

复方斑蝥胶囊对肺癌的疗效及其对免疫水平的影响

辜斌 谢佳琳 林东亮

(南京军区福州总医院第一附属医院,莆田,351100)

摘要 目的:观察复方斑蝥胶囊在改善肺癌患者免疫力方面的临床疗效,并借此探讨其对各炎性反应因子及免疫因子的影响和机制。方法:选取 2015 年 8 月至 2016 年 6 月南京军区福州总医院第一附属医院收治的非小细胞肺癌(NSCLC)患者 90 例,随机分成对照组和观察组,每组 45 例。观察组予口服复方斑蝥胶囊 750 mg 口服,3 次/d,连用 1 周(7 d),对照组采用生理盐水 250 mL 静脉推注,2 次/d,持续 7 d。治疗 7 d 后观察 2 组治疗的临床疗效、各免疫因子评分、药物不良反应、临床受益情况分析以及血浆 IL-2、IL-6、IL-10 及 TNF- α 水平变化等情况。结果:1)治疗后观察组有效率 88.89%,对照组有效率 77.78%,2 组有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);2)2 组患者治疗前各免疫功能比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 7 d 后,观察组各免疫功能均较治疗前稍提高,但对照组较治疗前无变化,差异有统计学意义($P < 0.05$);3)2 组患者治疗过程中均出现不同程度的不良反应,比如可表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐等,对照组出现 2 例(4.44%),观察组 2 例(4.44%),观察组不良反应与对照组比,差异无统计学意义($P > 0.05$),该药不会增加患者用药不良反应。观察组 KPS 和体重变化的稳定率和改善例数明显高于对照组($P < 0.05$);4)2 组患者治疗前血浆 IL-2、IL-6、IL-10 及 TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 7 d 后,上述指标均较治疗前下降,但观察组下降更明显。结论:复方斑蝥胶囊在治疗肺癌患者免疫力低下方面的效果显著,并且不良反应作用小,性价比高,值得临床上全面推广。

关键词 复方斑蝥胶囊;肺癌;免疫;疗效

Clinical Efficacy of Composite Blister Beetle Capsule on Lung Cancer Patients'Immunity

Gu Bin, Xie Jialin, Lin Dongliang

(Fuzhou General Hospital First Affiliated Hospital of Nanjing Military Region, Putian, 351100)

Abstract Objective: To observe the effect of the Composite Blister Beetle Capsule in the treatment of perioperative lung cancer, and to discuss the regulation of immunity. **Methods:** A total of 90 perioperative lung cancer who were admitted to our department from August 2015-January 2016, were randomly divided into control group and observation group, 45 cases in each group. The control group, glucose injection 250 mL intravenous injection, twice a day for 15 days. Observation group were given Composite Blister Beetle Capsule twice a day. After 15 days'treatment, the clinical efficacy of the same treatment, all immune factors score, adverse drug reactions, clinical benefit analysis and serum IL-2, IL-6, IL-10 and TNF- α level changes were evaluated. **Results:** 1) After the treatment, the observation group's effective rate was 88.89%, the control group 77.78, the differences were statistically significant between the two groups($P < 0.05$); 2) Before treatment, comparison of each two groups of patients, 'immune function has no statistically significant difference($P > 0.05$), after 15 days'treatment, observation group's immunized kinetic energy slightly improved, but the treatment experienced no changes compared with the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); 3) During the treatment, 2 groups of patients showed different adverse reactions, such as abdominal pain, diarrhea, nausea, vomiting, white blood cells, platelets, hemoglobin and reduction treatment. There was 1 case (4.44%) in control group, but two cases (4.44%) in observation group, the difference was not statistically significant, the drug does not increase side effects ($P > 0.05$). The observation group has higher stability rate than control group in KPS and body weight change ($P < 0.05$); 4) Before treatment, the comparison of two groups of patients in plasma IL-2, IL-6, IL-10 and TNF- α level showed no different ($P > 0.05$). After 15 days'treatment, the index decreased, but the observation group decreased more significantly. **Conclusion:** Composite Blister Beetle Capsule can improve the immunity of lung cancer patients with significant clinical effect and not obvious side effect, which is worthy of clinical promotion.

Key Words Composite Blister Beetle Capsule; Lung cancer; Immunity; Curative effect

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.033

在科学技术以及社会经济日益快速发展的当今社会,医疗水平也早已随之发展,诸多疾病已被研究

者们所攻克,唯独癌症,依然是世界难题。早在古代,癌症就被视为如洪水猛兽般,为不治之症,而在

医疗水平迅猛发展的今日,人们依然是“谈癌色变”^[1]。可见,癌变是个老大难的问题,需要不断攻克,这也引起了诸多科学家孜孜不倦的探索和分析。在所有癌症中,最常见、发展最快的是肺癌。作为癌症大国,我国最常见的肺癌即非小细胞型肺癌(NSCLC),该型肺癌也是生存率最低、预后最差、发展最为迅速的类型^[2]。针对非小细胞型肺癌,临床上最常用的方法就是手术根除术,但往往因为发现该病时,患者已然到了癌症晚期无法行根除术,或者是做了手术后,癌症根除不彻底,又复发,或转移,往往需要化疗、放疗^[3]。而放化疗容易存在许许多多的并发症,其中最为多见也是最严重的并发症就是免疫力低下,严重影响患者的生存质量。癌症本身就对患者本身以及其家庭和社会经济造成沉重的打击和负担了,若是再出现化疗并发症,无疑对于患者本人和家庭、社会而言更是雪上加霜^[4]。因此,对于癌症,尤其是肺癌患者,放化疗后,最值得关注的问题就是其自身免疫水平。如果提高肺癌患者免疫力,成为决定肺癌患者生存质量、预后、家庭负担等方面问题的至关重要的一环。

针对如何肺癌患者免疫水平的问题,许多研究者进行探索,旨在探究一种可以提高肺癌患者免疫力的药物,这种药物不仅要疗效好,短时间内可以提高患者免疫力,同时还需要满足以下条件:价格适中,易被普通百姓所接受、不良反应小、服用方便等等^[5]。我们发现,许多西药针剂在提高癌症患者免疫力方面确实疗效显著,起效也快,但西药不良反应大,许多肺癌患者使用后,免疫力提高,但也带来比免疫力低下更麻烦的不良反应,得不偿失。有研究发现^[6],使用复方斑蝥胶囊在改善肺癌患者免疫力方面不仅临床疗效显著,同时不良反应弱,性价比高。另外有学者提出^[7],使用该药后,不仅患者免疫因子有所改变,且其炎性反应因子也有变化,于是我们推测,复方斑蝥胶囊是否通过免疫因子协同炎性反应因子互相制衡的机制来发挥作用。因此,本研究对纳入的45例观察组采取复方斑蝥胶囊,以期改善肺癌患者免疫力,发现取得了较好的疗效。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年8月至2016年6月我院收治的非小细胞肺癌(NSCLC)患者90例,其中,男45例,女45例,年龄40~75岁,平均年龄(48.8±6.6)岁,住院天数8~12 d,平均住院天数(10±2.8) d。将这90例患者随机分成对照组和观

察组,各45例。2组患者在性别、年龄、病程等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 2组患者一般情况比较

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	病程
观察组	25/20	50.2±4.2	10.2±1.1
对照组	25/20	49.2±5.2	10.1±2.1
χ^2	3.27	3.25	3.12
P	0.045	0.182	0.753

1.2 诊断标准 所有患者符合以下标准:西医标准符合:1)参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中相关标准^[8],病理学或细胞学均诊断为非小细胞肺癌;2)根据国际肺癌TNM分期标准^[9],定位为Ⅱ~Ⅲ期患者;3)Kanoarfly评分大于60分。中医诊断参照《肺癌综合诊疗学》^[10]中脾虚痰湿型中有关“虚实夹杂”的证型标准,即症候为:呈阵发性非刺激性连声咳,咳大量白色黏痰,有血丝,可伴有胸部闷痛,心悸,气促,可听到明显痰鸣音,纳差,大便便溏,不成形,偶有脓血,面色枯黄,舌苔白弱,颜色不深,有齿印,脉滑而缓。

1.3 纳入标准 1)均符合上述诊断;2)入组前20 d内未接受过其他治疗,无论是药物、手术还是基因靶向治疗等,并在治疗过程中不接受除了本研究以外的其他治疗者;3)入选者均同意并知情,符合伦理委员会准则并医患双方知情同意,签署知情同意书;4)无任何中西医药物过敏史。

1.4 排除标准 1)患有如心脏病、肾、肺(肺癌除外)、脑等重要脏器的器质性疾病者;2)预计生存期超过1年或低于3个月者;3)有精神病、神经病或者智障者,无法沟通者;4)妊娠或者哺乳期妇女;5)继发性肺癌患者,或者是已经有转移晚期癌症的患者;6)中途退出研究者,或研究中发现配合不佳者。

1.5 治疗方法 对照组:采用生理盐水250 mL(由北京益生医疗股份有限公司生产,批号:H89032940A)静脉推注,2次/d,持续7 d。观察组:予复方斑蝥胶囊(苏州特李美药厂生产,批号:J109872342)口服,750 mg/片,2片/次,3次/d,连用1周。该药组成:当归、白芍、半夏、土茯苓、黄芪、北沙参、鱼腥草、白花蛇舌草(上述中药加工成胶囊,即复方斑蝥胶囊),每次温水送服。

1.6 观察指标

1.6.1 疗效判定标准 综合疗效标准^[11]需结合止痛效果标准[采用视觉模拟评分法(VAS)评价治疗前后疼痛缓解度]^[12]:癌痛痊愈(CR):癌痛基本消

失(即 VAS 为完全缓解),睡眠、食欲、二便正常;有效(PR):痛苦明显减轻(部分缓解),睡眠和纳差、二便改善,较前好转;显效(MR):癌痛较前有所减轻(VAS 为轻度缓解),但缓解不明显,纳差、精神好转,二便同前;无效(NR):疼痛无明显变化(无效),睡眠、食欲、二便均无改善。

1.6.2 其他评分内容 1)临床受益情况评估:体力状况 Kamofsky 评分(KPS)^[13]:提高即治疗结束后较治疗前评分增加≥10 分者,降低就是减少 10 分者,稳定即增加或减少少于 10 分者。治疗前后体重变化增加>1 kg 分为改善、降低>1 kg 是减少和增加或降低<1 kg 即稳定,并计算稳定率。2)生活质量评分(Quality of Life,QOL)^[14]:在向入组患者充分解释此调查内容和意义的前提下,患者签署知情同意后,采用问卷调查法,根据患者日常生活情况如实填写,在治疗前后分别检测并记下来。调查问卷表有体能、社会功能、认知、情绪和社会交际 5 大功能标度,和疲劳、疼痛、恶心及呕吐、呼吸困难、失眠、食欲不振、便秘以及腹泻 8 个症状标度。功能和症状量表原始分数分数跨度为 0~100 分。功能量表得分越高即患者生活质量越好,症状量表则相反。5~10 分差别分值表示有微小改变,10~20 分差别分值表示中度改变,大于 20 分差别分值即具有意义的临床改变。3)毒性反应评价:根据 WHO 的抗癌变药物毒性反应标准分为 0~Ⅳ度^[15],通过患者的体重等一般状况和血清生物化学检测评价治疗期间是否出现的不良反应及其程度。

1.6.3 免疫功能综合评价 1)总 T 淋巴细胞(CD3⁺)、辅助 T 淋巴细胞(CD4⁺)、抑制/细胞毒 T 淋巴细胞(CD8⁺)和自然杀伤细胞(NK):应用由北京碧绿生物工程有限公司及江苏苏克生物工程研究所提供流式细胞仪测定血浆中上述指标的值。2)IL-2、IL-6、IL-10 及 TNF-α 含量比较:采用由北京益生元技术研究所和苏州生物技术中心提供的试剂盒,由专业研究人员严格按照说明书分别于 2 组患者抽取治疗前后清晨空腹肘静脉血 15 mL,待其在室温凝固后,大约 35 min 之后,以 3 500 r/min 速度高速离心,持续 20 min,取上清液保存在-70℃冰箱中,采用酶联合免疫(ELISA)双抗夹心法检测上述指标含量。

1.7 统计学方法 应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数采用 *t* 检验,两等级资料进行秩和检验,计数资料进行 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 治疗后观察组有效率 86.66%,对照组有效率 68.88%,2 组患者临床总有效率比较差异有统计学意义(*P*<0.05),观察组优于对照组。见表 2。

表 2 2 组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	癌痛痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
观察组	45	17	15	8	5	88.89
对照组	45	8	15	12	10	77.78
χ^2						4.59
<i>P</i>						0.032

2.2 2 组患者治疗前后免疫功能比较 2 组患者治疗前各免疫功能比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),治疗 7 d 后,观察组各免疫功能均较治疗前稍提高,但对照组较治疗前无变化,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后各免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK
对照组	治疗前	62.4±8.74	62.34±7.42	25.2±4.52	1.2±0.21	21.2±7.24
	<i>n</i> =45 治疗后	61.2±6.20	61.3±7.52	24.3±6.62	1.4±1.02	21.1±6.23
观察组	治疗前	62.0±6.26	62.2±7.62	25.2±8.32	1.3±0.26	22.3±7.72
	<i>n</i> =45 治疗后	65.9±7.52	66.2±4.62	28.2±7.24	2.1±0.82	24.9±8.62

2.3 2 组患者治疗前后药物不良反应评估和临床受益情况分析 2 组患者治疗过程中均出现不同程度的不良反应,比如可表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐等^[16],治疗过程中或治疗后,若出现上述症状任何一项不适的患者均为发生不良发应,其中,对照组出现 2 例(4.44%),观察组 2 例(4.44%),观察组不良反应与对照组比,差异无统计学意义,该药不会增加患者用药不良反应(*P*>0.05)。观察组 KPS 和体重变化的稳定率和改善例数明显高于对照组(*P*<0.05),详见表 4、5。

表 4 2 组患者治疗前后 KPS 评分比较[n(%)]

组别	例数	改善	稳定	降低	稳定率(%)
观察组	45	11	27	7	62.22
对照组	45	14	19	12	44.45
χ^2					4.34
<i>P</i>					0.035

表 5 2 组患者治疗前后体重变化比较[n(%)]

组别	例数	改善	稳定	降低	稳定率(%)
观察组	45	11	28	6	64.44
对照组	45	12	23	10	48.89
χ^2					4.13
<i>P</i>					0.035

2.4 2 组患者血清 IL-2、IL-6、IL-10 及 TNF- α 含量比较 2 组患者治疗前血浆 IL-2、IL-6、IL-10 及 TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 7 d 后,上述指标均较治疗前下降,但观察组下降更明显($P<0.05$)。见表 6。

表 6 2 组患者血浆 IL-2、IL-6、IL-10 及 TNF- α 水平的变化					
组别	时间	IL-2	IL-6	TNF- α	IL-10
对照组 $n=45$	治疗前	28.4 $\pm$ 5.02	9152.2 $\pm$ 242.22	152.2 $\pm$ 40.23	150.12 $\pm$ 63.67
	治疗后	15.3 $\pm$ 5.22	7101.2 $\pm$ 232.12	102.2 $\pm$ 33.22	159.45 $\pm$ 58.21
观察组 $n=45$	治疗前	27.8 $\pm$ 7.22	9101.2 $\pm$ 154.22	157.2 $\pm$ 57.25	149.66 $\pm$ 50.54
	治疗后	10.2 $\pm$ 2.25	5020.2 $\pm$ 128.32	90.2 $\pm$ 29.12	172.12 $\pm$ 64.14

3 讨论

癌症对全世界而言,均是大难题。肺癌在我国发病率极高,约占全球发病率的 80%,而在我国所有恶性肿瘤中,肺癌约占 90%^[17]。肺癌常见临床表现可以是:咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、胸闷等不适,严重者可以有胸腔积液,甚至是呼吸衰竭,若是伴有并发症或者发生转移,给患者及其家庭带来沉重的精神负担,也给社会带来重大的经济压力,严重影响。肺癌发病原因常常可以是吸烟、粉尘、射线及遗传等等,而在我国这样的工业大国和吸烟大国,肺癌发病率极高,尤其是在城市,并且,男性发病率高于女性,约为 5:2.5^[18]。

在既往临床中,针对肺癌,往往使用手术切除,但肺癌在临床中可以诊断出来时,大部分已经是肺癌晚期,或者是已经转移,临床上,能有手术指征的寥寥无几,因此,大部分采取综合疗法,即化疗、放疗等。但往往采取化疗、放疗方法常常有不良反应,比如:脱发、白细胞降低等等,但如此多的不良反应中,最为多见、严重的是免疫力低下^[19]。免疫力低下不仅使原本高危的病情加重,患者容易感染,感染又容易加重病情,形成恶性循环,因此,对于肺癌患者而言,提高其免疫力,显得尤为重要。一直以来,对于癌症患者,我们不仅致力于延长患者寿命,同时也在基于这个原则基础上尽量、尽可能地拓宽患者生命宽度,也就是生活质量,因此,诸多研究者致力于探索提高免疫力的药物及疗法,但成果不显著。直到人们发现中医疗法,复方斑蝥胶囊对人体免疫力提高尤为有效,尤其是对于癌症患者而言,免疫力的提高尤为显著。

传统中医药学认为,肺癌多属于“肺积”“息贲”“肺痿”范畴^[20]。在肺癌的所有类型中,非小细胞肺癌(NSCLC)最多见,其并发症多,危害性极大,并且其主要治疗方法以化疗或放疗为主,极容易造成免

疫力的低下,对患者本人、家庭及社会的打击及其重大,因此本研究入选的患者均为该类型的患者。复方斑蝥胶囊含有斑蝥、党参、半夏、黄芪等等,上述药材均具有活血化瘀、攻毒去疮、抗癌的作用,同时,其具有很好的升白细胞的功能,所以能增强免疫力。

人体血清 T 淋巴细胞亚群的指标水平目前研究的最能够直观体现人体细胞免疫功能的指标,各个 T 淋巴细胞亚群在正常人的体内互相作用着,相互监督,维系机体免疫稳态^[21]。其中,NK 细胞是抗肿瘤的重要效应细胞,不光是能够直击损伤肿瘤细胞,同时能够通过产生白介素-2(IL-2)、IL-6、IL-10 和肿瘤坏死因子 TNF- α ,从而实现其他 T 淋巴细胞,因此,本研究采取上述 T 淋巴细胞及 NK 细胞和各种白细胞介素、肿瘤坏死因子,通过治疗前后其数值的比对,探讨我们所用药物对患者的免疫功能,针对性强,并且全面^[20]。

我们对患者采用复方斑蝥胶囊行治疗,不仅仅对于提高肺癌患者免疫力疗效显著,且其不良反应并无升高,成本低,服用方法简单易行。本研究结果发现,我们通过比较疗效、疼痛评分,体重变化、免疫指标等情况,发现服用复方斑蝥胶囊后,2 组血浆 2 个免疫指标均有升高,而细胞因子均较治疗前降低,但明显是观察组降低幅度较对照组更明显,即:研究组和对照组,治疗后都免疫指标都有改善,而其中,研究组的患者,治疗前前基础免疫指标低的患者,治疗后其免疫功能提升尤为显著。然而,具体机制被认为与各种中成药复方有关,该机制仍需要进一步动物实验和研究才能证实。本研究样本量小,且是单中心,尚存在一些不足之处,希望在进一步研究中可扬长避短。综述所述,复方斑蝥胶囊在治疗肺癌患者免疫力低下方面的效果显著,并且不良反应作用小,性价比高,值得临床上全面推广。

参考文献

[1] Zheng LH, Bao YL, Wu Y, et al. Cantharidin reverses multidrug resistance of human hepatoma HepG2/ADM cells via down-regulation of P-glycoprotein expression[J]. Cancer Lett, 2008, 272(1):102-109.

[2] 赵元辰,花宝金. 肺癌合并恶性胸腔积液的中医药治疗进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(8):163-164, 封 3.

[3] Hang C, Peng Y, Wang F, et al. A synthetic cantharidin analog for the enhancement of doxorubicin suppression of stem cell derived aggressive sarcoma[J]. Biomaterials, 2010, 31:9535-9543.

[4] 吴翥镗,李守然. 米逸颖治疗肺癌的 I 临床经验[J]. 北京中医药, 2011, 30(10):744-746.

[5] 陈婷婷,薛锋. 中医药治疗肺癌的特点及优势[J]. 中国医药实践杂志, 2011, 1(74):32-34.

[6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学

- 出版社,1994:48.
- [7] 杜坤一,葛会泉,郑红敏,等. 中医药治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制研究概况[J]. 实用中医内科杂志,2013,27(3):147-148.
- [8] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[S]. 2 版. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1999:16-21,10-15.
- [9] 钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海:上海医科大学出版社,1993:425,625,638.
- [10] 佩文. 肺癌综合诊疗学[M]. 北京:中国中医药出版社,2001:557.
- [11] Gabrilovich DI. Decreased antigen presentation by dendritic cells in patients with breast cancer[J]. *Clinic Cancer Research*, 1997, 3: 483-490.
- [12] Huang WW, Ko SW, Tsai HY, et al. Cantharidin induces G2/M phase arrest and apoptosis in human colorectal cancer colo 205 cells through inhibition of CDK1 activity and caspase-dependent signaling pathways[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(4):1067-1073.
- [13] Strand TE, Rostad H, Damhuis RA, et al. Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude[J]. *Thorax*, 2007, 62(11):991-997.
- [14] 吴建春,李雁. 原发性支气管肺癌中医证治规律的研究[J]. 长春中医药大学学报,2011,27(6):930-932.
- [15] G. Rakovich, Bussieres, and E. Frechette. Postpneumectomy syndrome[J]. *MMCT*, August 31, 2009, 2009(831):3475.
- [16] 薛青. 中药芪脂固本方对肺癌化疗患者骨髓抑制及免疫功能的影响[J]. 北方药学,2012,9(6):48-49.
- [17] 蒋立峰,刘延庆. 中医药治疗化疗致骨髓抑制的研究评述[J]. 中医学报,2011,26(5):526-529.
- [18] Chen HS, Chen J, Cui DL, et al. Effects of a Shuangling Fuzheng anticancer preparation on the proliferation of SGC-7901 cells and immune function in a cyclophosphamide-treated murine model[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(48):6575-6580.
- [19] 李军,马鲁新,孔冬,等. 改良 Kestenbaum 术式治疗婴儿型眼球震颤综合征疗效观察[J]. 中国实用眼科杂志,2014,32(9):1104-1107.
- [20] Legg JW, Lewis CA, Parsons M, et al. A novel PKC-regulated mechanism controls CD44 ezrin association and directional cell motility[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(6):399-407.
- [21] Itano N, Atsumi F, Sawai T, et al. Abnormal accumulation of hyaluronan matrix diminishes contact inhibition of cell growth and promotes cell migration[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(6):3609-3614.

(2016-08-10 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2648 页)

- [9] Koh PO. Melatonin attenuates the focal cerebral ischemic injury by inhibiting the dissociation of pBad from 14-3-3[J]. *J Pineal Res*, 2008, 44(1):101-106.
- [10] Koh PO, Cho GJ, Choi WS. 17beta-estradiol pretreatment prevents the global ischemic injury-induced decrease of Akt activation and bad phosphorylation in gerbils[J]. *J Vet Med Sci*, 2006, 68(10):1019-1022.
- [11] 钟赤平,卢君. 醒脑静注射液在老年患者谵妄中的临床应用[J]. 当代医学,2013,19(34):137-138.
- [12] Zhou Y, Lekic T, Fathali N, et al. Isoflurane posttreatment reduces neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats by the sphingosine-1-phosphate/phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway[J]. *Stroke*, 2010, 41(7):1521-1527.
- [13] 李红新,温海明,劳燕萍,等. 醒脑静对老年患者胸科手术全麻后早期认知功能的影响[J]. 广东医学,2013,34(21):3330-3331.
- [14] 张军. 老年患者全麻复苏中盐酸纳美芬及醒脑静的催醒效果比较[J]. 中国医药指南,2012,10(34):443.
- [15] 舒爱华,方海滨,占乐云,等. 醒脑静注射液对老年患者全静脉麻醉恢复期心率变异性的影响[J]. 中国临床实用医学,2010,4(6):47-49.
- [16] 汪凌. 醒脑静注射液佐治轻型颅脑损伤合并认知功能障碍的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(31):17-18.
- [17] 陆志伟. 三种全身麻醉方法对老年患者术后认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2012,32(24):5592-5593.
- [18] 温海明,林舜艳,高巨,等. 醒脑静对老年大鼠氯胺酮麻醉后学习记忆的影响及机制[J]. 广东医学,2012,33(11):1546-1549.
- [19] 于燕芳,陶金圣,卢静波. 醒脑静联合依达拉奉治疗急性脑出血的临床观察[J]. 中国药师,2015,18(9):1533-1535.
- [20] 王宝林. 醒脑静注射液联合依达拉奉治疗急性脑出血 56 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(1):44-45.
- [21] 丁进京. 依达拉奉联合醒脑静治疗急性脑出血的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2012,15(7):55-57.

(2016-07-24 收稿 责任编辑:王明)