

恩格列净联合二甲双胍 治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的 Meta 分析

刘金永¹, 李子玥¹, 王昕雯²

(南京医科大学附属淮安第一医院, 1. 药物临床试验机构; 2. 药学部, 江苏 淮安, 223300)

摘要: **目的** 系统评价恩格列净(EMPA)联合二甲双胍(MET)治疗 2 型糖尿病的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、EMBase、万方数据库和中国期刊全文数据库等,收集恩格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的随机对照试验(RCT),同时检索纳入文献的参考文献。由 2 名评价员独立进行文献质量评价和资料提取后,采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 5 项 RCT, 合计 2 244 例 2 型糖尿病患者。Meta 分析结果显示, EMPA + MET 组在降低患者糖化血红蛋白水平方面显著优于 MET 组[加权均数差(WMD) = -0.47, 95% 置信区间(CI)为 -0.72 ~ -0.22, $P < 0.05$]; EMPA + MET 组与 MET 组患者在不良事件发生率[相对危险度(RR) = 0.98, 95% CI 为 0.90 ~ 1.05, $P = 0.55$]、低血糖发生率($RR = 0.88$, 95% CI 为 0.50 ~ 1.56, $P = 0.67$)和泌尿系感染发生率($RR = 1.22$, 95% CI 为 0.91 ~ 1.63, $P = 0.19$)方面相当; EMPA + MET 组患者生殖系感染发生率($RR = 4.12$, 95% CI 为 2.31 ~ 7.34, $P < 0.001$)显著高于 MET 组。**结论** EMPA 联合 MET 治疗 2 型糖尿病的总体安全性较好,临床联合使用恩格列净和二甲双胍时仍应注意监测患者的生殖系感染情况。

关键词: 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2; 恩格列净; 二甲双胍; 2 型糖尿病; 疗效; 安全性; Meta 分析

中图分类号: R 587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2019)16-070-06 DOI: 10.7619/jcmp.201916019

Efficacy and safety of empagliflozin combined with metformin in treating patients with type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis

LIU Jinyong¹, LI Ziyue¹, WANG Xinwen²

(1. Clinical Trial Institution for Drug; 2. Department of Pharmacy, Huai'an First People's Hospital
Affiliated to Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu, 223300)

ABSTRACT: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of empagliflozin (EMPA) combined with metformin (MET) in treating patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** PubMed, the Cochrane Library, EMbase, Wanfang Data and CNKI were searched to collect the randomized controlled trials (RCTs) on empagliflozin plus metformin in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus, and references of included studies were also retrieved. Two reviewers independently screened studies, extracted data, and assessed the methodological quality. All data were analyzed by Review Manager 5.3. **Results** Five studies including 2 244 patients were included. The results of Meta-analysis showed that when compared to MET groups, EMPA plus MET showed better effect on the improvement of HbA1c levels [weighted mean difference (WMD) = -0.47, 95% confidence interval (CI) = -0.72 ~ -0.22, $P < 0.05$]. There were no significant differences between EMPA plus MET groups and MET groups in the incidence of adverse events ($RR = 0.98$, 95% CI = 0.90 ~ 1.05, $P = 0.55$), hypoglycemic incidence ($RR = 0.88$, 95% CI = 0.50 ~ 1.56, $P = 0.67$) and incidence of urinary tract infections ($RR = 1.22$, 95% CI = 0.91 ~ 1.63, $P = 0.19$). There was a significant difference between EMPA plus MET groups and MET groups in the incidence of genital infections ($RR = 4.12$, 95% CI = 2.31 ~ 7.34, $P < 0.001$). **Conclusion** Based on this review, EMPA plus MET has good efficacy and overall safety in treating patients with type 2 diabetes mellitus,

but physicians should pay more attention to genital infections when they adopt this treatment method.

KEY WORDS: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; empagliflozin; metformin; type 2 diabetes mellitus; efficacy; safety; Meta-analysis

钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂恩格列净 (EMPA) 是一种新型口服降糖药^[1], 于 2014 年 8 月获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于成人 2 型糖尿病 (T2DM) 患者治疗, 是首个被证实具有心血管获益的降糖药^[2]。SGLT-2 抑制剂通过抑制肾小管上皮细胞对葡萄糖的重吸收, 使过多的葡萄糖排出体外, 从而降低血糖。国内外已完成多项其作为单药或与二甲双胍、磺脲类、胰岛素等联用治疗成人 T2DM 的临床研究^[3-4]。二甲双胍 (MET) 是多个糖尿病治疗指南推荐的一线治疗药物^[5]。本研究采用 Meta 分析的方法来系统评价恩格列净联合二甲双胍治疗 T2DM 的有效性及安全性, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型: 国内外公开发表的恩格列净联合二甲双胍治疗 T2DM 的随机对照试验 (RCT), 无论是否采用盲法, 文种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象: 参照世界卫生组织 (WHO) 或美国糖尿病协会 (ADA)^[6] 及《中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)》^[7] 标准诊断为 T2DM; 患者年龄 > 18 岁, 性别不限; 研究周期 ≥ 12 周。

1.1.3 干预措施: 研究组 (EMPA + MET 组): 恩格列净 (EMPA) + MET 治疗, 恩格列净给药剂量为 10 mg/d 或 25 mg/d。对照组 (MET 组): 单用 MET 或安慰剂 (PBO) + MET 治疗。

1.1.4 结局指标: 糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平, 不良事件发生率, 低血糖发生率, 泌尿系感染发生率, 生殖系感染发生率。

1.1.5 排除标准: ① 非 RCT; ② 研究对象非 T2DM 患者; ③ 其他口服降糖药联合 MET 作为对照组; ④ 研究周期 < 12 周。

1.2 检索策略

以“Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor” “SGLT2 inhibitor” “Empagliflozin” “Metformin” “T2DM” “Randomized controlled trial” 等为英文检索词, 以“钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂” “恩格列净” “二甲双胍” “2 型糖尿病” “随机对照试验” 等为中文检索词, 计算机检索 PubMed、

Cochrane 图书馆、EMBase、万方数据库和中国期刊全文数据库等, 收集恩格列净联合 MET 治疗 T2DM 的 RCTs, 检索时限截至 2018 年 6 月, 同时检索纳入文献的参考文献, 查漏补缺。

1.3 质量评价和资料提取

1.3.1 文献质量评价: 采用 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0 版中 RCT 质量评价标准对纳入研究的方法学质量评价, 内容包括: ① 是否使用充分的随机分配方法; ② 是否做到分配隐藏; ③ 是否使用盲法; ④ 是否描述失访及退出情况。A 级文献: 完全满足以上各条质量标准的文献; B 级文献: 其中 1 条及以上的标准为部分满足的文献; C 级文献: 其中 1 条及以上的标准为“未描述或未使用”的文献。

1.3.2 资料提取: 由 2 名评价员独立按照纳入和排除标准进行文献筛选、资料提取和质量评价, 而后交叉核对, 如遇分歧通过讨论或根据第 3 名研究人员的意见协商解决。提取内容包括纳入研究的基本信息、研究对象的一般情况、干预措施和结局指标等。

1.4 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度 (RR) 及其 95% 置信区间 (CI) 表示, 计量资料采用加权均数差 (WMD) 及其 95% CI 表示。各研究间的异质性采用 χ^2 和 P 值检验。如果各研究间统计学同质性较好 ($P > 0.1$, $\chi^2 \leq 50\%$) 时, 则采用固定效应模型进行 Meta 分析; 如各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.1$, $\chi^2 > 50\%$), 可采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的基本信息

初次共检索出有关文献 169 篇, 通过阅读文章摘要及全文, 按纳入和排除标准筛选文献, 最终纳入 5 项 RCT^[8-12], 全部为英文文献, 共 2 244 例患者。纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

经评价, 纳入的 6 项 RCT 方法学质量较高,

见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	组别	n	干预措施	HbA1c/%	体质量/kg	研究周期/周	结局指标
FeRRannini E 等, 2013 ^[8]	T1	166	EMPA10mg + MET	7.88 ± 0.74	89.6 ± 15.0	78	①②③④
	T2	166	EMPA25 mg + MET	7.91 ± 0.78	89.5 ± 16.2		
	C	56	MET	8.15 ± 0.95	85.8 ± 15.6		
Rosenstock J 等, 2013 ^[9]	T1	71	EMPA10mg + MET	7.90 ± 0.70	87.9 ± 14.4	12	①②③④
	T2	70	EMPA25 mg + MET	8.10 ± 0.80	90.5 ± 16.9		
	C	71	PBO + MET	8.00 ± 0.70	87.7 ± 15.7		
Haring H U 等, 2014 ^[10]	T1	217	EMPA10mg + MET	7.94 ± 0.79	81.6 ± 18.5	24	①②③④
	T2	213	EMPA25 mg + MET	7.86 ± 0.87	82.2 ± 19.3		
	C	207	PBO + MET	7.90 ± 0.88	79.7 ± 18.6		
Merker L 等, 2015 ^[11]	T1	172	EMPA10mg + MET	7.90 ± 0.80	83.6 ± 18.5	76	①②③④
	T2	152	EMPA25 mg + MET	7.90 ± 0.90	84.4 ± 20.4		
	C	138	PBO + MET	7.80 ± 0.80	81.5 ± 19.0		
Ross S 等, 2015 ^[12]	T1	220	EMPA10mg + MET	7.84 ± 0.75	89.2 ± 19.0	16	①②③④
	T2	218	EMPA25 mg + MET	7.73 ± 0.79	89.4 ± 19.0		
	C	107	PBO + MET	7.69 ± 0.72	90.1 ± 18.4		

T: 研究组; C: 对照组; ①: HbA1c 水平变化; ②: 低血糖发生率; ③: 泌尿系感染发生率; ④: 生殖系感染发生率。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出	方法学质量
FeRRannini E 等, 2013	仅描述随机	未描述	否	是	B
Rosenstock J 等, 2013	是	是	是	是	A
Haring H U 等, 2014	是	是	是	是	A
Merker L 等, 2014	仅描述随机	未描述	否	是	B
Ross S 等, 2015	仅描述随机	未描述	未描述	是	B

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 HbA1c 水平变化: 纳入的 5 项 RCT^[8-12]均报道了治疗前后 HbA1c 的水平变化, 异质性检验结果显示 $\chi^2 = 98\%$, $P < 0.1$, 认为研究结果间存在异质性, 因而采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, $WMD = -0.47$, 95% CI 为 $-0.72 \sim -0.22$, $P < 0.05$, 说明 EMPA + MET 组在降低 HbA1c 水平方面显著优于 MET 组。按恩

格列净不同给药剂量进一步行亚组分析, 结果显示 EMPA 10 mg/d 和 EMPA 25 mg/d 在降低 HbA1c 水平方面显著优于 MET 组 ($WMD = -0.41$, 95% CI 为 $-0.86 \sim 0.03$, $P < 0.05$; $WMD = -0.52$, 95% CI 为 $-0.85 \sim -0.20$, $P < 0.05$), 提示在降低 HbA1c 水平方面可能与恩格列净给药剂量 (10 mg/d 或 25 mg/d) 有关, 见图 1。

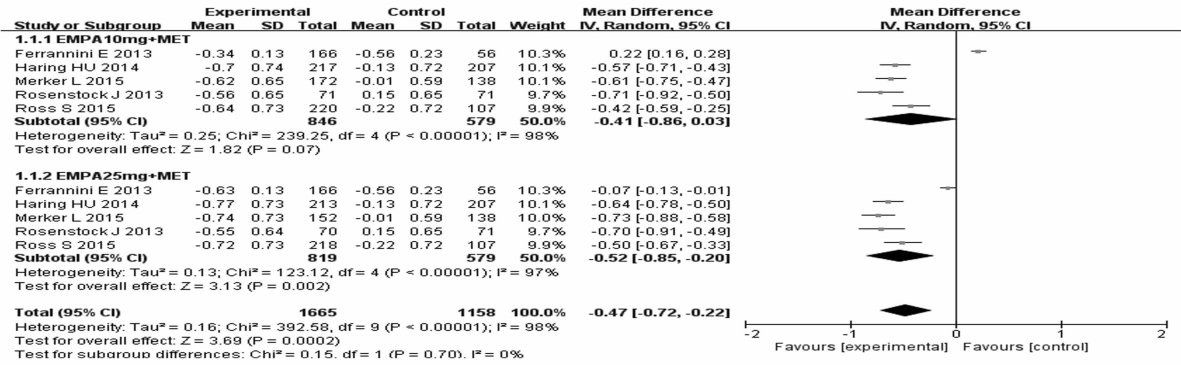


图 1 EMPA + MET 组与 MET 组治疗前后 HbA1c 水平的 Meta 分析

2.3.2 不良事件发生率: 纳入的 5 项 RCT^[8-12]均报道了不良事件发生率, 异质性检验结果显示 $\chi^2 = 0\%$, $P = 0.80$, 认为研究结果间无统计学异

质性, 因而采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, $RR = 0.98$, 95% CI 为 $0.90 \sim 1.05$, $P = 0.55$, 说明 EMPA + MET 组与 MET 组不良事件发

生率相当。按恩格列净不同给药剂量进一步行亚组分析,结果显示 EMPA 10 mg/d 和 EMPA 25 mg/d 的不良事件发生率与 MET 组比较,差异均无统计学意义 ($RR = 1.01$, 95% CI 为 $0.91 \sim$

1.13 , $P = 0.82$; $RR = 0.94$, 95% CI 为 $0.84 \sim 1.05$, $P = 0.28$), 提示不良事件发生率可能与恩格列净给药剂量 (10 mg/d 或 25 mg/d) 无关,见图 2。

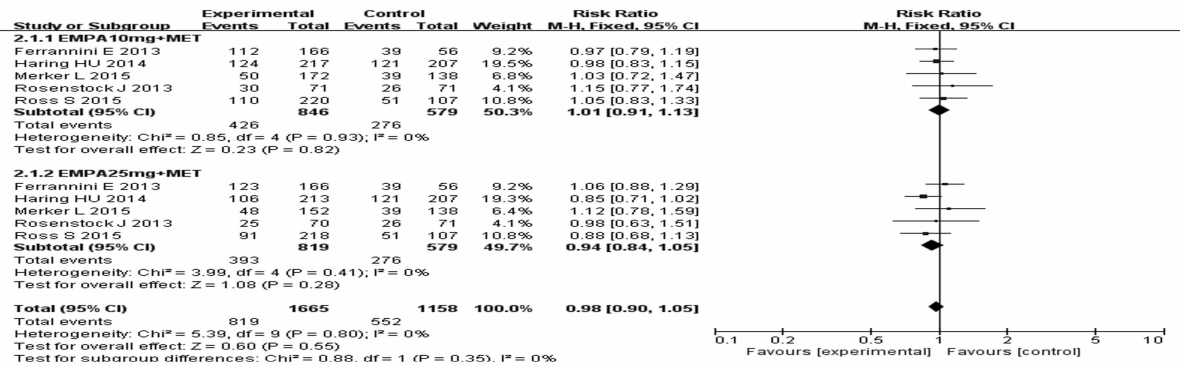


图 2 EMPA + MET 组与 MET 组患者不良事件发生率比较的 Meta 分析

2.3.3 低血糖发生率: 纳入的 5 项 RCT^[8-12] 均报道了低血糖发生率, 异质性检验结果显示 $\chi^2 = 0\%$, $P = 0.79$, 认为各研究结果间无统计学异质性, 因而采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, $RR = 0.88$, 95% CI 为 $0.50 \sim 1.56$, $P = 0.67$, 说明 EMPA + MET 组与 MET 组低血糖发生率相当。按恩格列净不同给药剂量进一步行亚组

分析,结果显示 EMPA 10 mg/d 和 EMPA 25 mg/d 的低血糖发生率与 MET 组比较,差异均无统计学意义 ($RR = 0.88$, 95% CI 为 $0.40 \sim 1.94$, $P = 0.74$; $RR = 0.89$, 95% CI 为 $0.40 \sim 2.01$, $P = 0.78$), 提示低血糖发生率可能与恩格列净给药剂量 (10 mg/d 或 25 mg/d) 无关,见图 3。

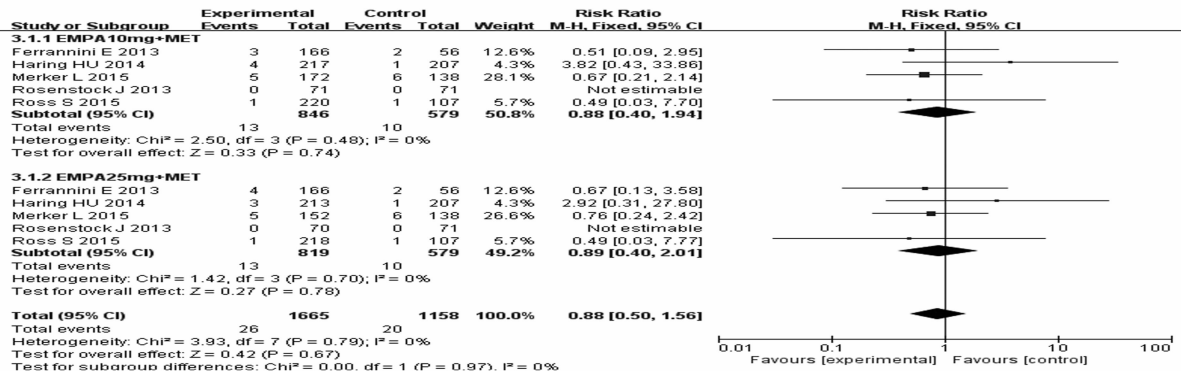


图 3 EMPA + MET 组与 MET 组患者低血糖发生率比较的 Meta 分析

2.3.4 泌尿系感染发生率: 纳入的 5 项 RCT^[8-12] 均报道了泌尿系感染发生率, 异质性检验结果显示 $\chi^2 = 28\%$, $P = 0.18$, 认为各研究结果间无统计学异质性, 因而采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, $RR = 1.22$, 95% CI 为 $0.91 \sim 1.63$, $P = 0.19$, 说明 EMPA + MET 组与 MET 组泌尿系感染发生率相当。按恩格列净不同给药剂量进一步行亚组分析,结果显示 EMPA 10 mg/d 和 EMPA 25 mg/d 的泌尿系感染发生率与 MET 组比较,差异均无统计学意义 ($RR = 1.00$, 95% CI 为 $0.70 \sim 1.44$, $P = 0.99$; $RR = 1.30$, 95% CI 为

$0.93 \sim 1.83$, $P = 0.12$), 提示泌尿系感染发生率可能与恩格列净给药剂量 (10 mg/d 或 25 mg/d) 无关,见图 4。

2.3.5 生殖系感染发生率: 纳入的 5 项 RCT^[8-12] 均报道了生殖系感染发生率, 异质性检验结果显示 $\chi^2 = 28\%$, $P = 0.20$, 认为各研究结果间无统计学异质性, 因而采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, $RR = 4.12$, 95% CI 为 $2.31 \sim 7.34$, $P < 0.001$, 说明 EMPA + MET 组患者生殖系感染发生率显著高于 MET 组。按恩格列净不同给药剂量进一步行亚组分析,结果显示 EMPA

10 mg/d 和 EMPA 25 mg/d 的给药剂量组患者生殖系感染发生率显著高于 MET 组 ($RR = 4.16$, 95% CI 为 $1.76 \sim 9.41$, $P = 0.001$), 提示生殖系感染发生率可能与恩格列净给药剂量 (10 mg/d 或 25 mg/d) 有关, 见图 5。

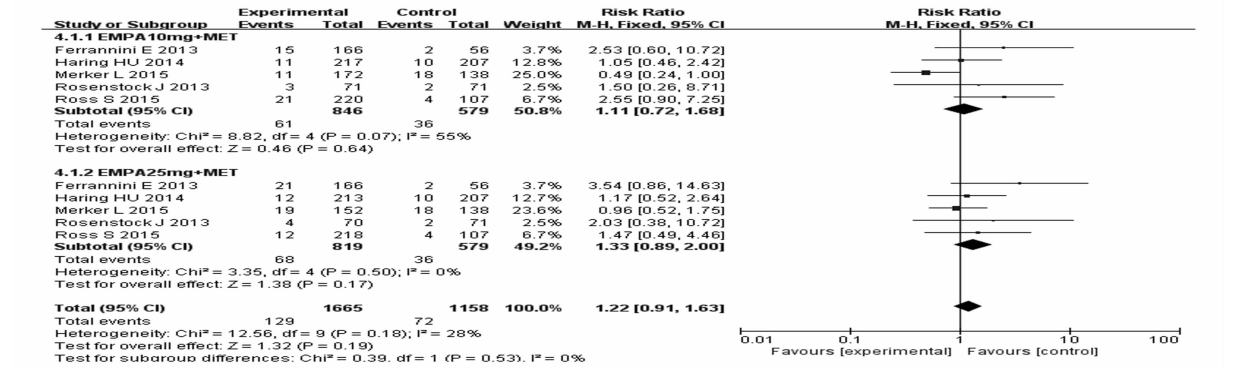


图 4 EMPA + MET 组与 MET 组患者泌尿系感染发生率比较的 Meta 分析

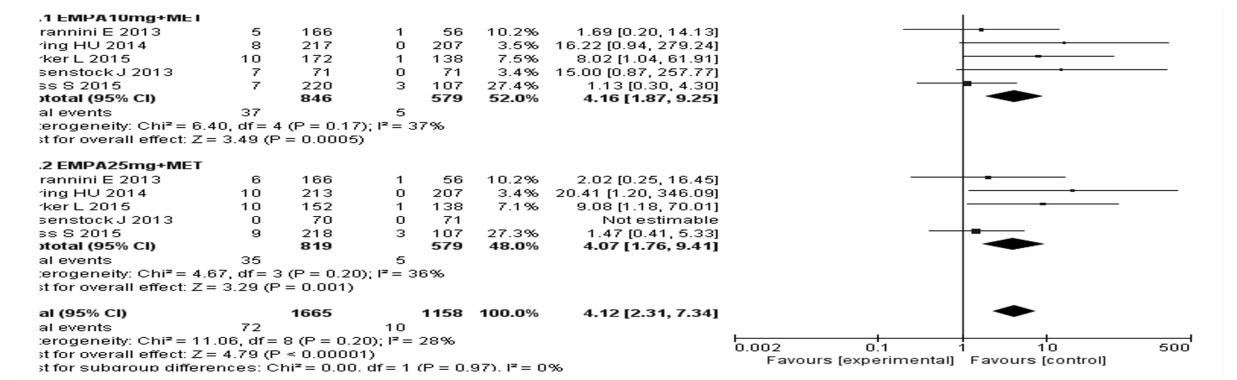


图 5 EMPA + MET 组与 MET 组患者生殖系感染发生率比较的 Meta 分析

3 讨论

临床研究^[13-15]显示 SGLT-2 抑制剂在降糖的同时兼具降压、降脂、减重和心血管保护作用, SGLT-2 抑制剂独特的作用机制为治疗糖尿病提供了新的选择。本系统评价重点关注了恩格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的安全性。Meta 分析结果显示, EMPA + MET 组在降低 HbA1c 水平方面显著优于 MET 组; EMPA + MET 组与 MET 组患者在不良事件发生率、低血糖发生率和泌尿系感染发生率方面相当; EMPA + MET 组患者生殖系感染发生率显著高于 MET 组。按恩格列净的不同给药剂量进一步行亚组分析, 结果显示 EMPA 10 mg/d + MET 组和 EMPA 25 mg/d + MET 组均能显著降低患者 HbA1c 水平, 同时生殖系感染发生率均显著高于 MET 组, 而不良事件发生率、低血糖发生率和泌尿系感染发生率与 MET 组比较差异均无统计学意义, 提示临床使用恩格列净时应注意监测患者的生殖系感染情况。

本系统评价的局限性: ① 虽然纳入研究的 RCT 方法学质量较高, 但给药疗程不统一, 可能影响评价结果; ② 检索文献限定为中、英文, 存在一定的发表偏倚; ③ 本系统评价为恩格列净联合二甲双胍与二甲双胍单药或二甲双胍联合安慰剂治疗 2 型糖尿病的安全性比较, 未评价恩格列净与其他降糖药联用的安全性。由于本系统评价受纳入文献数量及样本量的限制, 因此在临床使用过程中仍要关注恩格列净使用的安全性。综上所述, 恩格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效显著且总体安全性较好, 临床联合使用恩格列净和二甲双胍时仍应注意监测患者的生殖系感染情况。

参考文献

[1] Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14: 83-90.

[2] Zinman B, Wanner C, Lachin J M, et al. Empagliflozin, car-

diovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117 – 2128.

[3] Steen O, Goldenberg R M. The Role of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in the Management of Type 2 Diabetes [J]. *Can J Diabetes*, 2017, 41(5): 517 – 523.

[4] 纪立伟, 纪立农. 新型降糖药钠-葡萄糖共转运蛋白抑制剂的临床疗效[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(4): 253 – 256.

[5] Goldman-Levine J D. Beyond metformin: initiating combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(Suppl 12): 44S – 53S.

[6] 唐黎之, 童南伟. 美国糖尿病学会 2018 年版糖尿病医学诊疗标准更新内容解读[J]. *华西医学*, 2018, 33(5): 513 – 519.

[7] 中华医学会糖尿病分会. 2007 年版中国 2 型糖尿病防治指南[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24(2): 1227 – 1245.

[8] FeRRannini E, Berk A, Hantel S, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12): 4015 – 4021.

[9] Rosenstock J, Seman L J, Jelaska A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(12): 1154 – 1160.

[10] Häring H U, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes; a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6): 1650 – 1659.

[11] Merker L, Häring H U, Christiansen A V, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2015, 32(12): 1555 – 1567.

[12] Ross S, Thamer C, Cescutti J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin twice daily versus once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(7): 699 – 702.

[13] Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, et al. Initial Combination of Empagliflozin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(10): 1718 – 1728.

[14] 林刁珠, 李焱. 钠 – 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的研究进展[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2016, 8(4): 11 – 14.

[15] 张晶晶, 洪天配. 从肾脏保护角度谈二肽基肽酶 4 抑制剂与钠 – 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂联合治疗 2 型糖尿病患者的潜在益处[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(11): 993 – 996.

(上接第 69 面)

[13] Palmer S, Layland J, Carrick D, et al. The Index of Micro-circulatory Resistance Postpercutaneous Coronary Intervention Predicts Left Ventricular Recovery in Patients With Thrombolized ST-Segment Elevation Myocardial Infarction[J]. *Journal of Interventional Cardiology*, 2016, 29(2): 146 – 154.

[14] Baek Y, Park S, Kim S, et al. Clinical and Angiographic Predictors of Microvascular Dysfunction in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [J]. *Yonsei Medical Journal*, 2015, 56(5): 1235 – 1239.

[15] Lee M, Park S, Kwon S W, et al. Relation Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Index of Microcirculatory Resistance in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2016, 118(9): 1323 – 1328.

[16] Pan W, Zhao D, Zhang C, et al. Application of neutrophil/lymphocyte ratio in predicting coronary blood flow and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Journal of Cardiology*, 2015, 66(1): 9 – 14.

[17] Park J J, Jang H, Oh I, et al. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients Presenting With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2013, 111(5): 636 – 642.

[18] Fearon W F, Shah M, Ng M, et al. Predictive Value of the Index of Microcirculatory Resistance in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, 51(5): 560 – 565.

[19] Sabin P, Koshy A G, Gupta P N, et al. Predictors of no-reflow during primary angioplasty for acute myocardial infarction, from Medical College Hospital, Trivandrum[J]. *Indian Heart Journal*, 2017, 69: S34 – S45.

[20] 魏腾飞, 赵蓓, 刘佩林, 等. 发病至首次医疗接触时间对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者预后影响的研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(5): 393 – 398.

[21] Park S, Baek Y, Lee M, et al. Comprehensive assessment of microcirculation after primary percutaneous intervention in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Coronary Artery Disease*, 2016, 27(1): 34 – 39.