

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）

周清华 刘俊峰 杨晓光 张合林 孔繁义 王国臣 孟宪利 陈志全 柳立军 李潞 吴雄志 郭杨

Experts Consensus on Huisheng Oral Solution for Lung Cancer Anticoagulation Treatment at Perioperation Period (2016 version)

Qinghua ZHOU¹, Junfeng LIU², Xiaoguang YANG³, Helin ZHANG⁴, Fanyi KONG⁵,

Guochen WANG⁶, Xianli MENG², Zhiquan CHEN⁶, Lijun LIU⁷, Lu LI¹, Xiongzi WU⁸, Yang GUO²

¹Lung Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; ²Forth Hospital of Hebei Medical University/Tumor Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050011, China; ³Handan Central Hospital, Handan 056001, China; ⁴The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; ⁵Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China; ⁶North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan 063000, China; ⁷Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050055, China; ⁸Cancer Hospital/Institute, Tianjin Medical University, Tianjin 300040, China

Corresponding author: Qinghua ZHOU, E-mail: zhouqh135@163.com

Yang GUO, E-mail: guoyang20010099@sina.com

原发性肺癌是我国发病率和死亡率增长最快，对人群健康和生命威胁最大的恶性肿瘤，也是导致我国人群癌症相关死亡的首要原因^[1,2]。非小细胞肺癌占全部肺癌患者的85%左右。迄今为止，手术治疗仍是早期非小细胞肺癌的最佳治疗方法^[1]。静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism, VTE）是肺癌最常见的并发症并影响预后^[2]，已成为导致肿瘤患者死亡的第2位原因^[3]。美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）在2010年颁布的“恶性肿瘤患者静脉血栓防治指南”表明，癌症患者，特别是接受大手术或全身性治疗的患者，静脉血栓栓塞的风险显著增加。国内一项单中心VTE患者临床资料分析^[4]显示，9年内201例VTE患者中有28.4%基础疾病为肿瘤；若无有效的预防措施，行外科手术的肿瘤患者中，深静脉血栓形

成发生率高达40%-80%，肿瘤大手术患者中肺栓塞的发生率为4%-10%。上海胸科医院陆舜教授报道1,001例肺癌患者手术后的1个月、3个月、6个月、12个月和30个月内VTE的发生率分别为2%、3%、4%、5%和5.3%^[4]。另有回顾性研究^[5]发现肺部恶性肿瘤（大部分为原发性支气管肺癌）患者肺部手术后7天内VTE发病率高达7.4%。故对肺癌患者进行围手术期静脉血栓防治尤为必要。

目前用于防治VTE的药物主要是低分子肝素，有研究^[6]表明肿瘤化疗患者使用低分子肝素可以提高化疗疗效，但该药需要进行皮下注射；口服药包括利伐沙班、达比加群、阿哌沙班等，其对于恶性肿瘤患者VTE的防治效果有待进一步临床验证^[7-10]。

“活血化瘀”是中医治疗肿瘤的重要手段。回生口服液为“活血化瘀”治疗肿瘤的传统代表方剂，抗肿瘤的同时表现出明确的抗凝和抗血栓作用。回生口服液的主要成分中水蛭、虻虫、红花的提取物有改善凝血功能、抗血小板（blood platelet, PLT）聚集的作用^[11]。

1 体外实验证据

组方的活血化瘀研究发现回生口服液可以改善急、慢性血液高凝状态，用角叉菜胶造成大鼠血栓模型，回

作者单位：610041 成都，四川大学华西医院肺癌中心（周清华，李潞）；050011 石家庄，河北医科大学第四医院/河北省肿瘤医院（刘俊峰，孟宪利，郭杨）；056001 邯郸，邯郸市中心医院（杨晓光）；050000 石家庄，河北医科大学第二医院（张合林）；061001 沧州，沧州市中心医院（孔繁义）；063000 唐山，河北联合大学附属医院（王国臣，陈志全）；050055 石家庄，河北省人民医院（柳立军）；300040 天津，天津市肿瘤医院，肿瘤研究所/天津医科大学肿瘤医院（吴雄志）（通讯作者：周清华，E-mail: zhouqh135@163.com；郭杨，E-mail: guoyang20010099@sina.com）

生口服液灌胃组FDP及D-二聚体的检测值均较对照组明显降低(24 h检测值除外)($P<0.05$), PLT检测值均较对照组明显降低($P<0.05$), 肺脏、肝脏及肠系膜组织内微血栓的数量均较对照组明显减少($P<0.05$)^[12], 对荷Lewis肺癌小鼠, 回生口服液能显著抑制Lewis肺癌成瘤性, 并减少肺转移灶和肺栓塞形成^[13]。

2 肺癌患者围手术期抗凝治疗

Gu等^[14]对就诊于5家医院的104例原发性支气管肺癌手术患者开展研究发现, 试验组(患者接受手术治疗和回生口服液)和对照组(患者仅接受手术治疗)在PLT、D-二聚体指标上有显著性差异。在河北省五家中心开展的“回生口服液对原发性支气管肺癌围手术期凝血功能影响的研究”(注册号ChiCTR-TRC-13003325)中发现, 该药对I期-II期肺癌手术患者的PLT、FIB、D-二聚体等指标均有明显改善。结合我国国情, 将传统中药与手术治疗相结合, 对肺癌围手术期患者的抗凝抗血栓治疗进行规范并达成共识是提高手术疗效、改善预后、延长中位生存时间、降低死亡率的有效办法。对此, 专家建议在肺癌围手术期抗凝、抗血栓的预防和治疗过程中: ①若无出血, 术前, 入院后尽早使用回生口服液至术前1天。服用方法: 口服, 20 mL/次, 2次/d。②排除出血, 术后3天开始继续服用回生口服液至术后1个月。服用方法: 口服, 20 mL/次, 3次/d。

3 肺癌患者术后(出院后)长期维持治疗

近年来, 动物实验和流行病学调查均发现, 凝血指标包括血浆凝血酶原时间、凝血酶原活动度、国际标准化比率、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、D-二聚体、PLT计数等均是影响肺癌预后的重要因素, 尤其是机体高凝状态与术后肿瘤转移增强明显相关^[15]。一项包含7项研究共计1,377例肺癌患者的meta分析研究^[16]显示, D-二聚体水平越高, 患者生存时间减少的风险越大, $HR=1.12(1.02-1.23)$; 另一项针对78例肺癌患者(60例非小细胞癌和18例小细胞癌)术前D-二聚体水平的研究^[17]表明, 与低D-二聚体水平($\leq 0.65 \mu\text{g/mL}$)比较, 高D-二聚体水平($>0.65 \mu\text{g/mL}$)减少患者生存期。同时, 关于纤维蛋白原水平与肺癌预后的研究, 包含52项研究纳入15,371例肺癌患者的结果^[18]显示, 术

前高的血浆纤维蛋白原水平降低患者无病生存时间, $HR=1.69(1.48-1.92)$, 而针对567例可手术的非小细胞肺癌患者的研究^[19]发现, 术前高的纤维蛋白原水平, 分别增加疾病进展风险, $HR=1.49(1.07-2.05)$ 和死亡的风险, $HR=1.64(1.06-2.53)$ 。此外, 包含12项研究共计5,884例肺癌患者的PLT计数水平表明^[20], 高的血小板计数水平, 增加了总生存时间减少的风险, $HR=1.74(1.39-2.19)$, 同时Yu等^[21]、Liu等^[22]针对肺癌患者术前PLT计数水平的研究显示, 术前高的PLT计数水平分别增加非小细胞癌进展风险, $HR=1.57(1.02-2.45)$ 和淋巴结转移的风险。

Gu等^[14]报道回生口服液可以有效降低肺癌患者围手术期PLT计数、血浆D-二聚体和纤维蛋白原含量。有研究^[23]表明, 回生口服液对随访期(6个月-24个月)卵巢癌患者有确切的康复治疗效果。回生口服液对肺癌术后患者的远期生存影响尚无明确结论, 不过根据Cochrane协作组发表的综述结果来看^[24-26], 恶性肿瘤抗凝治疗目前较为明确的结果是有效减少了VTE的发生, 但恶性肿瘤和血液高凝相互影响, 涉及炎症反应、血管内皮损伤、凝血启动、PLT活化、肿瘤细胞粘附聚集等多种作用环节, 相关的细胞因子、蛋白种类繁多, 以PLT活化为例, 大量研究发现肿瘤转移与之密切相关^[27-29]。此外, 具有抗炎、抑制PLT活化作用的阿司匹林可改善多种肿瘤的预后情况^[30-32]。

4 安全性

回生口服液在临床使用中未见导致出血的报道, 但该药含有大量活血化瘀成分, 专家建议, 在患者已有活动性出血或者肝功Child-pugh分级为C级者, 慎用回生口服液。

5 小结

建议肺癌患者术后应尽早开展抗凝治疗, 回生口服液为肺癌患者术后长期、足量抗凝提供了一种新的用药选择, 可作为肺癌围手术期抗凝治疗的选择之一。其在短期内活血化瘀方面的作用及其远期对肿瘤复发、转移的影响, 值得在临床进一步探讨和推广。随着后续研究结果的不增多, 专家委员会将随之适时更新本共识。

参 考 文 献

- 1 Zhi XY, Shi YK, Yu JM. Standards for the diagnosis and treatment of primary lung cancer in China (2015 version). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2015, 37(1): 67-78. [支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版). *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1): 67-78.]
- 2 Zhang XL, Zhang YH. New research progress of lung cancer related venous thromboembolism. *Guo Ji Hu Xi Za Zhi*, 2015, 35(6): 470-475. [张雪丽, 张予辉. 肺癌相关静脉血栓栓塞症的研究新进展. *国际呼吸杂志*, 2015, 35(6): 470-475.]
- 3 Connolly GC, Khorana AA. Risk stratification for cancer-associated venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009, 22(1): 35-47.
- 4 Ma J, Wu YL, Qin SK, *et al.* Guidelines on prevention and treatment of tumor-associated venous thromboembolism in China (Version 2015). *Zhongguo Shi Yong Nei Ke Za Zhi*, 2015, 35(11): 907-920. [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年版). *中国实用内科杂志*, 2015, 35(11): 907-920.]
- 5 Mason DP, Quader MA, Blackstone EH, *et al.* Thromboembolism after pneumonectomy for malignancy: an independent marker of poor outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(3): 711-718.
- 6 Cheng HH, Xu LH. The effects analysis of low molecular weight heparin on immunity in cancer chemotherapy patients. *Chengdu Yi Xue Yuan Xue Bao*, 2012, 7(2): 222-224. [程海花, 许利华. 低分子肝素对肿瘤化疗免疫功能的影响分析. *成都医学院学报*, 2012, 7(2): 222-224.]
- 7 Lynam GH, Kuderer NM. Prevention and treatment of venous thromboembolism among patients with cancer: the American society of clinical oncology guidelines. *Thromb Res*, 2010, 125(suppl): S120-S127.
- 8 Haas SK, Freund M, Heigener D, *et al.* Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012, 18(2): 159-165.
- 9 Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, *et al.* Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21(1): 60-65.
- 10 Merkow RP, Bilimoria KY, Mccarter MD, *et al.* Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg*, 2011, 254(1): 131-137.
- 11 Li YY, Luo DX, Chen H, *et al.* An effect analysis of Huisheng Oral Solution on blood coagulation function in patients with non-small cell lung cancer. *Di San Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2012, 34(22): 2259. [李艳莹, 罗大先, 陈惠, 等. 回生口服液对非小细胞肺癌患者凝血功能的影响. *第三军医大学学报*, 2012, 34(22): 2259.]
- 12 Liu SQ, Guo JY, Du J, *et al.* Anticoagulant effect of Huisheng Oral Solution in a rat model of thrombosis. *Indian J Pharmacol*, 2013, 45(4): 359-364.
- 13 Wang W, Wang H, Wang CM, *et al.* Treatment with Huisheng oral solution inhibits the development of pulmonary thromboembolism and metastasis in mice with Lewis lung carcinoma. *Oncol Lett*, 2014, 7(1): 87-94.
- 14 Gu QY. Anticoagulant effect in perioperative of Huisheng Oral Solution on primary bronchial lung cancer. *Hebei Yi Ke Da Xue*, 2015. [古倩玉. 回生口服液对原发性支气管肺癌患者围手术期凝血功能作用的相关研究. 河北医科大学, 2015.]
- 15 Farge D, Durant C, Villiers S, *et al.* Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients. *Thromb Res*, 2010, 125(Suppl 2): S108-S116.
- 16 Zhou YX, Yang ZM, Feng J, *et al.* High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer: a meta-analysis. *Tumor Biol*, 2013, 34(6): 3701-3704.
- 17 Altıay G, Ciftci A, Demir M, *et al.* High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer. *Clin Oncol*, 2007, 19(7): 494-498.
- 18 Perisanidis C, Psyrri A, Cohen EE, *et al.* Prognostic role of pretreatment plasma fibrinogen in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 960-970.
- 19 Sheng LM, Luo M, Sun XJ, *et al.* Serum fibrinogen is an independent prognostic factor in operable nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer*, 2013, 133(11): 2720-2725.
- 20 Zhang X, Ran YG. Prognostic role of elevated platelet count in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5379-5387.
- 21 Yu D, Liu B, Zhang L, *et al.* Platelet count predicts prognosis in operable non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med*, 2013, 5(5): 1351-1354.
- 22 Liu HB, Gu XL, Ma XQ, *et al.* Preoperative platelet count in predicting lymph node metastasis and prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma*, 2013, 60(2): 203-208.
- 23 Song WG, Wang YF, Fan FM, *et al.* Effect of Huisheng Oral Liquid on risk of recurrence for patients with ovarian cancer in follow-up period. *Zhongguo Quan Ke Yi Xue*, 2012, 15(1): 88-89, 92. [宋文广, 王毅峰, 范扶民, 等. 回生口服液对随访期卵巢癌患者复发风险的影响. *中国全科医学*, 2012, 15(1): 88-89, 92.]
- 24 Akl EA, Kahale L, Terrenato I, *et al.* Oral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (7): CD006466.
- 25 Akl EA, Gunukula S, Barba M, *et al.* Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Sys Rev*, 2011, (4): CD006652.
- 26 Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, *et al.* Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (8): CD008500.
- 27 Laurie JG, Brunhilde FH. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(2): 123-134.
- 28 Nierodzik ML, Karparkin S. Thrombin induces tumor growth, metastasis, and angiogenesis: Evidence for a thrombin-regulated dormant tumor phenotype. *Cancer Cell*, 2006, 10(5): 355-362.
- 29 Gil-Bernabe AM, Lucotti S, Muschel RJ. Coagulation and metastasis: what does the experimental literature tell us? *Br J Haematol*, 2013, 162(4): 433-441.
- 30 Laroeca A, Cavallo F, Bringhen S, *et al.* Aspirin or enoxaparin

thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*, 2012, 119(4): 933-939. aspirin and the risk for cancer. *JAMA Oncol*, 2016, 2(6): 762-769.

31 Choi J, Ghos HM, Peerapathdit T, *et al*. Aspirin use and the risk of cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 2016, 64(3): 785-796. (收稿: 2016-10-06 修回: 2016-10-22 接受: 2016-10-28) (本文编辑 南娟)

32 Cao Y, Nishihara R, Wu K, *et al*. Population-wide impact of long-term use of



Cite this article as: Zhou QH, Liu JF, Yang XG, *et al*. Experts consensus on huisheng oral solution for lung cancer anticoagulation treatment at perioperation period (2016 version). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 19(11): 721-724. [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). *中国肺癌杂志*, 2016, 19(11): 721-724.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.11.01

• 消息 •

《中国肺癌杂志》被CSCD收录

2015年3月, 由中国科协主管、中国抗癌协会、中国防痨协会和天津医大总医院主办的《中国肺癌杂志》正式被中国科学引文数据库(CSCD)收录为核心期刊(以C标记), 至此, 《中国肺癌杂志》已经被美国Medline, 荷兰SCOPUS, 中国统计源目录, 北大核心与中科院CSCD数据库全部收录为核心期刊!

中国科学引文数据库(Chinese Science Citation Database, CSCD)创建于1989年, 收录我国数学、物理、化学、天文学、地学、生物学、农林科学、医药卫生、工程技术和环境科学等领域出版的中英文科技核心期刊和优秀期刊千余种, 目前已积累从1989年到现在的论文记录4,153,078条, 引文记录46,883,230条。中国科学引文数据库内容丰富、结构科学、数据准确。系统除具备一般的检索功能外, 还提供新型的索引关系——引文索引, 使用该功能, 用户可迅速从数百万条引文中查询到某篇科技文献被引用的详细情况, 还可以从一篇早期的重要文献或著者姓名入手, 检索到一批近期发表的相关文献, 对交叉学科和新学科的发展研究具有十分重要的参考价值。中国科学引文数据库还提供了数据链接机制, 支持用户获取全文。

中国科学引文数据库具有建库历史最为悠久、专业性强、数据准确规范、检索方式多样、完整、方便等特点, 自提供使用以来, 深受用户好评, 被誉为“中国的SCI”。

2015年-2016年度中国科学引文数据库收录来源期刊1,200种, 其中中国出版的英文期刊194种, 中文期刊1,006种。中国科学引文数据库来源期刊分为核心库和扩展库两部分, 其中核心库872种(以备注栏中C为标记); 扩展库328种(以备注栏中E为标记)。

中国科学引文数据库来源期刊每两年遴选一次。每次遴选均采用定量与定性相结合的方法, 定量数据来自于中国科学引文数据库, 定性评价则通过聘请国内专家定性评估对期刊进行评审。定量与定性综合评估结果构成了中国科学引文数据库来源期刊。