

抗氧化治疗联合二级预防对老年陈旧性心肌梗死氧化应激及预后的影响

毛海慧 张丹 王菊飞 苏嘉 刘立志

【摘要】 目的 探讨抗氧化治疗联合冠心病二级预防对老年陈旧性心肌梗死患者转归的影响。方法 于 2015 年 1 月至 2017 年 1 月纳入老年陈旧性心肌梗死患者 220 例,采用信封随机法分为观察组和对照组,各 110 例。对照组接受冠心病二级预防干预;观察组在此基础上联用抗氧化剂普罗布考。于干预前、干预后 6 个月时检测外周血超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,检测超声心动图并评估心功能,并在随访中观察两组患者不良反应及再入院情况。结果 干预前,两组外周血 SOD、MDA、GSH-Px 水平、左心室射血分数(LVEF)、心排血量(CO)、心排血指数(CI)、肺动脉平均压、心功能分级比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。干预后 6 个月时,两组 SOD、GSH-Px 均显著增加(均 $P < 0.01$),MDA 均显著下降(均 $P < 0.01$),干预后观察组 SOD、GSH-Px 水平显著高于对照组(均 $P < 0.01$),MDA 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。干预后 6 个月时,观察组 LVEF、CO、CI 显著高于对照组,肺动脉平均压显著低于对照组,上述差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);观察组心功能分级显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 12 个月内再入院率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 抗氧化治疗联合冠心病二级预防可降低老年陈旧性心肌梗死氧化应激水平,有利于改善患者心功能及预后。

【关键词】 陈旧性心肌梗死 老年 氧化应激 抗氧化治疗 二级预防

Antioxidation therapy combined with secondary prevention for elderly patients with previous myocardial infarction MAO Haihui, ZHANG Dan, WANG Jufei, et al. Department of Cardiology, Ningbo Fenghua District People's Hospital, Fenghua 315500, China

【Abstract】 **Objective** To assess the efficacy of antioxidation therapy combined with secondary prevention for elderly patients with history of myocardial infarction. **Methods** From January 2015 to January 2017, 220 elderly patients with previous myocardial infarction were randomly divided into study group and control group with 110 cases in each group. The control group received secondary prevention of coronary heart disease, while the study group received antioxidant probucol in addition. The serum superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and glutathione peroxidase (GSH-Px) levels were detected, the echocardiography were performed and cardiac function were evaluated before treatment and 6 months after treatment. The adverse events and rate of rehospitalization in 2 groups was observed during the follow-up. **Results** Before treatment, there were no significant differences in serum SOD, MDA and GSH-Px level, left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac output (CO), cardiac index (CI), pulmonary artery mean pressure and cardiac function between the two groups (all $P > 0.05$). At 3 and 6 months after treatment, SOD and GSH-Px levels in both group were increased significantly (all $P < 0.01$), and MDA level decreased significantly (all $P < 0.01$). The SOD and GSH-Px levels in the study group was significantly higher than those in the control group (all $P < 0.01$). The MDA level in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). At 6 months after treatment, the LVEF, CO and CI in the study group were significantly higher than those in the control group; the pulmonary artery mean pressure in the study group was significantly lower than that in the control group (all $P < 0.01$). The grade of cardiac function in the study group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). The rate of rehospitalization within 12 months in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Antioxidation therapy combined with secondary prevention for coronary heart disease can improve heart function and prognosis for elderly pa-

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.21.2018-371

基金项目:奉化市科学技术局科技项目(201508809)

作者单位:315500 宁波,奉化区人民医院心内科(毛海慧、张丹、王菊飞、刘立志);宁波市第一医院老干科(苏嘉)

通信作者:刘立志, E-mail:yuanguan11854@163.com

tients with previous myocardial infarction.

【Key words】 History myocardial infarction Elder Oxidative stress Antioxidant therapy Secondary prevention

心肌梗死是冠心病常见并发症,发病后部分心肌缺血损伤坏死,可能导致心肌重构,对患者以后生活质量及生命安全有较大影响^[1]。部分患者早期心肌梗死症状不明显,入院时仅残留心电图改变,但急性心肌梗死的临床症状及血清学改变均已消退,此即陈旧性心肌梗死。因受冠心病发病率持续增加影响,陈旧性心肌梗死患者明显增加^[2]。对此类患者,临床多建议参考冠心病二级预防干预方案给予饮食调整、药物治疗及并发症防治等针对性干预措施,但干预效果仍有待提升^[3-4]。有研究报道认为氧化应激与冠心病的发生、发展、斑块稳定性、再灌注损伤等有关^[5-6]。因此,推测抗氧化治疗可能有助于改善陈旧性心肌梗死患者预后。普罗布考是一种具有调节血脂、抗氧化及抗动脉粥样硬化作用,是心脑血管疾病治疗中的常用药物之一,已在临床应用较长时间,具有良好安全性^[7]。本研究纳入近年我院接受治疗的 220 例陈旧性心肌梗死患者为对象,进一步探讨普罗布考抗氧化治疗对陈旧性心肌梗死患者氧化应激及预后的影响,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 纳入 2015 年 1 月至 2017 年 1 月于我院接受治疗的 220 例陈旧性心肌梗死患者为对象,开展前瞻性随机对照研究,本研究已获得医院伦理委员会批准。220 例患者中,141 例来自浙江省宁波市奉化区人民医院,79 例来自浙江省宁波市第一医院。纳入标准:(1)根据美国心脏协会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)冠心病指南^[8]相关诊断标准,纳入患者均有典型的陈旧性心肌梗死心电图表现,且入院时已无急性心肌梗死症状及心肌酶异常;(2)年龄 ≥ 60 岁,治疗依从性良好;(3)对本研究知情同意,愿意配合随访观察。排除标准:(1)扩张型、肥厚型或限制型心肌病,严重心脏瓣膜病、心包积液及缩窄性心包炎等;(2)合并严重

心率失常、近期心功能损害者;(3)严重贫血、阻塞性肺疾病、肝肾功能不全等基础疾病者;(4)对治疗药物过敏及过敏体质患者;(5)认知功能、精神意识异常者。采用信封随机法将患者分为观察组和对照组,各 110 例。两组患者性别、年龄、病程、梗死部位、近期(3 个月内)心绞痛发作者占比、美国纽约心脏病协会(AHA)心功能分级比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 干预方案 两组患者均接受冠心病二级预防方案,包括饮食行为方式纠正,抗血小板聚集治疗、调脂类药物,高危影响因素及并发症防治干预等^[9]。在此基础上观察组开展抗氧化治疗,持续应用普罗布考(商品名:之乐,齐鲁制药有限公司,国药准字:H10980054,规格:0.125g/片),口服,0.5g/次,2 次/d,使用 3 个月,3 个月后因血脂调节等病情需要继续使用者均在医师指导下进行,最长使用时间不超过 6 个月。

1.3 观察指标 (1)氧化应激指标变化情况。分别于入院 72h 内、6 个月时,采集患者空腹静脉血,采用免疫比色法测定血浆超氧化物歧化酶(SOD)水平、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。(2)超声心动图指标变化情况。分别于入院 24h 内、6 个月时,采用飞利浦 IE33 心脏彩超(荷兰飞利浦医疗科技公司)测评患者左心室射血分数(LVEF)、心排血量(CO)、心排血指数(CI)、肺动脉平均压。(3)入院 72h 内、6 个月时测评患者美国纽约心脏病协会心功能分级^[10]。(4)观察用药期间不良反应情况。(5)随访中统计患者 12 个月内主要心血管不良事件(MACE)发生情况及再入院率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本和配对样本 t 检验。计数资料及等级分布资料计算构成比,采用 χ^2 检验或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别 (男/女,n)	年龄 (岁)	病程 (月)	梗死部位(前壁/ 下壁/高侧壁,n)	近期心绞痛 发作(n)	心功能分级(n)			
							I 级	II 级	III 级	IV 级
观察组	110	83/27	71.74 ± 5.32	41.58 ± 9.27	51/38/21	62	18	37	32	23
对照组	110	85/25	72.85 ± 6.97	42.68 ± 10.28	53/34/23	65	16	35	35	24
$\chi^2/t/Z$ 值		0.101	1.328	0.833	0.352	0.168				-0.486
P 值		0.751	0.186	0.406	0.839	0.682				0.627

2 结果

2.1 两组患者干预前后氧化应激指标变化情况 见表 2。

由表 2 可见,两组患者干预前 SOD、MDA、GSH-Px 水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。经干预后 6 个月,两组 SOD、GSH-Px 均明显增加,MDA 均明显下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),观察组干预后 SOD、GSH-Px 高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),观察组 MDA 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组患者干预前后超声心动图指标变化情况 见表 3。

由表 3 可见,两组患者干预前 LVEF、CO、CI、肺动脉平均压比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。干预后 6 个月,观察组 LVEF、CO、CI 明显升高,肺动脉平均压明显下降,组内干预前后比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),对照组上述指标均未见明显变化,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),且干预后观察组

LVEF、CO、CI 高于对照组,肺动脉平均压低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

2.3 两组患者干预前后心功能分级变化情况比较 见表 4。

由表 4 可见,两组患者干预前 AHA 心功能分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后 6 个月,两组患者心功能分级均有显著改善($P < 0.01$),且观察组心功能分级优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组患者干预期间不良反应分布及发生率比较 见表 5。

由表 5 可见,两组患者干预期间均未见严重影响治疗的并发症,并发症经临床观察或对症支持处理后均明显缓解。观察组共发生 26 例次不良反应,其它不良反应包括腹泻 2 例次、耳鸣 1 例次,其中 3 例患者发生 3 种并发症,3 例患者发生 2 种并发症,涉及 17 例患者,总发生率 15.45%;对照组共发生 20 例次并发症,其它不良反应包括腹泻 1 例次、耳鸣 2 例次、便秘 2 例次。其中 2 例患者发生三种并发症,3 例患者发生两种并发症,涉及患者 14 例,总发生率为 12.73%。两组患者不良反应

表 2 两组患者干预前后氧化应激指标变化情况比较

组别	n	SOD(U/L)		MDA($\mu\text{mol/L}$)		GSH-Px(U/L)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	110	91.04 \pm 15.24	128.03 \pm 13.21 ^{**$\Delta\Delta$}	4.22 \pm 0.83	3.10 \pm 0.48 ^{**Δ}	96.62 \pm 31.18	137.21 \pm 35.31 ^{**$\Delta\Delta$}
对照组	110	91.33 \pm 11.64	106.20 \pm 12.21 ^{**}	4.18 \pm 0.88	3.24 \pm 0.51 ^{**}	95.53 \pm 32.58	118.10 \pm 34.14 ^{**}
t 值		-0.161	12.728	0.347	-3.097	0.254	4.081
P 值		0.872	0.000	0.729	0.037	0.800	0.000

注:与干预前比较,^{**} $P < 0.01$;与对照组比较, ^{Δ} $P < 0.05$, ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$

表 3 两组患者干预前后超声心动图指标变化情况

组别	n	LVEF(%)		CO(L/min)		CI		肺动脉平均压(mmHg)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	110	42.75 \pm 7.75	50.43 \pm 9.53 ^{**$\Delta\Delta$}	3.38 \pm 0.82	4.71 \pm 1.17 ^{**$\Delta\Delta$}	2.17 \pm 0.42	2.51 \pm 0.81 ^{**$\Delta\Delta$}	38.37 \pm 8.71	20.32 \pm 8.17 ^{**$\Delta\Delta$}
对照组	110	43.58 \pm 8.17	45.63 \pm 8.37	3.32 \pm 0.78	3.48 \pm 0.85	2.12 \pm 0.37	2.18 \pm 0.52	37.59 \pm 8.15	35.68 \pm 8.83
t 值		-0.773	3.969	0.556	8.920	0.937	3.596	0.686	-13.391
P 值		0.440	0.000	0.579	0.000	0.350	0.000	0.494	0.000

注:与干预前比较,^{**} $P < 0.01$;与对照组比较, ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$

表 4 两组患者干预前后心功能分级变化情况比较[例(%)]

组别	n	干预前				干预后			
		I 级	II 级	III 级	IV 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
观察组	110	18(16.36)	37(33.64)	32(29.09)	23(20.91)	35(31.82)	38(34.55)	27(24.55)	10(9.09)
对照组	110	16(14.55)	35(31.82)	35(31.82)	24(21.82)	21(19.09)	36(32.73)	46(41.82)	7(6.36)
χ^2/Z 值				-0.486				-2.168	
P 值				0.627				0.030	

注:观察组干预前后比较, $Z=6.928$, $P < 0.01$;对照组干预前后比较, $Z=5.292$, $P < 0.01$

表 5 两组患者干预期间不良反应分布及发生率比较

组别	n	不良反应分布情况(n)					不良反应	
		恶心 呕吐	腹胀 腹痛	头痛 头晕	皮疹及 瘙痒	其它	n	总发生 率(%)
观察组	110	9	7	5	2	3	17	15.45
对照组	110	3	7	2	3	5	14	12.73

总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 两组随访期间 MACE 及再入院情况比较 见表 6。

表 6 两组患者随访期间 MACE 及再入院情况比较

组别	n	MACE 分布情况(n)					再入院	
		心绞 痛	急性心 肌梗死	严重心 律失常	心力 衰竭	死亡	n	发生率(%)
观察组	110	7	2	3	5	0	16	14.55*
对照组	110	13	5	9	6	0	31	28.18

注:与对照组比较,* $P<0.05$

由表 6 可见,两组随访 12 个月期间,均无死亡患者。观察组 12 个月内共再入院 17 例次,涉及患者 16 例,再入院发生率为 14.55%;对照组患者再入院 33 例次,涉及患者 31 例,再入院发生率为 28.18%。两组再入院发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

心肌梗死后心肌细胞坏死或凋亡,经梗死部位瘢痕形成、非梗死部位残存心肌细胞肥大、间质纤维化和进行性心室腔扩大等过程,导致心肌重构,最终可能进展为心力衰竭^[11]。已有研究报道氧化应激反应参与了上述心肌细胞损伤过程,过多的自由基不仅直接损伤蛋白质、核酸及脂质,还可对细胞及生物大分子造成毒性侵害,诱导细胞死亡^[12]。SOD 能够清除超氧阴离子自由基,SOD 含量越低,提示脂质过氧化程度及氧化应激反应越强烈^[13],刘晓丽等^[14]已证实 SOD 水平越低,AMI 血运重建患者心肌损伤越严重,左心室舒张末期径越大,心室重构越严重。MDA、GSH-Px 也是反映氧化应激状态的重要指标,前者异常升高、后者异常下降均提示患者机体正处于高氧化应激状态^[15]。本研究纳入患者 SOD、GSH-Px 基线水平较低,MDA 基线水平较高,与侯海文等^[16]报道结果相符,说明心肌梗死能够导致患者脂质过氧化程度及氧化应激程度升高,提示上述指标可能参与了后续的心肌损伤。

以上述推论为依据,观察组患者在常规冠心病二级预防基础上,加用抗氧化剂普罗布考。该药物既往主要

广泛用于临床血脂调节治疗,但已证实其具备较强的抗氧化能力^[17]。本研究观察组应用该药物后,SOD、GSH-Px 水平明显高于对照组,MDA 水平明显低于对照组,提示其能够有效改善患者强氧化应激状态,这与王佩等^[18]针对脑梗死患者的研究结论一致。对照组亦可见氧化应激指标的显著改善,则提示其它治疗方案可能在一定程度上也有助于改善氧化应激状态,如阿托伐他汀目前已纳为冠心病二级预防中常用药物,且有报道证实其具有一定抗氧化应激作用,对改善心肌梗死预后有一定积极作用^[9],这进一步说明了抗氧化治疗的可行性。

本研究进一步发现,观察组干预 6 个月后心功能明显改善,表现为 LVEF、CO、CI 明显升高,肺动脉平均压明显降低,而对照组上述指标改善不明显。提示冠心病二级预防干预方案可能仅有助于抑制心功能的进一步下降,而强化抗氧化治疗可能有助于逆转心功能的下降。加用普罗布考后,观察组心功能明显改善,这与王新云等^[20]针对急性心肌梗死的报道结果相符,说明有效抑制过氧化应激反应,能够减少心肌细胞凋亡,抑制心肌重构,减缓心力衰竭进程,并改善患者预后。刘茂柏等^[21]文献荟萃分析结果显示,普罗布考不仅可降低不良心血管事件发生,还可改善支架植入后冠脉再狭窄程度,降低患者再入院率,这与本研究中观察组近期再入院率明显低于对照组的结论相似。加用普罗布考可能增加患者不良反应发生率,但本研究两组药物不良反应发生率接近,且均可控,提示在密切临床观察下,该药物具备较高的安全性,与既往报道结论一致^[22]。

综上,本研究发现在冠心病二级预防基础上强化抗氧化治疗,可降低老年陈旧性心肌梗死氧化应激水平,有助于改善陈旧性心肌梗死患者近期心功能,但本研究随访时间尚短,可能存在一定的局限性,需要后续研究补充。

4 参考文献

- [1] Hendriks T, Schurer RAJ, Al AL, et al. Left ventricular restoration devices post myocardial infarction[J]. Heart Fail Rev, 2018, 23(6): 871-883. DOI: 10.1007/s10741-018-9711-2.
- [2] Johansson S, Rosengren A, Young K, et al. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 1-8. DOI: 10.1186/s12872-017-0482-9.
- [3] 葛均波,戴宇翔. 中国非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗现状[J]. 浙江医学, 2017, 39(13):1045-1052. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758. 2017.05.002.
- [4] 范虞琪,王长谦. 冠心病二级预防的规范化药物治疗[J]. 中华全科医师杂志, 2015, 14(11):820-822. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.

- 2015.11.003.
- [5] Yang B, Xu B, Zhao H, et al. Dioscin protects against coronary heart disease by reducing oxidative stress and inflammation via Sirt1/Nrf2 and p38 MAPK pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 973–980. DOI: 10.3892/mmr.2018.9024.
- [6] 卢炜, 王鸿超, 杜超, 等. 颈动脉粥样硬化指标及氧化应激指标与冠心病的关系分析[J]. *贵州医药*, 2016, 40(12):1308–1310. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2016.12.032.
- [7] 曹珊珊, 侯禹辰, 张大庆. 普罗布考在动脉粥样硬化心血管疾病防治中的再认识[J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(8):951–957. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2018.01.022.
- [8] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10):1235–1250. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.005.
- [9] Redfern J, Hyun K, Chew DP, et al. Prescription of secondary prevention medications, lifestyle advice, and referral to rehabilitation among acute coronary syndrome inpatients: results from a large prospective audit in Australia and New Zealand[J]. *Heart*, 2014, 100(16):1281–1288. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305296.
- [10] Yap J, Lim FY, Gao F, et al. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review[J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38(10):621–628. DOI: 10.1002/clc.22468.
- [11] 贾敏, 刘震, 罗义, 等. MiRNA-423-5 p 与急性心肌梗死后心室重构的关系[J]. *中国心血管杂志*, 2016, 21(4):273–277. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2016.04.004.
- [12] Yamamoto M, Nishimori H, Fukutomi T, et al. Dynamics of Oxidative Stress Evoked by Myocardial Ischemia Reperfusion After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Elucidated by Bilirubin Oxidation[J]. *Circ J*, 2017, 81(11):1678–1685. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1116.
- [13] Che M, Wang R, Li X, et al. Expanding roles of superoxide dismutases in cell regulation and cancer[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(1): 143–149. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.10.001.
- [14] 刘晓丽, 王雪, 殷倩, 等. SOD 水平与急性心肌梗死血运重建患者远期心室重构的相关性[J]. *心脏杂志*, 2016, 28(2):182–184. DOI: 10.13191/j.chj.2016.0049.
- [15] 王薇, 王露, 郭丹, 等. 利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病患者 MDA、GSH-Px 水平的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(1):84–86. DOI: 10.3969/j.issn.0258-4646.2015.01.021.
- [16] 侯海文, 陈礴, 田承亮, 等. 替格瑞洛辅助 PCI 治疗老年 ST 段抬高型急性心肌梗死对氧化应激损伤及炎症因子水平的影响分析[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(11):1463–1466. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170525.006.
- [17] Chai YL, Xu JZ, Zhang YL, et al. Effects of probucol on cultured human umbilical vein endothelial cells injured by hypoxia/reoxygenation[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(1):15016752. DOI: 10.4238/gmr.15016752.
- [18] 王佩, 卢丹丹, 王京, 等. 普罗布考对脑梗死患者氧化应激水平、尿酸及临床预后的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(25):49–52. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.25.010.
- [19] Kilit C, Koçak FE, Paşalı Kilit T. Comparison of the effects of high-dose atorvastatin and high-dose rosuvastatin on oxidative stress in patients with acute myocardial infarction: A pilot study [J]. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2017, 45(3): 235–243. DOI: 10.5543/tkda.2017.22792.
- [20] 王新云, 黄晓明, 阳维德, 等. 抗氧化治疗对防治急性心肌梗死患者远期心室重构的临床研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(12):1182–1184, 1188. DOI: 10.13286/j.cnki.chinospj.2017.12.15.
- [21] 刘茂柏, 李娜, 郑斌, 等. 普罗布考抗动脉粥样硬化作用的 meta 分析[J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(4):579–586. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.04.023
- [22] 王瑜. 普罗布考联合瑞舒伐他汀对急性脑梗死患者脂质代谢的影响[J]. *中国医药*, 2016, 11(5):679–682. DOI: 10.3760/cma.jissn.1673-4777.2016.05.014.

(收稿日期:2018-02-02)

(本文编辑:沈昱平)

欢迎投稿

欢迎订阅