·诊疗方案·

多甘烷醇治疗老年人血脂异常的临床应用专家共识

中华医学会老年医学分会 多甘烷醇治疗老年血脂异常的临床应用专家共识写作组
通信作者:叶平,Email:yeping@sina.com;李小鹰,Email:xyli301@163.com
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.08.001

【关键词】 血脂异常; 多甘烷醇

Chinese expert consensus on the treatment of sensile dyslipidemia with Policosanol *Chinese Geriatric Society, Writing Group of Chinese Expert Consensus on the Treatment of Sensile Dyslipidemia with Policosanol*

Corresponding authors: Ye Ping, Email: yeping@sina.com; Li Xiaoying, Email: xyli301@163.com

【Key words】 Dyslipidemias; Policosanol

人口老龄化问题已成为全世界共同关注的问题,动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是导致老年人死亡和影响生活质量的主要疾病。以低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)或总胆固醇(TC)升高为特点的血脂异常是 ASCVD 重要的危险因素。虽然他汀类药物成为降脂的首要推荐药物,但在临床实践中,许多患者接受他汀治疗后其胆固醇水平仍不能达到目标值;同时由于老年人常患有多种慢性疾病,需要服用多种药物,且大多伴有不同程度的肝肾功能减退,易于发生药物相互作用而加重他汀类药物的不良反应;此外,有部分老年患者不能耐受他汀特别是大剂量他汀治疗,这些成为老年人实现血脂达标的重要羁绊。针对老年人群的以上特点,安全性高的植物药物为老年人安全、合理地降低胆固醇提供了新的选择。

多甘烷醇是一种纯天然的植物调脂药,由甘蔗蜡提纯获得。基础医学和临床研究显示,多甘烷醇可显著降低 LDL-C、TC 水平和升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平[1],并具有一定的抗血小板聚集作用[2],短期和长期应用的安全性和耐受性良好[3]。2008 年中国医师协会心血管内科医师分会组织相关领域专家进行广泛讨论,形成《新型调脂植物药——多甘烷醇临床应用中国专家共识》[4];该共识促进了临床医生对多甘烷醇的认识和在适宜人群中的应用,其后国内外有关多甘烷醇基础和临床研究也有了更多的新进展。为此,中华医学会老年医学分会、中国医师协会老年医学分会结合 2008 年专家共识并基于新的证据,形成《多甘烷醇治疗老年人血脂异常的临床应用中国专家共识》,旨在推动多甘烷醇在老年血脂异常患者中的合理应用,更好地发挥其对 ASCVD 的预防和治疗作用。

一、多甘烷醇的药理机制和药代动力学

多甘烷醇是从甘蔗蜡中提取的含有 8 种饱和长链脂肪伯醇的混合物,主要成分二十八烷醇(octacosanol, C28, 60% ~ 70%)、三十烷醇(triacontanol, C30, 10% ~ 15%)和二十六烷醇(hexacosanol, C26, 4.5%~10%)是其药理作用的主要物质[5]。目前的研究认为,多甘烷醇的调脂作用主要是通过激活腺苷酸激酶(AMP-kinase, AMPK)来实现的,AMPK 激活后进而磷酸化羟甲基戊二酰辅酶 A(hydroxyl methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶,导致其功能降低,从而降低 LDL-C 的水平,但对 HMG-CoA 还原酶的表达和含量无影响,这一机制在目前药用剂量范围(5~40 mg/d)内呈剂量依赖性,同时实验也表明二十八烷醇(60% ~ 70%)、三十烷醇(10%~15%)和二十六烷醇(4.5%~10%)构成比和纯度对此调脂机制具有重要作用[6-7]。药代动力学表现为多甘烷醇吸收迅速,口服 1 h 后出现第 1 个峰值,4 h 达最高峰值,多甘烷醇口服吸收率约 11%~28%,绝大多数经粪便排泄,仅 1% 经尿排泄。

二、多甘烷醇的调脂作用与临床研究

(一)多甘烷醇的调脂作用

1. 单独服用多甘烷醇的调脂疗效:Chen 等[1]选取符合条件的 52 项研究,涉及 18 岁及以上 4596 例患者的荟萃分析,结果显示,多甘烷醇给予平均剂量 12 mg/d(范围 5~40 mg/d),服用平均时间 29.4 周(范围 4~104 周),可使 LDL-C 平均降低 23.7%、TC 降低 10.5%~24.2%,且 HDL-C

升高 9.0%～31.4%。Castaño 等[8]完成的一项随机、双盲、安慰剂平行对照试验，纳入 589 例平均年龄 66 岁的Ⅱ型高脂血症伴有高血压、无心血管和脑血管疾病史的患者，经过 6 周低胆固醇饮食调节后，分为 2 组，分别给予多廿烷醇 5 mg/d 和安慰剂，总治疗时间 12 个月；结果显示，多廿烷醇能显著降低老年患者 LDL-C、TC 水平和增加 HDL-C 水平，分别为 20.5%、15.4%和 12.7%。王云等[9]完成的多廿烷醇在中国的多中心随机、双盲、平行对照临床研究，纳入 238 例高胆固醇血症患者，年龄 60～75 岁，试验结果显示，服用 12 周后，多廿烷醇 10 mg/d 和普伐他汀 10 mg/d 降低 TC 和 LDL-C 作用相似，多廿烷醇不良事件发生率少于普伐他汀，表明中国老年人群应用多廿烷醇的安全性和有效性高。

2. 多廿烷醇联合其他调脂类药物的调脂疗效：近年，血脂异常防治指南越来越强调血脂达标（主要是 LDL-C 达标）的重要性，他汀类药物是临床应用最为广泛的调脂药物，其常规剂量往往不足以将患者的 LDL-C 水平降到指南规定的目标值，而增加剂量则可能导致其不良反应增加。因此，探寻联合应用不同的调脂药物可能具有一定的临床价值。丁宇和司全金[10]完成多廿烷醇联合阿托伐他汀钙的试验研究，纳入 289 例老年血脂异常患者，平均年龄（84.62±5.66）岁（75～98 岁），分别服药 12、24、52 个月，随访 1 年，试验结果显示，多廿烷醇联合阿托伐他汀降低 LDL-C 水平 47.6%，较单用阿托伐他汀降低 LDL-C 水平 40.8%可进一步增强调脂作用；在该研究中，应用多廿烷醇 20 mg/d 治疗 52 周后，循环内皮细胞计数〔(4.01±1.92)个细胞/μl 比(3.57±1.89)个细胞/μl〕、同型半胱氨酸〔(29.12±9.38)μmol/L 比(27.89±9.68)μmol/L〕和超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）水平〔(0.382±0.246)g/L 比(0.278±0.199)g/L〕较治疗前明显降低，差异有统计学意义（均 $P<0.05$）。Susana 等[11]完成的一项随机、双盲、安慰剂对照试验结果显示，苯扎贝特 400 mg/d 和多廿烷醇 10 mg/d 联合应用降低三酰甘油（TG）水平、TC 水平、LDL-C 水平分别为 30.2%、20.8%和 27.7%，比单独应用苯扎贝特降低 TG 水平、TC 水平、LDL-C 水平分别为 29.2%、9.2%和 10.7%更有效。

（二）多廿烷醇对动脉粥样硬化的影响

许槟等[12]关于多廿烷醇对老年高血压人群颈动脉内膜中层厚度（IMT）和血脂的影响研究中，共纳入合并颈动脉粥样硬化的老年高血压患者 121 例（年龄 60～76 岁），多廿烷醇 10 mg/d 组治疗 9、12 个月后，与对照组治疗后比较 LDL-C、IMT 水平较基线水平明显下降〔(3.59±0.59)mmol/L 比(2.31±4.90)mmol/L、(1.18±0.13)mm 比(0.98±0.19)mm〕，差异有统计学意义（均 $P<0.05$）；该研究观察到长期服用多廿烷醇可通过对 LDL-C 进行积极的控制起到延缓或逆转动脉粥样硬化进程的作用。Illnait 等[13]和 Castaño 等[14-15]完成的 3 项随机对照临床研究，分别评价多廿烷醇和洛伐他汀、多廿烷醇和噻氯匹定以及多廿烷醇和阿司匹林对间歇性跛行的治疗作用，结果显示，多廿烷醇 10 mg/d 与洛伐他汀 20 mg/d 服药 20 周相比，提高跛行患者的初始跛行距离（ICD）、绝对跛行距离（ACD）和踝臂指数（ABI）更显著，与抗血小板药噻氯匹定 250 mg/d 和阿司匹林 100 mg/d 相比，多廿烷醇 10 mg/d 不仅可显著提高 ICD〔(208.9±9.3)m 比(229.4±9.5)m〕和 ACD〔(280.6±10.3)m 比(303.6±11.5)m〕，同时能提高 ABI（0.93±0.04 比 0.99±0.03），降低 LDL-C 22.2%和 TC 10.9%。

（三）多廿烷醇对 ASCVD 终点事件的影响

Más 等[16]完成的一项随机、双盲、安慰剂对照试验，评价多廿烷醇对血脂、心脑血管事件和病死率的影响，共纳入 1 470 例老年高胆固醇血症患者，平均年龄 66 岁，饮食控制 6 周后，分别服用多廿烷醇 5 mg/d 12、24、36 个月，试验结果显示，与安慰剂比较，多廿烷醇显著降低 LDL-C 水平（19.7%、27.1%和 29.7%）、TC（15.5%、19.1%和 21.3%）、TG（11.7%、8.7%和 7.7%）和升高 HDL-C 水平（10.3%、14.6%和 7.8%），且累积不良事件发生率（多廿烷醇 3.3%、安慰剂 11.6%）、心脑血管事件发生率（多廿烷醇 1.1%、安慰剂 1.6%）和病死率（多廿烷醇 2 例、安慰剂 7 例）均明显低于安慰剂组。

三、多廿烷醇的其他有益作用

2001 年二十八烷醇作为食品和功能型药品添加剂在美国得到美国食品药品管理局（FDA）认证。归纳伊利诺斯大学库顿（T. K. Cureton）博士的研究结果确定了二十八烷醇具有以下效果[17]：增加体力、耐力和精力；提高肌肉耐力；提高反应敏锐性，缩短反应时间；增加登高动力；增加能量代谢率，消除肌肉痉挛；增强心肌功能；降低收缩期血

压;提高基础代谢率和刺激性激素。

1. 改善生活质量的作用:汪海娅等[18]进行了多廿烷醇治疗老年人混合型高脂血症的多中心、随机、双盲临床研究,其中 34 例平均年龄 68 岁的老年患者服用多廿烷醇 20 mg/d,结果显示,依据健康调查简表(SF-36)24 周后患者活力、生理机能及身体疼痛等生活质量改善情况均较用药前显著提高〔(125.32±13.93)分比(115.28±15.51)分(治疗前),$P<0.05$〕。

2. 抗血小板聚集的作用:实验证明,多廿烷醇具有抗血小板聚集的作用,它能够降低血栓素 B2 水平,升高 6-酮前列腺素 F1α 的水平;同时它能够抑制胶原、花生四烯酸、二磷酸腺苷(ADP)和肾上腺素诱导的血小板聚集,此抑制过程呈剂量依赖性,10～50 mg/d 范围内随着剂量的增加其抑制效果加强[19]。Arruzazabala 等[20]进行的多廿烷醇抗血小板临床研究中,随机入选 47 例成年健康志愿者和 47 例平均年龄 60 岁的老年Ⅱ型高脂血症患者,多廿烷醇给药剂量 20 mg/d 和 40 mg/d,服用 30 d 后,健康受试者 ADP 诱导的血小板聚集抑制率分别为 30.9%、29.1%,高脂血症患者 ADP 诱导的血小板聚集抑制率分别为 40.5%、34.7%,均显示出不同程度的改善血小板聚集作用。

国内多中心临床研究结果显示,多廿烷醇 40 mg/d联合血小板双抗治疗对于经皮冠状动脉介入治疗术后血小板高反应性(PR)患者,其多廿烷醇联合治疗组(阿司匹林联合氯吡格雷和多廿烷醇 40 mg/d 维持治疗 6 个月后,改为双抗治疗持续至 1 年,150 例)与高剂量氯吡格雷维持组(阿司匹林、氯吡格雷 150 例,治疗 1 年)治疗效果相似(58.0%比 60.7%),可降低血小板高反应性;同时多廿烷醇联合治疗组出血概率低于高剂量氯吡格雷维持治疗组(2.70%比 10.27%)[2]。

另外,古巴研究人员对多廿烷醇和阿司匹林进行比较发现,多廿烷醇 20 mg/d 对肾上腺素介导的聚集作用更强(32.6%比 21.9%),而阿司匹林 100 mg/d 在抑制胶原介导的聚集方面更有效(61.4%比 40.5%);多廿烷醇 20 mg/d 和阿司匹林 100 mg/d 的联合疗法优于单一用药,可加强由肾上腺素和胶原诱导的血小板聚集的抑制作用[21]。

四、多廿烷醇的安全性和不良反应

1. 多廿烷醇的安全性:多项动物实验和临床研究表明,多廿烷醇具有良好的安全性。健康受试者单次口服 1 000 mg,未出现临床、血液和生化指标的改变,连续 6 个月给予大鼠胃管注入多廿烷醇(5 000 mg・kg^{-1}・d^{-1}),安全性良好,未发现药物相关的毒性作用[22]。Fernández 等[3]对 7 家重症医疗保险中心 2 252 例老年高胆固醇血症患者的数据进行分析,平均年龄 68 岁,结果显示,服用多廿烷醇 5～20 mg、6～36 个月后,轻微不良反应发生率 2.7%,显著降低致死和非致死的不良事件。联合调脂治疗中,如与辛伐他汀、贝特类(吉非贝齐和苯扎贝特)联合,未发现药物相互作用导致的临床不良事件[23]。超过 6 000 例服用多廿烷醇的患者的上市后调查显示极低的不良反应,这一结果支持了上述的结论。多廿烷醇可以与下列药物合用,未出现任何临床上与相互作用有关的不良反应:抗凝血剂、茶碱、钙通道阻滞剂、阿司匹林、β-受体阻滞剂、甲丙氨酯、利尿剂、硝酸酯类药、非甾体类抗炎药、抗焦虑药、抗抑郁药、抗精神病药、口服降糖药、地高辛。

2. 多廿烷醇的不良反应:包括 27 879 例患者的上市后研究(PMS),应用剂量 5～20 mg/d 为期 4 年,显示不良事件(发生率)有体重减轻(0.08%)、多尿(0.07%)、多食(0.05%)、头痛(0.03%)、头晕(0.02%)和失眠(0.05%)[24]。

五、多廿烷醇应用的适应证、禁忌证及推荐剂量和用法

多廿烷醇应用的适应证:用于高胆固醇血症、高低密度脂蛋白胆固醇血症患者。多廿烷醇应用的禁忌证:对该药任何一种成分过敏者。多廿烷醇应用的推荐剂量和用法:推荐起始剂量为 10 mg/d,推荐最佳治疗剂量为 20 mg/d,产品的安全性和耐受性均良好;因胆固醇的生物合成在夜间活跃,推荐每日晚餐后服用,可与他汀合用治疗提高 LDL-C 达标率[10],与贝特类药物合用治疗混合型高脂血症[11];因为肾排泄几乎忽略不计,肾功能不全患者无须调整剂量;对轻度肝功能受损的高脂血症患者不需调整剂量[25]。

基于以上研究证据,本专家组就多廿烷醇治疗老年人血脂异常的临床应用达成如下共识:(1)用于他汀治疗不耐受的老年患者;(2)与他汀类药物合用,进一步有效降低 LDL-C 水平;(3)与贝特类药物联合应用治疗老年人混合型血脂异常,能更有效降低 LDL-C 和 TG 水平及升高 HDL-C;(4)用于老年 ASCVD 患者的一级预防,更适宜以下情形:①具有改善生活质量需求的人群;②肝肾功能

不耐受他汀类药物的人群;③合并多种常见老年慢性疾病的人群;④已服用多种药物的人群;⑤高龄老年人群。总之,多廿烷醇作为植物类降脂药物,在改善血脂异常的同时,具有良好的安全性。在老年血脂异常患者中,由于兼顾患者多脏器功能下降、多种疾病共存、联合用药复杂等情况,选择多廿烷醇治疗血脂异常具有一定优势。

执笔专家组成员(按照姓氏拼音排序):李燕、李小鹰、刘幼硕、鲁晓春、盛莉、王晓明、叶平

共识专家组成员(按照姓氏拼音排序):丁国宪(江苏省人民医院老年医学科),董碧蓉(四川大学华西医院老年医学科),方宁远〔上海交通大学医学院附属仁济医院(东院)老年心血管内科〕,高海青(山东大学齐鲁医院心血管内科),高学文(内蒙古自治区人民医院老年医学科),胡世莲(安徽省立医院老年医学科),李燕(云南省第一人民医院昆华医院老年医学科),李小鹰(中国人民解放军总医院老年心血管内科),林展翼(广东省人民医院心血管内科),刘淼冰(首都医科大学附属北京朝阳医院老年医学科),刘幼硕(中南大学湘雅二医院老年医学科),鲁翔(南京医科大学附属邵逸夫医院老年医学科),鲁晓春(中国人民解放军总医院老年心血管科),秦明照(首都医科大学附属北京同仁医院老年心血管内科),盛莉(中国人民解放军总医院老年心血管科),司良毅(第三军医大学第一附属医院老年医学科),拓西平(上海长海医院老年病科),王林(天津医科大学第二医院老年医学科),王春(南京鼓楼医院老年医学科),王朝晖(华中科技大学同济医学院附属协和医院综合科),王小飞(天津市第一中心医院心血管内科),王晓明(第四军医大学西京医院老年病科),谢良地(福建医科大学附属第一医院高血压病科),严静(浙江医院重症医学科),杨云梅(浙江大学附属第一医院干部病房),叶平(中国人民解放军总医院老年心血管科),张存泰(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年心血管内科),赵迎新(首都医科大学附属北京安贞医院心血管内科),周凯(江西省人民医院普通外科)

利益冲突:无

参 考 文 献

[1] Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, et al. Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus Policosanol [J]. Pharmacotherapy, 2005, 25(2): 171-183. DOI: 10.1592/phco.25.2.171.56942.

[2] Xu K, Liu X, Li Y, et al. Safety and efficacy of Policosanol in patients with high on-treatment platelet reactivity after drug-eluting stent implantation: two-year follow-up results[J]. Cardiovasc Ther, 2016, 34(5): 337-342. DOI: 10.1111/1755-5922.12204.

[3] Fernández S, Más R, Gamez R, et al. A pharmacological surveillance study of the tolerability of Policosanol in the elderly population[J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2004, 2(4): 219-229.

[4] 多廿烷醇临床应用专家共识组. 新型调脂植物药-多廿烷醇临床应用专家共识[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(11): 961-963. DOI: 10.3321/j.issn: 0578-1426.2008.11.032.
The consensus group for the clinical application of Policosanol. A new type of resin-regulating plant drug, the clinical application expert of Policosanol[J]. Chin J Intern Med, 2008, 47(11): 961-963. DOI: 10.3321/j.issn: 0578-1426.2008.11.032.

[5] Marinangeli CP, Kassis AN, Jain D, et al. Comparison of composition and absorption of sugarcane Policosanols[J]. Br J Nutr, 2007, 97(2): 381-388. DOI: 10.1017/S0007114507336763.

[6] Banerjee S, Ghoshal S, Porter TD. Activation of AMP-kinase by Policosanol requires peroxisomal metabolism[J]. Lipids, 2011, 46(4): 311-321. DOI: 10.1007/s11745-011-3540-6.

[7] Singh DK, Li L, Porter TD. Policosanol inhibits cholesterol synthesis in hepatoma cells by activation of AMP-kinase[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 318(3): 1020-1026. DOI: 10.1124/jpet.106.107144.

[8] Castaño G, Más R, Fernández JC, et al. Effects of Policosanol on older patients with hypertension and type Ⅱ hypercholesterolemia[J]. Drugs R &D, 2002, 3(3): 159-172.

[9] 王云, 柯元南, 王嘉莉, 等. 多廿烷醇与普伐他汀治疗高脂血症的疗效和安全性[J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(2): 124-128. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7669.2008.02.012.
Wang Y, Ke YN, Wang JL, et al. Efficacy and safety of policosanol and pravastatin in treatment of hyperlipidemia in Chinese patients[J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2008, 27(2): 124-128. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7669.2008.02.012.

[10] 丁宇, 司全金. 多廿烷醇在老年心血管病患者调脂治疗中的有效性及安全性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(6): 575-579. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.06.004.
Ding Y, Si QJ. Efficacy and safety of policosanol in lipid-regulating therapy for elderly cardiovascular disease patients[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2015, 17(6): 575-579. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.06.004.

[11] Susana M, Julio G, Pedro T, et al. Effects of Bezafibrate plus Policosanol or placebo in patients with combined dyslipidemia: a pilot study[J]. Current Therapeutic Research, 2000, 61(6): 346-357.

[12] 许槟, 林小娟, 王梅平. 多廿烷醇对老年高血压人群颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 中国医药指南, 2013, 11(27): 143-144. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2013.27.212.
Xue B, Lin XB, Wang MP. The effect of policosanol on the middle thickness of the carotid artery in the elderly hypertension group [J]. Guide of China Medicine, 2013, 11(27): 143-144. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2013.27.212.

[13] Illnait J, Castaño G, Alvarez E, et al. Effects of Policosanol(10 mg/d) versus aspirin(100 mg/d) in patients with intermittent claudication: a 10-week, randomized, comparative study[J]. Angiology, 2008, 59(3): 269-277. DOI: 10.1177/0003319707306963.

[14] Castaño G, Más R, Fernández L, et al. Effects of Policosanol and lovastatin in patients with intermittent claudication: a double-blind comparative pilot study[J]. Angiology, 2003, 54(1): 25-38. DOI: 10.1177/000331970305400104.

[15] Castaño G, Más R, Gámez R, et al. Effects of Policosanol and ticlopidine in patients with intermittent claudication: a double-blinded pilot comparative study[J]. Angiology, 2004, 55(55): 361-371. DOI:10.1177/000331970405500403.

[16] Más R, Castaño G, Fernández J, et al. Effects of Policosanol on morbidity and mortality in older hypercholesterolemic patients[J]. Am Coll Cardiol, 2002,39(Suppl B):B429.

[17] Cureton TK. Human performance: efficiency and improvements in sports, exercise and fitness[M]. Reston VA: American Alliance for Health, Physical Education, Recreation, and Dance, 1985.

[18] 汪海娅,焦青萍,陈书燕,等.多廿烷醇治疗老年高脂血症的临床研究[J].中国新药与临床杂志,2015,34(9):679-682. DOI: 10. 14109/j. cnki. xyylc. 2015. 09. 008.
Wang HY, Jiao QP, Chen SY, et al. Efficacy and safety of policosanol in elderly patients with dyslipidemia[J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2015, 34(9):679-682. DOI:10. 14109/j. cnki. xyylc. 2015. 09. 008.

[19] Arruzazabala ML, Valdes S, Mas R, et al. Effect of Policosanol successive dose increases on platelet aggregation in healthy volunteers[J]. Pharmacol Res, 1996, 34(5-6): 181-185. DOI: 10. 1006/phrs. 1996. 0086.

[20] Arruzazabala ML, Molina V, Más R et al. Antiplatelet effects of Policosanol(20 and 40 mg/day) in healthy volunteers and dyslipidemia patients[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2002, 29(10):891-897.

[21] Arruzazabala ML, Valdés S, Más R et al. Comparative study of Policosanol, aspirin and the combination therapy Policosanol-aspirin on platelet aggregation in healthy volunteers[J]. Pharmacol Res, 1997, 36(4): 293-297. DOI:10. 1006/phrs. 1997. 0201.

[22] Gámez R, Alemán CL, Más R, et al. A 6-month study on the toxicity of high doses of Policosanol orally administered to sprague-dawley rats[J]. Med Food, 2001, 4(2): 57-65. DOI: 10. 1089/109662001300341707.

[23] 汤敏,吴赛珠,龚勋.多廿烷醇联合辛伐他汀对男性高脂血症患者血脂及性激素水平的影响[J].中华心血管病杂志,2013,41(6):488-492. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2013. 06. 011.
Tang M, Wu SZ, Gong X. Effects of Policosanol combined with simvastatin on serum lipids and sex hormones in male patients with hyperlipidemia[J]. Chin J Cardiol, 2013, 41(6):488-492. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2013. 06. 011.

[24] Lilia F, Más R, Jose I, et al. Policosanol: results of a post marketing surveillance study of 27879 patients[J]. Current Therapeutic Research, 1998, 59(10): 717-722.

[25] Gladys C, Leone T, Miguel C, et al. Effects of Policosanol on hypercholesterolemia patients with abnormal serum biochemical indicators of hepatic function[J]. Current Therapeutic Research, 1996, 57(7):568-677.

(收稿日期:2017-04-25)
(本文编辑:石婧)