

抗氧化剂普罗布考对冠心病介入后患者 主要不良心血管事件的 Meta 分析

崔源源, 王欣, 赵福海

(中国中医科学院西苑医院, 北京市 100091)

[关键词] 普罗布考; 抗氧化应激; 经皮冠状动脉介入治疗; 不良心血管事件

[摘要] 目的 评价抗氧化剂普罗布考对改善冠心病介入后患者主要不良心血管事件(MACE)的作用。方法

检索 PubMed、EMBASE、Science Direct 和 Cochrane 临床对照试验中心注册库(the cochrane central register of clinical trial)、中文学术期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库(WFDP)等电子数据库进行检索。中英文检索词包括“抗氧化剂”或“普罗布考”或“维生素 C”或“维生素 E”或“N-乙酰半胱氨酸”和“血管成形术”或“支架”和“随机”。采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。结果 在纳入的 349 篇文献中,有 7 篇文献对冠心病介入后患者发生 MACE 事件进行了报告,普罗布考组($n=352$)发生 MACE 事件 72 例,发生率为 20.5%;对照组($n=354$)发生 MACE 事件 111 例,发生率为 31.4%。与对照组比较,普罗布考组明显降低 MACE 发生率(RR: 0.65, 95% CI 0.51~0.84, $P=0.0008$)。经进一步分析,与对照组比较,普罗布考组有 52 例患者发生再次血运重建事件,发生率为 14.8%,显著低于对照组(86 例,发生率为 24.3%, 95% CI 0.44~0.83, $P=0.002$)。两组再次心肌梗死和全因死亡率差异无显著性($P=0.34$, $P=0.49$)。此外,与对照组比较,普罗布考组显著降低介入后患者总胆固醇和低密度脂蛋白水平(SMD -0.68, 95% CI -0.87~-0.49, $P<0.00001$; SMD -0.28, 95% CI -0.46~-0.11, $P=0.001$)。结论 与冠心病介入后常规治疗比较,抗氧化剂普罗布考联合常规治疗可明显降低 MACE 发生率,该作用与普罗布考降低再次血运重建,改善总胆固醇和低密度脂蛋白水平相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of antioxidant probucol on MACE in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: a meta analysis

CUI Yuanyuan, WANG Xin, ZHAO Fuhai

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100091, China)

[KEY WORDS] Probucol; antioxidative stress; percutaneous coronary intervention; major adverse cardiovascular events

[ABSTRACT] **Aim** To examine the effect of probucol on major advanced cardiovascular events (MACE) in patients with coronary artery disease undergone PCI. **Methods** Electronic databases, including PubMed, EMBASE, ScienceDirect and the Cochrane Central Register of clinical trial, CNKI database and Wan-Fang Database were used. The search items of “antioxidant” or “probucol” or “vitamin C” or “vitamin E” or “N-acetylcysteine” and “angioplasty” or “stent” and “randomized” were selected. RevMan 5.3 provided by the Cochrane was used to perform this analysis.

Results In the enrolled 349 articles, there were 7 articles reporting MACE events in patients with coronary heart disease undergone PCI. There were 72 events in antioxidant group (72/352, 20.5%). 111 events occurred in control group (111/354, 31.4%). Compared to control group, antioxidant (probucol) group significantly decreased the incidence of MACE (RR 0.65, 95% CI 0.51~0.84, $P=0.0008$). Compared with control group (86/352, 24.3%), there was a lower rate of repeat revascularization in antioxidant group (52/352, 14.8; RR 0.61, 95% CI 0.44~0.83, $P=0.002$).

[收稿日期] 2019-05-05

[修回日期] 2019-05-27

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81473530, 81774139); 中国中医科学院博士研究生创新人才培养基金项目(CX201701)

[作者简介] 崔源源, 博士, 主治医师, 研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 cuiyuanyuan59@yeah.net。通信作者赵福海, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 13911134962@163.com。

No difference was observed in myocardial infarction death between groups ($P=0.34, P=0.49$). In addition, total cholesterol (TC) and low density lipoprotein-cholesterol (LDLC) were significantly decreased in probucol group when compared with control group (standard mean reduction SMD -0.68 , 95% CI $-0.87 \sim -0.49$, $P<0.00001$; SMD -0.28 , 95% CI $-0.46 \sim -0.11$, $P=0.001$, respectively). **Conclusions** Antioxidant probucol combined with conventional treatment significantly decreased the rate of MACE in patients with coronary artery disease undergone PCI. This benefit may be related to the improvement of repeat revascularization and lipid profile.

尽管经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已广泛应用于冠状动脉粥样硬化疾病(coronary artery disease, CAD),但是,主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE),包括全因死亡、再次心肌梗死、再次血运重建,依旧是威胁 PCI 患者预后的主要问题^[1]。氧化应激是 CAD 患者发生 MACE 的预测指标之一^[2]。同样,PCI 后血管活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平异常增高,显著威胁 PCI 患者的预后^[3-4]。虽然相关临床试验证明了抗氧化治疗(琥珀布考、辅酶 Q10 等)可改善非 PCI 患者和 PCI 患者血管病理性改变^[5-6],但是,关于抗氧化剂改善 PCI 患者 MACE 的作用依然备受争议^[7-8]。因此,本研究系统评价抗氧化剂(普罗布考)对冠心病介入后患者 MACE 事件的有效性,为抗氧化剂改善 PCI 患者 MACE 的发生提供依据。

1 资料和方法

1.1 检索策略

PubMed、EMBASE、ScienceDirect 和 Cochrane 临床对照试验中心注册库(the Cochrane Central Register of clinical trial)、CNKI 数据库和万方数据库等电子数据库进行检索。中文检索词包括“抗氧化剂”或“普罗布考”或“维他命 C”或“维他命 E”或“N-乙酰半胱氨酸”和“血管成形术”或“支架”和“随机”。英文检索词包括“antioxidant”或“Probucol”或“Vitamin C”或“Vitamin E”或“N-acetylcysteine”和“angioplasty”或“stent”和“randomized”。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)随机,对照。(2)干预措施:治疗组:抗氧化剂治疗;对照组:空白组或安慰剂治疗。(3)干预时间 ≥ 6 周。疗效评价指标:MACE 事件(包括死亡、再次心肌梗死、再次血运重建事件)、血脂或其他生化指标。

排除标准:(1)非随机对照试验(综述、评论、信件、Meta 分析、基础实验或病例对照试验等);(2)存

在雷同数据或重复发表的研究。

1.3 数据提取和质量评价

由 2 名研究人员独立完成数据提取。提取内容包括纳入随机对照试验的作者、发表时期、试验样本量、受试者基本信息、抗氧化药物及剂量、服药方法及服药次数、治疗时间、终点指标。如果 2 人存在歧义,则向第三研究人员咨询,达成统一。如果关于文献描述不清楚的内容,则向文献作者发送电子邮件或电话咨询,以获取准确信息。纳入文献的方法学质量评价由 2 名研究人员按照《Cochrane 干预措施系统评价手册》提供的标准进行评价。

1.4 研究内容

主要终点指标包括全因死亡、再次心肌梗死(recurrent MI)和再次血运重建。次要指标包括脂质水平:总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDLC)和甘油三酯(triglyceride, TG)。

1.5 数据分析

数据分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件,参照《Cochrane 干预措施系统评价手册》指南进行分析。 $P<0.05$ 则考虑存在统计学差异。计数资料采用相对危险度(risk ratio, RR)为分析统计量,两者均以 95% CI 表示。计量资料(如 TC、LDLC、HDLC 和 TG)采用标准差(standard mean difference, SMD)进行分析。

利用卡方检验(Chi-squared test)对研究内容进行异质性分析。根据异质性结果选择使用随机效应模型或固定效应模型进行 Meta 分析。 $I^2>50\%$, 则考虑存在异质性,采用随机效应模型分析;反之,当无异质性存在时,采用固定效应模型分析。

1.6 敏感性分析

敏感性分析采用逐一移除试验研究,再次评价抗氧化剂对 PCI 患者发生 MACE 的有效性。

2 结果

2.1 检索结果

本研究共检索出 349 篇文献,通过阅读文献的

题目、摘要及内容,最终纳入 7 篇文献进行 Meta 分析(图 1)。值得注意的是,根据前瞻性研究发现,PCI 后氧化应激可持续至术后 6 周^[9],因此,本研究在选取抗氧化应激治疗时,给予治疗时间应 ≥ 6 周。围手术期治疗^[10-11]或治疗时间 < 6 周的试验则剔除,则纳入研究的随访时间从 3 个月至 1 年^[12-13]。另外,有两项试验研究包含 4 组,即普罗布考组、维他命组、普罗布考+维他命组和安慰剂组^[14-15],一项试验研究包含 3 组,即普罗布考组、GI1067 组(经加工后可使普罗布考代谢稳定)和安慰剂组^[16],本研究不得不对这三项研究进行拆分分析。拆分后纳入分析者共计 706 例。

2.2 纳入研究特征

本研究纳入 7 个随机对照临床试验,随访时间从 3 个月^[12]至 1 年^[13]。纳入受试者的平均年龄从 58 岁到 64 岁。男性受试者占总纳入受试者的 54%~88%。详细的纳入临床研究及受试者信息参考表 1 和表 2。

2.3 风险偏倚评价

按照《Cochrane 干预措施系统评价手册》风险偏倚评估工具 Risk of bias tool 进行风险评价,观察内容包括:①随机序列;②分配隐藏;③盲法;④不完整数据资料;⑤选择性报告结果;⑥其他偏倚来源。评价结果如图 2,纳入的试验研究风险较低。

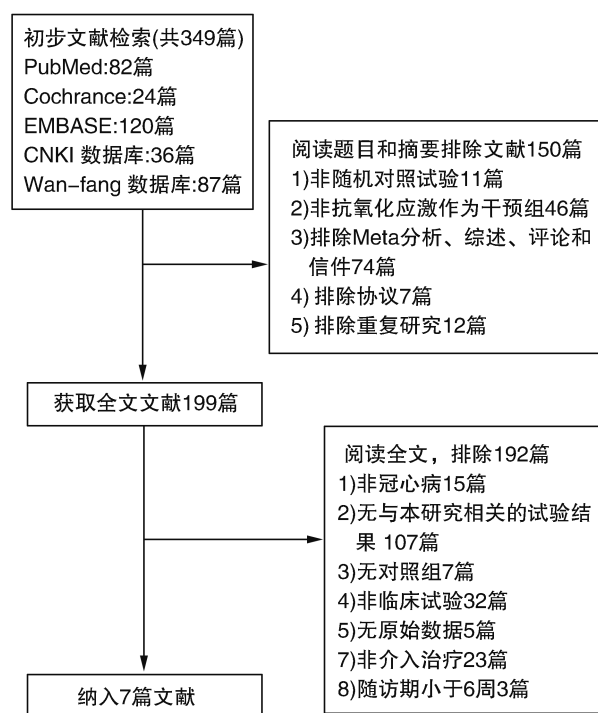


图 1. 冠心病 PCI 患者接受普罗布考治疗的文献检索流程图

Figure 1. Flow chart of document retrieval of PCI patients received probucol treatment

表 1. PCI 介入后患者接受普罗布考或安慰剂治疗的临床研究特征

Table 1. Characteristics of trials of probucol and placebo in patients with PCI

文献	发表年份	国家	纳入标准	样本量 (n)	随访时间	RCT	盲法	治疗组	对照组	干预措施	MACE 定义
Watanabe ^[12]	1996	日本	心绞痛患者,血管狭窄 $> 70\%$	118	3 月	是	非双盲	普罗布考 500 mg/d	常规治疗	PTCA	急性血管闭塞, AMI, CABG
Kim ^[13]	2002	韩国	UA, AMI, SA	70	12 月	是	单盲	普罗布考 500 mg/d	常规治疗	PCI	心源性死亡, AMI, 再次血运重建
Tardif ^[14]	1997	加拿大	血管斑块形成,血管狭窄直径 $\geq 50\%$	159 *	6 月	是	双盲	普罗布考 500 mg/d	安慰剂	球囊血管成形术	死亡, MI, CABG 和再次血运重建
Rodés ^[15]	1998	加拿大	管腔狭窄 $\geq 50\%$	93 *	6 月	是	双盲	普罗布考 1 000 mg/d	安慰剂	球囊血管成形术	死亡, MI, 靶病变血运重建
Tardif ^[16]	2003	加拿大	靶血管狭窄 $\geq 50\%$	121 *	6 月	是	双盲	普罗布考 1 000 mg/d	安慰剂	PCI	死亡, MI, 靶病变血运重建
Yokoi ^[17]	1997	日本	SA	91	24 周	是	不清楚	普罗布考 1 000 mg/d	常规治疗	PTCA	再次血运重建, MI, 心源性死亡
Nunes ^[18]	2006	巴西	UA, SA, 心肌缺血	54	6 月	是	双盲	普罗布考 1 000 mg/d	安慰剂	PCI	死亡, MI, 靶病变再次血运重建

MI: 心肌梗死; AMI: 急性心肌梗死; SA: 稳定型心绞痛; UA: 不稳定型心绞痛; CABG: 冠状动脉搭桥术; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; PTCA: 球囊扩张形成。* 为拆分后纳入普罗布考组和安慰剂组样本量。

表 2. 纳入研究的人群基本特征

Table 2. Characteristics of trials of patients

特征	分组	Watababe ^[12]	Kim ^[13]	Tarfid ^[14]	Rodés ^[15]	Tarfid ^[16]	Yokio ^[17]	Nunes ^[18]
年龄(岁)	对照组	64.10±11.70	55.80±7.89	60.30±8.40	59.50±8.20	61.10±10.90	60.00±9.00	60.10±9.70
	普罗布考组	62.70±10.10	57.80±7.51	58.50±9.30	57.70±9.70	58.20±10.10	60.00±9.00	59.10±9.10
男性[例(%)]	对照组	48(81.4)	22(61)	61(77.2)	32(68.1)	44(72.1)	31(82)	14(53.6)
	普罗布考组	43(72.9)	27(79)	65(81.2)	35(76.1)	53(88.3)	33(83)	20(74.1)
血脂 TC	对照组	202.30±32.10	209.30±28.57	6.04±1.00	6.04±0.92	不清楚	不清楚	225.10±48.20
	普罗布考组	203.80±43.10	210.30±33.92	6.03±1.01	5.94±0.96	不清楚	不清楚	226.60±47.40
LDLC	对照组	129.20±38.10	128.80±24.41	3.93±0.99	3.88±0.91	2.91±1.12	132.00±41.00	142.2±33.7
	普罗布考组	131.40±40.70	131.40±36.84	3.93±0.92	3.79±0.84	2.83±0.67	145.00±30.00	150.5±43.2
HDLc	对照组	45.80±12.90	45.10±6.00	1.17±0.37	1.21±0.39	1.17±0.24	35.00±10.00	45.5±13.5
	普罗布考组	49.60±14.90	46.00±12.47	1.10±0.29	1.12±0.30	1.17±0.35	37.00±13.00	42.1±9.6
TG	对照组	138.90±39.10	176.60±60.92	2.08±0.99	2.11±1.03	不清楚	210.00±198.00	184.7±167.1
	普罗布考组	139.40±64.30	164.70±67.38	2.21±1.36	2.29±1.42	不清楚	132.00±55.00	177.8±90.1
吸烟史[例(%)]	对照组	21(35.6)	20(56)	12(15.2)	7(14.9)	7(11.5)	20(53)	12(42.9)
	普罗布考组	19(32.2)	17(50)	17(21.3)	8(17.4)	10(16.9)	24(60)	10(37.0)
糖尿病史[例(%)]	对照组	21(35.6)	8(22)	7(8.9)	5(10.6)	8(13.1)	13(34)	8(28.6)
	普罗布考组	13(22.0)	9(26)	4(5.0)	4(8.7)	11(18.4)	10(25)	10(37.0)
高血压史[例(%)]	对照组	21(35.6)	12(33)	24(40.5)	19(40.4)	28(45.9)	12(32)	21(78.6)
	普罗布考组	19(32.2)	12(35)	25(31.3)	17(37.0)	27(45.0)	24(60)	16(59.3)
心肌梗死史[例(%)]	对照组	20(33.9)	10(28)	34(43)	16(34.0)	21(34.4)	9(24)	9(32.1)
	普罗布考组	17(28.8)	13(38)	36(45)	22(47.8)	15(25.0)	7(18)	5(18.5)

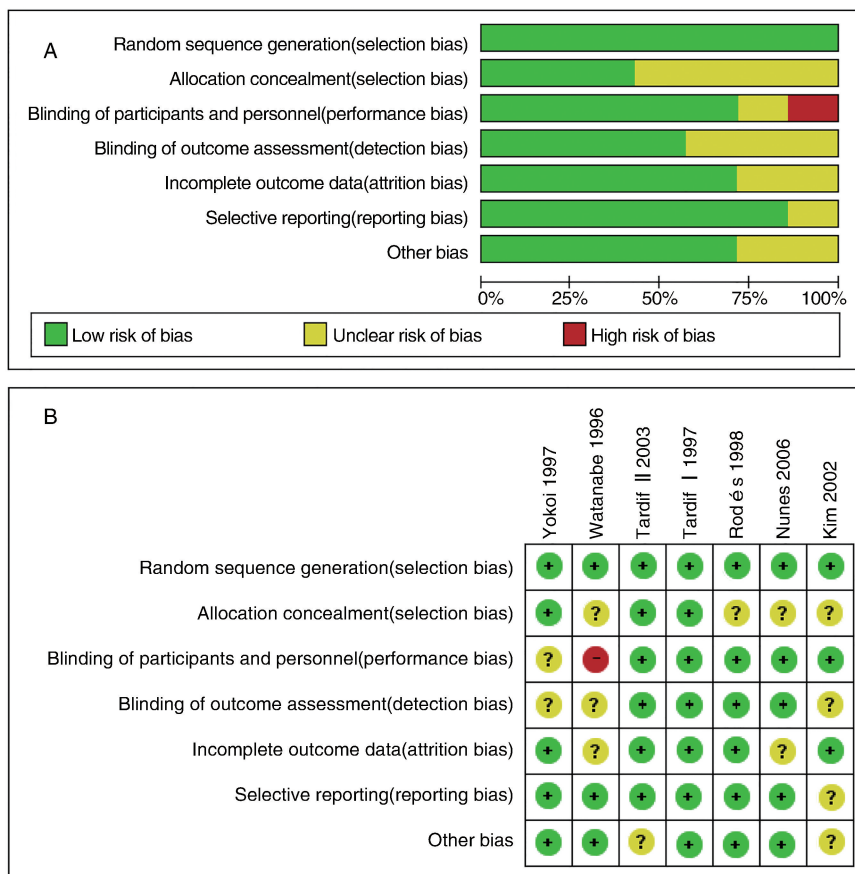


图 2. 纳入研究的风险偏倚 A: 绿色示低风险偏倚; 黄色示不确定风险偏倚; 红色示高风险偏倚。B: "+" 示低风险偏倚; "?" 示不确定风险偏倚; "-" 示高风险偏倚。

Figure 2. Risk of bias of the included studies

2.4 干预效果

2.4.1 普罗布考对 PCI 患者 MACE 发生率的作用
 在收集的文献中,有 7 篇文献对 PCI 患者发生 MACE 事件进行了报告^[12-18],其中普罗布考组 352 名患者中,发生 MACE 事件有 72 例,发生率为 20.5%。对照组 354 名患者,发生 MACE 事件有 111 例,发生率为 31.4%。异质性检验显示两组间无显著异质性 (Heterogeneity, $P = 0.45$),故选用随机效应模型对数据进行分析。结果显示,与对照组比较,普罗布考组明显降低 PCI 患者 MACE 发生率 (RR 0.65, 95% CI 0.51 ~ 0.84, $P = 0.0008$) (图 3)。

2.4.2 普罗布考对 PCI 患者再次血运重建、再次心肌梗死和全因死亡的作用
 普罗布考组有 52 例患者发生再次血运重建,发生率为 14.8%。对照组有 86 例患者发生再次血运重建,发生率为 24.3%。异质性检验显示各研究之间无显著异质性 (Heterogeneity, $P = 0.56$),故选用随机效应模型对数据进行分析。结果显示,与对照组比较,普罗布考组明显降低再次血运重建发生率 ($P = 0.002$, 95% CI 0.44 ~ 0.83)。两组之间再次心肌梗死和全因死亡无显著差异 ($P = 0.34$, $P = 0.49$) (图 3)。

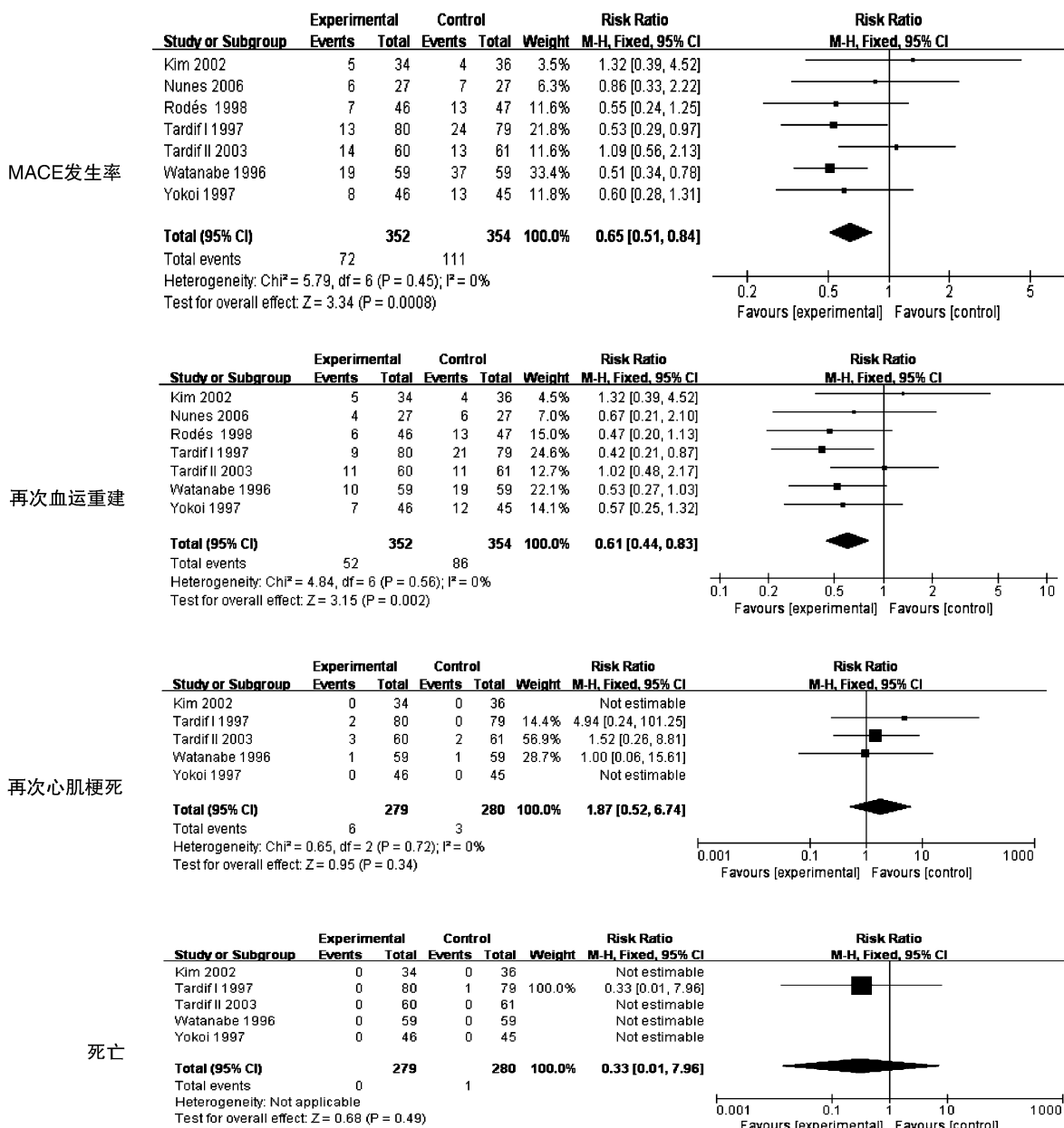


图 3. 两组 MACE 发生率、再次血运重建、再次心肌梗死、死亡发生率比较

Figure 3. Rates of MACE, revascularization, re-MI, and death between probucol and control

2.4.3 普罗布考对血脂水平的影响 在纳入的文献中,有5篇文献对PCI患者血脂水平进行了报道(TC、LDLC、HDLC和TG)^[12-15,17]。结果如图4,与对照组比较,普罗布考组显著降低PCI患者TC水平和LDLC水平(SMD -0.68,95%CI -0.87~

-0.49, $P < 0.00001$; SMD -0.28, 95%CI -0.46~-0.11, $P = 0.001$)。与对照组比较,普罗布考组HDLC水平降低(SMD -1.39, 95%CI -1.89~-0.89, $P < 0.00001$)。两组之间TG无显著差异(SMD -0.01, 95%CI -0.18~0.16, $P = 0.91$)。

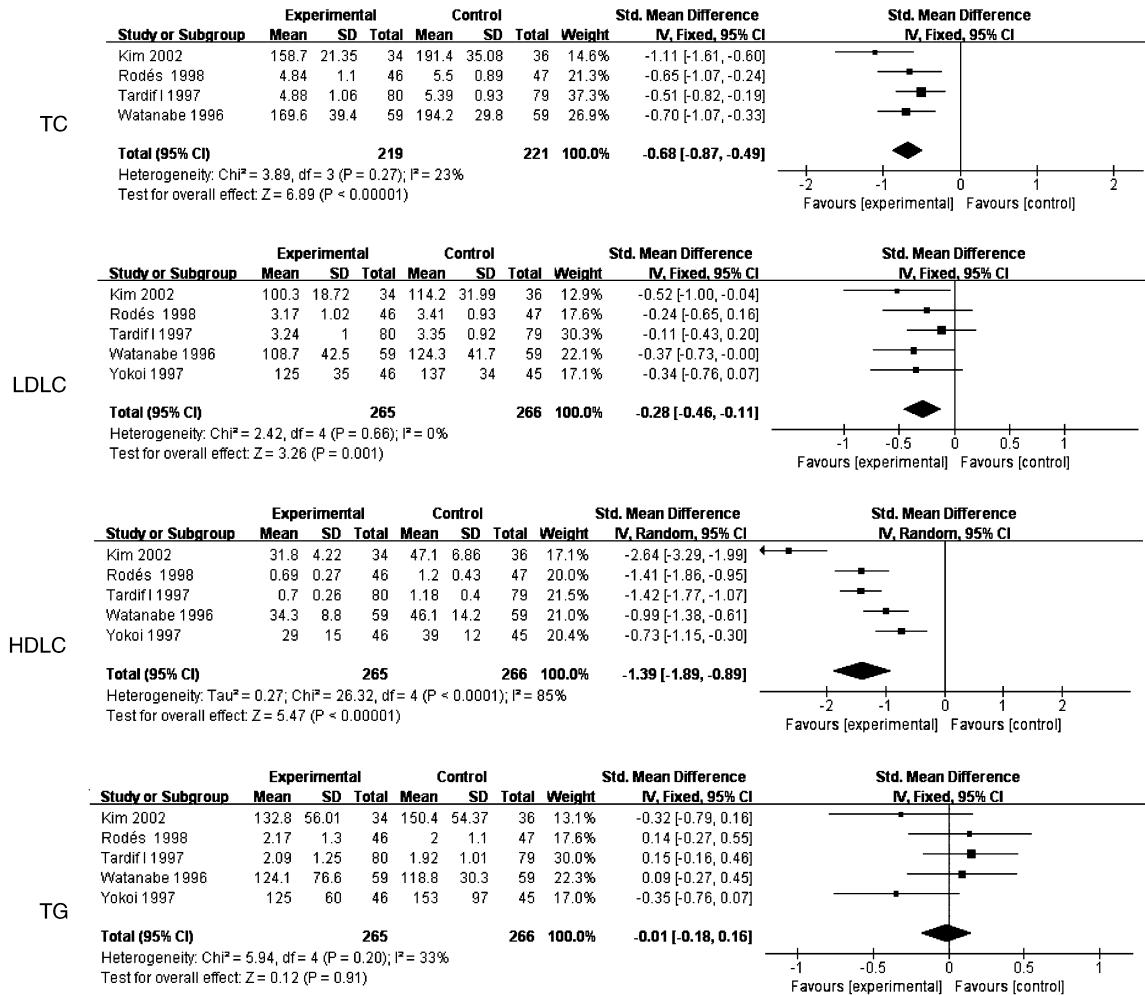


图4. 两组血脂(TC、LDLC、HDLC、TG)水平的比较

Figure 4. Levels of TC, LDLC, HDLC, TG between probucol and control

2.4.4 敏感性分析 为进一步验证普罗布考对PCI患者发生MACE的作用,进行了敏感性分析检验。经移除每一例试验,试验受试者>100例或随访时间≥6月,得到了一致的结果(表3)。

表3. 接受普罗布考治疗试验的敏感性分析
Table 3. Sensitivity analyses of trials of probucol therapy in patients with PCI

3 讨论

本研究共纳入7篇随机对照试验,共计706例患者。Meta分析结果显示,与介入后常规治疗比较,抗氧化剂普罗布考联合常规治疗,可显著降低PCI患者MACE发生率,其机制与普罗布考降低再次血运重建发生率,改善TC和LDLC水平相关。

文献移除	RR	95% CI	异质性分析 (P)	I ²
Watanabe ^[12]	0.72	0.53~0.98	0.53	0%
Kim ^[13]	0.63	0.48~0.81	0.05	0%
Tardif ^[14]	0.68	0.52~0.90	0.37	8%
Rodés ^[15]	0.66	0.51~0.86	0.34	12%
Tardif ^[16]	0.59	0.45~0.78	0.73	0%
Yokoi ^[17]	0.66	0.50~0.86	0.33	13%
Nunes ^[18]	0.64	0.49~0.83	0.37	7%

近几年,随着介入设备和工艺的改进,PCI 在临床上得到了广泛应用。但是,MACE 事件频繁发生,仍旧是介入后患者面临的一个主要问题。PCI 手术过程中,瞬时膨胀的血管即刻引起氧化应激反应^[19],且该反应可持续一个月,诱导血管发生病理性改变,包括内皮细胞功能失调、平滑肌细胞增殖、内膜增生等。因此,氧化应激被认为是 PCI 患者发生 MACE 事件的主要病理因素之一。由于氧化应激与 PCI 术后血管病理改变紧密相关,PCI 患者也许从抗氧化应激治疗中获益^[1]。本研究证实,抗氧化剂普罗布考联合常规治疗,可显著降低 PCI 患者 MACE 发生率,该作用与普罗布考联合常规治疗降低再次血运重建率有关。

PCI 后再狭窄是再次血运重建的一个重要危险因素^[20],降低再狭窄发生风险有利于减少再次血运重建。相关研究证实,抗氧化剂普罗布考可减缓血管再狭窄。Schneider 等^[21]发现,在小型猪球囊损伤模型中,普罗布考可降低新生内膜面积、新生内膜厚度和增加管腔面积。Tanake 等^[22]证实普罗布考浓度依赖性地抑制血管平滑肌细胞增殖。另外,Kuzuya 等^[23]也证明了普罗布考可捕捉抗氧化剂,运输、合并到内皮细胞膜上,增加血管内皮细胞抗氧化应激能力。以上研究提示普罗布考可减少再狭窄发生率进而降低再次血运重建的风险。

相关研究证明,抗氧化剂可改善心肌梗死患者预后。Sia 等^[24]利用心肌梗死大鼠模型发现,与空白组比较,给予心肌梗死大鼠普罗布考治疗 4 周,可明显增加心肌梗死大鼠生存率。其机制与降低氧化应激、减少心脏纤维化和降低促炎症因子水平相关。另外,Hoshida 等^[25]报道长期(24 周)普罗布考治疗可缓解遗传动脉粥样硬化大鼠心肌损伤,其机制与减少心肌和血管斑块白细胞累积相关。但是,在本研究中,与对照组比较,普罗布考组尚未明显改善再次心肌梗死发生率,可能与纳入样本量较少相关。

抗氧化治疗对 CAD 患者血运重建后全因死亡的作用也进行了评价。Kasai 等^[26]证明在 10.2 年的随访中,与非普罗布考组比较,普罗布考治疗可明显降低 CAD 血运重建后全因死亡发生率。另外,Braun 等^[27]报道,普罗布考治疗可延长纯合子突变小鼠生命至 60 周(平均 36 周),而对照组小鼠平均 6 周便死亡。本研究结果中,普罗布考尚未改善 PCI 后全因死亡的风险。考虑原因与较短的随访时间(3 月~12 月)相关。Hoshida 等^[25]也指出短期的普罗布考治疗在改善心肌梗死方面是非常有限的。

因此,需要进一步研究证实普罗布考对 PCI 后死亡风险的作用。

血脂异常是 CAD 患者发生 MACE 的一个重要危险因素。降低 PCI 患者 MACE 发生率与调节血脂水平紧密相关。另外,合理的调节血管脂质水平可降低脂质沉淀和减轻介入后新生动脉粥样硬化的发生发展。Fiorinin 等^[28]报道普罗布考能降低 TC 和 LDLC 水平,但是对 HDLC 和 Apo-A 水平尚未有影响。与 Paterson 等^[29]的报道一致,本研究结果表明,与对照组比较,普罗布考组可降低 TC 和 LDLC 水平。HDLC 在扭转胆固醇转运发挥了重要作用^[30]。在本研究及其他研究中发现,普罗布考降低 HDLC 水平^[12,17]。但相关报道指出,普罗布考降低 TC 和 LDLC 水平,减少了心血管疾病发生风险,降低的 HDLC 水平不会抵消普罗布考带来的益处^[31]。

综上所述,与常规治疗比较,抗氧化剂(普罗布考)联合常规治疗可明显降低冠心病 PCI 患者 MACE 发生率,其机制降低再次血运重建,改善血脂水平相关。由于本次纳入的文献随访时间较短(<12 月),纳入受试者人员较少(706 例),需要大规模、高质量的随机对照研究以期获得更为可靠的临床依据。

[参考文献]

- [1] Juni RP, Duckers HJ, Vanhoutte PM, et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(14): 1471-1481.
- [2] Vassalle C, Bianchi S, Battaglia D, et al. Elevated levels of oxidative stress as a prognostic predictor of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease [J]. *J Atherosclerosis Thrombosis*, 2012, 19(8): 712-717.
- [3] Nikolic-heitzler V, Rabuzin F, Tatzber F, et al. Persistent oxidative stress after myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2006, 210(3): 247-255.
- [4] Gür M, Türkoglu C, Taskin A, et al. Paraoxonase-1 activity and oxidative stress in patients with anterior ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with and without no-reflow [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(2): 415-420.
- [5] Tardif J, Gregoire JP, Ibrahim R, et al. Effects of the antioxidant succinobucol (AGI-1067) on human atherosclerosis in a randomized clinical trial [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(1): 480-486.
- [6] Lee BJ, Huang YC, Chen SJ, et al. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease [J]. *Nutrition*, 2012, 28(3): 250-255.
- [7] Lamas GA, Boineau R, Goertz C, et al. EDTA chelation therapy a-

- lone and in combination with oral high-dose multivitamins and minerals for coronary disease; The factorial group results of the Trial to Assess Chelation Therapy[J]. *Am Heart J*, 2014, 168(1): 37-44.
- [8] Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Plos One*, 2013, 8(2): e56803.
- [9] Wasowicz M, Syed S, Wijesundera DN, et al. Effectiveness of platelet inhibition on major adverse cardiac events in non-cardiac surgery after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study [J]. *Br J Anaesth*, 2016, 116(4): 493-500.
- [10] Wang ZJ, Hu WK, Liu YY, et al. The effect of intravenous vitamin C infusion on periprocedural myocardial injury for patients undergoing elective percutaneous coronary intervention [J]. *Cana J Cardio*, 2014, 30(1): 96-101.
- [11] Basili S, Tanzilli G, Mangieri E, et al. Intravenous ascorbic acid infusion improves myocardial perfusion grade during elective percutaneous coronary intervention: relationship with oxidative stress markers[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(2): 221-229.
- [12] 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): 23-29.
- [13] Kim MH, Cha KS, Han JY, et al. Effect of antioxidant probucol for preventing stent restenosis [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002, 57(4): 424-428.
- [14] Tardif JC, Côté G, Lespérance J, et al. Probuco and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty: multivitamins and probucol study group[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(6): 365-372.
- [15] 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.
- [16] Tardif JC, Grégoire J, Schwartz L, et al. Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions[J]. *Circulation*, 2003, 107(4): 552-558.
- [17] Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, et al. Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the probucol angioplasty restenosis trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30(4): 855-862.
- [18] Nunes GL, Abizaid AC, Theodoro MP, et al. Role of probucol in inhibiting intimal hyperplasia after coronary stent implantation: a randomized study[J]. *Am Heart J*, 2006, 152(5): 914.
- [19] Berg K, Jynge P, Bjerve K, et al. Oxidative stress and inflammatory response during and following coronary interventions for acute myocardial infarction [J]. *Free Radic Res*, 2005, 39(6): 629-636.
- [20] Latib A, Mussardo M, Ielasi A, et al. Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis [J]. *Jacc Cardiovasc Interv*, 2011, 4(2): 155-164.
- [21] Schneider JE, Berk BC, Gravanis MB, et al. Probuco decreases neointimal formation in a swine model of coronary artery balloon injury: a possible role for antioxidants in restenosis [J]. *Circulation*, 1993, 88(2): 628-637.
- [22] Tanaka K, Hayashi K, Shingu T, et al. Probuco inhibits neointimal formation in carotid arteries of normocholesterolemic rabbits and the proliferation of cultured rabbit vascular smooth muscle cells [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1998, 12(1): 19-28.
- [23] Kuzuya M, Naito M, Funaki C, et al. Probuco prevents oxidative injury to endothelial cells [J]. *J Lipid Res*, 1991, 32(2): 197-204.
- [24] Sia YT, Parker TG, Liu P, et al. Improved post-myocardial infarction survival with probucol in rats; effects on left ventricular function, morphology, cardiac oxidative stress and cytokine expression [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(1): 148-156.
- [25] Hoshida S, Yamashita N, Igarashi J, et al. Long-term probucol treatment reverses the severity of myocardial injury in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(11): 2801-2807.
- [26] Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, et al. Probuco therapy improves long-term (>10-year) survival after complete revascularization: a propensity analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 463-469.
- [27] Braun A, Zhang S, Miettinen HE, et al. Probuco prevents early coronary heart disease and death in the high-density lipoprotein receptor SR-BI/apolipoprotein E double knockout mouse [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(12): 7283-7288.
- [28] Fiorini F, Patrone E, Castelluccio A. Clinical investigation on the hypolipidemic effect of simvastatin versus probucol in hemodialysis patients[J]. *Clin Ter*, 1994, 145(9): 213-217.
- [29] Paterson JR, Rumley AG, Oldroyd KG, et al. Probuco reduces plasma lipid peroxides in man [J]. *Atherosclerosis*, 1992, 97(1): 63-66.
- [30] Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, et al. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk [J]. *JAMA*, 2008, 299(11): 1265-1276.
- [31] Miettinen TA, Huttunen JK, Naukkarinen V, et al. Long-term use of probucol in the multifactorial primary prevention of vascular disease[J]. *Am J Cardiol*, 1986, 57(16): 49-54.

(此文编辑 朱雯霞)