

# 完全胸腔镜下微创心脏瓣膜手术的研究进展

卓琳 许洋 张超 郭光伟

**【摘要】** 相较于传统正中开胸入路和其他微创心脏手术,完全胸腔镜技术与心脏瓣膜手术相结合的手术创伤小,出血少,术后疼痛轻,恢复快。该文主要介绍完全胸腔镜心脏瓣膜手术的发展过程、适应证、手术径路、体外循环、在各瓣膜领域的应用现状以及与 3D 技术结合的研究进展。

**【关键词】** 胸腔镜;心脏瓣膜;微创外科手术

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.04.006

心脏瓣膜病是心脏外科常见疾病,主要表现为各心脏瓣膜功能或结构变化使心脏的血流动力学发生改变,最终导致心力衰竭(心衰)。美国心脏病学会近期发布的指南显示,老年人心脏瓣膜病的发病率随着年龄的增长逐渐增加<sup>[1]</sup>。完全胸腔镜心脏瓣膜手术是一种特殊的孔洞式手术,在股动脉、股静脉插管伴或不伴颈静脉插管的闭式体外循环下,借助摄像技术与独特的腔镜器械,在若干个胸壁小孔内完成手术。随着微创心脏外科理念的不断推广与普及,完全胸腔镜心脏瓣膜手术技术近年来飞速发展,凭借其手术创伤小、术中出血少、术后疼痛轻、伤口美观、住院时间短、符合我国国情等优势,已成为我国心脏瓣膜外科手术的主要发展方向。

## 1 完全胸腔镜心脏瓣膜手术的发展过程

心外科医生于 20 世纪 90 年代初将胸腔镜技术应用于心外科,1997 年首例完全胸腔镜下二尖瓣修补术在国外顺利开展,西京医院程云阁教授等于 2004 年在我国开展了完全胸腔镜二尖瓣置换术。中国医师协会心血管外科分会胸腔镜学术委员会于 2011 年首次召开胸腔镜微创心脏手术技术操作规范共识高端研讨会,对胸腔镜微创心脏手术操作规范达成较广泛共识,并于 2016 年再次进行修改和完善。Vola 等<sup>[2]</sup>于 2014 年第一次报道了 2 例将 3f Enable 无缝合瓣膜应用于完全胸腔镜主动脉瓣置换手术的病例。目前完全胸腔镜主要应用于二尖瓣、三尖瓣和主动脉瓣手术中,肺动脉瓣手术暂无单独报道。

## 2 完全胸腔镜心脏瓣膜手术的适应证

心脏瓣膜病的手术指征为:(1)中度或中度以上的瓣膜病变;(2)心功能减退,达到 II 级或以上;(3)活动受限,出现胸闷、心悸、下肢水肿等临床症状;(4)内科治疗未见好转。完全胸腔镜心脏瓣膜手术患者还需要满足以下几个条件:(1)体质量 > 15 kg 且无过度肥胖;(2)无严重的胸廓畸形,可提供良好的腔镜手术视野;(3)右侧入路胸腔未见严重的粘连;(4)主动脉、髂动脉以及股动静脉未见明显的血管病变。

## 3 完全胸腔镜心脏瓣膜手术的手术径路

当前国内外完全胸腔镜二尖瓣与三尖瓣手术的主流手术径路是经右侧胸壁作 3 个 1~2 cm 的小孔,放置合适的切口保护套。手术切口呈三角形分布,通常主操作孔位于右胸骨旁第三肋间,辅助孔位于右腋中线第四肋间,用于插入主动脉阻断钳、冷灌针以及 CO<sub>2</sub> 通气管,腔镜孔位于右腋前线第五肋间,可入左心引流管、胸腔闭式引流管。3 个孔功能和位置的选择可以根据患者的病变部位、手术方式和术者的习惯进行适当调整,三孔胸腔镜手术切口的美容效果几乎与机器人辅助内镜手术相当<sup>[3]</sup>。有研究报道了 36 例两切口完全胸腔镜二尖瓣置换伴或不伴三尖瓣成形术,其在右侧腋前线第四肋间隙作 3 cm 手术切口为主要的操作孔,右侧腋中线第四肋间隙作 1.5 cm 切口为腔镜孔,同时置入主动脉阻断钳和 CO<sub>2</sub> 通气管<sup>[4]</sup>。张林等<sup>[5]</sup>报道了 36 例在行单孔完全胸腔镜左心瓣膜术后行三尖瓣置换或成形手术,手术切口位置在右侧第四肋间,大小约 4 cm,男性和女性的手术切口分别位于乳头外侧与乳房下皱褶处,患者术后心功能明显改善。

完全胸腔镜主动脉瓣手术的主流手术径路为 4 个孔,于右侧第二肋间作 2~3 cm 切口为主操作孔,无需肋骨扩张,另外 3 个 5 mm 的小孔位于第一肋间、第二肋间、第四肋间,分别用于插入 Chitwood 阻断钳、胸腔镜以及 CO<sub>2</sub> 通气管<sup>[6]</sup>。Tokoro 等<sup>[7]</sup>采用与二尖瓣手术相同的右胸前外侧三孔胸腔镜手术径路,施行了 2 例完全胸腔镜下主动脉瓣加二尖瓣置换术。

#### 4 完全胸腔镜心脏瓣膜手术体外循环

完全胸腔镜下心脏瓣膜手术由于手术切口与操作空间相对较小,通常采用外周股动、静脉插管,于右腹股沟股动脉搏动最明显处作 2~3 cm 的纵向切口,游离股动、静脉并缝制插管荷包后行股动、静脉插管,股动脉插管深度约 10 cm,股静脉通常采用二级静脉插管,一、二级引流口分别位于上下腔静脉内。由于其管径偏细,通常需要采用负压辅助静脉引流技以维持足够的静脉引流<sup>[8]</sup>,当体质量 < 30 kg 或出现静脉引流量不足时,可加用右颈内静脉插管从上腔静脉进行引流。随后在腔镜下于右膈神经前斜行切开心包,游离上下腔静脉,在升主动脉根部缝合灌注荷包,并通过辅助孔插入特制的长冷灌针,阻断上下腔静脉及升主动脉远段后灌注机器氧合血(不停跳手术)或冷晶体停跳液(停跳手术)。

#### 5 完全胸腔镜在各心脏瓣膜的应用

完全胸腔镜下的心脏外科手术在先天性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心脏肿瘤、瓣膜病(二尖瓣、三尖瓣与主动脉瓣)等领域取得良好效果,已被公认为微创心脏外科领域的代表性手术及主要发展方向<sup>[9]</sup>。

##### 5.1 完全胸腔镜二尖瓣手术

完全胸腔镜下二尖瓣手术入路有房间沟入路(应用于单纯二尖瓣手术)和右心房-房间隔入路(应用于合并三尖瓣手术)。房间沟入路不仅较右心房-房间隔入路减少了手术步骤和时间,还具有相似的手术效果和较少的手术创伤。房间沟入路在房间沟切口处进行悬吊,还可在房间隔留置牵引线,使二尖瓣的结构与位置充分显露,继而使用腔镜推结器完成瓣膜修复或置换。兰怀等<sup>[10]</sup>发现二尖瓣间断褥式缝合尽管需要在预置换瓣线后再进行心房内打结,较连续缝合法稍繁琐,但可减少缝线缠绕,技术要求更低,熟悉掌握之后的主动脉阻断时间反而更短。

目前大多数国内外研究中心关于完全胸腔镜与传统正中切口二尖瓣置换或修复手术之间的对比研究均显示,完全胸腔镜手术虽然在主动脉阻断与体外循环时间上存在争议,且手术时间与术者的手术熟练度密切相关,但并不增加手术并发症的发生率。完全胸腔镜手术后的重症监护、机械通气及住院时间明显减少,并具有创伤小、恢复快、输血少、术后引流少、美容效果等优势,手术的安全性和疗效已得到广泛认可<sup>[11-12]</sup>。相关研究发现,完全胸腔镜下二尖瓣置换同期行射频消融术在临床上具有良好的应用价值,采用单极射频消融进行迷宫Ⅲ型手术时,术中的出血量、术后引流量、呼吸机辅助呼吸时间以及住院时间较正中开胸手术少<sup>[13]</sup>。Losenzo 等<sup>[14]</sup>通过对 132 例胸骨切开后再次行二尖瓣手术的患者进行研究,发现微创完全胸腔镜手术能明显减少二次手术后并发症,降低输血需求和住院时间,更好地改善患者预后。刘松涛等<sup>[15]</sup>对比分析 19 例完全胸腔镜下不停跳二尖瓣置换术患者(不停跳组)和 21 例完全胸腔镜下停跳二尖瓣置换术患者(停跳组)发现,不停跳组住院费用低,术后恢复快,手术获益更大。

##### 5.2 完全胸腔镜三尖瓣手术

完全胸腔镜下三尖瓣手术入路通常平行于房间沟作一右房切口,并且在房壁切口上留置牵引线,牵拉房壁以暴露右心房内构造,再按照三尖瓣具体的病变情况选择置换或成形手术。张林等<sup>[5]</sup>建议使用单根股静脉插管至下腔静脉与右心房交界处,不分离悬吊心包而是直接同时切开心包与心房,该术式无需游离阻断上下腔静脉,可简化手术步骤,降低心肌创伤。相关研究报道了 255 例完全胸腔镜下行三尖瓣外科手术治疗的患者,其中有 3 例行复杂人工腱索成形术,4 例行“缘对缘”成形术,结果发现与 Devage 成形术和 Kay 成形术相比,三尖瓣人工瓣环成形术是一种长期效果更好的手术方式,该研究建议中度以上三尖瓣关闭不全患者可以首选完全胸腔镜下三尖瓣人工瓣环成形术进行治疗<sup>[16]</sup>。国内有研究采用完全胸腔镜不停跳下三尖瓣补片扩大成形术治疗心脏手术后远期重度或极重度三尖瓣关闭不全,提出使用“三明治”法即用 2-0 带垫片涤纶线一次性缝合并固定瓣环与补片可以显著减少手术时间<sup>[17]</sup>。

重度三尖瓣反流是许多心脏外科手术后远期常见并发症,与患者远期预后和存活率相关<sup>[18]</sup>,

然而二次手术围术期的高死亡率给许多心脏外科医生带来困扰<sup>[19]</sup>。郑富臻等<sup>[20]</sup>对 15 例二尖瓣机械瓣置换术后三尖瓣重度关闭不全行完全胸腔镜下三尖瓣生物瓣置换术的患者进行分析,发现相比再次正中开胸手术,完全胸腔镜三尖瓣手术具有更好的安全性和有效性。黄焕雷等<sup>[17]</sup>回顾性分析了 85 例心脏手术后远期重度三尖瓣关闭不全行完全胸腔镜不停跳三尖瓣成形术或置换术患者资料,发现这些患者二次手术的平均间隔时间约 16 年,其中 50.5% 的患者住院期间无需输注红细胞,41.1% 的患者围术期未输注任何血液制品,提示完全胸腔镜手术可以减少输血需求。完全胸腔镜三尖瓣手术能明显降低二次心脏手术患者的血液制品需求,并使再次心脏手术的围术期病死率和并发症明显减少。

### 5.3 完全胸腔镜主动脉瓣手术

由于主动脉切口缝合及内镜下推结器打结难度较高,手术时间与体外循环时间过长等原因<sup>[21]</sup>,完全胸腔镜主动脉瓣手术在临床上的开展相对较少。完全胸腔镜主动脉瓣手术方式为在主动脉高处进行切开,随后在主动脉瓣连接处最低点缝 3 针以改善其在腔镜视野下的暴露,再根据患者的特点选择主动脉瓣修补或瓣膜植入。生物瓣采用 2-0 prolene 缝线间断缝合技术,按照右冠状窦、左冠状窦、无冠状窦的顺序依次缝合;快速扩张瓣膜,在 3 个冠状窦最低点置入引导缝线,同时还可在其每个侧方各增加 2 条缝线;无缝合瓣膜通过镍钛合金支架逐步释放入主动脉瓣环。

日本学者对比了 157 例右腋窝胸腔镜辅助小切口主动脉生物瓣置换术和 47 例完全胸腔镜下主动脉生物瓣置换术,发现完全胸腔镜手术后住院时间减少,心房颤动的发生率明显降低,输血单位明显减少<sup>[7]</sup>。研究发现,相比于生物瓣和快速扩张瓣膜植入,使用新一代无缝合主动脉瓣膜显著减少了主动脉阻断、体外循环及手术的时间,完全胸腔镜主动脉瓣手术将成为中、低危患者的首选方法,而且部分高危患者也能受益<sup>[22]</sup>。无缝合瓣膜作为一种心脏瓣膜替代物,目前只在主动脉瓣膜领域使用,由于手术中在去除病变主动脉瓣环后无需定位与缝合人工瓣膜,可减少 35%~40% 的主动脉阻断时间及体外循环持续时间,有助于年轻心外科医生的学习和开展高危患者的微创入路心脏手术<sup>[23]</sup>。与行经导管主动脉瓣植入术的患者相比,行完全胸腔

镜下无缝合主动脉瓣置换术的患者术后早期死亡率与瓣周漏发生率更低<sup>[24]</sup>。然而,有关无缝合主动脉瓣置换术的循证医学研究证据只有短期、中期的对比研究,其长期的安全性、疗效、血流动力学特征和潜在并发症的临床数据相对较少,尚需要长期有效的随访数据、足够有力的样本量以及更多的前瞻性随机对照研究进一步评估。尽管如此,无缝合瓣膜与完全胸腔镜相结合仍是主动脉瓣微创手术的重大突破。

### 6 完全胸腔镜心脏瓣膜手术的不足

尽管完全胸腔镜心脏瓣膜手术发展至今已有 20 余年,其手术效果已得到广泛认可,但是较高的技术要求、过长的学习曲线、独特的胸腔镜手术器械与影像设备费用仍阻碍着其在基层临床的推广应用。术者不仅需要较大的手术量来完成学习曲线,还需要足够的手术量来保持其日常手术水平,因此,目前大部分此类手术只在心脏中心开展。完全胸腔镜心脏瓣膜手术要求手术操作者熟练掌握胸腔镜下的特殊器械操作技能,并具备丰富的正中开胸手术经验以便在手术进展不顺利时可迅速转开胸。在手术开展的早期,主动脉阻断与体外循环时间会较传统开胸入路延长,手术的并发症可能会更多。因此,建议初学者循序渐进,先从动物实验训练开始,再进行简单的先天性心脏病如房间隔缺损或单纯膜周部室间隔缺损治疗,逐渐过渡到瓣膜成形术或置换术。

### 7 完全胸腔镜心脏瓣膜手术与 3D 技术结合

随着 3D 技术的发展,3D 可视化系统近年来逐渐在胸腔镜心脏瓣膜手术中使用。相比传统的 2D 胸腔镜,3D 胸腔镜可以改善术者深度知觉,术者通过佩戴偏光眼镜观察 3D 图像获得自然立体视觉,从而更清楚地观察瓣膜、腱索及乳头肌等结构,可以简单直观地进行复杂的瓣膜修复和人工腱索定位,减少重复和纠正动作所浪费的时间,有助于缩短学习曲线。此外,3D 摄像机镜头的防雾功能减少了手术中镜头清洗的时间<sup>[25-26]</sup>。一项单中心对照研究对比了 43 例在 3D 完全胸腔镜下和 47 例在 2D 完全胸腔镜下行二尖瓣置换术的短期疗效,发现 3D 完全胸腔镜手术可以缩短约 10% 的主动脉阻断时间,拥有与 2D 完全胸腔镜手术相同的安全性和更好的手术效率<sup>[27]</sup>。3D 胸腔镜技术优势明显,但仍需进一步改良。3D 图像系统会在一定程度上夸大手术视野,扭曲术者深度感知,并且部分术者会出

现眩晕、头痛、恶心、定向障碍和视觉疲劳等不适,从而影响手术效果,最重要的是不同于 2D 胸腔镜中镜头与手柄可分开旋转,3D 胸腔镜镜头与手柄只能同时旋转,整个图像也跟着手柄旋转,这对在旋转图像下手术的心外科医生是较大的挑战。国外近期研究的一款无眼镜 3D 显示系统有望解决上述问题<sup>[28]</sup>。

## 8 小结

完全胸腔镜下心脏瓣膜手术比胸骨切开入路、小切口入路、胸腔镜辅助小切口入路的手术创伤更小,比机器人辅助心脏手术的手术成本更低,学习曲线更短,符合我国当前的国情。尽管目前学习曲线较为陡峭,但是随着完全胸腔镜下心脏瓣膜手术技术培训逐渐规范,3D 胸腔镜可视化系统的进一步发展,胸腔镜手术器械与人工心脏瓣膜的改进,更多可靠的前瞻性临床随机对照研究数据的支持,完全胸腔镜下心脏瓣膜手术适应证必将更加广泛,并有望在我国基层医疗机构推广应用。经导管心脏瓣膜介入治疗技术的出现彻底改变了心脏瓣膜病患者的手术方式与治疗期望,为许多符合手术条件的患者提供了一种全新的治疗选择,其手术风险与创伤远小于外科手术,促使心脏瓣膜外科手术也向微创化方向转变。

## 参 考 文 献

- [1] Nishimura RA, O'Gara PT, Bavaria JE, et al. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS expert consensus systems of care document: a proposal to optimize care for patients with valvular heart disease: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(20):2609-2635.
- [2] Vola M, Fuzellier JF, Chavent B, et al. First human totally endoscopic aortic valve replacement: an early report[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(3):1091-1093.
- [3] Ito T, Maekawa A, Hoshino S, et al. Three-port (one incision plus two-port) endoscopic mitral valve surgery without robotic assistance[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2017, 51(5):913-918.
- [4] Zhao G, Gao J, Liu Y, et al. Two-incision totally thoracoscopic approach for mitral valve replacement[J]. Int Heart J, 2017, 58(6):894-899.
- [5] 张林,姜胜利,李梁钢,等. 单操作孔全胸腔镜治疗左心瓣膜术后三尖瓣关闭不全临床分析[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(12):908-911.
- [6] Hinna DT, Salvador L. Minimally invasive aortic valve replacement techniques using endoscopic surgery: 'must dos' and 'preferences'[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2018, 53(suppl2):ii27-ii28.
- [7] Tokoro M, Sawaki S, Ozeki T, et al. Totally endoscopic aortic valve replacement via an anterolateral approach using a standard prosthesis[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2020, 30(3):424-430.
- [8] 黄宏前,曾庆诗,罗智超,等. 全胸腔镜心脏瓣膜手术体外循环管理体会[J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(5):575-577.
- [9] 易定华,徐学增,易蔚. 全胸腔镜微创心脏手术技术相关问题的思考[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(8):582-585.
- [10] 兰怀,程云阁,贾宝成,等. 完全胸腔镜下二尖瓣置换术 634 例临床分析[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(8):609-612.
- [11] Liu J, Chen B, Zhang YY, et al. Mitral valve replacement via minimally invasive totally thoracoscopic surgery versus traditional median sternotomy: a propensity score matched comparative study[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(14):341.
- [12] Jiang Q, Wang Z, Guo J, et al. Retrospective comparison of endoscopic versus open procedure for mitral valve disease[J]. J Invest Surg, 2020, 34:1-7.
- [13] 吴松,王继相. 全胸腔镜下二尖瓣置换同期行射频消融术的临床研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(8):874-879.
- [14] Losenko KL, Jones PM, Valdis M, et al. Higher-risk mitral valve operations after previous sternotomy: endoscopic, minimally invasive approach improves patient outcomes[J]. Can J Surg, 2016, 59(6):399-406.
- [15] 刘松涛,沈斌,林辉,等. 全胸腔镜下心脏不停跳与停跳二尖瓣置换术的对比[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(8):39-43.
- [16] 张晓慎,刘菁,陈寄梅,等. 完全胸腔镜下体外循环三尖瓣成形外科手术[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(1):7-10.
- [17] 黄焕雷,柯英杰,杨亮,等. 微创成形技术治疗心脏手术后重度三尖瓣关闭不全的中期疗效分析[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(12):902-907.
- [18] Papageorgiou N, Falconer D, Wyeth N, et al. Effect of tricuspid regurgitation and right ventricular dysfunction on long-term mortality in patients undergoing cardiac devices implantation: >10-year follow-up study[J]. Int J Cardiol, 2020, 319:52-56.
- [19] Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, et al. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(24):2953-2960.
- [20] 郑富臻,翁国星,赖宝春,等. 二尖瓣机械瓣膜置换术后三尖瓣重度关闭不全行全胸腔镜下三尖瓣生物瓣置换[J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19(3):236-238.
- [21] Lamelas J, Aberle C. Commentary: endoscopic aortic valve surgery: too close for comfort[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 32(3):425-426.
- [22] Cresce GD, Sella M, Hinna DT, et al. Minimally invasive endoscopic aortic valve replacement: operative results[J].

- Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 32(3):416-423.
- [23] Amer M, Al Jawad MA, Omar A, et al. Safety and haemodynamic outcomes of currently available suture-less aortic valves in patients with aortic stenosis: a meta-analysis [J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(9):1301-1309.
- [24] Shinn SH, Altarabsheh SE, Deo SV, et al. A systemic review and meta-analysis of sutureless aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation [J]. Ann Thorac Surg, 2018, 106(3):924-929.
- [25] Hosoba S, Ito T, Zaikokuji K. A novel 'two-window' technique to facilitate totally 3D-endoscopic mitral valve repair[J]. Surg Today, 2020, 50(8):941-943.
- [26] Kim J, Yoo JS. Totally endoscopic mitral valve repair using a three-dimensional endoscope system: initial clinical experience in Korea [J]. J Thorac Dis, 2020, 12(3):705-711.
- [27] Zang X, Huang HL, Xie B, et al. A comparative study of three-dimensional high-definition and two-dimensional high-definition video systems in totally endoscopic mitral valve replacement[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(3):788-794.
- [28] Liu J, Li J, Wei W, et al. Potential of the glasses-free three-dimensional display system in shortening the learning curve of video-assisted endoscopic surgery: a self-controlled ex-vivo study[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(20):521.

(收稿:2020-09-30 修回:2021-02-12)

(本文编辑:胡晓静)

~~~~~

(上接第 199 页)

- [23] Kubota M, Nakanishi S, Hirano M, et al. Relationship between serum cholesterol efflux capacity and glucose intolerance in Japanese-Americans [J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(10):1087-1097.
- [24] Yassine HN, Belopolskaya A, Schall C, et al. Enhanced cholesterol efflux to HDL through the ABCA1 transporter in hypertriglyceridemia of type 2 diabetes [J]. Metabolism, 2014, 63(5):727-734.
- [25] Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis[J]. N Engl J Med, 2007, 356(13):1304-1316.
- [26] Salahuddin T, Kittelson J, Tardif JC, et al. Association of high-density lipoprotein particle concentration with cardiovascular risk following acute coronary syndrome: a case-cohort analysis of the dal-outcomes trial[J]. Am Heart J, 2020, 221:60-66.
- [27] Tosheska Trajkovska K, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol[J]. Anatol J Cardiol, 2017, 18(2):149-154.
- [28] DAndrea E, Hey SP, Ramirez CL, et al. Assessment of the role of niacin in managing cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(4):e192224.
- [29] Ozasa H, Ayaori M, Iizuka M, et al. Pioglitazone enhances cholesterol efflux from macrophages by increasing ABCA1/ABCG1 expressions via PPARGgamma/LXRalpha pathway: findings from in vitro and ex vivo studies [J]. Atherosclerosis, 2011, 219(1):141-150.
- [30] Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications[J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(12):151.
- [31] Franceschini G, Calabresi L, Colombo C, et al. Effects of fenofibrate and simvastatin on HDL-related biomarkers in low-HDL patients [J]. Atherosclerosis, 2007, 195(2):385-391.
- [32] Franceschini G, Favari E, Calabresi L, et al. Differential effects of fenofibrate and extended-release niacin on high-density lipoprotein particle size distribution and cholesterol efflux capacity in dyslipidemic patients[J]. J Clin Lipidol, 2013, 7(5):414-422.

(收稿:2021-01-15 修回:2021-04-29)

(本文编辑:丁媛媛)