

血必净注射液治疗急性非ST段抬高型心肌梗死的临床观察

付志^{1*}, 胡海英², 郑明空^{3#} (1. 漯河市中心医院药剂科, 河南漯河 462000; 2. 漯河市中心医院呼吸内科, 河南漯河 462000; 3. 漯河市中心医院心内科, 河南漯河 462000)

中图分类号 R541.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3257-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.25

摘要 目的: 探讨血必净注射液对急性非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者的炎症因子、氧化应激水平和血栓风险的影响以及用药安全性。方法: 选取2015年5月—2016年8月我院收治的NSTEMI患者130例作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各65例。对照组患者给予降压、降脂、抗凝和抗血小板等常规治疗; 观察组患者在对照组基础上给予血必净注射液50 mL, ivgtt, q12 h。两组患者均连续治疗1周。观察两组患者治疗前后血清炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、IL-10和超敏C反应蛋白(hs-CRP)]、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、血小板聚集率和纤维蛋白原水平, 并记录治疗过程以及治疗后1个月内MACE和出血事件的发生情况。结果: 治疗前, 两组患者炎症因子、SOD、MDA、MMP-9、血小板聚集率和纤维蛋白原水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 两组患者TNF- α 、IL-6、hs-CRP、血小板聚集率和纤维蛋白原水平均明显降低, IL-10水平明显升高, 且观察组患者上述指标改善程度均明显优于对照组。两组患者SOD和MMP-9水平均明显升高, MDA水平明显降低; 观察组患者SOD水平明显高于对照组, MDA水平明显低于对照组, 但MMP-9水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的MACE发生率(16.92% vs. 20.00%)和出血事件发生率(4.62% vs. 7.69%)比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论: 血必净注射液治疗NSTEMI疗效显著, 可有效抑制患者的炎症和氧化应激水平, 降低血栓形成风险, 且安全性较高。

关键词 血必净注射液; 急性非ST段抬高型心肌梗死; 炎症; 氧化应激; 血栓

Clinical Observation of Xuebijing Injection in the Treatment of Acute Non-ST Elevation Myocardial Infarction

FU Zhi¹, HU Haiying², ZHENG Mingkong³ (1. Dept. of Pharmacy, Luohe Central Hospital, Henan Luohe 462000, China; 2. Dept. of Respiratory Medicine, Luohe Central Hospital, Henan Luohe 462000, China; 3. Dept. of Cardiovascular Medicine, Luohe Central Hospital, Henan Luohe 462000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of Xuebijing injection on inflammatory factors, oxidation stress level and thrombosis risk in patients with acute non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI). METHODS: A total of 130 NSTEMI pa-

- [5] 赵华, 王小泉, 赵红宇. 2型糖尿病伴牙周炎患者牙周炎症程度与血糖水平分析[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2012, 10(1): 22-24.
- [6] 危晶晶, 常春荣, 潘亚萍, 等. 牙周非手术治疗对2型糖尿病伴牙周炎患者糖代谢及血清白细胞介素6的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2011, 46(2): 70-74.
- [7] Zhiyou C, Yu Z, Shengtao Y, et al. Increases in β -amyloid protein in the hippocampus caused by diabetic metabolic disorder are blocked by minocycline through inhibition of NF- κ B pathway activation[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(2): 381-391.
- [8] 中华口腔医学会牙周病学专业委员会. 重度牙周炎诊断标准及特殊人群牙周病治疗原则的中国专家共识[J]. 中华口腔医学杂志, 2017, 52(2): 67-71.
- [9] 张健全, 潘亚萍, 马丽, 等. 2007年辽宁省2型糖尿病患者牙周炎患病情况调查[J]. 中华口腔医学杂志, 2009, 44(11): 668-671.
- [10] 付云, 凌均荣, 邓永忠, 等. 糖尿病患者牙周非手术治疗对血糖水平的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2000, 35(6): 444-446.
- [11] 释栋, 孟焕新, 徐莉, 等. 牙周炎患者的血脂、血糖水平分析[J]. 中华口腔医学杂志, 2006, 41(7): 401-402.
- [12] 陈武, 孙卫斌, 李谨. 盐酸米诺环素软膏局部应用对龈下菌群的影响[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2005, 15(9): 488-491.
- [13] 李晓燕, 王宏, 石云凯, 等. 米诺环素局部应用对洁治和根面平整影响的Meta分析[J]. 口腔医学研究, 2011, 27(9): 817-820.
- [14] 王丹, 周晓佳, 刘冰阳, 等. 2型糖尿病伴牙周炎患者糖化血红蛋白与肿瘤坏死因子 α 水平的相关性分析[J]. 中国医科大学学报, 2010, 39(12): 1024-1027.
- [15] 杨丕山, 王艳, 戚向敏, 等. 糖尿病患者牙周炎治疗后血清肿瘤坏死因子 α 和糖化血红蛋白的变化[J]. 中华口腔医学杂志, 2003, 38(5): 364-366.
- [16] 曾红燕, 杨圣辉. 2型糖尿病患者慢性牙周炎细菌学研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2004, 20(6): 747-749.

* 副主任药师。研究方向: 药理学。电话: 0395-3356126。E-mail: 269767999@qq.com

通信作者: 副主任医师。研究方向: 高血压的防治。电话: 0395-3356705。E-mail: zmk0415@126.com

(收稿日期: 2017-04-26 修回日期: 2017-06-20)

(编辑: 陶婷婷)

tients selected from our hospital during May 2015-Aug. 2016 were divided into control group and observation group according to random number table, with 65 cases in each group. Control group was given routine treatment as lowering blood pressure, lowering lipid, anticoagulation and antiplatelet. Observation group was additionally given Xuebijing injection 50 mL, ivgtt, q12 h, on the basis of control group. Both groups were treated for a week. The levels of inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-10, hs-CRP), SOD, MDA, MMP-9, platelet aggregation rate and fibrinogen were observed in 2 groups before and after treatment. The treatment course, the occurrence of MACE and bleeding event were also recorded. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in the levels of inflammatory factors, SOD, MDA, MMP-9, platelet aggregation rate or fibrinogen between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-6, hs-CRP, platelet aggregation rate or fibrinogen in 2 groups were decreased significantly, while the level of IL-10 was increased significantly; the improvement of above indexes in observation group was significantly better than control group. The levels of SOD and MMP-9 in 2 groups were increased significantly, while the level of MDA was decreased significantly. The level of SOD in observation group was significantly higher than control group, while the level of MDA was significantly lower than control group, but the level of MMP-9 was significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of MACE (16.92% vs. 20.00%) or bleeding event (4.62% vs. 7.69%) between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Xuebijing injection shows significant therapeutic efficacy for NSTEMI, effectively inhibits inflammation, and oxidative stress and reduces the risk of thrombosis with good safety.

KEYWORDS Xuebijing injection; Acute non-ST elevation myocardial infarction; Inflammation; Oxidative stress; Thrombosis

急性冠脉综合征(ACS)是冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,继发完全或不完全闭塞性血栓形成成为病理基础的一组临床综合征,包括急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)、急性非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和不稳定型心绞痛,具有高发病率、高致残率和高致死率等特征^[1-2]。与STEMI常由富含纤维蛋白的红色血栓完全堵塞冠状动脉不同,NSTEMI一般由富含血小板的白色血栓不完全堵塞冠状动脉^[3]。炎症反应和氧化应激在NSTEMI的疾病进展中发挥着重要作用,其临床治疗包括抗缺血、抗血小板、抗凝和血运重建等^[4-5]。血必净注射液作为一种中药复方制剂,具有抗炎、抗氧化、抗血小板和增强免疫力等功效,临床常用于治疗脓毒症、重症胰腺炎、重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征和百草枯中毒等^[6-7]。近年来,部分学者探讨了血必净注射液对NSTEMI患者炎症因子和预后的影响,但关于其对患者氧化应激水平、血小板聚集率及主要不良心血管事件(MACE)和出血事件的影响的报道较为罕见。鉴于此,本研究探讨了血必净对NSTEMI患者炎症因子、氧化应激水平和血栓风险的影响以及用药安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《不稳定心绞痛及非ST段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南》中NSTEMI诊断标准^[8];(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)发病时间 < 24 h;(4)患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)合并心力衰竭、心源性休克或风湿性心脏瓣膜病者;(2)合并严重的肝、肾功能不全或慢性感染者;(3)合并脑出血、脑梗死等急性脑血管疾病者;(4)合并白血病、凝血功能障碍等血液系统疾病者;(5)合并自身免疫疾病或长期服用糖皮质激素或免疫抑制剂者;(6)对血必净严重过敏者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取2015年5月—2016年8月我院收治的NSTEMI患者130例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各65例。两组患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)、收缩压、空腹血糖、发病时间、合并症和吸烟/饮酒史等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1(注:1 mmHg=0.133 kPa)。

1.3 治疗方法

表1 两组患者一般资料比较($n=65$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($n=65$)

组别	性别 (男/女),例	年龄($\bar{x}\pm s$), 岁	BMI($\bar{x}\pm s$), kg/m ²	收缩压($\bar{x}\pm s$), mmHg	空腹血糖($\bar{x}\pm s$), mmol/L	发病时间($\bar{x}\pm s$), h	合并症(高血压/高血脂/糖尿病/ 慢性阻塞性肺疾病),例	吸烟,例	饮酒,例
观察组	35/30	66.32 \pm 13.37	22.16 \pm 1.20	137.38 \pm 18.75	5.95 \pm 1.03	6.16 \pm 1.35	18/20/19/12	26	21
对照组	38/27	65.28 \pm 12.65	22.30 \pm 1.15	139.65 \pm 17.69	6.23 \pm 1.05	6.33 \pm 1.48	25/15/23/7	30	19
t/χ^2	0.28	0.37	0.56	0.71	1.53	0.68	1.19	0.50	0.14
P	0.60	0.71	0.58	0.48	0.13	0.50	0.29	0.48	0.70

对照组患者给予降压、降脂、抗凝和抗血小板等常规治疗。降压方案为:厄贝沙坦胶囊 150 mg, po, qd+富马酸比索洛尔胶囊 5 mg, po, qd。降脂方案为:瑞舒伐他汀钙胶囊 10 mg, po, qd。抗凝和抗血小板方案为:阿司匹林肠溶片 300 mg, po, qd+依诺肝素钠注射液 0.4 mL,

iv, q12 h, 持续 5~7 d;首次给予替格瑞洛片 180 mg, po, 次日调整为 90 mg, bid。观察组患者在对照组基础上给予血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,批准文号:国药准字 Z20040033,规格:10 mL)50 mL, ivgtt, q12 h。两组患者均连续治疗 1 周。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者治疗前后炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、IL-10和超敏C反应蛋白(hs-CRP)]水平。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测,试剂盒购自北京邦定生物公司。(2)观察两组患者治疗前后血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平。采用双抗体夹心ELISA法和硫代巴比妥酸显色法检测,试剂盒购自上海沪峰生物科技有限公司。(3)观察两组患者治疗前后血小板聚集率和纤维蛋白原水平。血小板聚集率采用透体比浊法检测,检测仪器为美国CHRONO-LOG全血血小板聚集仪;纤维蛋白原采用散射比浊法检测,检测仪器为日本Sysmex CA-6000全自动凝血分析仪。(4)记录两组患者治疗过程以及治疗后1个月内MACE和出血事件的发生情况。出血事件按全球梗死相关动脉开通策略(GUSTO)危险评分方法进行分级:轻微出

血为皮肤瘀点、牙龈出血和鼻出血等;中度出血为不导致血流动力学障碍但需要输血的出血;严重出血为血流动力学障碍需要干预的出血或严重威胁生命的出血^[1]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清TNF- α 、IL-6、IL-10和hs-CRP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者血清TNF- α 、IL-6和hs-CRP水平均明显降低,IL-10水平明显升高,且观察组患者上述炎症因子改善程度明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Tab 2 Comparison of serum inflammatory factors between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	TNF- α , ng/L		IL-6, ng/L		IL-10, ng/L		hs-CRP, mg/L	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	25.24 \pm 2.91	16.43 \pm 3.12**	23.61 \pm 3.33	15.72 \pm 2.81**	20.50 \pm 3.52	27.82 \pm 3.20*	6.24 \pm 2.52	2.42 \pm 1.31*
对照组	24.33 \pm 3.12	19.82 \pm 3.52*	22.83 \pm 2.60	18.42 \pm 3.73*	21.61 \pm 4.22	24.33 \pm 3.64*	6.72 \pm 2.02	4.52 \pm 1.90*
t	1.71	5.86	1.54	4.69	1.62	5.85	1.26	7.35
P	0.09	<0.001	0.13	<0.001	0.11	<0.001	0.21	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后血清SOD、MDA及MMP-9水平比较

治疗前,两组患者血清SOD、MDA和MMP-9水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清SOD和MMP-9水平均明显升高,MDA水平明显降低;观察组患者血清SOD水平明显高于对照组,MDA水平明显低于对照组,但MMP-9水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后SOD、MDA及MMP-9水平比较($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Tab 3 Comparison of SOD, MDA and MMP-9 levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	SOD, μ U/L		MDA, μ mol/L		MMP-9, ng/mL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	87.82 \pm 9.53	105.52 \pm 9.74**	8.92 \pm 1.71	4.42 \pm 2.32**	10.61 \pm 2.51	12.72 \pm 2.93**
对照组	85.32 \pm 8.64	94.13 \pm 9.52*	8.40 \pm 1.81	6.54 \pm 1.92*	11.22 \pm 3.63	16.54 \pm 3.30*
t	1.57	6.77	1.63	5.68	1.10	6.97
P	0.12	<0.001	0.11	<0.001	0.27	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后血小板聚集率及纤维蛋白原水平比较

治疗前,两组患者血小板聚集率和纤维蛋白原水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患

者血小板聚集率和纤维蛋白原水平均明显降低,且观察组指标明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后血小板聚集率及纤维蛋白原水平比较($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Tab 4 Comparison of platelet aggregation rate and fibrinogen level between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	血小板聚集率, %		纤维蛋白原, g/L	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53.32 \pm 10.51	19.73 \pm 11.54**	4.54 \pm 1.32	2.22 \pm 1.42**
对照组	50.74 \pm 10.32	32.54 \pm 10.92*	4.31 \pm 1.72	3.14 \pm 1.52*
t	1.43	6.68	0.75	3.54
P	0.16	<0.001	0.45	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.4 两组患者MACE和出血事件发生情况比较

两组患者的MACE发生率(16.92% vs. 20.00%)和出血事件发生率(4.62% vs. 7.69%)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

3 讨论

NSTEMI是临床常见的以心肌缺血、心绞痛为主要临床表现的疾病,其发病率和病死率均较高,严重威胁患者的生命安全。NSTEMI的抗栓治疗方案主要为阿司匹林联合氯吡格雷,但氯吡格雷抗血小板具有时间依赖性和剂量依赖性,使该方案的临床应用具有局限性。

表5 两组患者MACE和出血事件发生情况比较[n=65,例(%)]

Tab 5 Comparison of the occurrence of MACE and bleeding event between 2 groups [n=65, case(%)]

组别	MACE						出血事件			
	梗死后心绞痛	再发心肌梗死	心力衰竭	心源性休克	死亡	合计	轻微出血	中度出血	严重出血	合计
观察组	3(4.62)	3(4.62)	2(3.08)	2(3.08)	1(1.54)	11(16.92)	2(3.08)	1(1.54)	0(0)	3(4.62)
对照组	5(7.69)	4(6.15)	1(1.54)	1(1.54)	2(3.08)	13(20.00)	4(6.15)	0(0)	1(1.54)	5(7.69)
χ^2/F	0.53	0.15	0.34	0.34	0.34	0.20	0.70	1.00	1.00	0.53
P	0.47	0.70	0.56	0.56	0.56	0.65	0.40	0.32	0.32	0.47

血必净注射液的有效成分为羟基红花黄色素A、芍药苷、丹参素、川芎嗪和阿魏酸等,具有疏通经络、溃散毒邪、活血化瘀和清热凉血之功效,可竞争性地抑制血小板激活因子与血小板受体结合,抑制血小板激活因子诱发的血小板聚集和释放,增强血小板膜的流动性和红细胞膜的机械强度,降低全血黏度,减少红细胞损伤,激活纤溶系统,最终发挥抗血小板、抗血栓形成、提高冠状动脉血流量、改善心肌微循环状态等作用^[9]。纤维蛋白原是ACS急性反应期蛋白,作为ACS的独立危险因素,可直接参与心肌梗死患者凝血、微血栓形成等病理过程,纤维蛋白原高水平患者血栓形成风险约为纤维蛋白原正常水平人群的24倍^[10]。本研究结果显示,观察组患者治疗后血小板聚集率和纤维蛋白原水平均明显低于对照组,充分显示出血必净注射液可从抗血小板和抗血栓形成等途径有效改善NSTEMI患者的凝血功能。

血必净注射液具有强效拮抗内毒素的作用,可拮抗内毒素诱导单核/巨噬细胞产生的内源性炎性介质失控性释放,抑制炎症细胞内一系列磷酸化反应,减少炎症因子的大量释放和级联反应^[11]。NSTEMI患者血清TNF- α 、IL-6和hs-CRP等促炎因子水平明显上升,而抗炎因子IL-10水平下降,促炎和抗炎因子失衡可加重心肌损伤,促进心肌瘢痕组织形成和纤维化,诱发心室重构,加速心功能恶化^[12]。因此,血清炎症因子水平对于评估心肌梗死患者病情和预后具有重要的参考价值。本研究结果显示,观察组患者治疗后血清TNF- α 、IL-6和hs-CRP水平明显低于对照组,而IL-10水平明显高于对照组,充分说明血必净注射液能有效抑制NSTEMI患者的炎症反应,减轻心肌的炎性损伤。心肌梗死患者氧自由基大量释放,可直接损伤细胞膜导致其通透性增加,细胞内大量活性酶释放,诱发心肌细胞内DNA断裂、心肌细胞坏死和凋亡;同时局部高浓度氧自由基可刺激胶原酶活化,加速胶原网络的破坏,诱导大量生长因子的表达,促进心肌纤维化^[13]。SOD为机体细胞中清除氧自由基的关键作用酶,可反映机体抗氧化防御能力^[13]。MDA是氧自由基引起的一系列脂质过氧化反应最终产物,可反映机体氧化应激程度^[13]。本研究结果显示,观察组患者治疗后血清抗氧化因子SOD水平高于对照组,MDA水平明显低于对照组,其原因为血必净注射液能有效清除NSTEMI患者体内氧自由基和各种活性酶,增强机体的抗氧化能力和免疫功能,降低患者的氧化应激损伤。MMP-9参与心肌细胞间质胶原的降解,参与心肌血管炎症反应和再生,一定程度上可反映心脏重塑的进

程^[14]。本研究结果显示,观察组患者治疗后血清MMP-9水平明显低于对照组,提示血必净注射液可有效减轻心肌胶原纤维的降解,延缓心室重构的进程。NSTEMI患者血小板聚集功能增强、血清纤维蛋白原水平升高,两者在NSTEMI进展中发挥重要作用^[13]。本研究结果显示,观察组患者治疗后血小板聚集率和纤维蛋白原水平均明显低于对照组,提示血必净注射液可有效抗血小板聚集,预防继发性血栓形成,阻断NSTEMI病情进一步恶化。同时,两组患者的MACE和出血事件发生率差异均无统计学意义,可见增加了血必净注射液的治疗方案并未增加患者发生MACE和出血的风险。

综上所述,血必净注射液治疗NSTEMI疗效显著,可有效抑制患者的炎症和氧化应激水平,降低血栓形成风险,且安全性较高。然而,本研究为小样本的短期研究,故所得结论仍需大样本、高质量的长期研究加以验证。

参考文献

- [1] Lopes RD, Gharacholou SM, Holmes DN, et al. Cumulative incidence of death and rehospitalization among the elderly in the first year after NSTEMI[J]. *Am J Med*, 2015, 128(6):582-590.
- [2] 徐杨,李虹伟.急性冠脉综合征患者合并入院高血糖的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(5):394-397.
- [3] 李秀芬,葛振嵘,许力舒,等.替格瑞洛联合小剂量替罗非班对急性非ST段抬高心肌梗死患者纤维蛋白原的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(4):429-430.
- [4] 梁瀛,王新宇,牛杰,等.急性心肌梗死患者血清炎症因子的动态变化及相互关系[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(12):819-823.
- [5] 叶明,曾玉杰.急性下壁ST段抬高型心肌梗死合并前壁导联ST段压低患者炎症因子改变及临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(15):1139-1142.
- [6] 郑蕊,张莉,田然,等.血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的Meta分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(8):682-686.
- [7] 史晓峰,王勇强.血必净联合乌司他丁治疗百草枯中毒的效果观察[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2015, 33(5):375-377.
- [8] 中华医学会心血管病学分会.不稳定心绞痛及非ST段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(4):295-304.
- [9] 何莲,聂斌,徐奇,等.血必净联合抗菌药物治疗ICU重症肺炎患者的临床疗效研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(3):570-571.
- [10] 温继梨,崔晓迎.血必净对行急诊PCI治疗的AMI患者

贝伐珠单抗联合FOLFIRI方案治疗晚期结肠癌的临床观察

周芳*, 王建军, 程传耀, 卢红(河南大学淮河医院肿瘤科, 河南开封 475000)

中图分类号 R735.3⁵;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3261-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.26

摘要 目的: 观察贝伐珠单抗联合伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(FOLFIRI)方案治疗晚期结肠癌的疗效、毒副作用及患者生存率。方法: 选择我院肿瘤科2010年1月—2014年8月收治的113例晚期结肠癌患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为观察1组(40例)、观察2组(39例)和对照组(34例)。3组化疗方案均为FOLFIRI方案, 观察1组、2组在此基础上分别联用贝伐珠单抗注射液5、7.5 mg/kg, 14 d为1个周期, 均治疗8个周期。比较3组患者的临床疗效, 治疗前后血管内皮生长因子A(VEGF-A)阳性率、免疫指标(T细胞亚群中CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺细胞所占比例)、毒副作用发生率及1年/2年生存率。结果: 观察1组、2组患者的临床总有效率均显著高于对照组, VEGF-A阳性率均显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3组患者CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺所占比例均较治疗前显著降低, 但观察1组、2组患者的显著高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察1组及对对照组患者的高血压(3~4级)发生率均显著低于观察2组, 观察1组和观察2组患者的白细胞减少(3~4级)发生率均显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3组患者1年生存率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察1组、2组患者的2年生存率均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 不同剂量贝伐珠单抗联合FOLFIRI方案治疗晚期结肠癌均有明显增效作用, 可有效抑制VEGF-A, 并发挥免疫保护和抗毒副作用, 延长患者生存期; 低剂量贝伐珠单抗的高血压发生率更低, 安全性更高。

关键词 晚期结肠癌; 贝伐珠单抗; 化疗; 毒副作用; 免疫保护

Clinical Observation of Bevacizumab Combined with FOLFIRI Plan in the Treatment of Advanced Colon Cancer

ZHOU Fang, WANG Jianjun, CHENG Chuanyao, LU Hong (Dept. of Oncology, the Affiliated Huaihe Hospital of Henan University, Henan Kaifeng 475000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy of bevacizumab combined with irinotecan+leucovorin+fluorouracil (FOLFIRI) plan in the treatment of advanced colon cancer, toxic reaction and patients' survival rate. METHODS: A total of 113 patients with advanced colon cancer admitted to the oncology department in our hospital from Jan. 2010 to Aug. 2014 were randomized into observation group 1 (40 cases), observation group 2 (39 cases) and control group (34 cases). Three groups received FOLFIRI; observation group 1 and 2 were additionally given Bevacizumab injection 5 and 7.5 mg/kg 14 d as a treatment course, for 8 cycles. Clinical efficacies as well as the positive rate of VEGF-A, immune indexes (the proportion of CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ in T cell subset) before and after treatment, the incidence of toxic reaction, 1-year and 2-year survival rates were compared among 3 groups. RESULTS: The total response rate of observation group 1 and 2 were significantly higher than control group, and the positive rate of VEGF-A in observation group 1 and 2 were significantly lower than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The proportion of CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ and CD3⁺CD8⁺ in 3 groups were significantly lower than before treatment, but observation group 1 and 2 were significantly higher than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of grade hypertension (grade 3-4) in observation group 1 and control group were lower than observation group 2; the incidence of leucopenia (grade 3-4) in observation group 1 and 2 were significantly lower than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in 1-year survival rate among 3 groups ($P > 0.05$). 2-year survival rate of observation group 1 and 2 were significantly higher than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: For advanced colon cancer, different doses of bevacizumab combined with FOLFIRI have significant synergistic effect, can effectively inhibit VEGF-A, play a role of immune protection and anti-toxic side effects, and prolong the survival time. The incidence of hypertension in patients treated with low-dose bevacizumab is relatively lower and the safety is better.

KEYWORDS Advanced colon cancer; Bevacizumab; Chemotherapy; ADR; Immune protection

- 凝血功能的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12): 1446-1448.
- [11] Hou SY, Feng XH, Lin CL, et al. Efficacy of Xuebijing for coagulopathy in patients with sepsis[J]. *Saudi Med J*, 2015, 36(2): 164-169.
- [12] Wang HL, Xing SY, Dong PS, et al. Safety and efficacy of intracoronary tirofiban administration in patients with

- serious thrombus burden and ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(23): 3690-3695.
- [13] Nakamura R, Kato J, Kitamura K, et al. Adrenomedullin administration immediately after myocardial infarction ameliorates progression of heart failure in rats[J]. *Circulation*, 2004, 110(4): 426-431.

* 副主任医师, 硕士。研究方向: 恶性肿瘤的综合治疗。电话: 0371-23906706。E-mail: zhouyuan_711@163.com

(收稿日期: 2016-10-11 修回日期: 2017-05-23)
(编辑: 陶婷婷)