

曲美他嗪对高血压性心脏病患者心肌重构和氧化应激水平的影响^Δ

武文君^{1*}, 宣玲², 汪朝晖¹, 王廷涛¹, 高兰兰¹, 沙莎¹(1.蚌埠医学院第二附属医院心内科, 安徽蚌埠 233000; 2.蚌埠医学院第一附属医院心内科, 安徽蚌埠 233000)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0089-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.23

摘要 目的:前瞻性研究曲美他嗪对高血压性心脏病(简称高心病)患者心肌重构和氧化应激水平的影响,为该药用于高心病的临床治疗提供参考。方法:选取我院2014年1月—2016年6月收治的高心病患者82例,根据抽签法随机分为对照组和观察组,各41例。对照组患者给予常规高心病化学药物(降压药、降脂药、降糖药、抗血小板药等)治疗;观察组患者在对照组基础上再给予曲美他嗪20 mg, tid。疗程均为3个月。于治疗前和治疗3个月后,比较两组患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室重量指数(LVMI)和血清中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)水平变化,并观察其不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者各指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗3个月后,两组患者SBP、DBP较治疗前显著降低($P<0.01$),但两组间差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者NYHA心功能分级较治疗前以及两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组LVESD、LVEDD、LVMI较治疗前显著降低($P<0.05$),LVEF较治疗前显著升高($P<0.05$),且观察组LVEDD、LVMI显著低于对照组($P<0.05$);对照组仅SOD水平较治疗前显著降低,而观察组GSH-Px、SOD水平较治疗前均显著升高,MDA、ROS水平均显著降低,且观察组MDA、ROS水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应事件发生。结论:曲美他嗪可改善高心病患者的心肌重构、降低其氧化应激水平,且安全性较好。
关键词 曲美他嗪;高血压性心脏病;心肌重构;氧化应激

限及使用疗程难以达到一致,本研究缺乏对不同疗程进行分层分析;其次,因基线数据中患者年收入无统计学差异,故研究默认忽略不同城市的药品及医疗资源价格差异,但未对此进行敏感度分析;再次,研究结果中的部分数据标准差较大,数据离散性较高,分析其原因由于本研究为实用性临床试验,基础治疗的用药情况相对复杂,且限于样本量难以细化,故未对不同基础用药进行亚组分析,后续可加大样本量进一步做分层分析。

参考文献

[1] MCCORMACK PL. Sacubitril/valsartan: a review in chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Drugs*, 2016, 76(3): 387-396.

[2] FOROUZANFAR MH, MORAN A, PHILLIPS D, et al. Prevalence of heart failure by cause in 21 regions: globe burden of diseases, injuries and risk factors: 2010 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(10): E786-E786.

[3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-121.

[4] 王贵良, 毛静远, 张富亮, 等. 195例心力衰竭出院患者的随访分析[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(7): 1770-1772.

[5] 王辰, 张艳, 宫丽鸿. 参草通脉颗粒治疗慢性心力衰竭的多中心随机双盲平行对照研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(5): 612-615.

[6] 陈晋荣. 中西医结合治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(11): 1307-1308.

[7] 高伟铿, 刘正旺, 张明, 等. 补中益气五苓汤结合西医治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(26): 3659-3661.

[8] 薛金贵, 王肖龙, 许勇, 等. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭(气阳两虚、瘀血内阻证)的多中心随机对照研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(7): 796-800.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-84.

[10] 刘国恩. 中药药物经济学评价指南及导读[M]. 北京: 科学出版社, 2015: 24.

[11] 李海滨, 李丹丹. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. *河北医药*, 2015, 37(5): 713-714.

[12] 张家美, 尚亚东, 吴晓蓉, 等. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭临床疗效的Meta分析[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(12): 1388-1393.

^Δ 基金项目:安徽省卫生和计划生育委员会全科临床科研课题(No.2016QK067)

* 主治医师。研究方向:高血压。电话:0552-3135421。E-mail: wenjunwu83@126.com

(收稿日期:2017-03-21 修回日期:2017-11-12)
(编辑:邹丽娟)

Effects of Trimetazidine on Myocardial Remodeling and Oxidative Stress in Patients with Hypertensive Heart Disease

WU Wenjun¹, XUAN Ling², WANG Zhaohui¹, WANG Tingtao¹, GAO Lanlan¹, SHA Sha¹ (1.Dept. of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233000, China; 2.Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To prospectively study the effects of trimetazidine on myocardial remodeling and oxidative stress in patients with hypertensive heart disease (HHD), in order to provide reference for clinical treatment of HHD. **METHODS:** Eighty-two HHD patients were selected from our hospital during Jan. 2014-Jul. 2016, and they were divided into control group and observation group by sortition randomization method, with 41 cases in each group. Control group received routine HHD chemical drug (antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs, hypoglycemic agents and antiplatelet drugs, etc.) therapy. Observation group was additionally given trimetazidine 20 mg, tid, on the basis of control group. Both groups were treated for 3 months. Before treatment and after 3 months of treatment, SBP, DBP, New York Heart Association (NYHA) cardiac function grade, LVEF, LVESD, LVEDD, LVMI and the levels of GSH-Px, SOD, MDA and ROS were compared between 2 group. The occurrence of ADR was observed in 2 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in each index between 2 groups ($P>0.05$). After 3 months of treatment, SBP and DBP of 2 groups were decreased significantly compared to before treatment ($P<0.01$); there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). There was no statistical significance in NYHA cardiac function grade compared to before treatment or between 2 groups ($P>0.05$). LVESD, LVEDD and LVMI of observation group were decreased significantly compared to before treatment ($P<0.05$); LVEF was increased significantly compared to before treatment ($P<0.05$); LVEDD and LVMI of observation group were significantly lower than control group ($P<0.05$). Compared to before treatment, SOD level of control group was decreased significantly, while the levels of GSH-Px and SOD in observation group were increased significantly; MDA and ROS of observation group were significantly lower than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. **CONCLUSIONS:** Trimetazidine can improve myocardial remodeling and reduce oxidative stress level of HHD patients with good safety.

KEYWORDS Trimetazidine; Hypertensive heart disease; Myocardial remodeling; Oxidative stress

心肌重构是指心肌在压力或容量负荷过大时,出现心肌细胞肥大、间质纤维化和心肌细胞凋亡等改变,进而出现心脏扩大、心肌质量增加,是高血压性心脏病(后文简称高心病)发病的重要病理机制^[1]。随着心肌重构的逐渐发展,最终可能导致心力衰竭(后文简称心衰)的发生^[2],严重影响患者的生命健康。而氧化应激损伤、炎症反应、自身免疫激活、神经内分泌紊乱等均是促进患者心肌重构和心衰发生发展的重要机制^[3]。在多种机制的共同作用下,可不断促进高心病甚至心衰的出现。曲美他嗪作为心肌营养药物,其适应证主要为心绞痛发作的预防性治疗,以及眩晕和耳鸣的辅助性对症治疗,但曲美他嗪目前在临床中已广泛应用于各类心脏疾病的治疗^[4-7]。目前研究认为,曲美他嗪对心肌重构具有一定的改善作用,且可能具有一定抗氧化应激作用^[4-5]。故本研究拟通过使用曲美他嗪治疗高心病患者,前瞻性地观察其对高心病患者心肌重构及氧化应激水平的影响,为其用于高心病的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:符合中国高血压防治指南修订委员会《中国高血压防治指南2010》诊断标准诊断为高心病的患者,具体为有高血压病史且心脏彩超提示室间隔厚

度 ≥ 12 mm^[8]。排除标准:①合并冠状动脉粥样硬化性心脏病、肺源性心脏病、风湿性心瓣膜病、扩张型心肌病或甲状腺功能亢进性心脏病等患者;②严重肝、肾功能不全者;③合并帕金森病患者;④合并自身免疫病患者;⑤合并恶性疾病者。

1.2 研究对象

根据纳入与排除标准,最终入选研究患者共包括2014年1月—2016年6月我院收治的高心病患者82例。每位患者进入研究后,采用抽签法决定入选组别,最终入选治疗组和对照组患者各41例。观察组包括男24例、女17例,年龄58~83岁,平均年龄(70.12 \pm 10.06)岁,高血压病程(4.23 \pm 1.36)年;对照组包括男22例、女19例,年龄60~86岁,平均年龄(71.54 \pm 11.31)岁,高血压病程(4.38 \pm 1.55)年。本研究经医院伦理委员会审核通过,所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者均根据《中国高血压防治指南2010》^[8],根据患者血压、血脂、血糖等情况给予必要的降压药物(根据患者情况包括血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂等)、他汀类药物(如阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀等)、降糖药物(如胰岛素、双胍类、磺脲类、葡萄糖苷酶抑制剂等)治疗,以及抗

血小板药(阿司匹林或氯吡格雷等)。观察组在对照组的基础上,另外给予盐酸曲美他嗪片[施维雅(天津)制药有限公司,国药准字:H20055465,规格:20 mg/片], tid,每次1片。两组患者均维持治疗3个月。

1.4 观察指标及疗效评价标准

1.4.1 门诊随访及血压观察 所有患者在治疗前均记录其血压(BP)值,BP值以收缩压/舒张压(SBP/DBP)表示。开始治疗后,每月门诊复诊至少1次,并测量记录其BP值。以上BP值均为患者至少静坐15 min后,使用水银血压计测量右上臂所得,每次测量3次,每次间隔1 min,取3次平均值为该次BP值,以BP<140/90 mmHg即为血压达标。每次复诊根据患者BP值,结合患者家庭自测血压情况,必要时调整降压方案。

1.4.2 临床心功能评估 两组患者在治疗前及治疗3个月均进行纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级评估^[9]: I级,存在心脏病,但日常活动不受限制;II级,体力活动轻度受限,休息时无症状,一般体力活动可引起过度疲劳、心悸、气喘或心绞痛;III级,体力活动明显受限,休息时无症状,但小于一般体力活动即可出现心衰的症状;IV级,安静时也出现心衰症状,体力活动后加重。

1.4.3 超声心动图检查 两组患者在治疗前及治疗3个月后,均采用美国Phillip公司的彩色多普勒超声诊断仪进行超声心动图检查,使用S3探头,频率2.5 MHz。患者取左侧卧位,测定左心室射血分数(LVEF)及心室重构指标[包括左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室重量指数(LVMI)]。超声心动图检查均由同一位超声医师完成。

1.4.4 氧化应激指标检测 两组患者在治疗前及治疗3个月后,分别抽取静脉血,离心后取血清,保存于-80℃,用于检测氧化应激指标[包括谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和活性氧(ROS)]水平。采用比色法检测GSH-Px水平,黄嘌呤氧化酶法测定SOD水平,硫代巴比妥酸法测定MDA水平,化学荧光法检测ROS水平,具体操作根据相应试剂盒说明书进行。GSH-Px、SOD、MDA、ROS试剂盒均购自南京建成生物工程研究所(货号依次为A005、A001-3、A003-1、E004)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资

料比较采用 χ^2 检验;有序多分类资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者血压观察情况

治疗前,两组患者的SBP、DBP差异均无统计学意义($P = 0.497, 0.346$)。治疗3个月后,两组患者的SBP、DBP较治疗前均显著降低($P < 0.01$),但两组间差异仍无统计学意义($P = 0.184, 0.203$),结果见表1。

表1 两组患者治疗前后SBP、DBP比较($\bar{x} \pm s, n = 41, \text{mmHg}$)

Tab 1 Comparison of SBP and DBP between 2 groups patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 41, \text{mmHg}$)

组别	治疗前		治疗后	
	SBP	DBP	SBP	DBP
对照组	154.51 ± 10.55	86.76 ± 7.72	132.19 ± 9.70**	80.56 ± 6.74**
观察组	158.13 ± 11.70	89.85 ± 8.21	134.28 ± 9.13**	78.41 ± 7.33**

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$

Note: vs. before treatment,** $P < 0.01$

2.2 NYHA心功能分级结果

治疗前,两组患者的NYHA心功能分级差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后,两组患者NYHA心功能分级较治疗前以及两组间比较差异仍无统计学意义($P > 0.05$),结果见表2。

表2 两组患者治疗前后NYHA心功能分级比较(例)

Tab 2 Comparison of NYHA cardiac function grade between 2 groups patients before and after treatment (case)

组别	治疗前				治疗后			
	I级	II级	III级	IV级	I级	II级	III级	IV级
对照组	30	9	2	0	33	7	1	0
观察组	27	11	3	0	32	9	0	0

2.3 心肌重构指标测定结果

治疗前,两组患者的LVEF、LVESD、LVEDD、LVMI差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后,对照组患者的LVEF、LVESD、LVEDD、LVMI较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),而观察组的LVEF较治疗前显著升高($P < 0.05$),LVESD、LVEDD、LVMI较治疗前均显著降低($P < 0.05$);观察组的LVEDD、LVMI较对照组显著降低($P < 0.05$),LVEF、LVESD较对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见表3。

表3 两组患者治疗前、后LVEF和心肌重构指标比较($\bar{x} \pm s, n = 41$)

Tab 3 Comparison of LVEF and myocardial remodeling indexes between 2 groups patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	LVEF, %		LVESD, mm		LVEDD, mm		LVMI, g/m ²	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	59.28 ± 8.17	61.05 ± 12.56	42.53 ± 1.71	42.05 ± 1.38	53.00 ± 1.21	51.89 ± 0.96	130.22 ± 18.83	126.94 ± 20.71
观察组	60.09 ± 10.84	64.82 ± 14.33*	42.99 ± 1.95	39.74 ± 1.20*	54.63 ± 1.30	49.03 ± 0.84**	128.57 ± 19.25	122.87 ± 16.33**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗3个月后的对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group after 3 months of treatment,** $P < 0.05$

2.4 氧化应激指标水平的测定结果

治疗前,两组患者的GSH-Px、SOD、MDA、ROS水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗3个月后,对照组仅MDA水平较治疗前显著降低($P=0.043$),而观察组GSH-Px($P<0.001$)、SOD($P=0.025$)水平较治疗前均

显著升高,MDA($P=0.017$)、ROS($P=0.028$)水平较治疗前显著降低;观察组GSH-Px($P=0.011$)、SOD($P=0.037$)水平较对照组显著升高,而MDA($P=0.015$)、ROS($P=0.006$)水平较对照组显著降低,结果见表4。

2.5 不良反应

表4 两组患者治疗前、后高血压性心脏病患者氧化应激指标对比($\bar{x} \pm s, n=41$)

Tab 4 Comparison of oxidative stress indexes between 2 groups patients before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=41$)

组别	GSH-Px,mg/L		SOD,U/mL		MDA,nmol/L		ROS,U/mL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	160.36±40.17	172.05±42.56	65.49±21.04	70.47±23.83	7.60±2.11	6.90±1.86*	1 743.22±621.40	1 629.28±18.71
观察组	164.09±38.84	195.82±47.33**	64.90±20.95	90.74±19.83**	7.63±1.96	5.64±2.00**	1 801.57±719.55	1 523.49±16.33**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗3个月后的对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group after 3 months of treatment, ** $P<0.05$

对照组有1例患者在服药2 d后出现恶心感,无呕吐,2 d后症状自行消失;两组患者均未出现震颤、强直、运动不能等帕金森症状;未见患者发生过敏反应。

3 讨论

目前,我国高血压的发病率逐渐升高,现已成为我国中老年人最常见的疾病之一^[10]。长期的高血压引起全身小动脉痉挛、狭窄,导致周围血管阻力增高。为维持心排出量,左心室压力负荷增大,出现代偿性增高,病理上表现为心肌肥大和间质纤维化,进而导致心肌重构形成。随着心肌重构的逐渐发展,心功能出现下降,形成高心病^[11-12]。随着疾病的进展,患者可能出现心衰,从而严重影响生存质量。目前,高心病心肌重构的具体机制仍未完全明确。已有大量研究发现,氧化应激作用与高血压及高心病等心血管疾病关系密切^[13-14],氧化应激可能会引起并促进高血压的进展,而高血压可能进一步促进了机体的氧化应激反应。氧化应激促进高血压发生发展的可能机制有^[15-17]:(1)过氧化物灭活一氧化氮(NO)等血管扩张因子,并生成促进血管收缩的过氧化产物;(2)消耗NO,并促进 O_2^- 生成,引起 O_2^-/NO 比例失衡,导致持续的内皮功能损伤;(3)通过改变内皮细胞的氧化还原状态进而损伤血管内皮,同时增加细胞内钙离子浓度促进血管收缩,造成血管平滑肌损伤;(4)增加内皮细胞通透性;(5)刺激炎症发生。长期高血压作用下,心肌压力负荷增加,发生心肌重构、心脏扩大等改变,导致高心病的出现。

曲美他嗪作为心肌营养药物,目前已获得广泛的临床应用,其主要是通过促进心肌细胞由脂肪代谢转为葡萄糖代谢,尽可能保证三磷酸腺苷(ATP)的足量产生,从而达到对心肌的保护作用。而抗氧化应激、保护细胞膜可能是曲美他嗪发挥作用的重要机制^[7]。

NYHA心功能分级是临床上最常用的、简易的评估心功能的方法,判断依据主要依靠临床症状。LVEF是目前最常用的心功能指标,正常人LVEF应大于50%。当心功能不足时,LVEF常出现下降。在本研究中,观察

组在使用曲美他嗪后LVEF较治疗前升高,但较对照组仍无显著变化,NYHA心功能分级在治疗前后亦无显著差异。分析其原因,笔者考虑可能有以下两点:(1)本研究中的高心病患者大多数心功能仍为正常水平,因此体现出治疗后两组患者心功能的改善疗效差异并不显著;(2)高心病患者在早期其心室收缩功能变化并不明显,而且LVEF的影响因素较多,因此高心病早期患者的LVEF与正常人并无显著差异^[11]。LVESD、LVEDD分别是评估左心室收缩和舒张功能的指标,LVMI可用于评价左室肥厚程度。综合以上指标,可在一定程度上评估患者心肌重构的水平。在本研究中,经曲美他嗪治疗后,患者的LVESD、LVEDD较治疗前均出现了较为显著的改善;但其中LVESD较常规治疗的患者变化并不明显,而曲美他嗪治疗患者的LVEDD则较常规治疗患者显著下降。该结果提示,曲美他嗪可显著改善高心病患者的左心室舒张功能,但目前的结果尚未发现其对收缩功能有明显作用。究其原因,可能与研究纳入的对象大多为高心病早期患者,收缩功能损伤尚不明显有关。但在高心病患者中,舒张功能常比收缩功能更早受损,因而药物对舒张功能的改善亦表现更为明显^[18]。

为进一步探讨曲美他嗪对高心病患者心肌重构的改善是否与药物的抗氧化应激作用相关,笔者也对患者的氧化应激指标进行了分析。GSH-Px是一种过氧化物分解酶,可将有毒的过氧化物还原成无毒的羟基化合物,并促进过氧化氢分解,从而发挥保护细胞膜的作用;SOD被称为人体内的“垃圾清道夫”,具有清除自由基的作用,可保护和修复受损细胞;MDA作为膜脂质氧化的重要产物,可加剧细胞膜损伤,具有细胞毒性;ROS是最经典的氧化标记物,其可通过介导细胞氧化应激反应从而诱导细胞凋亡坏死^[19]。本研究结果提示,经曲美他嗪治疗后,患者的抗氧化标记物GSH-Px、SOD的水平较对照组以及自身治疗前均显著升高,而氧化标记物MDA、ROS的水平较对照组以及自身治疗前均显著降低。这提示,曲美他嗪在改善高心病患者心肌重构的同时,患

者氧化应激水平下降,抗氧化能力增强。因此,曲美他嗪的抗氧化应激作用可能是药物改善高心病心肌重构的机制之一。

综上所述,曲美他嗪对高心病患者的心肌重构具有一定的改善作用,其作用机制可能与抗氧化应激相关,但具体的机制仍需进一步的研究。但根据本研究结果及结合已有的研究,提示曲美他嗪作为心肌保护药,在高心病患者的治疗中具有较好的应用价值,且安全性较好。

参考文献

[1] HORGAN SJ, WATSON CJ, GLEZEVA N, et al. Serum amyloid P-component prevents cardiac remodeling in hypertensive heart disease[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2015, 8(9):554-566.

[2] 张红明,李艳敏.微小RNA在心肌重构及心力衰竭中的作用[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(12):1057-1061.

[3] 王超凡,徐亚伟.肥大细胞在慢性心力衰竭进展中的作用[J]. *上海医学*, 2012, 35(9):812-815.

[4] STADNIK M, HANDZLIK-ORLIK G, SARNECKI K, et al. Clinical aspects of the use of trimetazidine in the prevention and treatment of myocardial diseases[J]. *Przegl Lek*, 2013, 70(9):730-734.

[5] ZHOU X, LI C, XU W, et al. Trimetazidine protects against smoking-induced left ventricular remodeling via attenuating oxidative stress, apoptosis, and inflammation[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e40424.

[6] GAO D, NING N, NIU X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure[J]. *Heart*, 2011, 97(4):278-286.

[7] 熊燕,赵毅,顾少华,等.曲美他嗪治疗尿毒症性心肌病30例[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(4):620-622.

[8] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 3(5):701-708.

[9] 葛均波,徐永健.内科学[M]. 8版.北京:人民卫生出版社,

2013:163.

[10] 刘明波,李镒冲,刘世炜,等. 2010年中国人群高血压疾病负担[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(6):680-683.

[11] 汪荣荣,蒋延波,薛枫.高血压心脏病的超声心动图诊断[J]. *浙江医学*, 2014, 36(6):528-529.

[12] 王学夫,龙登毅.高血压主要并发症的药物治疗方案选择[J]. *中国药房*, 2008, 19(26):2069-2071.

[13] YISIREYILI M, SHIMIZU H, SAITO S, et al. Indoxyl sulfate promotes cardiac fibrosis with enhanced oxidative stress in hypertensive rats[J]. *Life Sci*, 2013, 92 (24/25/26):1180-1185.

[14] VERECKEI A. The role of oxidative stress in amiodaron toxicity, in left ventricular dysfunction of hypertensive patients and in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Orv Hetil*, 2015, 156(47):1921-1925.

[15] SINHA N, DABLA PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2015, 11(2):132-142.

[16] MONTEZANO AC, DULAK-LIS M, TSIROPOULOU S, et al. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(5):631-641.

[17] BRITO R, CASTILLO G, GONZÁLEZ J, et al. Oxidative stress in hypertension: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Exp Clin Endocr Diab*, 2015, 123(6):325-335.

[18] HOEY ET, PAKALA V, TEOH JK, et al. The role of imaging in hypertensive heart disease[J]. *Int J Angiol*, 2014, 23(2):85-92.

[19] 廖小龙,王首红,王中华,等.辛伐他汀对老年小鼠心肌缺血再灌注时氧化应激及细胞凋亡的影响[J]. *中国药房*, 2016, 27(19):39-42.

(收稿日期:2017-04-19 修回日期:2017-11-17)

(编辑:林 静)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅