

地奥心血康胶囊治疗心绞痛有效性与安全性的 Meta 分析

熊 晏, 张晓群, 谭婉贤, 李 力, 瞿礼萍*, 邹文俊*

成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

摘 要: 应用 Meta 分析法评价地奥心血康胶囊(心血康)治疗心绞痛的有效性与安全性。检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数字化全文数据库(WanFang)、中国生物医学文献数据库(CBM)、EMBASE、Cochrane Library 数据库及 Pubmed 相关文献,以总疗效、心电图疗效、不良反应发生率为结局指标筛选文献,最终纳入 24 项随机对照试验(RCT),合计 3 313 例患者,采用 Review Manager 5.3 进行 Meta 分析。结果显示单用心血康治疗心绞痛的总有效率、心电图有效率高于常规治疗药物(常规药物),差异有统计学意义($P_{\text{总疗效}}=0.000\ 4$, $P_{\text{心电图疗效}}<0.005$);常规药物联合心血康(联合用药)治疗心绞痛的总有效率、心电图有效率均高于常规药物,差异有统计学意义($P_{\text{总疗效}}<0.000\ 01$, $P_{\text{心电图疗效}}<0.000\ 01$);单用心血康较常规药物相比,不良反应发生率有降低趋势($P=0.07$),联合用药与常规药物相比无明显差异($P=0.43$)。提示单用心血康或联合用药对心绞痛疗效较常规药物更佳,且单用心血康安全性可能更好。但受纳入研究样本数量和质量的限制,还需要更多高质量 RCT 来进一步予以验证。

关键词: 地奥心血康胶囊; 心绞痛; Meta 分析; 随机对照试验; 安全性

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)11-2708-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.11.033

Meta analysis on efficacy and safety of Di'ao Xinxuekang Capsules for treatment of angina pectoris by

XIONG Yan, ZHANG Xiao-qun, TAN Wan-xian, LI Li, QU Li-ping, ZOU Wen-jun

School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: To evaluate the efficacy and safety of Di'ao Xinxuekang Capsules (Xinxuekang) for the treatment of angina pectoris, CNKI database, VIP database, WanFang database, CBM database, EMBASE, Cochrane Library, and Pubmed were searched on the internet in June 2017 to find all articles about Xinxuekang for angina pectoris. All articles were filtered using total effect, electrocardiogram effect, and adverse reaction rate were outcome indicators. Totally 24 randomized controlled trials (RTC) with 3 313 patients were included. Meta analysis on all the data are carried out with Rev Man 5.3 software. The results of Meta analysis showed that there were significant differences in total effect ($P = 0.000\ 4$) and electrocardiogram effect ($P < 0.005$) between Xinxuekang and conventional drugs; Xinxuekang combined with conventional medicines had significant improvement in total effect ($P < 0.000\ 01$) and electrocardiogram effect ($P < 0.000\ 01$) when compared with conventional medicines; Comparing with conventional drugs, the rate of adverse reactions tended to decrease with Xinxuekang alone ($P = 0.07$), and there were no significant differences between drug combination (Xinxuekang combined with conventional drugs) and conventional drugs ($P = 0.43$). The above results demonstrated that the therapy of single Xinxuekang or combined Xinxuekang with conventional drugs had significant advantages for the treatment of angina patients, and using Xinxuekang singly may show a better safety than conventional medicines. However, due to the limitation of the quality and quantity of included literatures, more high-quality RCT are needed to further confirm the safety and efficacy of Xinxuekang.

Key words: Di'ao Xinxuekang Capsules; angina pectoris; Meta-analysis; randomized controlled trials; safety

冠状动脉粥样硬化性心脏病,即冠心病,根据病变部位和程度可分为心肌缺血、心绞痛、心肌梗死、缺血性心脏病和猝死 5 类,临床以心绞痛和心

肌梗死最为常见。心绞痛诱发因素较多,包括劳累、情绪激动或动脉粥样硬化性病变,临床表现为阵发性胸骨后部位的压榨性或紧缩性疼痛感,并伴随心律失

收稿日期: 2018-01-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(J1310034-03); 中国博士后科学基金面上资助项目(2018M633332)

作者简介: 熊 晏(1993—),女,硕士研究生,研究方向为中药基础理论及应用。E-mail: 420615628@qq.com

*通信作者 瞿礼萍,博士后,研究方向为中药标准与国际化。E-mail: 468415579@qq.com

邹文俊,教授,博士生导师,研究方向为中药基础理论及应用。E-mail: zouwenjun@vip.163.com

常、心力衰竭等症状,若未进行及时、合理的治疗,可发展为心肌梗死,甚至引起患者休克^[1],严重威胁人类生命健康。目前临床治疗心绞痛的化学药物主要包括 β 受体阻滞剂、硝酸酯类、钙拮抗剂等,但长期使用可能引起味觉障碍、肾功能减退、神经/精神症状等不良反应^[1]。中成药治疗心绞痛具有多成分、多靶点、毒副作用小的优势。地奥心血康胶囊(心血康)是心绞痛临床治疗常用中成药,被纳入国家基本药物目录,为国内首个在欧盟成员国荷兰注册上市的中成药产品,主要有效成分为甾体总皂苷,药理研究发现其有改善患者心肌缺血症状、心脏和血管功能以及血液流变学指标的作用^[2]。目前已有多篇心血康治疗心绞痛的临床报道,但文献质量参差不齐,临床疗效尚无统一论,且未见心血康安全性和有效性的系统评价或 Meta 分析。本研究基于循证医学的方法,全面搜集心血康治疗心绞痛的临床研究文献,并对其安全性和有效性进行 Meta 分析,以期心血康临床运用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

文献检索由2名研究者独立进行。检索中国期刊全文数据库(CNKI, 1979—2017-06)、中文科技期刊全文数据库(VIP, 1989—2017-06)、万方数字化全文数据库(1995—2017-06)、中国生物医学文献数据库(CBM, 1978—2017-06)、Embase(1974—2017-06)、Cochrane library(1999—2017-06)和 Pubmed(1970—2017-06)中与心血康治疗心绞痛相关的所有临床试验。中文检索词:“地奥心血康”“冠心病”“冠状动脉病”“冠状动脉粥样硬化性心脏病”“冠状动脉硬化”“心绞痛”“真心痛”“厥心痛”,英文检索词:“Di'ao Xinxuekang”“Angina pectoris”“Coronary heart disease”。检索方法采用主题词结合自由词的形式。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究设计:文献描述为临床随机对照试验(RCT)。②研究对象:心绞痛患者。③诊断标准:主要依照国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组制定的《缺血型心脏病的命名和诊断标准》。④患者基线:试验组和对照组患者基线相似,具有可比性。⑤干预、对照措施:试验组为地奥心血康(软)胶囊或地奥心血康(软)胶囊+常规药物,对照组为常规药物。常规药物包括钙拮抗剂、扩血管药物、抗心绞痛药

物、其他中药等,如硝苯地平、硝酸异山梨酯、硝酸甘油、复方丹参片等。⑥结局指标:研究主要结局指标为总疗效,次要结局指标为心电图疗效和不良反应发生率。⑦疗效评价标准:主要参照1979年全国中西医结合治疗心绞痛及心律失常座谈会《冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准》或WHO制定的《冠心病心绞痛临床治疗疗效判定标准》。显效:心绞痛症状消失,心电图恢复正常或基本正常;有效:心绞痛发作次数明显减少,心电图改善;无效:达不到上述标准者,或治疗前后症状及心电图无改变。⑧文献语种:中文和英文。

1.2.2 排除标准 ①研究设计为非临床试验或非随机对照试验。②研究纳入对象为非心绞痛患者。③纳入患者有严重合并症,如严重心功能不全、急性肺水肿、急性心肌梗死、肝肾功能严重不足等。④患者基线严重不一致,没有可比性。⑤干预、对照措施与“纳入标准”内容不符。⑥结局指标不包含总疗效。⑦重复发表文献。⑧根据研究内容判定为相似研究的文献。

1.3 文献筛选

文献筛选工作由2位筛选人员独立进行,严格按照纳入及排除标准进行筛选。将最终的结果进行对比,如出现分歧,由第3位研究者介入。

1.4 信息提取

信息提取过程由2位研究者对所有纳入文献全文阅读后独立进行。提取的信息包括:题目、作者、发表年限、患者类型、诊断标准、随机方法、病程、盲法、患者性别与数量、患者年龄、干预措施、用药周期、结局指标、疗效标准、不良反应、数据缺失、选择性报道。在结局指标的提取过程中,将显效率、有效率均归为总有效率。

1.5 文献质量评价

由2位研究者根据Cochrane协作网提供的偏倚风险评估标准^[3]独立、严格地从随机方法、随机化隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果5个方面对纳入的文献进行质量评估。

1.6 统计与分析

采用Cochrane协作网提供的Review Manager 5.3软件对纳入文献相关数据进行Meta分析。二分类变量型数据效应量为相对危险度(relative risk RR),数据分析均给出95%置信区间(95% CI)。

采用异质性检验分析各试验结果之间的异质性。 $P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$,认为各个试验结果间存在异

质性,采用随机效应模型(random effects model, RE)进行 Meta 分析;反之,则认为各个试验结果之间同质性较好,采用固定效应模型(fixed effects model, FE)。主要结局指标总有效率的发表偏倚采用漏斗图进行评定。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果

本研究检索到中、英文文献共 1 091 篇。阅读题目、摘要后,初步排除重复、不相干和不符合纳入标准的文献共 905 篇,对 186 篇文献进行全文阅读,进一步按照纳入排除标准筛选,最终纳入 24 篇文献^[4-27]。具体流程与结果见图 1。

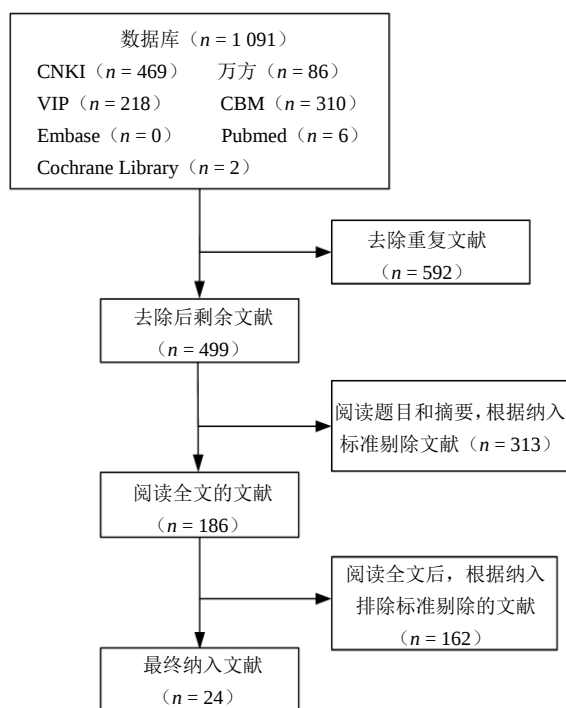


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Literatures screening process and results

2.2 研究基本特征

本研究纳入文献中,共 24 篇 RCT。中文文献 23 篇^[4-26],英文文献 1 篇^[27]。发表时间为 1992—2016 年,总样本量 3 313 人。对照组干预措施为常规药物,包括复方丹参片、苯磺酸氨氯地平、硝酸异山梨酯等。试验组干预措施分为 2 种情况:单用心血康^[20-27]、心血康与常规药物联用(联合用药)^[4-19]。纳入研究基本信息见表 1。

2.3 纳入文献质量评价结果

纳入的 24 篇文献中,仅 1 篇文献采用了随机数字表法对患者进行随机分组,其余文献均未提及具

体的随机方法;有 3 篇文献运用了盲法;有 8 篇文献存在选择性报告的情况。结果见图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 基于临床总疗效的 Meta 分析 结局指标纳入总有效率的研究共 24 项^[4-27]。其中试验组干预措施为单用心血康的文献有 8 项^[20-27],分析结果显示,8 篇文献具有异质性($df=7$, $P<0.000\ 01$, $I^2=82\%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果见图 3,纳入文献合并 RR 值为 1.30 [95% CI (1.13, 1.51)],单用心血康治疗心绞痛总有效率高于常规药物,差异有统计学意义($P=0.000\ 4$)。除单用心血康外,试验组干预措施为联合用药的研究共 16 项^[4-19],合计 1556 例患者,异质性检验显示各项研究间不具有异质性($df=15$, $P=0.29$, $I^2=14\%$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果见图 4,效应指标 RR 的合并值为 1.32 [95% CI (1.25, 1.40)],结果提示联合用药治疗心绞痛的总有效率高于常规药物,差异有统计学意义($P<0.000\ 01$)。

2.4.2 基于心电图疗效的 Meta 分析 结局指标纳入心电图疗效的研究共 11 篇^[6-8,10-11,20-22,24,26-27]。其中试验组干预措施为单用心血康的文献有 6 篇^[20-22,24,26-27],异质性检验结果表明,各项研究结果间存在异质性($df=5$, $P=0.01$, $I^2=67\%$),故采用随机效应模型,Meta 分析结果见图 5,结果提示常规药物组心电图有效率低于心血康组,且差异有统计学意义 [RR=1.46, 95% CI (1.12, 1.89), $Z=2.84$, $P=0.005$]。此外,对照组干预措施为联合用药的文献有 5 篇^[6-8,10-11],分析结果显示,各研究之间具有同质性($df=4$, $P=0.62$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型,森林图(图 6)提示,联合用药组心电图有效率高于常规药物组,差异有统计学意义 [RR=1.41, 95% CI (1.23, 1.60), $Z=5.10$, $P<0.000\ 01$]。

2.4.3 基于不良反应发生率的 Meta 分析 结局指标报道不良反应的包括 2 项^[20,27]试验组干预措施为单用心血康和 8 项^[5-6,8-9,11-13,19]联合用药的临床研究。其中,孟庆芝等^[20]研究表明,心血康组在治疗过程中无不良反应发生,消心痛组有 1 例,表现为恶心、头胀,停药后症状消失;Yu 等^[27]研究表明,心血康组有 6 例患者发生不良反应,复方丹参滴丸组有 13 例,主要表现为胃胀气、心脏烧伤、肝功能异常、尿蛋白和口腔溃疡。2 篇文献之间无异质性($df=1$, $P_{\text{异质性}}=0.61$, $I^2=0$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果(图 7)显示单用心血康治疗心

表 1 纳入研究特征
Table 1 Characteristics of included studies

文献	样本量		干预措施			结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	疗程	
谭树宣等 ^[4]	48	48	硝酸异山梨酯+心血康 (200 mg, 3 次·d ⁻¹)	硝酸异山梨酯	3 月	总疗效
周锡昌 ^[5]	68	62	硝苯地平+心血康 (200 mg, 3 次·d ⁻¹)	硝苯地平	3 月	总疗效、心绞痛频率与持续时间、血脂变化、不良反应
刘翠莲 ^[6]	30	30	硝酸异山梨酯+心血康 (200 mg, 3 次·d ⁻¹)	硝酸异山梨酯	4 周	总疗效、心电图疗效、心率与血压变化、不良反应
周春萍 ^[7]	48	38	硝酸异山梨酯+心血康 (200 mg, 3 次·d ⁻¹)	硝酸异山梨酯	4 周	总疗效、心电图疗效
董志辰 ^[8]	63	24	消心痛+复方丹参片+心血康 (200 mg, 3 次·d ⁻¹)	消心痛+复方丹参片	1 月	总疗效、心电图疗效、不良反应
周红漫 ^[9]	102	93	消心痛+心血康 (200 mg, 3 次·d ⁻¹)	消心痛	4 周	总疗效、不良反应
朱桂华等 ^[10]	30	30	硝酸异山梨酯+心血康 (200 mg, 3 次·d ⁻¹)	硝酸异山梨酯	4 周	总疗效、心电图疗效
王忠明 ^[11]	60	60	消心痛+心血康 (100 mg, 3 次·d ⁻¹)	消心痛	4 周	总疗效、心电图疗效、心绞痛频率与持续时间、不良反应
赵楠 ^[12]	46	40	常规治疗+心血康 (350~750 mg, 3 次·d ⁻¹)	常规治疗	4~6 周	总疗效、心绞痛频率与持续时间、硝酸甘油用量、不良反应
刘效筠 ^[13]	38	40	复方丹参片+心血康 (100~200 mg, 3 次·d ⁻¹)	复方丹参片	10 d	总疗效、不良反应
张桂红 ^[14]	40	40	苯磺酸氨氯地平+心血康 (150 mg, 1 次·d ⁻¹)	苯磺酸氨氯地平	10 d	总疗效、心绞痛频率与持续时间
徐庚许 ^[15]	40	40	苯磺酸氨氯地平+心血康 (200 mg, 1 次·d ⁻¹)	苯磺酸氨氯地平	30 d	总疗效、心绞痛频率与持续时间、硝酸甘油用量
张丽 ^[16]	50	50	苯磺酸氨氯地平+心血康 (150 mg, 1 次·d ⁻¹)	苯磺酸氨氯地平	30 d	总疗效、心绞痛频率与持续时间
付帮林等 ^[17]	55	55	苯磺酸氨氯地平+心血康 (150 mg, 1 次·d ⁻¹)	苯磺酸氨氯地平	1 月	总疗效、心绞痛频率与持续时间、射血分数
徐永金 ^[18]	56	56	常规治疗+心血康 (200 mg, 3 次·d ⁻¹)	常规治疗	2 周	总疗效、心绞痛频率与持续时间、血液流变学指标
崔华民 ^[19]	38	38	苯磺酸氨氯地平+心血康 (150 mg, 1 次·d ⁻¹)	苯磺酸氨氯地平	30 d	总疗效、心绞痛发作频率与持续时间、不良反应
孟庆芝等 ^[20]	54	31	心血康 (100 mg, 3 次·d ⁻¹)	消心痛	2 月	总疗效、心电图疗效、血压变化、不良反应
吴强 ^[21]	35	50	心血康 (200 mg, 3 次·d ⁻¹)	复方丹参片+消心痛	2 月	总疗效、心电图疗效
徐佳华等 ^[22]	108	62	心血康 (100 mg, 3 次·d ⁻¹)	消心痛	2 月	总疗效、心电图疗效、血脂改善率、血压改善率
孙玉芝等 ^[23]	274	210	心血康 (200 mg, 3 次·d ⁻¹)	复方丹参片	3 月	总疗效、不良反应、复发率
曲世华 ^[24]	30	30	心血康 (200 mg, 3 次·d ⁻¹)	消心痛	30 d	总疗效、心电图疗效、血流动力学指标改善
黄子辉 ^[25]	40	40	心血康 (200 mg, 3 次·d ⁻¹)	复方丹参滴丸	2 月	总疗效、心绞痛发作频率与持续时间
王丹 ^[26]	30	30	心血康 (700 mg, 3 次·d ⁻¹)	复方丹参滴丸	28 d	总疗效、心电图疗效、硝酸甘油停用情况、中医症状疗效
Yu 等 ^[27]	366	367	安慰剂+心血康 (200 mg, 3 次·d ⁻¹)	安慰剂+复方丹参片	20 周	总疗效、心电图疗效、心绞痛频率、硝酸甘油用量、不良反应

绞痛的不良反应发生率与常规药物相比无显著性差异,但有降低趋势 [RR=0.43, 95% CI (0.17, 1.06), Z=1.83, P=0.07]。试验组为联合用药,且结局指标纳入不良反应的研究^[5-6,8-9,11-13,19]中,5 项研究^[5-6,11-12,19]报道了患者用药后发生不良反应,3 项研究^[8-9,13]中未报道。对这 5 项研究进行分析,异质性检验结果显示,各研究间不存在异质性 (df=4, P=0.36, I²=8%),故采用固定效应模型分析,Meta 分析结果见图 8,RR 合并值为 0.85 [95% CI (0.56, 1.28),

Z=0.79],提示联合用药组不良反应发生率与常规药物组相比无明显差异 (P=0.43)。

2.4.4 基于总有效率的发表偏倚评估 基于总有效率的发表偏倚评估结果见图 9、10。漏斗图结果提示,试验组为单用心血康的研究存在发表偏倚的可能较小,而试验组为联合用药的研究可能存在发表偏倚。

3 讨论

心血康主要成分为黄山药 *Dioscorea Panthaica*

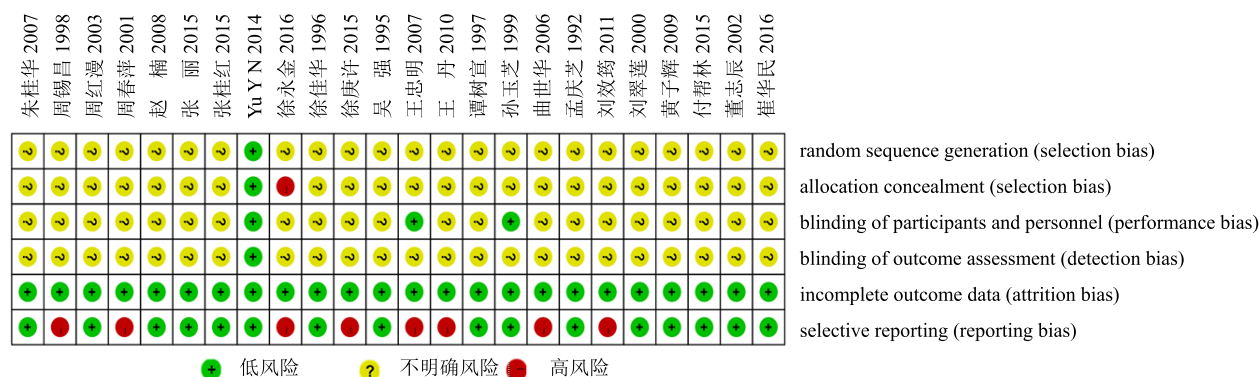


图 2 纳入研究的偏倚风险评估

Fig. 2 Assessment of risk of bias for each included study

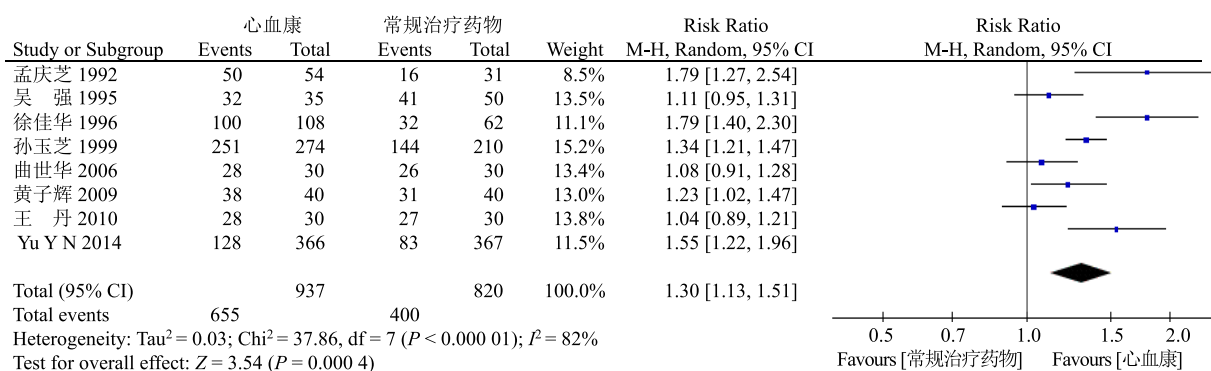


图 3 心血康 vs 常规药物总有效率森林图

Fig. 3 Forest plot of total effective rate of Xinxuekang compared with conventional medicines

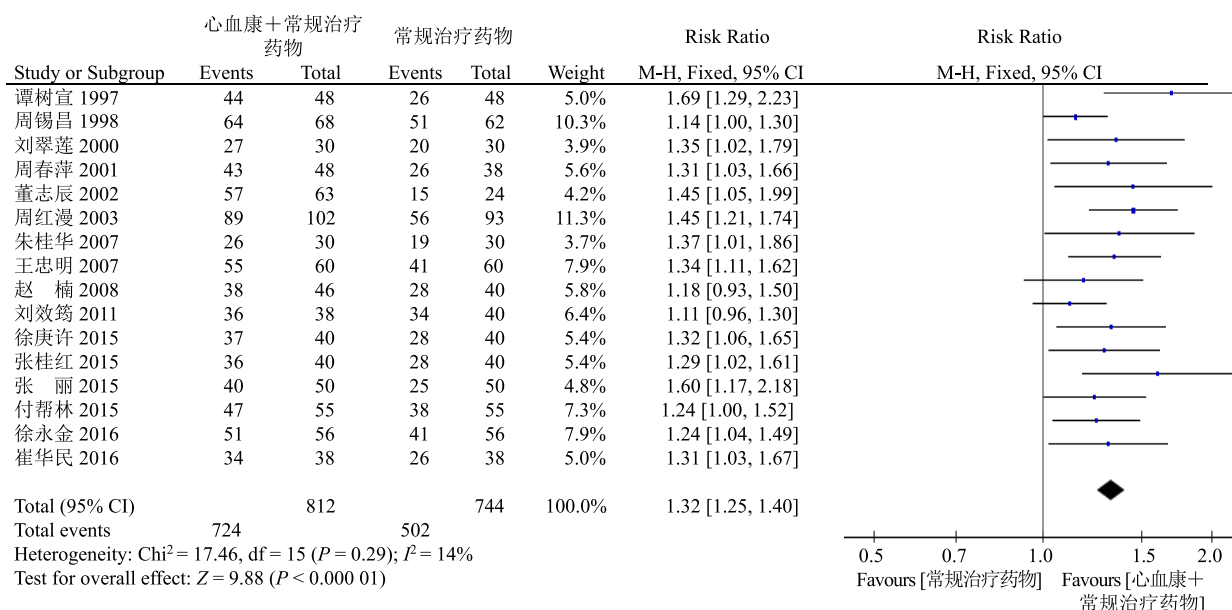


图 4 联合用药 vs 常规药物总有效率森林图

Fig. 4 Forest plot of total effective rate of combined medicines compared with conventional medicines

Prain et Burk. 或穿龙薯蓣 *D. nipponica* Makino 甾体总皂苷提取物, 具有活血化瘀、行气止痛的功效, 临床常用于心绞痛、心肌缺血等心血管疾病的防治。

本研究系统检索了 CNKI、VIP、Embase 等国内外数据库, 对心血康治疗心绞痛的有效性和安全性进行了 Meta 分析。有效性分析结果提示, 单用心血

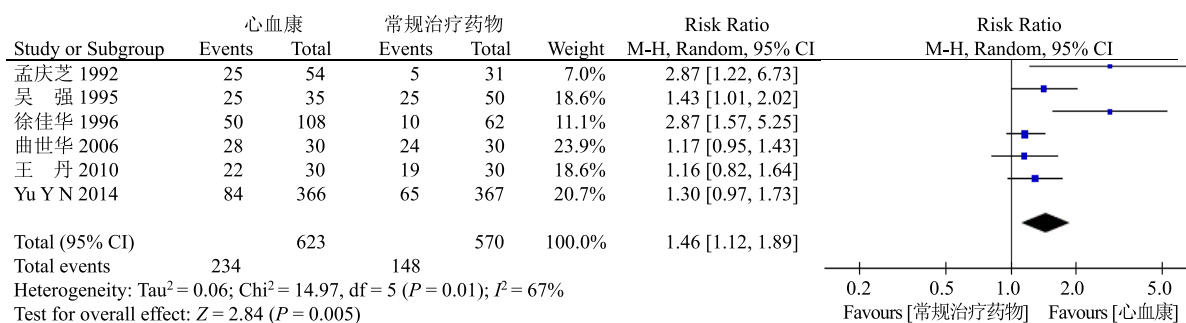


图 5 心血康 vs 常规药物心电图疗效森林图

Fig. 5 Forest plot of electrocardiogram effect of Xinxuekang compared with conventional medicines

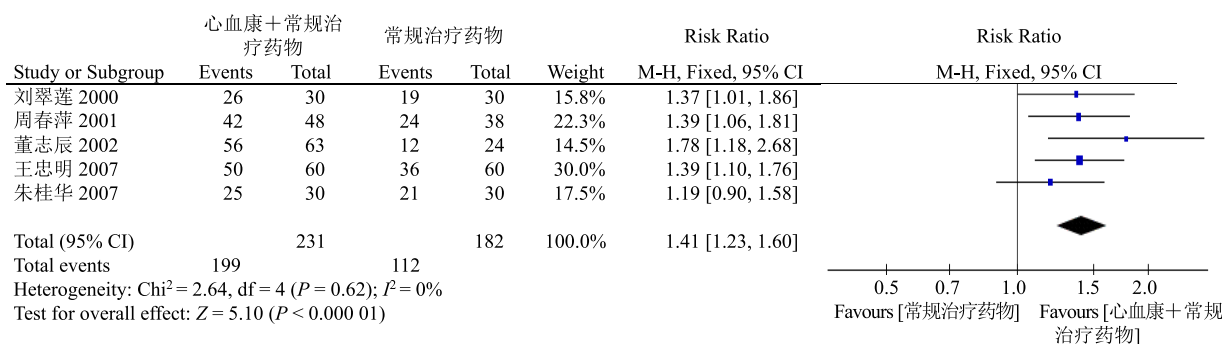


图 6 联合用药 vs 常规药物心电图疗效森林图

Fig. 6 Forest plot of electrocardiogram effect of combined medicines compared with conventional medicines

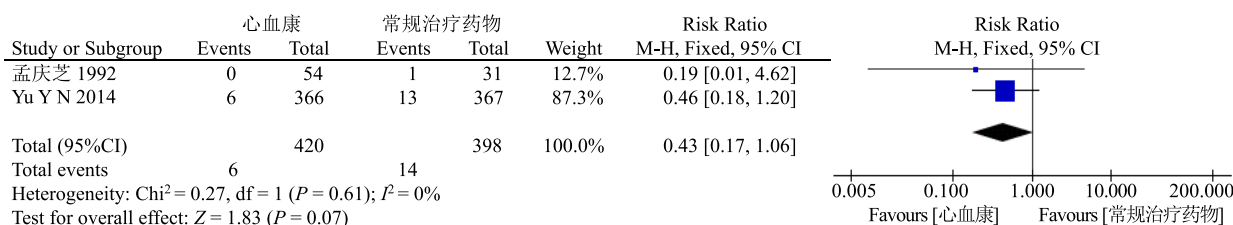


图 7 心血康 vs 常规药物不良反应发生率森林图

Fig. 7 Forest plot of adverse reaction ratio of Xinxuekang compared with conventional medicines

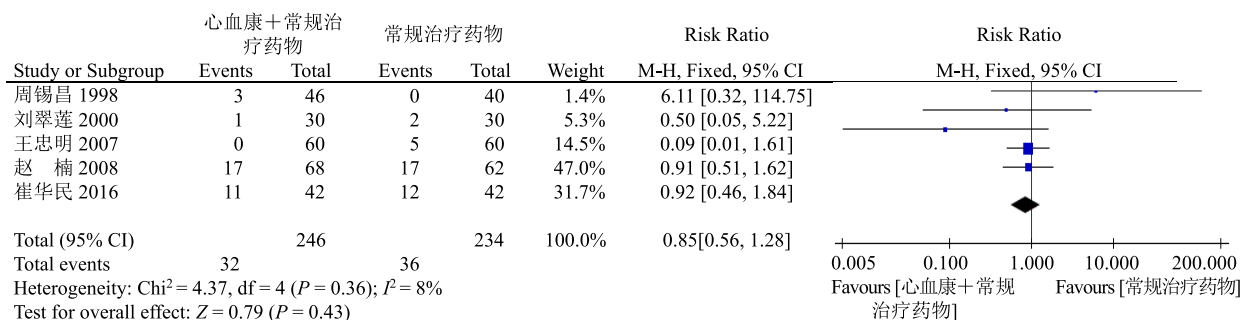


图 8 联合用药 vs 常规药物不良反应发生率森林图

Fig. 8 Forest plot of adverse reaction rate of combined medicines compared with conventional medicines

康在总疗效 ($P=0.000 4$) 和心电图疗效 ($P=0.005$) 方面与常规药物相比有明显优势; 联合用药对总疗效 ($P<0.000 01$)、心电图疗效 ($P<0.000 01$) 的改善较常规药物显著。安全性分析结果显示, 单用

心血康与常规药物相比, 不良反应发生率有降低趋势 ($P=0.07$), 联合用药与常规药物相比无显著性差异 ($P=0.43$), 但纳入文献数量较少, 后阶段还将纳入更多高质量证据, 对心血康的安全性进行深入探讨。

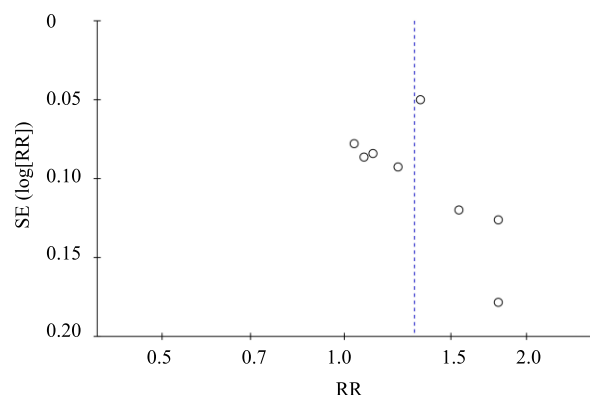


图9 心血康 vs 常规药物总疗效漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of total efficacy of Xinxuekang compared with conventional medicines

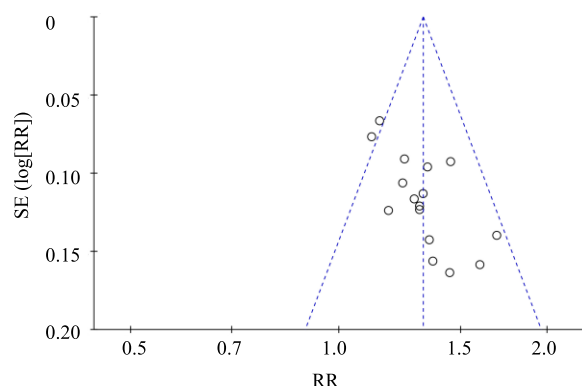


图10 联合用药 vs 常规药物总有效率漏斗图

Fig. 10 Funnel plot of total efficacy of combined medicines compared with conventional medicines

同时,根据纳入文献记载,心血康不良反应类型主要为头胀^[6,20,11]、头痛^[5,11,19]、恶心^[19-20]、颜面潮红^[5-6]、胃肠道不适^[12,27]等较轻的症状,且停药后自行消失。以上结果提示,单用心血康或联合用药在提高总疗效、改善心电图疗效方面具有更大的优势,且单用心血康的安全性较常规药物可能更好。

本研究中,将心绞痛临床治疗常用药物均归类为常规药物,合并效应可能会产生混淆,因此,为明确心血康与某具体药物疗效差异,后续研究中可将常规药物详细划分,在文献数量和质量支持的情况下进一步分析说明。同时,本文对纳入的临床RCT研究质量进行分析评价,发现多数文献随机序列生成方法描述不详(23篇),盲法未见描述(21篇),使得难以判断研究随机化隐藏与否、方法学是否使用恰当,直接影响临床证据的质量。此外,图10中漏斗图不对称,提示可能存在发表偏倚,发表偏倚的产生与试验设计类型、作者自身意愿、编辑

审核、文献收录标准差异等相关,因此需要在后续的研究中持续更新。

综上所述,地奥心血康胶囊治疗冠心病心绞痛,在单用或与常规药物联合运用的情况下,疗效均较常规药物优异,且药物安全性较好,值得临床推广。但受纳入文献数量和质量限制,还需要更多高质量RCT进一步确证本研究结果。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 冠心病合理用药指南 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2016, 8(6): 19-108.
- [2] 刘忠荣, 邹文俊, 王若竹, 等. 地奥心血康十年临床应用概述及疗效分析 [J]. 中国医学学报, 2004, 19(10): 620-622.
- [3] Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. [S]. 2011.
- [4] 谭树宣, 谭晓红. 地奥心血康治疗冠心病和疗效观察 [J]. 职业与健康. 1997, 13(2): 55-56.
- [5] 周锡昌. 联用地奥心血康胶囊及硝苯地平缓释片治疗心绞痛的疗效观察 [J]. 中西医结合实用临床急救, 1998, 5(12): 571-572.
- [6] 刘翠莲. 中西医结合治疗冠心病心绞痛的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2000, 9(22): 2232-2233.
- [7] 周春萍. 地奥心血康与硝酸异山梨酯联合治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. 天中学刊, 2001, 5(59): 116.
- [8] 董志辰. 中西医结合治疗冠心病心绞痛 63 例疗效观察 [J]. 现代中西医杂志, 2002, 1(13): 1228.
- [9] 周红漫. 地奥心血康治疗冠心病心绞痛临床观察 [J]. 中原医刊, 2003, 30(19): 48.
- [10] 朱桂华, 刘庆飞, 张向东, 等. 地奥心血康软胶囊治疗稳定性心绞痛 30 例临床观察 [J]. 中国现代医生, 2007, 45(15): 82.
- [11] 王忠明. 中西医结合治疗心绞痛 60 例临床疗效观察 [J]. 中国新医学论坛, 2007, 7(9): 18-19.
- [12] 赵楠. 地奥心血康软胶囊治疗冠心病心绞痛的临床观察 [J]. 现代保健: 医学创新研究, 2008, 5(26): 135-136.
- [13] 刘效筠. 地奥心血康与苯磺酸氨氯地平联用治疗冠心病心绞痛 38 例 [A] // 2011 年全国医药学术论坛交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班论文集 [C]. 太原: 医药导报编辑部, 2011.
- [14] 张桂红. 冠心病心绞痛临床诊断分治 [J]. 海峡药学, 2015, 27(3): 102-103.
- [15] 徐庚许. 地奥心血康联合苯磺酸氨氯地平治疗冠心病心绞痛观察 [J]. 江西医药, 2015, 50(9): 923-924.

(下转第 2721 页)

- 医药, 2014, 10(19): 29-30.
- [40] 张袁森, 翟淑娟, 张文贵, 等. 复方蕲艾巴布剂制备工艺研究 [J]. 医学信息: 中旬刊, 2011, 24(5): 1904-1905.
- [41] 刘林, 方永奇, 薛中峰, 等. β -细辛醚巴布剂制备工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 42-45.
- [42] 袁伟彬, 施佳平, 黄晓冰, 等. 关节炎巴布剂处方的筛选研究 [J]. 新中医, 2012, 44(1): 120-122.
- [43] 陶德林, 易建勇. 生姜提取物巴布剂的成型处方研究 [J]. 海峡药学, 2012, 24(8): 19-20.
- [44] 白洁, 陆洋, 杜守颖, 等. 川芎贴膏制备工艺及其体外评价研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1259-1266.
- [45] 诗滔, 赵欣, 金宏飞, 等. 一种巴布剂基质配方的制备工艺研究 [J]. 广州化工, 2017, 45(21): 56-57.
- [46] Radu C D, Parteni O, Ochiuz L. Applications of cyclodextrins in medical textiles-review [J]. *J Control Release*, 2016, doi: 10.1016/j.jconrel.2015.12.046.
- [47] 李学敏, 王琼, 兰颐, 等. 微乳技术对止痛凝胶膏剂中成分释放和含量变化的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(16): 2614-2617.
- [48] 曾照亿, 刘佳, 肖芳, 等. 挥发油 3 种加入方式对止痛凝胶贴膏剂基质及体外释放度的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 20-25.
- [49] 杜茂波, 刘淑芝, 易红, 等. 挥发油不同加入方式对莫连巴布膏膏体状态的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(12): 57-59.
- [50] 章烨雯, 于竞新, 王景雁, 等. D-最优混料设计结合多种力学指标优化柴梔凝胶贴膏的基质处方及其体外释放透皮研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1046-1053.

(上接第 2714 页)

- [16] 张丽. 地奥心血康联合苯磺酸氨氯地平治疗冠心病心绞痛的临床疗效评价 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(2): 123-124.
- [17] 付帮林, 匡冬梅. 地奥心血康联合苯磺酸氨氯地平对冠心病心绞痛的治疗效果分析 [J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(4): 2038-2040.
- [18] 徐永金. 地奥心血康胶囊联合单硝酸异山梨酯缓释片治疗不稳定型心绞痛临床疗效分析 [J]. 新中医, 2016, 48(4): 26-28.
- [19] 崔华民. 地奥心血康联合苯磺酸氨氯地平治疗冠心病稳定型心绞痛并血脂异常疗效分析 [J]. 医学理论与实践, 2016, 29(1): 32-34.
- [20] 孟庆芝, 李蓓武, 刘高华. 地奥心血康治疗冠心病疗效探讨 [J]. 中国危重病急救医学, 1992, 4(2): 100-101.
- [21] 吴强. 地奥心血康治疗心绞痛 35 例临床分析 [J]. 工企医刊, 1995, 8(3): 43.
- [22] 徐佳华, 刘庆杰, 王崧. 地奥心血康治疗心绞痛 108 例临床观察 [J]. 黑龙江医学, 1996(2): 15-16.
- [23] 孙玉芝, 倪慧芹, 王哲. 地奥心血康和复方丹参治疗冠心病、心绞痛远期疗效观察 [J]. 中国药业, 1999, 8(1): 46-47.
- [24] 黄子辉. 地奥心血康胶囊治疗冠心病心绞痛的临床分析 [J]. 家庭医药: 医药论坛, 2009(1): 24-25.
- [25] 曲世华. 地奥心血康治疗冠心病 30 例疗效观察 [J]. 长春中医药大学学报, 2006, 22(2): 20.
- [26] 王丹. 地奥心血康软胶囊治疗冠心病心绞痛 (心血瘀阻型) 的临床观察 [J]. 中外健康文摘, 2010, 7(5): 267-268.
- [27] Yu Y N, Hu S Y, Li G X, *et al.* Comparative effectiveness of Di'ao Xin Xue Kang Capsule and Compound Danshen Tablet in patients with symptomatic chronic stable angina [J]. *Sci Rep*, 2014, doi: 10.1038/srep07058.