

不同剂量阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2 的影响比较[△]

孙国位^{1*}, 王龙涛¹, 梁荣珍², 陈跃武^{1#} (1. 海南医学院第二附属医院心血管内科, 海口 570100; 2. 海南医学院第二附属医院老年医学科, 海口 570100)



中图分类号 R972⁺.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)03-0304-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.03.011

摘要 目的: 观察不同剂量阿托伐他汀对不稳定型心绞痛(UAP)患者脂蛋白相关性磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平及1年内心血管不良事件发生率的影响。方法: 选取2020年6月至2021年5月该院收治的UAP患者156例, 采用随机数字表法均分为三组。小剂量组患者(52例)给予阿托伐他汀10 mg, 中剂量组患者(52例)给予阿托伐他汀40 mg, 大剂量组患者(51例, 失访1例)给予阿托伐他汀80 mg, 均为晚间口服, 1日1次, 持续治疗12个月。比较各组患者治疗前和治疗3、6及12个月后的Lp-PLA2水平变化和西雅图心绞痛量表(SAQ)评分。比较患者1年内心血管不良事件发生情况、不良反应发生情况。结果: 三组患者治疗前Lp-PLA2、SAQ评分的差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较, 小剂量组患者治疗6、12个月后, 中剂量组和大剂量组患者治疗3、6及12个月后的Lp-PLA2水平和SAQ评分明显降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗不同时间点比较, 大剂量组患者治疗3个月后的Lp-PLA2水平低于其余两组, 中剂量组、大剂量组患者治疗6、12个月后的Lp-PLA2水平和SAQ评分低于小剂量组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。小剂量组患者心血管不良事件发生率为32.69%(17/52), 高于中剂量组的13.46%(7/52)和大剂量组的11.76%(6/51), 差异有统计学意义($P<0.05$); 大剂量组与中剂量组患者心血管不良事件发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。小、中和大剂量组患者的不良反应发生率分别为0%、1.92%(1/52)和5.88%(3/51), 三组两两比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 对于UAP患者, 口服阿托伐他汀能明显降低Lp-PLA2水平, 并降低1年内心血管不良事件发生率, 40 mg阿托伐他汀的综合获益优于10 mg和80 mg。

关键词 阿托伐他汀; 剂量; 不稳定型心绞痛; 脂蛋白相关性磷脂酶 A2; 心血管不良事件

Effects of Different Doses of Atorvastatin on Plasma Lipoprotein Associated Phospholipase A2 in Patients with Unstable Angina Pectoris[△]

SUN Guowei¹, WANG Longtao¹, LIANG Rongzhen², CHEN Yuewu¹ (1. Dept. of Cardiovascular, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, China; 2. Dept. of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of different doses of atorvastatin on the level of lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and incidence of cardiovascular adverse events within one year in patients with unstable angina pectoris (UAP). **METHODS:** A total of 156 patients with UAP admitted into the hospital from Jun. 2020 to May 2021 were divided into three groups by random number table method. The low-dose group (52 cases) was given atorvastatin 10 mg, the medium-dose group (52 cases) received 40 mg, and the high-dose group (51 cases, 1 case was lost) was treated with 80 mg, all taken orally in the evening, once a day. The treatment lasted for 12 months. Changes of Lp-PLA2 level and scores of Seattle angina pectoris scale (SAQ) were compared before treatment, and after treatment of 3, 6 and 12 months. The incidence of cardiovascular adverse events and adverse drug reactions within one year were compared. **RESULTS:** There was no significant difference in Lp-PLA2 and SAQ scores among three groups before treatment ($P>0.05$). Compared with before treatment, the Lp-PLA2 level and SAQ score in the low-dose group after treatment of 6 and 12 months, and the medium-dose group and high-dose group after treatment of 3, 6 and 12 months significantly decreased, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared at different time points of treatment, the Lp-PLA2 of high-dose group after treatment of 3 months was lower than that of the other two groups, and the Lp-PLA2 and SAQ score of the medium-dose group and high-dose group after treatment of 6 and 12 months were lower than those of the low-dose group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidence of cardiovascular adverse events in the low-dose group was 32.69% (17/52), higher than

△ 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(No. 20A200521); 海南省科技厅重点研发计划项目(No. ZDYF2022SHFZ070)

* 主治医师。研究方向: 心血管疾病药物及介入治疗。E-mail: sgw780780@163.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 心血管疾病药物及介入治疗。E-mail: eyuewu@126.com

13.46% (7/52) in the medium-dose group and 11.76% (6/51) in the high-dose group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse cardiovascular events between the high-dose group and medium-dose group ($P > 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the low-dose, medium-dose and high-dose groups was 0%, 1.92% (1/52) and 5.88% (3/51), and there was no statistically significant difference among three groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: For patients with UAP, oral atorvastatin can significantly reduce the level of Lp-PLA2 and incidence of cardiovascular adverse events within one year, the comprehensive benefit of 40 mg of atorvastatin is better than that of 10 mg and 80 mg.

KEYWORDS Atorvastatin; Dose; Unstable angina pectoris; Lipoprotein associated phospholipase A2; Cardiovascular adverse events

冠心病的主要病理基础是动脉粥样硬化,采用传统危险因素模型预测动脉粥样硬化性心血管疾病的短期和长期风险存在不足,相同危险因素患者出现心血管事件差异较大。除血脂外,炎症和氧化应激也是促进动脉粥样硬化斑块形成的重要机制^[1]。高风险易损斑块内聚集着巨噬细胞、T淋巴细胞和肥大细胞分泌的炎症细胞^[2]。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)在易损斑块中高表达,具有促进斑块不稳定的潜在作用^[3]。多项研究结果认为,Lp-PLA2 是冠心病发生发展的独立危险因素^[4-5]。国外已将该指标用于预测冠心病和缺血性脑卒中;2015 年我国也提出了《脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用专家建议》^[6]。目前,降低 Lp-PLA2 水平的药物主要包括他汀类药物、阿司匹林、 β 受体阻断剂及 Darapladib。据报道,他汀类药物的效果最为肯定^[7]。国内已有关于他汀类药物对冠心病患者血清 Lp-PLA2 水平影响的报道,但剂量研究较少,且仅为高剂量和低剂量两组,欠缺多剂量剂量的比较,随访时间也较短^[8-9]。因此,本研究追踪观察不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 患者采用不同剂量阿托伐他汀干预 Lp-PLA2 的效果,并观察其对 1 年内心血管不良事件发生率的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2020 年 6 月至 2021 年 5 月于我院就诊的诊断为 UAP 的 156 例患者为研究对象。UAP 诊断标准:缺血性胸痛;心肌肌钙蛋白阴性;心电图表现为一过性 ST 段压低或 T 波低平、倒置,无 ST 段抬高。纳入标准:行冠状动脉造影,确诊为 UAP;过去 12 个月内未系统服用过他汀类药物;年龄 > 45 岁;空腹血糖 < 6.0 mmol/L。排除标准:高血压未控制者;合并急性炎症者;合并自身免疫性疾病者;合并血液系统疾病者;恶性肿瘤患者;妊娠期妇女。本研究通过我院医学伦理委员会审批 (审批编号为 LW2020447)。所有入组患者均了解研究内容,并签署了知情同意书。采用随机分组程序生成的随机数字将患者交替分配到大、中及小剂量三组,

每组 52 例。

大剂量组 1 例患者失访,共 155 例患者完成研究。三组患者性别、年龄、吸烟史、血压 [收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)] 及血脂指标 [血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)] 等资料的组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

1.2 方法

所有患者均给予阿司匹林、单硝酸异山梨酯和美托洛尔常规治疗。阿托伐他汀钙片 (规格:10 mg) 起始剂量为 1 次 10 mg;4 周后小剂量组患者维持 1 次 10 mg,中剂量组患者调整至 1 次 40 mg,大剂量组患者调整至 1 次 80 mg,均为晚间口服,1 日 1 次。持续治疗 12 个月。

1.3 观察指标

于入组治疗前,治疗 3、6 和 12 个月后抽取患者清晨空腹静脉血,检测 Lp-PLA2 水平变化。比较治疗前,治疗 3、6 和 12 个月后的西雅图心绞痛量表 (SAQ) 评分,满分 100 分,得分越高表示机体状态越好^[10]。比较患者治疗期间心血管不良事件发生情况。监测患者血脂、血糖、肝肾功能,记录不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 统计软件,计量资料如 Lp-PLA2、血脂等以 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组间比较采用方差分析,组间两两比较采用独立样本 t 检验;计数资料如性别、心血管事件发生情况等以例 (%) 表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Lp-PLA2 水平变化

三组患者治疗前 Lp-PLA2 水平的差异无统计学意义 ($P > 0.05$);小剂量组患者治疗 6、12 个月后,中剂量组和大剂量组患者治疗 3、6 和 12 个月后的 Lp-PLA2 水平均低于治疗前,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);大剂量组患者治疗 3 个月后 Lp-PLA2 水平低于其余两组,中剂量组、大剂量组患者治疗 6、12 个月后的 Lp-PLA2 水平低于小剂量组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 1 三组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data among three groups

组别	男性/例 (%)	年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	吸烟史/例	SBP/ ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	DBP/ ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	TC/ ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TG/ ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
小剂量组 (n=52)	33 (63.46)	57.3 \pm 6.8	16	137.4 \pm 12.5	86.5 \pm 7.2	4.6 \pm 0.9	2.7 \pm 1.2
中剂量组 (n=52)	36 (69.23)	56.4 \pm 6.2	19	136.3 \pm 10.1	86.1 \pm 6.9	4.5 \pm 1.1	3.2 \pm 1.2
大剂量组 (n=51)	32 (62.75)	58.1 \pm 7.9	17	135.8 \pm 10.4	85.8 \pm 6.6	4.5 \pm 0.9	3.1 \pm 1.1
F/χ^2	0.577	1.256	0.390	0.968	1.125	1.039	1.611
P	0.750	0.290	0.823	0.426	0.347	0.389	0.174

注:1 mm Hg=0.133 kPa

Note:1 mm Hg=0.133 kPa

表2 三组患者治疗前后 Lp-PLA2 水平比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)Tab 2 Comparison of Lp-PLA2 level among three groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗12个月后
小剂量组($n=52$)	259.4 \pm 51.8	246.2 \pm 50.5	235.9 \pm 46.6 [Ⓔ]	232.7 \pm 46.0 [Ⓔ]
中剂量组($n=52$)	267.3 \pm 48.7	248.4 \pm 50.9 [Ⓔ]	220.3 \pm 47.3 ^{Ⓔ#}	203.5 \pm 45.3 ^{Ⓔ#}
大剂量组($n=51$)	262.9 \pm 52.2	227.1 \pm 49.2 ^{Ⓔ##}	212.8 \pm 45.4 ^{Ⓔ##}	198.4 \pm 44.1 ^{Ⓔ##}

注:与治疗前比较,[Ⓔ] $P<0.05$;与小剂量组比较,[Ⓔ] $P<0.05$;与中剂量组比较,[Ⓔ] $P<0.05$ Note:zs. before treatment, [Ⓔ] $P<0.05$; zs. low-dose group, [Ⓔ] $P<0.05$; zs. Medium-dose group, [Ⓔ] $P<0.05$

2.2 SAQ 评分变化

三组患者治疗前 SAQ 评分的差异无统计学意义($P>0.05$);中剂量组、大剂量组患者治疗3个月后的 SAQ 评分低于治疗前,三组患者治疗6、12个月后的 SAQ 评分低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);大剂量组、中剂量组患者治疗6、12个月后的 SAQ 评分低于小剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 三组患者治疗前后 SAQ 评分比较($\bar{x}\pm s, \text{分}$)Tab 3 Comparison of SAQ score among three groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, \text{points}$)

组别	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗12个月
小剂量组($n=52$)	48.3 \pm 9.6	52.7 \pm 11.5	63.1 \pm 12.9 [Ⓔ]	64.2 \pm 12.2 [Ⓔ]
中剂量组($n=52$)	47.8 \pm 10.3	54.9 \pm 9.7 [Ⓔ]	68.6 \pm 10.4 ^{Ⓔ#}	70.5 \pm 13.6 ^{Ⓔ#}
大剂量组($n=51$)	48.5 \pm 10.7	55.1 \pm 10.2 [Ⓔ]	68.7 \pm 13.2 ^{Ⓔ#}	71.6 \pm 12.4 ^{Ⓔ#}

注:与治疗前比较,[Ⓔ] $P<0.05$;与小剂量组比较,[Ⓔ] $P<0.05$ Note:zs. before treatment, [Ⓔ] $P<0.05$; zs. low-dose group, [Ⓔ] $P<0.05$

2.3 心血管事件发生情况

三组患者均无心源性死亡,小剂量组患者心血管不良事件发生率为32.69%,高于中剂量组(13.46%)和大剂量组(11.76%),差异有统计学意义($P<0.05$);大剂量组和中剂量组患者心血管不良事件发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 三组患者心血管不良事件发生情况比较

Tab 4 Comparison of cardiovascular adverse events among three groups

组别	心源性死亡/例	心肌梗死/例	心力衰竭/例	心绞痛发作/例	合计/例	总发生率/%
小剂量组($n=52$)	0	3	1	13	17	32.69
中剂量组($n=52$)	0	0	0	7	7	13.46 [#]
大剂量组($n=51$)	0	1	0	5	6	11.76 [#]

注:与小剂量组比较,[#] $P<0.05$ Note:zs. low-dose group, [#] $P<0.05$

2.4 不良反应发生情况

小剂量组患者未发生不良反应;中剂量组患者出现口干1例,不良反应发生率为1.92%(1/52);大剂量组患者出现口干、肌肉酸痛及氨基转移酶升高各1例,不良反应发生率为5.88%(3/51);三组患者均未出现空腹血糖 $>6.1 \text{ mmol/L}$ 。三组患者两两比较,不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

Lp-PLA2 是磷脂酶超家族中的一员,由441个氨基酸残基组成,与低密度脂蛋白胆固醇上载脂蛋白B(ApoB)的C端结合^[11]。LP-PLA2 促进动脉粥样硬化发生、发展的机制主要是

与 ApoB 结合后被氧化修饰,形成氧化型低密度脂蛋白,过程中氧化磷脂水解,产生溶血卵磷脂和氧化的游离脂肪酸^[12]。在血管内皮上溶血卵磷脂聚集造成内皮损伤、平滑肌和巨噬细胞增殖,诱导血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1 等内皮黏附因子及白细胞介素1 β 、 γ 干扰素、单核细胞趋化蛋白-1 等各种炎症因子表达^[13]。Lp-PLA2 是动脉粥样硬化过程中调节多种炎症因子、生成更多促炎物质的中心物质之一。另外,氧化的游离脂肪酸增加细胞膜的通透性,动脉血管内膜巨噬细胞吞噬经氧化修饰的低密度脂蛋白后会转化为泡沫细胞,泡沫细胞在血管内膜中聚集、凋亡,形成斑块。增殖的平滑肌细胞向内膜迁移,产生细胞外间质形成纤维帽,覆盖在斑块上。斑块中的 Lp-PLA2 表达水平上调,进一步活化粒细胞,使更多的 Lp-PLA2 聚集,持续的正调节促进了动脉粥样硬化斑块增大。

Kolodgie 等^[14]利用免疫染色法观察患者动脉组织切片,发现在早期和中期的动脉粥样硬化斑块中 Lp-PLA2 很少表达,纤维帽较厚,在后期斑块中 Lp-PLA2 表达明显升高,且斑块纤维帽变薄,易于破裂。说明 Lp-PLA2 与斑块的结构和稳定性有关,其水平升高则斑块稳定性减弱。国内文献报道,冠心病患者血浆 Lp-PLA2 表达水平明显升高,其表达水平与冠状动脉的狭窄程度相关,与病变支数也有密切关系^[15-16]。与超敏 C 反应蛋白、白细胞介素6、ApoB 等相比,Lp-PLA2 是一个相关性和独立性很强的冠心病预测风险因子,其水平升高会增加心肌梗死和休克的风险,与心血管风险事件有高度相关性。

他汀类药物是降低低密度脂蛋白胆固醇最有效的药物。目前样本量最大的 LIPID 研究^[17]中,入组患者服用普伐他汀1年后,Lp-PLA2 活性整体降低16%,依据 Lp-PLA2 水平分组,基线水平越高的组降幅越大。本研究选用的是阿托伐他汀,也观察到阿托伐他汀能够明显降低 UAP 患者的血浆 LP-PLA2 水平。除降脂作用外,阿托伐他汀还可发挥非脂质性阻断作用。郭敏等^[18]进行的体外研究结果显示,阿托伐他汀共刺激后可以明显抑制氧化型低密度脂蛋白诱导的 Lp-PLA2 转录水平及蛋白水平的表达,阿托伐他汀通过阻断甲羟戊酸通路,减少异戊二烯类中间产物的生成,发挥多效性。

本研究进一步观察了大、中及小剂量阿托伐他汀对 UAP 患者的干预效果,结果显示,大剂量组患者除了治疗3个月后的 Lp-PLA2 水平低于中剂量外,两组患者治疗6、12个月后的 Lp-PLA2 水平,治疗3、6和12个月后的 SAQ 评分、心血管不良事件发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。虽然在治疗初期,80 mg 阿托伐他汀能迅速降低患者的 Lp-PLA2 水平,但整体疗效与40 mg 接近。我国《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[19]中对中等和高强度降低胆固醇的推荐剂量为10~80 mg,但指南同时也指出阿托伐他汀80 mg、1日1次在我国人群中应用经验不足,须谨慎使用。因此,本研究认为选择中剂量阿托伐他汀(40 mg)是更为合理的方案。

综上所述,对于 UAP 患者,口服阿托伐他汀能明显降低 Lp-PLA2 水平和1年内心血管不良事件发生率,40 mg 阿托伐他汀的综合获益优于10 mg、80 mg。

参考文献

- [1] 王阳, 米树华, 杨关林. 动脉粥样硬化机制研究进展[J]. 中国医药, 2017, 12(4): 619-623.
- [2] 田进伟, 符亚红. 动脉粥样硬化易损斑块快速进展机制与临床治疗进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(4): 277-280.
- [3] 王时宇, 于波. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠脉粥样硬化斑块的关系及其研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(6): 114-116.
- [4] LI D Z, WEI W, RAN X, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population; a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2017, 471: 38-45.
- [5] LI J W, WANG H, TIAN J P, et al. Change in lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(28): e11517.
- [6] 中国老年学学会心脑血管病专业委员会, 中国医师协会检验医师分会心脑血管病专家委员会. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(10): 843-847.
- [7] 陈炎茹. 心血管疾病治疗新目标: 脂蛋白相关磷脂酶 A2[J]. 心血管病学进展, 2016, 37(2): 188-192.
- [8] 唐菁, 黄俊超, 黄亚非, 等. 磷脂酶相关脂蛋白 A2 在冠心病患者服用他汀类药物时的应用[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(12): 6-10.
- [9] 孙彦彦. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的关系及不同剂量阿托伐他汀的治疗作用[D]. 郑州: 郑州大学, 2010.
- [10] 刘淑红. 西雅图心绞痛量表(SAQ)中文译本的信度、效度、反应度[D]. 天津: 天津医科大学, 2003.
- [11] RUBINSTEIN A, IZKHAKOV E. Lipoprotein associated phospholipase A2[J]. Harefuah, 2011, 150(2): 136-140, 205.
- [12] 张晓红, 刘向祎. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与心血管病的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(5): 892-896.
- [13] 樊碧娆, 姚伟娟. 氧化型低密度脂蛋白受体在动脉粥样硬化发病机制中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(10): 1897-1901.
- [14] KOLODZIE F D, BURKE A P, SKORIJA K S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(11): 2523-2529.
- [15] 黄禄勇, 付华莉. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 在冠状动脉病变患者中的临床应用价值[J]. 岭南心血管病杂志, 2019, 25(5): 514-518.
- [16] 黄立纲, 王春燕, 刘炼华, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病严重程度的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(6): 425-429.
- [17] WHITE H D, SIMES J, STEWART R A H, et al. Changes in lipoprotein-associated phospholipase A2 activity predict coronary events and partly account for the treatment effect of pravastatin: results from the long-term intervention with pravastatin in ischemic disease study[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(5): e000360.
- [18] 郭敏, 闫蕊, 史宏涛, 等. 阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者外周血单核细胞源性巨噬细胞脂蛋白相关磷脂酶 A2 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(5): 578-580.
- [19] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- (收稿日期:2022-08-23 修回日期:2022-10-26)
- (上接第 303 页)
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 89-91.
- [8] 马文尊, 刘婷婷, 周成超. 视网膜中央静脉阻塞与视网膜分支静脉阻塞患者流行病学特征对比分析[J]. 社区医学杂志, 2015, 13(4): 11-12.
- [9] 孙梅, 郝晓凤, 谢立科, 等. 视网膜静脉阻塞的相关危险因素研究进展[J]. 中国中医眼科杂志, 2021, 31(6): 445-448.
- [10] 蒋珺迪, 王鲜. 视网膜静脉阻塞的发病影响因素[J]. 中国社区医师, 2017, 33(34): 9-12.
- [11] CEHOFSKI L J, KRUSE A, MAGNUSDOTTIR S O, et al. Dexamethasone intravitreal implant downregulates PDGFR- α and upregulates caveolin-1 in experimental branch retinal vein occlusion [J]. Exp Eye Res, 2018, 171: 174-182.
- [12] KOROBELNIK J F, LARSEN M, ETER N, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend for macular edema in central retinal vein occlusion; the CENTERA study[J]. Am J Ophthalmol, 2021, 227: 106-115.
- [13] 雍红芳, 戚卉, 吴瑛洁, 等. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿发病机制及黄斑水肿影响视功能的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(11): 1888-1891.
- [14] 褚梦琪. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的最新治疗进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(1): 65-69.
- [15] 胥静, 吴烈. 视网膜静脉阻塞黄斑水肿的发病机制及治疗进展[J]. 现代中医临床, 2018, 25(2): 50-54.
- [16] 刘卫. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗进展[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2015, 15(4): 236-239.
- [17] 邵霖霖, 冯俊. 中药治疗视网膜静脉阻塞研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1909-1911.
- [18] 杨捷玲, 李媛, 段亚平. 视网膜静脉阻塞的中医分期治疗和护理研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(12): 176-178.
- [19] 胡妮娜, 张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(1): 76-82.
- [20] 苏保洲. 枸杞子活性成分药理作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2022, 54(3): 78-81.
- [21] 张晓娟, 张燕丽, 左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 128-133.
- [22] 储海, 马凯, 郑纯. 雷珠单抗联合光凝治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(2): 252-255.
- [23] 刘自强, 金明. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的发病机制研究进展[J]. 中国中医眼科杂志, 2021, 31(12): 897-901.
- (收稿日期:2022-11-08 修回日期:2022-12-15)