

普罗布考抗氧化和预防再狭窄作用的 Meta分析

王劲松¹, 余金明²

(1 同济大学医学院流行病学与卫生统计学教研室, 上海市 200092)

2 复旦大学公共卫生学院卫生统计学教研室, 上海市 200032)

[关键词] 流行病学; Meta分析; 普罗布考; 预防; 抗氧化; 再狭窄; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 系统评价普罗布考抗氧化作用及其预防再狭窄的效果, 以观察其对动脉硬化进程的影响。方法 采用 Cochrane系统评价的方法, 电子检索 PubMed(1966~2007.9)、EMBASE(1980~2007.9)、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库(1980~2007.9)和中国知网(CNKI)数据库(1994~2007.9), 手工检索相关随机对照试验的参考文献。评价纳入研究的方法学质量, 提取有效数据, 采用 RevMan 4.2.10软件进行 Meta分析。结果 研究普罗布考改变氧化型低密度脂蛋白的 Meta分析共纳入 7个随机对照试验, 276例患者, 249例对照, 标准化差值均数为 -2.38, 95%可信区间为 (-3.39~ -1.38); 有 4篇文献纳入改善血管内皮依赖舒张功能的 Meta分析, 共计 96例患者, 83例对照, 标准化差值均数为 1.97, 95%可信区间为 (0.60~ 3.35); 有 3篇文献(4个研究)纳入预防支架再狭窄管腔面积的 Meta分析, 共计 159例患者, 176例对照, 权重差值均数为 0.80, 95%可信区间为 (0.41~ 1.20); 有 7篇文献(11个研究)纳入预防支架再狭窄管腔直径的 Meta分析, 共计 436例患者, 420例对照, 权重差值均数为 0.32, 95%可信区间为 (0.22~ 0.42); 有 9篇文献(13个研究)纳入预防支架管腔再狭窄率的 Meta分析, 共计 575例患者, 557例对照, 相对危险度为 0.68, 95%可信区间为 (0.56~ 0.82); 有 4篇文献(5个研究)纳入普罗布考预防动脉粥样硬化不良事件率的 Meta分析, 共计 253例患者, 162例对照, 相对危险度为 0.60, 95%可信区间为 (0.39~ 0.92)。结论 采用普罗布考治疗可以改善患者的氧化型低密度脂蛋白水平, 维持支架内管腔面积和直径, 降低其再狭窄率和不良事件的发生, 但其抗氧化与控制动脉粥样硬化之间的关系仍需大样本的多中心随机对照试验进一步研究。

[中图分类号] R18

[文献标识码] A

Meta-Analysis of Antioxidation and Restenosis Prevention with Probucol

WANG Jin-Song¹, and YU Jin-Ming²

(1 Department of Epidemiology and Statistics, Medical College, Tongji University, Shanghai 200092, China; 2 Department of Statistics School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[KEY WORDS] Epidemiology, Meta-Analysis, Probucol, Prevention, Antioxidation, Restenosis, Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To give an overview of the field of antioxidation and restenosis prevention with probucol and investigate their potential use for the prevention of atherosclerosis progression. **Methods** A meta-analysis was performed by RevMan 4.2.10. We searched PubMed (1966~2007.9), EMBASE (1980~2007.9), CBMDisc (1980~2007.9), CNKI (1994~2007.9), the Cochrane Central Register of Controlled trials (CENTRAL, in the Cochrane Library - Issue 3 2007) and hand searched reference textbooks, articles and scientific proceedings. It was collected by Randomized controlled trials (RCT) and quasi-RCT to compare probucol with placebo and no treatment or other convention.

Two reviewers independently assessed trial quality and extracted data. Statistical analyses were performed by using the fixed or random effects model after testing for heterogeneity. The results were expressed as weighted mean difference (WMD) or standardized mean difference (SMD) for continuous outcomes and relative risk (RR) for dichotomous outcomes with 95% confidence intervals (CI). **Results** Seven studies involving 525 participants were identified for oxidized LDL levels. Average ox-LDL decreased significantly with probucol compared to placebo in all [SMD -2.38, 95% CI (-3.39~ -1.38)]. Four studies involving 179 participants were identified for flow mediated vasodilation (FMD). Average FMD decreased significantly with probucol compared to placebo in all [SMD 1.97, 95% CI (0.60~ 3.35)]. Four studies involving 335 participants were identified for lumen area (LA). Average LA decreased significantly with probucol compared to placebo in all [WMD 0.80, 95% CI (0.41~ 1.20)]. Similarly, eleven studies involving 856 participants were identified for minimal lumen diameter (MLD). Average MLD decreased significantly with probucol compared to placebo in all [WMD 0.32, 95% CI (0.22~ 0.42)]. The pooled result of 13 studies involving 1132 participants showed

[收稿日期] 2008-07-07 [修回日期] 2008-10-12

[作者简介] 王劲松, 博士研究生, 讲师, 主要从事心血管疾病的临床流行病学研究, 联系电话为 021-65986270, Email为 yzdwjs@163.com. 通讯作者余金明, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事临床流行病学研究, 联系电话为 021-54237868, Email为 jiny@fudan.edu.cn.

that incidence of restenosis might significantly decrease with RR [0.68, 95% CI (0.56~0.82)]. Similarly, six studies involving 415 participants showed that incidence of atherosclerosis-related events might significantly decrease with RR [0.60, 95% CI (0.39~0.92)]. **Conclusion** Probucol could decrease oxidized LDL levels, incidence of restenosis and atherosclerosis-related events and preserve minimal lumen diameter (MLD) and lumen area (LA) significantly. The anti-atherosclerosis mechanism of probucol still needs to be studied in the current ongoing clinical trials.

普罗布考(丙丁酚)最初仅用于降低血脂,后经研究发现其还具有抗氧化、抑制内膜增生和血管重塑等多方面的作用。随着对氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)参与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)形成和发展认识的加深,以及普罗布考在预防支架术后再狭窄的良好表现,已有多项临床试验研究其抗氧化、预防再狭窄的作用,并期望能解释其对动脉粥样硬化事件的影响。由于单一研究的结果可能受样本量等许多因素影响,因此采用Meta分析的方法确定某种干预因素与疾病转归间的关系已成为一种趋势^[1]。本二次研究收集了普罗布考抗氧化、预防再狭窄效果和对动脉粥样事件影响的随机对照临床试验,这些研究样本量均较小,所以检验效能都相对较小,有必要把这些研究的结果进行Meta分析,以探讨普罗布考的抗氧化、预防再狭窄作用与抗动脉粥样硬化的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

收集以临床检查确诊的冠心病、动脉硬化或2型糖尿病患者为对象进行普罗布考抗氧化作用临床试验公开发表的资料。纳入标准:研究类型为随机对照试验(randomized control trial, RCT);干预措施为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加辅助治疗治疗、对照组应用辅助治疗;由于本研究考察的是普罗布考的抗氧化作用与预防再狭窄,主要结局指标 ox-LDL、血管内皮依赖舒张功能(flow-mediated vasodilation, FMD)、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)和预防动脉粥样硬化不良事件率。排除标准:未设对照组的试验、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、数值型指标没有报道标准差的试验,重复报道的就近取其一。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed(1966~2007.9)、EMBASE(1980~2007.9)、Cochrane图书馆(2007年第3期)及中国生物医学文献数据库(1980~2007.9)、中国

知网(CNKI),收集已发表与未发表的文献,手工检索相关随机对照试验的参考文献。检索策略为:((probucol) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random* [Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) OR ((probucol) AND (incidence[MeSH: noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH: noexp] OR prognos* [Text Word] OR predict* [Text Word] OR course* [Text Word])) Limits Randomized Controlled Trial Humans 无语种限制,共检出75篇文献。中文检索策略为:(普罗布考或丙丁酚)和(氧化或面积或直径或再狭窄或事件)且限定:人类,共检出48篇文献。进一步手工检索相关试验的参考文献。

1.3 资料提取和质量评价

由两名评价员独立阅读文题和摘要,选择相关文献,然后阅读全文,根据上述纳入标准对文献的研究设计、纳入病人、干预措施及观察结果进行评价,选择试验,然后交叉核对。判断不一致时通过讨论解决。纳入RCT的方法学质量采用Cochrane Reviewer Handbook 4.2.3 RCT的质量评价标准进行评价:(1)随机方法:正确,④未描述,④不正确。(2)分配隐藏:正确,④未描述,④不正确,未采用。(3)盲法:试验受试者、研究者、结果测量者或统计分析者不知道试验对象所在的组,接受的是干预措施还是对照措施,这种试验方法为盲法,包括单盲、双盲和三盲,按状态分为正确,④未描述,④不正确,未采用。(4)有无失访或退出,如有失访或退出时,原因是否描述清楚,是否采用ITT分析。完全满足以上质量标准的试验,其发生各种偏倚的可能性最小,即均为“正确或充分”者,评为A级;有一项或一项以上标准未描述则为部分满足,有发生相应偏倚的中度可能性,评为B级;有一项或一项以上标准不正确或未使用,有发生相应偏倚的高度可能性,评为C级。如果试验报告的资料不可使用,进一步联系主要作者获得详细资料。

1.4 统计学处理

纳入研究有足够相似性时,采用Cochrane协作

网提供的 RevMan4 2.10 软件进行统计分析。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。最后绘制漏斗图,利用其对称性评估发表偏倚的影响。由于测量 ox-LDL、FMD 测量方法迥异,对其采用标化均数差值 (standardized mean difference, SMD),其他数值型变量采用权重均数差值 (weighted mean difference, WMD),分类变量采用相对危险度 (relative risk, RR) 值及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。

2 结果

2.1 文献筛选结果与基本情况

最初共检索到中文文献 48 篇,英文 75 篇,经阅

读文题、摘要及全文进行逐层筛选后,仅有 7 篇中文文献最终进入普罗布考抗氧化效果 ox-LDL 的 Meta 分析,共计 276 例患者,249 例对照;4 篇文献最终进入普罗布考改善血管内皮依赖性舒张功能 (FMD) 的 Meta 分析,共计 96 例患者,83 例对照;有 3 篇文献 (4 个研究) 最终进入普罗布考预防 PTCA 再狭窄支架管腔面积 (LA) 的 Meta 分析,共计 159 例患者,176 例对照;有 7 篇文献 (11 个研究) 最终进入普罗布考预防 PTCA 再狭窄支架管腔直径 (MLD) 的 Meta 分析,共计 436 例患者,420 例对照;有 9 篇文献 (13 个研究) 最终进入普罗布考预防 PTCA 再狭窄率 (RS) 的 Meta 分析,共计 575 例患者,557 例对照;有 5 篇文献 (6 个研究) 最终进入普罗布考预防动脉粥样硬化不良事件率的 Meta 分析,共计 253 例患者,162 例对照。纳入文献的研究特点和质量评价见表 1。

表 1. Meta 分析所纳入研究的特征

纳入研究	例数 (T/C)	方法学质量					干预措施		结局指标
		随机方法	分配隐藏	盲法	失访	质量等级	治疗	对照	
李强翔 ^[2] 2006	56/53	正确	未描述	双盲	无	B	普罗布考	安慰剂	ox-LDL
董红梅 ^[3] 2006	24/25	正确	未描述	未描述	无	B	普罗布考	阿司匹林	ox-LDL, FMD
范利 ^[4] 2006	31/21	正确	未描述	未描述	有失访	C	普罗布考	常规	ox-LDL, FMD
陈德友 ^[5] 2005	32/28	正确	未描述	未描述	有失访	C	普罗布考	常规	ox-LDL
鹿庆华 ^[6] 2004	32/30	正确	未描述	未描述	无	B	普罗布考	常规	ox-LDL, MLD, RS
曾知恒 ^[7] 2004	39/36	正确	未描述	未描述	有失访	C	普罗布考	阿司匹林	RS, MLD, 不良事件率
曾知恒 ^[7] 2004	39/36	正确	未描述	未描述	有失访	C	普罗布考 复方丹参滴丸	复方丹参滴丸	RS, MLD, 不良事件率
纪求尚 ^[8] 1999	59/54	正确	未描述	未描述	有失访	C	普罗布考	他汀	ox-LDL, MDA, SOD
吕以杰 ^[9] 1999	42/38	正确	未描述	未描述	无	B	普罗布考	常规	ox-LDL
陈德友 ^[10] 2005	32/28	正确	未描述	未描述	有失访	C	普罗布考	常规	FMD
Tagawa T ^[11] 2004	9/9								
Kam innyi A ^[12] 2005	20/20	正确	未描述	双盲	有失访	B	普罗布考	常规	MLD
Tardif JC ^[13] (CART-1) 2003	65/72	正确	未描述	双盲	有失访	B	普罗布考	阿司匹林	LA
Wakeyama T ^[14] (ISHN) 2003	44/43	正确	未描述	双盲	有失访	B	普罗布考 Candesartan	Candesartan	LA, RS
Savayana Y ^[15] (FAST) 2002	82/81	正确	未描述	非双盲	有失访	B	普罗布考	常规	不良事件率
Daïda H ^[16] (PART) 2000	46/44	正确	未描述	双盲	有失访	B	普罗布考	空白对照	RS, 不良事件率
Cote G ^[17] (MVP) 1999	25/31	正确	未描述	双盲	有失访	B	普罗布考	安慰剂	LA
Cote G ^[17] (MVP) 1999	25/30	正确	未描述	双盲	有失访	B	普罗布考	维生素	维生素 LA
Sekiyama M ^[18] 1998	42/41	正确	未描述	非双盲	有失访	B	普罗布考	阿司匹林	MLD, RS
Sekiyama M ^[18] 1998	42/40	正确	未描述	非双盲	有失访	B	普罗布考 Cilostazol	Cilostazol	MLD, RS
Rodes J ^[19] (MVP) 1998	41/47	正确	未描述	双盲	有失访	B	普罗布考	阿司匹林	MLD, RS
Rodes J ^[19] (MVP) 1998	46/39	正确	未描述	双盲	有失访	B	普罗布考 维生素	维生素	MLD, RS
Yokoi H ^[20] (PART) 1997	40/38	正确	未描述	双盲	有失访	B	普罗布考	空白对照	MLD
Tardif JC ^[21] (MVP) 1997	58/62	正确	未描述	双盲	有失访	B	普罗布考	安慰剂	MLD, RS
Tardif JC ^[21] (MVP) 1997	56/54	正确	未描述	双盲	有失访	B	普罗布考 维生素	维生素	MLD, RS
Watanabe K ^[22] 1996	66/68	正确	未描述	非双盲	有失访	B	普罗布考	常规	RS
Setsuda M ^[23] 1993	31/36	正确	未描述	非双盲	有失访	B	普罗布考	dipyridamole	RS
McCaughan D ^[24] 1981	88/30	正确	未描述	非双盲	有失访	B	普罗布考	常规	不良事件率

2.2 疗效的 Meta 分析

2.2.1 普罗布考抗氧化效果的氧化型低密度脂蛋白指标 7 篇文献结果显示普罗布考能降低 ox-LDL 水平 [SMD -2.38, 95% CI (-3.39 ~ -1.38)] (图 1)。

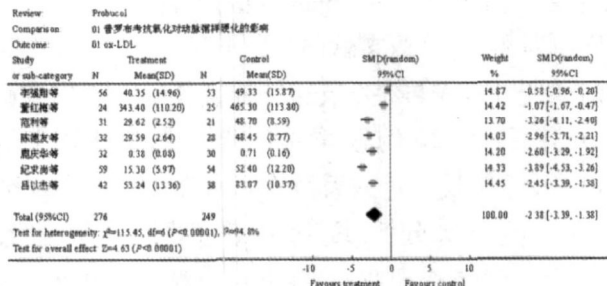


图 1 普罗布考抗氧化效果的氧化型低密度脂蛋白指标的森林图

2.2.2 普罗布考对动脉硬化患者血管内皮依赖性舒张功能的干预效应 4 篇文献结果显示普罗布考能改善内皮舒张功能 [SMD 1.97, 95% CI (0.60 ~ 3.35)] (图 2)。

2.2.3 普罗布考预防 PTCA 再狭窄管腔面积指标 3 篇文献结果显示普罗布考能维持管腔面积 [WMD 0.80, 95% CI (0.41 ~ 1.20)] (图 3)。

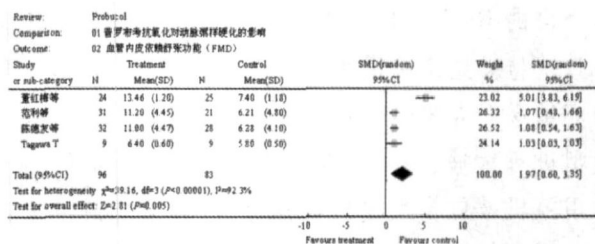


图 2 普罗布考改善血管内皮依赖舒张功能的森林图

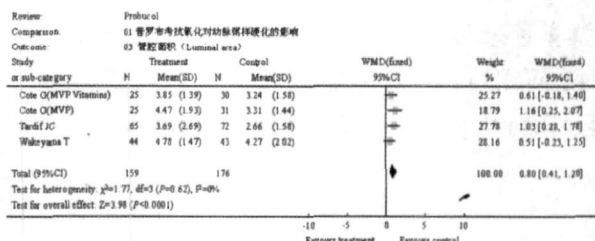


图 3 普罗布考预防经皮腔内冠状动脉成形术再狭窄管腔面积指标的森林图

2.2.4 普罗布考预防 PTCA 再狭窄支架管腔直径指标 7 篇文献结果显示普罗布考能预防管腔直径减小 [WMD 0.32, 95% CI (0.22 ~ 0.42)] (图 4)。

2.2.5 普罗布考预防经皮腔内冠状动脉成形术再狭窄的再狭窄率指标 9 篇文献结果显示普罗布考能降低 PTCA 再狭窄率 [RR = 0.68, 95% CI (0.56 ~ 0.82)] (图 5)。

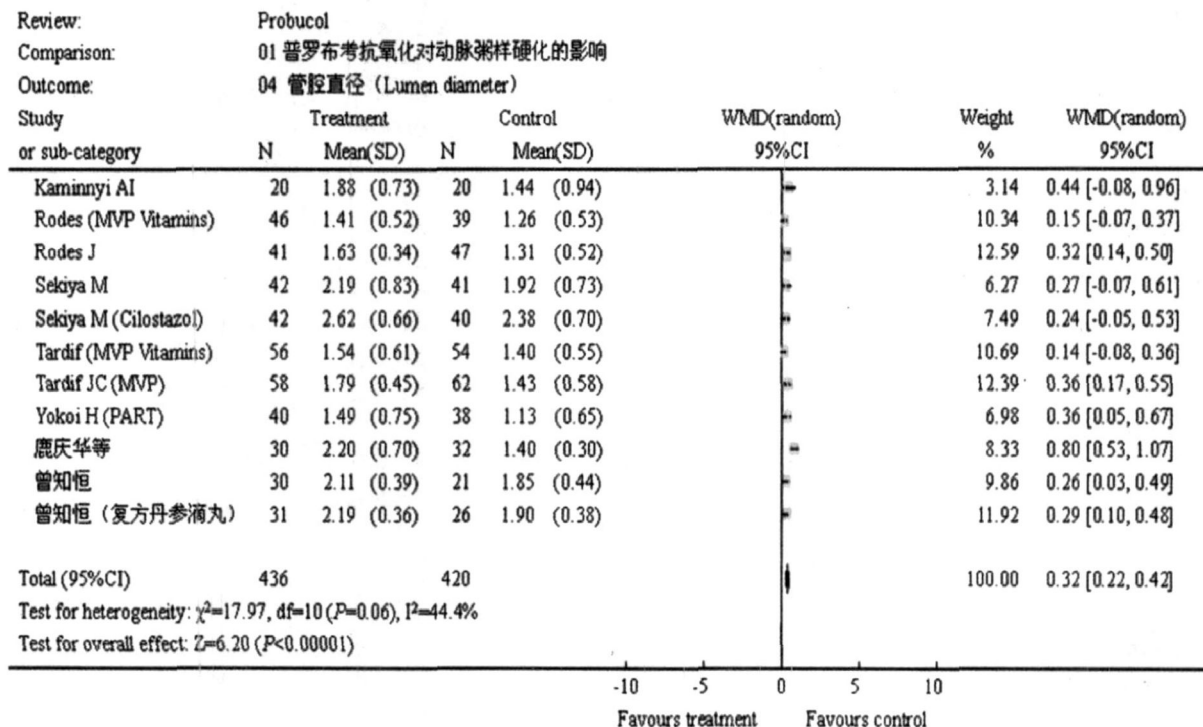


图 4 普罗布考预防经皮腔内冠状动脉成形术再狭窄支架管腔直径指标的森林图

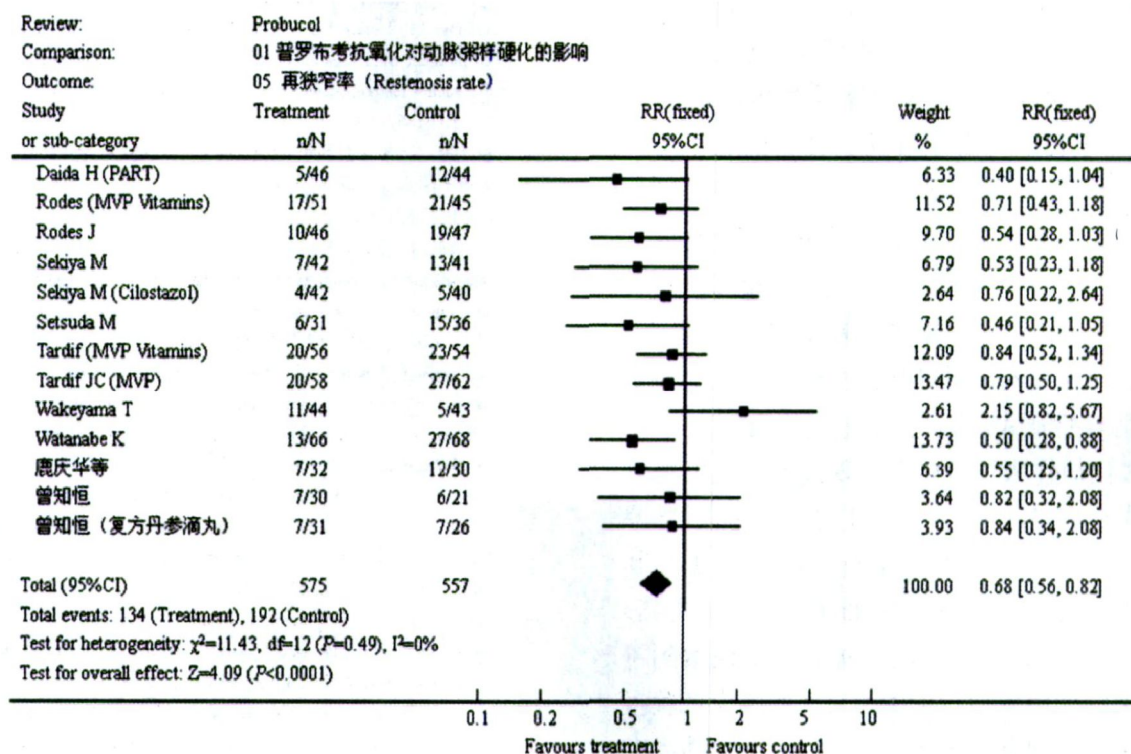


图 5 普罗布考预防经皮腔内冠状动脉成形术再狭窄的再狭窄率指标的森林图

2.2.6 普罗布考预防动脉粥样硬化不良事件率指标 5 篇文献结果显示普罗布考降低动脉粥样硬化不良事件率具有统计学意义 [$RR=0.60$ 95% CI (0.39~0.92)] (图 6)。

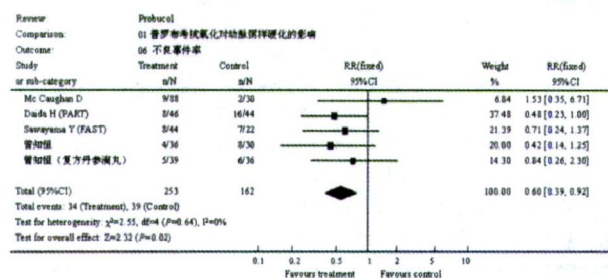


图 6 普罗布考预防动脉粥样硬化不良事件率指标的森林图

3 讨论

随着人们对氧化在 As 发展过程中所起的作用以及对普罗布考 (丙丁酚) 作用机制的认识不断加深, 普罗布考在 As 二级预防中的作用逐渐受到重视。尤其当一些临床试验提示他汀类药物虽能显著减少冠心病患者的死亡和心肌梗死率, 却对术后再狭窄影响甚微^[25, 26], 而普罗布考表现出良好的预防再狭窄作用更加引起研究者对其控制 As 斑块形成、稳定和发展的兴趣^[27]。为了更加有效地评价普罗布考对人的抗氧化作用以及稳定斑块、预防再狭窄

的作用, 利用 Meta 分析对以往发表的普罗布考随机对照临床试验论文进行总结分析。

Meta 分析实为对现有文献进行二次加工的观察性研究, 各种外部的限制条件使得偏倚在研究的每一步都有可能产生。为了尽量全面地包含有关研究文献, 本研究在制定检索策略时, 未限定范围、年限及样本量。初步检索发现普罗布考的疗效研究虽然众多, 但设计规范的人群随机对照试验并不多, 研究指标也多局限于常规血脂指标、涉及其抗 As 机制的指标选用不多。通过阅读题目与摘要, 将无对照组的临床试验及非随机、回顾性对照研究剔除后进一步阅读全文, 发现其中有研究为重复发表的研究, 详细比较后按报道的全面性和时间就近原则剔除了部分重复的研究报告。

本研究纳入的文献均为前瞻性研究, 部分对失访和退出作了比较详细描述, 均随访 5 个月以上。虽然文献质量评价均为 B 以下, 但主要原因因为没有明确描述分配隐藏。试验均进行了随机化, 但中文文献大部分采用了按入院日期、病案号等方式分组的不严格的随机化。所有研究均报道了失访情况, 有两项研究对失访者与未失访者特征进行了分析。分析过程中还观察了“倒漏斗图”, 显示基本对称, 提示发表偏倚可能较小。

由于 As 机制复杂, 评价药物对 As 的影响涉及到诸多环节, 研究指标众多。本研究选用 ox-LDL 代

表体内脂质氧化水平,用肱动脉血流介导的舒张功能(FMD)代表内皮舒张功能,用PTCA支架管腔面积(LA)、直径(MLD)和再狭窄率反映斑块形成和发展状况,用不良事件发生率反映斑块稳定和破裂情况,分析指标代表了氧化与As发生发展的过程。结果显示普罗布考可降低患者ox-LDL水平、改善内皮舒张功能,支架内管径、管腔面积和再狭窄率确有改善,并且不良事件发生率的下降有统计学意义。而单纯抗氧化作用对动脉硬化的控制不仅在维生素抗氧化作用与控制As的研究中未发现有意义,Patrick的抗氧化剂临床试验亦未发现其抗氧化效用可对As再狭窄有控制作用^[28]。上述结果提示普罗布考对As的影响不仅是单纯的抗氧化结果,亦与其改善内皮功能有关。此外,普罗布考尚具有抗炎、影响金属基质蛋白酶等功能,而本次研究未检索到符合分析要求的使用其他指标的随机对照临床试验报道。若要全面认识普罗布考抗As的机制,可能尚有待在更多的代谢环节选用有效指标开展多中心大样本随机对照试验研究。

[参考文献]

- [1] 王吉耀. 循证医学与临床实践[M]. 第1版, 北京: 科学出版社, 2002 55-81, 86-121
- [2] 李强翔, 钟惠菊, 朱飞跃, 等. 普罗布考对2型糖尿病患者血浆脂联素水平的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2006 29(11): 34-36
- [3] 董红梅, 黄岚, 祝善俊, 等. 普罗布考对急性冠状动脉综合征患者血管内皮损伤的干预效应[J]. 中华心血管病杂志, 2006 34(7): 609-612
- [4] 范利, 朱冰坡, 李小鹰, 等. 老年下肢动脉硬化症患者氧化低密度脂蛋白与内皮功能的关系及普罗布考的干预研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2005 7(3): 151-153
- [5] 陈德友, 曹剑, 朱冰坡, 等. 普罗布考对老年冠心病炎症及抗氧化作用的初步研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2005 4(1): 38-40
- [6] 鹿庆华, 盛林, 蒋卫东, 等. 普罗布考预防老年冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后狭窄的临床观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2004 6(5): 317-319
- [7] 曾知恒, 伍民生, 刘唐威, 等. 普罗布考、复方丹参滴丸对冠状动脉内支架植入术后狭窄的作用[J]. 广西医科大学学报, 2004 21(6): 809-813
- [8] 纪求尚, 王苏如, 陈玉国, 等. 普罗布考对冠心病合并高胆固醇血症患者血脂及心绞痛发作的影响[J]. 中国新药杂志, 1999 8(8): 553-555
- [9] 吕以杰, 丁福生, 颜淑红. 普罗布考对冠心病高脂血症降脂抗氧化作用的研究[J]. 中国新药杂志, 1999 8(8): 551-553
- [10] 陈德友, 曹剑, 范利, 等. 丙丁酚对冠心病血管内皮功能的影响[J]. 中国基层医药, 2005 12(12): 1734-736
- [11] Tagawa T, Urahe Y, Kinura Y, et al. Long-term treatment with probucol improves endothelial function in patients with coronary artery disease [J]. *Hypertens Res* 2004 27(5): 311-318
- [12] Kaminsky AI, Lankin VZ, Sanko AN, et al. Low daily dose of antioxidant probucol decreases incidence and severity of restenosis after transluminal coronary balloon angioplasty [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2005 139(2): 183-185
- [13] Tardif JC, Gregoire J, Schwartz L, et al. Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions [J]. *Circulation*, 2003 107(4): 552-558
- [14] Wakeyama T, Ogawa H, Iida H. 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
- [15] Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia: Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST) [J]. *J Am Coll Cardiol* 2002 39(4): 610-616
- [16] Daida H, Kuwabara Y, Yokoi H, et al. Effect of probucol on repeat revascularization rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty (from the Probucol Angioplasty Restenosis Trial [PART]) [J]. *Am J Cardiol* 2000 86(5): 550-552
- [17] Cote G, Tardif JC, Lesperance J, et al. Effects of probucol on vascular remodeling after coronary angioplasty: Multivitamins and Protocol Study Group [J]. *Circulation*, 1999 99(1): 30-35
- [18] 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
- [19] Rodes J, Cote G, Lesperance J, et al. Prevention of restenosis after angioplasty in small coronary arteries with probucol [J]. *Circulation*, 1998 97(5): 429-436
- [20] 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
- [21] Tardif JC, Cote G, Lesperance J, et al. Probucol 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
- [22] 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
- [23] Setsuda M, Inden M, Hiraoka N, et al. Probucol therapy in the prevention of restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Clin Ther*, 1993 15(2): 374-382
- [24] McCaughan D. The long-term effects of probucol on serum lipid levels [J]. *Arch Int Med*, 1981 141(11): 1428-432
- [25] Petronio AS, Amoro G, Limbino U, et al. Simvastatin does not inhibit intimal hyperplasia and restenosis but promotes plaque regression in normocholesterolemic patients undergoing coronary stenting: a randomized study with intravascular ultrasound [J]. *Am Heart J*, 2005 149(3): 520-526
- [26] Horlitz M, Amin FR, 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
- [27] Douglas JS Jr. Pharmacologic approaches to restenosis prevention [J]. *Am J Cardiol* 2007 100(5A): S10-S16
- [28] Serruys PW, Foley DP, Hoffling B, et al. Carvedilol for prevention of restenosis after directional coronary atherectomy: Final results of the European carvedilol atherectomy restenosis (EUROCARD) trial [J]. *Circulation*, 2000 101(13): 1512-518

(此文编辑 李小玲)