

透皮给药系统在心血管疾病中应用的研究进展[△]

普娟*,高家菊,梅佳华,马云淑[#](云南中医药大学中药学院,云南省高校外用给药系统与制剂技术研究重点实验室,云南省傣医药与彝医药重点实验室,昆明 650500)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0890-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.029

摘要 心血管疾病(CVD)是我国一种高发性疾病,其治疗药物多为化学药,不良反应较多。同时,心血管药物传统给药方式的口服生物利用度低,患者依从性较差;其静脉注射的临床用药剂量大、安全性低。透皮给药系统(TDDS)具有给药方便、安全性高等优点,可将药物靶向输送至患者的心血管病变部位,能使药物治疗CVD的临床效果更加显著。因此,TDDS可为CVD的治疗提供新的切入点。本文通过查阅国内外文献,分析TDDS在CVD治疗中的必要性及其应用现状,旨在为TDDS在CVD中的应用提供更多理论依据。

关键词 心血管疾病;透皮给药系统;研究进展

Progress of Transdermal Drug Delivery System in Cardiovascular Diseases[△]

PU Juan, GAO Jiaju, MEI Jiahua, MA Yunshu (College of Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Yunnan University Key Laboratory of External Drug Delivery System and Preparation Technology, Yunnan Dai Medicine and Yi Medicine Key Laboratory, Kunming 650500, China)

ABSTRACT Cardiovascular diseases (CVD) have been a highly prevalent disease in China, and its therapeutic drugs are mostly chemical drugs with most adverse drug reactions. Traditional administration methods of cardiovascular drugs have low oral bioavailability and poor patient compliance; intravenous injection is of high dose and low safety. Transdermal drug delivery system (TDDS) is convenient and safe, which can deliver drugs to cardiovascular lesions in a targeted way, and can make the clinical effect of drug treatment of CVD more remarkable. Therefore, TDDS can provide a new breakthrough point for the treatment of CVD. This paper expounds the necessity and application status of transdermal drug delivery system in CVD by consulting domestic and foreign literature, in order to provide more theoretical basis for the application of TDDS in CVD.

KEYWORDS Cardiovascular diseases; Transdermal drug delivery system; Research progress

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)是一系列涉及循环系统的疾病,循环系统指人体内运送血液的器官和组织[主要包括心脏、血管(动脉、静脉、微血管)],常见的CVD有冠状动脉疾病、心律失常和高血压等。CVD是我国高发性疾病之一,2017年我国有CVD患者2.9亿人,住院总费用超过705亿元^[1-2]。《中国心血管健康与疾病报告2020》的统计数据表明,CVD的发病率和病死率仍然处于上升阶段,目前CVD死亡占城乡居民总死亡原因的首位^[3]。目前,CVD的治疗方式主要包括药物治疗、心室辅助装置和心脏移植等。但临床实践中,往往面临缺乏心脏移植供体、心室辅助装置不安全,以及根据当前医疗体系及社会消费水平,普及较为困难等问题,因此患者大多是依赖药物治疗^[4]。心血管药物主要包括

抗高血压药、抗凝血药、抗心律失常药和抗心力衰竭药等^[5-6]。在CVD的诊疗过程中,由于用药品种繁多,治疗过程复杂,稍有不慎就会出现用药不合理的情况,造成患者发生各种临床不良反应,危及患者的生命健康^[7]。因此,CVD的治疗受到了一定阻碍,寻找制剂新技术成为心血管药物研发的新方向。

透皮给药系统(TDDS)指通过患者皮肤表面给药,药物以恒定(或接近恒定)的速度通过皮肤各层,由毛细血管吸收进入人体循环达到有效血药浓度并转运至各组织及病灶部位,达到局部或全身治疗作用,实现疾病治疗或预防,是一种无创性给药的新途径^[8]。从1981年美国Alza公司研发东莨菪碱贴剂上市,到2013年日本TOA EIYO LTD.公司研发比索洛尔贴剂上市,TDDS展现出了极大的潜力及优势,故有关心脏作用药物的TDDS也成为研究趋势之一。因此,笔者就TDDS在CVD中的必要性以及国内外常见心血管药物进行总结,旨在为其在CVD中的临床应用提供更多的理论依据。

1 TDDS应用于CVD的必要性

1.1 透皮给药制剂发展沿革

1981年,美国首创了首个透皮吸收制剂(东莨菪碱贴片),

[△] 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81673682);国家自然科学基金地区项目(No. 82060723);云南省科技厅中医联合专项重点项目(No. 2018FF001-008)

* 硕士研究生。研究方向:中药药剂学。E-mail: 2463846974@qq.com

[#] 通信作者:博士,教授。研究方向:新型给药系统。E-mail: yunshuma2@126.com

继而引起国际医药界的普遍关注,也掀起了透皮给药制剂的研究热潮。紧接着,国外又陆续研制出硝酸甘油贴片、尼古丁贴片等透皮吸收制剂。随后,芬太尼贴片、利多卡因贴片也获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准。国内也陆续开发出东莨菪碱、硝酸甘油、可乐定、雌二醇和1.8%利多卡因等贴片^[9-10]。截至2008年,约有19种药物的透皮给药制剂获得批准在全球应用。目前,世界TDDS销售额虽然小于给药系统总销售额的10%,但却以25%的年增长率发展。据相关资料统计,2000年全球销售额达67亿美元,2015年就达到315亿美元,2019年全球市场规模达到60.64亿美元,预计2027年将达到84.15亿美元,总增长率为4.3%^[11-12]。目前,透皮贴片在全球范围的主要销售份额为:美国占56%,欧洲占32%,日本占7%,其他5%;其销售份额的主要品类为可乐定、东莨菪碱、利多卡因和硝酸甘油等,其中治疗CVD的硝酸甘油所占份额较大(占28%)^[13]。据估算,我国2019年TDDS的市场规模约为180亿元,其中传统贴膏剂占比约为86.61%,新型透皮给药剂型占13.39%。因此,TDDS发展前景广阔,已成为继口服、注射后的第三大给药系统。

1.2 心血管药物与给药途径的局限性

大多数心血管药物存在组织特异性低、体内不稳定和不良反应较多等缺点。例如,噻嗪类药物会导致患者血钾减少、尿酸增加、胆固醇增高;卡托普利会导致患者咳嗽、血管性水肿;一线抗高血压药吲达帕胺会引发患者低血钾、低血钠;钙通道阻滞剂可能导致患者出现头痛、水肿和面色潮红等症状^[14];长期使用糖皮质激素会导致患者毛细血管变性出血,从而引起皮肤、黏膜出现斑点^[15]。此外,传统药物治疗方式主要以口服和静脉注射为主,其采用全身给药,在病灶局部无法维持较高血药浓度,且生物利用度低和不良反应多。林鑫等^[16]基于世界卫生组织不良反应术语集(WHOART)对我国心血管药物致不良反应病例报告的分析发现,静脉用药引起的不良反应最多,且多发生于给药后的10 min内。张瑞卿^[17]对某市2020年药品不良反应监测报告的统计结果显示,心血管系统药物所引发的不良反应发生率仅次于抗感染药,且呈升高趋势。因而,给药途径的局限以及CVD治疗药物的多样性、长期性可导致全身不良反应及患者依从性低,从而导致CVD治疗率低。

1.3 TDDS的优势

TDDS作为一种非损伤性新型给药途径,与口服、静脉注射途径比较具有以下优点:(1)药物吸收可避免消化道酸碱值、食物及药物在肠道内移动时间等因素的影响;(2)可保证高浓度的药物集中在疾病病灶;(3)避免肝脏首过效应,提高生物利用度;(4)减少给药次数、延长给药间隔,提高患者依从性;(5)适用于儿童及新生儿用药,无注射给药的痛苦及口服给药的不便,安全性高;(6)可减少或避免同源药物在口服或非口服给药过程中的限制;(7)能实现预期作用时间和长期作用时间的药物控制释放;(8)通过体表皮肤给药,能自主决定给药时间,并可随时中断给药^[18-25]。

2 TDDS在CVD中的应用

随着我国人口老龄化的加剧以及经济的高速发展,CVD已成为危害人民健康的主要疾病之一。《中国心血管健康与

疾病报告2019概要》^[26]和《中国心血管健康与疾病报告2020概要》^[27]提到,推算我国约有CVD患者3.3亿,其中脑卒中患者1300万,冠心病患者1139万,心力衰竭患者890万,风湿性心脏病患者250万,且呈明显增长趋势。目前,尽管发现了新的药物、设备和治疗策略,CVD防治工作取得了一定的成功,但其仍是全世界导致患者死亡和残疾的重要原因,防治形势依然严峻。《中国心血管病报告2018》^[28]中也指出,我国CVD患者的数量仍在持续增加。因此,考虑到平衡治疗效果和不良反应的需要,TDDS已成为治疗CVD的新途径和新方向。

2.1 在心绞痛中的应用

柯清月等^[29]研究发现,冠心病心绞痛患者采用中药复方穴位贴敷治疗后,心绞痛发作次数下降,心绞痛持续时间缩短,血脂水平得到改善。张贺等^[30]研究发现,采用子午流注纳子法穴位贴敷治疗可有效改善稳定性劳力型心绞痛患者的临床症状和生活质量,安全性较好。陈会君等^[31]将60例稳定型心绞痛患者随机分为对照组与治疗组,对照组患者采用中药汤剂联合常规西药治疗,治疗组患者在对照组的基础上联合应用穴位贴敷,结果显示,治疗组、对照组的总有效率分别为93.33%、76.67%,且治疗组患者心绞痛发作频率降低、持续时间缩短、硝酸甘油用量减少。尹世奇^[32]将由黄芪、丹参、延胡索和川芎组成的治疗心绞痛有显著效果的临床验方研制成新型双层穴位给药的外用贴剂,其载药量大、稳定性好,其主要有效成分丹参酮IIa、黄芪甲苷24 h累积渗透率为2.43%、3.65%,累积释放量为96.91%、98.62%,能够达到透皮释药的目的,定点给药效果较好。还有研究采用穴位贴单用或(和)其他疗法联合治疗不同类型心绞痛,结果显示,穴位贴单用或联合其他疗法,对心绞痛患者都能起到一定的治疗作用,且不良反应少^[33-34]。

2.2 在高血压中的应用

冯曙霞^[35]研究了穴位贴敷联合耳穴压豆对原发性高血压患者血压控制的临床疗效,并通过比较患者干预前后收缩压、舒张压等指标发现,穴位贴敷+耳穴压豆能进一步改善患者血压。柳威等^[36]研究发现,中药穴位贴敷联合常规药物治疗可降低高血压患者的收缩压和舒张压,显著改善患者的头晕、头痛症状,且与单纯常规药物治疗相比,效果更显著。蒋宇轩^[37]对比了氨氯地平贴剂及其口服制剂的药动学参数,结果显示,应用贴剂给药后,血药浓度达峰时间和消除半衰期都显著增加,可使药物吸收速率减小、消除时间延长,维持有效血药浓度。聂阳等^[38]制备了透皮给药制剂尼索地平醇质体,结果显示,其具有较高的药物透皮渗透速率和透皮渗透量,为治疗高血压提供了新思路。Agrawal等^[39]研究了抗高血压药卡维地洛和氢氯噻嗪的TDDS,比较了上述两种药物的透皮贴剂与常规速释口服片在健康自愿者中的生物利用度,结果显示,与口服片剂相比,透皮贴剂的生物利用度显著提高。有学者制备了马来酸依那普利透皮贴剂,结果显示,其48 h内具有87.3%的体外释药率和380 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的释药通量,与市售片剂相比,其生物利用度提高了3倍,且对高血压模型大鼠有降血压作用^[40]。有研究发现,硝酸异山梨酯单剂量或多剂量透皮给药对自发性高血压大鼠具有降压作用,且药效持续时间

长^[41];硝酸甘油在脑中后急性期作为透皮贴剂给药时,能够降低血压、维持脑血流量,安全性高^[42];大多数 β 受体阻断剂通过透皮给药途径后,能够提高生物利用度,且改善患者依从性^[43]。比索洛尔是治疗高血压的经典药物,由日本 TOA EIYO LTD. 公司开发出新的透皮吸收制剂,并于 2013 年 9 月获批上市;在日本的临床研究结果显示,该药的贴剂与片剂相比,血药浓度上升缓慢,最大-最小血药浓度的差值较小,24 h 内降压与心率下降效果稳定。多项研究采用穴位贴治疗高血压患者,结果发现,透皮给药制剂对高血压患者具有一定的治疗作用,且不良反应较单独西药治疗少,使疗效增加、患者满意度提高^[44-46]。

2.3 在心律失常中的应用

心律失常也是 CVD 中的一种重要疾病。克班宁具有较强的抗心律失常作用,但其治疗指数小、安全范围窄,用量不当容易导致中毒或死亡。李婧瑜等^[47]制备的克班宁贴剂可明显延长作用时间和降低不良反应,对心律失常模型大鼠具有一定的治疗作用。采用普萘洛尔治疗心律失常,存在生物利用度低、半衰期短等缺点;后为了改良该缺点,出现了 1 日 1 次或多日 1 次给药的贴剂,该剂型稳定性好、不良反应少,且有学者证实其能够平稳释药,能稳定控制释放普萘洛尔达 2 d^[48]。有学者研究发现,采用比索洛尔透皮贴剂治疗的 603 例患者中,61 例为非心脏手术后心房颤动患者,2 例患者因心动过缓停用比索洛尔透皮贴剂;在上述两种情况中,拔除比索洛尔透皮贴片后患者心率都增加,不需要额外治疗;且 61 例患者中,比索洛尔治疗 24 h 内恢复窦性心律 47 例(占 77.0%);心率由基线的(124.8±26.3)次/min 降至治疗 24 h 后的(78.9±16.6)次/min,差异有统计学意义($P<0.001$);治疗前后 24 h 收缩压和舒张压比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)^[49]。Matsumoto 等^[50]研究发现,接受血液透析的 2 例心房扑动(AF)和阵发性室上性心动过速(PSVT)患者使用比索洛尔透皮贴剂治疗后,可迅速恢复正常窦性心律(该 2 例患者均未发生过自发性心律逆转),且不会发生低血压,表明比索洛尔贴剂可能是治疗血液透析患者 AF 和 PSVT 的一种新的、更有效的方法。徐佳悦等^[51]采用吴茱萸穴位敷贴治疗缓慢型心律失常,结果发现,其对缓慢型心律失常患者 24 h 平均心率有一定程度的提升效果,并能缩短最长 R-R 间期,改善中医证候。孙静等^[52]研究发现,采用丹附温阳化痰瘀律方口服联合中药穴位贴敷治疗阳虚血瘀型缓慢性心律失常患者的疗效较好,与西医常规治疗效果比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 在心肌缺血中的应用

陈栋材等^[53]采用自制的丹参素纳米柔性脂质体贴剂对心肌缺血患者进行治疗,发现该贴剂对患者的心肌细胞及缺血后再灌注损伤心肌具有保护作用。有学者制备了川芎嗪醇质体控释贴片,发现其对实验性冠状动脉所致心肌缺血患者的心肌细胞有保护作用,对心脏的复灌性心律失常无明显改善,但能缩小因长时间缺血所引起的心肌梗死范围^[54]。晏菲等^[55]研究了磷酸川芎嗪贴剂对大鼠心肌缺血的影响,结果显示,磷酸川芎嗪贴剂高、中、低剂量均能明显抑制注射垂体后叶素后 15 s 至 5 min 内大鼠心电图 S-T 段与 T 波的变化,并显

著延长大鼠的凝血时间。有学者研究了川芎嗪透皮贴剂单剂量和多剂量在健康自愿者体内的药动学特征,发现川芎嗪贴剂具有与口服制剂相同的疗效,且血药浓度持续时间长、药物波动小,不良反应少,使用方便,提高了患者的依从性^[56]。

3 小结与展望

TTDS 是可替代口服和静脉注射的新型给药途径,其具有生物利用度高、不良反应小和患者依从性好等优点,在国内外已被广泛应用于治疗 CVD;但其也存在一定的限制性,如在治疗高血压、心绞痛中的应用较为广泛,但在治疗心律失常、心肌缺血等方面应用较少。因此,通过总结 TTDS 在 CVD 中的应用,可对研发 CVD 治疗药物的透皮吸收制剂,以及心血管内科的安全用药起到指导作用,从而保障患者的用药安全,提高治疗效果,改善患者的依从性。

此外,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情席卷全球,在临床中发现的感染者以老年人居多,且多伴患有 CVD^[57]。因此,在临床治疗中既要考虑 COVID-19 所致的呼吸系统疾病,也要兼顾 CVD 的治疗。目前,有研究发现 COVID-19 可能会导致心脏损伤,但由于 COVID-19 的特殊性以及药物相互作用的影响,治疗难度较大^[58]。随着对 COVID-19 的深入了解,以及目前已有一些治疗 CVD 的透皮制剂上市,或许今后透皮给药制剂可作为治疗 COVID-19 伴 CVD 患者的辅助手段。

综上所述,随着社会经济的发展、医药技术的革新以及临床患者的需求,TTDS 可在 CVD 的治疗中发挥更重要的作用,全球 CVD 的治愈率将会有所改善,病死率可得到有效控制,TTDS 在 CVD 的治疗中拥有较好的发展前景。

参考文献

- [1] 杨颖. 心血管疾病研究专题·栏目介绍[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(6): 811.
- [2] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 1-8.
- [3] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(7): 582-590.
- [4] 李雪, 周晓辉. 心血管疾病局部给药途径的研究进展[J]. 中南药学, 2019, 17(6): 895-898.
- [5] 房龙梅, 李怀武. 心血管系统药物研究新进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(8): 987-990.
- [6] 冯丹阳, 王力明. 心血管疾病治疗药物新进展[J]. 哈尔滨医药, 2016, 36(1): 83-85.
- [7] 张珏. 心血管疾病的安全用药问题[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(15): 36, 38.
- [8] 潘冰冰, 程智刚, 杨文茜, 等. 药物透皮给药系统研究进展[J]. 中国实用医药, 2009, 4(20): 241-244.
- [9] 姚明杰, 赵锋, 马银玲, 等. 上市新型经皮递药系统的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(12): 1390-1395.
- [10] 华晓东, 任变文. 经皮给药系统的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2009, 24(5): 282-285.
- [11] BARRY B W. Is transdermal drug delivery research still important today? [J]. Drug Discov Today, 2001, 6(19): 967-971.
- [12] 何治芬. 苦参碱经皮给药系统及其在大鼠体内不同部位的药动学研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2015.
- [13] 杜丽娜, 金义光. 经皮给药系统研究进展[J]. 国际药学研究杂

- 志,2013,40(4):379-385.
- [14] 任常顺. 呋达帕胺经皮给药系统的设计与评价[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [15] 毕小容. 心血管疾病内科用药的安全管理探析[J]. 中国卫生产业, 2019, 16(8): 34-35.
- [16] 林鑫,郭进京,任慧玲. 基于 WHOART 的我国心血管系统药物致不良反应病例报告分析[J]. 中国药物警戒,2019,16(3):157-163.
- [17] 张瑞卿. 某市 2020 年药品不良反应监测报告统计分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(11): 1951-1952.
- [18] 包玉胜. 透皮给药系统的研究进展[J]. 山东化工, 2014, 43(6): 58-61.
- [19] 易伟. 双醋瑞因离子对贴剂的研制与质量标准研究[D]. 湘潭: 湘潭大学, 2018.
- [20] 檀华进. 基于药物结晶行为控制的妥洛特罗经皮释药系统研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- [21] 甘泉. 帕洛诺司琼透皮贴剂的处方及工艺研究[D]. 大连: 大连理工大学, 2016.
- [22] 李传俊,李绵琪,蒋玉仁. 经皮给药系统研究进展[J]. 广州化工, 2013, 41(13): 30-32.
- [23] 廖诗琴. 盐酸苯环壬酯缓释贴片的药学研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [24] 庞晓晨,成睿珍,赵静,等. 中药透皮给药系统研究进展及其新剂型的应用[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(3): 286-291.
- [25] 蒲婷婷. 普拉克索长效经皮给药系统的构建与评价[D]. 大连: 大连理工大学, 2016.
- [26] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 心脑血管病防治,2020,20(5):437-450.
- [27] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
- [28] 马丽媛,吴亚哲,陈伟伟.《中国心血管病报告 2018》要点介绍[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(8): 712-716.
- [29] 柯清月,熊祥芬,涂淑芳,等. 中药复方穴位贴敷对冠心病心绞痛的治疗分析[J]. 中外医学研究, 2021, 19(27): 130-133.
- [30] 张贺,张健,杜艳君,等. 子午流注纳子法穴位贴敷干预稳定性劳力型心绞痛的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(9): 1476-1479.
- [31] 陈会君,赵御凯. 穴位贴敷联合补阳还五汤加味治疗气虚血瘀型冠心病稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中医药信息, 2021, 38(3): 58-61.
- [32] 尹世奇. 宁心通痹汤联合穴位贴敷治疗冠心病不稳定型心绞痛的效果分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(6): 4-6.
- [33] 陈艳,贾涛,颜仙君. 丹斛通痹汤联合穴位贴敷治疗 2 型糖尿病冠心病心绞痛的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(6): 898-900.
- [34] 杨帆,吴乐文,戴昌文. 中药丹参膏穴位贴敷对冠心病心绞痛患者病情及心功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(23): 2587-2590.
- [35] 冯曙霞. 穴位贴敷联合耳穴压豆对原发性高血压患者血压控制及睡眠质量的影响[J]. 临床研究, 2021, 29(8): 191-192.
- [36] 柳威,邓林华,赵英强. 中药穴位贴敷治疗高血压临床观察[J]. 山西中医, 2021, 37(6): 43-44.
- [37] 蒋宇轩. 氨氯地平贴剂的设计与评价[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [38] 聂阳,何盛江,陈伶俐,等. 尼索地平醇质体的制备及体外经皮渗透研究[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(20): 1677-1681.
- [39] AGRAWAL S S, AGGARWAL A. Randomised, cross-over, comparative bioavailability trial of matrix type transdermal drug delivery system (TDDS) of carvedilol and hydrochlorothiazide combination in healthy human volunteers; a pilot study [J]. Contemp Clin Trials, 2010, 31(4): 272-278.
- [40] AQIL M, BHAVNA, CHOWDHARY I, et al. Transdermal therapeutic system of enalapril maleate using piperidine as penetration enhancer[J]. Curr Drug Deliv, 2008, 5(2): 148-152.
- [41] WEI W, FU J H, SU C H, et al. A continued study on the bisoprolol and isosorbide dinitrate transdermal patches; cardiovascular protection in spontaneously hypertensive rats [J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2008(3): 241-248.
- [42] APPLETON J P, KRISHNAN K, BATH P M. Transdermal delivery of glyceryl trinitrate: clinical applications in acute stroke [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2020, 17(3): 297-303.
- [43] AHAD A, AL-JENOABI F I, AL-MOHIZEA A M, et al. Systemic delivery of β -blockers via transdermal route for hypertension [J]. Saudi Pharm J, 2015, 23(6): 587-602.
- [44] 陈仕梅,李亚轩,曾博斯,等. 子午流注指导下穴位贴敷联合耳穴压豆在高血压患者中的应用[J]. 中国当代医药, 2021, 28(16): 166-169.
- [45] 吴晓燕. 中药穴位贴敷与针对性护理对老年高血压患者的效果观察[J]. 心血管病防治知识, 2021, 11(13): 77-79.
- [46] 徐永娟,苏稼航,迟荣香,等. 脐灸联合穴位贴敷治疗阴性体质高血压病人血清 microRNA-92a 水平的变化[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(6): 1008-1011.
- [47] 李婧瑜,马云淑,杨子贤,等. 克班宁透皮贴剂的制备及其体外经皮渗透实验研究[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(21): 2584-2589.
- [48] 柯光明,王丽,王树明,等. 固相萃取和高效液相色谱-荧光法测定普萘洛尔贴剂对家兔给药后血药浓度[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(19): 1493-1496.
- [49] YASUI T, OKA T, SHIOYAMA W, et al. Bisoprolol transdermal patch treatment for patients with atrial fibrillation after noncardiac surgery: a single-center retrospective study of 61 patients [J]. SAGE Open Med, 2020, 8: 2050312120907817.
- [50] MATSUMOTO T, TAMIYA E, YAMAMOTO S, et al. Supraventricular tachyarrhythmias that responded dramatically to bisoprolol transdermal patches in two patients undergoing hemodialysis [J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2019, 24(6): e12660.
- [51] 徐佳悦,沈琳,郑岚. 吴茱萸穴位敷贴治疗缓慢型心律失常的观察研究[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(5): 101-104.
- [52] 孙静,王晓娜,张志军. 丹附温阳化痰复律方口服联合中药穴位贴敷治疗阳虚血瘀型缓慢性心律失常 40 例[J]. 中医研究, 2020, 33(3): 24-26.
- [53] 陈栋材,张阳德,潘一峰. 丹参素纳米柔性脂质体抗心肌缺血及缺血后再灌注损伤的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(9): 21-25.
- [54] 刘星言. 川芎嗪醇质体控释贴片的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [55] 晏菲,马云淑,张惠玲,等. 磷酸川芎嗪贴剂对大鼠心肌缺血的影响[J]. 华西药理学杂志, 2015, 30(4): 419-421.

(下转第 896 页)