

# 来那度胺——多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征的治疗新药<sup>Δ</sup>

胡坤<sup>1,2\*</sup>, 周辛波<sup>1</sup>, 郑志兵<sup>1#</sup>, 李松<sup>1</sup>(1.军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850; 2.沈阳药科大学, 沈阳 110016)

中图分类号 R973;R979.1;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)06-0546-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.26

**摘要** 目的:综述来那度胺的合成、药理学、临床应用进展、不良反应等。方法:结合国内、外相关文献进行分析和评价。结果与结论:来那度胺通过多种机制发挥作用,对多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征有很好的疗效,也为其他血液淋巴系统疾病以及实体肿瘤的治疗带来了新的希望,与其他药物的联合应用已成为研究的热点。

**关键词** 来那度胺;合成;药理;药动学;临床应用;不良反应

来那度胺(Lenalidomide, CC-5013, 商品名: Revlimid), 是美国细胞基因(Celgene)公司研发的第2代免疫调节药物(IMiD), 是沙利度胺的一个重要衍生物, 化学名为3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异氮杂茛-2-基)哌啶-2,6-二酮, 结构式如图1所示, 化学式为C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 相对分子质量为259.26。来那度胺邻苯二酰环上C4位的氨基使得其化学性质比沙利度胺更加稳定, 具有更强的血管生成抑制作用和免疫调节作用; 而且相对于沙利度胺, 其临床应用更安全, 不良反应更小, 几乎无神经毒性和致畸性, 对多种血液病和实体恶性肿瘤都有作用<sup>[1]</sup>。美国FDA于2005年12月批准其用于骨髓异常综合征(Myelodysplastic syndrome, MDS)的治疗, 2006年6月29日批准其应用于多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)。

## 1 来那度胺的合成

来那度胺的合成主要有以下2种方法: 合成方法(1)(见图2)为Muller GW等<sup>[2]</sup>在较早时期报道的来那度胺制备方法, 即以市售的*N*-苄氧羰基-L-谷氨酰胺(I)为起始原料, 在1,1'-羰基二咪唑(CDI)存在下在四氢呋喃(THF)中回流反应, 发生

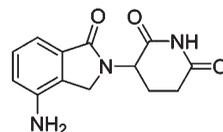


图1 来那度胺的结构式

分子内环合得到中间体(II), 中间体(II)经钯碳(Pd/C)催化氢化(50~60 psi)脱保护得中间体(III); 2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(IV)在*N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS)的作用下溴化得2-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(V), V与III在三乙胺作用下缩合得到中间体(VI), 最后经Pd/C催化氢化还原硝基得来那度胺。该方法成本较高, 收率仅18%左右。

Muller GW等<sup>[2]</sup>随后公开了来那度胺的合成方法(2)(见图3): *N*-苄氧羰基-L-谷氨酰胺(I)在乙酰氯(CH<sub>3</sub>COCl)和三甲基氯硅烷(TMSCl)的作用下经甲醇酯化得(II), II经Pd/C催化脱保护得III, III和V缩合得关键中间体VI, 再经过Pd/C催化氢化得*N*-(4-氨基-1,3-二氢-1-氧代-2*N*-异叫咪-2-基)-L-谷氨酰胺甲酯(VII), VII在碳酸钾(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)作用下经分子内缩合得来

性、变态反应等; 要学会区分是由药物引起的ADR, 还是因患者病情进展引起的病理症状。(3)要加强与患者及医护人员的沟通。药师与患者之间的沟通很重要, 通过这种方式, 药师可以了解患者的用药情况和真实感受, 发现可能被忽视的ADR; 通过沟通药师还能让患者正确认识ADR, 打消患者对用药的疑虑。临床药师深入临床, 向医护人员宣传不良反应知识, 使之了解ADR, 并相互配合做好ADR的监测工作, 促进合理用药, 使广大患者受益。临床药师更要不断更新药学知识, 更好地为临床及广大患者提供优质的药学服务。

ADR监测是一项综合性的科学, 需要医学、药学、信息等相关专业知识的储备。ADR的监测和上报是维护公众用药安全的重要组成部分, 是保障公众用药安全必不可少的一个重要环节, 对于提高合理用药水平, 减少药源性疾病的发生有着

非常重要的意义。因此, 应建立和完善ADR监测法规体系, 建立ADR救济体系与药害赔偿制度, 加强专业素质培训, 加强ADR的宣传及用药咨询服务, 明确ADR监测的手段和方法, 不断提高医务人员和患者对ADR监测重要意义的认识, 尽可能避免或减少ADR的发生。此外, 相关部门应加强药品上市后的安全监管和评价, 正确指导临床合理用药, 努力控制和减少药源性疾病发生, 从而达到真正的安全、有效、经济、适当地合理用药。

## 参考文献

- [1] 杨华艳. ADR监测与安全用药[J]. 中国医药指南, 2011, 9(25): 168.
- [2] 张元. 78例抗菌ADR分析[J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(17): 194.
- [3] 何娟, 方洁, 陈冰, 等. 我院2009年ADR报告分析[J]. 中国临床药学杂志, 2011, 20(3): 171.
- [4] 刘红宇, 廖建萍, 刘绍贵. 常用中药注射剂不良反应及其成因、对策分析[J]. 药事组织, 2011, 20(16): 53.

(收稿日期: 2012-10-12 修回日期: 2012-10-30)

<sup>Δ</sup> 基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项基金资助课题(No. 2010ZX09401-405-03)

\* 硕士研究生。研究方向: 药物设计与合成。电话: 010-66931634。E-mail: hukun1988@yeah.net

# 通信作者: 研究员, 博士研究生导师。研究方向: 药物设计与合成。电话: 010-66931642。E-mail: zbzhang@nic.bmi.ac.cn

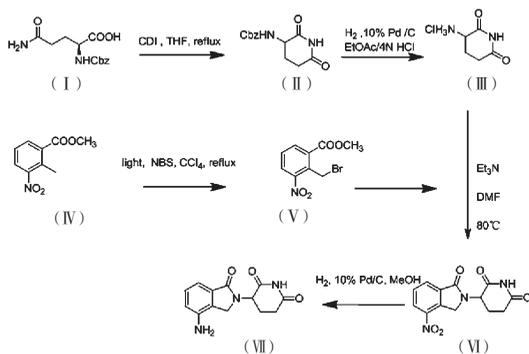


图2 来那度胺的合成方法(1)

那度胺。此研究为来那度胺的合成提供了另一种可行方法。宋艳玲等<sup>[4]</sup>、方峰等<sup>[5]</sup>分别对合成方法(2)进行了工艺改造,提高了反应总收率,显著降低了生产成本。

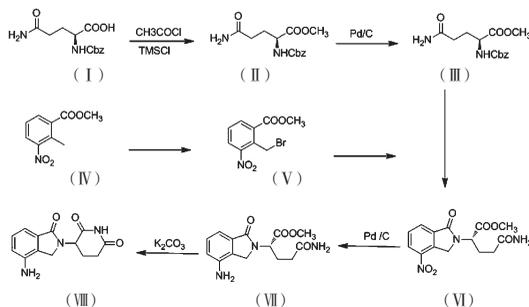


图3 来那度胺的合成方法(2)

## 2 来那度胺的药理学

研究表明,来那度胺可以通过多种途径发挥抗肿瘤活性,它能够通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)从而抑制肿瘤细胞的血管生成,也能直接抑制肿瘤细胞的增生,诱发异常细胞的分解<sup>[6-7]</sup>(见图4)。

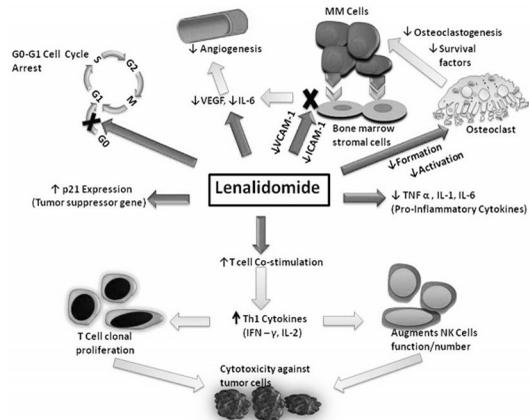


图4 来那度胺在血液恶性肿瘤中的多种作用机制

### 2.1 免疫系统调节作用

①来那度胺能够抑制前炎症因子肿瘤坏死因子(TNF)-α、IL(白细胞介素)-1、IL-6、IL-12的产生,并上调人类外周血单核细胞(PBMCs)中抗炎因子IL-10的水平。

②通过B7-CD28通路对T淋巴细胞产生共刺激效应,导致干扰素(IFN)-γ和IL-2的分泌,从而刺激克隆样T细胞的增殖和自然杀伤性细胞(NK)的活化。

③通过改变NK细胞的数目和功能,进而增强NK细胞介导的抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)。

### 2.2 非免疫系统调节作用

来那度胺通过抑制血管生成因子(VEGF)的表达、抑制IL-6(骨髓瘤细胞增殖生长因子)的产生,从而抑制血管的生成;另外,通过半胱天冬酶8介导的细胞凋亡激活了细胞的凋亡;同时,在线粒体水平上调节细胞色素C的释放,从而改变影响细胞凋亡的分子的活性。

### 2.3 直接杀肿瘤作用

在缺少免疫效应细胞的情况下,来那度胺能抑制MDS和MM的增殖,临床前数据表明其可以诱导某些骨髓瘤细胞株的G<sub>1</sub>期生长停滞。

来那度胺也能通过改变骨髓瘤微环境对肿瘤产生直接的作用。包括干扰破骨细胞、MM细胞和骨髓源基质细胞(BMSC)之间的协调作用,在不同的水平上降低破骨作用的发生,从而达到治疗MM的作用。

## 3 临床应用

来那度胺对多种血液病和固体恶性肿瘤都有作用,主要用于治疗MM和MDS。

### 3.1 MM

MM是一种由于单克隆浆细胞异常增生导致的恶性肿瘤,其特点是骨髓中异常浆细胞恶性增殖并浸润骨骼和软组织,产生大量单克隆的免疫球蛋白,即M蛋白<sup>[8]</sup>。临床表现为贫血、骨损伤、免疫力下降、高钙血症、蛋白尿、肾功能不全等症状。其发病率继淋巴瘤之后,位居流行性血液恶性肿瘤的第2位。

MM的治疗是一个世界性的难题,特别是对于晚期、复发和耐药性患者尚无令人满意的治疗药物。到目前为止,MM被认为是无法治愈的疾病。近年来,寻找新的治疗方法成为临床关注的焦点,治疗MM的新思路、新方法相继出现。MM的治疗取得了突破性的进展,这主要依赖于新药的应用,包括:蛋白酶体抑制剂,如硼替佐米(Bortezomid)、Carfilzomib等;免疫调节药物(IMiDs),如沙利度胺、来那度胺等;单克隆抗体;组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂;细胞周期特异性药物等在临床研究中显示出一定的疗效<sup>[9]</sup>。其中,免疫调节药物来那度胺等是目前研究的热点。

来那度胺治疗复发难治性MM,疗效好、起效快、副作用小、耐受性好,不受既往化疗方案包括沙利度胺的影响,可明显延长无病生存期,是复发难治性MM患者的重要选择,有较好的临床应用前景。

Rajkumar SV等<sup>[10]</sup>以来那度胺联合地塞米松来治疗34例新诊断的MM患者,研究结果表明来那度胺和地塞米松联合用药是一种非常安全有效的疗法,不良反应更容易控制。此外,来那度胺联合其他药物的临床研究也肯定了联合用药的疗效。2006年6月29日美国FDA正式批准来那度胺与地塞米松联合用于治疗复发、难治性MM。国外的临床试验证实了来那度胺治疗复发难治性MM的有效性<sup>[11]</sup>。与其他药物联合治疗血液病的最佳组合等有待进一步临床研究。

### 3.2 MDS

MDS是一种原发性或获得性克隆性造血干细胞疾病,以骨髓造血细胞发育异常、无效造血和外周血细胞减少为特征。MDS患者染色体异常主要是以5q缺失即第5对染色体长臂间隙的缺失最为常见。临床上以单系或多系血细胞减少为主要表现,晚期多发展成为造血功能衰竭或转为白血病。MDS的确切发病机制尚不明确,但造血细胞分子生物学异常、微环境改变和免疫缺陷在MDS的发病中起着重要作用<sup>[12]</sup>,2000年世界卫生组织(WHO)里昂会议正式将其归属为造血和淋巴系恶

性肿瘤。

MDS的复杂多样性,给疾病的治疗带来许多挑战。提高MDS治疗药物的疗效、降低死亡率、延长生存期和改善生活质量等一直是科学界棘手的问题。近年来,随着人们对MDS研究的不断深入,对MDS的发病机制认识也随之拓展。从分子生物学、细胞遗传学、免疫学等方面对MDS进行更为全面的研究已经成为现今临床和实验研究的重点,进而导致了针对不同发病机制的新药物和治疗新方法不断涌现。主要包括:①免疫抑制剂如抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、环孢菌素A(CsA)、类固醇;②免疫调节剂如沙利度胺、来那度胺;③抗甲基化药物如氮杂胞苷(AZA)、地西他滨(Decitabine);④克隆抑制剂:法尼基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂;⑤细胞保护剂,如氨磷汀(Amifostine)等<sup>[13]</sup>。

List A等<sup>[14]</sup>进行的多中心、开放标签的来那度胺临床Ⅱ期研究,共纳入148名伴5q缺失的MDS患者。研究表明,这些患者在接受来那度胺治疗后,67%不再依赖输血,其余患者的输血量减少50%;1年后,62%的疾病缓解者仍不需要输血。研究观察到,中性粒细胞减少、血小板减少是最常见的3级以上不良反应,减少剂量或暂停用药可以缓解。

Raza A等<sup>[15]</sup>进行的多中心、开放标签的来那度胺临床Ⅱ期研究,共纳入214名不伴有5q缺失的MDS患者。研究表明,这些患者在接受来那度胺治疗后,26%不再依赖输血,17%输血量减少50%以上。相对于5q缺失组,5q未缺失组患者接受来那度胺治疗率较低、作用维持时间较短。

目前,美国FDA将来那度胺用于5q缺失的MDS的治疗,它是治疗5q缺失MDS的唯一一线治疗药物,同时也是MM及其他MDS的二线治疗药物。

### 3.3 其他肿瘤

临床研究显示,来那度胺对骨髓发育不良、骨髓纤维化伴髓系化生(MMM)、慢性淋巴细胞白血病,原发性全身淀粉样病变、非霍奇金淋巴瘤和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症等其他血液系统恶性疾病以及实体肿瘤都有疗效,并越来越多地用于与其他化疗药物的联合给药中<sup>[16]</sup>。这为血液淋巴系统疾病以及实体肿瘤的治疗带来了新的希望。

## 4 药动学

来那度胺以外消旋混合物的形式存在于血浆中,口服来那度胺药动学特征呈线性,即最大血药浓度( $c_{max}$ )与药-时曲线下面积(AUC)等比增加。健康受试者口服来那度胺后能迅速吸收,以不同的剂量给药0.625~1.5 h后达到 $c_{max}$ 。在MM患者中,给药0.5~4 h后达 $c_{max}$ 。体外试验表明,来那度胺的血浆蛋白结合率约为30%。按照推荐剂量多次给药不会造成药物蓄积。与食物同服不影响AUC,但可使 $c_{max}$ 降低36%。来那度胺在轻微肾损伤的MM患者中的AUC超过肾正常的患者约56%,在肾功能不全的MDS患者的药动学情况尚不确定<sup>[17]</sup>。

体外代谢和非临床研究结果显示,来那度胺不经细胞色素P<sub>450</sub>酶途径代谢,同时也不会抑制或诱导细胞色素P<sub>450</sub>酶途径<sup>[16]</sup>。

来那度胺主要通过尿以原型的形式排泄,在健康受试者中,肾脏排泄量占药物总清除量的65%~85%。来那度胺的清除半衰期( $t_{1/2}$ )随剂量的增加而增加:以5 mg剂量给药,半衰期是3 h;以400 mg剂量给药,半衰期达9 h。

## 5 给药方案

来那度胺胶囊按规格分为5、10、15、25 mg。治疗MM和MDS的推荐初始剂量分别为25 mg/d和10 mg/d。MM治疗周

期为28 d,第1~21天给药;MDS治疗周期为28 d,每天连续给药。

来那度胺与地塞米松联合给药治疗复发性和顽固性骨髓瘤,以28 d为1个周期。前4个周期,第1~4、9~12、17~20天同时服用地塞米松40 mg/d,以后每个周期的第1~4天同时服用地塞米松40 mg/d;或在每个周期的第1、8、15、22天同时服用地塞米松40 mg。

来那度胺用药剂量应视肾损伤的情况予以调整,对于出现3级以上不良反应患者应该减少给药剂量<sup>[18-19]</sup>。

## 6 不良反应

在MM患者中,最常见的不良反应是便秘(38.7%)、疲劳(38.4%)、失眠(32.1%)、肌肉痛性痉挛(30.1%)、腹泻(29.2%)、中性粒细胞减少症(27.7%)和贫血(24.3%)。单独给予来那度胺未有血栓形成事件发生,而来那度胺与地塞米松联合用药时血栓发生率是7.8%。

在对5q缺失的MDS患者的临床研究显示,全部148例患者接受至少10 mg的来那度胺时,每例至少观察到1种不良反应,其中最常见不良反应是血小板减少(61.5%)和中性粒细胞减少(58.8%),其次是腹泻(48.6%)、瘙痒(41.9%)、皮疹(35.8%)和疲劳(31.1%)。80%的MDS患者需要减少给药剂量来缓解造血毒性<sup>[17-18]</sup>。血管性水肿,史-约综合征,中毒性表皮坏死松懈症等不良反应已见报道,如果察觉或发生4级不良反应时必须停止用药。由于来那度胺主要通过肾脏排泄,因此对于肾功能不全患者发生毒性反应的风险可能更大,所以在剂量选择时应特别注意,同时应监测其肾功能。由于来那度胺结构与沙利度胺类似,因此禁用于孕妇和准备妊娠的妇女。

## 7 结语

来那度胺是沙利度胺结构与功能的类似物,与沙利度胺相比,增强了疗效,减少了不良反应。在抗癌研究方面得到的初步结果令人鼓舞。来那度胺的研发为临床治疗MM和MDS开辟了新的途径,美国FDA将来那度胺用于5q缺失的MDS的治疗。它是治疗5q缺失MDS的唯一一线药物,是治疗非5q缺失MDS及MM的二线用药。来那度胺也为血液淋巴系统疾病以及实体肿瘤的治疗带来了新的希望<sup>[20]</sup>。但是,来那度胺与其他药物联合治疗血液病的最佳剂量及用法等有待进一步临床试验的研究。相信在将来,来那度胺与其他药物的联合应用研究能为我们提供抗癌谱更广、治疗效果更好、不良反应更少、治疗价格更低的用药方案,为肿瘤的治疗带来新的前景。

## 参考文献

- [1] Chanan-Khan AA, Cheson BD. Lenalidomide for the treatment of B-cell malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9):1544.
- [2] Muller GW, Chen R, Huang SY, et al. Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF- $\alpha$  production[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9(11):1625.
- [3] Muller GW, Chen R, Saindane MT, et al. Processes for the preparation of substituted 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolines: Europe, EP2479172A1[P]. 2006-03-16.
- [4] 宋艳玲,姜璐璐,王晓欢.来那度胺合成的新方法[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(1):75.
- [5] 方峰,许煦,冀亚飞.来那度胺的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 2008, 39(12):888.
- [6] 汤小伟,刘增路,毛振民.沙利度胺及其类似物抗肿瘤作

# 门诊高血压控制率与药物的关系研究

刘湛蓝\*, 胡蓉<sup>#</sup>(重庆医科大学附属第二医院心内科, 重庆 400010)

中图分类号 R972.4;R969.3;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)06-0549-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.27

**摘要** 目的:为进一步提高我国门诊高血压控制率提供参考。方法:检索国内、外有关文献,就国内、外门诊高血压控制现状及与其与所用药物方案、药品价格的关系进行综述。结果与结论:与发达国家相比,我国门诊高血压控制率还很低,尤其是社区门诊。因此,从我国基本国情出发,规范合理地使用降压药物尤为重要。

**关键词** 高血压;门诊;控制率;药物;价格

高血压发病率逐年上升,据统计,2002年全球高血压患者约10亿。Patricia MK等<sup>[1]</sup>分析了1980—2002年的相关文献,按照现在的发病率水平,推测2025年全球高血压总患病率将由2002年的26.4%上升为29.2%。而医院门诊则是控制患者血压的主要“战场”。血压控制达标是降压治疗策略的核心。大量的临床实践证明,降压达标是治疗高血压、预防心血管事件的关键<sup>[2-3]</sup>,降压治疗明显降低了心血管疾病的发病率和死亡率<sup>[4]</sup>。中国高血压防治指南<sup>[5]</sup>中指出:控制血压能够减少35%~45%脑卒中,减少20%~25%心肌梗死,减少50%以上心力衰竭。从全球范围来看,门诊高血压控制率低下的现象长期存在,在提高门诊高血压控制率的因素中,降压药物的合理使用起着举足轻重的作用。

## 1 我国门诊高血压控制现状

### 1.1 三级医院门诊高血压控制率及其药物使用情况

目前中国较大型的三级医院门诊高血压控制率是在全国22个城市的300余家“三甲”医院中进行的。采用多中心、横断

面临床流行病学调查方法<sup>[6]</sup>,选择92家“三甲”医院,共调查5086例患者。调查人群血压达标率为30.6%,单纯高血压患者的达标率为45.9%,伴发冠心病、糖尿病及肾功能不全时达标率降低,达标率分别为31.3%、14.9%和13.2%。钙离子拮抗药(CCB)和血管紧张素受体拮抗药(ARB)为最常用的降压药物,分别占调查人群所用降压药物的56.6%和32.0%。β受体阻滞药、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和利尿药所占比例分别为23.7%、20.0%和10.1%。有关指南建议重视复方制剂降压药物的应用<sup>[7-9]</sup>,研究表明,复方制剂能有效避免患者漏服药物情况的发生,增加患者治疗的依从性<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,CCB和ARB是我国最常用的降压药物种类,所以,CCB和ARB的复方制剂将是优选的高血压治疗措施之一。我国门诊高血压患者达标率较过去的调查结果有所上升,但仍然较低。体质量指数增加、伴随疾病、联合治疗比例低、患者依从性差为达标率低的主要原因。因此,提高联合治疗及复方制剂的应用比例,可有助于改善我国高血压控制现状。

- 用研究进展[J].中国药房,2006,17(12):944.
- [7] Venumadhav K, Swati G, Sangeeta N, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2009(2):36.
- [8] 严冬翔,刘增路,毛振民.多发性骨髓瘤治疗药物研究进展[J].中国药房,2007,18(2):143.
- [9] Jacob L, Paul R, Kenneth A. Multiple myeloma[J]. *Annu. Rev Med*, 2011(62):249.
- [10] Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) patients with advanced multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(3):502.
- [11] 王欢,哈力达·亚森,吴泰相.来那度胺联合地塞米松治疗复发难治性多发性骨髓瘤的系统评价[J].中国循证医学杂志,2011,11(2):187.
- [12] Komrokji RS, List AF. Role of lenalidomide in the treatment of myelodysplastic syndromes[J]. *Seminars in Oncology*, 2011, 38(5):648.
- [13] 陈其文,田丹杏,周永明.骨髓增生异常综合征治疗进展[J].医学研究杂志,2010,39(8):119.
- [14] List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14):1456.
- [15] Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase II study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q [J]. *Blood*, 2008, 111(1):86.
- [16] Edward C, Alan L. Lenalidomide: an immunomodulatory drug[J]. *Future Oncol*, 2005, 1(5):575.
- [17] 宋丽洁,封宇飞,傅得兴,等.新型免疫调节药来那度胺的药理及临床研究进展[J].中国新药杂志,2006,15(21):1889.
- [18] Bonkowski. Clinical utility of lenalidomide[J]. *Oncol Pharm Practice*, 2010, 16(4):223.
- [19] Scott LJ, Lyseng-Williamson KA. Lenalidomide: a review of its use in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Drugs*, 2011, 71(5):625.
- [20] Riches JC, Ramsay AG, Gribben JG. Immune reconstitution in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2012, 7(1):13.

(收稿日期:2012-08-21 修回日期:2012-11-05)

\* 医师, 硕士研究生。研究方向:高血压、心力衰竭。电话:023-63693751。E-mail:346143834@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任医师, 硕士。研究方向:高血压、心力衰竭。电话:023-63693751。E-mail:hurong\_cq@163.com