

· 前沿进展 ·

血管内皮生长因子生物学功能及中医药治疗研究进展

刘炳男¹, 周霞¹, 张文倩², 刘韦成², 胡夏晓²

【摘要】 血管新生是机体重要的生理、病理过程之一, 与多种疾病的发生发展密切相关。近年研究发现, 血管内皮生长因子 (VEGF) 通路可调节血管新生, 且 VEGF 在营养及保护神经、肿瘤靶向治疗、增加血管通透性、促进血管新生、促进子宫内膜修复、促进创伤愈合、凝血、血细胞分化等方面具有重要作用。中医药可通过多靶点、多途径地调节 VEGF 而发挥治疗作用。本文主要综述了 VEGF 的生物学功能及中医药治疗研究进展。

【关键词】 血管内皮生长因子; 血管新生; 中医药; 生物学功能; 综述

【中图分类号】 R 341 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.05.004

刘炳男, 周霞, 张文倩, 等. 血管内皮生长因子生物学功能及中医药治疗研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (5): 12-15. [www.syxnf.net]

LIU B N, ZHOU X, ZHANG W Q, et al. Progress on biological function of vascular endothelial growth factor and treatment of traditional Chinese medicine [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (5): 12-15.

Progress on Biological Function of Vascular Endothelial Growth Factor and Treatment of Traditional Chinese Medicine

LIU Bingnan¹, ZHOU Xia¹, ZHANG Wenqian², LIU Weicheng², HU Xiaoxiao²

1. The Second Affiliated Hospital of Shandong Traditional Chinese Medicine University, Jinan 250001, China

2. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong Traditional Chinese Medicine University, Jinan 250014, China

Corresponding author: ZHOU Xia, E-mail: lusy2000@126.com

【Abstract】 Angiogenesis is one of vital physiological and pathological processes, and it is closely correlated with the occurrence and development of dozens of diseases. Recent researches found that, vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway may adjust the angiogenesis, moreover VEGF play important roles in neurotroph, neuroprotection, targeting therapy of tumor, increase of vasopermeability, promotion of angiogenesis, promoting recovery of endometrium and wound healing, blood coagulation, hematopoitic cell differentiation and so on. Traditional Chinese medicine may come into play through adjusting VEGF by multiple targets and pathways. This paper mainly reviewed the progress on biological function of VEGF and treatment of traditional Chinese medicine.

【Key words】 Vascular endothelial growth factors; Angiogenesis; Traditional Chinese medicine; Biological function; Review

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 最初被命名为血管通透因子 (vascular permeability factor, VPF), 具有促进血管内皮细胞增殖、迁移及存活等作用。VEGF 家族成员包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 及胎盘生长因子 (PlGF), 相对分子质量为 35~44 kDa, 其与血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 特异性结合而激活细胞表面受体并通过特殊的信号传导通路产生特定的生物学效应, 已成为现代医学的研究热点。笔者通过检索国内外相关文献, 旨在综述 VEGF 生物学功能及中医药治疗研究进展。

1 VEGFR

VEGFR 包括 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 及非酪氨酸

激酶受体 Neuropilins, 其中 VEGF-A 与细胞表面 VEGFR1、VEGFR2 及 Neuropilins 结合, VEGF-B、PlGF 与 VEGFR1 结合, VEGF-C、VEGF-D 与 VEGFR3 结合, VEGF-E 与 VEGFR2 结合, 进而发挥生物学功能。

VEGFR1 相对分子质量为 210 kDa, 其产生于内皮细胞发育阶段, 在动物体内具有多种生物学功能。VEGFR2 (Flk-1/KDR) 相对分子质量为 210 kDa, 主要参与 VEGF 诱导产生的内皮细胞增殖、分化和存活, 控制血管出芽和血管网络的构建, 调节血管通透性^[1]。VEGFR3 相对分子质量为 170 kDa, 主要参与毛细血管网的重塑、淋巴管形成及病理性和生理性血管形成。Neuropilin-1 和 Neuropilin-2 也是 VEGFR, 称为神经粘连蛋白, 首次在哺乳动物乳腺癌细胞分离出来, 二者均在多种肿瘤细胞形成过程中发挥着生物学功能。

2 VEGF 的生物学功能

2.1 营养及保护神经 近年来, 多项研究发现 VEGF 在神经

1.250001 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院

2.250014 山东省济南市, 山东中医药大学中医学院

通信作者: 周霞, E-mail: lusy2000@126.com

学领域具有重要作用^[2-4]。首先, VEGF 在机体正常生长发育过程中对神经元、胶质细胞具有神经营养和神经保护作用, 同时还能促进神经干细胞增殖和存活^[5-7]。多项成体研究发现, VEGF 主要通过调节 VEGFR2 而对神经前体细胞发挥迁移、存活及增殖作用^[8]; 再者, VEGF 能减轻缺血性脑卒中患者脑损伤, 促进受损神经元修复及再生^[9]。何佳等^[10]研究发现, 脑缺血再灌注损伤时, VEGF 活化可刺激 VEGFR 表达上调, 进而促进血管内皮细胞增殖, 加速新生血管形成。闫文义等^[11]研究发现, 雌激素能通过刺激 VEGF 分泌而促进脑部新血管形成。

2.2 肿瘤的靶向治疗 VEGF 在癌症发生、转移过程中具有非常关键的作用。癌细胞生长需要营养物质, 而营养物质需要经血液运输。WONG 等^[12]通过建立高表达 VEGF 的转基因鼠发现, 转基因鼠较野生型鼠血管数量增加且肿瘤发生风险较高。既往研究表明, 在低氧环境下组织或细胞中 VEGF 大量表达^[13]。肿瘤组织微环境常存在低氧区域, 而低氧诱导因子 1 (HIF-1) 可上调 VEGF 表达, 促进血管生成, 为肿瘤组织提供更多营养以满足其生长及转移, 因此拮抗 VEGFA/VEGFR-2 通路成为控制肿瘤血管生成的重要策略。研究发现, VEGF 家族及其受体是作用最强的正性调控因子之一, 并在肿瘤血管中呈高表达, 已成为抗肿瘤血管生成的主要作用靶点^[14]。目前, VEGF/VEGFR 信号通路靶向药物已广泛用于肿瘤治疗中^[15]。

2.3 增加血管通透性 VEGF 的重要生物学功能是增加血管通透性。动物实验表明, 向小鼠腹腔注射一定剂量 VEGF 后很快引起血管内皮细胞通透性增加^[16-17], 提示 VEGF 在特殊生理条件下可调节血管通透性。在离体培养细胞中, VEGF 与内皮细胞上的受体结合后可立刻使胞外基质中 Ca^{2+} 通过细胞膜上 Ca^{2+} 通道进入细胞内, 进而促进 Ca^{2+} 内流, 因此普遍认为这是磷脂酶 C 介导的细胞信号通路^[18]。肿瘤、动脉粥样硬化和糖尿病视网膜病变等常伴有血管新生, 病变组织借助新生微血管提供氧和营养, 进而促进疾病的发生发展^[19-21]。而新生微血管在结构和功能上缺乏完整性, 主要表现为细胞连接和周细胞缺失及基底膜不完整等, 与血管通透性增加密切相关。而高通透性血管有利于肿瘤细胞和炎性细胞浸润及血管生成因子生成、局部聚集, 是导致疾病恶化的重要因素^[22]。

2.4 促进新生血管形成 VEGF 在机体生长发育过程中扮演着重要角色。GERBER 等^[23]通过减少 VEGFR 蛋白的方法而抑制 VEGF 基因表达, 结果导致多数小鼠胚胎时期死亡, 幸存小鼠生长迟缓并伴有多个器官损伤, 其中以肝脏损伤最为明显, 提示 VEGF 对正常血管结构的维持是极为关键的。王康等^[24]采用类似方法抑制成年小鼠 VEGF 表达却未出现相同表型, 提示随着动物生长 VEGF 的生物学功能发生改变。VEGF 基因对胚胎时期和出生一定时期内小鼠的血管发育极为重要, 对成年小鼠 VEGF 主要表现为血管维护作用。

2.5 促进子宫内膜修复 研究表明, VEGF 参与雌性哺乳动物月经周期中子宫内膜的修复及卵巢、黄体的形成等^[25-26]。雌性动物在月经周期中血管密度增高、血管通透性增加, 而 VEGF 均在这些生理过程中发挥着重要作用。因此, 阐明

VEGF 表达的影响因素将对因子宫内膜和胎盘血管密度欠缺形成的不孕症提供更好的治疗措施。田晓迎等^[27]选取 60 例子宫内膜异位症不孕轻型患者作为研究对象, 发现子宫内膜异位症不孕轻型患者体内 VEGF、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 水平高于正常妇女, 提示 VEGF 可促进子宫内膜修复。

2.6 促进创口愈合 研究发现, 组织受到创伤后在创口部位 VEGF 呈高表达, VEGF 可能通过增加创口部位通透性及在周围形成新血管而促进创口愈合^[28]。李晓琳等^[29]通过建立糖尿病小鼠模型发现, 小鼠创口处 VEGF 表达明显下降, 创口愈合速度较正常小鼠缓慢, 提示 VEGF 对机体修复至关重要。黄春晓等^[30]研究发现, 烧烫伤后大鼠创面组织中 VEGF 表达明显升高, 推断这可能与 VEGF 参与创面组织修复有关。

2.7 凝血与血细胞分化 有研究发现, 抑制肿瘤患者 VEGF 与 VEGFR-1、VEGFR-2 结合后, 其血管内出现血栓^[31], 推断 VEGF 可能对凝血具有重要作用。石建霞^[32]研究表明, 抑制 VEGF 表达后, 骨髓、脾脏巨核细胞数量增加。LIU 等^[33]研究发现, VEGF 被抑制后, 小鼠红细胞、血红蛋白和血小板数量发生明显变化, 提示 VEGF 可能对血细胞分化具有重要影响, 这可能为血液系统疾病治疗提供重要理论依据。

3 中医药治疗

中医药的优势在于多系统、多方面、多靶点的治疗作用。邵妍等^[34]研究发现, 眼针运动疗法能促进脑缺血再灌注损伤后缺血半暗带区域内 VEGF、VEGFR1、VEGFR2 mRNA 及蛋白表达, 从而促进半暗带组织中血管新生, 加快侧支循环建立, 实现其脑保护作用。宫健伟^[35]实验发现, 地黄饮子能有效减轻脑梗死大鼠脑组织水肿及炎性细胞浸润等, 有利于脑缺血区神经元功能恢复; 同时还能促进大鼠脑组织中 VEGF 的释放和表达, 促进缺血脑组织新血管生成。吴秋玲^[36]研究发现, 中药水蛭、斑蝥对肿瘤血管生成具有一定抑制作用, 其作用机制可能是通过抑制 VEGF、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 表达而降低肿瘤组织微血管密度及抑制血管内皮细胞增殖, 这为中药抗肿瘤研究奠定了基础。消胀贴膏主要成分为 (生) 大黄、(制) 甘遂、莱菔子、麝香、沉香、丁香、冰片, 研究表明其能通过下调肝硬化腹水小鼠肝组织中 VEGF 表达、降低血清一氧化氮 (NO) 水平而降低腹腔血管通透性, 进而减少腹水量^[37]。高冬等^[38]研究表明, 血府逐瘀汤可上调 VEGF 及 VEGFR2 表达, 促进细胞增殖和迁移, 进而促进血管新生。张少峰等^[39]研究发现, 补肾活血接骨汤配合西药治疗能促进骨折愈合过程中 VEGF 表达, 从而促进骨折愈合, 缩短骨折愈合时间。王大吉^[40]研究表明, 中药制剂丹参及葛根素注射液能有效降低 VEGF 水平及炎性细胞、血小板活化程度, 进而改善肿瘤易栓症状态。

4 小结

目前, VEGF 在营养及保护神经、肿瘤的靶向治疗、增加血管通透性、促进血管新生、促进子宫内膜修复、促进创伤愈合、凝血与血细胞分化等方面具有重要作用, 随着研究深入其可能成为多种疾病的治疗靶点。中医药可多靶点、多途径地调节 VEGF, 进而发挥治疗作用, 但中医药具体作用机制尚有待进一步探究。

参考文献

- [1] 孙改霞, 刘圣君, 赵自刚, 等. 血管通透性增高发生机制研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36 (2): 487-489. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.02.112.
- [2] YANG J P, LIU H J, LIU X F. VEGF promotes angiogenesis and functional recovery in stroke rats [J]. J Invest Surg, 2010, 23 (3): 149-155. DOI: 10.3109/08941930903469482.
- [3] ZECHARIAH A, ELALI A, DOEPFNER T R, et al. Vascular endothelial growth factor promotes pericyte coverage of brain capillaries, improves cerebral blood flow during subsequent focal cerebral ischemia, and preserves the metabolic penumbra [J]. Stroke, 2013, 44 (6): 1690-1697. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000240.
- [4] DZIETKO M, DERUGIN N, WENDLAND M F, et al. Delayed VEGF treatment enhances angiogenesis and recovery after neonatal focal rodent stroke [J]. Transl Stroke Res, 2013, 4 (2): 189-200. DOI: 10.1007/s12975-012-0221-6.
- [5] 高健. 人参皂苷对神经干细胞的作用及 HIF-1 α -VEGF 通路的调控机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [6] 曾勇, 吕靖芳, 郁龚杰, 等. 脂多糖对小胶质细胞血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 天津医药, 2016, 44 (6): 669-671, 802. DOI: 10.11958/20150374.
- [7] 刘盼月, 段淑荣, 曹国娟, 等. 脑梗死后 HIF-1 α 及下游因子 VEGF、SDF-1 对神经干细胞作用的研究进展 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26 (6): 393-396.
- [8] 张波. VEGF 促进少突胶质前体细胞增殖及其机制的初步研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2011.
- [9] 潘之光, 毛颖, 孙凤艳. 血管内皮生长因子促损伤脑内神经血管单元的重构 [J]. 生理学报, 2017, 69 (1): 96-108. DOI: 10.13294/j.aps.2016.0106.
- [10] 何佳, 丁凤菲, 刘敏珍, 等. VEGF/VEGFR 在脑缺血再灌注损伤中的神经保护作用 [J]. 神经损伤与功能重建, 2013, 8 (3): 177-180. DOI: 10.3870/sjsscj.2013.03.005.
- [11] 闫文义, 于东明, 皇甫超申. 雌激素刺激脑内皮细胞分泌 VEGF 及新血管形成 [J]. 河南大学学报 (自然科学版), 2012, 42 (1): 78-82. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4978.2012.01.014.
- [12] WONG M P, CHEUNG N, YUEN S T, et al. Vascular endothelial growth factor is up-regulated in the early pre-malignant stage of colorectal tumour progression [J]. Int J Cancer, 1999, 81 (6): 845-850.
- [13] IBRAYEVA A, BONAGUIDI M A. Pushing and pulling on adult neural stem cells [J]. Cell Stem Cell, 2015, 16 (5): 451-452. DOI: 10.1016/j.stem.2015.04.011.
- [14] 吴宇, 鲍秀琦, 姜威, 等. 结肠癌患者组织中 VEGF 和血清 IGF-1 表达的临床意义 [J]. 黑龙江医药科学, 2014, 37 (6): 14-15. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2014.06.008.
- [15] 耿海云, 陈映霞. VEGF/VEGFR 信号通路抑制剂疗效预测的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18 (9): 842-849.
- [16] CROSS M J, CLAESSEON-WELSH L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition [J]. Trends Pharmacol Sci, 2001, 22 (4): 201-207.
- [17] BROCK T A, DVORAK H F, SENGER D R. Tumor-secreted vascular permeability factor increases cytosolic Ca²⁺ and von Willebrand factor release in human endothelial cells [J]. Am J Pathol, 1991, 138 (1): 213-221.
- [18] COLLINS P D, CONNOLLY D T, WILLIAMS T J. Characterization of the increase in vascular permeability factor in vivo [J]. Br J Pharmacol, 1993, 109 (1): 195-199. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13553.x.
- [19] 徐添添, 周建庆. 动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究进展 [J]. 浙江医学, 2019, 41 (4): 393-396.
- [20] 李静静, 古丽娜·米吉提, 姜璐璐, 等. VEGF、ET、NO 和 AT-III 在糖尿病视网膜病变中的表达及相关性研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42 (3): 346-350.
- [21] 段泽星, 谢立群. VEGF 在肿瘤生长和血管生成中的作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18 (27): 2894-2900. DOI: 10.11569/wcj.v18.i27.2894.
- [22] 杜娜雯, 白日兰, 崔久崑. 肿瘤免疫逃逸机制及治疗策略 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26 (4): 454-462.
- [23] GERBER H P, HILLAN K J, RYAN A M, et al. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice [J]. Development, 1999, 126 (6): 1149-1159.
- [24] 王康, 王康孙, 王玲. 血管内皮生长因子在新生小鼠视网膜的表达 [J]. 眼科新进展, 2002, 22 (4): 232-235. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5141.2002.04.003.
- [25] REYNOLDS L P, REDMER D A. Expression of the angiogenic factors, basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor, in the ovary [J]. J Anim Sci, 1998, 76 (6): 1671-1681. DOI: 10.2527/1998.7661671x.
- [26] RAVINDRANATH N, LITTLE-IHRIG L, PHILLIPS H S, et al. Vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid expression in the primate ovary [J]. Endocrinology, 1992, 131 (1): 254-260. DOI: 10.1210/endo.131.1.1612003.
- [27] 田晓迎, 董薇. 子宫内异位症不孕轻型表现患者腹腔镜联合活血化瘀中药对 VEGF 和 IGF-1 的影响研究 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29 (19): 3112-3114. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2014.19.30.
- [28] 吴起, 王甲汉, 李志清, 等. 大鼠深 II° 烫伤创面组织中血管内皮生长因子的表达变化 [J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36 (6): 650-653. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.06.017.
- [29] 李晓琳, 高怀林, 李彬, 等. 通心络联合干细胞移植对糖尿病足大鼠促血管新生的影响 [J]. 疑难病杂志, 2018, 17 (3): 272-276. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.03.014.
- [30] 黄春晓, 陈仕星, 谭美华. 电烧伤大鼠创面组织中 VEGF 及血清 ET-1 表达水平的变化 [J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22 (6): 559-561. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2015.06.027.

- [31] KUENEN B C, LEVI M, HOEKMAN K, et al. Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22 (9): 1500-1505.
- [32] 石建霞. 炎症网络、血管新生对易栓症影响及中西药干预研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2006.
- [33] LIU X, HAO L M, ZHANG S Z, et al. Genetic repression of mouse VEGF expression regulates coagulation cascade [J]. *JUBMB Life*, 2010, 62 (11): 819-824. DOI: 10.1002/iub.389.
- [34] 邵妍, 王鹏琴, 王树东, 等. 眼针运动疗法对脑缺血再灌注大鼠脑缺血半暗带区 VEGF 蛋白及 VEGFmRNA 表达的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21 (4): 445-448.
- [35] 宫健伟. 地黄饮子对实验性脑缺血再灌注模型大鼠脑组织损伤的保护作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [36] 吴秋玲. 水蛭、斑蝥对肿瘤血管生成及 VEGF、MMP 表达的影响 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011.
- [37] 曾贞, 邢枫, 周爱民, 等. 消胀贴膏外敷对小鼠肝硬化腹水的消退作用及对腹腔血管通透性的影响 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28 (9): 689-694.
- [38] 高冬, 陈文元, 林薇, 等. 血府逐瘀汤促血管新生中 VEGF 通路的作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37 (17): 2622-2625. DOI: 10.4268/cjcm20121724.
- [39] 张少锋, 罗新刚. 补肾活血接骨汤配合西药治疗对骨质疏松骨折愈合过程中凝血因子及 VEGF 表达的影响 [J]. *临床医学研究与实践*, 2018 (17): 124-125. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201817060.
- [40] 王大吉. VEGF 对凝血平衡及血细胞分化的影响 [D]. 长春: 东北师范大学, 2016.
- (收稿日期: 2018-12-26; 修回日期: 2019-04-20)
(本文编辑: 谢武英)

(上接第 11 页)

- [13] RIDKER P M. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease [J]. *Lancet*, 2001, 358 (9286): 946-948. DOI: 10.1016/S0140-6736 (01) 06112-8.
- [14] 张运, 张澄, 张猛. 动脉粥样硬化抗炎治疗的新时代 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46 (5): 332-337. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.05.002.
- [15] 黄元铸. 心率与冠心病关系的研究进展 [J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 34 (6): 574-576. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2006.06.033.
- [16] MACLAY J D, MCALLISTER D A, JOHNSTON S, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD [J]. *Thorax*, 2011, 66 (9): 769-774. DOI: 10.1136/thx.2010.157529.
- [17] PATEL A R, KOWLESSAR B S, DONALDSON G C, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188 (9): 1091-1099. DOI: 10.1164/rccm.201306-1170OC.
- [18] RANJITH R, BINU T G, GEORGE V, et al. Aortic pulse wave velocity and its relationship with complexity of coronary artery disease based on SYNTAX score [J]. *Heart Asia*, 2014, 6 (1): 109-115. DOI: 10.1136/heartasia-2013-010492.
- [19] ROTHNIE K J, CONNELL O, MÜLLEROVÁ H, et al. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke Following Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15 (8): 935-946. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201710-815OC.
- [20] WANG W Q, HUANG H L, ZHU S, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients with Acute Myocardial Infarction in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Clin Lab*, 2015, 61 (8): 1083-1093.
- [21] PAVASINI R, BISCAGLIA S, D'ASCENZO F, et al. Antiplatelet Treatment Reduces All-Cause Mortality in COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *COPD*, 2016, 13 (4): 509-514. DOI: 10.3109/15412555.2015.1099620.
- [22] SCHWAMEIS R, PILS S, WEBER M, et al. Acetylic Salicylic Acid for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [J]. *Pharmacology*, 2016, 98 (1/2): 93-98. DOI: 10.1159/000446349.
- [23] STANBROOK M B. Review: cardioselective beta-blockers did not reduce respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *ACP J Club*, 2002, 137 (3): 104.
- [24] XIA N, WANG H, NIE X. Inhaled Long-Acting β_2 -Agonists Do Not Increase Fatal Cardiovascular Adverse Events in COPD: A Meta-Analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (9): e0137904. DOI: 10.1371/journal.pone.0137904.
- [25] MORTENSEN E M, COPELAND L A, PUGH M J, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations [J]. *Respir Res*, 2009, 10 (1): 45. DOI: 10.1186/1465-9921-10-45.
- (收稿日期: 2018-12-23; 修回日期: 2019-05-17)
(本文编辑: 鹿飞飞)