

# 利妥昔单抗联合氟达拉滨、环磷酰胺治疗慢性淋巴细胞白血病的临床观察

程诗迪\*, 娄世锋#(重庆医科大学附属第二医院血液科, 重庆 400010)

中图分类号 R733.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2631-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.14

**摘要** 目的:观察利妥昔单抗联合氟达拉滨、环磷酰胺治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)的临床疗效和安全性。方法:140例CLL患者按随机数字表法分为氟达拉滨联合环磷酰胺组(FC组,78例)和利妥昔单抗联合氟达拉滨、环磷酰胺(FCR组,62例)。FC组患者给予氟达拉滨 $25\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 加入0.9%氯化钠注射液100 ml,  $\text{d}_{1-3}$ 静脉滴注, qd;环磷酰胺 $250\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 加入0.9%氯化钠注射液100 ml,  $\text{d}_{1-3}$ 静脉滴注, qd。FCR组患者给予氟达拉滨 $25\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 加入0.9%氯化钠注射液100 ml,  $\text{d}_{2-4}$ 静脉滴注, qd;环磷酰胺 $250\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 加入0.9%氯化钠注射液100 ml,  $\text{d}_{2-4}$ 静脉滴注, qd;利妥昔单抗 $375\text{ mg}/\text{m}^2$ 加入0.9%氯化钠注射液中稀释至1 mg/ml,  $\text{d}_1$ 静脉滴注, qd。28 d为1个周期,治疗4个周期后评价疗效。观察两组患者毒性反应及随访12个月的生存率。结果:FCR组患者总有效率显著高于FC组( $P<0.05$ )。两组患者毒性反应总发生例数、短期生存率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:利妥昔单抗联合氟达拉滨、环磷酰胺治疗CLL疗效优于氟达拉滨联合环磷酰胺,安全性较好。

**关键词** 慢性淋巴细胞白血病;利妥昔单抗;氟达拉滨;环磷酰胺;疗效;不良反应

## Clinical Observation of Rituximab Combined with Fludarabine and Cyclophosphamide in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia

CHENG Shi-di, LOU Shi-feng (Dept. of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of rituximab combined with fludarabine and cyclophosphamide (FC) for chronic lymphocytic leukemia (CLL). METHODS: 140 CLL patients were randomly divided into fludarabine+cyclophosphamide group (FC group, 78 cases) and rituximab combined with FCR group (FCR group, 62 cases). FC group was given fludarabine  $25\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$  added into 0.9% Sodium chloride injection 100 ml intravenously,  $\text{d}_{1-3}$ , qd, and cyclophosphamide  $250\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$  added into 0.9% Sodium chloride injection 100 ml intravenously,  $\text{d}_{1-3}$ , qd. FCR group was additionally fludarabine  $25\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$  added into 0.9% Sodium chloride injection 100 ml intravenously,  $\text{d}_{2-4}$ , qd, and cyclophosphamide  $250\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$  added into 0.9% Sodium chloride injection 100 ml intravenously,  $\text{d}_{2-4}$ , qd, and rituximab  $375\text{ mg}/\text{m}^2$  added into 0.9% sodium chloride injection attenuation 1 mg/ml intravenously,  $\text{d}_1$ , qd. One treatment course lasted for 28 days, and therapeutic efficacy was evaluated after 4 courses. Clinical efficacies and toxic reaction of 2 groups were observed, and survival rates of 2 groups were observed after 12 months follow-up. RESULTS: Total effective rate of FCR group was significantly higher than that of FC group ( $P<0.05$ ). Total case number of toxic reaction and short-term survival rate of 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Rituximab combined with FCR is better than fludarabine combined with cyclophosphamide for CLL.

**KEYWORDS** Chronic lymphocytic leukemia; Rituximab; Fludarabine; Cyclophosphamide; Efficacy; ADR

慢性淋巴细胞白血病(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)是一种恶性的淋巴细胞克隆性增殖的肿瘤性疾病,多见于60~70岁的老年人。环磷酰胺进入体内后可在肿瘤细胞内产生酰胺氮芥,发挥对肿瘤细胞的细胞毒作用。氟达拉滨为一种嘌呤核苷类似物,不仅对肿瘤细胞有细胞毒的作用,还能通过抑制肿瘤细胞DNA合成而发挥抗肿瘤效应。利妥昔单抗是对B淋巴细胞表面CD20抗原的单克隆抗体,在B淋巴细胞恶性疾病的治疗中具有较好的疗效。目前,利妥昔单抗已广泛用于治疗滤泡性淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤等。为此,在本研究中,笔者观察了利妥昔单抗联合氟达拉滨、环磷酰胺治

疗CLL的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择2009年8月—2012年8月我院收治的140例CLL患者,其中男性102例,女性38例;年龄52~85岁,平均 $(69.67\pm 12.36)$ 岁;按Binet临床分期为A期82例,B期43例,C期15例。纳入标准:(1)均未发现染色体13q14及17p13异常;(2)均符合2007年第3版《血液病诊断及疗效标准》诊断标准<sup>[1]</sup>;(3)经骨髓穿刺和骨髓活检等检查确诊;(4)行为状态(ECOG)评分2分以下。排除标准:(1)治疗前有感染症状者;(2)接受过造血干细胞移植或其他抗体治疗者;(3)对核苷类似物过敏者;(4)合并有自身免疫性溶血性贫血者;(5)其他恶性肿瘤者;(6)人类获得性免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)感染者;(7)严重心、脑血管疾病

\* 硕士研究生。研究方向:血液系统恶性疾病。电话:023-68754285。E-mail:335300040@qq.com

# 通信作者:教授,硕士。研究方向:血液肿瘤。电话:023-65303347。E-mail:cqfey0922@163.com

且血压或血糖控制不佳者；(8)曾参与其他临床试验用药者；(9)合并其他血液系统疾病者。按随机数字表法将所有患者分为氟达拉滨联合环磷酰胺组(FC组,78例)和利妥昔单抗联合氟达拉滨、环磷酰胺(FCR组,62例)。两组患者年龄、性别、Binet临床分期、 $\beta_2$ 微球蛋白水平、乳酸脱氢酶水平、CD38表达、血压等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1(1 mm Hg=0.133 kPa)。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups( $\bar{x}\pm s$ )

项目	FC组(n=78)	FCR组(n=62)
男性/女性,例	57/21	45/17
年龄,岁	68.23±11.27	70.45±13.56
Binet临床分期,例		
A期	46	36
B期	24	19
C期	8	7
$\beta_2$ 微球蛋白水平,mg/L	4.35±2.12	4.12±2.75
乳酸脱氢酶水平,U/L	298.21±56.56	302.35±61.72
CD38,例		
阳性	17	13
阴性	61	49
收缩压,mm Hg	101.0±27.3	104.0±25.7
舒张压,mm Hg	82.7±17.5	81.5±15.2
中性粒细胞细胞, $\times 10^9 L^{-1}$	3.48±1.37	3.22±1.56
血红蛋白,g/L	92.7±14.8	87.5±15.2
血小板, $\times 10^9 L^{-1}$	117.7±12.8	121.1±11.5

## 1.2 治疗方法

FC组患者给予氟达拉滨(山西普德药业有限公司)25 mg/( $m^2\cdot d$ )加入0.9%氯化钠注射液100 ml, $d_{1-3}$ 静脉滴注,qd;环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司)250 mg/( $m^2\cdot d$ )加入0.9%氯化钠注射液100 ml, $d_{1-3}$ 静脉滴注,qd。FCR组患者给予氟达拉滨(生产厂家同FC组)25 mg/( $m^2\cdot d$ )加入0.9%氯化钠注射液100 ml, $d_{2-4}$ 静脉滴注,qd;环磷酰胺(生产厂家同FC组)250 mg/( $m^2\cdot d$ )加入0.9%氯化钠注射液100 ml, $d_{2-4}$ 静脉滴注,qd;利妥昔单抗(上海罗氏制药)375 mg/ $m^2$ 加入0.9%氯化钠注射液中稀释至1 mg/ml, $d_1$ 静脉滴注,qd,首次输注速度为50 mg/h,同时行心电图监护,如无不良反应每30 min输注速度可递增50 mg/h,最大300 mg/h。给予利妥昔单抗前30 min,静脉注射地塞米松5 mg、肌肉注射异丙嗪25 mg预防过敏,同时高血压患者在治疗前1 d停用抗降压药且治疗过程中应密切监测血压。28 d为一周期,治疗4个周期后评价疗效。所有患

表3 两组患者毒性反应比较(例)

Tab 3 Comparison of toxic reactions between 2 groups (case)

毒性反应	FC组(n=78)						FCR组(n=62)						$\chi^2$	P
	0	I	II	III	IV	总发生例数	0	I	II	III	IV	总发生例数		
中性粒细胞减少	0	22	20	18	18	78	0	17	17	15	13	62	0.137	0.987
血红蛋白减少	0	23	21	18	16	78	0	18	17	14	13	62	0.013	1.000
血小板减少	0	21	22	19	16	78	0	16	17	15	14	62	0.093	0.993
继发性感染	65	4	6	3	0	13	58	1	2	1	0	4	3.414	0.332
恶心、呕吐	22	23	22	10	1	56	32	12	11	6	1	30	8.255	0.083
丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶同时升高	76	1	1	0	0	2	61	1	0	0	0	1	0.825	0.662
药物性皮炎	77	0	1	0	0	1	61	0	1	0	0	1	0.027	0.870

者在化疗过程中给予碱化尿液、保肝护胃、维持水电解质平衡等对症治疗,监测血常规、肝肾功能。化疗前后观察皮肤黏膜是否完整。在化疗后骨髓抑制期,若血红蛋白 $<60 g/L$ ,输注同型辐照悬浮红细胞;血小板 $<20\times 10^9 L^{-1}$ ,输注同型单采血小板;中性粒细胞 $<0.5\times 10^9 L^{-1}$ ,皮下注射粒细胞集落刺激因子;出现发热等感染症状,应查找感染源并予以抗感染治疗。

## 1.3 毒性反应分级

参照世界卫生组织(WHO)抗癌药物常见毒副反应分级标准分为0级(无)、I级(轻度)、II级(中度)、III级(重度)和IV级(威胁患者生命)。

## 1.4 疗效判定标准<sup>[2]</sup>

采用WCLL-CI 2008疗效判断标准,(1)完全缓解(CR):症状消失,无淋巴结、肝、脾肿大,中性粒细胞 $>1.5\times 10^9 L^{-1}$ ,淋巴细胞 $<4\times 10^9 L^{-1}$ ,血红蛋白 $>110 g/L$ ,血小板 $>100\times 10^9 L^{-1}$ ,骨髓涂片淋巴细胞 $<30\%$ ;(2)部分缓解(PR):症状有所消失,淋巴结、肝、脾较治疗前缩小 $\geq 50\%$ ,且下列几项中至少满足1项:中性粒细胞较治疗前 $>50\%$ ,血红蛋白较治疗前 $>50\%$ ,血小板较治疗前 $>50\%$ ;(3)稳定(SD):病灶两径乘积缩小不足50%或增大不超过25%,持续1个月;(4)进展(PD):病灶两径乘积增大25%以上,或出现新病灶。总有效率(OR)=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 15.0统计软件对所得数据进行分析。计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 1.6 随访

所有患者随访12个月,观察两组患者随访12个月的生存率。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

FCR组患者OR显著高于FC组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case (%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	OR,%
FC组	78	27(34.6)	31(39.7)	11(14.1)	9(11.5)	74.4
FCR组	62	41(66.1)	17(27.4)	3(4.8)	1(1.6)	93.5
$\chi^2$						8.955
P						0.003

### 2.2 毒性反应

两组患者毒性反应总发生例数比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

### 2.3 随访

所有患者随访12个月,FC组患者有9例,FCR组患者有6例因迁走或与本病无关死亡而失访。FC组患者有52例生存,生存率为66.7%;FCR组患者有41例生存,生存率为66.1%,两组患者短期生存率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

CLL是以淋巴细胞克隆性增殖为特征的高度异质性血液系统疾病,主要发生于老年人群,其预后具有较大的异质性,因此如何选用合理、有效且毒性反应较少的药物已成为临床研究的重点。目前,治疗CLL的药物主要有苯丁酸氮芥、氟达拉滨、利妥昔单抗,其中氟达拉滨使用最为广泛。氟达拉滨作为一种嘌呤核苷类似物,不仅能抑制DNA与RNA的合成,阻断DNA的修复,还能提高DNA交联剂SJM-136的能力,增加对抗肿瘤细胞的活化,或者引起肿瘤抑制基因P53激活,从而促进肿瘤细胞凋亡<sup>[3-4]</sup>。其对B淋巴细胞CLL疗效显著,缓解率较高,但是维持时间较短,多次用药后可导致部分患者耐药。环磷酰胺是双功能烷化药及细胞周期非特异性药物,可干扰DNA及RNA功能,可与DNA发生交叉联结,抑制DNA合成。近年来,随着免疫学的飞速发展,“化疗免疫”成为研究热点,利妥昔单抗是第一个用于治疗血液系统疾病的单克隆抗体,主要作用于B淋巴细胞表面的CD20抗原,可与CD20抗原结合后破坏B淋巴细胞,其机制主要包括:抗体依赖细胞介导的细胞毒作用、补体依赖细胞毒作用及直接诱导凋亡/抗肿瘤细胞增殖作用。

Hallek M等<sup>[5]</sup>对224例初治CLL患者随机采用FCR或FC方案治疗,OR分别为95.1%与88.4%;中位无进展生存期分别为51.8个月与32.8个月,证明FCR方案对CLL更有效。Knauf W等<sup>[6]</sup>对108例初治时选择FCR方案治疗的患者进行疗效观察后发现,其OR高达97%。在本研究结果中,FCR组患者OR显著高于FC组,两组比较差异有统计学意义。也有学者将FCR方案与大剂量化疗后自体移植两种方案作比较,发现两种方案在完全缓解率、5年生存率及疾病进展时间等方面比较,差异均无统计学意义,FCR方案较大剂量化疗安全性更高<sup>[7]</sup>。另外,也有国外学者认为利妥昔单抗引起的细胞毒作用可以使白介素6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 释放,会增加用药后不良反应的发生率<sup>[8]</sup>。国内有学者统计发现,FCR组患者Ⅲ-Ⅳ级白细胞减少发生率高于FC组,但未能排除年龄因素的影响<sup>[9]</sup>,而本研究中两组患者造血抑制现象未见显著性差异,故利妥昔单抗是否会增加造血抑制的风险有待进一步研究。有研究认为,氟达拉滨会导致一部分患者发生自身免疫性溶血性贫血,而利妥昔单抗可用于自身免疫性疾病的单克隆抗体恰好能降低自身免疫性溶血性贫血的发生率<sup>[10]</sup>,本次研究的所有患者在治疗过程中均未发生自身免疫性溶血性贫血。

CLL的治疗效果与患者年龄、疾病分期、外周血淋巴细胞计数、淋巴细胞形态、淋巴细胞倍增时间、骨髓浸润组织学、血清学异常、遗传学异常等多种因素有关。目前,染色体的突变已成为研究的热点,近年来越来越多的染色体异常被发现与CLL的预后有关,较常见的细胞遗传学异常有:del(13q14)、+12、11q-、del(17p13)、14q+及IgVH突变。国外有研究指出,FCR组的“免疫化学治疗模式”明显改善了包括del(11q)、del(13q14)或IgVH无突变的患者预后和长期生存率,但对del(17p13)异常者效果并不理想<sup>[11]</sup>。氟达拉滨的作用机制是通过整合进入肿瘤细胞的DNA,一方面诱导其DNA断裂;另一方

面激活肿瘤抑制基因p53,从而上调noxa、puma、bax促凋亡基因及下调bcl-2、mcl-1等诱导细胞凋亡。伴del(17p13)染色体异常的患者往往提示预后欠佳且对药物反应差,其原因为肿瘤抑制基因p53的突变,阻碍了抗肿瘤效应<sup>[12]</sup>。国内也有学者研究证明,del(17p13)染色体异常患者使用FC方案中位生存期仅81个月,而无del(17p13)染色体异常患者使用FC方案中位生存期可达126个月<sup>[13]</sup>。本次纳入研究的患者均无13q14及17p13染色体异常,由于检查方法的限制,未能检测到其他染色体,因此不能排除其他遗传学异常对治疗效果的影响。

综上所述,利妥昔单抗联合氟达拉滨、环磷酰胺治疗CLL疗效优于氟达拉滨联合环磷酰胺,安全性较好。

### 参考文献

- [1] 张之南,沈悒.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:139-160.
- [2] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines[J]. *Blood*, 2008, 111(12):5 446.
- [3] Takagi K, Kawai Y, Yamauchi T, et al. Synergistic effects of combination with fludarabine and carboplatin depend on fludarabine-mediated inhibition of enhanced nucleotide excision repair in leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2011, 94(4):378.
- [4] Bulgar AD, Snell M, Donze JR, et al. Targeting base excision repair suggests a new therapeutic strategy of fludarabine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2010, 24(10):1 795.
- [5] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomized, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9 747):1 164.
- [6] Knauf W, Abenhardt W, Dörfel S, et al. Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms[J]. *Hematol Oncol*, 2014, 15:114.
- [7] Magni M, Di Nicola M, Patti C, et al. Results of a randomized trial comparing high-dose chemotherapy plus Auto-SCT and R-FC in CLL at diagnosis[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(4):485.
- [8] Boehrer S, Schroeder P, Mueller T, et al. Cytotoxic effects of the trifunctional bispecific antibody FBTA05 in ex-vivo cells of chronic lymphocytic leukaemia depend on immune-mediated mechanism[J]. *Anticancer Drugs*, 2011, 22(6):519.
- [9] 赵龙,席亚明,郭敏,等.利妥昔单抗联合FC方案治疗慢性淋巴细胞白血病的疗效和安全性系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(11):1 321.
- [10] Pierce A, Nester T. Pathology consultation on drug-in-

# 靶剂量酒石酸美托洛尔对老年糖尿病并慢性心力衰竭患者心功能的影响

汪林峰<sup>1\*</sup>, 马立彬<sup>2</sup>(1. 杭州市淳安县第二人民医院, 杭州 淳安 311710; 2. 杭州市第一人民医院, 杭州 310000)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2634-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.15

**摘要** 目的: 观察靶剂量酒石酸美托洛尔对老年糖尿病并慢性心力衰竭患者心功能的影响。方法: 104例老年糖尿病并慢性心力衰竭患者按随机数字表法均分为对照组和观察组。对照组患者给予吸氧、胰岛素或口服降糖药、血管紧张素转换酶抑制剂、利尿药、硝酸酯类药物等常规治疗; 观察组患者在对照组治疗的基础上给予酒石酸美托洛尔片, 初始剂量6.25 mg, 口服, bid, 视病情改善情况每14 d增加1次剂量, 前3次每次增加6.25 mg, 此后每次增加6.25~12.5 mg, 至靶剂量100 mg, 口服, bid。两组患者疗程均为6个月。观察两组患者治疗前后左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)、6 min步行距离、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、急性心力衰竭加重率、病死率及不良反应发生情况。结果: 治疗前两组患者LVESD、LVEDD、LVEF、6 min步行距离比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组患者LVESD、LVEDD显著低于同组治疗前, 且观察组低于对照组, LVEF、6 min步行距离显著高于同组治疗前, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后FBG、HbA<sub>1c</sub>比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者急性心力衰竭加重率、病死率比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组患者不良反应发生率显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论: 靶剂量酒石酸美托洛尔可有效改善老年糖尿病并慢性心力衰竭患者的心功能, 延缓心肌重构, 虽然不良反应发生率较高, 但患者均可耐受。

**关键词** 靶剂量; 酒石酸美托洛尔; 老年; 糖尿病; 慢性心力衰竭

## Effects of Metoprolol Tartrate on Heart Function in Senile Diabetes Patients with Chronic Heart Failure

WANG Lin-feng<sup>1</sup>, MA Li-bin<sup>2</sup>(1. Hangzhou Chun'an County Second People's Hospital, Hangzhou Chun'an 311710, China; 2. Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the effects of metoprolol on heart function in senile diabetes patients with chronic heart failure. METHODS: 104 senile diabetes patients with chronic heart failure were randomly divided into control group and observation group. The control group was given routine treatment as oxygen inhalation, insulin, oral administration of antidiabetic drugs, ACEI, diuretic, nitric ether. On the basis of control group, the observation group was additionally given Metoprolol tartrate tablet 6.25mg orally, bid; increasing drug dosage every 14 days, increasing by 6.25 mg each time, at first 3 times, and then increasing by 6.25-12.5 mg each time to target dose 100 mg, bid. Treatment course of 2 groups lasted for 6 months. LVESD, LVEDD, LVED, 6 min walking distance, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, rate of acute heart failure aggravation, mortality and ADR were observed in 2 groups before and after treatment. RESULTS: LVESD, LVEDD, LVED and 6 min walking distance of 2 groups had no statistical significance before treatment ( $P>0.05$ ). LVESD and LVEDD of 2 groups after treatment were significantly lower than before, and those of observation group was lower than those of control group; LVED and 6 min walking distance of 2 groups after treatment were significantly higher than before, and those of observation group was higher than those of control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). The fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin of 2 groups had no statistical significance before and after treatment ( $P>0.05$ ). The mortality and rate of acute heart failure aggravation had no statistical significance between 2 groups ( $P>0.05$ ). The incidence of ADR in observation group was significantly higher than in control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Target dose of metoprolol can effectively improve heart function of the elderly diabetic patients with chronic heart failure and delay myocardium reconstruction. Although high incidence of ADR, the drug can be tolerated.

**KEYWORDS** Target dose; Metoprolol tartrate; Elderly; Diabetes; Chronic heart failure

- duced hemolytic anemia[J]. *Am J Clin Pathol*, 2011, 136(1):7.
- [11] Maddocks KJ, Lin TS. Update in the management of chronic lymphocytic leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2009, 2: 29.
- [12] Zhu HJ, Liu L, Fan L, et al. The BH3-only protein Puma

- plays an essential role in p53-mediated apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(12):2 712.
- [13] Xu W, Li JY, Wu YJ, et al. Prognostic significance of ATM and TP53 deletions in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leuk Res*, 2008, 32(7):1 071.

(收稿日期:2014-01-20 修回日期:2014-06-08)

\* 主治医师。研究方向: 临床内科。电话: 0571-64851120。E-mail: 912747529@qq.com