

低分子肝素在血栓前状态引起的复发性流产患者中的临床应用*

彭爱珍, 万玉珍, 秦海燕

(江西省妇幼保健院妇科, 南昌 330006)

摘要:目的 探讨低分子肝素在血栓前状态引起的早期复发性流产患者中应用的疗效及安全性, 为推广使用低分子肝素治疗血栓前状态的早期复发性流产患者提供临床依据。方法 选取我院门诊属于血栓前状态的早期复发性流产患者 285 名, 排除肝素药物使用禁忌症、引起流产的其他因素后分为 3 组(遗传性 PTS 组、获得性 PTS 组和无明显病因的 PTS 组) 每组再随机分为 2 组, 分别监测使用低分子肝素治疗和传统治疗的疗效。结果 3 组 PTS 患者中低分子肝素治疗组的治愈率均明显高于传统治疗组, 并发症均小于传统治疗组且无明显不良反应。结论 低分子肝素在治疗因血栓前状态引起的早期复发性流产患者中应用的效果显著且无明显不良反应, 值得临床推广。

关键词: 低分子肝素; 血栓前状态; 早期复发性流产

中图分类号 R714.21 文献标识码 B 文章编号 :1006-2238(2019)5-520-05

DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2019.5.029

自然流产特别是复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是严重影响女性生殖健康的一种疾病, 经过科学家们多年的研究, 结合系统病因筛查及综合治疗, 目前再次妊娠的活产率已较前大大提高。近年来随着分子生物技术及生殖免疫科学的发展, 国内外学者普遍认为免疫功能异常及血栓前状态 (pre-thrombotic state, PTS) 是自然流产特别是 RSA 的重要原因。本研究就 PTS 引起的 RSA 患者确认妊娠后即使用低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 治疗与常规治疗对照, 观察其疗效、妊娠结局、妊娠并发症以及药物的不良反应等, 说明 LMWH 在早期复发性流产患者中应用的临床价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选取 2012 年 1 月-2017 年 8 月我院门诊(辅助生殖中心、复发性流产门诊、妇科门诊、中医门诊)的 RSA(指同一性伴侣连续 2 次或者 2 次以上自然流产)患者, 孕前检查有以下 1 种或多种血栓前状态的异常指标: (1)凝血功能四项显示高凝状态; (2)排卵后 1 周检测双侧子宫动脉阻力指数均等于 1; (3)以下血栓前状态标志物之一异常: D-二聚体(D-)、血栓调节蛋白(TM)、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、血小板颗粒糖蛋白 140 (GMP140)、抗凝血酶 (AT-); (4)抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibodies, aPL)、狼疮抗凝物质

检测(LAC)、抗 β 2GP-1 抗体之一阳性引起的抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS); (5)高半胱氨酸血症; (6)凝血因子 V 雷登变异; (7)蛋白 C 缺陷症; (8)蛋白 S 缺陷症; (9)亚甲基四氢叶酸还原酶缺陷; (10)活化蛋白 C 抵抗等; 并且排除生殖道解剖异常、染色体异常、内分泌异常、感染、自身特异性抗体阳性以及同种免疫异常者(后 4 种因素治愈后可以入组研究); 检查前 3 个月没有服用过促凝或者抗凝药物; 无血小板减少症、肝肾功能不全、血友病、消化性溃疡等低分子肝素使用禁忌症的 RSA 患者。根据 PTS 形成的原因, 以上患者依次分为 3 组, A 组(遗传性 PTS 组); 至少符合(6)、(7)、(8)、(9)、(10)中一项; B 组(获得性 PTS 组); 符合(4)、(5)之一; C 组: 剩下的均放在 C 组。每组又随机分为 LMWH 治疗组和常规治疗组(签署知情同意书, 遵循病人意愿优先的原则), 每位患者都建立随诊卡。

1.2 方法 患者正常月经愈期即测血 HCG, 检测到阳性后即开始入组治疗及监测, 治疗 7-10d 阴道彩超确定是否宫内妊娠。对通过辅助生殖技术怀孕的, 治疗时间根据患者意愿可以提前至移植后次日或者人工授精后等 3d, 10-14d 后未受孕即停止治疗, 等待下一个辅助受孕周期。一旦发现是异位妊娠, 及时停药, 需要手术治疗者, 停药 12-24h 手术。

LMWH 治疗组: 孕前常规维生素 E, 100mg, 每天两次、叶酸 0.4mg/d, (四氢叶酸还原酶基因缺陷

* 基金项目 江西省卫生计生委科技计划课题 编号 20165458

者孕后叶酸 0.8mg-1.2mg/d)、阿司匹林 0.25mg 口服 Tid,(经期停用);孕后如果孕酮值低于 20ug/ml 予黄体酮针 20mg/d 肌肉注射;继续阿司匹、叶酸、维生素 E 口服,第一次血 HCG 阳性后即予 LMWH (肝素钙)4100IU 皮下注射,根据凝血情况每日 1-2 次,至孕 12 周,如果有必要(如高凝状态未改善、出现 FGR,羊水过少、重度子痫前期、妊娠合并肝内胆汁淤积综合症等)继续用药,最长可用药至分娩前 24h。

常规治疗组:除不进行 LMWH 的治疗外,其他都同 LMWH 治疗组。

1.3 观察指标 每 1-2 周观察凝血功能的改善情况、血小板计数、孕酮及 HCG 变化、胎儿宫内发育情况及子宫动脉血流改善情况以及患者的自觉症状和体征,孕 12 周左右做 NT 筛查,有异常及时终止治疗或者终止妊娠。

停药指征:明显出血倾向、注射部位皮下出血不能继续坚持、肝肾功能异常、难免流产、胎儿停止发育、胎儿 NT 异常。

疗效判断标准:孕 12 周时 B 超提示胎儿发育正常为有效;难免流产或者孕 12 周前 B 超检测胎儿停止发育为无效。

妊娠结局:孕 12 周后继续随访,记录 28 周前流产(注明流产原因)、足月活产及早产(孕周、胎儿

体重、Apgar 评分)、羊水过少、高血压、胎儿生长受限、妊娠期肝内胆汁淤积症、胎死宫内、新生儿畸形、新生儿死亡等情况。

1.4 统计学方法 运用 SPSS Statistics19.0 分析软件进行统计分析,计量资料均采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。对数据进行正态性检验,符合正态分布时用两独立样本的 t 检验和单因素方差分析,呈非正态分布则采用非参数检,率的比较采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 本研究共纳入研究对象 285 例,各组之间的年龄、体重指数(孕前)、基础血压以及既往流产次数的比较均无统计学差异,具有可比性,见表 1。

2.2 A、B、C 组中 LMWH 治疗组与常规治疗组的治疗疗效、退组、后续治疗的比较见表 2-4。

2.3 A、B、C 组中治疗组与对照组妊娠结局及并发症比较,见表 5-7。

2.4 各组不良反应的比较,见表 8。

3 讨论

3.1 复发性流产的定义及病因 在我国,妊娠不足 28 周,胎儿体重不足 1000g 而终止者称为流产。根据发生时间不同,发生在 12 周前者称为早期流产。根据流产原因不同,非人为目的造成的流产称为自然流产。在自然流产中,80%以上为早期流产,

表 1 各组患者基本特征比较

组别	n	年龄	体重指数	基础血压	流产次数
A 组 LMWH 治疗组	48	29.80±3.01	20.16±1.49	121.01±8.01/68.75±7.10	2.95±0.22
A 组常规治疗组	41	29.67±3.10	20.10±1.27	120.98±7.96/69.19±6.94	2.87±0.21
B 组 LMWH 治疗组	49	29.38±2.94	20.01±1.57	121.22±8.10/69.04±7.12	2.97±0.33
B 组常规治疗组	42	29.67±3.04	20.17±1.68	121.03±7.85/69.11±7.06	2.93±0.31
C 组 LMWH 治疗组	55	30.08±2.99	20.09±1.42	121.86±7.86/69.21±6.89	2.88±0.32
C 组常规治疗组	50	29.72±3.21	20.12±1.50	121.21±8.01/69.10±6.82	2.98±0.22

注:A、B、C 组之间比较,差异无统计学意义。A、B、C 组中 LMWH 治疗组和常规治疗组比较,差异无统计学意义。

表 2 A 组患者中 LMWH 治疗组与常规治疗组的治疗疗效、退组、后续治疗的比较

组别	LMWH 治疗组 n=48	常规治疗组 n=41
治愈(孕 12 周后继续妊娠)	43(89.58%)	30(73.17%)
无效(孕 12 周前流产)	5	11
宫外孕终止治疗	1	0
其他因素终止治疗(退组)	1	0
其他因素终止妊娠	0	1
12 周后继续治疗	30	22

注:A 组中 LMWH 治疗组与常规治疗组的治愈率比较,差异具有统计学意义($\chi^2=4.0395$ $P=0.04445$)

表 3 B 组患者中 LMWH 治疗组与常规治疗组的治疗疗效、退组、后续治疗的比较

组别	LMWH 治疗组 n=49	常规治疗组 n=42
治愈(孕 12 周后继续妊娠)	44(89.80%)	31(73.81%)
无效(孕 12 周前流产)	5	11
宫外孕终止治疗	1	1
其他因素终止治疗(退组)	0	0
其他因素终止妊娠	0	0
12 周后继续治疗	34	24

注:B 组中 LMWH 治疗组与常规治疗组的治愈率比较,差异具有统计学意义($\chi^2=3.9885$ $P=0.04581$)

表4 C组患者中LMWH治疗组与常规治疗组的
的治疗疗效、退组、后续治疗的比较

组别	LMWH 治疗组 n=55	常规治疗组 n=50
治愈(孕12周后继续妊娠)	49(89.09%)	36(72.00%)
无效(孕12周前流产)	6	14
宫外孕终止治疗	1	0
其他因素终止治疗(退组)	0	0
其他因素终止妊娠	1	0
12周后继续治疗	25	19

注: C组中LMWH治疗组与常规治疗组的治愈率比较, 差异具有统计学意义($\chi^2=3.9149 P=0.04786$)

表6 B组中LMWH治疗组与常规治疗组的妊娠结局及并发症比较

组别	LMWH 治疗组 n=49	常规治疗组 n=42
活产(包括早产)	43(87.76%)	29(69.05%)
妊娠12周后流产	1	1
妊娠高血压	0	1
胎盘早剥	0	1
羊水过少	1	2
胎儿生长受限	1	1
妊娠期糖尿病	0	0
妊娠期肝内胆汁淤积症	0	0
产后出血	0	1
胎儿畸形(孕中期引产)	0	1

注: B组中LMWH治疗组与常规治疗组的活产率比较, 差异具有统计学意义($\chi^2=4.7911 P=0.02861$)

表8 各组不良反应的比较

组别	n	皮下瘀血	阴道出血	肝功能损害	皮肤过敏
A组 LMWH 治疗组	48	1	0	1	0
A组 常规治疗组	41	0	2	0	1
B组 LMWH 治疗组	49	1	0	1	0
B组 常规治疗组	42	0	1	0	0
C组 LMWH 治疗组	55	2	1	1	1
C组 常规治疗组	50	0	2	0	0

注: A、B、C 3组中LMWH治疗组的不良反应(9/152)与常规治疗组的不良反应(6/133)比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.28274 P=0.5949$)

而且其复发风险随着流产次数的增加而上升^[1]。复发性流产, 指同一性伴侣连续3次及3次以上的自然流产。虽然复发性流产的定义为连续3次或3次以上, 但大多数专家认为连续发生2次流产即应重视并予以评估, 因为其再次流产的风险与3次者相近^[2]。故本研究对象均为同一性伴侣连续2次及以上的流产者。

早期复发性流产的病因及相关因素十分复杂, 很多患者存在多种致病因素, 因此, 其诊治也

表5 A组中LMWH治疗组与常规治疗组的妊娠结局及并发症比较

组别	LMWH 治疗组 n=48	常规治疗组 n=41
活产(包括早产)	42(87.50%)	29(70.73%)
妊娠12周后流产	0	1
妊娠高血压	1	2
胎盘早剥	0	1
羊水过少	0	0
胎儿生长受限	1	1
妊娠期糖尿病	0	1
妊娠期肝内胆汁淤积症	1	0
产后出血	0	0
胎儿畸形(孕中期引产)	1	0

注: A组中LMWH治疗组与常规治疗组的活产率比较, 差异具有统计学意义($\chi^2=3.8536 P=0.04964$)

表7 C组中LMWH治疗组与常规治疗组的妊娠结局及并发症比较

组别	LMWH 治疗组 n=55	常规治疗组 n=50
活产(包括早产)	49(89.09%)	35(71.43%)
妊娠12周后流产	0	1
妊娠高血压	1	2
胎盘早剥	0	1
羊水过少	0	0
胎儿生长受限	1	1
妊娠期糖尿病	1	1
妊娠期肝内胆汁淤积症	0	1
产后出血	0	1
胎儿畸形(孕中期引产)	0	0

注: C组中LMWH治疗组与常规治疗组的活产率比较, 差异具有统计学意义($\chi^2=5.9659 P=0.01459$); A、B、C 三组中LMWH治疗组并发症(7/152)与常规治疗组并发症(17/133)比较, 差异具有统计学意义($\chi^2=6.1496 P=0.01314$)

是一个全面的综合诊治过程。目前比较公认的RSA的病因有: 遗传因素(染色体异常)、内分泌紊乱、生殖器官解剖异常、感染因素、血栓前状态、自身免疫因素以及同种免疫异常等^[3]。本研究中纳入的285有64位(22.46%)患者中存在血栓前状态的同时还有其他致病因素, 分别为内分泌紊乱(31)、感染因素(24)、同种免疫(5)异常, 自身特异性抗体阳性(4), 这些因素治愈后评估此因素对再次妊娠无影响后纳入为研究对象。

3.2 血栓前状态与复发性流产 血栓前状态是指多种因素引起的凝血、抗凝和纤溶系统功能失调或障碍的一种病理过程, 有易导致血栓形成的多种血液学改变^[3]。PTS的原因包括遗传性和获得性, 遗传性PTS是凝血和纤溶有关的基因突变所致, 如凝血因子V雷登变异、活化蛋白C抵抗, 凝血酶

原基因突变,蛋白 C、蛋白 S 缺陷症等^[4];后者主要相关的疾病是抗磷脂综合 (antiphospholipid syndrome, APS),表现为抗磷脂抗体持续阳性、反复出现动脉或静脉血栓等,部分为获得性高同型半胱氨酸血症及机体存在各种引起血液高凝状态的疾病等。复发性流产是一个常见的妊娠相关疾病,其与 PTS 的关系密不可分。

目前认为 PTS 导致流产的机制是血液高凝状态导致子宫胎盘循环障碍有关,即 PTS 患者容易形成微血管血栓,妊娠时胎盘微血栓形成,导致胎儿胎盘微循环障碍,从而导致流产的发生。Brenner 研究得出,抗凝血酶缺陷、PC 缺陷、PS 缺陷、APCR、FVL、高同型半胱氨酸血症、G20210A 突变、抗磷脂综合征都和流产具有显著的相关性^[5],也有学者认为 D-D 含量高低提示机体凝血、纤溶系统双重激活,被认为是血栓前状态的重要标志^[6]抗凝治疗是针对 PTS 最直接有效的治疗措施^[7]。目前国内学者都主张对所有的复发性流产患者,及妊娠 10 周以后不明原因死胎且胎儿外观正常的孕妇,推荐抗 APS 检查,包括狼疮抗凝物(LAC)和抗心磷脂抗体(ACL)的检测^[8],对有血栓既往史或家族史的复发性流产患者,推荐进行 F L,凝血因子,抗凝血酶、蛋白 C 等因子检查^[9]。本研究纳入的所有 RSA 患者都常规做病因筛查。目前我院先天性的 PTS 的检测主要有亚甲基四氢叶酸还原酶的基因检测,如果此检测没有异常但有血栓既往史或家族史的复发性流产患者均建议其到有条件的医疗机构检测与凝血和纤溶有关的基因突变的筛查,如凝血因子 突变、抗凝血酶、凝血酶原基因突变、蛋白 C 及蛋白 S 缺陷症等的筛查。如果所有筛查结果都没有发现先天性的 PTS 或获得性的 PTS,但是凝血功能等异常,我们归入为未明确原因的 PTS 并归入 C 组研究。对仅有高半胱氨酸血症而不同时伴有亚甲基叶酸还原酶基因异常的患者,在排除了家族性高半胱氨酸血症及家族性 RSA 后,我们列入获得性 PTS 组研究。

3.3 低分子肝素在复发性流产中早期应用的理论基础及其安全性 LMWH 是普通肝素通过酶或化学解聚过程产生的小分子片段产物,主要成分为葡糖胺聚糖,其分子质量相当于普通肝素的 1/3,在体内主要通过肾脏代谢,半衰期为 UFH 的 2-4 倍,作用持续时间长。相对与普通肝素,其抗血栓的作用更强,能使患者血液黏滞度明显下降,恢复

或增多胎盘组织血液灌流量,同时低分子肝素还具有生物利用度高、持续时间长、对血小板影响不大、不易透过胎盘^[10,11]也不分泌于乳汁中等特点,在妊娠期和产褥期都可安全使用;相对于阿司匹林 HMWH 具有选择性抗凝血因子 Xa 活性,对凝血酶及其他凝血因子影响较小的特点,抗血栓作用与致出血作用分离,保证其抗血栓作用,大大降低了出血和血小板减少的风险,与血浆蛋白结合能力低,生物利用度高,一般无需监测抗凝活性等特点。美国食品与药品管理局(FDA)将其定为 B 类药物,普通肝素则为 C 类药物。

近期研究发现低分子肝素可以使 Th1 促炎因子减少,Th2 抗炎因子增多,维持母胎免疫平衡,发挥免疫调节作用^[12]。体外实验证实 LMWH 还可提高滋养细胞对子宫内膜细胞的侵入能力,同时对滋养细胞的增殖、分化以及侵袭功能有促进作用^[13],能促进 hCG 分泌,还能增强 MMP-2 的蛋白水解活性,促进表达及分泌 HB-ECF 和 Cyr61 调节滋养细胞生长和入侵,进一步支持 LMWH 的早期临床应用^[14,15]。对于有复发性流产病史的孕妇,早期应用低分子肝素可提高活产儿率、增加新生儿体重,而无明显不良反应^[16],Mohamed 的研究也得出了相似的结论^[17]。本研究组在早期确认妊娠后即使用,总妊娠成功率高于常规治疗组,且妊娠并发症等无明显差异。4 例异位妊娠因为早期发现及停用 LMWH 和/或阿司匹林,手术前后没有出现出血过多的情况。

本研究有 48 例患者此次妊娠出现少量阴道出血,在使用 LMWH 后没有出现阴道出血增多,44 例(91.67%)在使用 LMWH 一周后阴道出血消失。需要注意的是有 3 例(3/152,1.97%)患者每天使用 8200IU LMWH 7-14d 出现肝功能损害,经停药及使用护肝药后一周肝功能均逐渐恢复正常,提示每天使用 8200IU 的 LMWH 需密切检测,每天使用 4100IU 没出现肝功能受损。国内也有学者对有阴道流血的孕妇使用 LMWH,发现并没有增加阴道流血量,在联合应用止血药物作用下,出血量逐渐减少^[18]。高媛等学者认为使用大剂量低分子肝素治疗复发性流产患者妊娠期异常子宫动脉血流时影响其肝功能,在用药的过程中需同时监测肝功能,防止严重肝损伤的发生^[19]。

综上所述,低分子肝素在治疗因血栓前状态引起的早期复发性流产患者中应用可以增加妊娠

成功率和活产率、减少并发症，孕期可以安全使用，值得推广。

参考文献

- [1]曹泽毅, 乔杰. 妇产科学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2014. 63.
- [2]谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013. 49.
- [3]肖世金, 赵爱民. 复发性流产病因学研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(1): 41-45.
- [4]Brenner B. Hypercoagulability and recurrent miscarriages [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2010, 8(7): 467-469.
- [5]Brenner B. Hypercoagulability and recurrent miscarriages [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2010, 8(7): 467-469.
- [6]De Vries JIP, Van Pampus MG, Hague WM, et al. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with heritable thrombophilia; The FRUIT-RCT[J]. J Thrombosis and Haemostasis, 2012, 10(1): 64-72.
- [7]王墨华, 张建平. 血栓前状态与复发性流产及抗凝治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志 2013, 29(2): 102-106.
- [8]McNamee K, Dawood F, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2012, 24(4): 229-234.
- [9]Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss [J]. Fertil Steril, 2005, 83(4): 821-839.
- [10]刘巧英, 张永红, 梁路容, 等. 小剂量阿司匹林和低分子肝素治疗自身免疫性反复流产 30 例分析 [J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(21): 2997-2998.
- [11]王慧娟, 李增彦. 肝素联合阿司匹林治疗不明原因复发性流产的疗效观察[J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(2): 207-208.
- [12]Luo J, Cao J, Jiang X, Cui H. Effect of low molecular weight heparin rectal suppository on experimental acute colitis in mice [J]. Biomed Pharmacother, 2010, 64(7): 441-445.
- [13]Tersigni C, Marana R, Santamaria A, et al. In vitro evidences of heparin's effects on embryo implantation and trophoblast development [J]. Reprod Sci, 2012, 19(5): 454-462.
- [14]Chen Y, Wu XX, Tan JP, et al. Effects of low molecular weight heparin and heparin and binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester [J]. Fertil Steril, 2012, 97(3): 764-770.
- [15]D' Ippolito S, Di Nicuolo F, Marana R, et al. Emerging nonanticoagulant role of low molecular weight heparins on extravillous trophoblast functions and on heparin binding-epidermal growth factor and cysteine-rich angiogenic inducer 61 expression [J]. Fertil Steril, 2012, 98(4): 1028-1036.
- [16]Kiesewetter H, Radtke H, Becker R, et al. Risk pregnancies and how to treat them [J]. Hamostaseologie, 2012, 32 Suppl 1: S90-S94.
- [17]Mohamed O, Aisha M, Fathi M, Bashur M: Low dose aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of pregnant Libyan women with recurrent miscarriage [J]. BMC Research Notes, 2014, 7: 23.
- [18]熊正方, 党小红, 李冰, 等. 低分子肝素钙在多次着床失败患者中的应用 [J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(8): 614-617.
- [19]高媛, 乔宠. 低分子肝素治疗复发性流产对肝功能的影响 [J]. 中国医科大学学报 2016, 45(6): 535-537.

(收稿日期 2019-02-15)

(上接第 499 页)

- [15]Tang WK, Lau CG, Mok V, et al. Apathy and health-related quality of life in stroke [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 95(5): 857-861.
- [16]Jarzebska E. Stroke patients' apathy [J]. Pol Merkur Lekarski, 2007, 22(130): 280-282.
- [17]Bremner MA, Beckman AT, Deeg DJ, et al. Inflammatory Markers in Late-Life Depression: Results from a Population-Based Study [J]. J Affect Disord, 2008, 106(3): 249-255.
- [18]Srilatha K, Bobby Z, Subrahmanyam DK, et al. Insulin resistance and elevated C-reactive protein among first-degree relatives of ischemic stroke patients [J]. Diabetes Metab Syndr, 2017, 11 Suppl 2: S873-S878.
- [19]Ryu SR, Choi IS, Bian RX, et al. The effect of C-reactive protein on functional outcome in ischemic stroke patients [J]. Int J Neurosci, 2009, 119(3): 336-344.
- [20]Hall JR, Johnson LA, Vo HT, et al. Biomarkers and Depressive Symptoms in Older Women with and without Cognitive Impairment [J]. J Behav Brain Sci, 2012, 2(2): 276-281.
- [21]Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin, a prospective study of the JUPITER trial [J]. Lancet, 2009, 373(9670): 1175-1182.

(收稿日期 2019-02-25)