

银杏叶提取物注射液对肺癌化疗患者血液高凝状态的影响

胡玲¹, 苏雷^{1*}, 张迎舟², 臧爱民¹, 王志宇¹, 商琰红¹, 杨华¹

(1. 河北大学附属医院, 河北保定 071000; 2. 邯郸市中心医院, 河北邯郸 056001)

[摘要] 目的: 观察银杏叶提取物注射液对肺癌化疗患者微循环和血液流变学的改善作用。方法: 100 例肺癌化疗患者通过分层随机按数字表法分组分为银杏叶提取物注射液组与低分子肝素钠组各 50 例, 另设 25 例健康对照组。肺癌患者均采用一线化疗方案进行治疗, 低分子肝素钠组采用肝素钠注射液, 70~80 U·kg⁻¹, 分 2 次静脉滴注。银杏叶提取物注射液组采用银杏叶提取物注射液 20 mL/次, 静脉滴注, 1 次/d。两组 1 个疗程均为 10 d, 间隔 2 d 进行下 1 个疗程, 共 2 个疗程。检测治疗前后血浆纤维蛋白原 (Fib)、D-二聚体 (D-D)、血小板计数 (PLT) 和血小板聚集率 (MPAR); 检测治疗前后血液流变学指标。结果: 肺癌患者治疗前 Fib、D-D、PLT 水平均明显高于健康对照组 ($P < 0.01$); 银杏提取物注射液组治疗后 Fib、D-D、MPV、MPAR 水平低于低分子肝素钠组 ($P < 0.01$); 银杏提取物注射液组治疗后全血黏度 (高切、低切)、全血还原黏度 (高切、低切)、血浆黏度、红细胞压积和血沉的改善均优于低分子肝素钠组 ($P < 0.01$); 性别和病理因素对疗效影响不大, 肿瘤的转移对疗效的影响有统计学意义, 未发生转移的疗效好于已经转移者 ($P < 0.05$); 银杏提取物注射液组累计不良反应发生率为 12%, 低于低分子肝素钠组的 40% ($P < 0.01$)。结论: 银杏叶提取物注射液对肺癌患者的血液高凝状态有明显改善作用, 对未发生转移的肺癌更好, 临床使用安全。

[关键词] 肺癌; 化疗; 银杏叶提取物注射液; 纤维蛋白原; D-二聚体; 血小板

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0194-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014190194

Improvement of Hypercoagulable State by Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection in Lung Cancer Patients Undergoing Chemotherapy

HU Ling¹, SU Lei^{1*}, ZHANG Ying-zhou², ZANG Ai-min¹, WANG Zhi-yu¹, SHANG Yan-hong¹, YANG Hua¹

(1. Hebei University Affiliated Hospital, Baoding 071000, China;

2. Handan City Central Hospital, Breast Surgery, Handan 056001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of the extract of ginkgo biloba leaves injection (EGBLI) on microcirculation and hemorheology in patients with lung cancer undergoing chemotherapy. **Method:** One hundred patients with lung cancer undergoing chemotherapy were divided into EGBLI group and heparin sodium injection (HIS) group of 50 patients each by a stratified random sampling method, and 25 healthy subjects were assigned to a healthy control group. Patients with lung cancer received first-line chemotherapy. Patients in HIS group received 70-80 units/kg/day heparin sodium injection (*iv drip*, twice daily). Patients in EGBLI group received 20 mL extract of ginkgo biloba leaves injection (*iv drip*, once daily). The patients received two 10-day periods of treatment separated by 2 days without treatment. Plasma fibrinogen (Fib), D-dimer (D-D), platelets (PLT) and maximum platelet aggregation rate (MPAR) and hemodynamic indexes were detected before and after treatment. **Result:** The levels of Fib, D-D and PLT in lung cancer patients were obviously higher than those in healthy subjects ($P < 0.01$). The levels of Fib, D-D, MPV and MPAR after treatment in EGBLI group were lower than those in HIS group ($P < 0.01$). The better improvement of blood viscosity (high shear, low shear), whole

[收稿日期] 20140612(174)

[第一作者] 胡玲, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合肿瘤防治工作, Tel: 13930804787, E-mail: uling80hl@sohu.com

[通讯作者] * 苏雷, 硕士, 主治医师, 从事放疗工作, Tel: 13663221336, E-mail: huling80hl@sohu.com

blood reductive viscosity (high shear , low shear) , plasma viscosity , hematokrit and erythrocyte sedimentation rate were found in EGBLI group as compared with in HIS group ($P < 0.01$) . No significant impact on effective rate of gender and pathological factors were found. Significant higher clinical effective rate were found in patients with tumor metastasis than that with no tumor metastasis ($P < 0.05$) . The cumulative adverse reactions rate in EGBLI group was 12% , which was lower than 40% in HIS group ($P < 0.01$) . **Conclusion:** There was significant improvement of hypercoagulable state in lung cancer patients by extract of ginkgo biloba leaves injection. Besides , it is better and safe for lung cancer patient with no tumor metastatic.

[Key words] lung cancer; chemotherapy; extract of ginkgo biloba leaves injection; fibrinogen; D-dimer; blood platelet

大多数肺癌患者出现复杂的凝血、抗凝、纤溶系统的改变,存在着血液高凝状态,是导致动、静脉血栓形成的危险因素,也与肿瘤增殖和转移密切相关^[1]。化疗是肺癌的主要治疗手段,然而化疗药物本身的毒性及产生的坏死物质和毒素亦会加重凝血功能的紊乱。对肺癌患者治疗过程中出现的凝血功能的异常进行及时有效的调整十分重要。中医症状显示恶性肿瘤患者的面色晦暗、舌质紫暗、舌下脉络青紫等,血瘀证表现虽然不能完全等同于血液的高凝状态,但从事物的相关性上讲两者有着一定的关系,二者可能互为基础加重患者的病情,中医在治疗肿瘤时考虑活血化瘀法治疗肿瘤及抗肿瘤转移。

银杏叶主治血瘀证,有活血化瘀的功效,而近代药理学研究证实其有效成分萜内酯类能够抑制血小板聚集、拮抗血小板活化因子活性作用,该成分可以降低血液黏度和血浆纤维蛋白原,通过改善微循环及血液流变,降低高凝状态^[2]。目前国内外未见关于银杏叶提取物注射液改善肿瘤患者高凝状态的临床报道,但从中医学理论基础及药物的有效成分的临床药理学知识推断,银杏叶提取物注射液能够改善癌症患者的血液高凝状态,本研究以此为基础,探讨银杏叶提取物注射液对肺癌患者血液高凝状态的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自河北大学附属医院肿瘤内科2011年6月-2013年6月共100例肺癌患者,通过分层随机按数字表法分组分为银杏叶提取物注射液组与低分子肝素钠组各50例。银杏叶提取物注射液组中男34例,女16例;年龄38~65岁,平均(48.3±9.3)岁;病理类型:鳞癌28例,腺癌15例,鳞腺混合7例;生活质量KPS评分(64.1±7.5)分;分期:I期5例,II期6例,III期14例,IV期25例。低分子肝素钠组中男33例,女17例;年龄40~65岁,平均(49.1±10.2)岁;病理类型:鳞癌30例,腺癌14例,鳞腺混合6例;生活质量KPS评分

(63.2±7.1)分;分期:I期6例,II期8例,III期13例,IV期23例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。健康志愿者(健康对照组)25例来自本院体验中心志愿者,男15人,女10人,年龄41~60岁,平均(47.9±8.5)岁。

1.2 诊断标准 参照《常见恶性肿瘤诊治规范》^[3]诊断标准,均经CT或/和核磁共振成像(MRI)检查,并经病理或细胞学检查确诊为非小细胞肺癌。临床分期参照2002年修改的国际抗癌联盟(UICC)和美国肿瘤联合会(AJCC)联合制定的肺癌TNM分期^[4]标准。

1.3 纳入标准 ①均经病理证实为非小细胞肺癌;②首次确诊肺癌,适合并愿意采用化疗治疗;③预计生存期超过3个月者;④获得患者及家属知情同意,并签署知情同意书者;⑤有客观(可测量或可评价的观察指标)。

1.4 排除标准 ①有脑转移病灶且症状未得到控制者;②合并心、肝、肾功能损害及无感染等其他应激状态者;③近期手术外伤及脑出血、脑梗死者;④近2月内采用过其他活血、抗凝药物者;⑤不能或不愿意口服药物者;⑥孕妇及哺乳期妇女;⑦病危或临终患者或有明显恶液质者;⑧不符合上述入选标准者。

1.5 治疗方法 两组患者均采用一线化疗方案:TP(紫杉醇+顺铂);或GP(吉西他滨+顺铂);或NP(长春瑞滨+顺铂)。低分子肝素钠组采用肝素钠注射液(吉林英联生物制药股份有限公司,批号20123605),70~80 U·kg⁻¹,以氯化钠注射液500 mL稀释后分2次静脉滴注。治疗过程中若出现出血倾向,则及时检测凝血功能。银杏叶提取物注射液组采用银杏叶提取物注射液(悦康药业集团有限公司,批号20120567),20 mL/次,以5%葡萄糖500 mL稀释后,静脉滴注,1次/d。两组1个疗程均为10 d,间隔2 d,进行下1个疗程,共2个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 血浆纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-dimer, D-D)含量由 Stago 公司生产的 STA 型全自动凝血分析仪测定,相应配套检测试剂由 Stago 公司提供。治疗前后各检测 1 次。

1.6.2 血液流变学指标 治疗前后各检测 1 次。

1.6.3 采用血细胞分析仪检测患者血小板计数(PLT) 采用比浊法测定血小板聚集率(MPAR),以二磷酸腺苷诱导。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌患者与健康对照组凝血功能比较 肺癌患者治疗前 Fib、D-D、PLT 均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 两组治疗前后 Fib、D-D、PLT、MPAR 比较 治疗后两组 Fib、D-D、MPV、MPAR 水平均比治疗前下降($P < 0.01$),银杏叶提取物注射液组治疗后 Fib、D-D、MPV、MPAR 水平低于低分子肝素钠组($P < 0.01$),见表 2。

表 1 肺癌患者与健康对照组凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Fib/g·L ⁻¹	D-D/μg·L ⁻¹	PLT/×10 ⁹ /L
肺癌患者	100	4.93 ± 0.38 ¹⁾	556.3 ± 58.2 ¹⁾	376.4 ± 28.7 ¹⁾
健康对照	25	2.71 ± 0.16	189.4 ± 20.5	155.6 ± 25.3

注:与健康对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组治疗前后血液流变学指标变化比较 治疗后两组全血黏度(低切、高切)、全血还原黏度(低切、高切)、血浆黏度、红细胞压积和血沉均比治疗前有所改善($P < 0.01$),银杏叶提取物注射液组的血液流变学指标改善均优于低分子肝素钠组($P < 0.01$),见表 3。

表 2 两组治疗前后 Fib、D-D、MPV、MPAR 比较($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	时间	D-D/μg·L ⁻¹	PLT/个/L	FIB/g·L ⁻¹	MPAR/%
低分子肝素钠	治疗前	556.3 ± 55.7	372.5 ± 45.3	4.92 ± 0.44	77.1 ± 11.2
	治疗后	271.7 ± 34.2 ¹⁾	246.7 ± 34.7 ¹⁾	3.86 ± 0.35 ¹⁾	64.2 ± 10.5 ¹⁾
银杏叶提取物注射液	治疗前	552.1 ± 59.6	382.1 ± 49.6	5.01 ± 0.47	76.8 ± 10.9
	治疗后	226.5 ± 27.2 ^{1 2)}	203.9 ± 29.5	3.48 ± 0.36 ^{1 2)}	53.6 ± 9.8 ^{1 2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与低分子肝素钠组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

表 3 两组治疗前后血液流变学指标变化比较($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	时间	全血黏度/mPa·s		血浆黏度/mPa·s	红细胞压积/%	血沉/mm·h ⁻¹	全血还原黏度/mPa·s	
		3 s ⁻¹	200 s ⁻¹				3 s ⁻¹	200 s ⁻¹
低分子肝素钠	治疗前	12.4 ± 1.85	2.83 ± 0.41	1.85 ± 0.24	0.55 ± 0.06	38.1 ± 5.47	21.3 ± 2.19	7.8 ± 0.72
	治疗后	8.73 ± 1.51 ¹⁾	2.25 ± 0.37 ¹⁾	1.47 ± 0.22 ¹⁾	0.49 ± 0.05 ¹⁾	29.5 ± 4.17 ¹⁾	18.7 ± 2.05 ¹⁾	7.1 ± 0.64 ¹⁾
银杏叶提取物注射液	治疗前	12.8 ± 1.92	2.81 ± 0.44	1.91 ± 0.27	0.55 ± 0.05	40.1 ± 4.92	21.6 ± 2.24	8.1 ± 0.69
	治疗后	7.45 ± 1.36 ^{1 2)}	1.73 ± 0.32 ^{1 2)}	1.15 ± 0.19 ^{1 2)}	0.42 ± 0.06 ^{1 2)}	22.5 ± 4.35 ^{1 2)}	16.4 ± 1.95 ^{1 2)}	6.2 ± 0.65 ^{1 2)}

2.4 影响银杏叶提取物注射液对血液高凝状态改变的因素 性别和病理分型因素对疗效影响不大,肿瘤的转移对疗效的影响有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 影响银杏叶提取物注射液对血液高凝状态改变的因素

效果	性别/例		病理分型/例			是否转移/例	
	男	女	鳞癌	腺癌	鳞腺混合	有	未
有效	27	13	16	9	4	22	18
无效	7	3	12	6	3	9	1

2.5 两组不良反应发生情况比较 银杏叶提取物注射液组累计不良反应发生率为 12%,低于低分子肝素钠组的 40%,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 5。

表 5 两组不良反应发生情况比较

组别	过敏反应/例	牙龈出血/例	皮肤瘀斑/例	黑便/例	合计/例	累计发生率/%
低分子肝素钠	2	2	11	5	20	40
银杏叶提取物注射液	1	1	4	0	6	12 ¹⁾

注:与低分子肝素钠组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

肺癌患者血液处于高凝状态,主要表现为血液流体动力学异常、血液凝固性升高以及微循环障碍^[5]。血液的高凝状态与肺癌的发生、进展、转移及复发密切相关,是肺癌患者预后不良的一个重要危险因素^[6-7]。D-D 是交联纤维蛋白的降解产物,反应血栓前状态或血栓形成;Fib 是血浆中含量最高的凝血蛋白,被激活后转变为纤维蛋白多聚体,具有极强的交织网络功能,网络血细胞形成血块,又可与血小板膜表面糖蛋白结合而介导血小板聚集反应^[12]。PLT 的含量更是反映凝血功能的直接指标,MPAR 是反映血小板的活化程度和血小板聚集功能的重要指标。

肺癌患者血浆 Fib、D-D 及 PLT 明显高于健康志愿者,证实了肺癌患者的血液确实处于高凝状态。治疗后银杏叶提取物注射液组 Fib、D-D、MPV、MPAR 水平均低于低分子肝素钠组,提示了银杏叶提取物注射液具有一定的抗凝血作用,改善了血液高凝状态,抑制了血栓的形成。肝素钠是西医常用的抗凝药物,但存在出血、过敏等不良反应,资料显示低分子肝素钠组不良反应发生率高达 40%,高于银杏叶提取物注射液组,提示了银杏叶提取物注射液临床使用是安全的。进一步的分析显示性别、病理类型对银杏叶提取物注射液的抗凝疗效无影响,但肿瘤是否转移对疗效有明显影响,其对未发生转移患者疗效更为显著。

[参考文献]

- [1] Amer M H. Cancer-associated thrombosis: clinical presentation and survival [J]. *Cancer Manag Res* 2013, 5: 165.
- [2] 冯湘平,赵辉,陆强,等. 银杏叶注射液对慢性阻塞性肺病患者 D-二聚体和抗凝血酶 III 水平的影响 [J]. *国际呼吸杂志* 2012, 32(1): 26.
- [3] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范(第九分册). 原发性支气管肺癌 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 9.
- [4] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 401.
- [5] Shah N, Thornburg C, Telen M J, et al. Characterization of the hypercoagulable state in patients with sickle cell disease [J]. *Thromb Res* 2012, 130(5): e241.
- [6] Schwarzbach C J, Schaefer A, Ebert A, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology [J]. *Stroke* 2012, 43(11): 3029.
- [7] Yuan G J, Ke Q H, Xu X M, et al. Gefitinib-induced disseminated intravascular coagulation in a patient with non-small cell lung cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(4): 505.
- [8] 郜靓,张亚雷,杨海虹. 晚期非小细胞肺癌血浆纤维蛋白原、D-二聚体及血小板水平与预后的相关性研究 [J]. *安徽医药* 2010, 14(11): 1311.

[责任编辑 何希荣]

《中国当代医药》杂志 欢迎投稿 欢迎订阅

《中国当代医药》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管,中国保健协会、当代创新(北京)医药科学研究院主办的医药卫生专业期刊,本刊已被美国化学文摘(CA)数据库、万方数据数字化期刊群、中国核心期刊(遴选)数据库、中国知网、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库全文收录,系中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊。现为旬刊,国内刊号:CN11-5786/R,国际刊号:ISSN 1674-4721,邮发代号:2-515,定价:每期 20 元,通过本刊发行部订阅全年 36 期杂志优惠价为 540 元。

主要栏目:综述、论著、实验研究、临床研究、药理与毒理、药品鉴定、药物与临床、新药评价、麻醉与镇痛、医学检验、病理分析、影像与介入、中医中药、护理研究、制剂与技术、医药教育、调查研究、工作探讨等 50 多个栏目。根据全国继续医学教育委员会的《继续医学教育学分授予与管理办法》学分授予标准,在本刊发表的论文可获得国家级继续教育学分。本刊出版周期短,来稿无论录用与否均在短期内告知作者。对省、部级以上部门立项的科研论文以及本刊订户的论文予以优先刊登。本刊订户凭订阅单复印件投稿,同等条件优先录用。欢迎各医药单位、院校、厂家刊登广告。

社址:北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-602 邮编:100025
 投稿热线:010-59679076 59679077 发行热线:010-59679533 传真:010-59679056
 投稿信箱:ddy@vip.163.com 网址:www.dangdaiyiyao.com