马来酸依那普利叶酸片对高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化的影响及相关机制研究

许海华，徐明星，王砚青，赵艳芳*
（南京中医药大学附属八一医院心内科，南京 210002）

摘要：目的 探讨马来酸依那普利叶酸片对高血压伴高同型半胱氨酸血症（HHcy）患者颈动脉粥样硬化的影响及相关机制。**方法** 142 例高血压伴 HHcy 患者随机分为两组：对照组（n = 71）予以马来酸依那普利片治疗（口服，一日 1 次，每次 10 mg），观察组（n = 71）予以马来酸依那普利叶酸片治疗（口服，一日 1 次，每次 10 mg），疗程均为 6 个月。测量患者治疗前后收缩压（SBP）和舒张压（DBP），采用酶联免疫吸附法测定血浆胱抑素 C（Cys C）、OX40 配体（OX40L）及同型半胱氨酸（Hcy）水平，颈动脉彩色多普勒超声检测颈动脉内膜中层厚度（IMT）和颈动脉斑块积分（Crouse 积分），全自动动脉硬化测定仪检测肱 - 踝动脉脉搏波传导速度（baPWV），比较两组治疗前后上述指标的变化情况。随访统计患者主要不良心血管事件（MACE）发生情况。**结果** 观察组治疗后血压达标率（60.56%）高于对照组（36.62%，P < 0.05）；治疗后，观察组的 SBP、DBP、Crouse 积分、IMT、baPWV 值以及外周血 Cys C、OX40L、Hcy 水平均低于对照组（P < 0.05）。观察组 MACE 发生率（6.06%）低于对照组（17.19%，P < 0.05）。**结论** 马来酸依那普利叶酸片治疗高血压伴 HHcy 疗效确切，其可抑制机体微炎症状态，延缓甚至逆转颈动脉粥样硬化进程，减少 MACE 发生风险，其机制可能与下调外周血 Cys C、OX40L、Hcy 水平有关。

关键词：高血压；高同型半胱氨酸血症（HHcy）；马来酸依那普利叶酸片；颈动脉粥样硬化；机制
中图分类号：R544.1；R972^{+}.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）08-0549-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.08.009

Effect of enalapril maleate and folic acid tablet on the carotid atherosclerosis of hypertension patients with hyperhomocysteinemia and its related mechanism

XU Hai-hua, XU Ming-xing, WANG Yan-qing, ZHAO Yan-fang*
（*Department of Cardiology, Bayi Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210002, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the effect of enalapril maleate and folic acid tablet on the carotid atherosclerosis in the hypertension patients with hyperhomocysteinemia（HHcy）and its related mechanism. ***Methods*** A total of 142 cases of patients with hypertension with HHcy were randomly divided into two groups: the control group（n=71）was received enalapril tablets（oral, once a day, 10 mg each time）, the observation group（n=71）was received enalapril maleate and folic acid tablet（oral, once a day, 10 mg each time）for 6 months. The systolic pressure（SBP）and diastolic pressure（DBP）were measured before and after treatment. The plasma levels of Cystatin C（Cys C）, OX40L and Hcy were detected by enzyme linked immunosorbent assay. Carotid intima media thickness（IMT）and Crouse scores were detected by color Doppler ultrasound of carotid artery. The brachial-ankle pulse wave velocity（baPWV）was detected by automatic arteriosclerosis determinator, and the changes of the above indexes before and after treatment were compared between the two groups. The incidence of major adverse cardiovascular events（MACE）was followed up. ***Results*** The blood pressure compliance rate in observation group was higher than that in control group（60.56% *vs* 36.62%, P<0.05）. After treatment, the SBP, DBP,

收稿日期：2018-03-06；**修回日期：**2018-04-04
作者简介：许海华，住院医师。主要研究方向：冠心病、心律失常、心力衰竭。
通信作者：赵艳芳，主任医师，教授。擅长难治性高血压、冠心病、心律失常、心力衰竭、心肌炎、心肌病等的治疗，特别擅长冠心病介入诊疗和心脏起搏器安装。

Crouse score, IMT and baPWV and the plasma levels of Cys C, OX40L and Hcy in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$). The incidence of MACE was 6.06% in observation group, which was significantly lower than that in control group (17.19%, $P<0.05$). ***Conclusion*** Enalapril maleate and folic acid tablet has exact effect for the hypertension patients with HHcy, which can inhibit the state of micro-inflammation, delay or even reverse the progression of carotid atherosclerosis, and reduce the risk of MACE. Its mechanism might be related to down-regulation of Cys C, OX40L and Hcy in peripheral blood.

Key words: hypertension; hyperhomocysteinemia (HHcy); enalapril maleate and folic acid tablet; carotid atherosclerosis; mechanism

高血压伴高同型半胱氨酸血症（HHcy）又称为H型高血压，占我国成年高血压总数的75%左右[1]。高血压与HHcy均是心脑血管疾病发生的独立危险因素，故高血压伴HHcy患者中两种危险因素有协同作用，心脑血管疾病发生风险将成倍升高[2]。第二代血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）马来酸依那普利具有良好的降压作用，但单用抗高血压药对高血压伴HHcy的治疗效果并不理想，ACEI与叶酸配比组方制剂马来酸依那普利叶酸片可在控制血压的同时降低同型半胱氨酸（Hcy）水平，成为高血压伴HHcy治疗的新选择[3]。关于马来酸依那普利叶酸片治疗高血压伴HHcy的降压及降Hcy相关研究较多，但其对颈动脉粥样硬化的疗效及相关机制研究尚缺乏研究报道。本研究观察马来酸依那普利叶酸片对高血压伴HHcy患者颈动脉粥样硬化及相关血液因子表达的影响，旨在进一步明确其作用机制，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取2016年1月至2017年1月在我院心内科门诊就诊的高血压伴HHcy患者142例。纳入标准：①符合“中国高血压防治指南2010”中关于原发性高血压的诊断标准，收缩压（SBP）≥140 mmHg和/（或）舒张压（DBP）≥90 mmHg；②合并血浆Hcy≥10 μmol/L，诊断为高血压伴HHcy；③年龄＞18岁；④视听功能、认知功能及语言沟通能力正常，能够配合临床研究与随访[4]。排除标准：①继发性高血压患者；②心脏瓣膜病、充血性心力衰竭、脑卒中病史者；③合并肝肾功能损害、血液系统疾病、深静脉血栓、贫血、感染性疾病、结缔组织疾病及恶性肿瘤者；④正在服用其他影响血压及相关指标的药物且不愿或不能停用者；⑤对本研究药物或成分过敏或明确禁忌证者；⑥妊娠期或哺乳期女性。本研究通过医院伦理委员会审批，患者及其家属自愿知情且均签署知情同意书。

1.2 药品

马来酸依那普利片，商品名：依苏，扬子江药业集团江苏制药股份有限公司生产，生产批号：16012411、16072111，规格：10 mg/片×16片。马来酸依那普利叶酸片，商品名：依叶，深圳奥萨制药有限公司生产，生产批号：16010312、16070721，规格：10 mg/0.8 mg/片×7片。苯磺酸氨氯地平片，商品名：络活喜，辉瑞制药有限公司生产，生产批号：16011102，规格：5 mg/片×7片。

1.3 方法

1.3.1 基线资料调查

录入患者的年龄、性别、病程、既往史等，统一接受详细体格检查，测定身高和体质量，计算体质量指数（BMI）＝体质量（kg）/身高^2（m^2）。正在服用抗高血压药者均停药7～14 d。完成洗脱后，于上午9:00～10:00安静休息10 min后，以标准袖带水银柱血压计测定坐位右上臂血压（SBP、DBP），连续测定3次取平均值，每周上午8:00～10:00及疗程结束后按相同方法复测。以治疗后血压（SBP/DBP＜140/90 mmHg）判定为血压达标。相关血液指标检测见**1.3.3**。

1.3.2 分组及治疗方法

患者采用单盲、随机数字表法分为两组（n = 71）：对照组予以马来酸依那普利片口服，一日 1 次，每次 10 mg；观察组予以马来酸依那普利叶酸片口服，一日 1 次，每次 10 mg。2 级以上高血压（SBP ＞ 160 mmHg，DBP ＞ 100 mmHg）患者，加用苯磺酸氨氯地平片口服，一日 1 次，每次 2.5 mg/ 次，7 ～ 14 d 后调整剂量，最大剂量不超过一日 10 mg。两组均于上午 8:00 ～ 10:00 空腹服药，连续服用 6 个月。

1.3.3 血液指标检测

治疗前后隔夜空腹 8 h 以上，次日清晨 8:00 ～ 10:00 取空腹肘静脉血 5 ml，4 ℃ 3 000 r/min 离心 10 min，分离血浆置于 -20 ℃冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附法测定血浆胱抑素 C（Cys C）、OX40 配体（OX40L）及 Hcy 水平。入院后同时留取血液标本行肾功能［血肌酐（sCr）、血尿酸（sUr）］、糖脂代谢指标［空腹血糖（FBG）、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）］检测。

1.3.4 颈动脉彩色多普勒超声检查

治疗前后采用德国西门子 Acuson Sequoia 512 型彩色多普勒超声诊断仪行颈总动脉、左右侧颈内动脉、颈外动脉及颈动脉交叉部位超声检查，探头频率为 7.5 ～ 10 Hz，操作由一名经验丰富的影像科医生操作。以颈动脉内膜中层厚度（IMT，颈动脉内膜界面与中层外膜界面间距）确定是否有颈动脉粥样硬化斑块形成。IMT ＜ 0.9 mm 提示内膜正常，0.9 ≤ IMT ＜ 1.3mm 提示内膜增厚，≥ 1.3 mm 提示斑块形成。采用颈动脉斑块积分（Crouse 积分，双侧各颈动脉斑块的最大厚度之和）评价颈动脉粥样硬化的严重程度。

1.3.5 动脉粥样硬化度检查

采用日本欧姆龙 BP-203RPE Ⅲ 型全自动动脉硬化测定仪检测患者的双侧肱 - 踝动脉脉搏波传导速度（baPWV），取平均值计量。

1.3.6 随访

通过门诊复查、电话随访、微信随访等方式进行随访。治疗每 3 个月门诊复查 1 次，治疗 6 个月后门诊复查 1 次，每个月电话或微信随访 1 次，总随访时间≥ 6 个月。记录主要不良心血管事件（MACE）发生情况，包括心肌梗死、脑卒中、心血管疾病疾病相关性死亡等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS19.0 版统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$），表示，组间比较采用 t 检验，计数资料以百分率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 P ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料比较

两组患者的基线资料比较差异无统计学意义（P ＞ 0.05），具有可比性，见表 1。

表 1 两组基线资料比较（n = 71）

Table 1 Comparison of baseline data between two groups（n=71）

	观察组	对照组
年龄/岁	60.34±5.56	58.79±5.41
性别（男/女）/例	46/25	43/28
病程/年	8.03±1.32	7.65±1.24
BMI/kg·m^{-2}	25.21±2.19	25.84±2.43
既往史/例		
吸烟史	14	18
饮酒史	9	7
糖尿病	18	21
缺血性心脏病	11	15
心房颤动	7	6
TC/mmol·L^{-1}	4.32±0.56	4.21±0.51
TG/mmol·L^{-1}	1.58±0.41	1.55±0.39
HDL-C/mmol·L^{-1}	1.23±0.20	1.21±0.19
LDL-C/mmol·L^{-1}	2.61±0.63	2.57±0.59
sCr/mmol·L^{-1}	88.23±15.14	85.49±12.69
sUr/mmol·L^{-1}	325.16±89.71	321.04±86.84
FBG/mmol·L^{-1}	5.31±0.56	5.15±0.51
高血压分级/例		
1 级	16	18
2 级	28	30
3 级	27	23

2.2 治疗前后血压水平和达标率比较

与治疗前相比，两组治疗后 SBP 及 DBP 均明显降低，且观察组低于对照组（$P < 0.05$）。观察组和对照组的血压达标率分别为 60.56% 和 36.62%，观察组显著高于对照组（$P < 0.05$），见表 2。

2.3 治疗前后颈动脉粥样硬化指标比较

两组患者治疗前的 Crouse 积分、IMT、baPWV 比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）；两组治疗后上述指标均降低，且观察组均低于对照组（$P < 0.05$），见表 3。

2.4 治疗前后 Cys C、OX40L、Hcy 水平比较

两组患者治疗前的 Cys C、OX40L、Hcy 水平比较无明显差异（$P > 0.05$）；两组治疗后上述指标均较治疗前降低，且观察组均低于对照组（$P < 0.05$），见表 4。

2.5 MACE 发生率比较

观察组与对照组患者随访 6 个月以上病例数分别 66 例、64 例，随访时间 6 ～ 24 个月，中位随访时间分别为 14.5 个月、16.2 个月。随访患者中，观察组 MACE 发生率低于对照组（$P < 0.05$），见表 5。

3 讨论

Hcy 是一种蛋氨酸中间代谢产物，可抑制一氧化氮（NO）的合成，增加氧自由基生成，直接损伤血管内皮细胞[5]。高水平 Hcy 可抑制内源性硫化氢合成，激活血管紧张素Ⅱ（Ang Ⅱ），诱导血管增生及血压升高，同时，高水平 Hcy 可加速脂质过氧化，引起血管平滑肌细胞纤维化、血管内皮功能失调、血管舒缩功能障碍等，增加动脉粥样硬化程度，导

表 2 两组治疗前后血压比较（$\bar{x}\pm s$，n=71，单位：mmHg）

Table 2 Comparison of blood pressure between two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，n=71， unit: mmHg）

组别	SBP		DBP		达标率/n(%)
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察组	163.32±10.55	134.41±6.12*△	98.21±7.44	83.02±7.13*△	43 (60.56) △
对照组	161.09±9.47	144.65±9.13*	96.95±6.73	86.45±7.62*	26 (36.62)

与治疗前相比，*P<0.05；与对照组相比，△P<0.05

vs before treatment, *P<0.05, *vs* control group, △P<0.05

表 3 两组治疗前后颈动脉粥样硬化指标比较（$\bar{x}\pm s$，n = 71）

Table 3 Comparison of carotid atherosclerosis indexes between two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，n=71）

组别	Crouse积分/分		IMT/mm		baPWV/mm·s^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.87±1.43	3.68±0.64*△	1.28±0.25	0.78±0.14 *△	1 756.11±91.43	1 523.01±55.89*△
对照组	4.79±1.41	4.02±0.93*	1.26±0.21	0.94±0.18*	1 749.95±86.74	1 667.75±72.64*

与治疗前相比，*P<0.05；与对照组相比，△P<0.05

vs before treatment, *P<0.05, *vs* control group, △P<0.05

表 4 两组治疗前后 Cys C、OX40L、Hcy 水平比较（$\bar{x}\pm s$，n = 71）

Table 4 Comparison of Cys C, OX40L, Hcy levels between two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，n=71）

组别	Cys C/mg·L^{-1}		OX40L/ng·ml^{-1}		Hcy/μmol·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.38±0.34	0.86±0.21*△	6.23±1.75	3.45±0.89*△	18.23±5.43	9.02±2.21*△
对照组	1.34±0.33	1.02±0.24*	6.17±1.67	5.64±1.02*	17.69±5.14	11.98±3.14*

与治疗前相比，*P<0.05；与对照组相比，△P<0.05

vs before treatment, *P<0.05, *vs* control group, △P<0.05

表 5　两组 MACE 发生率比较［单位：*n*(%)］

Table 5　Comparison of the incidence rate of MACE between two groups[unit: *n* (%)]

组别	脑卒中	心肌梗死	心血管疾病相关性死亡	MACE 发生率/*n*(%)
观察组(*n*=66)	2(3.03)	1(1.52)	1(1.52)	4(6.06) △
对照组(*n*=64)	7(10.94)	2(3.13)	2(3.13)	11(17.19)

与对照组相比，△*P*<0.05

vs control group, △*P*<0.05

致血管顺应性降低，进而导致血压升高及血管重塑，增加心脑血管疾病发生风险[6]。有研究表明，高血压伴 HHcy 患者血小板活性增强明显，可加速动脉粥样硬化进程及血栓形成，这是诱发心脑血管疾病的关键因素；高血压伴 HHcy 时脑卒中发病风险将增加 87%，血浆 Hcy 每升高 5 μmol/L，罹患脑卒中的概率将升高 59%，而 Hcy 降低 3 μmol/L，罹患脑卒中的概率将降低 24% 左右[7]。

马来酸依那普利叶酸片中，ACEI 马来酸依那普利能够抑制 Ang Ⅱ酶活性并降低 Ang Ⅱ水平，扩张全身血管及小动脉，有效降低血压；同时，其对激肽 - 缓激肽 - 前列腺系统具有调节作用，可促进血管扩张而达到降压目的。叶酸具有改善血管内皮细胞功能、抗氧化损伤等作用，且外源性补充叶酸能够促进 Hcy 的甲基化进程，从而降低 Hcy 水平，起到促 NO 合成、改善血管内皮功能等作用[8]。已有诸多研究证实，马来酸依那普利叶酸片治疗高血压伴 HHcy 的降压及降 Hcy 效果优于单纯联合抗高血压药方案[7-9]。本研究中，观察组治疗后 SBP、DBP 及血浆 Hcy 水平均低于对照组（$P < 0.05$），与既往研究结果相符。同时，观察组的血压达标率（60.56%）高于对照组（36.62%），高于流行病学调查我国老年高血压达标率（30.2% ～ 37.0%），考虑这与本组患者观察疗程完成情况较好，且对 2、3 级高血压患者联合用药有关。

血管内皮功能损伤是动脉粥样硬化的早期敏感指标，而 IMT 可反映心脑血管内皮功能，baPWV 则是评价动脉粥样硬化程度的“金标准”。本研究中，两组治疗后 Crouse 积分、IMT、baPWV 均较治疗前降低，而观察组的降低更为明显（$P < 0.05$），提示马来酸依那普利叶酸片可能延缓甚至逆转颈动脉粥样硬化进程，其机制可能与马来酸依那普利叶酸片能有效降低血浆 Hcy 水平，缓解血管平滑肌纤维化有关。

OX40L 是一种Ⅱ型跨膜糖蛋白，研究发现，高血压伴 HHcy 患者由于 Hcy 水平增高，激活 OX40/OX40L 信号通路而导致 OX40L 表达升高，OX40L 可增强 T 淋巴细胞功能，并能介导多种炎性细胞因子的生成，而加速动脉粥样硬化进程[10]。Cys C 则是一种组织蛋白酶和半胱氨酸蛋白酶抑制剂，参与了炎症趋化过程，同时可抑制部分组织蛋白酶和半胱氨酸蛋白酶，加速动脉粥样硬化的发生[11]。莫新玲等[12]研究显示，外周血 Cys C 水平升高对颈动脉粥样硬化的发生具有预测作用，且与颈动脉粥样硬化程度呈正相关。本研究中，两组患者治疗前血浆 OX40L、Cys C 均处于高表达状态，治疗后均降低，且观察组低于对照组（$P < 0.05$）。提示，马来酸依那普利叶酸片治疗高血压伴 HHcy 能在降压及降 Hcy 的同时，下调外周血 OX40L、Cys C 表达，抑制机体微炎症状态，有利于延缓动脉粥样硬化进程。这与王德荣等[13]的研究结果类似。

随访发现，观察组 MACE 发生率为 6.06%，较对照组的 17.19% 降低，认为马来酸依那普利叶酸片有望降低高血压伴 HHcy 的心血管疾病发生风险，这与池学洋[14]结论相符。可能是由于马来酸依那普利叶酸片能够更好地降压、降 Hcy 并减轻动脉粥样硬化程度，同时不排除吸烟、饮酒、其他基础疾病等因素对研究结果的影响。但本研究样本量较小且随访时间尚短，缺乏患病前参数测定及健康对照，还有待进一步深入研究完善。

4 结论

综上所述，马来酸依那普利叶酸片治疗高血压伴 HHcy 降压疗效确切，其可抑制机体微炎症状态，延缓甚至逆转颈动脉粥样硬化进程，减少心血管不良事件发生风险。这可能与其在降低 Hcy 水平的同时，降低 OX40L、Cys C 水平有关。

参考文献：

[1] 郭飞, 谭学瑞. H 型高血压[J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2013, 1(1): 56-57.

[2] 欧阳征, 唐红宇, 王爱民, 等. 依那普利叶酸片对 H 型高血压大鼠外周血炎症因子及颈动脉结构的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(18): 1780-1784.

[3] 李雷, 秦丽, 陆秋君, 等. H 型高血压患者肱动脉内皮功能及颈动脉内中膜厚度的变化[J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(9): 701-704.

[4] 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, 39(7): 579-616.

[5] 刘丹, 敖卫, 徐敏, 等. H 型高血压冠心病患者血清 Hcy、β2MG及 hs-CRP 检测的意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(6): 687-690.

[6] Polak JF, O'Leary DH. Carotid intima-media thickness as surrogate for and predictor of CVD[J]. Glob Heart, 2016, 11(3): 295-312.

[7] 孙芳, 王芳. 马来酸依那普利叶酸片对 H 型高血压患者的血压及血清 Hcy 水平的影响[J]. 川北医学院学报, 2016, 31(1): 88-90, 100.

[8] 汤华. H 型高血压颈动脉粥样硬化机制及依那普利叶酸片干预效果研究[J]. 中国心血管病研究, 2016, 14(9): 837-840, 862.

[9] 黄强, 张勇, 刘富强, 等. 马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压的临床对照研究[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(5): 641-642.

[10] Dumitriu IE, Baruah P, Finlayson CJ, *et al*. High levels of co-stimulatory receptors OX40 and 4-1BB characterize CD_4^+CD28 null T cells in patients with acute coronary syndrome[J]. Circ Res, 2012, 110(6): 857-869.

[11] 王骄, 郑向青, 罗羽慧, 等. H 型高血压患者血清 Hcy、Cyst-C 及 UA 水平变化及其在颈动脉粥样硬化中的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(12): 2296-2299.

[12] 莫新玲, 杨锡恒, 谢婷, 等. H 型高血压合并 2 型糖尿病患者血浆 Hcy、Cyst-C 水平与颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. 广东医学, 2017, 38(6): 855-858.

[13] 王德荣, 魏朝阳, 余巍, 等. 马来酸依那普利叶酸片对 H 型高血压患者的影响研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2016, 24(4): 100-102.

[14] 池学洋. 叶酸干预治疗对 H 型老年高血压患者血浆同型半胱氨酸水平和主要心血管事件的影响研究[J]. 北方药学, 2015, 12(11): 95-97.

（责任编辑：赵绪韬）

（上接第 548 页）

[5] 王汉斌, 赵德禄. 急性有机磷农药中毒呼吸衰竭的形成与救治[J]. 中华内科杂志, 1995, 34(6): 365-366.

[6] 朱敏, 王斌. 静脉应用利多卡因对有机磷中毒伴呼吸衰竭患者的影响[J]. 西部医学, 2015, 27(12): 1854-1856.

[7] 汤超, 华文良. 阿托品和纳洛酮治疗有机磷中毒呼吸衰竭的效果观察[J]. 贵州医药, 2016, 40(5): 494-495.

[8] 崔文玉, 张雁芳, 潘志远, 等. 宾赛克嗪拮抗 M 和 N 胆碱受体的特征及其抗胆碱酯酶抑制剂的毒性效应[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(7): 915-921.

[9] Elsinghorst PW, Worek F, Thiermann H, *et al*. Drug development for the management of organophosphorus poisoning[J]. Expert Opin Drug discov, 2013, 8(12): 1467-1477.

[10] 王汝欢, 金鑫, 龙超良, 等. 胆碱能 M 和 N 双靶向拮抗剂宾赛克嗪对氨基甲酸酯类克百威中毒诱发循环衰竭的救治效应[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(12): 1360-1366.

[11] Muley A, Shah C, Lakhani J, *et al*. To identify morbidity and mortality predictors in acute organophosphate poisoning[J]. Indian J Crit Care Med, 2014, 18(5): 297-300.

（责任编辑：赵绪韬）