保护作用^[3-4]。因此, 本研究以临床恶性肿瘤患者为研究对象, 探讨针刺治疗恶性肿瘤高凝状态的临床意义。

1 临床资料

1.1 诊断标准 经过组织病理学或(和)细胞学诊断, 或者影像学结合特异性肿瘤标记物诊断为恶性肿瘤的住院患者, 参照国际抗癌联盟的肿瘤诊断标准。高凝状态诊断标准: ①活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)较

正常值缩短3 s; ②凝血酶原时间(prothrombin time, PT)较正常值缩短3 s; ③纤维蛋白原(fibrinogen, FIB) $FIB > 4 \text{ g/L}$; ④D-二聚体(D-Dimer, D-D) $> 200 \mu\text{g/L}$; ⑤血小板(platelet, PLT) $> 300 \times 10^9/\text{L}$ 。以上指标有3项或3项以上异常者, 即为高凝状态。血瘀证诊断标准参照2002年《中药新药临床研究指导原则》^[5]。主症: ①刺痛、痛有定处、拒按; ②脉络瘀血; ③皮下瘀斑; ④癥积; ⑤舌质紫暗或有瘀斑、瘀点; ⑥脉涩、无脉或沉弦。次症: ①肌肤甲错; ②肢体麻木或偏瘫; ③癩癩狂躁; ④善忘。以上主症2项, 或主症1项、次症2项, 即可诊断为血瘀证。

1.2 纳入标准 ①符合恶性肿瘤的诊断标准, 有病理学或细胞学等诊断明确的肿瘤患者; ②符合高凝状态诊断标准或(和)血瘀证诊断标准; ③体力状况良好, KPS评分 > 60 分; ④无严重的心、脑、肝、肾等严重疾病; ⑤年龄18~75岁, 性别不限; ⑥预先估计生存期 > 3 个月; ⑦入院前2周内未应用阿司匹林、肝素、活血化瘀中药及针灸治疗; ⑧所有入组患者均签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①不符合上述纳入标准者; ②有出血倾向者或有内脏出血者; ③存在原发凝血异常疾病和需输血患者; ④正在应用抗凝剂(肝素、华法林等); ⑤存在精神障碍等因素导致不能配合客观表述症状者; ⑥3个月内死亡或自行退出者。

1.4 一般资料 选取2015年4月至2017年2月安徽中医药大学第二附属医院肿瘤科收治的符合纳

基金项目: 安徽中医药大学青年基金项目(2015qn039)

作者简介: 冷玉玲(1981-), 女, 主治医师

通信作者: 曾永蕾, zengylei@sina.com

入标准的恶性肿瘤患者 60 例,按随机数字表法分为实验组和对照组,每组 30 例。实验组男 17 例,女 13 例;平均年龄(56.06±11.05)岁;肺癌 11 例,乳腺癌 6 例,消化道肿瘤 13 例;肿瘤分期:Ⅲ期 10 例,Ⅳ期 12 例,Ⅰ期和Ⅱ期共 8 例。对照组男 19 例,女 11 例;平均年龄(59.83±8.69)岁;肺癌 13 例,乳腺癌 5 例,消化道肿瘤 12 例;肿瘤分期:Ⅲ期 11 例,Ⅳ期 15 例,Ⅰ期和Ⅱ期共 4 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义(性别: $\chi^2=0.278,P=0.798$;年龄: $t=1.467,P=0.147$;肿瘤类型: $\chi^2=0.298,P=0.862$;肿瘤分期: $\chi^2=1.714,P=0.424$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法 两组在常规治疗(除外抗凝治疗的阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素钙及活血化瘀中成药)基础上,实验组予以针刺(苏州华佗医疗器械有限公司)治疗,选取曲池、天枢、足三里、膈俞、委中、地机、三阴交为主要穴位,针刺手法为提插捻转平补

平泻法,各穴进针得气后留针 30 min,期间行针 1 次。对照组予低分子肝素钙(河北常山生化制药股份有限公司)治疗,4 100 U(1 mL)皮下注射。两组患者均每天治疗 1 次,14 d 为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程,期间休息 1 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 两组患者凝血指标检测 两组患者均在治疗前 1 d 及疗程结束后 1 d 两个时段,分别抽取清晨空腹时肘正中静脉血 3 mL,立即送检,完成 PT、APTT、FIB、D-D、PLT 的检测。

2.2.2 两组患者血瘀证疗效比较 观察并记录两组患者治疗前后血瘀证候变化,主要包括:疼痛程度、脉络瘀血(如口唇、齿龈、爪甲紫暗或腹部青筋外露)、皮下瘀斑、肌肤甲错、舌苔脉象;每项证候分为无、轻、中、重 4 个等级,分别以 0、1、2、3 代表各等级分值。计分及疗效评定参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中的有关标准。见表 1。

表 1 血瘀证评分量表

症状	无	轻度	中度	重度
刺痛、痛有定处,拒按	无	偶尔发作,半小时内可自行缓解	每天疼痛时间少于 3 h,按之痛甚,服一般药物可缓解	持续疼痛,难忍、拒按,需服止痛药缓解
脉络瘀血	无	1 个部位少量瘀血	2 个以上部位脉络瘀血	3 个以上部位或肢断末梢严重脉络瘀血
肌肤甲错	无	手足皮肤粗糙,不起鳞屑	手足皮肤粗糙,起鳞屑	全身多处皮肤粗糙,鳞屑脱落
皮肤瘀斑	无	全身 2 处以下瘀斑,因碰撞而起	全身 3 处以上瘀斑	全身 3 处以上或肢端末梢严重脉络瘀血
出血	无	少量出血	中量出血	多个部位或重创出血
舌质紫暗,舌体瘀斑、瘀点	无	舌质红、有瘀点	舌质暗,有瘀斑、瘀点	舌青紫,或舌下静脉曲张
脉涩或无脉	无	脉涩	细脉	无脉,细涩或结代
痛经,月经色黑有血块、闭经	无	偶有痛经,月经色黑	时有痛经,色黑有块	行经腹痛,色黑血块多,闭经
肢体麻木或偏瘫	无	偶有麻木,可自行缓解	自觉肢体麻木,不能缓解	肢体麻木,偏瘫或双侧偏瘫
痴狂躁	无	偶有发作,可自行平息	时有发作,劝慰可止	经常发作,须强行制止及服药治疗
善忘	无	偶有健忘	近事遗忘	远事遗忘

疗效评价标准:显效,疼痛程度、脉络瘀血(如口唇、齿龈、爪甲紫暗或腹部青筋外露)、皮下瘀斑、肌肤甲错、舌苔脉象明显改善,证候积分减少率≥70%;有效,疼痛程度、脉络瘀血、皮下瘀斑、肌肤甲错、舌苔脉象均有好转,证候积分减少率≥30%,且<70%;无效:疼痛程度、脉络瘀血、皮下瘀斑、肌肤甲错、舌苔脉象均无改善甚至加重,证候积分减少率不足 30%。证候积分减少率=[(治疗前积分-治疗后积分)÷治疗前积分]×100%。

2.2.3 两组不良反应比较 观察治疗期间出现牙

龈出血、黑便、皮肤黏膜瘀点及瘀斑、皮肤硬肿等临床出血相关性不良反应情况。

2.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据。连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x}\pm s$)”进行统计学描述。当数据呈正态分布时,同组治疗前后凝血指标均数比较采用配对 t 检验,两组间凝血指标均数比较采用两个独立样本 t 检验;当数据呈偏态分布时,同组治疗前后凝血指标分布比较采用秩和检验(Wilcoxon 符号秩和检验),两组间凝血指标分布比较,以及两组血瘀证疗效分布比较,采用秩和

检验(Mann-Whitney U 检验),两组不良反应发生率比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后凝血指标比较 治疗前两组患者 APTT、PT、D-D、FIB、PLT 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组治

疗后 APTT、PT 较治疗前明显延长,FIB、PLT、D-D 较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。表明两组治疗方法对恶性肿瘤患者的高凝状态及 PLT 计数均有改善作用。但两组间检测指标差值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),表明针刺治疗与低分子肝素钙治疗高凝状态的疗效相当。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后凝血指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PT/s			APTT/s			FIB/(g/L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	11.04±1.26	12.39±1.24*	1.34±1.25	27.94±5.67	34.20±6.04*	6.26±5.28	3.23±0.93	2.44±0.77*	0.79±0.91
实验	30	10.96±0.74	12.08±1.09*	1.12±1.28	27.95±2.88	33.02±5.98*	5.06±4.28	3.28±0.78	2.57±0.83*	0.71±1.05

组别	n	D-D/(mg/L)			PLT/(10^9 /L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	1.68±0.85	1.06±0.73*	0.62±0.44	317.9±92.0	226.1±60.3*	91.8±66.17
实验	30	1.56±0.72	1.05±0.65*	0.51±0.86	302.0±88.5	205.6±69.0*	96.5±81.28

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

3.2 两组患者血瘀证疗效比较 两组患者血瘀证疗效的分布比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),结合平均秩次可以认为实验组疗效优于对照组。见表 3。

表 3 两组患者血瘀证疗效比较

组别	n	显效/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z 值	P 值
对照	30	1	8	21	38.65	-3.957	0.000
实验	30	7	17	6	22.35		

3.3 两组不良反应比较 实验组和对照组分别发生出血性不良反应 0 例和 6 例。实验组出血性不良反应发生率显著低于对照组($\chi^2=6.667,P=0.024$)。说明针刺治疗安全可靠。

4 讨论

近年来,随着恶性肿瘤的高发率和高病死率,越来越被患者及临床医师所重视,与之相关的血栓事件也同样被国内外医师发现及研究。TROUS-SEAU 首次报道说明恶性肿瘤患者并发静脉血栓^[6]。临床上,多数恶性肿瘤患者的血液呈现浓、黏、聚、滞的高黏状态,使得血流动力学发生异常^[7],主要表现在血液黏度、凝血时间、FIB、PLT、血沉等异常^[8-9]。当上述指标出现 3 项或 3 项以上异常时,表明患者血液处于高凝状态,容易发生栓塞性疾病。因此,积极有效进行干预,改善肿瘤患者高凝状态,是防治血栓栓塞性疾病发生的关键,也是减少血栓栓塞性并发症,提高肿瘤患者生活质量的重要方法。

中医学理论认为,高凝状态属“血瘀证”范畴,属本虚标实,正气不足为本,正气不足是肿瘤发病机制的基础,也贯穿在整个肿瘤的发生、发展和治疗过

程。外感六淫、气机失调、饮食不节、外伤、年久病等为标,两方面共同导致血行不畅,血瘀内停,发为血瘀证。再加上患者接受放射、化学治疗等现代抗肿瘤治疗方法,加重耗伤机体正气,损伤脾胃,脾胃运化失常,则气血生化乏源,引发气血亏虚;气血亏虚又无力推动血行,导致血行不畅,促进血瘀形成。临床上患者有面黯消瘦,不思饮食,易感疲乏,肌肤甲错,舌质暗紫或有瘀斑,脉细涩或结代表现。

有实验证明,针刺治疗可以改善心、脑、运动系统等等的血液循环,调节血液流速,降低血液的黏稠度,改善细胞缺氧和缺血的状况^[10-11]。《灵枢·九针十二原》记载:“凡用针者,虚则实之,满则泄之,宛陈则除之。”则以理气活血、祛瘀生新为治疗原则,选取手、足阳明经配合太阴经等腧穴。主穴:曲池、天枢、足三里、膈俞、委中、地机、三阴交;配穴加减,如气虚者加气海、血海,气滞者加合谷、太冲、行间,血虚者加脾俞、胃俞、太白,阴寒内盛者加关元、肾俞。针刺以上穴位可以疏通经络气血,从而调血、理血、行血,起到活血化瘀之功,并能够提高人体正气,起到理气活血、祛瘀生新的作用。

虽然针刺治疗对恶性肿瘤患者高凝状态有一定疗效,但其作用机制还不清楚,尚需要进一步研究。今后应开展相应的动物实验研究,并结合大样本、多中心、足疗程临床实验,探讨针刺治疗对恶性肿瘤患者血液流变性和血栓弹力图的影响,对其改善高凝状态的作用机制进行深层次研究。

参考文献:

[1] RICKLES F R,EDWARDS R L. Activation of blood coagulation in cancer:Trousseau's syndrome revisited[J].

Blood,1983,62(1):14.

[2] RYBICKI F J,PREVEDELLO L M,DI SALVO D N,et al. Imaging presentation of venous thrombosis in patients with cancer[J]. AJR Am J Roentgenol,2010,194(4):1099.

[3] 尚明华,孙亦农. 针灸对CTX化疗大鼠PT、APTT的影响[J]. 南京中医药大学学报,1998,14(2):97-98.

[4] 刘宏伟,冯晓东,庞波. 针灸对小白鼠移植瘤活血化瘀作用实验研究[J]. 中国针灸,1997,17(11):659-662.

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:383-385.

[6] CARRIER M,LEGAL G,WELLS P S,et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism [J]. Annals of Internal Medicine, 2008,149(5):323.

[7] 黄敏,谭平. 老年恶性肿瘤血液流变性及血小板的变化[J]. 微循环学杂志,2006,16(3):51-52.

[8] 汤依群,钱明珍,陈建文,等. 恶性肿瘤患者血流变学的检测及分析[J]. 淮海医学,2001,19(2):139-140.

[9] 田斌,田忠. 正常人与肿瘤患者血液流变学微循环数字成像半定量分析比较[J]. 中国现代普通外科进展, 2006,9(6):375-376.

[10] 孙艳梅,卜凤月,关红雨,等. 灸疗法治疗寒凝血瘀型胸痹心痛的临床研究[J]. 内蒙古中医药,2016,35(10): 65-66.

[11] 王赞芝. 温针灸对缺血性中风患者血液流变学的影响和疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2014,33(4):309-311.

(收稿日期:2017-04-27;编辑:曹健)

Clinical Effect of Acupuncture in Treatment of Hypercoagulability in Patients with Malignant Tumor

LENG Yu-ling¹, ZENG Yong-lei¹, WU Yong¹, XI Yu-hong², ZHOU Xian-yang², XIA Ke-chun², XU Hang², HAO Wan-rong²

(1. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230061, China; 2. Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230012, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of acupuncture in the treatment of hypercoagulability and blood stasis syndrome in patients with malignant tumor. **Methods** A total of 60 patients with malignant tumor and hypercoagulability were divided into control group and experimental group using a random number table, with 30 patients in each group. Both groups were given routine basic treatment; the patients in the experimental group were given acupuncture, and those in the control group were given subcutaneously injected low-molecular-weight heparin 4 100 U. The two groups were compared in terms of activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), and platelet count (PLT) before and after treatment, as well as the outcome of blood stasis syndrome and adverse events. **Results** Both groups had significant increases in APTT and PT and significant reductions in FIB, PLT, and D-D after treatment ($P<0.05$), and there were no significant differences in these indices between the two groups ($P>0.05$). There was a significant difference in the distribution of clinical outcomes of blood stasis syndrome ($P<0.05$). The experimental group had a significantly lower incidence rate of adverse events than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Acupuncture can prevent and treat hypercoagulability in patients with malignant tumor and improve blood stasis syndrome, with few adverse events.

[Key words] Malignant tumor; Hypercoagulability; Acupuncture; Low-molecular-weight heparin