

普罗布考预防对比剂肾病的Meta-分析

李思淼¹, 梁宇^{1,2}, 赵春阳^{1,2}, 姜明燕^{1,2*}

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110122

摘要: 目的 采用Meta-分析方法评价普罗布考对对比剂肾病的保护作用。方法 计算机检索PubMed、EMbase、Web of Science、The Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,检索时间均为建库—2018年11月,收集应用普罗布考预防对比剂肾病的随机对照试验(RCT),评价纳入RCT的偏倚风险,采用RevMan 5和Stata 12软件进行Meta-分析。结果 共纳入14个RCTs,包括3503例患者。Meta-分析结果显示:普罗布考组对比剂肾病的发生率显著低于对照组[OR=0.321, 95%CI(0.236~0.437), $P=0.000$]。术后24 h、48 h、72 h的肌酐水平,普罗布考组均低于对照组[SMD=-0.523, 95%CI(-0.957~-0.106), $P=0.014$]、[SMD=-0.679, 95%CI(-0.997~-0.362), $P=0.000$]、[SMD=-0.461, 95%CI(-0.645~-0.277), $P=0.000$]。亚组分析结果显示:普罗布考组对比剂肾病发生率和血肌酐水平均低于对照组,普罗布考组对比剂肾病发生率和血肌酐水平均低于对照组,而结合仅造影后水化两组的差异无统计学意义;无论患者是否患有糖尿病,普罗布考组对比剂肾病发生率和血肌酐水平均低于对照组。结论 普罗布考结合造影前后水化及仅造影前水化对对比剂肾病有保护作用。受纳入研究数量和质量限制,上述结论仍需开展更多高质量的随机对照试验加以验证。

关键词: 普罗布考; 对比剂肾病; Meta-分析

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)08-1637-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.019.08.029

Meta-analysis of protective effect of probucol on contrast-induced nephropathy

LI Simiao¹, LIANG Yu^{1,2}, ZHAO Chunyang^{1,2}, JIANG Mingyan^{1,2}

1. Department of Pharmacy, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. College of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110122, China

Abstract: **Objective** To evaluate the protective effect of probucol on contrast-induced nephropathy using meta-analysis. **Methods** The databases of PubMed, EMBASE, Web of Science, The Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP and WanFang Data were retrieved with computer for collecting the randomized controlled trials (RCT) about the prevention of contrast-induced nephropathy using probucol from the establishment of the databases to November 2018. The included RCTs were screened, extracted and reviewed on bias risk by two reviewers according to inclusion and exclusion criteria, and given Meta-analysis by using RevMan5 and STATA 12 software. **Results** A totally of 14 RCTs were included, including 3503 patients. The results of Meta-analysis showed that the incidence of CIN was significantly lower in probucol group than that in the control group [OR=0.321, 95%CI(0.236~0.437), $P=0.000$]. The level of serum creatinine (SCr) at 24 h, 48 h and 72 h were lower in probucol group than that in the control group [SMD=-0.523, 95%CI(-0.957~-0.106), $P=0.014$], [SMD=-0.679, 95%CI(-0.997~-0.362), $P=0.000$], [SMD=-0.461, 95%CI(-0.645~-0.277), $P=0.000$]. Subgroup analysis was carried out on the types of iodine contrast agents and the type of hydration. The results of subgroup analysis showed that the incidence of CIN and the level of SCr were lower in the probucol than those in the control group regardless of the non-ionic isotonic contrast agent or non-ionic low permeability contrast agent. No matter using hydration before and/or after using contrast agent, the incidence of CIN and the level of SCr in the probucol group were lower than those in the control group, while there was no significant difference between the two groups after using iodine contrast agent. Regardless of the patient had diabetes, the incidence of CIN was significantly lower in probucol group than that in the control group, and the level of SCr at 72 h

收稿日期: 2019-03-26

第一作者: 李思淼(1994—),女,汉族,硕士研究生,研究方向临床药学。Tel:(024)83282662 E-mail:li_si_miao@163.com

*通信作者: 姜明燕 Tel:13940479985 E-mail:syjmy@126.com

was lower in probucol group than that in the control group. **Conclusion** Probucol combined with hydration before and after angiography and pre-contrast hydration has a protective effect on contrast nephropathy. Due to limited quantity and quality of the included studies, more high-quality studies were needed to verify above conclusions.

Key words: probucol; contrast-induced nephropathy; Meta-analysis

近年来随着冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)和经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的广泛应用,对比剂的使用增加,对比剂肾病(Contrast-induced nephropathy, CIN)是其常见并发症,发生率为0.6%~2.3%^[1],已成为继肾灌注不足和肾毒药物所致肾损伤之后的第3大医源性急性肾损伤的原因^[2]。目前CIN定义无统一标准,多数学者采用的标准为排除其他原因后,血管内注射造影剂72 h内出现的肾功能急剧下降,血清肌酐值升高>25%或绝对值升高>0.5 mg/dL(44 μmol/L)^[3]。目前认为CIN可能是由碘对比剂的细胞毒性、肾脏缺血缺氧和氧化应激损伤等所致^[4]。

有文献表明普罗布考除具有降脂作用外,还具有抗动脉粥样硬化、抗氧化应激、保护血管内皮、抗心律失常及预防PCI术后再狭窄等作用,且能够预防对比剂肾病^[5]。本研究采用Meta-分析的方法评价普罗布考对CIN保护作用的疗效,为临床防治CIN提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象 所有应用碘对比剂的患者。

1.1.2 文献类型 临床随机对照试验(RCT),语种不限。

1.1.3 干预方案 研究组在常规治疗基础上应用普罗布考,对照组为常规治疗基础上加水化治疗。

1.1.4 结局指标 至少包含碘对比剂注射后72 h内CIN发生率或24~72 h的血清肌酐(SCr)水平。

1.1.5 排除标准 (1)非RCT报告;(2)资料不全或重复发表的文献;(3)试验组或对照组合并其他药物;(4)研究结果未关注CIN发生率和肾功能指标。

1.2 检索策略

采用主题词与自由词相结合的方式,检索PubMed、EMbase、Web of Science、The Cochrane Library、C中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,检索时间从建库至2018年11月。此外,追溯相关研究的参考文献作为补充。英文检索词包括:contrast、radiocontrast、

contrast-associated、contrast-induced、nephropathy、nephritis、nephrotoxicity、nephrotoxic、renal insufficiency、acute kidney failure、acute renal injury、acute kidney injuries、probucol。中文检索词包括:普罗布考、丙丁酚、造影剂、对比剂、造影剂肾病。

1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者按照确定的纳入排除标准独立完成,之后进行交叉核对。意见不一致时通过讨论或第三位评价者协助判断。对符合纳入标准的文献进行资料提取,包括:文献基本信息、随访时间、样本量、患者年龄和性别、患者疾病特征、患者基线肾功能、对比剂种类和用量、干预措施、文献中记录的所有结局指标。

1.4 质量评价

由两位研究者独立按照Cochrane风险偏倚评估工具^[6]对纳入文献进行质量评价,评价内容主要包括以下6各方面:①随机分配方法;②隐藏分组;③盲法;④结果数据完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。若评价结果出现分歧,由第3位研究者决定。

1.5 统计分析

采用RevMan 5和Stata 12软件进行数据分析。采用比值比(OR)和标准化均数差(SMD)为效应量,各效应统计均以95%可信区间(95%CI)表示。对纳入研究的效应量进行异质性检验,若 $P<0.05$ 、 $I^2>50\%$,采用随机效应模型进行合并分析;反之,则采用固定效应模型进行合并分析。对存在异质性的研究进行亚组分析探寻其异质性的来源,敏感性分析检测研究结果的稳定性,采用漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献的基本特征

最初检索到相关文献217篇,剔除重复文献106篇,阅读文献题目和摘要后排除75篇,进一步阅读全文后,排除不符合纳入标准的研究共31篇,最终本研究纳入14篇RCTs^[7-20]。纳入的14篇RCTs,英文2篇、中文12篇。实验组均为使用普罗布考,对照组除尹力等^[20]2009为水化+安慰剂外,其余均为单纯水化。纳入文献的基本特征见表1。

表1 纳入文献的基本特征
Table 1 Characteristics of included studies

第一作者 和发表年	组别	n/例	平均年龄/岁	性别(男) /例	对比剂	造影剂剂量	普罗布考剂量	结局指标
Fu ^[7]	对照	641	60.33±11.69	375	碘佛醇	147.45±10.68		①②④⑤
2017	研究		61.88±12.35			149.50±10.56	500 mg、2次/d	
赵志国 ^[8]	对照	92	63.50±11.30	64	碘克沙醇	169.70±19.80		①②⑤
2018	研究		62.90±12.80			170.20±20.90	500 mg、2次/d	
索新祺 ^[9]	对照	641	60.00±12.00	375	碘佛醇	198.00±33.00		①②④⑤
2017	研究		60.00±12.00			195.00±31.00	500 mg、2次/d	
赵倡武 ^[10]	对照	96	60.38±8.42	50	—	—		②③④⑤
2017	研究		60.26±8.40				500 mg、2次/d	
马振华 ^[11]	对照	240	62.79±11.51	167	碘克沙醇	127.14±10.78		①②⑤
2016	研究		62.96±11.96			129.22±10.52	500 mg、2次/d	
张鹏 ^[12]	对照	250	63.09±10.61	177	碘克沙醇	128.42±8.66		①②⑤
2015	研究		63.21±10.91			126.59±7.52	500 mg、2次/d	
王四坤 ^[13]	对照	90	61.60±10.60	58	碘普罗胺	—	500 mg、2次/d	①②⑤
2015	研究		62.40±10.40					
李景照 ^[14]	对照	103	62.58±3.71	55	碘帕醇	246.85±49.74		①②③④
2014	研究		63.94±4.26			248.87±48.69	250 mg、2次/d	⑤
赵凯 ^[15]	对照	163	75.58±3.74	85	碘帕醇	236.85±39.74		①②③④
2013	研究		76.94±4.28			238.87±38.69	250 mg、3次/d	⑤
Yin ^[16]	对照	204	65.11±10.51	141	碘普罗胺	168.89±79.77	1 000 mg、2次/d;	①
2013	研究		65.37±12.46			157.86±69.89	500 mg、2次/d	
吴玉国 ^[17]	对照	280	57.87±10.36	181	低渗对比剂	146.00±8.00		①②⑤
2012	研究		57.96±10.10			152.00±97.00	250 mg、2次/d	
周炳凤 ^[18]	对照	320	70.50±9.30	182	碘海醇	—		②③④⑤
2012	研究		69.20±9.10				500 mg、2次/d	
潘洪涛 ^[19]	对照	178	63.58±9.74	97	碘海醇	138.47±12.96		①②③④
2011	研究		62.94±9.98			137.87±13.65	375 mg、2次/d	⑤
尹力 ^[20]	对照	205	62.10±11.10	116	碘海醇	116.40±64.70		①②③④
2009	研究		63.20±10.90			120.70±56.00	500 mg、2次/d	⑤

—未提及,①-CIN发生率,②-SCr基线,③-造影后24 h SCr值,④-造影后48 h SCr值,⑤-造影后72 h SCr值

—not mentioned,①-CIN%,②-baseline of SCr,③-SCr at 24 h after angiography,④-SCr at 48 h after angiography,⑤-SCr at 72 h after angiography

2.2 纳入文献偏倚风险评价

纳入的14篇文献^[7-20]均明确具体随机及分配隐藏的方法;盲法方面,1篇文献^[20]明确实施了盲法,对照组给予安慰剂治疗,其余文献均未详细描述;14篇文献结果数据均完整;1篇文献^[7]无选择性报告风险,其余13篇^[8-20]不清楚选择性偏倚是否存在。偏倚风险评价结果见图1。

2.3 Meta-结果

本研究共纳入3 503例患者,试验组1 759例,其中男1 049例(占60%)、女710例(占40%);对照组1 744例,其中男1 074例(占61%)、女685例(占39%),两组患者基线资料(年龄、性别、血清肌酐水

平)以及对比剂应用情况比较,差异均无统计学意义。

2.3.1 CIN发生率 共有12项研究^[7-9,11-17,19-20]总计2 807例患者记录CIN发生率,除吴玉国等^[17]记录的是应用对比剂后48 h CIN发生率,其余11项研究记录应用对比剂后72 h CIN发生率,其中普罗布考组CIN发生率为4.26%(60/1408),与对照组发生率12.37%(173/1399)相比,明显降低[OR=0.321, 95%CI(0.236~0.437), P=0.000],差异具有统计学意义,见图2。

2.3.2 造影后SCr水平 6项研究^[10,14-15,18-20]报道了造影后24 h SCr水平,8项研究^[7,9-10,14-15,18-20]报道了造

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
LI YIN 2013	●	●	?	●	?	●
Naikuan Fu 2017	●	●	?	●	?	●
吴玉国 2012	●	●	?	●	?	?
周炳凤 2012	●	●	?	●	?	?
尹力 2009	●	●	●	●	?	?
张鹏 2015	●	●	?	●	?	●
李景照 2014	●	●	?	●	?	●
潘洪涛 2011	●	●	?	●	?	?
王四坤 2015	●	●	?	●	?	●
赵倡武 2017	●	●	?	●	?	●
赵凯 2013	●	●	?	●	?	●
赵志国 2018	●	●	?	●	?	●
马振华 2017	●	●	?	●	?	●
马振华 2016	●	●	?	●	?	●

图1 纳入文献的风险偏倚评价结果

Fig. 1 Risk of bias of included studies

影后 48 h SCr 水平, 13 项研究^[5-13, 15-18]报道了造影后 72 h SCr 水平。各项研究之间存在显著异质性 ($P < 0.05$, $I^2 = 84.3\%$), 采用随机效应模型进行分析。Meta-分析结果显示: 相比于对照组, 普罗布考组患者造影后 24 h、48 h 以及 72 h 的 SCr 水平低 [$SMD = -0.523$, $95\%CI(-0.957 \sim -0.106)$, $P = 0.014$]、 $[SMD =$

-0.679 , $95\%CI(-0.997 \sim -0.362)$, $P = 0.000$]、 $[SMD = -0.461$, $95\%CI(-0.645 \sim -0.277)$, $P = 0.000$], 差异具有统计学意义, 见图 3。

2.3.3 亚组分析 根据对比剂的性质(非离子等渗或低渗)、水化的形式及患者是否合并糖尿病分别对 CIN 发生率和造影后 72 h SCr 水平进行了 3 次亚组分析。结果表明: (1) 患者在使用非离子等渗对比剂 [$OR = 0.26$, $95\%CI(0.12 \sim 0.59)$, $P = 0.001$], 及使用非离子低渗对比剂 [$OR = 0.34$, $95\%CI(0.25 \sim 0.45)$, $P = 0.000$] 后, 普罗布考组比对照组 CIN 发生率均明显降低, 差异有统计学意义; (2) 患者使用非离子等渗对比剂 [$SMD = -0.30$, $95\%CI(-0.46 \sim -0.13)$, $P = 0.000$] 与使用非离子低渗对比剂 [$SMD = -0.39$, $95\%CI(-0.46 \sim -0.30)$, $P = 0.000$] 相比, 普罗布考组 72 h SCr 水平平均比对照组明显降低, 差异有统计学意义; (3) 普罗布考结合造影前后水化 [$OR = 0.30$, $95\%CI(0.19 \sim 0.46)$, $P = 0.000$]、仅造影前水化 [$OR = 0.37$, $95\%CI(0.23 \sim 0.61)$, $P = 0.000$]、仅造影后水化 [$OR = 0.37$, $95\%CI(0.20 \sim 0.64)$, $P = 0.001$], 普罗布考组比对照组 CIN 发生率明显降低, 差异有统计学意义; (4) 普罗布考结合造影前后水化 [$SMD = -0.44$, $95\%CI(-0.54 \sim -0.35)$, $P = 0.000$] 及仅造影前水化 [$SMD = -0.33$, $95\%CI(-0.46 \sim -0.20)$, $P = 0.000$] 时, 普罗布考组 72 h SCr 水平明显低于对照组, 差异

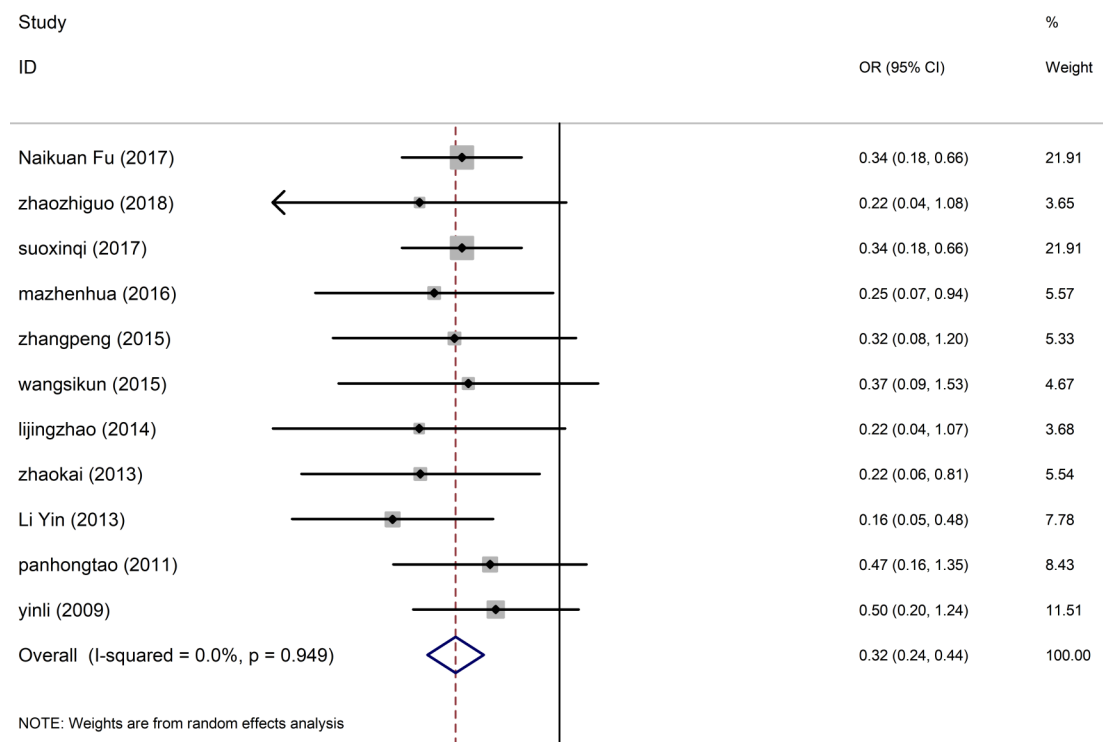


图2 两组 CIN 发生率的 Meta-分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot for incidence of CIN between two groups

有统计学意义,而普罗布考结合仅造影后水化[SMD=-0.06, 95%CI(-0.26~-0.14), $P=0.537$],普罗布考组和对照组 72 h SCr 水平比较,差异无统计学意义;(5)无论是否合并糖尿病,普罗布考组 CIN 发生率及 72 h SCr 水平均低于对照组。亚组分析结果见表 2。

3 发表偏倚评价和敏感性分析

对 CIN 发生率进行发表偏倚检验并绘制漏斗图,结果显示漏斗图基本对称,说明发表偏倚较小,见图 4。对 CIN 发生率进行敏感性分析,逐一剔除文献对比结果,前后异质性变化不大,结果较稳定。

4 讨论

4.1 普罗布考预防 CIN 的研究现状

近年来肾髓质缺血、氧化应激和肾小管的直接损伤与 CIN 发生的关系逐渐成为研究的重点,研究

表明抗氧化剂如 *N*-乙酰半胱氨酸、维生素 C、他汀类可以预防 CIN 的发生,并推测普罗布考也有预防 CIN 发生的作用^[22]。Yoshida 等^[23]研究表明糖尿病大鼠尿中过氧化物的排量与肾损害的严重程度呈正相关,而普罗布考能够明显减少其尿中过氧化物排量,减轻肾损害。石闰英等^[21]于 2014 年发表的 Meta-分析共纳入 8 个 RCTs,结果显示造影前或后口服普罗布考对 CIN 有保护作用,能减少 CIN 发生率。本文在此基础上不限制纳入人群特征,限制试验组应用普罗布考不联合其他药物,最终剔除 1 篇使用普罗布考联合阿托伐他汀的 RCT,同时补充近几年新发表的 7 篇 RCTs,共对 14 篇研究进行 Meta-分析,系统评价普罗布考对 CIN 的预防作用。

4.2 普罗布考预防 CIN 的系统评价

本次 Meta 分析的结果显示,普罗布考组与对照组相比,CIN 发生率明显降低,表明普罗布考对肾脏

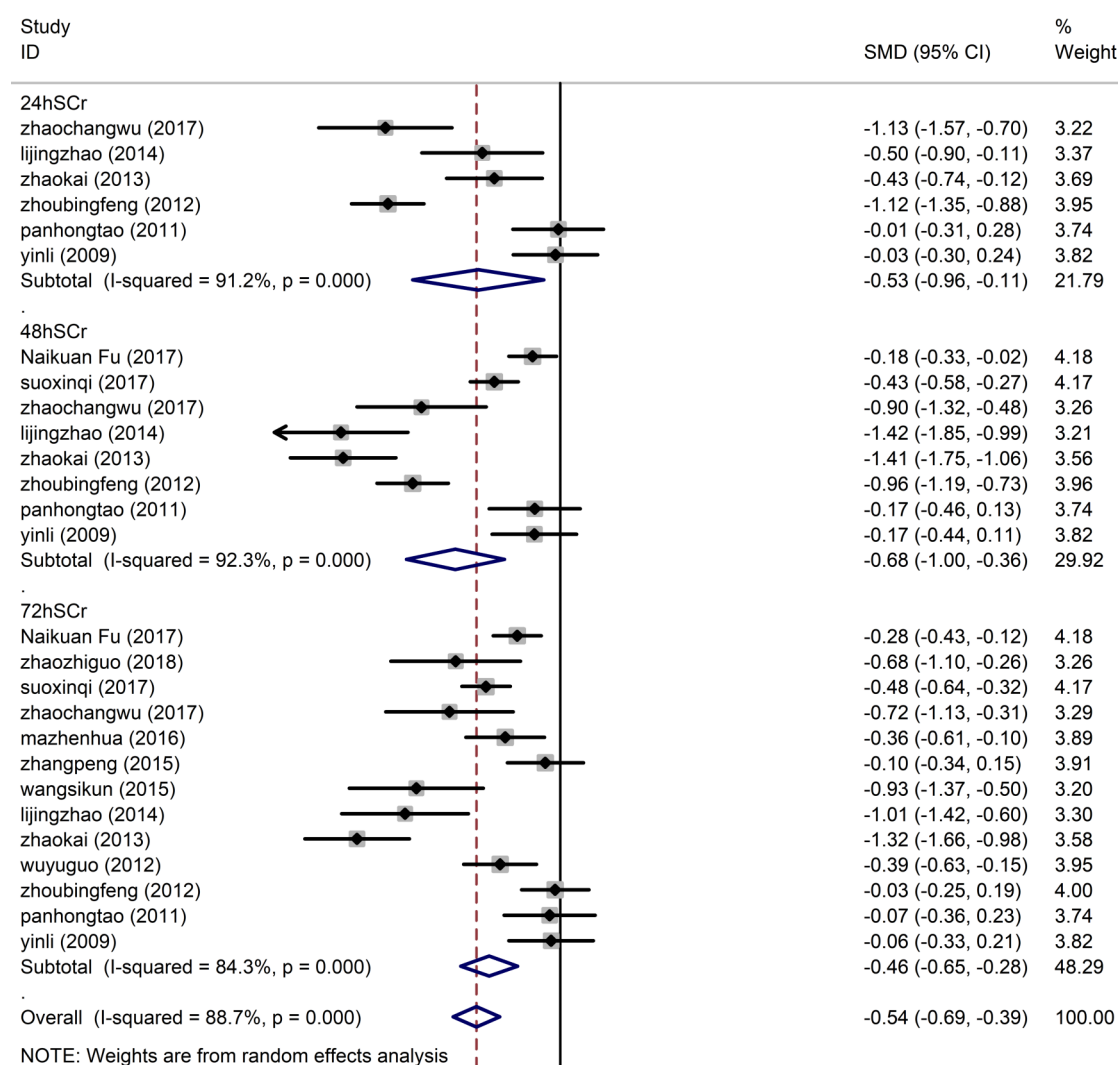


图 3 两组造影后 24 h、48 h、72 h SCr 水平的 Meta-分析森林图

Fig.3 Meta-analysis of forest plot for change of 24 h, 48 h and 72 h SCr between two groups

表2 亚组分析结果
Table 2 Results of subgroup analysis

亚组分析	CIN					72 h SCr				
	研究数量	n/例	OR 值	95%CI	P 值	研究数量	n/例	SMD 值	95%CI	P 值
造影剂的性质										
非离子低渗	10 ^[7,9,13-17,19-20]	2 825	0.34	0.25~0.45	0.000	9 ^[7,9,14-17,19-20]	2 621	-0.39	-0.46~-0.30	0.000
非离子等渗	3 ^[8,11-12]	582	0.26	0.12~0.59	0.001	3 ^[8,11-12]	582	-0.30	-0.46~-0.13	0.000
水化方案										
术前和术后	7 ^[7-8,11-15]	1 579	0.30	0.19~0.46	0.000	8 ^[7-8,11-15,17]	1 859	-0.44	-0.54~-0.35	0.000
仅术前	2 ^[9,17]	921	0.37	0.23~0.61	0.000	2 ^[9,18]	961	-0.33	-0.46~-0.20	0.000
仅术后	3 ^[16,18,20]	587	0.37	0.20~0.64	0.001	2 ^[19-20]	383	-0.06	-0.26~-0.14	0.537
合并糖尿病										
是	2 ^[8,13]	182	0.29	0.10~0.85	0.023	2 ^[8,13]	182	-0.80	-1.10~-0.50	0.000
否	10 ^[7,9,11-12,14-15,17-20]	2 905	0.34	0.25~0.45	0.000	10 ^[7,9,11-12,14-15,19-20]	3 021	-0.39	-0.59~-0.18	0.000

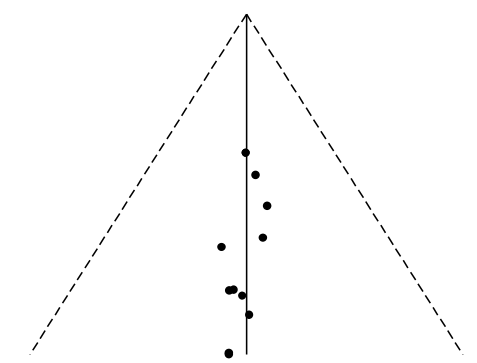


图4 CIN发生率漏斗图

Fig.4 Funnel plot of comparison for incidence of CIN

具有保护作用。分析造影后 SCr 水平时,各研究之间存在异质性;通过亚组分析结果表明,与对照组比较,普罗布考结合造影前后水化及仅造影前水化可以降低 72 h SCr 水平,而普罗布考结合仅造影后水化是没有明显效果的,明确了普罗布考联合造影前或造影前后水化治疗对肾脏保护的积极作用。

4.3 本研究的局限性

本研究对纳入患者的基础疾病没做特殊要求,但由于 CIN 在慢性肾病以及糖尿病患者中发生率偏高,且纳入研究中有 2 个 RCTs 的研究对象为合并糖尿病患者,进行亚组分析后发现合并糖尿病不影响普罗布考的作用。其次,由于纳入文献的数量有限、干预措施的方案(纳入文献中只描述了冠心病的常规治疗,并未说明具体治疗方案)、药物剂量存在差异、样本量小以及文献质量有限,这些都可能产生阳性结果的产生,可能存在发表偏倚。本文纳入的原始研究均为针对中国人的研究,多未用到盲法,仅有 1 个研究^[20]使用安慰剂作对比,导致纳入文献质量偏低,可能影响研究结果。

综上所述,普罗布考结合造影前后水化及仅造影前水化能降低 CIN 发生率及 72 h SCr 水平,普罗布考组 CIN 发生率较对照组降低了 8.11%,说明对于 CIN 有一定的保护作用,值得在临床上推广。但是,因为纳入文献的数量较少和文献的质量偏低,今后尚需进一步开展高质量、大样本、多中心的随机临床试验来验证,从而为临床药物决策提供更加有力的依据。

参考文献

- [1] Marenzi G, Cabiati A, Milazzo V, et al. Contrast-induced nephropathy [J]. Intern Emerg Med, 2012, 7(Suppl 3): S181-S183.
- [2] Ali A, Bhan C, Malik M B, et al. The prevention and management of contrast-induced acute kidney injury: A mini-review of the literature [J]. Cureus, 2018, 10(9): e3284.
- [3] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184.
- [4] Michael A, Faga T, Pisani A, et al. Molecular mechanisms of renal cellular nephrotoxicity due to radiocontrast media [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 249-810.
- [5] 邵帅,刘彤,富华颖,等. 普罗布考在心血管疾病中的应用进展 [J]. 中国心血管杂志, 2013, 18(1): 73-75.
- [6] Higgins J P, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343(7829): 889-893.
- [7] Fu N, Yang S, Zhang J, et al. The efficacy of probucol combined with hydration in preventing contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease

- undergoing percutaneous coronary intervention: a multicenter, prospective, randomized controlled study [J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(1): 105-112.
- [8] 赵志国, 孔令朝. 普罗布考预防冠心病合并糖尿病患者PCI术中发生急性肾损害观察 [J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(10): 654-658.
- [9] 索新祺, 杨世诚, 马振华, 等. 普罗布考对冠心病患者介入治疗术后对比剂肾病的预防作用 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(41): 3234-3238.
- [10] 赵倡武, 张颖, 陈建涛. 普罗布考预防经皮冠状动脉介入治疗术后造影剂肾病的效果分析 [J]. 中国基层医药, 2017, 24(10): 1478-1482.
- [11] 马振华, 杨世斌, 付乃宽. 普罗布考联合水化对冠状动脉介入治疗术后肾功能的保护作用 [J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(9): 20-23.
- [12] 张鹏, 杨世诚, 付乃宽. 普罗布考对经皮冠状动脉介入治疗术后造影剂肾病的预防 [J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(11): 1163-1166.
- [13] 王四坤, 蒋毅, 李云杉, 等. 普罗布考对冠心病合并糖尿病患者经皮冠状动脉介入术后对比剂肾病的影响 [J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(02): 111-113.
- [14] 李景照, 赵凯, 党群. 普罗布考对稳定型心绞痛患者对比剂肾损害的预防作用 [J]. 吉林医学, 2014, 35(04): 746-749.
- [15] 赵凯, 李永健. 普罗布考对老年不稳定型心绞痛患者对比剂肾损害的预防作用 [J]. 重庆医学, 2013, 42(14): 1593-1594, 1597.
- [16] Yin L, Li G, Liu T, et al. Probucol for the prevention of cystatin C-based contrast-induced acute kidney injury following primary or urgent angioplasty: a randomized, controlled trial [J]. Int J Cardiol, 2013, 167(2): 426-429.
- [17] 吴玉国, 高俊峰, 莫华, 等. 普罗布考对冠状动脉导管术后对比剂诱导的急性肾损伤的影响 [J]. 心肺血管病杂志, 2012, 31(05): 565-568.
- [18] 周炳凤, 施有为, 徐少东, 等. 冠状动脉介入诊疗中普罗布考对造影剂造成的肾功能损害的干预研究 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(18): 5511-5514.
- [19] 潘洪涛, 孙磊, 高鹏. 普罗布考预防对比剂肾病的临床研究 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(01): 131-132.
- [20] 尹力, 李广平, 刘彤, 等. 普罗布考预防对比剂肾损害的随机化临床研究 [J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(5): 385-388.
- [21] 石围英, 陈俏, 叶天扬, 等. Meta分析: 普罗布考对对比剂急性肾损伤的影响 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(09): 567-573.
- [22] 李明芬. 对比剂肾病的药物预防研究现状 [J]. 天津药学, 2016, 28(4): 64-67.
- [23] Yoshida M, Kimura H, Kyuki K, et al. Combined effect of probucol and insulin on renal damage in diabetic rats fed a high cholesterol diet [J]. Eur J Pharmacol, 2006, 548: 174-180.