

米力农治疗新生儿持续性肺动脉高压有效性的系统评价

李海志^{1*}, 王丹², 李特^{1#} (1. 云南省阜外心血管病医院药剂科, 云南昆明 650000; 2. 云南经济管理学院医学院, 云南昆明 650000)

中图分类号 R972⁺.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)03-0324-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.03.016

摘要 目的: 系统评价抗心力衰竭药米力农在临床上新的药物治疗作用, 即用于新生儿持续性肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)的有效性, 为循证医学提供用药参考及新的治疗方法。方法: 计算机检索 PubMed、EMBASE、Medline、Cochrane 图书馆、中国知网、维普中文期刊数据库、万方数字化期刊全文数据库和中国生物医学文献数据库, 检索时限为各数据库建库起至 2019 年 10 月, 收集使用米力农+常规治疗(研究组)对比常规治疗(对照组)用于 PPHN 的随机对照试验, 筛选文献, 提取资料并按 Jadad 量表评价文献质量后, 采用 RevMan 5.3 统计软件针对总有效率、肺动脉收缩压(PASP)、动脉血氧分压(PaO₂)和氧合指数(OI)进行荟萃分析(Meta 分析)。结果: 最终纳入 12 篇文献, 共 722 例患儿。Meta 分析结果显示, 研究组患儿的总有效率(RD=0.19, 95%CI=0.13~0.24, P<0.000 01)、PaO₂(MD=10.54, 95%CI=6.89~14.19, P<0.000 01)显著高于对照组, PASP 显著低于对照组(MD=-10.24, 95%CI=-14.07~-6.40, P<0.000 01), 上述差异均有统计学意义; 两组患儿 OI 的差异无统计学意义(MD=-0.83, 95%CI=-5.92~4.26, P=0.75>0.05)。结论: 使用抗心力衰竭药米力农能够大幅度提高 PPHN 患儿的临床治疗总有效率和 PaO₂, 降低 PASP, 对改善患儿的生活质量大有帮助。

关键词 米力农; 新生儿持续性肺动脉高压; 随机对照试验; 有效性; 系统评价

Systematic Review of Efficacy of Milinone in the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

LI Haizhi¹, WANG Dan², LI Te¹ (1. Dept. of Pharmacy, Fuwai YunNan Cardiovascular Hospital, Yunnan Kunming 650000, China; 2. Medical College, Yunnan University of Business Management, Yunnan Kunming 650000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the clinical efficacy of milinone as anti-heart failure drug in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), so as to provide reference for the evidence-based medicine and new treatment method. METHODS: PubMed, EMBASE, Medline, the Cochrane Library, CNKI, VIP database, Wanfang database and CBM were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of milrinone + conventional treatment (study group) vs. conventional treatment (control group) for PPHN. The retrieval time was from the establishment of the database to Oct. 2019. The literature were screened, data were extracted and literature quality was evaluated according to the Jadad scale. Total response rate, pulmonary artery systolic pressure (PASP), arterial partial oxygen pressure (PaO₂) and oxygenation index (OI) were analyzed by using RevMan 5.3 statistical software. RESULTS: Totally 12 literature were extracted, including 722 children. Meta-analysis showed that the total effective rate (RD=0.19, 95%CI=0.13-0.24, P<0.000 01) and PaO₂ (MD=10.54, 95%CI=6.89-14.19, P<0.000 01) of the study group were significantly higher than those of the control group, and PASP was significantly lower than that of the control group (MD=-10.24, 95%CI=-14.07--6.40, P<0.000 01), the differences were statistically significant. There was no significant difference in OI between two groups (MD=-0.83, 95%CI=-5.92-4.26, P=0.75>0.05). CONCLUSIONS: The application of anti-heart failure drug milrinone can greatly improve the total clinical treatment efficiency and PaO₂ of children with PPHN, reduce the PASP, and greatly help to improve the quality of life of children.

KEYWORDS Milinone; Persistent pulmonary hypertension of the newborn; Randomized controlled trial; Efficacy; Meta-analysis

新生儿持续性肺动脉高压 (persistent pulmonary

hypertension of the newborn, PPHN) 是新生儿高发疾病, 其主要临床特征是低氧性呼吸衰竭, 原因是肺血管阻力持续性增高, 肺动脉压超过体循环动脉压, 使从胎儿型循环过渡至正常“成人”型循环发生障碍。PPHN 的发生率为 0.43%~6.8%, 死亡率为 10%~20%^[1]。国外文献指出, 吸入一氧化氮 (inhaled

* 药师。研究方向: 心血管和抗感染循证药学。E-mail: 1454473841@qq.com

通信作者: 副主任药师, 硕士研究生。研究方向: 医院药学。E-mail: at1029@163.com

nitric oxide, iNO) 和体外膜氧合是目前唯一在临床试验中得到系统评价的治疗方案^[2]。但 iNO 并不能改善患儿心肌功能, 心肌功能得不到改善则可能会导致死亡。近年来, 国内外对于 PPHN 的治疗研究资料均表明, 抗心力衰竭药米力农可能是一种治疗 PPHN 和心肌功能受损的药物, 通过其促渗性和抗肌力的特性来解决 PPHN 环境下的左右心室功能障碍^[3-14]。虽有相关病例报道支持, 但对米力农缺乏相应的循证医学研究。为进一步探讨米力农在 PPHN 治疗中的效果, 本研究对相关文献进行系统评价, 旨在为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型: 国内外公开发表的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT); 语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象: 确诊为 PPHN 的新生儿 (产后 0~28 d, 包括早产儿和过期产儿); 排除心脏结构异常 (先天性心脏病)、先天性膈疝和先天性肺发育异常的患儿; 必须有使用米力农后的指标数据, 即总有效率、肺动脉收缩压 (PASP)、动脉血氧分压 (PaO₂) 和氧合指数 (OI)。

1.1.3 干预措施: 对照组患儿给予常频/高频辅助通气+常规/基础治疗, 即基本的对症治疗; 研究组患儿在对照组患儿的基础上加用米力农, 米力农的给药方式基本是先静脉注射, 后以静脉滴注维持。

1.1.4 结局指标: 包括总有效率、PASP、PaO₂ 和 OI。总有效率 = (好转病例数+治愈病例数)/总病例数×100%。

1.1.5 排除标准: 设计分析方法有误或非随机分组的文献; 报告信息太少、综述、评论以及无法提取所需数据的文献; 非中文、英文文献; 质量低的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMBASE、Medline、Cochrane 图书馆、万方数字化期刊全文数据库、中国知网、维普中文期刊数据库和中国生物医学文献数据库等数据库中从建库起至 2019 年 10 月公开发表的、使用米力农治疗 PPHN 的相关文献。中文检索词为“米力农”“新生儿持续性肺动脉高压”; 英文检索词及检索策略为: “#9; #4 AND #8; #4; #1 OR #2 OR #3” (其中, #1: Milrinone; #2: Corotrope; #3: Milrinone Injection); “#8; #5 OR #6 OR #7” (其中, #5: Neonatal persistent pulmonary hypertension; #6: PPHN; #7: Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn)。

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

本研究的文献筛选以及相关资料的提取皆由 2 名研究者根据纳入与排除标准独立完成, 结果进行交叉核对, 若遇分歧, 则由另一名研究者协助判断。所提资料包括文献第一作者、发表年限、纳入 PPHN 研究的患儿例数、患儿年龄、干预措施、疗程和结局指标等。所纳入文献的质量均采用 Jadad 量表记分法评价, 根据随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、撤出与退出进行评分: (1) 描述随机化方法, 恰当 2 分 (如计算机产生的随机数字), 不清楚 1 分 (如仅描述为随机试验), 不恰当 0 分 (如交替分配方法); (2) 盲法, 恰当 2 分 (如描述了具体方法), 不详 1 分 (如仅提到使用盲法而没有具体的表述), 非盲法 0 分 (未采用盲法或方法不恰当); (3) 失访和退出, 描述了

退出的数量和理由 1 分, 未描述为 0 分; (4) 总分为 0~5 分, 其中, 1~3 分视为低质量文献, 4~7 分视为高质量文献^[15]。

1.4 统计学方法

统计分析采用 RevMan 5.3 软件进行, 结局指标单位需统一。连续性变量结果的效应分析统计量采用加权均数差 (WMD) 描述, 二分类变量结果的效应分析统计量采用危险差 (RD) 描述, 区间估计采用 95% 置信区间 (CI)。判断纳入研究的异质性大小采用 I^2 定量, 当各研究间有统计学异质性时 ($P \leq 0.1, I^2 \geq 50\%$), 采用随机效应模型进行荟萃分析 (Meta 分析); 反之, 则采用固定效应模型进行 Meta 分析。采用绘制漏斗图的方法识别是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果和纳入文献的基本特征

初始检索共获得 119 篇文献; 应用 End-Note 软件进行查重, 排除重复发表的文献 60 篇, 初筛得到文献 59 篇; 再精读文献, 排除 43 篇文献, 复筛得到 16 篇文献; 最终纳入定性合成的文献共 12 篇^[3-14], 其中 1 篇为英文文献^[14], 11 篇为中文文献^[3-13]。共涉及 722 例患儿, 其中观察组患儿 361 例, 对照组患儿 361 例。纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 纳入文献的质量评价

纳入文献的 Jadad 量表评分结果见表 2。其中, 1 篇文献^[11] 为 3 分, 4 篇文献^[4-5, 10, 12] 为 4 分, 6 篇文献^[3, 6-9, 13] 为 5 分, 1 篇文献^[14] 为 7 分。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率: 12 篇文献^[3-14] 均报告了总有效率, 共纳入 722 例患儿, 其中研究组患儿 361 例, 对照组患儿 361 例, 各研究间无统计学异质性 ($P = 0.99, I^2 = 0$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组患儿总有效率的差异具有统计学意义 ($RD = 0.19, 95\% CI = 0.13 \sim 0.24, P < 0.000 01$), 合并统计量后的森林图中表现为菱形, 菱形位于垂直线的右边 (有利于研究组), 说明研究组患儿的总有效率明显高于对照组, 见图 1。

2.3.2 PASP: 8 篇文献^[3-5, 8-12] 报告了 PASP, 共纳入 570 例患儿, 其中研究组患儿 235 例, 对照组患儿 235 例, 各研究间有统计学异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 89\%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组患儿 PASP 的差异具有统计学意义 ($MD = -10.24, 95\% CI = -14.07 \sim -6.40, P < 0.000 01$), 合并统计量后的森林图中表现为菱形, 菱形位于垂直线的左边 (有利于研究组), 说明研究组患儿的 PASP 明显低于对照组, 见图 2。

2.3.3 PaO₂: 9 篇文献^[3-4, 6-11, 13] 报告了 PaO₂, 共纳入 618 例患儿, 其中研究组患儿 309 例, 对照组患儿 309 例, 各研究间有统计学异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 98\%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组患儿 PaO₂ 的差异具有统计学意义 ($MD = 10.54, 95\% CI = 6.89 \sim 14.19, P < 0.000 01$), 合并统计量后的森林图中表现为菱形, 菱形位于垂直线的右边 (有利于研究组), 说明研究组患儿的 PaO₂ 明显高于对照组, 见图 3。

2.3.4 OI: 6 篇文献^[4, 6, 9-10, 13-14] 报告了 OI, 共纳入 310 例患儿, 其中研究组患儿 155 例, 对照组患儿 155 例, 各研究间有统计

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	病例数		日龄/d	干预措施		疗程/d	结局指标
	研究组	对照组		研究组	对照组		
李开为等(2019年) ^[3]	48	48	≤28	常规对症治疗+常频通气+米力农[负荷量 25~50 μg/kg, 静脉滴注, 10 min; 之后以 0.25-0.75 μg/(kg·min) 维持]	常规对症治疗+常频通气	3	①②③
郭天舒等(2015年) ^[4]	20	20	≤28	常规对症治疗+高频通气+米力农[负荷量 50 μg/kg, 维持量 0.50~0.75 μg/(kg·min) 微量泵持续给入]	常规对症治疗+高频通气	3	①②③④
巩德强等(2018年) ^[5]	15	15	≤28	常规对症治疗+高频通气+米力农[负荷量为 50 μg/kg, 10 min 内静脉注射; 维持量为 0.75 μg/(kg·min), 持续静脉滴注]	常规对症治疗+高频通气	5	①②
钱爱民等(2016年) ^[6]	26	26	≤28	机械通气+静脉应用前列腺素等常规治疗+米力农[负荷剂量 50 μg/kg, 10 min 内静脉注射; 维持剂量 0.75 μg/(kg·min), 静脉滴注]	机械通气+静脉应用前列腺素等常规治疗	2	①③④
李华等(2019年) ^[7]	51	51	≤28	常规对症治疗+机械辅助通气+米力农[负荷量为 20 μg/kg, 在 10 min 内静脉注射完成; 维持量为 0.75 μg/(kg·min), 连续静脉滴注]	常规对症治疗+机械辅助通气	5	①③
刘海英(2014年) ^[8]	15	15	≤28	综合治疗+常频通气+米力农[饱和量 50 μg/kg 静脉滴注 1 h; 然后 0.50~0.75 μg/(kg·min) 维持]	综合治疗+常频通气	3	①②③
杨雪峰(2018年) ^[9]	34	34	≤28	对症治疗+采取抗菌药物防治感染措施+多巴胺维持正常心功能+高频通气+米力农[负荷量为 75 μg/kg, 静脉注射; 之后静脉滴注, 维持量为 0.5 μg/(kg·min)]	对症治疗+采取抗菌药物防治感染措施+多巴胺维持正常心功能+高频通气	5	①②④
林丽聪等(2017年) ^[10]	26	26	≤28	常规治疗+高频振荡通气+米力农[首剂 50 μg/kg, 5~10 min 缓慢静脉注射; 0.25~0.75/(kg·min) 维持, 依据血压和心率调整用量]	常规治疗+高频振荡通气	3	①②③④
谭静(2018年) ^[11]	49	49	≤28	基础治疗+机械通气+米力农[静脉滴注, 剂量为 50 μg/kg, 持续 1 h; 再以 0.50~0.75 μg/(kg·min) 维持]	基础治疗+机械通气	3	①②③
张琼燕等(2017年) ^[12]	28	28	≤28	常规对症治疗+常频通气+米力农[微量输液泵以 0.375~0.75 μg/(kg·min) 的速度进行静脉滴注]	常规对症治疗+常频通气	3	①②
杜岚岚等(2017年) ^[13]	40	40	≤28	基础治疗+传统机械通气治疗+米力农[负荷量 50 μg/kg 在 10 min 内静脉注射, 维持量 0.75 μg/(kg·min) 静脉滴注]	基础治疗+传统机械通气治疗	2	①③④
McNamara 等(2013年) ^[14]	9	9	≤28	基础治疗+米力农[静脉滴注, 剂量为 50 μg/kg, 维持输注 1 h, 开始时为 0.33 μg/(kg·min), 持续约 24 h, 最大剂量为 1.4 mg/(kg/d)]	基础治疗+iNO	3	①④

注:①总有效率;②PASP;③PaO₂;④OINote:①total effective rate; ②PASP; ③PaO₂; ④OI

表 2 纳入文献的质量评价

Tab 2 Quality evaluation of the included literature

文献	风险评估(评分/分)				合计/分
	随机序列的产生	随机化隐藏	盲法	失访和退出	
李开为等(2019年) ^[3]	不清楚(1)	恰当(2)	不详(1)	描写退出理由数量(1)	5
郭天舒等(2015年) ^[4]	不清楚(1)	不清楚(1)	不详(1)	描写退出理由数量(1)	4
巩德强等(2018年) ^[5]	不清楚(1)	不清楚(1)	不详(1)	描写退出理由数量(1)	4
钱爱民等(2016年) ^[6]	恰当(2)	不清楚(1)	恰当(2)	未描述退出理由数量(0)	5
李华等(2019年) ^[7]	不清楚(1)	不清楚(1)	恰当(2)	描写退出理由数量(1)	5
刘海英(2014年) ^[8]	恰当(2)	不清楚(1)	不详(1)	描写退出理由数量(1)	5
杨雪峰(2018年) ^[9]	不清楚(1)	不清楚(1)	恰当(2)	描写退出理由数量(1)	5
林丽聪等(2017年) ^[10]	恰当(2)	不清楚(1)	不详(1)	未描写退出理由数量(0)	4
谭静(2018年) ^[11]	不清楚(1)	不清楚(1)	不详(1)	未描写退出理由数量(0)	3
张琼燕等(2017年) ^[12]	恰当(2)	不清楚(1)	不详(1)	未描写退出理由数量(0)	4
杜岚岚等(2017年) ^[13]	恰当(2)	不清楚(1)	不详(1)	描写退出理由数量(1)	5
McNamara 等(2013年) ^[14]	恰当(2)	恰当(2)	恰当(2)	描写退出理由数量(1)	7

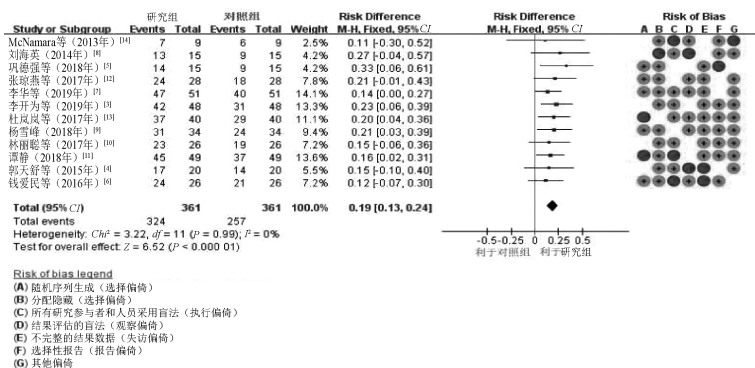


图 1 两组患儿总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 1 Meta-analysis of comparison of total effective rate between two groups

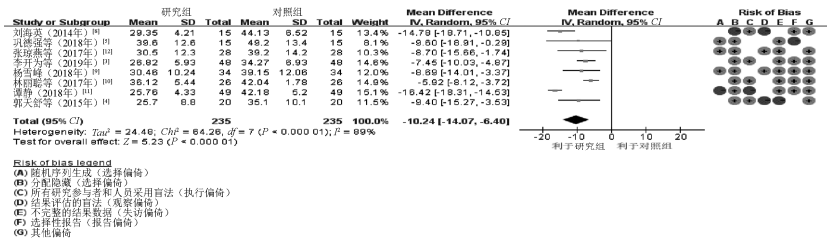


图2 两组患儿PASP比较的Meta分析森林图
Fig 2 Meta-analysis of comparison of PASP between two groups

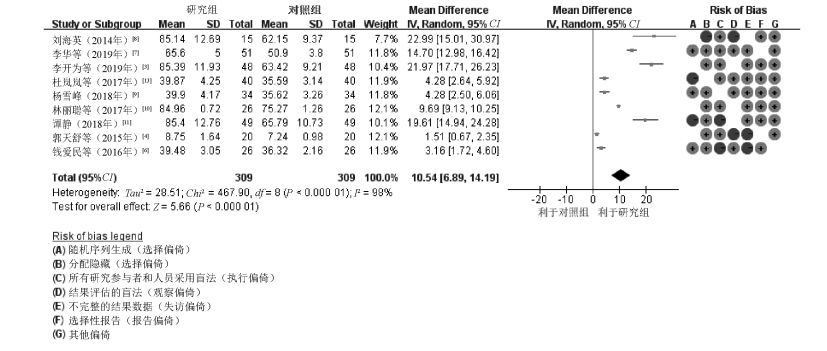


图3 两组患儿PaO₂比较的Meta分析森林图
Fig 3 Meta-analysis of comparison of PaO₂ between two groups

学异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 97%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组患儿 OI 的差异无统计学意义

($MD = -0.83, 95% CI = -5.92 \sim 4.26, P = 0.75$), 合并统计量后的森林图中表现为菱形, 菱形与垂直线相交, 见图4。

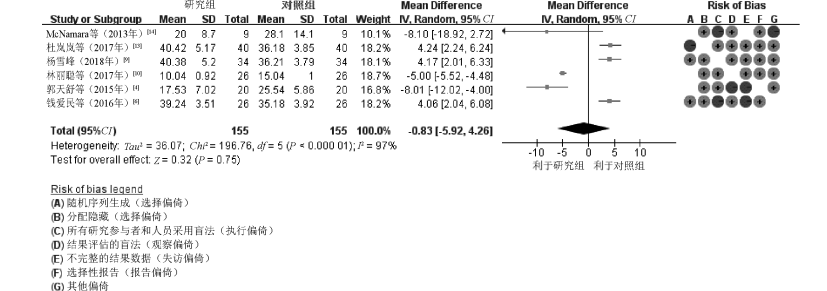


图4 两组患儿OI比较的Meta分析森林图
Fig 4 Meta-analysis of comparison of OI between two groups

2.3.5 敏感性分析: 通过剔除各研究指标中的最大权重和最小权重, 分别对存在异质性的 PASA、PaO₂ 和 OI 等指标进行敏感性分析, 结果均与原结果相差甚小, 未发生逆转, 表明本研究结果较为稳定。在 PASP 指标中, 去除权重最大的研究 (文献 [11]) 后, $MD = -7.36, 95% CI = -8.74 \sim -5.97, P < 0.001, I^2 = 84%$; 去除权重最小的研究 (文献 [5]) 后, $MD = -10.54, 95% CI = -11.67 \sim -9.41, P < 0.001, I^2 = 94%$, 均与原分析结果相差不大。

2.3.6 发表偏倚: 利用 RevMan5.3 软件, 针对总有效率绘制漏斗图, 结果显示, 各研究散点基本对称分布于漏斗图内, 提示无明显发表偏倚, 见图5。

3 讨论

PPHN 是常见的和危险的新生儿疾病。米力农是一种选择性磷酸二酯酶 3 抑制剂, 近年来国内外研究结果表明, 米力农可能是一种对 PPHN 有效的药物。

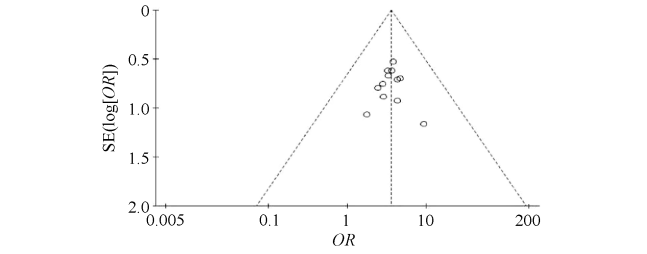


图5 总有效率的漏斗图
Fig 5 Funnel plot of total effective rate

本研究中, 对纳入的 12 项临床试验研究^[3-14] 进行 Meta 分析的结果表明, 研究组患儿使用米力农后, 在提高总有效率与 PaO₂、降低 PASP 方面的效果均明显优于对照组, 差异均有统计学意义, 表明米力农在治疗 PPHN 方面的疗效显著, 对改善 PPHN 患儿的生活质量大有帮助, 本次系统评价的研究结果数据与相关文献报道一致^[16-19]。

虽然本研究通过收集国内外数据,利用系统评价的方法指出了米力农在 PPHN 治疗中的效果,但米力农的药品说明书中仍未有新生儿肺动脉高压适应证,仍属于超说明书用药,期待临床研究进展能够写入药品说明书,扩大药品说明书适应症,使药物的使用更加合理化。

参考文献

[1] Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes[J]. *Pediatrics*, 2000, 105(1 Pt 1): 14-20.

[2] Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 18(4): CD000399.

[3] 李开为, 赵丹. 米力农辅助肺通气治疗新生儿持续肺动脉高压的效果及对患儿 PASP、血清 TIMP-1 和 MMP-2 水平的影响[J]. *中国实用医刊*, 2019, 46(10): 85-88.

[4] 郭天舒, 雷宏涛, 武海滨. 米力农联合高频通气治疗新生儿持续性肺动脉高压临床疗效研究[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(13): 1919-1921.

[5] 巩德强, 许天一. 米力农治疗新生儿持续肺动脉高压的临床研究[J]. *中国实用医药*, 2018, 13(27): 92-93.

[6] 钱爱民, 矫凤飞. 米力农治疗新生儿持续性肺动脉高压的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(35): 4993-4995.

[7] 李华, 李泉泉, 刘本玉. 米力农对新生儿持续肺动脉高压的疗效[J]. *中国卫生标准管理*, 2019, 10(10): 40-42.

[8] 刘海英. 米力农联合常频通气治疗新生儿持续肺动脉高压疗效观察[J]. *儿科学杂志*, 2014, 20(1): 14-16.

[9] 杨雪峰. 米力农联合高频通气对持续性肺动脉高压新生儿动脉血气指标及机械通气时间的影响[J]. *实用临床医学杂志*, 2018, 22(11): 33-35, 40.

[10] 林丽聪, 许丽萍, 张浩, 等. 米力农联合高频振荡通气治疗新生

儿中-重度持续肺动脉高压疗效分析[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(15): 2321-2323.

[11] 谭静. 米力农联合机械通气对新生儿持续肺动脉高压的效果观察[J]. *按摩与康复医学*, 2018, 9(18): 41-43.

[12] 张琼燕, 卢维城, 邢雯. 米力农联合机械通气治疗新生儿持续肺动脉高压的疗效及护理[J]. *海南医学*, 2017, 28(1): 170-172.

[13] 杜岚岚, 梁树, 陈佳, 等. 米力农在行机械通气的新生儿持续肺动脉高压中的应用效果[J]. *山东医药*, 2017, 57(45): 51-53.

[14] McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, et al. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(1): 74-84.

[15] 陈聪, 陈裕臻, 李桃. 他汀类药物联合西地那非治疗肺动脉高压的 Meta 分析[J]. *今日药学*, 2018, 28(3): 169-174, 189.

[16] James AT, Bee C, Corcoran JD, et al. Treatment of premature infants with pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction with milrinone: a case series[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(4): 268-273.

[17] Steinhorn RH. Advances in neonatal pulmonary hypertension[J]. *Neonatology*, 2016, 109(4): 334-344.

[18] El-Ghandour M, Hammad B, Ghanem M, et al. Efficacy of milrinone plus sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension in resource-limited settings: Results of a randomized, double-blind trial[J]. *Paediatr Drugs*, 2020, 22(6): 685-693.

[19] El-Khuffash A, McNamara PJ, Breatnach C, et al. The use of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn—a randomised controlled trial pilot study (MINT 1): study protocol and review of literature[J]. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 2018, 4: 24.

(收稿日期:2020-06-16)

(上接第 323 页)

[7] 施超, 王星, 朱鸿玲. 血脂康胶囊联合氟伐他汀钠治疗高脂血症的临床观察[J]. *世界临床药物*, 2018, 39(1): 43-46, 后插 4.

[8] 傅燕君. 血脂康胶囊联合阿托伐他汀钙治疗高脂血症效果观察[J]. *中国乡村医药*, 2017, 24(24): 52-53.

[9] 刘婵娟, 徐文森, 王静. 阿托伐他汀钙片与血脂康治疗高脂血症的效果研究[J]. *中国病案*, 2018, 19(10): 92-94.

[10] 邹敏. 血脂康胶囊联合阿托伐他汀治疗高脂血症的疗效及对血脂、炎性因子的影响[J]. *世界中医药*, 2017, 12(8): 1824-1827.

[11] 胡刚宇. 血脂康联合阿托伐他汀治疗高脂血症临床疗效观察[J]. *中国基层医药*, 2015, 22(6): 921-923.

[12] 姜宠华, 陈永清. 血脂康胶囊联合辛伐他汀治疗高脂血症临床疗效观察[J]. *海峡药学*, 2012, 24(11): 140-141.

[13] 王真珍. 血脂康胶囊联合阿托伐他汀治疗高脂血症的临床疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(26): 235-236.

[14] 王震. 血脂康联合阿托伐他汀治疗糖尿病高脂血症疗效观察[J]. *中外医学研究*, 2012, 10(21): 16-17.

[15] 屈洁, 任媛媛, 张晓英. 血脂康胶囊联合匹伐他汀治疗冠心病

并高脂血症的效果及对糖脂代谢水平、心功能的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(33): 28-30.

[16] 马麟, 邓鑫. 血脂康联合阿托伐他汀治疗 UA 合并 TG 升高的临床疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(35): 1-3.

[17] 廖建辉. 血脂康联合瑞舒伐他汀钙治疗糖尿病高脂血症疗效观察[J]. *亚太传统医药*, 2013, 9(4): 162-163.

[18] 刘晶晶, 贾连群, 吕美君, 等. 高脂血症中西医结合研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(4): 815-818.

[19] Yao YS, Li TD, Zeng ZH. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: an updated review [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 23.

[20] 赵韡. 阿托伐他汀与辛伐他汀在原发性高脂血症治疗中的应用效果观察[J]. *健康之路*, 2018, 17(8): 61-62.

[21] 钟跃青, 吴剑胜, 王立军. 血脂康治疗冠心病并发高脂血症疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2004, 2(8): 446-447.

[22] Feng D, Sun JG, Sun RB, et al. Isoflavones and phytosterols contained in Xuezhikang capsules modulate cholesterol homeostasis in high-fat diet mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(12): 1462-1472.

(收稿日期:2021-01-11)