

普罗布考抗动脉粥样硬化作用的 meta 分析

刘茂柏, 李娜, 郑斌, 蔡鸿福, 庄茜(福建医科大学附属协和医院药理学部, 福州 350001)

摘要: 目的 通过系统评价有关普罗布考抗动脉粥样硬化作用的文献, 评估普罗布考对动脉粥样硬化及预防再狭窄的有效性。方法 在 Medline 数据库、Embase 数据库和 Cochrane 图书馆和中国期刊全文数据库(CNKI)、VIP、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)中检索有关普罗布考抗动脉粥样硬化的随机对照试验, 并且对纳入研究进行方法学质量评价, 提取文献中有效数据采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。结果 共纳入 20 项随机对照试验, 合计 1 314 例患者。Meta 分析结果显示, 预防 PTCA 再狭窄支架管腔面积[WMD 0.80, 95%CI(0.41~1.20), $P<0.000\ 01$]、管腔直径[WMD 0.24, 95%CI(0.17~0.30), $P<0.000\ 01$]、再狭窄率[RR=0.66, 95%CI(0.56~0.78), $P<0.000\ 01$]、再狭窄程度[WMD=-11.20, 95%CI(-17.02~5.38), $P=0.000\ 02$]、临床不良事件发生率[RR=0.57, 95%CI(0.48~0.67), $P<0.000\ 01$]方面均优于对照组, 差异有统计学意义。结论 普罗布考能够改善患者动脉粥样硬化状况, 有效预防支架术后再狭窄。

关键词: 普罗布考; 动脉粥样硬化; 再狭窄; meta 分析

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)04-0579-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.04.023

Clinical Efficacy on Probucol Against Atherosclerosis: A Meta-analysis

LIU Maobai, LI Na, ZHENG Bin, CAI Hongfu, ZHUANG Qian(Department of Pharmacy, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate efficacy of probucol against atherosclerosis by systematic review. **METHODS** Relevant RCTs were identified by searching electronic databases including Medline, Embase, Cochrane Library, VIP, CNKI, Wanfang data, CBM. It was collected by randomized controlled trials (RCT) to compare probucol with placebo and no treatment or other convention. The methodological quality of extracted data were assessed, meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 20 studies, involving 1 314 patients were included. Results of meta-analysis showed that lumen area [WMD 0.80, 95%CI(0.41~1.20), $P<0.000\ 01$], minimal lumen diameter [WMD 0.24, 95%CI(0.17~0.30), $P<0.000\ 01$], incidence of restenosis [RR=0.66, 95% CI(0.56~0.78), $P<0.000\ 01$], degree of restenosis [WMD=-11.20, 95% CI(-17.02~5.38), $P=0.000\ 02$], adverse events of atherosclerosis [RR=0.57, 95% CI(0.48~0.67), $P<0.000\ 01$] of probucol group were better than those of control group, there was statistical significance. **CONCLUSION** Probucol can decrease the incidence of restenosis and atherosclerosis related events and preserve minimal lumen diameter and lumen area significantly.

KEY WORDS: probucol; atherosclerosis; restenosis; meta analysis

普罗布考作为调血脂药于 1977 年在美国上市, 但由于降低胆固醇的同时也会降低高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL)而逐渐淡出市场。但历经数十年的临床研究发现, 虽然普罗布考可降低 HDL, 但仍显示出强大的抗动脉粥样硬化作用^[1], 现广泛应用于临床。普罗布考作为国内一线新型抗氧化剂, 同时具有抗氧化和调血脂作用, 在降低和延缓动脉粥样硬化的发生发展和减少心血管事件发生方面具有显著作用。单个试验研究结果可能会受到样本量偏小及检验功效偏低等因素的影响, 得到的结论可

靠性较低, 而利用 meta 分析的方法将同类试验研究的结果进行定量综合, 能够增大样本数量, 提高检验功效, 能获得更真实、可靠的结果^[2]。本研究采用 meta 分析的方法, 全面系统地收集国内外普罗布考对动脉粥样事件影响和预防支架术后再狭窄效果的随机对照临床试验, 用定量合成的方法进行统计学处理, 以期进一步明确普罗布考抗动脉粥样硬化的疗效。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型: 随机对照临床试

基金项目: 福建省卫计委中青年骨干人才培养项目(2014-ZQN-JC-15); 福建省社会科学规划项目(2014C042)

作者简介: 刘茂柏, 男, 副教授, 主任药师 Tel: (0591)86218372 E-mail: liumb0591@sina.com

验, 文种限中、英文。②研究对象: 临床检查确诊的冠心病、动脉硬化患者为对象进行普罗布考抗动脉粥样硬化作用, 公开发表的临床试验资料。③干预措施: 试验组应用普罗布考治疗、对照组应用常规治疗或试验组应用普罗布考联合辅助治疗、对照组应用辅助治疗。④结局指标: 经皮腔内冠状动脉成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 后支架管腔面积 (lumen area, LA)、管径 (minimal lumen diameter, MLD)、PTCA 后再狭窄率 (incidence of restenosis, RS)、再狭窄程度和动脉粥样硬化不良事件发生率。

1.1.2 排除标准 ①不符合诊断标准的文献; ②未设对照组的试验; ③普罗布考与其他药物综合应用未单独设其他药物对照组的试验; ④数值型指标没有报道标准差的试验; ⑤重复发表的文献; ⑥数据无法提取或合并的文献。

1.2 文献检索

计算机检索 PubMed、The Cochrane library、Embase、CBM、CNKI、VIP 和 Wanfang Data 等中英文数据库, 检索时限均为各数据库建库至 2016 年 11 月。中文检索词为: 普罗布考、丙丁酚、动脉粥样硬化、冠心病、脑梗、心肌梗塞、随机对照试验; 英文检索词为 probucol、randomized、clinical、trial。

1.3 资料提取与质量评价

文献筛选和质量评价由 2 位研究者独立进行, 然后交叉核对, 如遇分歧由第三方裁定。首先阅读文题和摘要, 排除非试验性研究, 再进一步阅读试验性研究的全文内容, 根据上述纳入标准对文献的研究设计、纳入患者、干预措施及观察结果进行评价, 选择试验。纳入 RCT 的方法学质量采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 对 RCT 的质量评价标准进行评价。

1.4 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。根据一致性检验结果采用相应的数据合并方法。对于各研究结果间异质性无统计学意义的, 采用固定效应模型进行数据合并、计算; 异质性有统计学意义的, 采用随机效应模型进行数据合并、计算。最后以漏斗图分析是否存在潜在的发表偏倚。数值型变量采用权重均数差值 (WMD), 分类变量采用相对危险度 (RR) 值及其 95% 可信区间 (CI)。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

最初共检索到中文文献 120 篇, 英文 239 篇, 经阅读文题、摘要及全文进行逐层筛选后, 最终有 20 篇文献^[3-22]纳入研究, 文献筛选流程见图 1。纳入研究的基本信息见表 1。

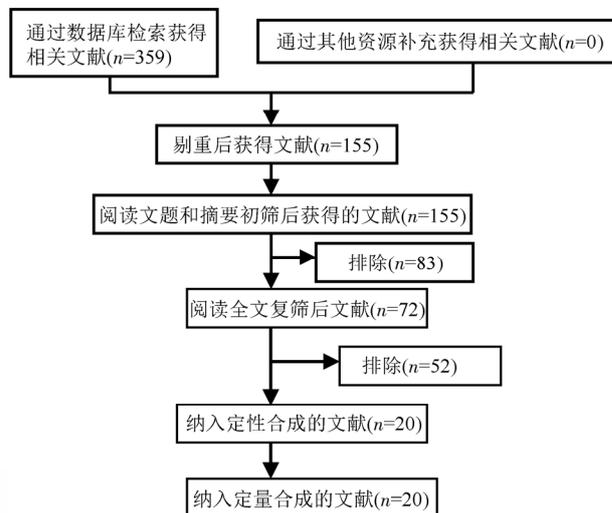


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Flow diagram of literature selection

2.2 方法学质量评价

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 对 RCT 文献进行质量评价, 结果显示纳入的 20 项 RCT 中有 5 项^[4-5,9,12,21]盲法不详, 4 项^[14,17,20,22]为单盲, 11 项^[3,6-8,10-11,13,15-16,18-19]为双盲; 所有研究均对有无退出或失访病例进行了文字记录, 且均对药物不良反应有文字描述, 20 项研究的质量等级均为 B 级。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 LA 指标 3 项研究^[10-11,16]报道了治疗前、后再狭窄 LA 变化水平, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.62$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行分析, 见图 2。Meta 分析结果显示, 2 组比较差异有统计学意义 [WMD 0.80, 95%CI(0.41~1.20), $P<0.000 01$], 说明在改善血管 LA 方面, 普罗布考组显著优于对照组。按照干预措施的不同, 分 2 个亚组分析。亚组①: 普罗布考+其他抗动脉粥样硬化药物与单独使用其他抗动脉粥样硬化药物比较^[10,16], meta 分析结果显示, 2 组比较差异无统计学意义 [WMD=0.56, 95%CI(0.02~1.10), $P=0.04$]。亚组②: 普罗布考与安慰剂比较^[11,16], meta 分析结果显示, 2 组

表 1 纳入研究基本信息

Tab. 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	年龄/岁	干预措施(均为口服)	结局指标	随访时间/月
Ko YG 2014 ^[3]	试验组	45	62.6±9.1	西洛他唑 100 mg·d ⁻¹ +普罗布考 500 mg·d ⁻¹ , po	MLD、RS、不良事件率	9
	对照组	46	59.1±7.5	西洛他唑 100 mg·d ⁻¹ +安慰剂, po		
Meng XP 2009 ^[4]	试验组	177	58±10	阿托伐他汀 10 mg·d ⁻¹ +阿司匹林 100 mg·d ⁻¹ +普罗布考 250 mg·d ⁻¹	不良事件率	12
	对照组	201	58±10	阿托伐他汀 10 mg·d ⁻¹ +阿司匹林 100 mg·d ⁻¹		
Kaminnyi AI 2007 ^[5]	试验组	43	32~65	常规治疗+普罗布考 250 mg·d ⁻¹	MLD	6
	对照组	38	32~65	常规治疗		
Kaminnyi AI 2005 ^[6]	试验组	20	55.0±5.4	常规治疗+普罗布考 250 mg·d ⁻¹	MLD	6
	对照组	20	55.0±5.4	常规治疗		
	对照组	25	57.6±5.2	常规治疗		
Nunes GL 2006 ^[7]	试验组	31	59.1±9.1	普罗布考 1 000 mg·d ⁻¹	MLD、不良事件率	6
	对照组	27	60.1±9.7	安慰剂		
Gallino A 2004 ^[8]	试验组	135	72±8	普罗布考 1 000 mg·d ⁻¹	RS、不良事件率	6
	对照组	140	73±8	安慰剂		
Zhang M 2004 ^[9]	试验组	22	57±11	普罗布考 1 000 mg·d ⁻¹	IMT	36
	对照组	28	57±11	安慰剂		
	对照组	9	61±12	安慰剂		
Wakeyama T (ISHIN)2003 ^[10]	试验组	44	65±8	坎地沙坦 8 mg+普罗布考 500 mg·d ⁻¹	MLD、LA、RS	6
	对照组	43	65±8	坎地沙坦 8 mg		
Tardif JC(CART-1)2003 ^[11]	试验组	65	58.2±10.1	普罗布考 1 000 mg·d ⁻¹	LA、RS、不良事件率	1.5
	对照组	72	61.1±10.9	安慰剂		
Sawayama Y 2006-1 ^[12]	试验组	82	65.7±12.9	普罗布考 500 mg·d ⁻¹	不良事件率	24
	对照组	83	65.6±14.8	普伐他汀 10 mg·d ⁻¹		
Sawayama Y 2006-2 ^[12]	试验组	82	65.7±12.9	普罗布考 500 mg·d ⁻¹	不良事件率	24
	对照组	81	67.1±13.4	饮食控制		
Tardif JC 1997-1 ^[13]	试验组	58		普罗布考 1 000 mg·d ⁻¹	MLD、RS、不良事件率	6
	对照组	62		安慰剂		
Tardif JC 1997-2 ^[13]	试验组	56		普罗布考 1 000 mg·d ⁻¹ +复合维生素(VE 1 400 IU+VC1 000 mg+胡萝卜素 60 000 IU)	MLD、RS、不良事件率	6
	对照组	54		复合维生素(VE1 400 IU+VC1 000 mg+胡萝卜素 60 000 IU)		
Kim MH 2002 ^[14]	试验组	28	57.83±7.51	普罗布考 500 mg·d ⁻¹	MLD、RS、不良事件率	6
	对照组	29	55.8±7.89	噻氯吡啶 500 mg·d ⁻¹		
Daida H 2000 ^[15]	试验组	46	60±9	普罗布考 1 000 mg·d ⁻¹	RS、不良事件率	6
	对照组	44	60±9	空白对照		
Côté G 1999-1 ^[16]	试验组	25	56.1±7.8	普罗布考 1 000 mg·d ⁻¹	LA	6
	对照组	31	59.5±8.8	安慰剂		
Côté G 1999-2 ^[16]	试验组	25	57.9±8.9	复合维生素(VE1 400 IU+VC1 000 mg+胡萝卜素 60 000 IU)/d+普罗布考 1000 mg·d ⁻¹	LA	6
	对照组	30	58.1±11.1	复合维生素(VE1 400 IU+VC1 000 mg+胡萝卜素 60 000 IU) /d		
Sekiya M 1998-1 ^[17]	试验组	42	64±11	阿司匹林 81 mg·d ⁻¹ +普罗布考 500 mg·d ⁻¹	MLD、RS、不良事件率	6
	对照组	41	65±10	阿司匹林 81 mg·d ⁻¹		
Sekiya M 1998-2 ^[17]	试验组	42	63±11	普罗布考 500 mg·d ⁻¹ +西洛他唑 200 mg·d ⁻¹ +阿司匹林 81 mg·d ⁻¹	MLD、RS、不良事件率	6
	对照组	40	61±8	西洛他唑 200 mg·d ⁻¹ +阿司匹林 81 mg·d ⁻¹		
Rodés J 1998-1 ^[18]	试验组	46	57.7±9.7	普罗布考 1000 mg·d ⁻¹	MLD、RS、不良事件率	6
	对照组	47	59.5±8.2	安慰剂		
Rodés J 1998-2 ^[18]	试验组	51	57.0±8.9	复合维生素(VE1 400 IU+VC 1 000 mg+胡萝卜素 60 000 IU)/d+普罗布考 1 000 mg·d ⁻¹	MLD、RS、不良事件率	6
	对照组	45	57.8±10.9	复合维生素(VE1 400 IU+VC1 000 mg+胡萝卜素 60 000 IU)/d		
Yokoi H 1997 ^[19]	试验组	40	60±9	普罗布考 1 000 mg·d ⁻¹	MLD、RS、不良事件率	6
	对照组	38	60±9	空白对照		
Watanabe K 1996 ^[20]	试验组	66	62.7±10.1	常规治疗+普罗布考 500 mg·d ⁻¹	MLD、RS、不良事件率	3
	对照组	68	64.1±11.7	常规治疗		
Lee YJ 1996-1 ^[21]	试验组	34	59±9	普罗布考 750 mg·d ⁻¹	RS	5
	对照组	38	60±8	普伐他汀 10 mg·d ⁻¹		
Lee YJ 1996-2 ^[21]	试验组	27	60±8	普罗布考 750 mg·d ⁻¹	RS	5
	对照组	42	61±8	普伐他汀 10 mg·d ⁻¹		
Setsuda M 1993 ^[22]	试验组	31		普罗布考 750 mg·d ⁻¹ 或 1 000 mg·d ⁻¹	RS	6
	对照组	36		双嘧达莫 150 mg·d ⁻¹		

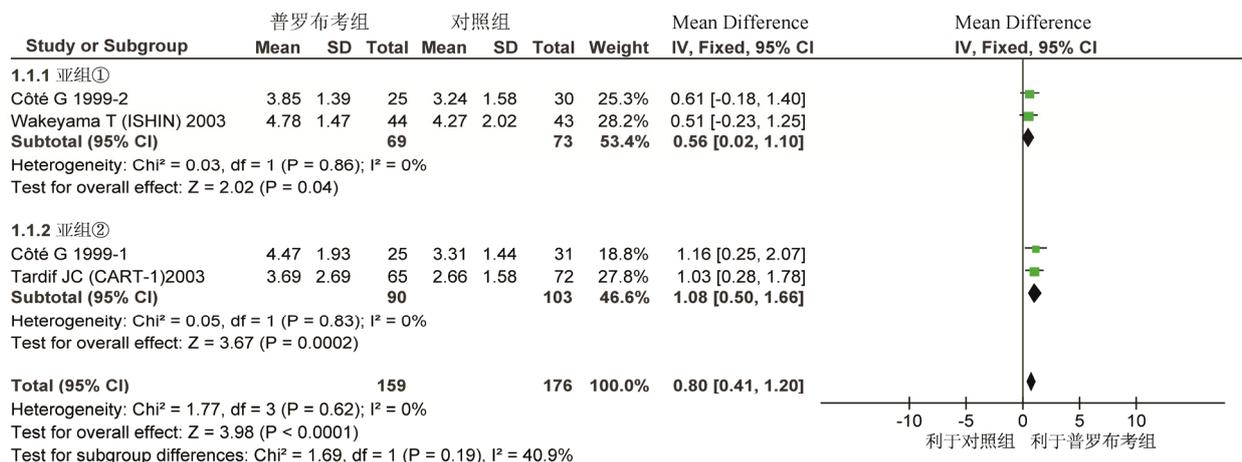


图2 普罗布考预防PTCA再狭窄LA的meta分析森林图
Fig. 2 Forest plot of meta-analysis of impact of probucol on LA

比较差异有统计学意义[WMD=1.08, 95%CI(0.50~1.66), $P<0.01$].说明在抑制LA缩小方面,亚组①中试验组与对照组疗效相当,即在使用其他抗动脉粥样硬化药物的基础上加用普罗布考,在抑制LA缩小方面未显示出优势,而单独使用普罗布考较安慰剂可显著抑制LA缩小。

2.3.2 MLD 指标 11项研究^[3,5-7,10,13,15,17-20]报道了治疗前、后MLD变化水平,各研究间无统计学异质性($P=0.17$, $I^2=26%$),采用固定效应模型进行分析,见图3。Meta分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[WMD 0.24, 95%CI(0.17~0.30), $P<0.00001$].说明在抑制血管MLD变小方面,普罗布考组显著优于对照组。按照干预措施的不同,分2个亚组分析。亚组①:普罗布考+其他抗动脉粥样硬化药物与单独使用其他抗动脉粥样硬化药物比较^[3,5-6,10,13,15,17-18,20],meta分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[WMD=0.20, 95%CI(0.12~0.28), $P<0.00001$].亚组②:普罗布考与安慰剂比较^[7,13,18,19],meta分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[WMD=0.31, 95%CI(0.19~0.42), $P<0.00001$].说明不论单用普罗布考,或者在使用其他抗动脉粥样硬化药物的基础上加用普罗布考,均可有效地抑制MLD变小。

2.3.3 PTCA后RS指标 10项研究^[3,8,10-11,13,15,17-20]报道了治疗前、后RS变化,各研究间无统计学异质性($P=0.27$, $I^2=17%$),采用固定效应模型进行分析,见图4。Meta分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[RR=0.66, 95%CI(0.56~0.78), $P<0.00001$].说明在PTCA后RS方面,普罗布考组显著优于对照组。按照干预措施的不同,分2个亚

组进一步分析。亚组①:普罗布考+其他抗动脉粥样硬化药物与单独使用其他抗动脉粥样硬化药物比较^[3,10-11,13,17-18,20],meta分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[RR=0.74, 95%CI(0.59~0.93), $P=0.01$].亚组②:普罗布考与安慰剂比较^[8,13,15,18-19],meta分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[RR=0.58, 95%CI(0.45~0.74), $P<0.00001$].说明不论单用普罗布考,或者在使用其他抗动脉粥样硬化药物的基础上加用普罗布考,均可有效地抑制RS。

2.3.4 PTCA再狭窄程度 4项研究^[5,6,7,19]均报道了治疗前、后PTCA再狭窄程度,各研究间无统计学异质性($P=0.33$, $I^2=12%$),但其中亚组②各研究间有统计学异质性($P=0.14$, $I^2=54%$),故采用随机效应模型进行分析,见图5。Meta分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[WMD=-11.20, 95%CI(-17.02~5.38), $P=0.0002$].说明在PTCA后再狭窄程度方面,普罗布考组显著优于对照组。按照干预措施的不同,分2个亚组分析。亚组①:普罗布考+其他抗动脉粥样硬化药物与单独使用其他抗动脉粥样硬化药物比较^[5-6],meta分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[WMD=-15.10, 95%CI(-24.28~-5.91), $P=0.001$].亚组②:普罗布考与安慰剂比较^[7,19],meta分析结果显示,2组比较差异无统计学意义[WMD=-7.47, 95%CI(-19.08~4.13), $P=0.21$].说明在控制PTCA再狭窄程度方面,使用其他抗动脉粥样硬化药物的基础上加用普罗布考,可有效地抑制再狭窄程度;而单独使用普罗布考对于抑制再狭窄程度作用不明显。

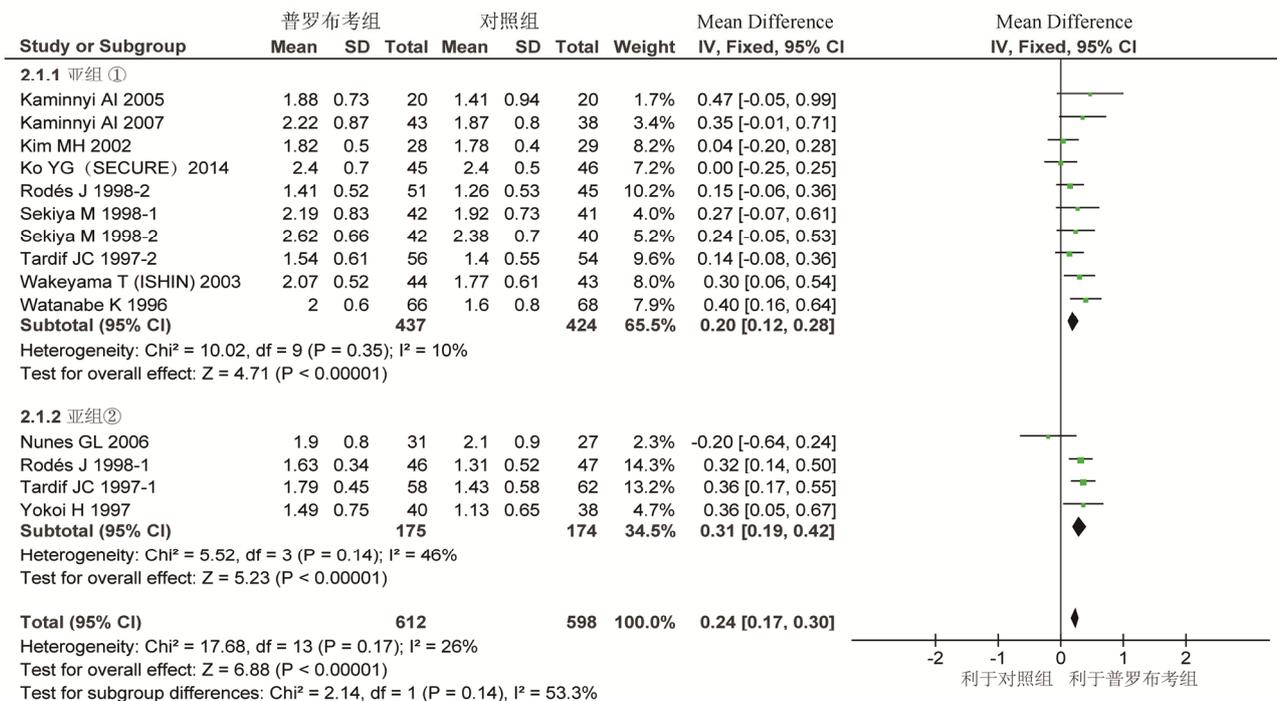


图3 普罗布考预防PTCA再狭窄支架MLD的meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of meta-analysis of impact of probucol on MLD

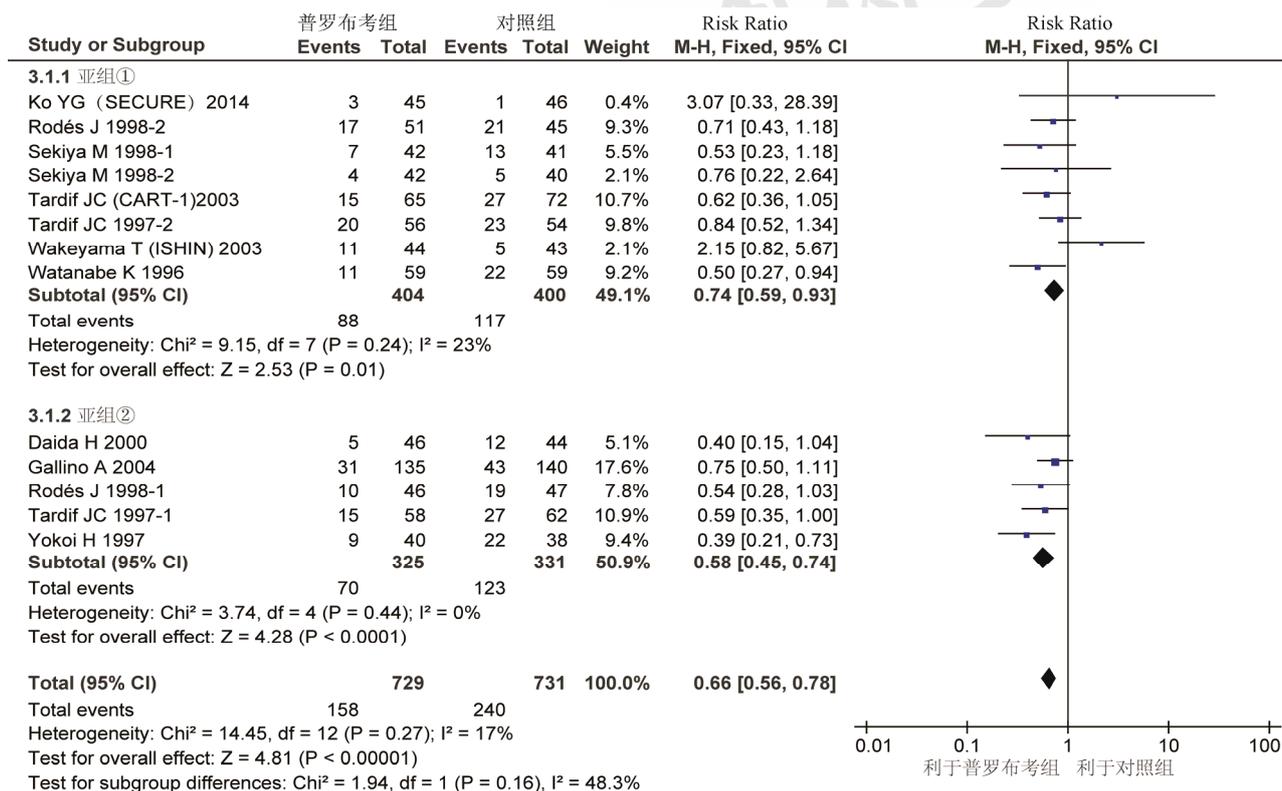


图4 普罗布考预防PTCA后RS指标的meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of meta-analysis of impact of probucol on the rate of restenosis

2.3.5 不良事件发生率 12项研究^[3-4,7-8,11-13,15,17-20]报道了治疗前、后不良事件的发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.22$, $I^2=22%$),采用固定效应

模型进行分析,见图6。Meta分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[RR=0.57, 95% CI(0.48~0.67), $P<0.0001$]。说明控制不良事件发生方面,

普罗布考组显著优于对照组。按照干预措施的不同,分2个亚组分析。亚组①:普罗布考+其他抗动脉粥样硬化药物与单独使用其他抗动脉粥样硬化药物比较^[3,4,13,17-18,20], meta 分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[RR=0.51, 95% CI(0.40~0.65), P<0.000 01]。亚组②:普罗布考与安慰剂

比较^[7-8,11-13,15,18-19], meta 分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[RR=0.63, 95% CI(0.49~0.80), P=0.000 1]。说明在控制不良反应发生方面,不论单用普罗布考,或者在使用其他抗动脉粥样硬化药物的基础上加用普罗布考,均可有效地抑制不良事件的发生。

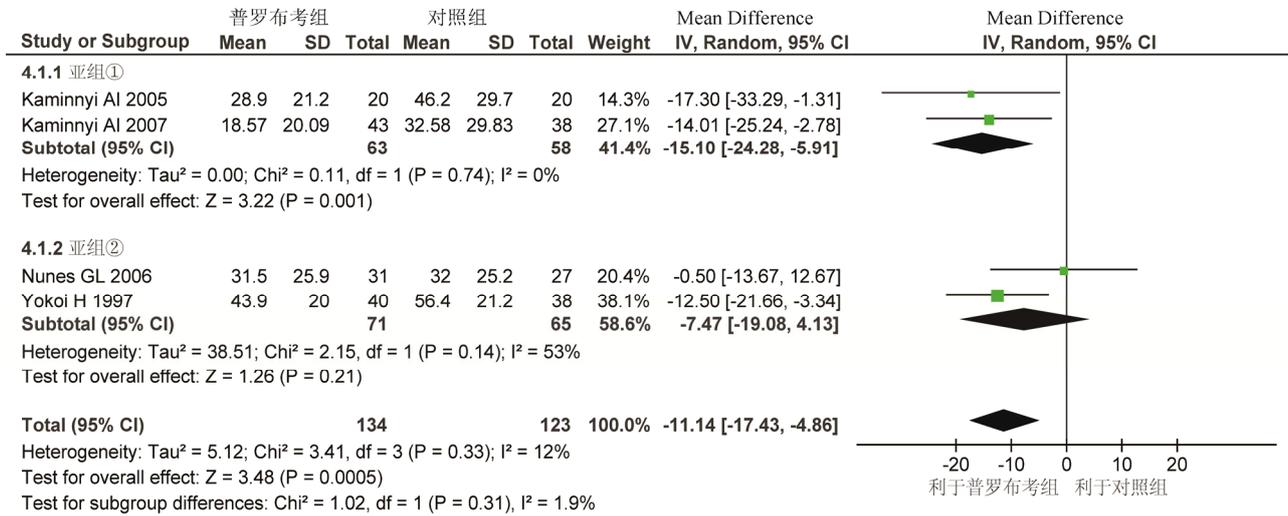


图5 普罗布考预防PTCA再狭窄程度的meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of meta-analysis of impact of probucol on the degree of restenosis

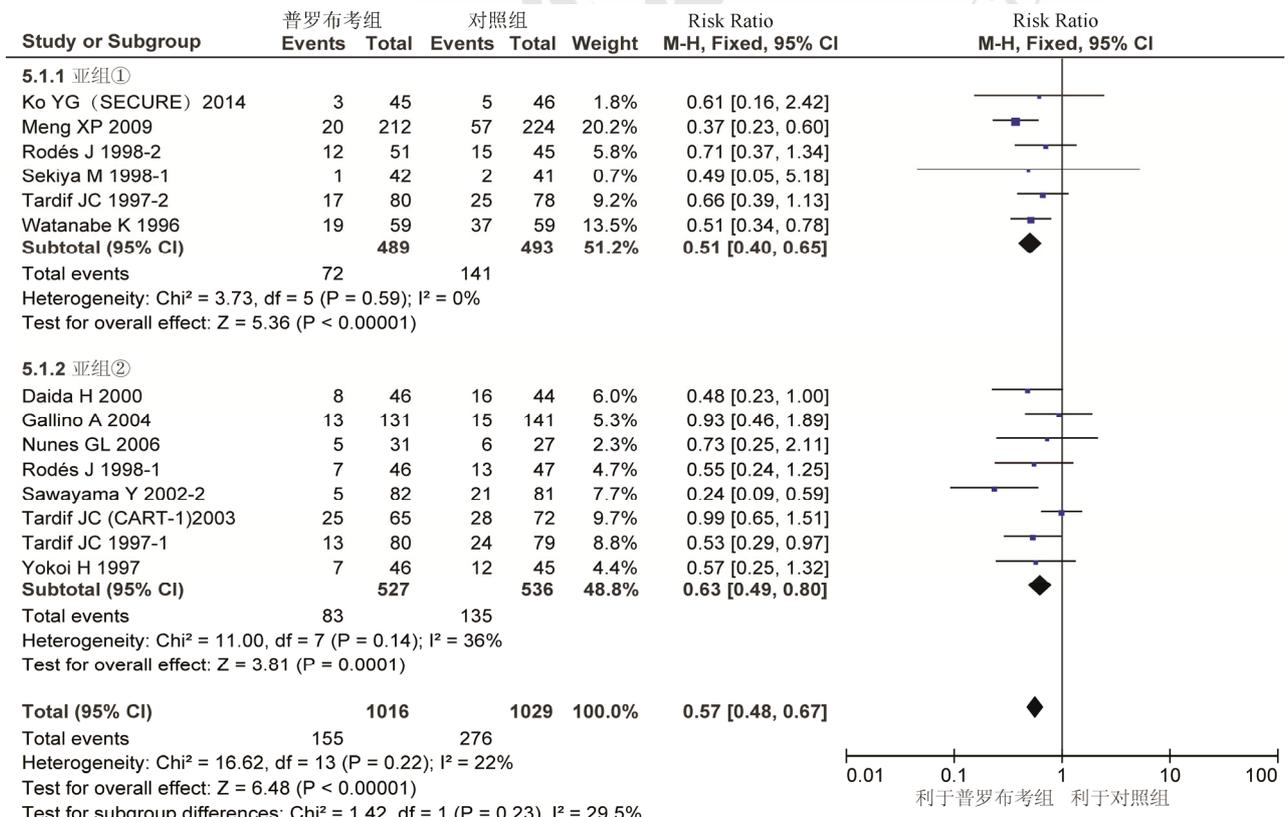


图6 普罗布考预防动脉粥样硬化不良事件率的meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of meta-analysis of impact of probucol on the adverse events of atherosclerosis

2.4 敏感性分析与发表偏倚分析

通过逐一剔除单项研究的方法观察该研究对合并效应量的影响。如对不良事件发生率进行敏感性分析,分别剔除权重最大的研究^[4]和权重最小的研究^[17],并将固定模型转变为随机效应模型,重新进行 meta 分析。结果显示,RR(95% CI)分别为 0.63(0.53, 0.76), 0.59(0.47, 0.72),与未剔除前的 0.57(0.48~0.67)比较差异无统计学意义。结论一致,证明其结果较为稳定。对其他指标进行敏感性分析的结果均提示,meta 分析结果稳定性较好。此外,以不良事件发生率为指标绘制漏斗图,见图 7。由图可知,纳入研究基本在 95% CI 线之内,左右基本对称且呈倒漏斗状,提示纳入研究的发表性偏倚较小。

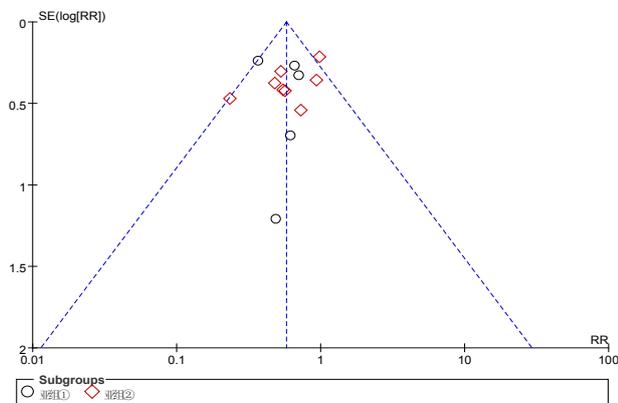


图 7 不良事件发生率漏斗图

Fig. 7 Invert plot of adverse events of atherosclerosis

3 讨论

大多数脑血管病变和心肌梗塞是以动脉粥样硬化为病理基础,严重威胁人类的健康。大量循证研究证据显示,目前抗动脉粥样硬化治疗的一线药物是他汀类药物,能够强效降血脂及逆转斑块。但是,他汀类药物虽然能显著降低心肌梗死率和冠心病患者的死亡率,但是对术后再狭窄的预防作用较小^[23-24]。随着动脉粥样硬化治疗研究的进行,氧化应激在动脉粥样硬化病程发展中的重要地位逐渐凸显出来,普罗布考又重新走进公众的视线。目前,普罗布考是 FDA 唯一认证的抗氧化药物,因此,本研究采用 meta 分析的方法,对已发表的普罗布考抗动脉粥样硬化及预防支架术后再狭窄方面的随机对照临床试验文献进行总结分析,评价普罗布考在稳定斑块、抗动脉粥样硬化及预防再狭窄方面的作用。

本研究中共选取了 5 个终点指标,包括最小官腔直径 MLD、LA、RS、再狭窄程度、临床不良事件发生率。其中 PTCA 的 LA、MLD、RS、再狭窄程度反映斑块的形成发展状况,而不良事件包括心绞痛或心梗再发等心血管事件,以及再次入院、再次手术及病死情况。结果显示普罗布考可改善支架内 MLD、LA、RS 及再狭窄程度均有改善,并且临床不良事件发生率的下降具有统计学意义。

因 meta 分析是对以往有共同研究目的的多个试验结果的加权合并和综合定量评价,在试验方案设计、资料收集、统计分析过程中不可避免存在各种问题,对资料质量评价时也会产生误差。本研究的局限性有以下几点:①本研究只收集了公开发表的试验研究文献,由于文献发表的偏倚性:例如医学杂志常倾向于发表具有阳性结果的研究。有数据显示,报告阳性结果的临床试验发表率为 77%,而阴性结果的发表率为 42%。故导致分析易于得到“阳性”的综合结果,从而影响分析结果的准确性。②由于本研究的某些指标纳入的研究数量少,病例数也较少,故可能造成的偏倚较大,影响分析结果的准确性。因此,受研究设计和样本量局限性的影响,此次 meta 分析结果尚需大样本、多中心、高质量的试验研究予以证实。

REFERENCES

- [1] ZHAO W N, LI S, DONG X N, et al. Mechanism research of anti-atherosclerosis in rats with resuvastatin and probucol [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(6): 601-606.
- [2] ZHOU X Y. Medical literature synthetical study and meta-analysis [J]. J Med Intel(医学情报工作), 2002, 23(3): 134-144.
- [3] KO Y G, CHOI S H, CHOL KANG W, et al. Effects of combination therapy with cilostazol and probucol versus monotherapy with cilostazol on coronary plaque, lipid and biomarkers: SECURE study, a double-blind randomized controlled clinical trial [J]. 2014, 21(8): 816-830.
- [4] MENG X P, WANG S X, ZHANG J C, et al. Effects of probucol, aspirin and atorvastatin combination therapy upon atherosclerosis [J]. Nat Med J China(中华医学杂志), 2009, 89(28): 1986-1988.
- [5] KAMINNYI A I, LANKIN V Z, PEREPELITSA E I, et al. Relationship between free-radical lipid oxidation and efficiency of coronary angioplasty in coronary patients [J]. Bul Exp Biol Med, 2007, 144(5): 664-666.
- [6] KAMINNYI A I, LANKIN V Z, SAMKO A N, et al. Low daily dose of antioxidant probucol decreases incidence and severity of restenosis after transluminal coronary balloon

- angioplasty [J]. *Bul Exp Biol Med*, 2005, 139(2): 183-185.
- [7] NUNES G L, ABIZAID A C, THEODORO M P, et al. Role of probucol in inhibiting intimal hyperplasia after coronary stent implantation: A randomized study [J]. *Am Heart J*, 2006, 152(5): 914. e1-7.
- [8] GALLINO A, DO D D, ALERCI M, et al. Effects of probucol versus aspirin and versus brachytherapy on restenosis after femoropopliteal angioplasty: the PAB randomized multicenter trial [J]. *J Endovasc Ther*, 2004, 11(6): 595-604.
- [9] ZHANG M, ZHANG Y, ZHANG W, et al. Study of diagnostic criteria of intima-media thickening and effects of drugs on peripheral arteries [J]. *Nat Med J China(中华医学杂志)*, 2004, 84(15): 1252-1256.
- [10] WAKAYAMA T, OGAWA H, IIDA H, et al. Effects of candesartan and probucol on restenosis after coronary stenting: results of insight of stent intimal hyperplasia inhibition by new angiotensin II receptor antagonist (ISHIN) trial [J]. *Circ J*, 2003, 67(6): 519-524.
- [11] TARDIF J C, GRÉGOIRE J, SCHWARTZ L, et al. Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions [J]. *Circulation*, 2003, 107(4): 552-558.
- [12] SAWAYAMA Y, MAEDA S, OHNISHI H, et al. Effect of probucol on elderly hypercholesterolemic patients in the FAST study [J]. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 2006, 97(1): 15-24.
- [13] TARDIF J C, CÔTÉ G, LESPÉRANCE J, et al. Probuco and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probuco Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(6): 365-372.
- [14] KIM M H, CHA K S, HAN J Y, et al. Effect of antioxidant probucol for preventing stent restenosis [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002, 57(4): 424-428.
- [15] DAIDA H, KUWABARA Y, YOKOI H, et al. Effect of probucol on repeat revascularization rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty (from the Probuco Angioplasty Restenosis Trial [PART]) [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(5): 550-552, A9.
- [16] CÔTÉ G, TARDIF J C, LESPÉRANCE J, et al. Effects of probucol on vascular remodeling after coronary angioplasty. Multivitamins and Protocol Study Group [J]. *Circulation*, 1999, 99(1): 30-35.
- [17] SEKIYA M, FUNADA J, WATANABE K, et al. Effects of probucol and cilostazol alone and in combination on frequency of poststenting restenosis [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82(2): 144-147.
- [18] RODÉS J, CÔTÉ G, LESPÉRANCE J, et al. Prevention of restenosis after angioplasty in small coronary arteries with probucol [J]. *Circulation*, 1998, 97(5): 429-436.
- [19] YOKOI H, DAIDA H, KUWABARA Y, et al. Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Probuco Angioplasty Restenosis Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30(4): 855-862.
- [20] WATANABE K, SEKIYA M, IKEDA S, et al. Preventive effects of probucol on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Am Heart J*, 1996, 132(1 Pt 1): 23-29.
- [21] LEE Y J, DAIDA H, YOKOI H, et al. Effectiveness of probucol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Jpn Heart J*, 1996, 37(3): 327-332.
- [22] SETSUDA M, INDEN M, HIRAOKA N, et al. Probuco therapy in the prevention of restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Clin Ther*, 1993, 15(2): 374-382.
- [23] PETRONIO A S, AMOROSO G, LI MBRUNO U, et al. Simvastatin does not inhibit intimal hyperplasia and restenosis but promotes plaque regression in hypercholesterolemic patients undergoing coronary stenting: a randomized study with intravascular ultrasound [J]. *Am Heart J*, 2005, 149(3): 520-526.
- [24] HORLITZ M, AMIN F R, BOERRIGTER G, et al. Restenosis after successful ostial stent implantation: the role of statins compared with conventional treatment [J]. *J Interv Cardiol*, 2004, 17(5): 301-306.

收稿日期: 2016-09-23

(本文责编: 曹粤锋)