

2014,64(2):247-256

- 3 Liang MJ,Zhang Y. Clinical analysis of penicillidone hydrochloride combined with hemoperfusion in the treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning[J]. Genet Mol Res,2015,14(2):4914-4919
- 4 Khazim K,Giustarini D,Rossi R, *et al.* Glutathione redox potential is low and glutathionylated and cysteinylated hemoglobin levels are elevated in maintenance hemodialysis patients[J]. Transl Res,2013,162(1):16-25
- 5 蔡文利,苗青斋,王沛育,等. 血液灌流联合血液透析改善尿毒症患者周围神经病变疗效观察及机制研究[J]. 中华医学杂志,2015,95(17):1319-1322
- 6 El-Wakil HS,Abou-Zeid AA,El-Gohary IE, *et al.* Relation of middle molecules levels and oxidative stress to erythropoietin requirements in high-flux versus low-flux hemodialysis[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl,2013,24(5):930-937
- 7 邢利,曲青山,王凯,等. 组合型人工肾及血液透析滤过对血液透析患者中分子毒素水平的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(5):468-470
- 8 Chan CT,Chertow GM,Daugirdas JT, *et al.* Effects of daily hemodialysis on heart rate variability: results from the Frequent Hemodialysis Network (FHN) Daily Trial[J]. Nephrol Dial Transplant,2014,29(1):168-178
- 9 Onuigbo M,Agbasi NS. syndrome of rapid onset ESRD accounted for high hemodialysis catheter use - results of a 13-year Mayo Clinic incident hemodialysis study[J]. Ren Fail,2015,37(9):1486-1491
- 10 Yousaf F,Gandham S,Galler M, *et al.* Systematic review of the efficacy and safety of intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in end-stage renal disease population unresponsive to primary vaccination series[J]. Ren Fail,2015,37(7):1080-1088
- 11 Shimizu T,Obata T,Sonoda H, *et al.* The ability of endotoxin adsorption during a longer duration of direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column in patients with septic shock[J]. Transfus Apher Sci,2013,49(3):499-503

- 12 张欢,吴灏,丁家荣,等. 维持性血液透析患者微炎症状态对血清骨钙素水平及脂代谢紊乱的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2016,17(8):720-722
- 13 Aman K,Al-Dubai SA,Aman R, *et al.* Prevalence and associated factors of hepatitis C virus infection among renal disease patients on maintenance hemodialysis in three health centers in Aden, Yemen: a cross sectional study[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl,2015,26(2):380-385
- 14 Chin AI,Nguyen TA,Dinesh KP, *et al.* Late acceleration of glomerular filtration rate decline is a risk for hemodialysis catheter use in patients with established nephrology chronic kidney disease care[J]. Hemodial Int,2015,19(3):379-385
- 15 高占辉,缪冬梅,孙艳华,等. 血液透析联合血液灌流对尿毒症患者炎症因子的影响[J]. 实用临床医药杂志,2013,17(9):109-110
- 16 涂晓文,刘晓莉,许倬,等. 高通量血液透析对尿毒症患者甲状旁腺激素和微炎症状态的影响[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(4):275-276
- 17 贾莉,朱文龙,邢杰,等. 维持性血液透析患者心脏结构及功能特点分析[J]. 临床军医杂志,2015,43(2):116-118,203
- 18 Sandeman SR,Howell CA,Phillips GJ, *et al.* An adsorbent monolith device to augment the removal of uraemic toxins during haemodialysis[J]. J Mater Sci Mater Med,2014,25(6):1589-1597
- 19 Yamashita C,Hara Y,Kuriyama N, *et al.* Clinical effects of a longer duration of polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion therapy for Severe sepsis and septic shock[J]. Ther Apher Dial,2015,19(4):316-323

(收稿日期:2017-03-30)

(修回日期:2017-05-03)

三氧化二砷联合苦参碱抑制 K562 细胞增殖及机制研究

杨春秀 田祖国 石耿辉 刘水玉 任明强 杨 敏

摘 要 目的 探讨三氧化二砷联合苦参碱对慢性髓系白血细胞株 K562 增殖的影响及可能机制。方法 用不同浓度的三氧化二砷单药(0.75、1.5、3、6、8 $\mu\text{mol/L}$),苦参碱单药(0.5、0.75、1.0、1.25、1.5 g/L)及三氧化二砷(3 $\mu\text{mol/L}$) + 苦参碱(0.75 g/L)两药联合分别作用于 K562 细胞,CCK-8 法测定细胞增殖抑制率;流式细胞术检测细胞周期,免疫印迹法(Western blot 法)检测 cyclinD1、CDK4、p21 蛋白表达的变化。结果 不同浓度苦参碱及三氧化二砷均可抑制 K562 细胞增殖,且随作用时间延长和浓度增加而明显($P < 0.05$),两药联合应用后抑制作用更显著($P < 0.05$);与对照组比较,苦参碱阻滞 K562 细胞于 G_1 期,三氧化二砷阻滞 K562 细胞于 G_2 期,苦参碱可增强三氧化二砷对 K562 细胞周期的阻滞作用;与单药组及对照组相比,两药联合后 K562 细胞 p21 蛋白表达水平上调($P < 0.05$),cyclinD1、CDK4 蛋白表达水平明显下降($P < 0.05$)。结论 苦参碱可增强三氧化二砷对 K562 细胞的增殖抑制作用,阻滞细胞于 G_2 期,其机制可能与 p21 蛋白表达增加及 cyclinD1、CDK4 蛋白表达减少相关。

关键词 三氧化二砷 苦参碱 慢性髓系白血病 细胞增殖

中图分类号 R733.7;R979

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.01.034

作者单位:563000 遵义医学院附属医院血液内科

通讯作者:杨敏,教授,硕士生导师,电子信箱:1194738784@qq.com

Effects of Arsenic Trioxide in Combination with Matrine in inhibiting the K562 Cells Proliferation and Its Mechanism. Yang Chunxiu,

Tian Zuguo, Shi Genghui, et al. Department of Hematology, Affiliate Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou 563000, China

Abstract Objective To explore the effects of arsenic trioxide (ATO) in combination with matrine (Mat) on the cell proliferation of chronic myeloid leukemia cell line K562 and its possible mechanisms. **Methods** Cells were treated with different concentration of ATO alone (0.75, 1.5, 3, 6, 8 $\mu\text{mol/L}$) and different concentration of Mat alone (0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5 g/L) and the combination of ATO (3 $\mu\text{mol/L}$) and Mat (0.75 g/L) separately. The cell proliferation inhibit rate of K562 cells were measured by CCK-8 method. The cell cycle distribution were examined by flow cytometry. The expression level of cyclinD1, CDK4 and p21 protein were detected by Western blot. **Results** Both the ATO and Mat can inhibited the cell proliferation of K562 cells in a time- and dose-dependent manner ($P < 0.05$). The combination of ATO and Mat has synergistic effects ($P < 0.05$). Compared with control group, the cell cycle of K562 cells was blocked in G_1 phase by Mat, and blocked in G_2 phase by ATO. Matrine can enhance the cell cycle arrest effect of ATO in K562 cells. Compared with single drug-treatment group and control group, the combination treatment up-regulated the expression level of p21 protein ($P < 0.05$), while the expression level of cyclinD1 and CDK4 protein were down-regulated ($P < 0.05$). **Conclusion** Mat can enhance the effect of ATO on inhibiting the proliferation of K562 cells, and blocked the cell cycle in G_2 phase. The action of blocking cell cycle is closely associated with its up-regulating the expression level of p21 protein, down-regulating the expression of the expression level of cyclinD1 and CDK4.

Key words Arsenic trioxide; Matrine; Chronic myelogenous leukemia; Cell proliferation

慢性髓系白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 是一种恶性骨髓增殖性肿瘤, 95% 以上的患者具有特征性费城 (Ph) 染色体和 BCR/ABL 融合基因, 中位生存期仅 3 ~ 5 年。近年来, 随着酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 的使用, 无事件生存率及总体生存率明显提高, 但仍有 10% ~ 15% 的患者出现疾病进展, 进入到加速期和急变期, 需进行化疗。目前, 三氧化二砷 (arsenic trioxide, ATO) 是治疗急性早幼粒细胞白血病的主要药物之一, 研究发现, ATO 可抑制 K562 细胞增殖, 诱导凋亡^[1]。但 ATO 单药化疗疗效有限, 且有明显的毒不良反应。苦参碱 (matrine, Mat) 是中药苦参的提取物, 功效良多且不良反应少, 多项研究表明其具有抗肿瘤及免疫调节作用, 且有研究报道, Mat 可抑制 K562 细胞增殖^[2,3]。但 Mat 可否增强 ATO 对 K562 细胞的抑制作用, 目前尚不清楚。本研究探讨了 ATO 联合 Mat 对 K562 细胞增殖和细胞周期的影响及相关机制。

材料与方法

1. 药物与主要材料: 慢性髓系白血病 K562 细胞株由重庆医科大学干细胞与组织工程研究室惠赠; RPMI 1640 培养液及小牛血清为美国 Gibco 公司产品, 注射用三氧化二砷 (10mg) 为北京双鹭药业有限公司产品, 苦参碱 (国药准字 H20083501, 产品批号 08091611, 规格 5ml:50mg,) 为吉林玉皇药业有限公司产品, Cell Counting Kit-8 (CCK-8) 检测试剂盒为武汉博士德生物工程公司产品, BCA 蛋白定量试剂盒、SDS-PAGE 凝胶试剂盒为江苏碧云天生物技术

研究所产品, 兔抗人细胞周期蛋白 D1 (cyclinD1) 抗体、兔抗人细胞周期依赖性激酶 (CDK4) 抗体、兔抗人 p21 抗体为美国 Santa Cruz 公司产品, 小鼠抗人 GAPDH 抗体、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 及山羊抗小鼠 IgG 二抗为江苏碧云天生物技术研究所产品。

2. 细胞培养及实验分组: K562 细胞常规培养于含 10% 灭活胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中, 在 37℃、含 5% CO_2 、饱和湿度的培养箱中培养。每两日换液传代, 取对数生长期细胞用于后续实验。在前期实验中, ATO 单药浓度为 0.75、1.5、3、6、8 $\mu\text{mol/L}$, Mat 浓度为 0.5、0.75、1.0、1.25、1.5 g/L, 均设空白对照, 观察各浓度组培养 24、48、72h 后细胞生长状况。筛选出细胞培养 48h 时 ATO 组 IC_{50} 浓度为 3 $\mu\text{mol/L}$, Mat 组 IC_{50} 浓度为 1.0 g/L。然后取 IC_{50} 浓度的 ATO 与不同浓度组 Mat 共同培养, 筛选两药联合后抑制率明显提高的 Mat 浓度 (0.75 g/L) 作为两药联合。结合前期实验结果, 后续实验分组为: 对照组, ATO 单药 (3 $\mu\text{mol/L}$) 组, Mat 单药 (1.0 g/L) 组及 ATO (3 $\mu\text{mol/L}$) + Mat (0.75 g/L) 组。对照组加相等体积培养基代替, 继续于培养箱内培养 48h。

3. 细胞增殖活力检测: 取各实验组细胞, 调整细胞数为 $5 \times 10^5/\text{ml}$, 接种于 96 孔板中, 100 微升/孔, 每组 6 个复孔, 37℃、5% CO_2 条件下培养过夜, 后每孔加入 10 μl CCK-8 溶液, 继续于培养箱内孵育 2h, 用酶标仪测量各孔在波长 450nm 处的吸光度值 (A 值)。实验重复 3 次, 细胞增殖抑制率 (%) = (1 - 实

验组平均 A 值/对照组平均 A 值) $\times 100\%$ 。

4. 细胞周期检测:收集 ATO 单药组, Mat 单药组及 ATO + Mat 联合组培养 48h 的 K562 细胞, PBS 洗涤 3 次, 75% 冰乙酸重悬并固定细胞, 将细胞在 -20°C 下孵育过夜, PBS 洗涤 2 次, 离心去除上清液, 加入 $350\mu\text{l}$ 含碘化丙啶及 RNA 消化酶的混合染液避光于室温下处理 30min, 后 PBS 洗涤 3 次, 经流式细胞仪检测细胞周期, 后用 CellQuest Pro 软件分析结果。

5. 目的蛋白 Western blot 法测定:收集各组培养 48h 的 K562 细胞, 加入适量的细胞裂解液冰浴后裂解细胞提取总蛋白, BCA 蛋白试剂盒测定蛋白浓度, 100°C 变性 3min, 调整各组蛋白上样量为 80ng, 进行 SDS-PAGE 电泳, 后转移至 PVDF 膜上。封闭于含 5% 脱脂奶粉中, 并加入相应一抗 4°C 孵育过夜。TBST 漂洗 3 次后, 加入辣根过氧化物酶标记二抗, 室温孵育 2h, 加入 ECL 发光液后, 暗室压片显影, 以 GAPDH 为内参。Quantity One 图像分析软件检测目的条带表达情况。

6. 统计学方法:运用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析处理, 实验数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两两独立样本间比较用 t 检验, 多个样本均数间比较用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. ATO 联合 Mat 对 K562 细胞的增殖抑制作用:不同浓度的 ATO 及 Mat 对 K562 细胞的增殖均有抑制作用, 且随药物浓度增加及作用时间延长而明显 ($P < 0.05$, 图 1、图 2)。ATO ($3\mu\text{mol/L}$) + Mat (0.75g/L) 联合组抑制 K562 细胞增殖作用明显优于 ATO 单药 ($3\mu\text{mol/L}$) 组及 Mat 单药 (1.0g/L) 组 ($P < 0.05$, 图 3)。

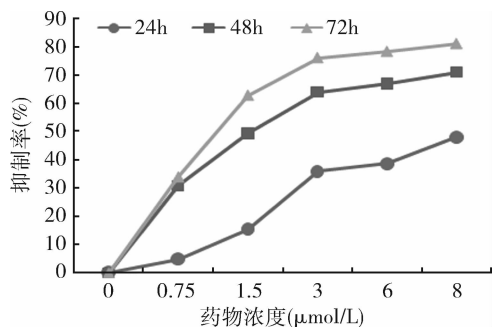


图 1 不同浓度 ATO 抑制 K562 细胞增殖

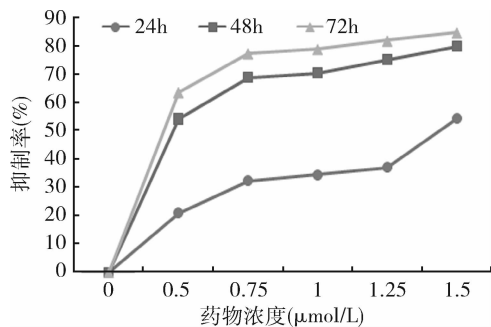


图 2 不同浓度 Mat 抑制 K562 细胞增殖

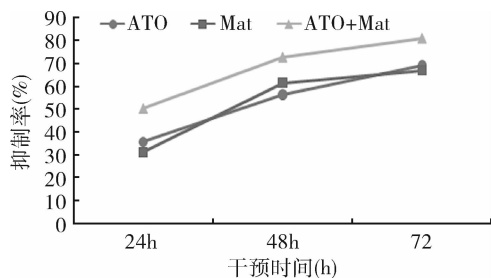


图 3 ATO 联合 Mat 抑制 K562 细胞增殖

周期检测结果见表 1, 与对照组比较, ATO 单药作用于 K562 细胞后, G_2 期细胞增多 ($P < 0.05$), S 期细胞减少 ($P < 0.05$); Mat 单药作用于 K562 细胞后, G_1 期细胞增多 ($P < 0.05$), S 期细胞减少 ($P < 0.05$); 而两药联合作用后, 以 G_2 期细胞增多为主 ($P < 0.05$), S 期细胞明显减少 ($P < 0.05$)。

表 1 ATO 联合 Mat 对 K562 细胞周期的影响
(%, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

组别	G_1 期	G_2 期	S 期
对照组	24.06 ± 2.33	10.46 ± 1.25	65.48 ± 4.97
ATO 单药组	23.61 ± 0.98	$29.61 \pm 2.06^*$	$46.77 \pm 3.08^*$
Mat 单药组	$40.57 \pm 2.48^*$	12.90 ± 3.43	$46.53 \pm 2.17^*$
ATO + Mat 联合组	28.41 ± 3.15	$43.71 \pm 1.38^{* \Delta}$	$27.88 \pm 1.89^{* \Delta}$

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 ATO 单药组比较, # $P < 0.05$; 与 Mat 单药组比较, $\Delta P < 0.05$

3. ATO 联合 Mat 对 cyclinD1、CDK4、P21 蛋白表达的影响: ATO、Mat 单药及联合用药作用于 K562 细胞 48h 后, 检测细胞 cyclinD1、CDK4、P21 蛋白的表达。结果显示, 联合用药组 P21 蛋白表达水平较单药组及对照组高 ($P < 0.05$), 而 cyclinD1 及 CDK4 蛋白表达水平较单药组及对照组低 ($P < 0.05$), 表明联合用药能有效升高 P21 蛋白的表达, 降低 cyclinD1、CDK4 蛋白的表达 (图 4)。

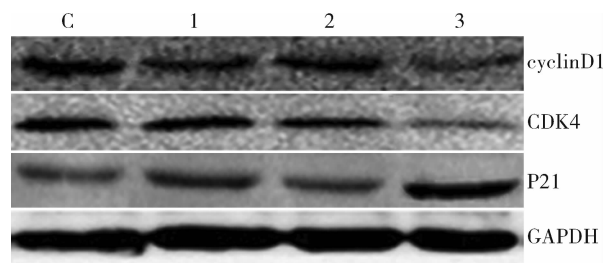


图 4 K562 细胞中 p21、cyclinD1 和 CDK4 蛋白的表达

讨 论

ATO 俗称砒霜,是一种剧毒,但也是一种药物,古代即用于治疗多种疾病。20 世纪 70 年代初,我国最早用于急性早幼粒细胞白血病的治理,取得了显著成效,该药现已被美国食品药品监督管理局批准用于急性早幼粒细胞白血病的一线治疗。ATO 的抗肿瘤作用主要为诱导肿瘤细胞凋亡,并且不与其他化疗药物发生交叉耐药反应,现已广泛用于治疗血液系统恶性肿瘤,如多发性骨髓瘤、淋巴瘤及骨髓增生异常综合征等^[4-8]。近年来,随着对 ATO 研究的深入,越来越多地应用于其他系统恶性肿瘤,如乳腺癌、胆囊癌、肝癌、神经母细胞瘤等^[9-11]。但 ATO 不良反应较多,如心脏毒性、肝脏毒性、胃肠道反应等,在一定程度上限制了 ATO 的应用。故若在化疗中加用可增强其疗效但不良反应的药物,使低剂量的 ATO 达到高剂量的治疗效果,也许可解决这个问题。

苦参碱(matrine, Mat)是从中药苦参中提取的生物碱复合物,具有许多生物活性,且毒性低^[12,13]。多项研究表明,Mat 在多种肿瘤中具有抗癌效应,如肺癌、食管癌、胃癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌及淋巴瘤、多发性骨髓瘤等,可抑制多种肿瘤细胞增殖并诱导分化和凋亡^[14-16]。且有研究发现,Mat 可减轻化疗和放疗的毒性不良反应,从而提高生活质量,通过调节免疫功能,与放、化疗联用时可产生协同作用,进一步提高治疗效果^[17]。但 Mat 是否可减轻 ATO 在化疗中所引起的不良反应,及增强化疗效果,本研究以慢性髓系白血病细胞株 K562 细胞为研究对象,进行了初步探讨。

K562 细胞是从慢性髓系白血病急性变患者中分离建立的细胞株,本研究利用 ATO 单药、Mat 单药及 ATO + Mat 两药联合作用于 K562 细胞,观察其是否影响细胞增殖、细胞周期及细胞周期调节相关蛋白 cyclinD1、CDK4、P21 的表达。结果表明,不同浓度的 ATO 单药及 Mat 单药均可抑制 K562 细胞增殖,且呈

时间浓度依赖性。与 ATO 单药组及 Mat 单药组相比,两药联用后对 K562 细胞的抑制作用更明显。

流式检测结果表明,ATO 单药可使 K562 细胞周期阻滞于 G₂ 期,Mat 单药使 K562 细胞周期阻滞于 G₁ 期,但两药联用后,细胞周期被阻滞于 G₂ 期,表明 Mat 可增强 ATO 对 K562 细胞的作用,使细胞由 S 期进入 G₂ 期,有研究证实,细胞处于 G₂ 期更易凋亡,说明 Mat 增强 ATO 抑制增殖的作用可能与此相关。细胞周期的变化是一个多种蛋白参与调节的复杂过程, cyclinD1 是细胞周期进程的启动因子,是调节 G₁/S 期转换的关键蛋白,其作用主要是通过通过与 CDK4 和 (或) CDK6 结合形成复合物,进而引起多种基因转录而实现的。当 cyclinD1 基因激活,持续高表达时,细胞周期 G₁ 期缩短,提前进入 S 期。p21 是细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子,通过抑制 cyclinD1 - CDK 复合物活性使细胞周期停留在 G₁ 期,且 p21 可间接参与细胞凋亡。为进一步阐明 K562 细胞中细胞周期的变化是否与细胞周期相关调控因子的表达相关,本实验组进一步研究发现,ATO 与 Mat 联合作用后 p21 蛋白表达水平较单药组及对照组高 ($P < 0.05$),而 cyclinD1 及 CDK4 蛋白表达水平较单药组及对照组低 ($P < 0.05$),由此推测 ATO 联合 Mat 作用于 K562 细胞可能通过上调 p21 蛋白的表达,降低 cyclinD1、CDK4 蛋白的表达,可能通过抑制 DNA 复制和 G₂/M 期进程所需基因的转录,而将细胞阻滞于 G₂ 期,从而抑制细胞增殖。

综上所述,Mat 可增强 ATO 的抗肿瘤作用,可能与上调 p21 蛋白表达及下调 cyclinD1、CDK4 蛋白表达而阻滞细胞周期于 G₂ 期有关。两者联合用于治疗 CML 时,则 ATO 的剂量应酌减,以期减低药物不良反应。这为 ATO 联合 Mat 用于临床治疗 CML 提供了新的理论依据。

参考文献

- 王凡平,张婧婧,房丽敏,等. 三氧化二砷对 K562 细胞增殖作用的影响和机制[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(6): 1725 - 1729
- 马玲娣,朱志超,孙晓,等. IL - 6/JAK/STAT3 介导苦参碱对 K562 细胞的增殖抑制作用[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(5): 422 - 426
- 何流漾,周海俊,孙晓,等. 苦参碱通过 ber - abl 介导的 MEK - ERK 通路抑制人慢性粒细胞白血病 K562 细胞增殖[J]. 肿瘤研究与临床, 2015, 7: 433 - 437
- 陈萍,姜熙,尤沛东. 高三尖杉酯碱联合三氧化二砷诱导人急性髓系白血病 U937 细胞株凋亡的实验研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(6): 1649 - 1653
- 郝锦霞,王晓宁,陈颖,等. 三氧化二砷诱导人骨髓瘤细胞 RP -

- MI8226 凋亡的机制探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(9): 1333 - 1336
- 6 姚亚洲, 李小妮, 郑引索. 含三氧化二砷方案治疗复发难治性非 M3 急性非淋巴细胞白血病 45 例疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(20): 3030 - 3032
- 7 田飞. 三氧化二砷联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤的疗效评价[J]. 中国医药指南, 2015, 13(6): 173 - 173
- 8 Hu J, Xiao H, Hong X, *et al.* Arsenic trioxide inhibits the proliferation of myeloma cell line through notch signaling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2013, 13(1): 25
- 9 胡晓娜, 陈良良. 三氧化二砷联合中药治疗晚期炎性乳腺癌 1 例[J]. 云南中医学院学报, 2014, 37(3): 74 - 75
- 10 宋伟祥, 刘玉金, 高峰. 三氧化二砷注射液联合化疗治疗晚期胆囊癌临床疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(6): 901 - 903
- 11 胡世峰. 三氧化二砷在肝癌介入化疗中的应用及临床效果观察[J]. 中国实用医药, 2016, 10(14): 160 - 161
- 12 Chen F, Huang K. Effects of the Chinese medicine matrine on experimental C. parvum infection in BALB/c mice and MDBK cells[J]. Parasitol Res, 2012, 111(4): 1827 - 1832
- 13 Yang Y, Xiu J, Zhang X, *et al.* Antiviral effect of matrine against human enterovirus 71[J]. Molecules, 2012, 17(9): 10370 - 10376
- 14 Sun M, Cao H, Sun L, *et al.* Antitumor activities of kushen: literature review[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012(4): 373219
- 15 Wang Q, Du H, Geng G, *et al.* Matrine inhibits proliferation and induces apoptosis via BID - mediated mitochondrial pathway in esophageal cancer cells[J]. Mol Bio Re, 2014, 41(5): 3009 - 3020
- 16 张璐烨. 苦参碱对视网膜母细胞瘤细胞 survivin 和端粒酶活性表达的影响[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(8): 120 - 122
- 17 Liu Y, Xu Y, Ji W, *et al.* Anti - tumor activities of matrine and oxymatrine: literature review[J]. Tumor Biol, 2014, 35(6): 5111 - 5119

(收稿日期: 2017 - 04 - 19)

(修回日期: 2017 - 05 - 04)

DXM 治疗亚急性硬膜下血肿的临床研究

陶志强 丁胜鸿 黄建跃 朱志刚 胡茂通 周火荣 刘俏俊

摘要 **目的** 探讨亚急性硬膜下血肿(sASDH)的药物治疗方法。**方法** 按知情同意原则, 根据患者或家属的愿意选择钻孔引流手术或行地塞米松(DXM)治疗。DXM 的使用方法: 前 3 天每日 10mg, 以后每日 5mg。停药时间分为两组, A 组硬膜下血凝块完全溶解后停药; B 组临床症状消失后 3 天停药。分析两组患者的病史资料和神经影像学资料。**结果** A、B 两组, 使用 DXM 后临床症状均当天消失。A 组 5 例停药后症状未再复发; B 组 4 例, 停药时仍有硬膜下血凝块存在, 头痛症状均复发, 2 例改为手术治疗, 另 2 例继续使用 DXM(同 A 组)治愈。**结论** DXM 是治疗 sASDH 的有效药物, 用药的终点应该在硬膜下血凝块完全溶解以后。

关键词 亚急性硬膜下血肿 急性硬膜下血肿 地塞米松 机制 治疗

中图分类号 R651.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.01.035

Study on Dexamethasone Treatment for Subacute Subdural Hematoma. Tao Zhiqiang, Ding Shenghong, Huang Jianyue, *et al.* Department of Neurosurgery, Yiwu Hospital Affiliated to Wenzhou Medical College(Yiwu Central Hospital), Zhejiang 322000, China

Abstract **Objective** To explore drug treatments for subacute subdural hematoma (sASDH). **Methods** Trephination surgery or dexamethasone (DXM) treatment was chosen according to the wish of the patients or their family with informed consent. The usage of DXM was 10mg daily in the first three day, and 5mg once a day in the subsequent days. According to the time of drug discontinuance, patients was divided into two groups, group A: the time of drug discontinuance was at the day when subdural clot hematoma was dissolved; group B: the time was at the 3th day after symptoms disappeared. The clinical and neuroimaging data were analyzed. **Results** The clinical symptoms disappeared on the day when DXM was used in both groups. 5 cases in group A were managed with DXM till subdural clot hematoma vanished without recurrence. 4 cases in group B all recurred. And there was still subdural clot hematomas when DXM was stopped. 2 cases turned to surgery and the other two continued using DXM as group A did, and them healed in the end. **Conclusion** DXM is effective for sASDH. The terminal point of DXM treatment should be after that the subdural clot hematoma is dissolved

作者单位: 322000 温州医科大学附属义乌医院(义乌市中心医院) 神经外科

通讯作者: 陶志强, 主任医师, 电子信箱: 266181@163.com