

川芎嗪对晚期肺癌患者血小板功能的影响

陈少贤 王良兴 邢玲玲 吴兰豹 王明山

内容提要 目的:探讨川芎嗪对晚期肺癌患者血小板功能的影响。方法:对 25 例晚期肺癌患者和 26 例健康对照者测定了血浆血栓素 B_2 (TXB₂)、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF_{1 α})、凝血因子活性(Ⅷ:C)、血管性假血友病因子(vWF)、纤维蛋白原(Fg)、抗凝血酶Ⅲ活性(AT-Ⅲ:a)、抗凝血酶Ⅲ抗原(AT-Ⅲ:Ag)及血小板粘附功能(PAdT)、血小板聚集功能(PAgT)。并对肺癌患者用川芎嗪(tetramethylpyrazine, TTMP)前后上述指标进行比较。结果:肺癌患者血 TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 、Ⅷ:C、vWF 及 Fg 显著升高($P < 0.01$), PAdT 较对照组明显为低($P < 0.05$), PAgT、AT-Ⅲ:a 及 AT-Ⅲ:Ag 两组间无显著差异。肺癌患者用 TTMP 后, PAdT、PAgT、Ⅷ:C、vWF 及 Fg 较用药前显著降低($P < 0.01$), TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 、AT-Ⅲ:a 及 AT-Ⅲ:Ag 无明显下降。结论:肺癌患者处于高凝状态,有利于肿瘤细胞转移。TTMP 降低肺癌患者血小板粘附、聚集及凝血因子活性可能是其抗肿瘤转移作用机理之一,值得进一步探讨。

关键词 川芎嗪 肺癌转移 血栓素 B_2 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$

Effects of Tetramethylpyrazine on Platelet Functions of Advanced Cases of Lung Carcinoma CHEN Shao-xian, WANG Liang-xing, XING Ling-ling et al *Department of Pulmonary Medicine, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang (325000)*

Objective: To explore the role of hypercoagulation in the metastasis of carcinoma. **Methods:** The effect of Tetramethylpyrazine (TTMP) on platelet functions among the 25 advanced cases of lung carcinoma, and 26 matched control subjects were investigated in the study. Their ages varied from 31 ~ 86 years (mean 58.2) in lung carcinoma group (13 male, 12 female) and 36 to 61 (mean 52.9) in the control group (16 male, 10 female). The pathologic types were as follows: 7 cases of squamous cell cancer, 12 adenocarcinoma, 2 small cell carcinoma and 4 undistinguished type. The TNM stage revealed 14 cases in stage III a, 3 in stage III b and 8 in stage IV. The site of metastasis included mediastinal lymph node, pleura, supraclavicular lymph node, brain, spine, costa, skin and pericardium. The levels of plasma TXB₂, 6-keto-PGF_{1 α} , Ⅷ:C, vWF, AT-Ⅲ:a, AT-Ⅲ:Ag, Fg and blood PAdT, PAgT were measured before and after the intravenous infusion of 80 mg TTMP in patients with lung carcinoma. **Results:** The levels of TXB₂, 6-keto-PGF_{1 α} , Ⅷ:C, vWF and Fg in lung carcinoma group were significantly elevated, while the levels of PAdT was greatly decreased, compared with the control group, no significant differences in levels of PAgT, AT-Ⅲ:a and AT-Ⅲ:Ag were found between the two groups. After the infusion of TTMP the levels of PAdT, PAgT, Ⅷ:C, vWF and Fg were decreased significantly, while TXB₂, 6-keto-PGF_{1 α} , AT-Ⅲ:a and AT-Ⅲ:Ag remained unchanged. **Conclusions:** TTMP inhibits the adhesion and aggregatory functions of blood platelet and the activity of coagulation factors. It might be one of the mechanisms of TTMP's antimetastasis of lung carcinoma.

Key words Tetramethylpyrazine, metastasis of primary lung carcinoma, thromboxane B_2 , 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$

川芎嗪(tetramethylpyrazine, TTMP)是从中药川

芎中分离提纯出来的一种生物碱,其化学结构为四甲基吡嗪,属活血化瘀类中药。有较广泛的药理作用,如扩张支气管、降低肺动脉压、阻滞平滑肌的钙通道、抑

制血小板聚集及体内血小板激活等。近年来发现 TTMP 有抑制肿瘤转移的作用。本研究旨在探讨 TTMP 对晚期肺癌患者血小板功能的影响,以进一步了解其抗肿瘤转移作用的机理。

资料和方法

1 临床资料 肺癌组 25 例全部经病理确诊的本院住院患者,男 13 例,女 12 例;年龄 31~86 岁,平均 58.2 岁。其中鳞癌 7 例,腺癌 12 例,未分化小细胞癌 2 例,未分型癌 4 例;所有患者均有程度不等的转移,转移部位有纵膈淋巴结、胸膜、锁骨上淋巴结、脑、脊柱、肋骨、皮肤及心包等。按国际抗癌联盟肺癌的 TNM 分期,Ⅲa 期 14 例,Ⅲb 期 3 例,Ⅳ期 8 例。健康对照组(对照组)26 例,男 16 例,女 10 例;年龄 36~64 岁,平均 52.9 岁。来自本院健康体检者,无高凝状态疾病。

2 给药方法 所有患者近 1 周来未用过对血小板有作用的药物如阿斯匹林、潘生丁等。川芎嗪注射液由广东湛江制药厂生产(批号:880201)。用川芎嗪前抽取静脉血 5ml,然后用川芎嗪 80mg 溶于 250ml 5%葡萄糖溶液中于 2h 内滴注完毕,0.5h 后再抽取静脉血 5ml 送检。

3 观察指标

3.1 血小板粘附聚集功能 血小板粘附功能(PAdT)用玻珠法测定。血小板聚集功能(PAgT)用比浊法测定,以 ADP 为聚集诱导剂,终浓度 $0.2\mu\text{mol/L}$,于血小板聚集仪(TYXN-91 智能血液凝集仪)上测定最大聚集率。

3.2 血栓素 B_2 (TXB_2), 6-酮-前列腺素 $\text{F}_{1\alpha}$ (6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$) 测定 TXB_2 和 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 用放射免疫法测定。药盒由苏州医学院血栓与止血研究室提供,按说明书操作。

3.3 抗凝血酶Ⅲ活性(AT-Ⅲ:a)、抗凝血酶Ⅲ抗原(AT-Ⅲ:Ag)及血管性假血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)测定 用火箭电泳法测定,药盒由卫生部生物制品研究所提供,按说明书操作。

3.4 凝血因子Ⅶ活性(Ⅶ:C)及纤维蛋白原(Fg)测定 参照文献的方法^[1],分别用 Biggs 一期法及双缩脲法测定。

4 统计学处理 各组数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。用药前后比较用配对样本 t 检验。组间比较根据方差齐性分别用 t 或 t' 检验。

结 果

对照组和肺癌组用川芎嗪前后各项检测指标变化见附表。

附表 肺癌组用药前后各项指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PAdT (%)	PAgT (%)	TXB_2 (pg/ml)	6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ (pg/ml)	Ⅶ:C (%)	AT-Ⅲ:a (%)	AT-Ⅲ:Ag (mg/L)	vWF (%)	Fg (mg/L)
对照	26	44.60 ± 8.20	65.11 ± 10.30	130.21 ± 83.23	26.32 ± 10.17	101.35 ± 23.28	94.52 ± 16.87	306.12 ± 34.63	98.13 ± 28.52	3114.28 ± 781.44
肺癌	用药前	$36.22 \pm 16.80^{*\Delta}$	$56.75 \pm 23.88^*$	$196.69 \pm 145.61^{\Delta}$	$48.11 \pm 32.60^{\Delta\Delta}$	$239.47 \pm 90.33^{*\Delta\Delta}$	91.43 ± 25.01	286.83 ± 55.36	$301.72 \pm 118.36^{*\Delta\Delta}$	$6155.52 \pm 1530.03^{*\Delta\Delta}$
	用药后	$18.74 \pm 11.98^{\Delta\Delta}$	$45.14 \pm 25.75^{\Delta\Delta}$	155.20 ± 77.90	$36.62 \pm 20.64^{\Delta}$	$175.08 \pm 42.22^{\Delta\Delta}$	93.52 ± 29.38	298.42 ± 67.60	$269.06 \pm 102.08^{\Delta\Delta}$	$5739.00 \pm 1456.68^{\Delta\Delta}$

注:与本组用药后比较, * $P < 0.01$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

由附表可以看出,肺癌患者血浆 TXB_2 、6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 、Ⅶ:C、vWF 及 Fg 较对照组显著升高, PAdT 较对照组明显为低; PAgT、AT-Ⅲ:a、AT-Ⅲ:Ag 两组间无明显差异。肺癌患者用川芎嗪后 PAdT、PAgT、Ⅶ:C、vWF 及 Fg 均较用药前有显著下降,而 TXB_2 、6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 、AT-Ⅲ:a 及 AT-Ⅲ:Ag 无明显变化。肺癌患者用川芎嗪后和对照组比较, PAdT、PAgT 明显降低,而Ⅶ:C、vWF 与 Fg 仍较对照组明显升高, 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 也较对照组为高。

讨 论

早已发现恶性肿瘤的生长转移与血液流变学及血

小板功能有密切关系。Dintenfass 证实恶性黑色素瘤患者血液粘度、红细胞聚集性均明显增高,并认为肿瘤转移和全血及血浆粘度升高有关^[2]。近年来血栓素 A_2 (TXA_2) 和前列环素 (PGI_2) 平衡失调与某些疾病如冠心病、恶性肿瘤关系的研究进展迅速。孙京栋的实验结果证实肿瘤肺转移灶数目与血 TXA_2 呈正相关,与 PGI_2 呈负相关,认为 TXA_2 可能促进 Lewis 肺癌转移, PGI_2 抑制 Lewis 肺癌转移,两者平衡关系的改变是影响 Lewis 肺癌转移的关键因素^[3]。作者以前的研究证实晚期肺癌患者血液的高凝状态主要是因凝血因子活性增高,血小板粘附功能增强所致,而与抗凝物质减少关系不大^[4]。 TXA_2 是目前最强的血小板聚集剂

和促血管收缩剂,尚有强烈收缩支气管平滑肌的作用。而 PGI_2 是目前最有效的抑制血小板聚集物质。因此 TXA_2 和 PGI_2 在体内形成一种精巧的分子调节机制,对血小板聚集、血栓形成及血管张力起重要调节作用。 TXA_2 主要在血小板生成, PGI_2 主要在血管壁合成。 TXA_2 和 PGI_2 性质均不稳定,迅速水解为稳定的几乎无活性的 TXB_2 和 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$, 后二者可间接反映血浆 TXA_2 和 PGI_2 水平。Honn 等认为原发肿瘤及进入血液循环的肿瘤细胞能破坏血 TXA_2 和 PGI_2 的平衡,有利于血小板聚集,导致肿瘤转移的发生⁽⁵⁾。推测肿瘤细胞在生长转移过程中合成大量 TXA_2 , 使血小板在其周围聚集,这样既有利于肿瘤细胞和血管内皮相互作用,促进其着床转移,又能逃避机体免疫机制对它的破坏。汪承亚等报道恶性肿瘤特别是正在转移的患者血浆 TXB_2 明显升高⁽⁶⁾。提示 TXA_2 与恶性肿瘤转移密切相关。本组结果亦与之相符。也有人观察到易转移的骨肿瘤患者血浆 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 水平极低,患者动脉组织中产生的 PGI_2 亦明显低于对照组⁽⁷⁾。本组患者血浆 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 反较对照组明显升高,这可能是机体一种自身保持机制,肿瘤细胞可促进 PGI_2 合成,抑制肿瘤细胞与血小板、血管内皮的相互作用及血小板的粘附,以致 PAcT 降低,有利于机体免疫杀伤肿瘤细胞,抑制肿瘤转移。但随着肿瘤的生长,血管壁的破坏,肿瘤坏死组织抑制 PGI_2 合成,最终导致肿瘤转移。孙京栋的实验结果亦显示,带瘤小鼠血浆 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 含量比正常小鼠为高⁽³⁾。肿瘤血行转移过程中肿瘤细胞激活凝血系统形成肿瘤栓子附于内皮细胞是建立转移灶的重要环节⁽⁸⁾。机体血液高凝状态有利于肿瘤转移,因而推测抗凝药物可能减少转移发生。文献报道 TTMP 对 ADP、胶原、凝血酶及 TXA_2 诱导的血小板聚集有抑制作用,并能抑制 TXA_2 合成酶的活性^(9,10)。李学汤报道 TTMP 1 次给药对小鼠肝癌细胞肺转移有一定的抗转移作用,但作用较不稳定⁽¹¹⁾。已知血 VII :C、vWF 及 Fg 均和血小板粘附聚集及血栓形成有关,使血液处于高凝状态。丁毅鹏报道 80 例肺癌患者血浆 VII :C、 VII 因子相关抗原(VII R:Ag)及 Fg 的动态观察,发现肺癌患者三项指标均显著高于对照组,并随病情发展而逐渐升高,指出肺癌患者血浆 VII :C、 VII R:Ag 及 Fg 水平对判断病情、预后及指导治疗均有重要意义⁽¹²⁾。我们认为 TTMP 的抗肿瘤转移作用可能主要是降低了血 VII :C、vWF 及 Fg 水平,从而抑制血小板聚集、粘附,使肿瘤细胞难以在血管壁停留着床转移。刘绵蓉等报道从 B_{16} - F_{10} 黑色素瘤人工肺转移小

鼠为对象,TTMP 剂量为 $20\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 共用药 18 天,发现 TTMP 能显著抑制黑色素瘤肺转移,其肺转移结节数由 134 个下降到 72 个,并使肺转移小鼠血浆 TXB_2 水平明显降低, NK 细胞活性增强,但对 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 水平无明显影响⁽¹³⁾。本组肺癌患者用 TTMP 后血 TXB_2 水平无明显下降,可能与种族差异、剂量太低、疗程太短及观察例数太少等因素有关。增加 TTMP 的剂量及疗程能否使肺癌伴转移患者血 TXB_2 水平下降,有待于今后进一步研究证实。

参 考 文 献

1. Biggs R. Human blood coagulation haemostasis and thrombosis. Oxford Blackwell, 1976:682—685.
2. Dintenfass L. Hemorheology of cancer metastasis: An example of malignant melanoma, survival times and abnormality of blood viscosity factors. *Clinical Hemorheology* 1982; 2: 259—263.
3. 孙京栋, 田鸿生, 刘铭球, 等. 血栓素 A_2 、前列环素与 Lewis 肺癌生长及转移关系的研究. *中国肿瘤临床* 1993; 20(11):813—815.
4. 陈少贤, 王良兴, 徐红蕾, 等. 晚期肺癌患者血液高凝状态观察. *温州医学院学报* 1997; 27(2):82—83.
5. Honn KV. Prostacyclin/thromboxane ratios in tumor growth and metastasis. In: Powles TJ, Bockman RS, Honn KV, Ramwell P. eds. *Prostaglandins and cancer*. New York: Alan R. Liss Inc, 1982:733—752.
6. 汪承亚, 华 锋, 蒋炳近, 等. 恶性肿瘤转移病人血浆血栓素 B_2 含量初步观察. *中华血液学杂志* 1988; 9(9):554—555.
7. Mehta P, Springfield D, Ostrowski N. Arterial prostacyclin generation is decreased in patients with malignant bone tumors. *Cancer* 1983; 52:1297—1300.
8. Fidler IJ, Gerstern DM, Riggs CN. Relationship of host immune status to tumor cell arrest, distribution and survival in experimental metastasis. *Cancer* 1977; 40:46—55.
9. 王洪生主编. 中药药理与应用. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1983:119—128.
10. 吴余升, 陈可冀. 活血化瘀复方和川芎嗪抑制血栓素 A_2 生物合成的研究. *中西医结合杂志* 1985; 5(3):169—172.
11. 李学汤, 王永泉, 傅乃武. 几种活血化瘀药物对小鼠肝癌细胞形成肺转移影响的初步实验观察. *中医杂志* 1980; 21(8):635—637.
12. 丁毅鹏, 冯保印, 马志芳, 等. 肺癌患者血浆凝血因子 VII 相关抗原及有关指标含量变化的研究. *中华结核和呼吸杂志* 1994; 17(5):301—302.
13. 刘绵蓉, 叶松柏. 川芎嗪抗肿瘤转移作用及其机理. *中国药理学与毒理学杂志* 1993; 7(2):149—152.

(收稿:1996-06-19 修回:1997-05-14)