

· 论 著 ·

冠心病伴 2 型糖尿病患者 PCI 治疗后他汀类药物服用时程与其不良事件的相关分析

刘俏¹, 李曦铭², 丛洪良², 侯凯², 马洪俊³

1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津市胸科医院心内科, 天津 300051;
3. 天津市大港油田总医院心血管一科, 天津 300280

摘要: **目的** 探讨他汀类药物是否坚持服用与冠心病伴糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)治疗远期预后之间的关系。**方法** 回顾性分析 2009 年 5 月至 2010 年 5 月 330 例经 PCI 治疗的冠心病伴糖尿病患者的临床资料, 按照是否坚持服用他汀类药物分成服用他汀组和停用他汀组。收集两组患者的相关指标, 进行为期 3 年的随访。比较两组患者他汀类药物服用时程、停药原因、主要不良心脑血管事件(MACCE)及因血糖异常入院等情况的发生率。**结果** 3 年随访期间, 234 例(70.91%)患者坚持服用他汀类药物(服用他汀组), 96 例(29.09%)患者停用了他汀类药物(停用他汀组), 停药原因包括出现皮疹 3 例(3.12%), ALT 升高 3 倍以上 3 例(3.12%), 消化道不适 1 例(1.04%)以及无明确原因自行停药 89 例(92.71%)。停用他汀组再发心绞痛(23.96% vs 10.68%, $P < 0.01$)、再次 PCI(25.00% vs 7.69%, $P < 0.01$)及 MACCE(34.38% vs 26.92%, $P < 0.05$)发生率显著高于坚持服用组患者。所有患者均未出现因血糖异常而入院的情况。**结论** 冠心病伴 2 型糖尿病经 PCI 治疗的患者应坚持服用他汀类药物, 本研究中, 他汀类药物未增加血糖异常入院风险。

关键词: 冠心病; 糖尿病, 2 型; 经皮冠状动脉介入治疗; 他汀类药物; 服用药物时程; 心脑血管事件

中图分类号: R 541.4 R 587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)02-0163-05

The relationship between duration of statins therapy post PCI and adverse events in coronary heart disease patients combined with type 2 diabetes

LIU Qiao*, LI Xi-ming, CONG Hong-liang, HOU Kai, MA Hong-jun

* Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: CONG Hong-liang, E-mail: hongliangcong@126.com

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the patients' compliance of statins therapy post percutaneous coronary intervention (PCI) and long-term prognosis in coronary heart disease(CHD)patients combined with type 2 diabetes. **Methods** The clinical data of 330 CHD patients combined with type 2 diabetes underwent PCI were retrospectively analyzed, and the patients were divided into persisting group and outage group according to whether or not persisting medication. The followed up period was three years to compare related indexes including the duration of statins use, the cause of withdrawing statins, the major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) and admission because of abnormal glucose. **Results** Out of 330 cases, 234 (70.91%) persisted taking statins (persisting group), 96 (29.09%) withdrew statins (outage group) during the 3-year follow-up. The reasons giving up statins use included arising skin rash in 3 cases (3.12%), alanine aminotransferase (ALT) increased for more than 3 times in 3 cases (3.12%), digestive discomfort in 1 case (1.04%) and drug withdrawal by oneself because of unknown causes in 89 cases (92.71%). Compared with persisting group, the incidences of recurrent angina pectoris (23.96% vs 10.68%, $P < 0.01$), PCI again (25.00% vs 7.69%, $P < 0.01$) and MACCE (34.38% vs 26.92%, $P < 0.05$) increased significantly in outage group. No patients were admitted in hospital because of abnormal glucose. **Conclusion** All CHD patients combined with type 2 diabetes underwent PCI should insist in statins medication. In present study, statins therapy does not increase readmission risk because of abnormal blood glucose.

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2015.02.008

基金项目: 天津自然科学基金资助项目 (103604050591); 天津市科技计划重点项目 (12ZCZDSY03200); 天津市卫生局科技重点攻关项目 (10KG121, 11KG121, 12KG127); 天津市卫生局科技基金 (2011KZ64)

通讯作者: 丛洪良, E-mail: hongliangcong@126.com

Key words: Coronary heart disease; Diabetes mellitus, type 2; Percutaneous coronary intervention; Statins; Duration of medication; Cardiovascular and cerebrovascular events

他汀类药物是动脉粥样硬化性心血管疾病一级预防和二级预防中普遍应用的药物^[1]。有研究表明:糖尿病患者的冠状动脉(冠脉)病变狭窄发生率更高,程度更重,始发年龄更早^[2]。而他汀类作为冠心病患者治疗的基础用药之一,其增加新发糖尿病风险的呼声一直存在。多项研究及指南表明,经皮冠脉血管成形术(PTCA)与支架植入的患者同时服用他汀类药物,具有协同效应,可减少缺血和坏死,并改善患者冠脉的血流量稳定^[3],在冠心病伴糖尿病人群中进行治疗是必要的。AHA2013 血脂控制指南也强调了年龄在 40 到 75 岁的 2 型糖尿病患者应接受中或高强度他汀治疗,扩大了他汀治疗的人群。由此可以看出,在 2 型糖尿病患者的药物处方中加入他汀类药物,是普遍的认识,但是服用他汀类药物出现新发糖尿病或血糖异常的情况也不容忽视。那么,冠心病伴糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)后,其他汀类药物是否坚持服用与预后的关系如何?他汀类药物的应用是否增加因血糖异常而入院的危险?本研究针对以上问题进行了分析。

1 对象与方法

1.1 对象 选取天津市胸科医院 2009 年 5 月至 2010 年 5 月间经冠脉造影证实冠脉严重病变并行 PCI 治疗的 2 型糖尿病及病历、随访资料完整的 330 例患者(出院处方所包括的他汀类药物:氟伐他汀约占 11%;辛伐他汀约占 61%;阿托伐他汀约占 28%)。

1.2 冠心病诊断标准 (1)心肌梗死:血清心肌标志物(主要是肌钙蛋白)升高(至少超过 99% 参考值上限),并至少伴有以下一项临床指标:缺血症状;新发生的缺血性心电图改变[新的 ST-T 改变或左束支传导阻滞(LBBB)];心电图病理性 Q 波形成;影像学证据显示有新的心肌活性丧失或新发的局部室壁运动异常;冠脉造影或尸检证实冠状动脉内有血栓。(2)心绞痛:缺血症状;缺血性心电图改变;行冠脉造影明确冠脉 1、2 或 3 支直径减少 >70% 病变者。

1.3 糖尿病诊断标准 糖尿病症状 + 任意时间血浆葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L 或空腹血浆葡萄糖(FPG)水平 ≥ 7.0 mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验中,2hPG 水平 ≥ 11.1 mmol/L。病史记载有糖尿病史,服用降糖药而血糖正常者仍应诊为糖尿病。

1.4 PCI 治疗成功标准 (1)血管造影成功:成功的

PCI 使冠脉靶部位的管腔明显扩大,残余狭窄 < 20%,同时达到心肌梗死溶栓试验血流分级(TIMI)3 级血流。(2)操作成功:已达到造影成功标准,同时住院期间无主要临床并发症[如死亡、心肌梗死、急诊冠脉旁路移植术(CABG)等]。(3)临床成功:达到解剖学和操作成功后患者心肌缺血的症状和/或体征缓解。

1.5 排除标准 (1)住院期间发作临床危急情况(急性心力衰竭、再发心肌梗死、恶性心律失常、恶性肿瘤、CABG 术、死亡等)。(2)排除药物性血糖升高(服用噻嗪类利尿剂、呋塞米、糖皮质激素、口服避孕药、吡喹啉、三环类抗抑郁药等可抑制胰岛素释放或对抗胰岛素作用的药物);排除继发性糖尿病(肢端肥大症、库欣综合征、嗜铬细胞瘤)。(3)排除冠脉造影明确冠脉病变未行 PCI 治疗者,排除考虑冠脉痉挛造成心绞痛症状者。(4)排除既往明确诊断冠心病并且接受过 PCI 治疗者。(5)排除心力衰竭患者(LVEF 分数 < 45%)。(6)排除随访过程中他汀类药物种类更换者。(7)排除他汀类药物过敏或副作用者。(8)排除病历不完整者。

1.6 分组 按照是否遵医嘱(他汀类药物包括:氟伐他汀约占 11%,20 mg, qn;辛伐他汀约占 61%,40 mg, qn;阿托伐他汀约占 28%,20 mg, qn)服用他汀类药物时程(坚持服用 3 年者为服用他汀组,未坚持服用 3 年者为停用他汀组)分成服用他汀组 234 例,男 168 例,女 66 例;年龄(62.10 \pm 10.25)岁;停用他汀组 96 例,男 70 例,女 26 例;年龄(61.69 \pm 13.70)岁。本研究获得相关伦理委员会的批准,已取得随访患者的知情同意。

1.7 资料整理与随访 收集患者年龄、性别、吸烟史、高血压病史、卒中病史等一般资料和入院时心率、血压等生命体征、血常规、凝血功能、生化指标及超声心动图临床指标。通过电话、门诊复查及住院检查等形式进行期限为 3 年的随访,随访内容包括患者是否坚持服用他汀类药物、停药原因、因血糖异常入院及主要不良心脑血管事件(MACCE)等信息。研究终点是:因血糖异常入院(糖尿病症状加重、酮症酸中毒、糖尿病高渗昏迷及其他血糖水平严重异常而入院)、心源性死亡、非致死型心肌梗死、心绞痛复发(患者在随访期间原先的心肌缺血症状复发或加重,按 CCSC I ~ IV 分级增加 1 级以上,或心电图相关导联 ST 段较术前压低程度加重,或需增加硝酸酯类等抗

心绞痛药物剂量)、再次血运重建、心力衰竭和卒中(具有病理学、影像学等客观证据或临床证据的出血或缺血导致的中枢神经系统永久性组织损伤)。

1.8 统计学分析 统计分析使用 SPSS 18.0 统计软件。连续变量使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 t 检验;计数资料以频数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,理论频数 < 5 时采用确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料分析 停用他汀类药物和坚持服用他汀类药物患者的一般情况、临床指标、实验室检查指标等资料的一致性良好,无明显统计学差异(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 冠心病伴 2 型糖尿病患者 PCI 治疗后服用他汀类药物依从性分析 随访 1、2、3 年时 330 例患者的服药、停药情况见表 2。随访至 3 年时,曾中断服用(≥ 6 个月)或停止服用他汀类药物的患者共 96 例(29.09%),234 例(70.91%)患者坚持服用他汀类药物。在 96 例停用者中,停用他汀类药物的原因主要

表 1 停用及坚持服用他汀类药物患者基线资料分析

基线资料	停用他汀组 ($n=96$)	服用他汀组 ($n=234$)	P 值
男性[例(%)]	70(72.92)	168(71.79)	0.159
吸烟[例(%)]	53(55.21)	130(55.56)	0.247
高血压[例(%)]	61(63.54)	152(64.96)	0.104
卒中病史[例(%)]	7(7.29)	18(7.69)	0.443
既往 PCI[例(%)]	15(15.63)	39(16.67)	0.062
冠心病家族史[例(%)]	12(12.50)	28(11.97)	0.085
高血压家族史[例(%)]	28(29.17)	67(28.63)	0.105
糖尿病家族史[例(%)]	8(8.33)	19(8.12)	0.244
脑血管病家族史[例(%)]	3(3.12)	6(2.56)	0.077
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.69 \pm 13.70	62.10 \pm 10.25	0.809
BMI($\bar{x} \pm s$)	26.15 \pm 2.91	26.43 \pm 2.43	0.625
HR(bpm, $\bar{x} \pm s$)	73.92 \pm 11.28	74.18 \pm 9.94	0.856
SBP(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	143.31 \pm 18.21	146.34 \pm 22.59	0.235
DBP(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	77.54 \pm 14.56	79.82 \pm 13.36	0.187
FG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.05 \pm 0.87	8.67 \pm 2.77	0.083
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.77 \pm 0.98	5.02 \pm 1.12	0.114
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.73 \pm 0.58	2.19 \pm 1.76	0.057
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.29 \pm 0.21	1.33 \pm 0.35	0.335
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.73 \pm 0.83	2.90 \pm 0.99	0.220
Cr(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	83.37 \pm 11.89	85.93 \pm 11.21	0.373
UA(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	291.34 \pm 58.94	303.73 \pm 86.03	0.056
K ⁺ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.20 \pm 0.35	4.20 \pm 0.40	0.945
LAAPD(mm, $\bar{x} \pm s$)	36.88 \pm 4.89	36.14 \pm 5.48	0.632
LVEDD(mm, $\bar{x} \pm s$)	51.62 \pm 4.13	52.00 \pm 6.30	0.548
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	60.25 \pm 6.13	59.06 \pm 9.94	0.224
PASP(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	33.64 \pm 3.45	32.19 \pm 5.18	0.066

注:LAAPD:左心房前后径;LVEDD:左室舒张末内径;LVEF:左室射血分数;PASP:肺动脉收缩压;1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 330 例患者随访不同时间他汀类药物服用情况例(%)

服用情况	随访 1 年	随访 2 年	随访 3 年
坚持服药	252(76.36)	241(73.03)	234(70.91)
停药	78(23.64)	89(26.97)	96(29.09)

表 3 冠心病伴糖尿病患者 PCI 治疗后他汀类药物服用时程与患者不良事件的关系 例(%)

预后情况	停用他汀组 ($n=96$)	服用他汀组 ($n=234$)	P 值
血糖异常入院	0	0	-
心源性死亡	5(5.21)	13(5.56)	0.790
心肌梗死	6(6.25)	6(2.56)	0.115
再发心绞痛	23(23.96)	25(10.68)	0.001
再次 PCI	24(25.00)	18(7.69)	0.000
心力衰竭	3(3.13)	9(3.85)	0.727
卒中	0	6(2.56)	0.186
MACCE	33(34.38)	63(26.92)	0.034

有出现皮疹 3 例(3.12%),ALT 升高 3 倍以上 3 例(3.12%),消化道不适 1 例(1.04%),无明确原因自行停药 89 例(92.71%)。

2.3 冠心病伴 2 型糖尿病患者 PCI 治疗后服用他汀类药物时程与预后的关系 3 年随访期间,所有患者均未出现因血糖异常而入院治疗的情况。未坚持服用他汀类药物的冠心病伴糖尿病患者再发心绞痛(23.96% vs 10.68%, $P < 0.01$)、再次 PCI(25.00% vs 7.69%, $P < 0.01$)及 MACCE(34.38% vs 26.92%, $P < 0.05$)发生率显著高于坚持服用他汀类药物的患者。未坚持服用他汀类药物的患者卒中发生率较低,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 3。

3 讨论

动脉粥样硬化是由多因素促发的,而脂质代谢紊乱是其中的核心因素^[4]。他汀类药物是 HMG-CoA 还原酶抑制剂,阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,使细胞内胆固醇合成减少,从而反馈刺激 LDL 受体数量及活性增加,使血清胆固醇清除增加,水平下降,从而起到延缓动脉粥样硬化程度和稳定斑块的作用。在糖尿病患者体内,长期血糖代谢紊乱更进一步加强动脉粥样硬化的进展。因此,他汀类药物是冠心病伴糖尿病患者预防中最普遍应用的药物。

多项基础学科研究表明,糖尿病患者长期处于慢性高血糖、血脂异常、胰岛素抵抗等多种代谢异常环境,同时内皮细胞、平滑肌细胞、血小板功能相互作用共同促进患者自发性或血运重建时心血管事件的发生^[5-6]。而他汀类药物可能通过抑制胰岛素分泌、降低胰岛素敏感性、以及诱导肌肉线粒体功能障碍等使糖尿病的发病率增加^[7-8]。这些研究为糖尿病患者

是否受益于他汀类药物的探讨提供了理论基础。在大量临床实验中,他汀类药物对糖尿病发病率的影响及其程度众说纷纭。最新一项针对中老年妇女的研究表明,降脂药可能会增加血糖升高的风险。因此,服用他汀类药物的人群需要另外采取一些措施(减轻体重,定期检测血糖等)来降低患糖尿病的风险^[9]。有研究评估了在大样本糖尿病患者中,他汀类药物治疗明显降低其全因死亡风险^[10]。此外,一项荟萃分析指出,无论患者有无血管疾病病史,使用他汀类药物治疗每降低 1 mmol/L 的 LDL-C,能减少 5.4 例主要冠脉事件^[11]。Lancet 曾发表的两篇文章中,一篇研究结果显示他汀类药物治疗增加了 9% 的新发糖尿病风险^[12],另一篇则显示,他汀类药物治疗在降低心血管疾病发病率和死亡率方面的获益超过其带来的糖尿病风险^[13]。近期研究表明,他汀类药物的应用可能与糖尿病病情进展有一定关系,但是患者总体风险是降低的^[14]。本研究入选对象为冠心病伴 2 型糖尿病经 PCI 治疗后的患者,探讨的是他汀类药物服用情况与其终点事件发生率的相关性,结果显示他汀类药物的坚持服用可减少再发心绞痛 (23.96% vs 10.68%) 及再次 PCI (25.00% vs 7.69%) 及发生 MACCE (34.38% vs 26.92%) 的几率,差异均有统计学意义。进一步支持了上述研究在糖尿病患者中应用他汀类药物利大于弊的观点。同时,是否对应用他汀类药物的糖尿病患者合理检测和控制血糖,是否通过合理使用他汀类药物将其对血糖造成的影响调控在可控范围内,亦是应关注的问题。另外,本研究 330 例冠心病伴糖尿病患者的基线数据分析可以看出,其 TG、LDL 水平均高于正常值上限,因此在糖尿病伴冠心病患者中进行血脂控制治疗是必须的。

Cohen 等^[15]报道,在停止服用他汀类药物的 1 220 例反馈者中,62% 是由于其副作用而停药,另外 17% 是由于药物费用问题,而 12% 是因为药物效果不好。Wei 等^[16]报道 50% 或更多患者在开始他汀类药物治疗后 1 年内终止了服药,并且服药的持续性随着时间的推移而逐步下降。本研究随访 3 年期间,330 例患者中坚持服用他汀类药物者为 234 例,大多数停药原因是自行停药,这与缺乏对他汀类治疗重要性的认识不够有一定关系。因此,尽早将循证医学证据及时应用于临床实践,普及冠心病并发糖尿病患者预防措施,使临床治疗更科学、更规范,是十分迫切的问题。最新 ACC/AHA 指南放弃了具体的 LDL-C 或非 HDL-C 目标,推荐:动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 患者; LDL-C 水平超过 190mg/dl 患者;

LDL-C 水平在 70 ~ 189mg/dl、无临床 ASCVD 的 40 ~ 75 岁 2 型糖尿病患者;无临床 ASCVD 或糖尿病、但 LDL-C 水平在 70 ~ 189 mg/dl 且经评估 10 年内 ASCVD 发病风险 $\geq 7.5\%$ 等四类人群,应采用他汀类药物进行治疗。同时,一项荟萃分析显示,不同类型和剂量的他汀药物治疗在增加糖尿病发生率上存在不同的潜在风险^[17]。那么如何根据患者个体情况和血脂基线水平调整降脂治疗方案,成为了目前需要研究的热点。

综上所述,他汀类药物对 ASCVD 的风险具有不容置疑的降低作用,而其产生新增糖尿病的风险远低于前述有益作用。因此,冠心病伴 2 型糖尿病并行 PCI 治疗的患者仍需坚持服用他汀类药物。但本研究只对因血糖异常而入院事件的发生率进行了归纳,没有进一步检测入组患者糖化血红蛋白及空腹血糖的变化情况,因此可能存在一定的局限性。

参考文献

- [1] Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials [J]. QJM, 2011, 104 (2): 109 - 124.
- [2] Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, et al. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS [J]. Diabet Med, 2005, 22 (11): 1542 - 1550.
- [3] Echeverri D, Cabrales J. Statins and percutaneous coronary intervention: a complementary synergy [J]. Clin Investig Arterioscler, 2013, 25 (3): 112 - 122.
- [4] Jaiswal M, Schinske A, Pop-Busui R. Lipids and lipid management in diabetes [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2014, 28 (3): 325 - 338.
- [5] Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [J]. Eur Heart J, 2004, 25 (3): 190 - 198.
- [6] Kim JA, Montagnani M, Koh KK, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms [J]. Circulation, 2006, 113 (15): 1888 - 1904.
- [7] Colbert JD, Stone JA. Statin use and the risk of incident diabetes mellitus: a review of the literature [J]. Can J Cardiol, 2012, 28 (5): 581 - 589.
- [8] Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? [J]. Curr Opin Cardiol, 2011, 26 (4): 342 - 347.
- [9] Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative [J]. Arch Intern Med, 2012, 172 (2): 144 - 152.
- [10] Nylén ES, Faselis C, Kheirbek R, et al. Statins modulate the mortality risk associated with obesity and cardiorespiratory fitness in diabetics [J]. J Clin Endocr Metab, 2013, 98 (8): 3394 - 3401.

清 HMGB1 水平的变化以及与疾病的预后关系鲜见报道。

本研究结果显示,死亡组在第 1、3 天以及死亡当天血清 HMGB1 水平呈逐渐升高趋势,存活组在第 1、3 天以及转出 ICU 当天血清 HMGB1 水平呈逐渐降低趋势,三个时点的血清 HMGB1 水平呈现死亡组 > 存活组 > 对照组,差异有统计学意义。上述结果表明,随着病情的恶化,死亡组患者血清 HMGB1 水平趋于升高,随病情的好转,存活组患者血清 HMGB1 水平则趋于下降,患者血清 HMGB1 浓度与患者病情程度一致。这与 Tseng 等^[1]研究结果一致。

临床上 APACHE II 评分系统广泛应用于危重病患者预后的预测,APACHE II 评分分值越高则患者病情越重,预后也越差,病死率也越高。本研究 Pearson 相关性分析结果显示,重症肺炎并发 ARDS 患者血清 HMGB1 浓度与 APACHE II 评分呈正相关。

综上所述,重症肺炎并发 ARDS 患者血清 HMGB1 水平能够反映患者病情程度,可以作为协助评价病情、判断预后的临床指标。

参考文献

- [1] Tseng CC, Fang WF, Leung SY, et al. Impact of serum biomarkers and clinical factors on intensive care unit mortality and 6-month outcome in relatively healthy patients with severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome[J]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 804654.
- [2] 张丹丹, 胡建军, 陈成水. 重症肺炎并发急性呼吸窘迫综合征 63 例诊治分析[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(4): 170-172.
- [3] 李满, 罗勇, 李圆, 等. 高迁移率族蛋白 B1 对大鼠局灶脑缺血/再灌注后大脑皮质梗死周围区神经干细胞增殖的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(9): 1616-1621.
- [4] 时利芝. 煤工尘肺患者血清高迁移率族蛋白-B1 与肺功能的关

系[J]. *中国临床研究*, 2013, 26(9): 1007-1008.

- [5] 磨静佳, 张剑锋, 李浩. 百草枯中毒大鼠肺组织高迁移率族蛋白 B1 的表达及意义[J]. *广西医学*, 2014, 36(9): 1193-1195.
- [6] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1757-1761.
- [7] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(12): 706-710.
- [8] Bhargava M, Becker TL, Viken KJ, et al. Proteomic profiles in acute respiratory distress syndrome differentiates survivors from non-survivors[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109713.
- [9] Baird JS, Smerling AJ. Meta-analysis of nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: dosage? [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(8): e605.
- [10] Zhou H, Ji X, Wu Y, et al. A dual-role of Gu-4 in suppressing HMGB1 secretion and blocking HMGB1 pro-inflammatory activity during inflammation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e89634.
- [11] Liu Z, Liu J, Wang J, et al. Role of testis-specific high-mobility-group protein in transcriptional regulation of inducible nitric oxide synthase expression in the liver of endotoxic shock mice[J]. *FEBS J*, 2014, 281(9): 2202-2213.
- [12] Wang H, Liu D. Baicalin inhibits high-mobility group box 1 release and improves survival in experimental sepsis[J]. *Shock*, 2014, 41(4): 324-330.
- [13] Entezari M, Javdan M, Antoine DJ, et al. Inhibition of extracellular HMGB1 attenuates hyperoxia-induced inflammatory acute lung injury[J]. *Redox Biol*, 2014, 2: 314-322.
- [14] Hamadal N, Maeyama T, Kawaguchi T, et al. The role of high mobility group box1 in pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(4): 440-447.
- [15] Chen HM, Liou SF, Hsu JH, et al. Baicalein inhibits HMGB1 release and MMP-2/-9 expression in lipopolysaccharide-induced cardiac hypertrophy[J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(4): 785-797.

收稿日期: 2014-10-10 修回日期: 2014-10-21 编辑: 王娜娜

(上接第 166 页)

- [11] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267-1278.
- [12] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials[J]. *Lancet*, 2010, 375(9716): 735-742.
- [13] Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen Jean JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 565-571.
- [14] Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus[J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(3): 439-455.

- [15] Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users[J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(3): 208-215.
- [16] Wei MA, Ito MK, Cohen JD, et al. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education[J]. *J Clin Lipidol*, 2013, 7(5): 472-483.
- [17] Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(8): 1123-1130.

收稿日期: 2014-11-18 修回日期: 2014-11-30 编辑: 石嘉莹