

基于循证药学的环磷腺苷类药物临床现状研究[△]

郑子恢^{1*}, 高峰², 李文英¹, 潘慧杰³, 原涵¹, 胡欣¹, 金鹏飞^{1#} (1. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 中央军委联合参谋部警卫局卫生保健处, 北京 100017; 3. 北京医院检验科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)



中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)11-1360-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.016

摘要 目的: 系统评价环磷腺苷类药物的有效性及安全性。方法: 计算机检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库, 中文数据库收集建库至 2024 年 1 月中国科技论文核心期刊发表的环磷腺苷类药物的系统评价(SR)/Meta 分析、随机对照试验(RCT), 英文数据库不进行期刊限制。采用描述性分析方式对所纳入的文献进行汇总及总结。结果: 最终纳入 42 项研究, 包括 3 项 SR/Meta 分析和 39 项 RCT; 共 8 275 例患者; 涉及环磷腺苷、环磷腺苷葡胺及二丁酰环磷腺苷钙 3 种环磷腺苷类药物; 涉及心力衰竭、心肌梗死、心肌炎、心绞痛及银屑病 5 种疾病类型。研究结果显示, 上述 3 种环磷腺苷类药物对于心肌梗死、心肌炎、心绞痛均有良好的治疗效果, 其中二丁酰环磷腺苷钙因其特殊的化学结构, 对银屑病的治疗具有一定的优势。安全性方面, 环磷腺苷类药物整体安全性良好, 均在可控范围。结论: 环磷腺苷类药物可有效治疗心肌梗死、心肌炎、心绞痛, 安全性良好, 其中二丁酰环磷腺苷钙对银屑病的治疗具有一定的优势。

关键词 环磷腺苷; 心肌炎; 心肌梗死; 心绞痛; 银屑病; 系统评价

Clinical Status of Cyclic Adenosine Monophosphate Related Drugs Based on Evidence-Based Pharmacy[△]

ZHENG Zihui¹, GAO Feng², LI Wenyong¹, PAN Huijie³, YUAN Han¹, HU Xin¹, JIN Pengfei¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Dept. of Health Service, the Guard Bureau of the Joint Staff Department, Central Military Commission, People's Republic of China, Beijing 100017, China; 3. Dept. of Clinical Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of cyclic adenosine monophosphate related drugs. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data and CBM were retrieved to collect the systematic reviews (SR)/Meta-analyses and randomized controlled trials (RCT) of cyclic adenosine monophosphate related drugs published in the core journals of Chinese scientific and technical papers from the establishment of the database to Jan. 2024, and the English database was not restricted by journals. The included literature was summarized and concluded using descriptive analysis. **RESULTS:** A total of 42 studies were enrolled, including 3 SR/Meta-analyses and 39 RCT. Totally 8 275 patients were involved in three kinds of cyclic adenosine monophosphate related drugs, including cyclic adenosine monophosphate, meglumine adenosine cyclophosphate and dibutylcalcium adenosine cyclophosphate, with 5 types of diseases, including heart failure, myocardial infarction, myocarditis, angina pectoris and psoriasis. Results showed that three kinds of cyclic adenosine monophosphate related drugs had significant therapeutic effects on myocardial infarction, myocarditis and angina pectoris, among which calcium dibutyl cyclic adenosine phosphate had certain advantages in the treatment of psoriasis due to its special chemical

△ 基金项目: 国家卫生健康委创新药物上市后临床研究科研专项(No. WKZX2023CX210007)

* 副主任药师。研究方向: 循证药学、大数据分析、不良反应信号挖掘、药品综合评价。E-mail: 12686@qq.com

通信作者: 主任药师, 博士生导师。研究方向: 医院药学、药物分析。E-mail: j790101@163.com

structure. In terms of safety, the overall safety of cyclic adenosine monophosphate related drugs was favorable, which were within the controllable range. **CONCLUSIONS:** Cyclic adenosine monophosphate related drugs are effective in the treatment of myocardial infarction, myocarditis, and angina pectoris with higher safety, and calcium dibutyryl cyclic adenosine phosphate has certain advantages in the treatment of psoriasis.

KEYWORDS Cyclic adenosine monophosphate related drugs; Myocarditis; Myocardial infarction; Angina pectoris; Psoriasis; Systematic review

环磷腺苷类药物是一类基于环磷腺苷的药物或化合物,该类药物可以调节细胞内的环磷腺苷水平,从而影响多个生物过程和细胞功能。环磷腺苷为参与调节细胞功能的第二信使物质,其作用非常广泛,具有改善心肌缺氧、扩张冠状动脉、增强心肌收缩力、增加心排量等作用,是在人体内广泛存在的一种具有生理活性的重要物质,由腺苷三磷酸(ATP)在腺苷环化酶催化下生成,能调节细胞的多种功能活动。注射大剂量的环磷腺苷,能使心肌收缩力增强,引起血压升高,心输出量增加,并能舒张平滑肌、扩张冠状动脉血管、改善肝功能、促进神经再生、抑制皮肤外层上皮细胞分裂及转化异常细胞的功能、促进呼吸链氧化酶的活性及改善心肌缺氧等^[1-2]。针对环磷腺苷的调控作用,研究人员开发了多种环磷腺苷类药物,包括环磷腺苷注射液、环磷腺苷葡胺注射液及注射用二丁酰环磷腺苷钙,用于治疗急性冠脉综合征、心绞痛、心肌炎、心源性休克,其中注射用二丁酰环磷腺苷钙因其特殊的化学机构,可同时激活蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C (环磷腺苷仅激活蛋白激酶 A),因此还可用于手术后视网膜下出血、银屑病及辅助其他抗肿瘤药物对白血病的治疗。根据现有文献报道,环磷腺苷类药物被广泛用于急性冠脉综合征、心绞痛、心肌炎、心源性休克及心肌梗死的临床治疗,但大部分研究的样本量较小(单组<100例),且多为单中心的临床经验总结,缺乏高等级的医学证据。本研究拟采用系统评价(SR)的方法进行循证研究,进一步评估环磷腺苷类药物的临床现状研究,构建高质量的循证依据,更好地指导临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:SR/Meta分析和随机对照试验(RCT)。(2)研究对象:心肌梗死、心肌炎、心绞痛、心力衰竭及银屑病患者,严重程度等级不限。(3)干预措施:观察组治疗方案为含有环磷腺苷类药物,对照组不限定。(4)结局指标不限定。(5)排除标准:基础性实验研究;动物实验;综述、评论;同一人群资料重复研究或重复发表的文献;无法获得全文的文献;中文数据库中非中国科技论文核心期刊的文献;非中英文文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、中国知网(CNKI)、the Cochrane Library、Embase、万方数据库(Wanfang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM),中文数据库收集从建库至2024年1月中国科技论文核心期刊发表的环磷腺苷类药物治疗心肌梗死、心肌炎、心绞痛、心力衰竭及银屑病等患者的SR/Meta分析或RCT,英文数据库不进行期刊限制。对纳入的文献研究进行手工筛查。英文检索词为“cyclic adenosine monophosphate”

“adenosine cyclophosphate”“myocardial infarction”“myocarditis”“angina pectoris”“psoriasis”“heart failure”“randomized controlled trial”和“systematic review”。中文检索词为“环磷腺苷”“心肌梗死”“心绞痛”“心肌炎”“银屑病”“心力衰竭”“随机对照”和“系统评价”等。

1.3 质量评价

利用系统评价方法学质量评估工具第2版(AMSTAR 2)量表评价SR/Meta分析的质量,包括是否提供前期设计方案、数据研究是否有可重复性、检索是否全面、是否描述纳入研究的特征等^[3];利用Cochrane手册推荐的风险评估标准评价RCT的质量,包括研究方法、是否双盲、数据是否完整、随机序列方法等^[4]。评价时,2名评价者统一标准后,背对背独立评价。如有异议,通过与第3名评价者讨论解决。

1.4 数据分析

对纳入的SR/Meta分析和RCT研究进行汇总,采用描述性分析方法进行整理和总结。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略共检索到文献333篇,经过剔重、阅读文题和摘要初筛,进一步获取全文复筛,最终纳入42篇文献,其中SR/Meta分析3篇,RCT 39篇,见图1。

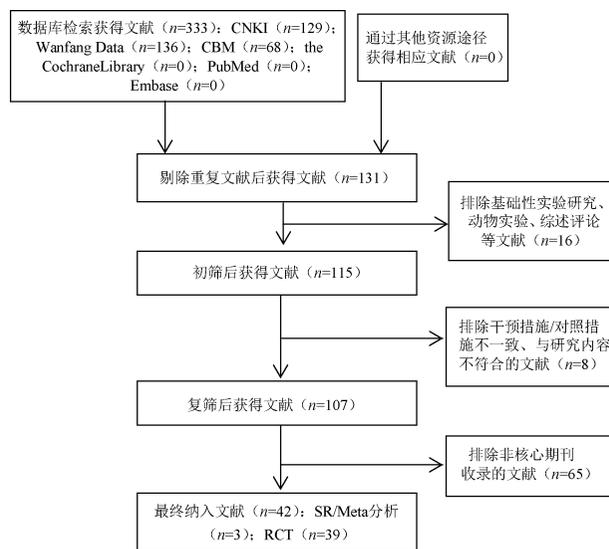


图1 文献筛选流程与结果

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价

纳入的3篇SR/Meta分析的基本特征及质量评价见表1;心绞痛相关RCT研究的基本特征见表2,质量评价见图2;心肌梗死相关RCT研究的基本特征见表3,质量评价见图3;心

表 1 纳入的 3 篇 SR/Meta 分析的基本特征及质量评价

| 文献 | 纳入研究类型 | 疾病类型 | 纳入研究数/项 | 病例数 | 药物治疗方案(观察组 vs. 对照组) | 定量分析类型 | 结局指标 | AMSTAR 2 量表质量评价 |
|------------------------------|--------|------|---------|-------|--|--------|--|-----------------|
| 唐立新等 (2015 年) ^[5] | RCT | 心力衰竭 | 24 | 2 042 | 环磷腺苷葡胺+血管紧张素转换酶抑制剂+常规治疗 vs. 血管紧张素转换酶抑制剂+常规治疗 | 直接比较 | B 型利钠肽、左心室收缩末期内径、每搏输出量、6 min 步行试验距离、左心室射血分数、心功能改善显效、心功能改善无效、心输出量、心脏指数、左心室舒张末期内径、心功能改善有效、不良反应 | 中 |
| 王书力等 (2019 年) ^[6] | RCT | 心力衰竭 | 11 | 878 | 环磷腺苷葡胺+美托洛尔/环磷腺苷葡胺+常规治疗/环磷腺苷葡胺+辛伐他汀/环磷腺苷葡胺+川芎嗪/环磷腺苷葡胺 vs. 美托洛尔/常规治疗/辛伐他汀/川芎嗪 | 直接比较 | 左心室射血分数、心功能改善有效 | 低 |
| 许婷媛等 (2011 年) ^[7] | RCT | 心力衰竭 | 17 | 1 281 | 环磷腺苷葡胺+常规治疗 vs. 常规治疗 | 直接比较 | 左心室射血分数、每搏输出量、E/A 峰值、6 min 步行试验距离、心输出量、心率、不良反应 | 中 |

注: E/A 峰值指左心室舒张早期的最大血流/二尖瓣心房收缩期最大血流。

表 2 心绞痛相关 RCT 研究的基本特征

| 文献 | 疾病名称 | 年龄/岁($\bar{x}\pm s$,范围) | | 病例数(男性/女性) | | 干预措施 | | 疗程/d | 结局指标 |
|------------------------------|---------|---------------------------|----------|------------|-----------|----------------------|-------------|------|----------|
| | | 观察组 | 对照组 | 观察组 | 对照组 | 观察组 | 对照组 | | |
| 程湛然等(2015 年) ^[8] | 心绞痛 | 74.1±8.2 | 74.5±8.1 | 45 | 33 | 环磷腺苷葡胺+丹参多酚酸盐+常规治疗 | 常规治疗 | 14 | ①②③④⑤⑥⑦⑧ |
| 夏杨等(2019 年) ^[9] | 不稳定型心绞痛 | 63.1±6.4 | 62.9±6.8 | 82(44/38) | 82(42/40) | 二丁酰环磷腺苷钙+丹参多酚酸盐+常规治疗 | 常规治疗 | 14 | ①⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬ |
| 薛丽等(2012 年) ^[10] | 不稳定型心绞痛 | 61.2±4.6 | 60.3±5.3 | 60(34/26) | 60(32/28) | 环磷腺苷葡胺+冠心宁注射液+常规治疗 | 冠心宁注射液+常规治疗 | 14 | ①⑧ |
| 黄亚辉等(2006 年) ^[11] | 心绞痛 | 59±13 | 61±11 | 48(28/20) | 44(20/24) | 二丁酰环磷腺苷钙 | 心血通注射液 | 14 | ① |
| 刘玉云等(2006 年) ^[12] | 不稳定型心绞痛 | 61~78 | 61~78 | 30 | 27 | 环磷腺苷葡胺+硝酸异山梨酯+门冬氨酸钾镁 | 常规治疗 | 10 | ⑧⑩⑪⑫⑬ |
| 张萍等(2008 年) ^[13] | 心绞痛 | 62~78 | 62~78 | 30 | 30 | 二丁酰环磷腺苷钙+硝酸异山梨酯+常规治疗 | 硝酸异山梨酯+常规治疗 | 10 | ⑧⑩⑪⑫⑬ |
| 马秋恩(2017 年) ^[14] | 心绞痛 | 69.3±3.2 | 68.8±3.5 | 52(28/24) | 52(25/27) | 环磷腺苷葡胺+单硝酸异山梨酯 | 单硝酸异山梨酯 | 30 | ① |

注: ①临床有效率; ②全血黏度; ③血浆黏度; ④红细胞聚集指数; ⑤D-二聚体; ⑥脑钠肽前体; ⑦血清超敏 C 反应蛋白; ⑧不良反应; ⑨血浆蛋白 A; ⑩内皮素 1; ⑪同型半胱氨酸; ⑫炎症因子; ⑬可溶性细胞间黏附分子 1; ⑭心绞痛发作间期; ⑮心率; ⑯心电图 ST 段下移; ⑰病死率。

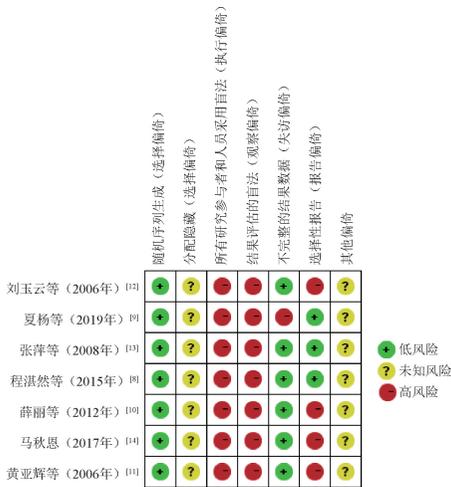


图 2 心绞痛相关 RCT 研究的方法学质量评价风险偏倚图

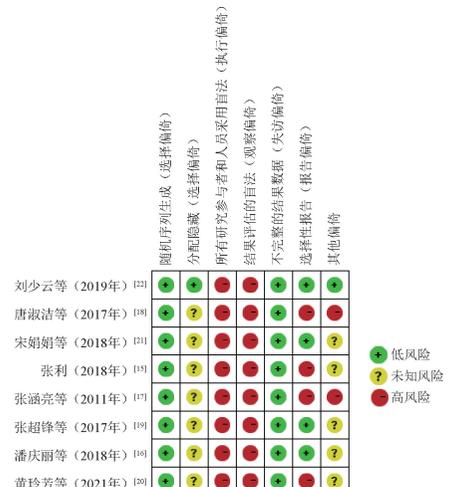


图 3 心肌梗死相关 RCT 研究的方法学质量评价风险偏倚图

2.3 有效性结果分析

2.3.1 心力衰竭: (1) 心功能。共纳入 3 项 SR/Meta 分析^[5-7],所有研究结果显示,观察组方案(环磷腺苷葡胺/环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)与对照组方案在改善心率、提高每搏输出量方面的差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的其余各项心功能指标相比对照组均有明显改善。(2) 心肌损伤标志物。共纳入 1 项 SR/Meta 分析^[5],研究结果显示,与对照组比较,观察组方案可以有效降低 B 型利钠肽水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.2 心绞痛: (1) 临床有效率。共纳入 5 项 RCT 研究^[8-11,14],所有研究结果均显示,观察组患者(环磷腺苷类药物

物+其他阳性药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)的临床有效率均高于对照组(常规治疗/其他阳性药物)。(2) 心功能。共纳入 2 项 RCT 研究^[12-13],研究结果显示,观察组患者(环磷腺苷类药物+其他阳性药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)与对照组患者(常规治疗/其他阳性药物)心电图 ST 段下移程度的差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者其余各项心功能指标相比对照组均有明显改善。(3) 血液流变学指标。共纳入 1 项 RCT 研究^[8],研究结果显示,观察组方案(环磷腺苷葡胺+其他阳性药物+常规治疗)相比对照组方案(常规治疗)可以有效改善血液流变学指标。(4) 血清学指标。共纳入 2 项 RCT 研究^[8-9],所有研究结果

表3 心肌梗死相关 RCT 研究的基本特征

| 文献 | 疾病名称 | 年龄/岁($\bar{x}\pm s$,范围) | | 病例数(男性/女性) | | 干预措施 | | 疗程/d | 结局指标 |
|-----------------------------|--------------|---------------------------|------------|------------|-----------|--------------------|-------------|------|-----------------------|
| | | 观察组 | 对照组 | 观察组 | 对照组 | 观察组 | 对照组 | | |
| 张利(2018年) ^[15] | 心肌梗死 | 54.02±2.31 | 53.97±2.40 | 45(26/19) | 45(23/22) | 环磷腺苷葡胺+参芍胶囊+常规治疗 | 环磷腺苷葡胺+常规治疗 | 14 | ①②④⑦⑩⑫⑮ |
| 潘庆丽等(2018年) ^[16] | 急性ST段抬高型心肌梗死 | 62.05±8.61 | 61.62±8.43 | 66(27/39) | 66(29/37) | 二丁酰环磷腺苷钙+尼可地尔 | 尼可地尔 | 14 | ①②④⑦⑩⑫⑮⑯ |
| 张涵亮等(2011年) ^[17] | 急性心肌梗死伴心力衰竭 | 40~78 | 38~70 | 87(52/35) | 63(50/13) | 环磷腺苷葡胺+舒血宁注射液+常规治疗 | 丹参注射液+常规治疗 | 14 | ① |
| 唐淑洁等(2017年) ^[18] | 急性心肌梗死 | 48.26±7.51 | 50.14±8.02 | 40(18/22) | 40(20/20) | 环磷腺苷葡胺+常规治疗 | 常规治疗 | 7 | ②③④ |
| 张超峰等(2017年) ^[19] | 急性心肌梗死 | 62.00±10.40 | 63.40±9.70 | 45(30/15) | 45(28/17) | 环磷腺苷葡胺+溶栓治疗+常规治疗 | 溶栓治疗+常规治疗 | — | ②③⑥⑩⑫⑮⑯ |
| 黄玲芳等(2021年) ^[20] | 急性心肌梗死 | 59.42±3.67 | 59.83±3.55 | 67(37/30) | 67(35/32) | 环磷腺苷葡胺+磷酸肌酸钠 | 环磷腺苷葡胺 | 30 | ①⑦⑧⑨⑩⑫⑬⑭⑮ |
| 宋娟娟等(2018年) ^[21] | 急性心肌梗死 | 53.53±1.28 | 53.32±1.22 | 37(20/17) | 37(22/15) | 环磷腺苷葡胺+乌司他丁+常规治疗 | 环磷腺苷葡胺+常规治疗 | 14 | ①②③④⑦⑩⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲ |
| 刘少云等(2019年) ^[22] | 急性心肌梗死 | 56.01±1.22 | 55.63±1.29 | 51(30/21) | 51(29/22) | 环磷腺苷葡胺+瑞舒伐他汀钙+常规治疗 | 环磷腺苷葡胺+常规治疗 | 28 | ①③⑤⑦⑧⑨⑩⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕ |

注:①临床有效率;②脑钠肽前体;③血清超敏C反应蛋白;④不良反应;⑤同型半胱氨酸;⑥可溶性细胞间黏附分子1;⑦左心室射血分数;⑧左心室舒张末期容积;⑨左心室收缩末期容积;⑩左前降支的收缩期峰流速;⑪左前降支的舒张期峰流速;⑫时间速度积分;⑬中性内肽素;⑭脑啡肽酶;⑮主要不良心血管事件;⑯每搏输出量;⑰心排量;⑱心绞痛发作次数;⑲心绞痛持续时间;⑳心肌肌钙蛋白I;㉑肌酸激酶;㉒去甲肾上腺素;㉓肾素活性;㉔β内啡肽;㉕血管紧张素II;㉖肌酸激酶同工酶;㉗肿瘤坏死因子α;㉘左心室舒张末期径;㉙左心室收缩末期径;㉚心肌梗死面积;㉛心脏指数;㉜血管内皮生长因子B;㉝生长分化因子15;㉞肌红蛋白;㉟氨基末端脑利钠肽前体;㊱髓过氧化物酶;㊲心电图ST段下移;㊳心型脂肪酸结合蛋白;“—”表示未提及。

表4 心肌炎相关 RCT 研究的基本特征

| 文献 | 疾病名称 | 年龄($\bar{x}\pm s$,范围) | | 病例数(男性/女性) | | 干预措施 | | 疗程/d | 结局指标 |
|-----------------------------|------------|-------------------------|----------------|------------|--------------------|---------------------|-----------------------------|------|--------------------|
| | | 观察组 | 对照组 | 观察组 | 对照组 | 观察组 | 对照组 | | |
| 常秀等(2016年) ^[23] | 小儿病毒性心肌炎 | (7.2±2.3)岁 | (7.5±2.6)岁 | 48(27/21) | 48(26/22) | 环磷腺苷+常规治疗 | 常规治疗 | 14 | ①②③④⑤⑥⑦ |
| 陈静等(2011年) ^[24] | 手足口病合并心肌炎 | 2个月至5岁6个月 | 2个月至5岁6个月 | 37(21/16) | 41(24/17) | 环磷腺苷葡胺+常规治疗 | 常规治疗 | 28 | ⑥⑧⑨⑩⑪⑫⑬ |
| 陈志娟(2009年) ^[25] | 急性心肌炎 | (33±9)岁 | (32±9)岁 | 90(46/44) | 86(44/42) | 环磷腺苷葡胺+黄芪注射液+常规治疗 | 常规治疗 | 28 | ⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬ |
| 高敏等(2022年) ^[26] | 病毒性心肌炎 | (36.52±7.60)岁 | (38.12±8.21)岁 | 53(28/25) | 53(31/22) | 环磷腺苷葡胺+乌司他丁+常规治疗 | 环磷腺苷葡胺+常规治疗 | 14 | ③⑥⑧⑩⑪⑫⑬⑭ |
| 龚一珍等(2017年) ^[27] | 病毒性心肌炎 | 7~12岁 | 6~12岁 | 44(25/19) | 44(24/20) | 环磷腺苷+维生素C+常规治疗 | 常规治疗 | 14 | ②③⑥⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱ |
| 胡素元(2015年) ^[28] | 小儿病毒性心肌炎 | 1~12岁 | 1~11岁 | 65(34/31) | 65(33/32) | 环磷腺苷+维生素C+常规治疗 | 常规治疗 | 14 | ③⑥⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰ |
| 康锐等(2022年) ^[29] | 病毒性心肌炎 | 25~58岁 | 25~55岁 | 90(52/38) | 90(48/42) | 环磷腺苷+左卡尼汀+常规治疗 | 环磷腺苷+常规治疗 | 14 | ②③⑤⑥⑦⑨⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲ |
| 李光超等(2017年) ^[30] | 小儿病毒性心肌炎 | 3~10岁 | 3~10岁 | 30 | 对照组1:31 对照组2:31 | 环磷腺苷+维生素C+常规治疗 | 对照组1:维生素C+常规治疗 对照组2:常规治疗 | 14 | ①⑧⑨⑲⑳㉑ |
| 廖均(2016年) ^[31] | 病毒性心肌炎 | (7.28±0.82)岁 | (7.41±0.86)岁 | 55(33/22) | 55(32/23) | 环磷腺苷+维生素C+常规治疗 | 常规治疗 | 14 | ②③④⑤⑥⑨⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓ |
| 路凌云等(2019年) ^[32] | 小儿急性病毒性心肌炎 | (7.69±2.14)岁 | (7.53±2.26)岁 | 43(24/19) | 43(22/21) | 环磷腺苷+参芪活血汤+常规治疗 | 环磷腺苷+常规治疗 | 14 | ⑦⑧⑩⑫⑬⑭ |
| 马欣(2008年) ^[33] | 病毒性心肌炎 | (27.52±9.85)岁 | (31.23±10.33)岁 | 35(20/15) | 30(16/14) | 环磷腺苷+常规治疗 | 常规治疗 | 14 | ⑦⑧⑨⑲ |
| 潘治涛(2016年) ^[34] | 小儿病毒性心肌炎 | (5.1±1.3)岁 | (4.7±1.0)岁 | 59(35/24) | 59(33/26) | 环磷腺苷+维生素C+常规治疗 | 常规治疗 | 14 | ③⑥⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱ |
| 孙婧等(2019年) ^[35] | 病毒性心肌炎 | (34.16±6.24)岁 | (33.67±6.18)岁 | 57(27/30) | 57(25/32) | 环磷腺苷葡胺+芪冬颐心口服液+常规治疗 | 环磷腺苷葡胺+常规治疗 | 14 | ①②③⑤⑥⑯ |
| 韦利元等(2012年) ^[36] | 病毒性心肌炎 | — | — | 76 | 76 | 环磷腺苷葡胺+常规治疗 | 常规治疗 | 30 | ③⑥⑦⑧⑨⑲ |
| 谢淑芸等(2019年) ^[37] | 病毒性心肌炎 | (32.07±6.35)岁 | (32.26±6.42)岁 | 66(35/31) | 66(37/29) | 环磷腺苷+左卡尼汀+常规治疗 | 左卡尼汀+常规治疗 | 14 | ⑥⑧⑨⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕ |
| 杨顺显(2008年) ^[38] | 急性病毒性心肌炎 | 15~49岁 | 14~47岁 | 35(18/17) | 34(17/17) | 环磷腺苷葡胺+黄芪注射液+常规治疗 | 常规治疗 | 28 | ②⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑫⑬⑭⑮⑯ |
| 张青堂等(2006年) ^[39] | 病毒性心肌炎 | — | — | 75(45/30) | 50(35/15) | 二丁酰环磷腺苷钙+常规治疗 | 常规治疗 | 28 | ⑥⑧⑨⑲ |
| 郑芳(2013年) ^[40] | 病毒性心肌炎 | (17.56±4.31)岁 | (18.37±4.56)岁 | 32(21/11) | 32(17/15) | 二丁酰环磷腺苷钙+常规治疗 | 利巴韦林+常规治疗 | 7 | ⑧⑨⑲ |
| 郑俊晨等(2016年) ^[41] | 病毒性心肌炎 | (31.35±2.62)岁 | (31.42±2.65)岁 | 38(20/18) | 38(19/19) | 环磷腺苷葡胺+心欣舒胶囊+常规治疗 | 环磷腺苷葡胺+常规治疗 | 30 | ②③⑤⑥⑧⑨⑬⑭⑮⑯⑰⑱ |
| 郑沛忠(2014年) ^[42] | 小儿病毒性心肌炎 | (8.42±2.32)岁 | (8.37±2.21)岁 | 46(25/21) | 46(22/24) | 环磷腺苷+维生素C+常规治疗 | 常规治疗 | 14 | ②③④⑤⑥⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱ |

注:①免疫功能指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤细胞);②心肌酶指标(乳酸脱氢酶);③肌酸激酶;④羟丁酸脱氢酶;⑤天冬氨酸转氨酶;⑥肌酸激酶同工酶;⑦心功能指标(心脏指数、心室短轴缩短率、射血分数);⑧临床表现(心悸、乏力、胸闷、胸痛);⑨心电图;⑩胸部X线检查;⑪心肌肌钙蛋白I;⑫凋亡分子(可溶性细胞凋亡因子、可溶性凋亡相关因子配体);⑬超氧化物歧化酶;⑭谷胱甘肽过氧化物酶;⑮过氧化氢酶;⑯血红素加氧酶;⑰内皮素-1;⑱血管紧张素II;⑲I型前胶原羧基端原肽;⑳I型前胶原N端前肽;㉑肿瘤坏死因子α;㉒白细胞介素6;㉓白细胞介素8;㉔白细胞介素4;㉕白细胞介素10;㉖γ干扰素;㉗心肌肌钙蛋白T;㉘血浆N末端脑钠肽前体;㉙白细胞介素23;㉚巨噬细胞移动抑制因子;㉛白细胞介素1β;㉜单核细胞趋化因子;㉝信号通路分子(两面神激酶2、信号转导及转录激活因子1、Rho蛋白、Rho激酶的mRNA)表达含量;㉞C反应蛋白;㉟血、尿、大便常规和肝肾功能;㊱血浆心钠素;㊲临床有效率;㊳不良反应;“—”表示未提及。

表 5 银屑病相关 RCT 研究的基本特征

| 文献 | 疾病名称 | 年龄/岁 (x±s, 范围) | | 病例数(男性/女性) | | 干预措施 | | 疗程/ d | 结局指标 |
|-----------------------------|-----------|----------------|--|------------|------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|----------|--------|
| | | 观察组 | 对照组 | 观察组 | 对照组 | 观察组 | 对照组 | | |
| 李迎(2007年) ^[43] | 银屑病 | 14~65 | 14~65 | 36(20/16) | 34(22/12) | 环磷腺苷 | 复方甘草酸苷 | 28 | ① |
| 徐劲等(2016年) ^[44] | 银屑病 | 42.90±3.2 | 对照组 1:42.80±3.1 对照组 2:43.20±3.0 | 60(37/23) | 对照组 1:50(32/18) 对照组 2:50(31/19) | 二丁酰环磷腺苷钙+复方甘草酸苷注射液 | 对照组 1:二丁酰环磷腺苷钙 对照组 2:复方甘草酸苷注射液 | 14 | ①③④ |
| 杨月等(2021年) ^[45] | 银屑病 | 39.48±12.14 | 对照组 1:43.89±15.02 对照组 2:47.33±12.90 | 27(18/9) | 对照组 1:27(18/9) 对照组 2:30(18/12) | 注射用二丁酰环磷腺苷钙+维生素 C 注射液 | 对照组 1:二丁酰环磷腺苷钙 对照组 2:维生素 C 注射液 | 37 | ①②③⑤⑥⑦ |
| 阴亚坤等(2020年) ^[46] | 中重度斑块状银屑病 | 19~57 | 18~59 | 43(23/20) | 41(24/17) | 二丁酰环磷腺苷钙+阿维 A 胶囊+卤米松软膏 | 阿维 A 胶囊+卤米松软膏 | 14 | ①②③ |

注:①银屑病皮损面积严重指数;②皮肤病生活质量指数;③不良反应发生率;④显效率;⑤医师整体评价法评分;⑥患者整体评价法评分;⑦瘙痒程度。



图 4 心肌炎相关 RCT 研究的方法学质量评价风险偏倚图

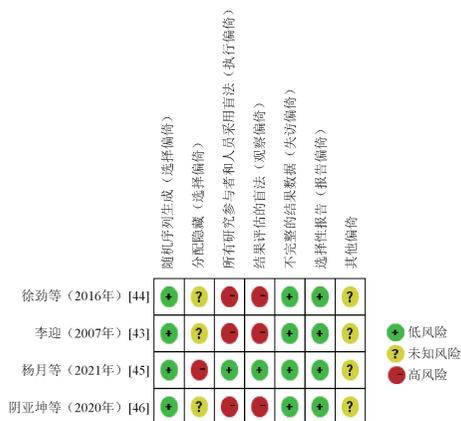


图 5 银屑病相关 RCT 研究的方法学质量评价风险偏倚图

均显示,观察组患者(环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)的各项血清学指标相对对照组(常规治疗)均有明显改善。(5)病死率。共纳入 2 项 RCT 研究^[12-13],研究结果显示,观察组患者(环磷腺苷类药物+其他阳性药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)的病死率相对对照组(其他阳性药物+常规治疗/常规治疗)有明显降低。

2.3.3 心肌梗死:(1)临床有效率。共纳入 6 项 RCT 研究^[15-17,20-22],所有研究结果均显示,观察组患者(环磷腺苷类药物+其他阳性药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)的临床有效率均高于对照组(环磷腺苷类药物/环磷腺苷类药物+常规治疗)。(2)心功能。共纳入 6 项 RCT 研究^[15-16,19-22],所有研究结果均显示,观察组患者(环磷腺苷类药物+其他阳性药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)的心功能指标均优于对照组(环磷腺苷类药物/环磷腺苷类药物+常规治疗);观察组患者治疗后的的心功能指标均明显优于治疗前。(3)血液流变学指标。共纳入 2 项 RCT 研究^[20,22],所有研究结果均显示,观察组患者(环磷腺苷类药物+其他阳性药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)的血液流变学指标均优于对照组(环磷腺苷类药物/环磷腺苷类药物+常规治疗);观察组患者治疗后的血液流变学指标均明显优于治疗前。(4)血清学指标。共纳入 7 项 RCT 研究^[15-16,18-22],所有研究结果均显示,观察组患者(环磷腺苷类药物+其他阳性药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)的血清学指标均优于对照组(环磷腺苷类药物/环磷腺苷类药物+常规治疗);观察组患者治疗后的血清学指标均明显优于治疗前。(5)心肌损伤标志物。共纳入 3 项 RCT 研究^[15,21-22],所有研究结果均显示,观察组方案(环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)可有效降低心肌损伤标志物水平,观察组患者治疗后的的心肌损伤标志物水平明显优于治疗前。(6)神经内分泌激素。共纳入 1 项 RCT 研究^[21],研究结果显示,观察组方案(环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)可有效改善神经内分泌激素水平,观察组患者治疗后的神经内分泌激素水平明显优于治疗前。

2.3.4 心肌炎:(1)临床有效率。共纳入 15 项 RCT 研究^[24-26,28-30,33-34,36-42],所有研究结果均显示,观察组患者(环磷腺苷类药物+其他阳性药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)的临床有效率均高于对照组(环磷腺苷类药物/环磷腺苷类药物+常规治疗)。(2)心功能。共纳入 7 项 RCT 研究^[23,25,29,32-33,36,38],所有研究结果均显示,观察组患者(环磷腺苷类药物+其他阳性药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)的心功能均优于对照组(环磷腺苷类药物/环磷腺苷类药物+常规治疗);观察组患者治疗后的的心功能均明显优于治疗前。(3)临床症状。共纳入 13 项 RCT 研究^[24-26,30,32-33,36-42],所有研究结果均显示,观察组患者(环磷腺苷类药物+其他阳性药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常

规治疗)的临床症状均轻于对照组(环磷腺苷类药物/环磷腺苷类药物+常规治疗);观察组患者治疗后的临床症状均较治疗前明显改善。(4)血清学指标。共纳入13项RCT研究^[23,27-31,33-35,37-38,41-42],所有研究结果均显示,观察组方案(环磷腺苷类药物+其他阳性药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)相比对照组方案(环磷腺苷类药物/环磷腺苷类药物+常规治疗)可有效改善心肌炎的各项血清学指标;观察组患者治疗后的血清学指标均明显优于治疗前。(5)心肌损伤标志物。共纳入13项RCT研究^[23-29,31-32,34,39,41-42],所有研究结果均显示,观察组方案(环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)均可有效改善心肌损伤标志物水平;观察组患者治疗后的血清学指标均明显优于治疗前。(6)神经内分泌激素。共纳入1项RCT研究^[27],研究结果显示,观察组方案(环磷腺苷+其他阳性药物+常规治疗)相比对照组方案(常规治疗)可有效改善神经内分泌激素水平;观察组患者治疗后的神经内分泌激素水平明显优于治疗前。

2.3.5 银屑病:(1)皮损面积严重指数。共纳入4项RCT研究^[43-46],所有研究结果均显示,观察组患者(环磷腺苷类药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物)的皮损面积严重指数均低于对照组(环磷腺苷类药物/其他阳性药物);观察组患者治疗后的皮损面积严重指数均明显低于治疗前。其中环磷腺苷类药物(环磷腺苷/二丁酰环磷腺苷)与复方甘草酸苷的对比研究中发现,两者在短期(≤ 2 周)降低皮损面积严重指数方面的差异无统计学意义($P>0.05$);当疗程 ≥ 4 周时,环磷腺苷类药物降低皮损面积严重指数的效果明显优于复方甘草酸苷,差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)皮肤病生活质量指数。共纳入2项RCT研究^[45-46],所有研究结果均显示,观察组患者(二丁酰环磷腺苷+其他阳性药物)的皮肤病生活质量指数均低于对照组(二丁酰环磷腺苷/其他阳性药物);观察组患者治疗后的皮肤病生活质量指数均明显低于治疗前。(3)显效率。共纳入1项RCT研究^[45],研究结果显示,观察组患者(二丁酰环磷腺苷+其他阳性药物)的显效率明显高于对照组(二丁酰环磷腺苷/其他阳性药物)。(4)医师整体评价法评分。共纳入1项RCT研究^[45],研究结果显示,观察组(二丁酰环磷腺苷+其他阳性药物)的医师整体评价法评分明显高于对照组(二丁酰环磷腺苷/其他阳性药物);观察组治疗后的医师整体评价法评分明显高于治疗前。(5)患者整体评价法评分。共纳入1项RCT研究^[45],研究结果显示,观察组(二丁酰环磷腺苷+其他阳性药物)的患者整体评价法评分明显高于对照组(二丁酰环磷腺苷/其他阳性药物);观察组治疗后的患者整体评价法评分明显高于治疗前。

2.4 安全性结果分析

共纳入2项SR/Meta分析^[5,7]及17项RCT研究^[8-10,12,15-16,18,21,24-26,29,37,42,44-46],所有研究结果均显示,观察组患者(环磷腺苷类药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物/环磷腺苷类药物+其他阳性药物+常规治疗)与对照组患者(其他阳性药物/其他阳性药物+常规治疗/常规治疗)不良反应发生情况的差异无统计学意义($P>0.05$);环磷腺苷类药物常见的不

良反应为发热、皮疹、胃肠道反应,大剂量使用时会出现腹痛、肌肉痛、睾丸痛及四肢无力等症状。环磷腺苷类药物的整体安全性良好可控。

3 讨论

环磷腺苷类药物属于非洋地黄类强心药,主要用于治疗心力衰竭、心肌炎、冠心病、心绞痛,具有正性肌力的作用,能够增强心肌的收缩力,从而改善心肌的泵血功能。同时,该类物质又有扩张血管的作用,可以降低心肌耗氧量,起到保护心肌的作用,可改善心肌缺血、缺氧的症状。其中注射用二丁酰环磷腺苷钙因其特殊的化学结构,还可用于手术后视网膜下出血、银屑病及辅助其他抗肿瘤药物对白血病的治疗。

本研究共纳入3项SR/Meta分析和39项RCT研究,包含8275例患者,涉及环磷腺苷、环磷腺苷葡胺及二丁酰环磷腺苷钙3种环磷腺苷类药物,涉及心力衰竭、心肌梗死、心肌炎、心绞痛及银屑病5种疾病类型。本研究结果显示,3种环磷腺苷类药物对于心肌梗死、心肌炎、心绞痛均有良好的治疗效果,其中二丁酰环磷腺苷钙因其特殊的化学结构,对银屑病的治疗具有一定优势;安全性方面,环磷腺苷类药物整体安全性良好,均在可控范围。

基于当前循证证据,环磷腺苷、环磷腺苷葡胺及二丁酰环磷腺苷钙3种环磷腺苷类药物在治疗心肌梗死、心肌炎、心绞痛方面均有良好的效果,安全性良好,其中二丁酰环磷腺苷钙对银屑病的治疗具有一定优势。虽然本研究纳入的文献均选自中国科技论文核心期刊,在一定程度上保证了文献质量,但仍有部分文献质量较低、样本量较小,可能存在一定的发表偏倚,因此,希望今后有更多高质量的RCT研究进一步验证上述结论。

参考文献

- [1] PUERTAS-UMBERT L, ALONSO J, HOVE-MADSEN L, et al. PDE4 phosphodiesterases in cardiovascular diseases: key pathophysiological players and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 17017.
- [2] BAILLIE GS, CHRISTIAN F, ZARROS A. Editorial: frontiers in the pharmacological manipulation of intracellular cAMP levels[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 4.
- [3] 葛龙, 潘蓓, 潘佳雪, 等. 解读 AMSTAR-2——基于随机和(或)非随机对照试验系统评价的质量评价工具[J]. *中国药物评价*, 2017, 34(5): 334-338.
- [4] CUMPSTON M, LI T J, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10: ED000142.
- [5] 唐立新, 唐伟. 环磷腺苷葡胺联合血管紧张素转换酶抑制剂治疗慢性心力衰竭的系统评价[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(2): 176-183.
- [6] 王书力, 冯文涛, 汪茜. 环磷腺苷葡胺治疗冠心病心力衰竭的系统评价[J]. *中国药业*, 2019, 28(17): 40-43.
- [7] 许婷媛, 吕柏宁, 彭华生, 等. 环磷腺苷葡胺治疗慢性心力衰竭的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(12): 1395-1401.

- [8] 程湛然,陈晓虎.丹参多酚酸盐合用环磷腺苷葡胺对冠心病PCI术后血液流变,hs-CRP及NT-proBNP的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(17):152-155.
- [9] 夏杨,李强,张惠军.丹参多酚酸盐注射液联合二丁酰环磷腺苷钙治疗不稳定性心绞痛临床疗效[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(3):254-257.
- [10] 薛丽,秦丽娟,白守民.冠心宁联合环磷腺苷葡胺治疗不稳定性心绞痛60例临床分析[J].解放军医药杂志,2012,24(3):39-41.
- [11] 黄亚辉,公兰兰,王环宇.双丁酰环磷腺苷钙治疗冠心病的疗效[J].心血管康复医学杂志,2006,15(3):273-274.
- [12] 刘玉云,徐冬梅,聂玮.硝酸异山梨酯注射液配伍应用效果及安全性研究[J].现代护理,2006,12(20):1874-1875.
- [13] 张萍,徐冬梅.硝酸异山梨酯注射液治疗心绞痛安全性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(9):1096.
- [14] 马秋恩.单硝酸异山梨酯联合注射用环磷腺苷葡胺对老年心绞痛患者临床疗效及APN、MDA水平的影响[J].中国心血管病研究,2017,15(2):174-177.
- [15] 张利.参芍胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗心肌梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(9):2258-2261.
- [16] 潘庆丽,高娟,王立旗.二丁酰环磷腺苷钙联合尼可地尔治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(7):1579-1582.
- [17] 张涵亮,张京平.环磷腺苷葡胺联合舒血宁治疗急性心肌梗死伴有心力衰竭的疗效观察[J].吉林大学学报(医学版),2011,37(4):602.
- [18] 唐淑洁,钱九光,赵旭伟,等.环磷腺苷葡胺治疗急性心肌梗死的临床观察[J].中国药房,2017,28(23):3274-3276.
- [19] 张超锋,耿蓬勃,李粉侠.环磷腺苷葡胺注射液对急性心肌梗死患者血清hs-CRP、NT-proBNP的影响[J].中国心血管病研究,2017,15(10):942-945.
- [20] 黄玲芳,周松,刘黎洁,等.环磷腺苷葡胺结合磷酸肌酸钠治疗急性心肌梗死伴心力衰竭患者的效果及对CPP、sNEP表达的影响[J].河北医科大学学报,2021,24(12):1382-1386.
- [21] 宋娟娟,吕信鹏,王旭,等.乌司他丁联合环磷腺苷葡胺治疗急性心肌梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(1):64-68.
- [22] 刘少云,崔松,于娜,等.瑞舒伐他汀联合环磷腺苷葡胺治疗急性心肌梗死对血清VEGF-B和GDF-15水平的影响[J].疑难病杂志,2019,18(12):1195-1199.
- [23] 常秀,酒兰慧.环磷腺苷联合维生素C治疗小儿病毒性心肌炎及对患者细胞免疫功能的影响[J].海南医学院学报,2016,22(11):1112-1114,1118.
- [24] 陈静,王智惠,张丽,等.环磷腺苷葡胺联合辅酶Q10治疗手足口病合并心肌炎的疗效观察[J].海南医学院学报,2011,17(10):1409-1411.
- [25] 陈志娟.黄芪注射液联合环磷腺苷葡胺注射液治疗急性心肌炎90例疗效观察[J].广西医学,2009,31(8):1126-1127.
- [26] 高敏,肖明,周国.乌司他丁联合环磷腺苷葡胺治疗病毒性心肌炎的临床疗效及对相关凋亡因子的影响[J].医学临床研究,2022,39(2):281-283.
- [27] 龚一珍,李少春.环磷腺苷、维生素C联合抗病毒治疗对病毒性心肌炎患儿心肌损伤的保护作用[J].海南医学院学报,2017,23(11):1556-1558,1562.
- [28] 胡素元.维生素C联合环磷腺苷在小儿病毒性心肌炎中的应用[J].蚌埠医学院学报,2015,40(7):917-919.
- [29] 康锐,王蒙,胡伟,等.环磷腺苷联合左卡尼汀治疗病毒性心肌炎的临床疗效评价[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(4):458-460.
- [30] 李光超,金瑄.环磷腺苷联合维生素C治疗小儿病毒性心肌炎的作用机制[J].西南国防医药,2017,27(6):606-609.
- [31] 廖均.环磷腺苷联合维生素C治疗对病毒性心肌炎患儿心电图及血清指标的影响[J].海南医学院学报,2016,22(6):592-595.
- [32] 路凌云,杨华,杨玉军.参芪活血汤联合环磷腺苷治疗小儿急性病毒性心肌炎的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(16):2462-2465.
- [33] 马欣.环磷腺苷治疗病毒性心肌炎疗效观察[J].中国误诊学杂志,2008,8(33):8119-8120.
- [34] 潘治涛.维生素C联合环磷腺苷在小儿病毒性心肌炎中的应用价值[J].医药论坛杂志,2016,37(8):55-56,59.
- [35] 孙婧,党亚南,张霄娜.芪冬颐心口服液联合环磷腺苷葡胺对病毒性心肌炎患者心肌酶谱、细胞免疫功能及血浆心钠素水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(26):2925-2928.
- [36] 韦利元,黄东芬.环磷腺苷葡胺治疗病毒性心肌炎的临床疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(7):1208-1209.
- [37] 谢淑芸,蒋靖波.左卡尼汀联合环磷腺苷对病毒性心肌炎患者的疗效及对IFN- γ 和IL-4水平的影响[J].心血管康复医学杂志,2019,28(4):478-481.
- [38] 杨顺昱.黄芪注射液合用环磷腺苷葡胺治疗急性病毒性心肌炎的疗效观察[J].广西医学,2008,30(5):649-651.
- [39] 张青堂,李安民,李娜.二丁酰环磷腺苷钙治疗病毒性心肌炎的疗效观察[J].中原医刊,2006,33(8):80-81.
- [40] 郑芳.二丁酰环磷腺苷钙治疗病毒性心肌炎的疗效分析[J].中国卫生产业,2013,10(22):75-76.
- [41] 郑俊晨,李林娟,高波,等.心欣舒胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗病毒性心肌炎的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(9):1365-1368.
- [42] 郑沛忠.环磷腺苷联合维生素C治疗小儿病毒性心肌炎的疗效及对肌钙蛋白I和心肌酶指标的影响[J].中国妇幼保健,2014,29(18):2905-2907.
- [43] 李迎.环磷腺苷治疗寻常性银屑病临床疗效观察[J].临床皮肤科杂志,2007,36(8):533-534.
- [44] 徐劲,乔丽,刘玮.复方甘草酸苷联合二丁酰环磷腺苷钙治疗寻常型银屑病疗效及安全性评价[J].中国药业,2016,25(16):51-53,54.
- [45] 杨月,张振宇.二丁酰环磷腺苷钙联合维生素C治疗重度寻常型银屑病疗效分析及安全性评价[J].东南国防医药,2021,23(6):604-609.
- [46] 阴亚坤,赵滨,李冬芹,等.二丁酰环磷腺苷钙联合阿维A治疗中重度斑块状银屑病的临床疗效观察[J].中国中西医结合皮肤病学杂志,2020,19(3):266-268.

(收稿日期:2024-03-11 修回日期:2024-07-04)