

• 综 述 •

噬菌体在细菌性角膜溃疡中的应用研究进展^{*}丁 珊^{1,2}综述,刘春梦^{1,2},周 静^{1,2},黄 鹏^{1,2},张富文^{1,2△}审校(1. 成都中医药大学眼科学院,四川 成都 610075;2. 中医药眼病防治与视功能保护
四川省重点实验室,四川 成都 610075)

[摘 要] 细菌性角膜溃疡(BCU)是一种严重危及视力的感染性眼病,其常见病原体会对抗生素产生耐药性而导致治疗失败。噬菌体是一种以细菌等微生物为宿主的病毒,对不同抗生素耐药菌具有高度的抑制作用,且不良反应较小,因此将噬菌体作为 BCU 潜在的替代或辅助疗法具有很大前景。目前已有研究者成功应用噬菌体治疗细菌性角膜炎和角膜溃疡,其杀灭病原菌的同时还可保持眼部结构的完整。该文综述了噬菌体结构、分类、侵染细菌过程及在 BCU 中的应用现状等。

[关键词] 噬菌体; 耐药菌; 细菌性角膜溃疡; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.06.020 中图法分类号:R771.2

文章编号:1009-5519(2023)06-0992-05 文献标识码:A

Research progress on the application of bacteriophage in bacterial corneal ulcer^{*}DING Shan^{1,2}, LIU Chunmeng^{1,2}, ZHOU Jing^{1,2}, HUANG Peng^{1,2}, ZHANG Fuwen^{1,2△}

(1. College of Ophthalmology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610075, China; 2. Sichuan Key Laboratory of Ophthalmopathy Prevention & Cure and Visual Function Protection with TCM, Chengdu, Sichuan 610075, China)

[Abstract] Bacterial corneal ulcer(BCU) is an infectious eye disease that seriously endangers vision. Its common pathogens are resistant to antibiotics, which lead to treatment failure. Bacteriophage is a virus that hosts bacteria and other microorganisms. It has a high inhibitory effect on different antibiotic resistant bacteria, and has less adverse reactions. Therefore, it has great prospects as a potential alternative or adjuvant therapy for BCU. At present, researchers have successfully used bacteriophage to treat bacterial keratitis and corneal ulcer, which can kill pathogenic bacteria while maintaining the integrity of eye structure. The paper reviews the structure, classification, process of bacterial infection and application of bacteriophages in BCU.

[Key words] Bacteriophage; Drug resistant bacteria; Bacterial corneal ulcer; Review

细菌性角膜溃疡(BCU)是一种严重危及视力的感染性眼病,其病情发展快,并发症多,若不及时治疗,常可造成严重的视力损害^[1]。发达国家角膜溃疡的发病率为 0.02‰~0.11‰,其在发展中国家的发病率明显偏高^[2]。目前主要采用经验性局部使用抗生素治疗 BCU,但由于抗生素滥用导致耐药菌增加,使得 BCU 治疗愈发困难。因此,在使用常规抗生素药物的基础上,有必要寻找更加安全有效的治疗手段。噬菌体是一种以细菌等微生物为宿主的病毒^[3],对不同抗生素耐药菌具有高度的抑制作用,且不良反应较小,因此将噬菌体作为 BCU 潜在的替代或辅助疗法具有很大前景。目前,已有多项研究成功应用噬菌体治疗包括角膜炎、眼内炎、结膜炎、睑缘炎及睑腺炎等由细菌所致的眼部感染性疾病^[4]。本文综述了噬菌

体结构、分类、侵染细菌过程及在 BCU 中的应用现状等。

1 噬菌体

噬菌体是感染细菌、真菌、放线菌或螺旋体的病毒,广泛分布于土壤、水、食物、消化道中,是地球上最丰富、最普遍的生物^[3],约为细菌种群数的 10 倍^[5]。自 1915 年被发现后,噬菌体疗法在欧洲、美国和苏联迅速发展^[6]。然而随着抗生素的生产和使用,噬菌体疗法的使用率迅速下降。目前,临床上已成功将噬菌体应用于治疗呼吸系统和消化系统感染性疾病、慢性中耳炎、皮肤细菌感染、糖尿病足等^[7-8]。近来,随着耐药细菌的出现,噬菌体疗法被重新审视,并将其作为难治性细菌感染潜在的替代疗法。

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82004058);成都中医药大学“杏林学者”学科人才计划项目(YXRC2018013)。

[△] 通信作者, E-mail: zfwen333@163.com。

1.1 噬菌体结构及分类 绝大多数(96.2%)噬菌体是尾状的,此外还有一小部分(3.7%)是多面体、丝状或多形性的^[9]。典型的噬菌体通常由一个头部、尾部和基部构成,其主要由蛋白外壳和遗传物质核酸组成,其中遗传物质包含在头部的蛋白质壳或衣壳中,头部通过 1 个可以收缩或不收缩的尾环连接到尾部,其尖端与尾部纤维接触,识别细菌表面的附着位点^[10]。噬菌体侵入宿主后可有溶原状态、假溶原状态和裂解状态^[11]。(1)溶原状态:指噬菌体进入细菌后将基因组整合到宿主菌上,或可能以质粒形式存在并随宿主菌复制,被称为温和噬菌体^[12],其被认为积极促进水平基因转移现象,是涉及抗生素耐药性和毒力基因传播的主要机制之一,这也是温和噬菌体不适合用于噬菌体治疗的原因^[13]。(2)假溶原状态:指细菌宿主细胞摄取噬菌体遗传物质的一种暂时的休眠状态^[14],噬菌体基因组在宿主菌内游离,不会被降解和复制,在其分裂过程中随机进入子代细菌。(3)噬菌体裂解状态:指噬菌体在其基因组在进入宿主菌后,经历噬菌体复制和组装,然后从宿主菌释放,最终导致其死亡。噬菌体产生内毒素,从内部溶解宿主菌^[12]。烈性噬菌体表现为裂解状态^[15],其依附于宿主菌进行复制同时杀死细菌,因此多选用其为杀菌制剂。

1.2 噬菌体侵染细菌过程 基于噬菌体的结构特点,噬菌体吸附到宿主细胞是感染的第 1 步。首先,噬菌体经吸附蛋白与宿主菌表面特异性受体结合,在细菌细胞壁上形成 1 个孔注入遗传物质,并在宿主细胞内进行核酸复制、蛋白质合成和后代噬菌体的组装,实现增殖;然后,在细菌细胞裂解和噬菌体后代释放发生之前观察噬菌体的组装和包装^[16]。总的来说,噬菌体感染其特定的细菌宿主,并以溶解(或毒性)的生活方式劫持宿主细胞进行复制,最终摧毁宿主,同时产生子代并杀死宿主。

1.3 噬菌体疗法 使用噬菌体作为治疗剂来控制动物和人类的细菌感染称为噬菌体疗法^[17]。噬菌体可以单独使用,同时可通过噬菌体鸡尾酒疗法扩大宿主谱,此外还能与其他抗菌药物联合使用以提高临床疗效。

噬菌体疗法距今已有 100 多年的历史,具有安全性高、特异性强和经济适用等优势。首先,与抗生素相比,噬菌体相对安全、易于发现^[18]且几乎无不良反应^[19]。同时,噬菌体可在不影响哺乳动物和正常微生物群的情况下,利用细胞表面受体特异性地识别、裂解破坏宿主细菌^[20]。更重要的是,当宿主产生耐噬菌体能力后,噬菌体自身会快速增殖,并随宿主突变而重新具有耐抗生素感染的能力^[21]。噬菌体可编码降解与复杂感染有关的生物膜的酶,穿透生物膜直接接

触病原菌,从而解决难治性感染性疾病^[22]。此外,噬菌体还可减少吞噬细胞产生的活性氧、核转录因子- κ B 的激活和炎症细胞的招募,从而具有抗炎效应^[10]。这一效应可能有助于减少眼部炎症疾病过程中产生的组织损伤、疤痕和对视力的影响。由于噬菌体广泛存在、易于分离,同时能在宿主菌上高滴度复制,其生产成本低通常低于其他抗生素^[19]。

尽管噬菌体疗法各方面的优点展示了其作为抗菌制剂的潜力,但其仍存在一些局限性。首先是宿主谱窄,必须使用多个噬菌体控制 1 个致病菌^[16],这对构建噬菌体库和测试单个噬菌体的资源提出了很高的要求^[23]。同时,噬菌体作为一种外源性微生物,目前尚不完全清楚其免疫反应,在进入机体后可能会迅速被脾脏、肝脏和其他器官的网状内皮系统清除或被免疫细胞清除,这可能导致噬菌体长期或可重复应用的效果下降^[24]。目前,噬菌体制剂生产没有官方指南,这会使安全性测试和获得批准治疗的监管途径变得更加困难和昂贵^[19]。

2 BCU

BCU 是由细菌感染引起的角膜炎^[25],其病理学的典型特征是角膜上皮缺损、基质炎症和基质组织的潜在坏死,可导致角膜浑浊和瘢痕形成^[26]。BCU 患者通常出现急性、快速发作的眼痛、异物感、流泪、畏光、视力模糊、眼睑和结膜红肿等症状。裂隙灯检查可发现边界清楚的浸润、潜在的致密间质炎症及周围的一层间质水肿^[27]。BCU 的特点是进展快速,如果诊断和治疗不当,可能导致严重的视力丧失,高毒性细菌感染可在 24~48 h 内完全破坏角膜^[2]。相关危险因素包括佩戴隐形眼镜、既往眼部或眼睑手术、眼表疾病(睑缘炎、神经营养性角膜病变、泪膜缺陷等),以及全身性疾病(糖尿病、免疫抑制、特应性皮炎、移植物抗宿主病等)和角膜外伤。及时的诊断和密切的随访对更好的视觉结果来说是必要的^[28-29]。

2.1 BCU 的常见病原菌 细菌性角膜炎和角膜溃疡最常见的病原体是金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、凝固酶阴性葡萄球菌、链球菌和肠杆菌科^[30],其中以金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌引起的角膜溃疡最常见也最严重^[25]。TERMOTTE 等^[29]的流行病学研究发现,大多数细菌性溃疡由革兰阳性菌引起,佩戴隐形眼镜是其主要危险因素,铜绿假单胞菌是接触镜相关角膜炎和角膜溃疡最常见的细菌病原体。然而随着抗生素的普遍滥用,病原菌的耐药率增加,金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌是 BCU 最常见的抗生素耐药菌。截至 2019 年,葡萄球菌和肺炎球菌的仍处于很高的耐药水平^[31]。BCU 常见的病原菌对抗生素的显著耐药性令人担忧,并可因此导致治疗失败,使临床中抗生素的选择复杂化。

2.2 BCU 的治疗方法 BCU 的治疗包括收集角膜刮片材料进行涂片和培养,采用经验性强化抗菌治疗,直到确定致病病原菌和其抗生素敏感性^[32]。目前,主要采用局部抗生素频繁点眼治疗。局部使用氟喹诺酮类抗生素(如莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星、贝西沙星等)是溃疡小于 2 mm 的 BCU 标准疗法^[31];若溃疡大于 2 mm,则需要在氟喹诺酮类药物中添加强化抗生素。虽然局部使用抗生素治疗 BCU 取得了一定效果,但是长期不加区别地使用往往会损害眼表,甚至可因抗生素耐药影响溃疡愈合,导致治疗失败。美国大约 80% 的耐甲氧西林葡萄球菌对常用的氟喹诺酮类抗生素具有耐药性^[33]。因此,寻找一种抗生素的替代或辅助疗法在角膜溃疡早期使用,对于改善症状、减少并发症、降低视力损害至关重要。用于眼科管理和治疗 BCU 的理想抗菌剂是一种广谱、不良反应少、作用持续并能防止出现微生物耐药性的抗菌剂。近年来,噬菌体作为一种潜在的抗生素替代疗法,逐渐被研究者关注。

3 噬菌体在 BCU 中的应用

目前,噬菌体已被用于治疗由金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和粪大肠杆菌等细菌引起的各种感染^[34]。已有不少临床试验和动物实验证明了噬菌体在治疗抗生素耐药 BCU 中的积极作用。

3.1 单一噬菌体疗法 FADLALLAH 等^[35]使用噬菌体滴眼液结合全身噬菌体疗法治疗 1 例万古霉素治疗无效的金黄色葡萄球菌感染并发角膜溃疡女性患者,在给药 3 个月后发现患者眼部症状改善,细菌培养证明感染已被清除。该研究表明,噬菌体局部和全身治疗结合是治疗耐药金黄色葡萄球菌感染的细菌性角膜炎的可能选择。FUKUDA 等^[36]使用单剂量的噬菌体 KPP12 滴眼液能有效地消除铜绿假单胞菌角膜炎小鼠角膜感染中的细菌,提示噬菌体滴眼液可能是耐抗生素细菌性角膜炎的一种新的辅助或替代治疗方法。FURUSAWA 等^[37]使用噬菌体治疗铜绿假单胞菌引起的细菌性角膜炎,取得显著疗效。WALSH 等^[12]开发了一种含噬菌体的原位凝胶滴眼液,其可治疗铜绿假单胞菌性角膜结膜炎。该方法使噬菌体以更小剂量发挥更强的抗感染性能。以上多个研究均表明,噬菌体疗法对 BCU 常见耐药菌有效。

3.2 噬菌体鸡尾酒疗法 除单一噬菌体疗法外,还可通过噬菌体鸡尾酒疗法增加目标病原体的数量,扩大噬菌体宿主范围,提高治疗效果。有研究成功应用两种噬菌体混合物有效抑制了铜绿假单胞菌小鼠模型的角膜炎症,而且发现联合使用噬菌体鸡尾酒疗法治疗效果优于单一的噬菌体疗法^[38]。目前,噬菌体鸡尾酒疗法包括个性化鸡尾酒疗法和固定鸡尾酒疗法,其中个性化鸡尾酒疗法需要大量的噬菌体库,固定鸡

尾酒疗法需要符合特定标准的候选库,以及考虑耐药性问题^[19]。噬菌体除单独使用和鸡尾酒疗法以外,还可联合抗生素使用。研究发现,噬菌体可通过提高耐多药病原菌对常规抗生素的敏感性以扩大抗生素的治疗效应,从而发挥协同作用^[19]。尽管有多项研究表明,噬菌体与抗生素之间的协同作用,但不是所有的组合均能产生协同作用,因此尚需更全面的研究进一步证实。

4 小结与展望

预计到 2050 年,细菌对抗菌药物的耐药性将从 26% 上升至 40%,导致全球每年约 1 000 万人因抗生素耐药菌感染而过早死亡,并造成约 100 万亿美元损失,这种情况在发展中国家更为严重^[38]。BCU 是一种严重危及视力的眼科急症,感染通常以角膜炎或角膜炎症开始,并可发展为溃疡,抗生素的耐药性使其治疗变得愈发困难。噬菌体是治疗细菌感染的一种天然、安全和有效的策略,为 BCU 的治疗提供了另一种可能。噬菌体具有高度特异性,可在不影响哺乳动物细胞和微生物群的情况下特异性地破坏宿主细菌,并且能在目标病原菌感染部位精确地积累^[19],因此可能对 BCU 这类需要局部用药的疾病具有更好的疗效。此外,噬菌体鸡尾酒疗法通过增加目标病原体的数量,可扩大噬菌体宿主范围,提高治疗效果。目前,已经有相当一部分的基础研究和临床试验证明噬菌体在治疗 BCU 方面的有效性。噬菌体疗法可能在未来的 BCU 抗菌机制中发挥重要作用。

尽管有些国家将噬菌体作为已确立的抗生素替代品,但有待根据现行标准进行充分的临床试验检验^[3]。此外,目前尚未证实广泛使用噬菌体治疗是否会导致具有噬菌体耐药性的细菌病原体出现。因此,在开展广泛临床试验之前,需明确最佳剂量、给药途径、给药频率和治疗时间,以最大限度地提高疗效和安全性。结合噬菌体疗法与抗生素治疗 BCU 似乎是近期临床发展的一条途径,将噬菌体作为眼部感染性疾病抗生素治疗的替代或辅助治疗方法是科学合理且切实可行的方法。

参考文献

- [1] 王凡,郭建新,李明新,等. 0.01% 次氯酸局部滴眼治疗细菌性角膜溃疡的临床分析[J]. 国际眼科杂志,2019,19(12):2131-2134.
- [2] ERLANGGA M D, MAHAYANA I T, FACHIROH J, et al. Changes in interleukin-6 tear concentration and clinical outcome in moderate-to-severe bacterial corneal ulcers after corneal collagen cross-linking[J]. Int J Ophthalmol, 2018,11(8):1421-1424.

- [3] ÖZAL D, ARNDT A, THOMÉ M. Bacteriophages and related endolysins for reduction of microorganisms in the human body: A systematic review[J]. *GMS Hyg Infect Control*, 2022, 17: Doc01.
- [4] 徐烁, 张红. 噬菌体在眼部疾病中的应用前景[J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(9): 724-727.
- [5] ROYER S, MORAIS A P, DA FONSECA BATISTÃO D W. Phage therapy as strategy to face post-antibiotic era: A guide to beginners and experts[J]. *Arch Microbiol*, 2021, 203(4): 1271-1279.
- [6] MURUGAIYAN J, KUMAR P A, RAO G S, et al. Progress in alternative strategies to combat antimicrobial resistance: Focus on antibiotics[J]. *Antibiotics*, 2022, 11(2): 200.
- [7] PRINCIPI N, SILVESTRI E, ESPOSITO S. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 513.
- [8] CHANG R Y K. Topical application of bacteriophages for treatment of wound infections[J]. *Transl Res*, 2020, 220: 14.
- [9] HASSAN A Y, LIN J T, RICKER N, et al. The age of phage: Friend or foe in the new dawn of therapeutic and biocontrol applications? [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(3): 199.
- [10] WITTEBOLE X, DE ROOCK S, OPAL S M. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens[J]. *Virulence*, 2014, 5(1): 226-235.
- [11] MACIEJEWSKA B, OLSZAK T, DRULIS-KAWA Z. Applications of bacteriophages versus phage enzymes to combat and cure bacterial infections: An ambitious and also a realistic application? [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2018, 102(6): 2563-2581.
- [12] WALSH L, JOHNSON C N, HILL C, et al. Efficacy of phage- and bacteriocin-based therapies in combatting nosocomial mrsa infections[J]. *Front Molecul Biosci*, 2021, 8: 654038.
- [13] FERNÁNDEZ L, GUTIÉRREZ D, GARCÍA P, et al. The perfect bacteriophage for therapeutic applications: A quick guide [J]. *Antibiotics*, 2019, 8(3): E126.
- [14] ABD-ALLAH I M, EL-HOUSSEINY G S, YAHIA I S, et al. Rekindling of a masterful precedent; bacteriophage: Reappraisal and future pursuits[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 635597.
- [15] SHARMA S, CHATTERJEE S, DATTA S, et al. Bacteriophages and its applications: An overview[J]. *Folia Microbiol*, 2017, 62(1): 17-55.
- [16] RAHIMI-MIDANI A, LEE S W, CHOI T J. Potential solutions using bacteriophages against antimicrobial resistant bacteria [J]. *Antibiotics*, 2021, 10(12): 1496.
- [17] BHARGAVA K, NATH G, BHARGAVA A, et al. Phage therapeutics: From promises to practices and perspectives[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(24): 9047-9067.
- [18] ABEDON S T, THOMAS-ABEDON C. Phage therapy pharmacology[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2010, 11(1): 28-47.
- [19] NIKOLICH M P, FILIPPOV A A. Bacteriophage therapy: Developments and directions [J]. *Antibiotics*, 2020, 9(3): E135.
- [20] RAHIMZADEH G, SAEEDI M, NOKHODCHI A, et al. Evaluation of in-situ gel-forming eye drop containing bacteriophage against *Pseudomonas aeruginosa* keratoconjunctivitis in vivo[J]. *BioImpacts*, 2021, 11(4): 281-287.
- [21] DABROWSKA K, ABEDON S T. Pharmacologically aware phage therapy: Pharmacodynamic and pharmacokinetic obstacles to phage antibacterial action in animal and human bodies [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2019, 83(4): e00012-e00019.
- [22] REUTER M, KRUGER D H. Approaches to optimize therapeutic bacteriophage and bacteriophage-derived products to combat bacterial infections[J]. *Virus Genes*, 2020, 56(2): 136-149.
- [23] NILSSON A S. Phage therapy: constraints and possibilities[J]. *Ups J Med Sci*, 2014, 119(2): 192-198.
- [24] CISEK A A, DABROWSKA I, GREGORCZYK K P, et al. Phage therapy in bacterial infections treatment: One hundred years after the discovery of bacteriophages[J]. *Curr Microbiol*, 2017, 74(2): 277-283.
- [25] WEI S, ZHANG C, ZHANG S, et al. Treatment results of corneal collagen cross-linking com-

- bined with riboflavin and 440 nm blue light for bacterial corneal ulcer in rabbits[J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(10):1401-1406.
- [26] YANI E V, GOLIKOVA V A. Features of anti-inflammatory therapy of bacterial corneal ulcers[J]. *Vestn Oftalmol*, 2020, 136(6): 207-212.
- [27] FARAHANI M, PATEL R, DWARAKANA THAN S. Infectious corneal ulcers [J]. *Dis Mon*, 2017, 63(2):33-37.
- [28] SHARMA N, ARORA T, JAIN V, et al. Gatifloxacin 0.3% Versus fortified tobramycin-cefazolin in treating nonperforated bacterial corneal ulcers; Randomized, controlled trial [J]. *Cornea*, 2016, 35(1):6.
- [29] TERMOTE K, JOE A W, BUTLER A L, et al. Epidemiology of bacterial corneal ulcers at tertiary centres in Vancouver, B. C [J]. *Can J Ophthalmol*, 2018, 53(4):330-336.
- [30] HILLIAM Y, KAYE S, WINSTANLEY C. *Pseudomonas aeruginosa* and microbial keratitis[J]. *J Med Microbiol*, 2020, 69(1):3-13.
- [31] THOMAS R K, MELTON R, VOLLMER P M, et al. In vitro antibiotic resistance among bacteria from the cornea in the antibiotic resistance monitoring in ocular microorganisms surveillance study[J]. *Optom Vis Sci*, 2021, 98(9):1113-1121.
- [32] SHARMA N, GOEL M, BANSAL S, et al. Evaluation of moxifloxacin 0.5% in treatment of nonperforated bacterial corneal ulcers; A randomized controlled trial [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(6): 1173-1178.
- [33] AUSTIN A, LIETMAN T, ROSE-NUSSBAUMER J. Update on the management of infectious keratitis [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(11):1678-1689.
- [34] TAATI MOGHADAM M, AMIRMOZAFARI N, SHARIATI A, et al. How phages overcome the challenges of drug resistant bacteria in clinical infections[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 45-61.
- [35] FADLALLAH A, CHELALA E, LEGEAIS J M. Corneal infection therapy with topical bacteriophage administration [J]. *Open Ophthalmol J*, 2015, 9:167-168.
- [36] FUKUDA K, ISHIDA W, UCHIYAMA J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* keratitis in mice: Effects of topical bacteriophage KPP12 administration [J]. *PloS One*, 2012, 7(10):e47742.
- [37] FURUSAWA T, IWANO H, HIYASHIMIZU Y, et al. Phage therapy is effective in a mouse model of bacterial equine keratitis [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2016, 82(17):5332-5339.
- [38] NAGEL T, MUSILA L, MUTHONI M, et al. Phage banks as potential tools to rapidly and cost-effectively manage antimicrobial resistance in the developing world [J]. *Curr Opin Virol*, 2022, 53:101208.

(收稿日期:2022-10-18 修回日期:2023-01-16)

(上接第 991 页)

- [35] 张亮, 贺兵兵. 稳心颗粒联合胺碘酮治疗慢性心力衰竭伴室性心律失常的疗效 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32(5):124-126.
- [36] 高连杰. 美托洛尔联合稳心颗粒对高血压心脏病室性早搏患者的治疗效果和血液流变学分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(1):148-149.
- [37] 邵淑琳, 余璐. 稳心颗粒联合西药对气阴两虚型冠心病心力衰竭合并室性早搏患者心功能及血清 N 末端 B 型脑钠肽前体水平的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(4):737-742.
- [38] 李苗. 脑心通胶囊与稳心颗粒治疗冠心病伴缓慢心律失常患者的临床疗效分析 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(5):39-40.
- [39] HUA W, GAO R L, ZHAO B C, et al. The efficacy and safety of Wenxin Keli in patients with frequent premature ventricular contractions: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(19):2557-2564.

(收稿日期:2022-08-26 修回日期:2022-12-29)