

文章编号: 1674-8085(2017)01-0097-06

曲美他嗪治疗慢性肺源性心脏病随机对照试验的系统评价

*欧阳爱军¹, 刘岭青²

(1.南昌大学第一附属医院药学部, 江西, 南昌 330006; 2.宜春学院化学与生物工程学院, 江西, 宜春 336000;)

摘要: **目的** 系统评价曲美他嗪治疗慢性肺源性心脏病的疗效与安全性。**方法** 采用 Cochrane 协作网系统评价方法, 计算机检索 PubMed、维普、中国知网、万方、中国生物医学数据库等, 检索时间截至 2015 年 11 月 1 日, 收集实验组(曲美他嗪联合常规治疗方法)对比对照组(仅用常规治疗方法)治疗慢性肺源性心脏病的随机对照实验(RCT)。由 2 名研究员按照纳入与排除标准提取 RCT 的资料, 采用改良 Jadad 评分量表评价纳入 RCT 的方法学质量, 采用 RevMan5.3 软件对临床同质性 RCT 进行 Meta 分析, 采用“倒漏斗”图对潜在偏倚进行分析。**结果** 共纳入 8 个 RCT, 668 例慢性肺源性心脏病患者。Meta 分析结果显示: 实验组的疗效明显优于对照组, 其中总有效率[RR = 1.21, 95%CI (1.11, 1.31), $P < 0.0001$]、PaO₂ 改善情况[MD = 8.98, 95%CI (7.84, 10.12), $P < 0.00001$]、PaCO₂ 改善情况[MD = -5.95, 95%CI (-7.18, -4.71), $P < 0.00001$]、左室射血分数[MD = 0.08, 95%CI (0.06, 0.10), $P < 0.00001$]、心脏指数[MD = 0.08, 95%CI (0.06, 0.10), $P < 0.00001$]、心输出量[MD = 0.52, 95%CI (0.43, 0.60), $P < 0.00001$]差异均有统计学意义, 而脑钠肽差异无统计学意义[MD = -12.54, 95%CI (-37.52, 12.45), $P = 0.33$]。**结论** 基于现有研究证据, 表明在常规治疗基础上加用曲美他嗪治疗慢性肺源性心脏病时, 其疗效优于仅采用常规治疗, 但因受纳入研究数量和质量不足的影响, 仍需更多大样本多中心的研究。

关键词: 曲美他嗪; 慢性肺源性心脏病; 随机对照实验; 系统评价

中图分类号: R541.5

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1674-8085.2017.01.019

TRIMETAZIDINE FOR CHRONIC COR PULMONALE: A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

* OUYANG Ai-jun¹, LIU Ling-qing²

(1. The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China;

2. College of Chemistry and Bioengineering, Yichun University, Yichun, Jiangxi 336000, China)

Abstract Objective: To evaluate the effect of trimetazidine on chronic pulmonary heart disease, such as efficacy and safety. **Methods:** We searched Cochrane Controlled Trials Register, PubMed, CBM database, CNKI, WanFang Data, VIP database, and so on. All searches were updated on November 1, 2015. At least two reviewers independently screened the studies for eligibility, evaluated the quality, and extracted the data from the eligible literatures, with a cross-check to confirm accuracy. **Results:** 8 RCTs were included and analyzed, the results illustrated: compared to the common therapy, the total effective number [RR=1.21, 95%CI(1.11,1.31), $P < 0.0001$], PaO₂ [MD=8.98, 95%CI(7.84,10.12), $P < 0.00001$], PaCO₂ [MD=-5.95, 95%CI(-7.18,-4.71), $P < 0.00001$], Left ventricular ejection fraction [MD=0.08, 95%CI(0.06,0.10), $P < 0.00001$], Cardiac index [MD=0.08, 95%CI(0.06, 0.10), $P < 0.00001$], Cardiac output [MD=0.52, 95%CI(0.43,0.60), $P < 0.00001$] had significant difference, and

收稿日期: 2016-10-10; 修改日期: 2016-12-02

作者简介: *欧阳爱军(1971-), 男, 江西南昌人, 副主任药师, 硕士生导师, 主要从事药理学方向研究(E-mail:oyaj88@163.com);

刘岭青(1990-), 女, 江西赣州人, 硕士生, 主要从事临床药学方向研究(E-mail:1183643952@qq.com).

there was no significant difference in average time of disappearance of Brain natriuretic peptide [MD=-12.54, 95%CI(-37.52, 12.45), $P=0.33$]. **Conclusion:** The common treatment pulse phentolamine is superior than the common treatment, but with the lack of evidence on the safety, it needs further studies.

Key words: trimetazidine; chronic cor pulmonale; randomized controlled trial; systematic review

慢性肺源性心脏病(Chronic cor pulmonale)(慢性肺心病)是由慢性支气管-肺组织、胸廓或者肺血管等病变反复发作并逐渐加重,导致肺动脉高压,进而引起右心室肥厚、增大,以至发展成右心衰竭的心脏疾病^[1]。虽然不能从根本上逆转肺心病的自然病程,但积极治疗在一定程度上可延缓病情的发展,改善临床症状,提高患者的生活质量^[2]。曲美他嗪是一种哌嗪类的新型代谢类细胞保护剂,其具有保护线粒体的功能和保护细胞的作用^[3]。曲美他嗪常应用于冠心病心肌缺血的治疗^[4-7]。同时曲美他嗪也作为慢性肺源性心脏病的辅助用药。目前曲美他嗪对慢性肺源性心脏病的影响尚缺乏循证医学证据。本研究系统评价曲美他嗪对慢性肺源性心脏病的影响,以期为临床应用提供循证医学参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计

纳入标准:曲美他嗪治疗慢性肺源性心脏病的随机对照试验(RCT)。排除标准:①非随机对照试验;②不等随机分组;③组间均衡性差,无明确诊断及排除标准;④资料不全,无法提取有效数据;⑤重复发表文献;⑥两组基础治疗不一致;⑦合并先天性心脏病、各种原因引起的左心功能不全、糖尿病或糖耐量异常者,合并冠心病、风心病、心脏病等疾病。

1.1.2 研究对象

慢性肺心病患者。种族、性别、年龄不限。纳入患者均符合慢性肺源性心脏病诊断标准,心功能分级参照美国纽约心脏病协会标准分级。

1.1.3 干预措施

①试验组为慢性肺心病在常规治疗的基础上加用曲美他嗪,对照组为肺心病常规治疗;②常规治疗包括抗感染、祛痰平喘、改善通气、纠正酸碱失衡和电解质紊乱等治疗,合并心力衰竭者予以吸

氧、强心、利尿等治疗;③实验组:常规治疗+曲美他嗪 20 mg;3次/d;口服。

1.1.4 疗效判定

主要结局指标:总有效率。总有效率为显效率及有效率之和:心慌气喘明显缓解,水肿消退,心功能好转2级及以上为显效;心慌气喘明显缓解,水肿消退,心功能好转1级为有效;心慌气喘无明显缓解,水肿未消退,心功能无好转为无效。次要结局指标:PaO₂改善情况、PaCO₂改善情况、左室射血分数、心脏指数、心输出量等。

1.2 检索策略

采用计算机检索 Cochrane、Embase、PubMed、中国知网、中国生物医学数据库、维普、万方等,检索时间截至2015年11月1日。中文检索词为“曲美他嗪、万爽力”及“肺心病、慢性肺源性心脏病”;英文检索词为“Trimetazidine”及“Chronic Cor Pulmonale”。

1.3 方法学质量评价

采用改良 Jadad 量表评价纳入 RCT 的方法学质量,共7分,其中1~3分为低质量,4~7分为高质量。对纳入 RCT 提取有效数据,提取内容包括第一作者及年份、患者年龄、性别、随机方法、分配隐藏、盲法、干预措施、疗程等。二分类资料(如有效率、死亡率、治愈率)应提取每组总样本量(n)及事件发生率(%),连续性资料(计量资料)应提取每组样本量(n)、均数(mean)和标准差(SD)。

1.4 统计学分析

由2名研究者独立提取数据,采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.3 软件包进行数据统计。计数资料选取相对危险度,计量资料选取加权均数差或标准化均数差表示,各效应量均用95%可信区间表达。在进行 meta 分析前对纳入 RCT 进行异质性检验,当同质性较高($P>0.1$, $I^2<50\%$)时,采用固定效应模型。当各 RCT 间存在统计学异质性,如果临床、方法学无差异,则采用随机效应模型进行 meta 分析。当资料有临床异质性则分别进

行定性分析。发表偏倚的评价采用倒漏斗图分析。

2 结果

2.1 纳入实验特征与方法学质量

2.1.1 一般特征

通过数据库检索获得相关文献 ($n = 160$)，其中 PubMed ($n = 8$)、维普 ($n = 32$)、中国生物医学

($n = 34$)、知网 ($n = 50$)、万方 ($n = 36$)。通过其他资源补充获得相关文献 ($n=3$)。剔除后获得文献 ($n = 53$)。排除不能获取全文和明显不符的文献，余下文献 23 篇。阅读文题和摘要后，排除不符合纳入与排除标准的文献，剩下 13 篇。共纳入 RCT 8 篇^[8-15]，其中 7 篇中文文献，1 篇英文文献。纳入研究基本特征见表 1。

表 1 研究基本特征
Table 1 Basic characteristics of the study

研究	样本量 (试验组/对照组)	年龄(岁) (试验组/对照组)	性别 (男/女,例)	干预措施		疗程	主要结局 指标
				实验组	对照组		
Bayram E 2005 ^[8]	30/30	49~74/46~72	36/24	常规治疗+曲美他嗪 20 mg; 3/日;口服	常规治疗	12 周	②
张朝 2010 ^[9]	65/68	52 ± 12/53 ± 15	114/60	常规治疗+曲美他嗪 20 mg; 3/日;口服	常规治疗	10 天	①
贾钧 2014 ^[10]	46/50	58~84/57~80	70/30	常规治疗+曲美他嗪 20 mg; 3/日;口服	常规治疗	12 周	②
李有成 2011 ^[11]	44/42	63 ± 12/60 ± 15	43/43	常规治疗+曲美他嗪 20 mg; 3/日;口服	常规治疗	2 周	②③④
钟小明 2012 ^[12]	42/40	52 ± 12/53 ± 15	59/23	常规治疗+曲美他嗪 20 mg; 3/日;口服	常规治疗	10 天	①
陈向阳 2004 ^[13]	28/28	61.9 ± 7.5	43/13	常规治疗+曲美他嗪 20 mg; 3/日;口服	常规治疗	14 天	①③④⑤ ⑥⑦
陈娟 2012 ^[14]	34/30	68 ± 5	40/24	常规治疗+曲美他嗪 20 mg; 3/日;口服	常规治疗	8 周	①③④⑤ ⑥⑦
王进军 2010 ^[15]	48/43	67.4 ± 6.8	57/34	常规治疗+曲美他嗪 20 mg; 3/日;口服	常规治疗	10 周	①

①总有效率;②脑钠肽;③PaO₂;④PaCO₂;⑤左室射血分数;⑥心脏指数;⑦心输出量

2.1.2 纳入有效性试验特征及方法学质量

共纳入 8 个 RCT^[8-15]，包括 668 例慢性肺源性心脏病，其中试验组样本量为 339 例，对照组样本量 329 例。实验组干预措施为常规治疗基础上加用曲美他嗪每日 60 mg，3 次/d，口服。对照组干预措施为常规治疗。纳入研究主要结局指标为曲美他嗪治疗慢性肺源性心脏病后的总有效率、脑钠肽水

平、PaO₂、PaCO₂、左室射血分数、心脏指数、心输出量等各值的变化。

纳入的 8 个 RCT 中都是低质量 (1~3 分)文献。其中 2 个 RCT^[9,11]是 3 分，均采用的是按病例单双号随机分组，5 个 RCT^[8,10,12-15]是 2 分，有一个 RCT^[11]描述了 1 例上厕所猝死而退出研究，其他 RCT 均未描述。各组基线水平相似。结果见表 2。

表 2 方法学质量评价
Table 2 Methodological quality evaluation

研究	随机方法	分配隐藏	盲法	撤出与退出	Jadad 评分
Bayram E 2005 ^[8]	不清楚	不清楚	未描述	无	2 分
张朝 2010 ^[9]	随机数字表法	不清楚	未描述	无	3 分
贾钧 2014 ^[10]	不清楚	不清楚	未描述	无	2 分
李有成 2011 ^[11]	不清楚	不清楚	未描述	1 分 (1 例上厕所猝死)	3 分
钟小明 2012 ^[12]	随机数字表法	不清楚	未描述	无	2 分
陈向阳 2004 ^[13]	不清楚	不清楚	未描述	无	2 分
陈娟 2012 ^[14]	不清楚	不清楚	未描述	无	2 分
王进军 2010 ^[15]	不清楚	不清楚	未描述	无	2 分

2.2 曲美他嗪治疗慢性肺源性心脏病有效性定量分析

2.2.1 总有效率

5 个 RCT^[9,12-15]比较了用药后的总有效率, 研究结果间无统计学异质性 ($P = 0.77$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型合并分析效应量, $RR_{\text{合并}} = 1.21$, $95\%CI = (1.11, 1.31)$, 合并效应量的检验 $Z = 4.33$ ($P < 0.0001$)。此组 meta 分析显示可认为试验组的总有效率高于对照组, 差异有统计学意义, 结果见图 1。漏斗图不完全对称, 存在一定偏倚, 但低估效应量明显大于高估效应量, 因此结果仍具有可靠性, 结果见图 2。

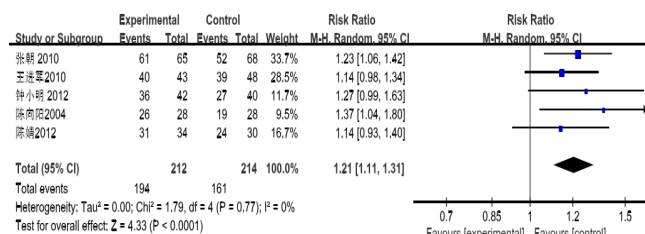


图 1 总有效率
Fig.1 Total effective rate

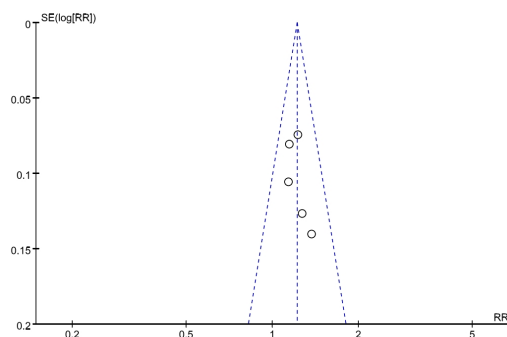


图 2 总有效率漏斗图

Fig.2 Total effective funnel plot

2.2.2 脑钠肽变化情况

2 个 RCT^[10-11]比较了用药后脑钠肽水平的变化, 研究结果间存在统计学异质性 ($P < 0.00001$, $I^2 = 97\%$), 采用随机效应模型合并分析效应量, $MD_{\text{合并}} = -12.54$, $95\%CI = (-37.52, 12.45)$, 合并效应量的检验 $Z = 0.98$ ($P = 0.33$)。此组 meta 分析显示两组用药后 BNP 值变化差异无统计学意义, 结果见图 3。

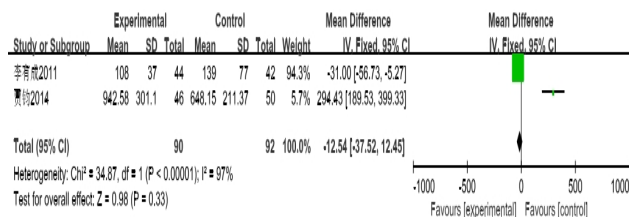


图 3 脑钠肽变化情况

Fig.3 Changes of brain natriuretic peptide

2.2.3 PaO₂ 改善情况

3 个 RCT^[11,13-14]比较了用药后氧分压(PaO_2)的变化, 研究结果间存在统计学异质性 ($P < 0.0001$, $I^2 = 89\%$), 采用随机效应模型合并分析效应量, $MD_{\text{合并}} = 8.98$, $95\%CI = (7.84, 10.12)$, 合并效应量的检验 $Z = 15.45$ ($P < 0.00001$)。此组 meta 分析显示可认为试验组的氧分压改善情况比对照组明显, 差异有统计学意义, 结果见图 4。

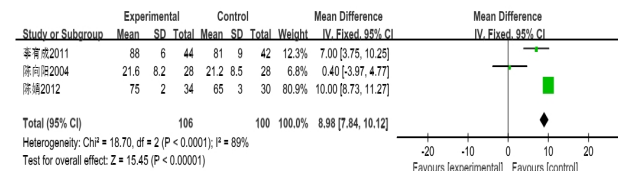


图 4 PaO₂ 改善情况

Fig.4 PaO₂ improvement situation

2.2.4 PaCO₂ 改善情况

3 个 RCT^[11,13-14]比较了用药后二氧化碳分压 ($PaCO_2$) 的变化, 研究结果间存在统计学异质性 ($P = 0.001$, $I^2 = 85\%$), 采用随机效应模型合并分析效应量, $MD_{\text{合并}} = -5.95$, $95\%CI = (-7.18, -4.71)$, 合并效应量的检验 $Z = 9.42$ ($P < 0.00001$)。此组 meta 分析显示可认为试验组的二氧化碳分压改善情况比对照组明显, 差异有统计学意义, 结果见图 5。

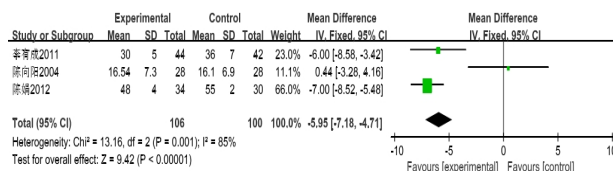


图 5 PaCO₂ 改善情况

Fig.5 PaCO₂ improvement situation

2.2.5 左室射血分数

2 个 RCT^[13-14]比较了用药后左室射血分数 (LVEF) 的变化, 研究结果间存在统计学异质性 ($P = 0.02$, $I^2 = 82\%$), 采用随机效应模型合并分析效应量, $MD_{\text{合并}} = 0.08$, $95\%CI = (0.06, 0.10)$, 合并效应量的检验 $Z = 7.11$ ($P < 0.00001$)。此组 meta

分析显示可认为试验组的左室射血分数改善情况比对照组明显,差异有统计学意义,结果见图6。

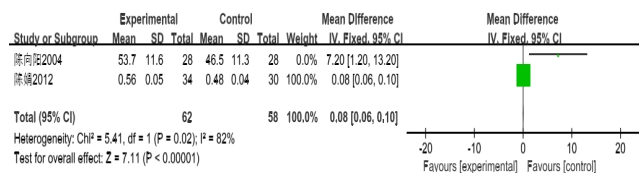


图6 左室射血分数

Fig.6 Left ventricular ejection fraction

2.2.6 心脏指数

2个RCT^[13-14]比较了用药后心脏指数(CL)的变化,研究结果间存在统计学异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 100\%$),采用随机效应模型合并分析效应量,MD_{合并} = 0.08, 95%CI = (0.06, 0.10),合并效应量的检验 $Z = 8.87$ ($P < 0.00001$)。此组meta分析显示可认为试验组的左室射血分数改善情况比对照组明显,差异有统计学意义,结果见图7。

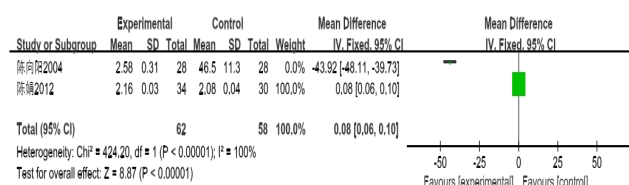


图7 心脏指数

Fig.7 Cardiac index

2.2.7 心输出量

2个RCT^[13-14]比较了用药后心输出量(CO)的变化,研究结果间存在统计学异质性($P = 0.09$, $I^2 = 64\%$),采用随机效应模型合并分析效应量,MD_{合并} = 0.52, 95%CI = (0.43, 0.60),合并效应量的检验 $Z = 11.54$ ($P < 0.00001$)。此组meta分析显示可认为试验组的心输出量改善情况比对照组明显,差异有统计学意义,结果见图8。

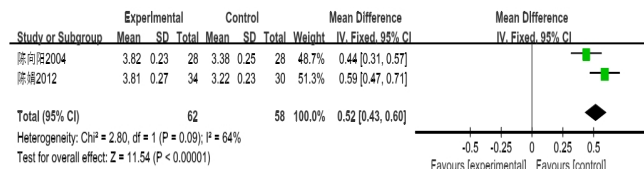


图8 心输出量

Fig.8 Cardiac output

2.3 曲美他嗪治疗慢性肺源性心脏病有效性的定性分析

本研究纳入文献中部分RCT未能提取有效数据,因其研究方法、干预措施或者效果指标不一致,不能合并效应量分析,只能做定性分析。

Bayram E等^[8] ($n = 60$, 改良Jadad评分: 4

分)在针对慢性肺源性心脏病3个月治疗后比较了曲美他嗪组和常规治疗组BNP值的变化,发现常规治疗加用曲美他嗪后BNP值比三个月前明显下降($P < 0.001$),相比单独常规治疗方法BNP值下降快($P < 0.05$),具有统计学意义。Bayram E等^[8]认为曲美他嗪可以增强慢性肺源性心脏病的抗氧化水平和降低氧化应激,在比较曲美他嗪组和常规治疗组后,发现曲美他嗪组治疗三个月后过氧化氢酶(e-CAT)活性、红细胞和血浆的谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性、超氧化物歧化酶(p-SOD)活性均升高,红细胞丙二醛(MDA)活性降低。

贾钧等^[10] ($n = 96$, 改良Jadad评分: 2分)在曲美他嗪治疗慢性肺心病中比较了曲美他嗪组和常规治疗组,发现心肺功能指标第一秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV_1/FEV)、最大呼气中段流速(MMEF)均高于常规治疗组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。曲美他嗪治疗后观察对其生命质量(QOL)的影响,发现曲美他嗪组QOL各项指标均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。QOL各项指标包括日常生活能力、社会活动情况、抑郁心理障碍、焦虑心理障碍。

陈向阳等^[13] ($n = 56$, 改良Jadad评分: 2分)比较了曲美他嗪组和常规治疗组发现两组治疗后肺功能指标肺活量、1秒钟用力呼气容积和最大呼气流量均有增加,动脉血气参数均有一定程度改善,但两组比较各项指标的变化均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 曲美他嗪治疗慢性肺源性心脏病安全性

在曲美他嗪治疗慢性肺源性心脏病过程中,有5个RCT^[9-12,14-15]提到曲美他嗪组和常规治疗组均有不同程度地出现恶心、胃部烧灼感、乏力、眩晕、肌肉痉挛、便秘、食欲增加等症状,因症状均较轻微,患者可以耐受,未做特殊处理。有3个RCT^[8,11,13]未提到相关不良反应的发生。由于安全性方面证据不足,不能得出有力结论,需亟待进一步研究。

3 结论

肺心病由于机体缺氧和心肌耗氧量增加而冠脉血流量减少,使心肌细胞在长期缺氧条件下而线粒体肿胀,造成心肌细胞不可逆损伤。而曲美他嗪

可以通过选择性抑制长链 3-酮酰 CoA 硫解酶抑制脂肪酸 β 氧化,使心肌代谢转向更为高效的糖氧化,提高氧的利用率,降低氧化应激,提高抗氧化水平,促进心肌细胞功能的恢复。

本研究收集慢性肺源性心脏病患者在常规治疗的基础上加用曲美他嗪的随机对照试验,系统评价曲美他嗪对慢性肺源性心脏病疗效及安全性。结果显示:实验组患者中总有效率、 PaO_2 、 PaCO_2 、左室射血分数、心脏指数、心输出量等结局指标上,对比常规治疗组患者疗效有优势,结果具有统计学意义。实验组对心衰敏感指标脑钠肽的水平对比对照组作用无统计学意义。在安全性方面,有 5 个 RCT^[9-12,14-15]提到曲美他嗪组和常规治疗组均有相关不良反应发生,但均可耐受。

该系统评价收集的 RCT 均是低质量研究,方法学质量方面的缺陷会造成选择实施偏倚;另外,纳入研究共 8 篇,其中 7 篇都是国内文献,只有一篇是外文文献,对研究方法学报道粗略难以评估偏倚风险,可能存在选择性偏倚、测量偏倚和实施偏倚。因为确定是否存在发表偏倚的倒漏斗图至少需要纳入 5 篇文献,所以本研究 PaO_2 、 PaCO_2 、左室射血分数、心脏指数、心输出量等结果指标均未作倒漏斗图分析偏倚性,这是本研究的缺陷。

由于研究的病例总数共 668 例,总样本量较小,部分研究的质量不足,要肯定曲美他嗪对慢性肺源性心脏病的疗效和安全性,还需扩大样本量,采用死亡率、住院率或再入院率等主要终点指标进一步研究证实。

参考文献:

- [1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版,北京:人民卫生出版社,2010:91-97.
- [2] 王吉耀. 内科学[M]. 2 版,北京:人民卫生出版社,2010:43-49.
- [3] Skierczynska A, Beresewicz A. Demand-induced ischemia in volume expanded isolated rat heart; the effect of dichloroacetate and trimetazidine[J]. J Physiol Pharmacol, 2010, 61(2):153-162.
- [4] Demir T, Turgut B, Ozercan I, et al. Trimetazidine for prevention of induced ischemia and reperfusion of guinea pig retina[J]. Clin Ophthalmol, 2010, 2(4):21-26.
- [5] Onay-Besikci A, Ozkan S A. Trimetazidine revisited: a comprehensive review of the pharmacological effects and analytical techniques for the determination of trimetazidine[J]. Cardiovasc Ther, 2008, 26(2):147-165.
- [6] Da Silveira M, Bonetti Yoshida W. Trimetazidine and N-acetylcysteine in attenuating hind-limb ischemia and reperfusion injuries: experimental study in rats[J]. Int Angiol, 2009, 28(5):412-417.
- [7] Iskesen I, Kurdal AT, Eserdag M, et al. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery[J]. Heart Surg Forum, 2009, 12(3):E175-179.
- [8] Bayram E, Atalay C, Yücel O, et al. Activities and plasma brain natriuretic peptide levels in patients with chronic cor pulmonale[J]. J Int Med Res, 2005, 33:612-619.
- [9] 张朝. 加用曲美他嗪治疗肺心病急性加重期 65 例临床观察[J]. 现代临床医学, 2010, 36(3):183.
- [10] 贾钧,林静. 曲美他嗪对慢性肺源性心脏病患者心肺功能及生命质量的影响[J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2014, 22(2):25-26.
- [11] 李有成,史子衡,李建平,等. 曲美他嗪对慢性肺源性心脏病脑利钠肽水平的影响[J]. 河北医药, 2011, 33(16):2429-2430.
- [12] 钟小明. 曲美他嗪治疗慢性肺心病的疗效观察[J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2012, 20(9):1494-1495.
- [13] 陈向阳,罗初凡,谭宁. 曲美他嗪对慢性肺源性心脏病心衰患者心功能的影响[J]. 岭南心血管病杂志, 2004, 10(3):197-198.
- [14] 陈晓,胡晓军,王四坤,等. 盐酸曲美他嗪治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭 34 例临床观察[J]. 疑难病杂志, 2012, 11(5):334-336.
- [15] 王进军,魏朝红,庄红平. 曲美他嗪治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的临床观察[J]. 中国现代医生, 2010, 48(1):32-33.