

# 达比加群酯和华法林在非瓣膜性心房颤动中的 临床疗效及安全性\*

彭 勇,赵路尧,黄 轶,方 译,刘建清,郑春华<sup>△</sup>  
南昌大学第三附属医院心内二科,江西南昌 330006

**摘要:**目的 比较国产达比加群酯、进口达比加群酯和华法林在非瓣膜性心房颤动抗凝治疗中的有效性及安全性。**方法** 选取 2016 年 3 月至 2021 年 12 月在该院心内科就诊的 141 例非瓣膜性心房颤动患者作为研究对象,采用随机数字表法分为华法林组(51 例)、国产达比加群酯组(44 例)和进口达比加群酯组(46 例),分别给予华法林、国产达比加群酯、进口达比加群酯抗凝治疗 12 个月。比较 3 组患者治疗前、治疗 6 个月后凝血功能指标水平,包括活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)和凝血酶时间(TT);比较 3 组患者治疗前及治疗 12 个月后日常生活能力量表(ADL)评分、精神状态检查量表(MMSE)评分;记录 3 组患者治疗期间血栓栓塞事件、出血事件及肝、肾功能等。**结果** 3 组患者治疗前、治疗 6 个月后 APTT、PT、TT 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。3 组患者治疗前、治疗 12 个月后 ADL 评分及 MMSE 评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。3 组患者治疗期间血栓栓塞事件发生情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );3 组患者治疗期间一般出血事件发生情况比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 国产达比加群酯、进口达比加群酯对非瓣膜性心房颤动患者凝血功能、日常生活能力、精神状态的影响及对血栓栓塞事件的预防作用与华法林相似,但国产达比加群酯和进口达比加群酯可有效减少总出血事件发生的风险,国产达比加群酯和进口达比加群酯总出血事件发生风险无明显差异。

**关键词:**心房颤动; 华法林; 达比加群酯; 认知功能

**中图分类号:**R541.7+5

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2023)14-2036-05

## Clinical efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in the treatment of non-valvular atrial fibrillation\*

PENG Yong, ZHAO Luyao, HUANG Yi, FANG Yi, LIU Jianqing, ZHENG Chunhua<sup>△</sup>  
The Second Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Nanchang  
University, Nanchang, Jiangxi 330006, China

**Abstract: Objective** To compare the efficacy and safety of domestic dabigatran etexilate, imported dabigatran etexilate and warfarin in the anticoagulant treatment of non-valvular atrial fibrillation. **Methods** A total of 141 patients with non-valvular atrial fibrillation who were treated in the Department of Cardiology of the hospital from March 2016 to December 2021 were selected as the research objects, and they were divided into warfarin group (51 cases), domestic dabigatran etexilate group (44 cases) and imported dabigatran etexilate group (46 cases) by random number table method. All patients were treated with warfarin, domestic dabigatran etexilate and imported dabigatran etexilate for 12 months. The levels of coagulation function indexes, including activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) and thrombin time (TT), were compared among the 3 groups before treatment and 6 months after treatment. The scores of activities of daily living scale (ADL) and mental state Examination scale (MMSE) were compared among the 3 groups before treatment and 12 months after treatment. Thromboembolic events, bleeding events, liver and kidney function, and adverse reactions were recorded during treatment in the 3 groups. **Results** There were no significant differences in APTT, PT and TT among the 3 groups before treatment and 6 months after treatment ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in ADL score and MMSE score among the 3 groups before treatment and 12 months after treatment ( $P>0.05$ ). There was no statistically significant difference in the inci-

\* 基金项目:白求恩·医学科学研究基金资助项目(AE026BS)。

作者简介:彭勇,男,主治医师,主要从事心律失常、心脏起搏等方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zch6595@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?urlId=50.1167.R.20230614.1758.002&uniplatform=NZKPT\(2023-06-15\)](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?urlId=50.1167.R.20230614.1758.002&uniplatform=NZKPT(2023-06-15))

dence of thromboembolic events among the 3 groups during treatment ( $P > 0.05$ ). There was a statistically significant difference in the incidence of general bleeding events during treatment among the 3 groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Domestic dabigatran etexilate and imported dabigatran etexilate have similar effects on coagulation function, activities of daily living, mental state and thromboembolism prevention as warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation, but domestic dabigatran etexilate and imported dabigatran etexilate can effectively reduce the total bleeding events, and there is no significant difference between them.

**Key words:** atrial fibrillation; warfarin; dabigatran etexilate; cognitive function

心房颤动(AF)是一种常见的心律失常,截至2019年,全球AF患者约5 970万例<sup>[1]</sup>。55岁以上欧洲人群中,1/3罹患AF<sup>[2]</sup>。2008年我国一项纳入29 079例30~85岁人群的流行病学调查提示,年龄校正后AF患病率为0.65%,>80岁人群高达7.50%<sup>[3]</sup>。AF药物治疗的关键在于抗凝。华法林是经典抗凝药物,可有效降低AF患者血栓栓塞发生风险,但其治疗窗窄,许多药物、食物均影响其抗凝效果,给药过程中需密切观察并动态调整用药,而且因其价格低廉,仅有部分患者选择。近年因新型冠状病毒感染等原因导致监测凝血功能困难,极大地增加了用药患者的风险。进口达比加群酯这类新型口服抗凝药(NOAC)有效降低了非瓣膜性AF(NVAF)患者栓塞发生率,且安全性好,但因其价格昂贵,难以被大部分患者接受。随着药品集中带量采购政策深入推进,目前,国产NOAC因为价格低廉为部分患者所选择。本研究比较国产达比加群酯、进口达比加群酯和华法林在非瓣膜性AF抗凝治疗中的疗效及安全性,旨在为临床提供相关证据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2016年3月至2021年12月在

本院心内科就诊的141例NVAF患者作为研究对象,按照随机数字表法分为华法林组(51例)、国产达比加群酯组(44例)和进口达比加群酯组(46例)。3组患者性别、年龄等基线资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。纳入标准:(1)经患者既往疾病史和24h动态心电图确诊为持续性AF的患者;(2)经心脏超声检查诊断为NVAF的患者;(3)NVAF患者卒中风险预测评分(CHA2DS2-VASc评分)男性 $\geq 2$ 分,女性 $\geq 3$ 分的患者;(4)NVAF患者出血风险预测评分(HAS-BLED评分) $< 3$ 分的患者;(5)无抗凝治疗禁忌证的患者。排除标准:(1)心脏超声检查确诊为风湿性心脏瓣膜病或确诊为人工瓣膜置换术的患者;(2)由于继发性因素造成的AF(发病时间 $< 48$ h)且通过治疗可完全治愈的患者,如外科手术、甲状腺功能亢进症、急性心肌梗死、心肌炎等;(3)存在活动性出血的患者,如消化道出血、脑出血或合并血友病、皮肤、黏膜出血等;(4)同时需要使用本研究以外的抗血小板、抗凝药物者,以及影响抗凝药物的情况;(5)严重肝、肾功能不全的患者。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

表1 3组患者基线资料比较[n/n或 $\bar{x} \pm s$ 或n(%)]

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	心功能不全	合并高血压	合并糖尿病
华法林组	51	23/28	76.4 $\pm$ 1.2	21.3 $\pm$ 1.8	6(11.76)	25(49.02)	9(17.65)
国产达比加群酯组	44	21/23	76.2 $\pm$ 2.1	21.9 $\pm$ 1.7	5(11.36)	22(50.00)	8(18.18)
进口达比加群酯组	46	24/22	76.1 $\pm$ 1.7	22.1 $\pm$ 2.2	6(13.04)	26(56.52)	6(13.04)
$\chi^2/F$		0.401	0.491	2.320	0.066	0.626	0.539
P		0.670	0.782	0.102	0.967	0.731	0.764

  

组别	n	合并高脂血症	AF病程(年)	短暂性脑缺血发作	CHA2DS2-VASc评分(分)	HAS-BLED评分(分)
华法林组	51	13(25.49)	6.3 $\pm$ 2.1	4(7.84)	3.2 $\pm$ 0.8	2.7 $\pm$ 0.3
国产达比加群酯组	44	15(34.09)	6.1 $\pm$ 3.2	5(11.36)	3.2 $\pm$ 0.7	2.6 $\pm$ 0.2
进口达比加群酯组	46	13(28.26)	5.9 $\pm$ 2.8	3(6.52)	3.1 $\pm$ 0.7	2.6 $\pm$ 0.3
$\chi^2/F$		0.869	0.264	0.758	0.285	2.187
P		0.647	0.769	0.749	0.753	0.116

**1.2 方法** 华法林组使用华法林片(芬兰奥立安集团生产,注册证号 H20171095)抗凝治疗,初始剂量为 1.5 mg/d,口服,治疗 3、6、9 d 后复查凝血功能指标水平,并根据国际标准化比值(INR)及时调整华法林用量,使 INR 维持在 2.0~2.5。国产达比加群酯组使用国产达比加群酯胶囊(成都苑东生物制药股份有限公司生产,国药准字 H20213281)治疗,每次 110 mg,2 次/天,口服。进口达比加群酯组使用进口分装达比加群酯胶囊(上海勃林格殷格翰药业有限公司生产,国药准字 J20171036)治疗,每次 110 mg,2 次/天,口服。3 组疗程均为 12 个月。

**1.3 观察指标** 观察 3 组患者治疗前、治疗 6 个月后凝血功能指标水平,包括活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)和凝血酶时间(TT);观察 3 组患者治疗前及治疗 12 个月后日常生活力量表(ADL)评分、精神状态检查量表(MMSE)评分;记录 3 组患者治疗期间血栓栓塞事件(缺血性脑卒中、心肌梗死、下肢静脉栓塞、肺栓塞)、出血事件(出血性脑卒中、颅内大出血、一般出血)及肝、肾功能明显异常发生情况。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS29.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 3 组患者治疗前后凝血功能指标水平比较** 3 组患者治疗前后 APTT、PT、TT 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.2 3 组患者治疗前后 ADL、MMSE 评分比较** 3 组患者治疗前后 ADL、MMSE 评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.3 3 组患者血栓栓塞事件发生情况比较** 3 组患者总栓塞事件发生情况比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.593, P = 0.469$ )。见表 4。

**2.4 3 组患者出血事件发生情况比较** 3 组患者出血性脑卒中、颅内大出血发生情况比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );3 组患者一般出血事件发生情况比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 2 3 组患者治疗前后凝血功能指标水平比较( $\bar{x} \pm s, s$ )

组别	n	APTT		PT		TT	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
华法林组	51	27.51±3.19	54.51±6.79	15.61±1.84	31.19±4.94	19.23±3.25	48.02±6.24
国产达比加群酯组	44	28.01±3.24	52.13±7.46	14.74±2.15	32.93±4.21	20.12±3.44	47.28±6.84
进口达比加群酯组	46	27.62±3.32	52.02±6.90	15.42±2.06	31.02±4.17	19.57±3.51	47.67±7.13
F		0.302	1.952	2.380	2.456	0.818	0.143
P		0.740	0.146	0.096	0.090	0.443	0.867

表 3 3 组患者治疗前后 ADL、MMSE 评分比较( $\bar{x} \pm s, 分$ )

组别	n	ADL 评分		MMSE 评分	
		治疗前	治疗 12 个月后	治疗前	治疗 12 个月后
华法林组	51	22.81±5.10	24.34±5.20	33.64±11.23	35.97±12.77
国产达比加群酯组	44	24.22±4.80	25.52±4.90	34.24±10.19	36.37±13.14
进口达比加群酯组	46	23.57±5.40	24.94±5.50	33.84±11.16	35.78±13.62
F		0.906	0.608	0.037	0.024
P		0.407	0.546	0.964	0.977

表 4 3 组患者栓塞事件发生情况比较 (n)

组别	n	缺血性 脑卒中	心肌 梗死	下肢静 脉栓塞	肺栓塞	合计
华法林组	51	4	1	1	0	6
国产达比加群酯组	44	3	0	1	0	4
进口达比加群酯组	46	2	1	0	0	3

表 5 3 组患者出血事件发生情况比较 (n)

组别	n	出血性脑卒中	颅内大出血	一般出血
华法林组	51	4	2	10
国产达比加群酯组	44	1	0	2
进口达比加群酯组	46	1	0	3

**3 讨论**

NVAF 是临床最常见的心律失常,其导致男性全因病死率增加 1.5 倍,女性增加 2.0 倍<sup>[4]</sup>,其心肌梗

**2.5 3 组患者肝、肾功能异常发生情况比较** 3 组患者治疗期间均未见肝、肾功能明显异常。

死风险增加 2.0 倍,年发病率为 0.4%~2.5%。NVAf 还增加缺血性脑卒中及体循环动脉栓塞的风险,年发生率分别为 1.92%和 0.24%。NVAf 患者缺血性脑卒中发生的风险是非 AF 患者的 4~5 倍,可致约 20%的致死率及约 60%的致残率<sup>[3]</sup>。NVAf 相关缺血性卒中早期复发风险、出血风险均增加。亚裔 AF 患者较非亚裔患者更易发生缺血性脑卒中,同时,出血性脑卒中发生风险亦较高<sup>[5]</sup>。

血栓栓塞性并发症是 AF 致死、致残的主要原因。抗凝治疗是 AF 患者治疗的基石,口服抗凝药物主要包括维生素 K 抑制剂(华法林)、直接凝血酶抑制剂(达比加群酯)、直接 Xa 因子抑制剂(利伐沙班和阿哌沙班)<sup>[6-7]</sup>。华法林用于 AF 患者的抗凝治疗历史悠久,证据充分,但因其较窄的安全治疗窗口、频繁的用药监测,对高出血风险及用药监测困难患者而言,它并非是理想的选择<sup>[8-9]</sup>。

达比加群酯是继华法林后被美国食品药品监督管理局批准用于 NVAf 抗凝治疗的药物,其临床疗效的证据源自 RE-LY 研究<sup>[10]</sup>,该研究表明,达比加群酯在预防 AF 发生脑卒中和全身性栓塞风险方面不劣于华法林,同时,可降低颅内出血、总体出血和大出血风险。后续对服用达比加群酯的患者进行长期随访发现,两种剂量的达比加群使用者脑卒中和病死率相似,证实了两种剂量达比加群酯的长期疗效及安全性。本研究结果显示,3 组患者治疗期间血栓栓塞事件发生情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可见华法林、国产达比加群酯、进口达比加群酯在抗栓抗凝效果方面无明显差异。3 组患者一般出血事件发生情况比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。国产达比加群酯组和进口达比加群酯组出血事件,特别是一般出血风险均低于华法林组,而进口达比加群酯组和国产达比加群酯组出血风险无差异。可见国产及进口达比加群酯具有一致的安全性。

达比加群酯可用于成年 NVAf 患者的脑卒中和系统性栓塞预防,其不需要常规监测抗凝强度。除特殊情况,如肾功能不全、高龄、低体质量等,均为固定剂量,一般治疗人群不需要调整剂量。达比加群酯口服后吸收快,血药浓度较华法林更容易达到峰值并且迅速发挥抗凝作用,因而不需要早期使用肝素。另外达比加群酯半衰期较华法林短,决定了此类药物停用后抗凝作用消失快,其抗凝效果不受食物影响更是较大的优点之一。2020 年欧洲《心房颤动诊断和管理指南》建议:对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分;男性 $\geq 2$ 分、女性 $\geq 3$ 分的 AF 患者,建议口服抗凝治疗(I, A);对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分;男性=1分、女性=2分的 AF 患者,应考虑口服抗凝治疗(II a, B)。除二尖瓣中至重度狭窄或机械瓣置换术后患者,相对于华法林,NOAC 是更优选的抗凝方案(I, A)<sup>[11]</sup>。但对于严重

肾损害、妊娠期和哺乳期及抗磷脂抗体综合征患者,不推荐使用 NOAC(III, C)<sup>[12]</sup>。目前,常规检测凝血功能中的 APTT、PT 和 TT 只能定性分析 NOAC 的应用与否,无法定量分析相关指标与 NOAC 的量效反应关系<sup>[13]</sup>,与本研究所观察到的结果一致。本研究发现,3 组患者抗凝治疗 6 个月后 APTT、PT、TT 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。针对本研究所选择的达比加群酯量效反应关系的稀释 TT 或凝血酶原活性检测均未在临床常规开展。而相对于华法林的拮抗剂维生素 K 而言,针对达比加群酯合并大出血所选择的依达赛珠单抗注射液非常昂贵而难以获得。

AF 可增加认知功能下降、痴呆、阿尔兹海默病、血管性痴呆的风险,即使对于没有脑卒中的患者,AF 同样可以导致认知功能下降和海马部萎缩,其中对认知的影响主要表现在学习能力、记忆力、执行力和注意力下降等方面<sup>[3]</sup>。本研究发现,3 组患者治疗前及治疗 12 个月后 ADL、MMSE 评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),表明本研究华法林、国产达比加群酯、进口达比加群酯在对患者的日常生活能力及精神状态影响方面无差异。

综上所述,国产达比加群酯及进口达比加群酯对 NVAf 患者凝血功能、日常生活能力、精神状态的影响及对血栓栓塞事件的预防作用与华法林相似,但国产达比加群酯及进口达比加群酯可更有效地减少总出血事件发生的风险,但二者之间无明显差异。国外学者纳入中低收入国家人群的研究进行的荟萃分析提示,从患者角度来看,NOAC 比华法林更具成本效益<sup>[14]</sup>。NOAC 更好地满足了就医不便患者的抗凝依从性和安全性,提高了他们的生活质量和治疗满意度<sup>[15]</sup>。国产 NOAC 价格低廉、效果良好,值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [2] STAERK L, WANG B, PREIS S R, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the framingham heart study[J]. BMJ, 2018, 361: k1453.
- [3] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021)[J]. 中华心律失常学杂志, 2022, 26(1): 15-88.
- [4] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTTECHA D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation



- developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38):2893-2962.
- [5] CHIANG C E, OKUMURA K, ZHANG S, et al. 2017 consensus of the asia pacific heart rhythm society on stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *J Arrhythm*, 2017, 33(4):345-367.
- [6] MACKMAN N, BERGMEIER W, STOUFFER G A, et al. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(5):333-352.
- [7] HUANG H K, PENG C C, LIN S M, et al. Fracture risks in patients treated with different oral anticoagulants: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(7):e019618.
- [8] SONG Z K, CAO H, WU H, et al. Current status of rivaroxaban in elderly patients with pulmonary embolism (review)[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4):2817-2825.
- [9] DUAN J, YANG L, LI H, et al. Pharmacokinetics and safety of dabigatran etexilate after single and multiple oral doses in healthy chinese subjects [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45(5):601-609.
- [10] CAMM A J, KIRCHHOF P, LIP G Y, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation; the task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(19):2369-2429.
- [11] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the european association for cardio-thoracic surgery (EACTS); the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the european heart rhythm association (EHRA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5):373-398.
- [12] KONSTANTINIDES S V, MEYER G, BECATTINI C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the european respiratory society (ERS); the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the european society of cardiology (ESC)[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(3):1901647.
- [13] IKELBOOM J W, QUINLAN D J, HIRSH J, et al. Laboratory monitoring of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation; a review [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(5):566-574.
- [14] SOURESRAFIL A, ABUTORABI A, PEIGHAMBARI M M, et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation in low and middle-income countries: a systematic review[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2022, 36:6.
- [15] KHIRALLA S, MEADOWS C A. The effect of switching from warfarin to novel oral anticoagulants on patients' satisfaction and the travel burden in a rural setting[J]. *Cureus*, 2022, 14(4):e24608.

(收稿日期:2022-11-06 修回日期:2023-05-14)

(上接第 2035 页)

- [10] 刘合栋,任茂贤,李杨,等.褪黑素对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的成骨细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(8):1093-1098.
- [11] 窦新雨,马云龙,刘晓光.褪黑素介导抗炎、抗氧化、抗骨质疏松作用在椎间盘退变修复中的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(6):881-885.
- [12] 王允,申重阳,韩建军,等.胃癌并发 Hp 感染患者血清 miR-101、HSP-70、IL-1 $\beta$  表达水平与肿瘤增殖和侵袭力的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2):17-22.
- [13] CRUZ A F, VITÓRIO J G, DUARTE-ANDRADE F F, et al. Reticular and erosive oral lichen planus have a distinct metabolomic profile: a preliminary study using gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J Oral Pathol Med*, 2019, 48(5):400-405.
- [14] TOADER M P, TARANU T, CONSTANTIN M M, et al. High serum level of interleukin-6 is linked with dyslipidemia in oral lichen planus[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3):987.
- [15] 杨丽华,王铁瑛,王栾双,等.口腔扁平苔藓患者血清中 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  的表达[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(12):27-29.
- [16] 蒋旭琴,韩志君,梅晓冬.褪黑素对免疫系统的调节作用及其应用研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2007, 23(11):1091-1093.
- [17] MOHTASHAM N, SHAHABINEJAD M, KAFIROUDI S, et al. Evaluation of the altered tissue expression of HSP60 and HSP70 genes in oral and cutaneous lichen planus compared to normal healthy tissues[J]. *Indian J Dermatol*, 2021, 66(6):591-597.
- [18] 汪鹰,孙小琴,柳汀,等.口腔扁平苔藓患者血清中神经生长因子和 P 物质的表达及意义[J]. *实用口腔医学杂志*, 2019, 35(3):366-370.
- [19] 李洪洋,南雪梅,孙鹏.褪黑素对脂多糖诱导的奶牛乳腺上皮细胞炎症反应的缓解作用[J]. *动物营养学报*, 2021, 33(8):4637-4644.
- [20] 吕蓓丽,张晓枫,蔡礼鸣,等. HSP70 基因多态性与重症肺炎临床转归的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(14):2139-2143.

(收稿日期:2022-10-20 修回日期:2023-05-10)