

地舒单抗注射液对比唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松症的系统评价及成本-效果分析[△]

张婧璇^{1*}, 王红梅², 孔令希², 梁贞川^{2#} (1. 重庆大学附属肿瘤医院药学部, 重庆 400030; 2. 重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆 400016)

中图分类号 R956

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)04-0480-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.020



摘要 目的:系统评价地舒单抗注射液对比唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松症的有效性及安全性,并基于成本-效果分析探讨两者的经济性。方法:检索中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库和维普数据库等中文数据库,以及 PubMed、Embase 和 the Cochrane Library 等英文数据库,搜索地舒单抗注射液对比唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松症的随机对照试验(研究组患者使用地舒单抗注射液;对照组患者使用唑来膦酸注射液),检索时间为各数据库创建至 2022 年 5 月。经过文献筛选与资料,对两种方案的疗效进行 Meta 分析。并从医疗保健系统的角度,采用成本-效果分析法比较两者的经济性。结果:经过筛选最终纳入 3 项研究,共 1 163 例患者。Meta 分析结果显示,与唑来膦酸注射液比较,地舒单抗注射液能显著提高绝经后骨质疏松症患者腰椎、髋骨的骨密度变化百分比(腰椎:MD=1.07,95%CI=0.23~1.91,P=0.01;髋骨:MD=0.89,95%CI=0.13~1.65,P=0.02),差异均有统计学意义;但并未显著降低骨折风险(OR=0.52,95%CI=0.23~1.17,P=0.11),差异无统计学意义。安全性方面,两种方案的药品不良反应发生率总体均较低,均未发生严重的药品不良反应。成本-效果分析结果显示,地舒单抗注射液的成本-效果比低于唑来膦酸注射液(492.03 vs. 834.34)。结论:治疗绝经后骨质疏松症,地舒单抗注射液在提高骨密度方面优于唑来膦酸注射液,两者降低骨折风险的效果相当;在经济性方面,地舒单抗注射液较唑来膦酸注射液更具有成本-效果优势。

关键词 地舒单抗;唑来膦酸;绝经后骨质疏松症;Meta 分析;经济学评价

Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis of Denosumab Injection and Zoledronic Acid Injection in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis[△]

ZHANG Jingxuan¹, WANG Hongmei², KONG Lingxi², LIANG Zhenchuan² (1. Dept. of Pharmacy, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of denosumab injection versus zoledronic acid injection in the treatment of postmenopausal osteoporosis, so as to explore the economics by cost-effectiveness method. **METHODS:** Chinese databases such as CNKI, CBM, Wanfang Data, and VIP and English databases such as PubMed, Embase and the Cochrane Library were retrieved to collect the randomized controlled trial of denosumab injection versus zoledronic acid injection in the treatment of postmenopausal osteoporosis (study group was treated with denosumab injection, control group was given zoledronic acid injection). The retrieval time was from the establishment of the database to May 2022. After literature screening and data analysis, efficacy of the two regimens was analyzed by Meta-analysis. Cost-effectiveness analysis was used to compare the economics of the two regimens from the perspective of health care system. **RESULTS:** Totally 3 studies were enrolled, including 1 163 patients. Meta-analysis showed that compared with zoledronic acid injection, denosumab injection could significantly improve the percentage change of bone mineral density of lumbar spine and hip bone in postmenopausal osteoporosis (lumbar spine: MD=1.07, 95%CI=0.23-1.91, P=0.01; hip: MD=0.89, 95%CI=0.13-1.65, P=0.02), with statistically significant difference; yet did not significantly reduce the risk of fracture (OR=0.52, 95%CI=0.23-1.17, P=0.11), and the difference was not statistically significant. In terms of safety, the incidence of adverse drug reactions in both regimens was low, and no particularly severe adverse drug reactions occurred. Cost-effectiveness analysis showed that the cost-effectiveness ratio of denosumab injection was lower than that of zoledronic acid injection (492.03 vs. 834.34). **CONCLUSIONS:** Denosumab is superior to zoledronic acid in increasing bone mineral density in the treatment of postmenopausal

△ 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(No. 2020MSXM120)

* 主管药师。研究方向:临床合理用药,药物经济学。E-mail:417976218@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学、医院药学。E-mail:304699970@qq.com

osteoporosis, yet there is no difference in reducing fracture risk. In terms of economics, desumumab injection has more cost-effectiveness advantages over zoledronic acid injection.

KEYWORDS Denosumab; Zoledronic acid; Postmenopausal osteoporosis; Meta-analysis; Economic evaluation

骨质疏松症是一种较为常见的骨骼系统疾病,绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis,PMOP)是最为常见的骨质疏松类型^[1]。据国家卫生健康委员会中国骨质疏松症流行病学调查结果显示,我国>50岁人群中,骨质疏松症患病率达19.2%,女性更高达32.1%,女性骨质疏松症患病率为男性的3倍^[2]。骨质疏松引起的骨折发生部位以椎体最为常见^[3];椎体骨折患病率在>50岁女性中约为15%,在>80岁女性中可高达36.6%^[4]。PMOP给家庭及社会带来极大的负担,是非常值得关注的社会公共问题^[5]。《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》^[1]推荐的抗骨质疏松症首选药物主要为骨吸收抑制剂,包括阿仑膦酸钠、唑来膦酸和地舒单抗等。唑来膦酸为常用的抗骨质疏松药物之一,在临床上使用普遍,疗效确切^[1]。地舒单抗属于新型抗骨质疏松的生物制剂,是一种免疫球蛋白G2单克隆抗体,在体内可通过结合人核因子κB受体激活配体使得骨吸收减少,骨密度提高^[6]。研究结果表明,地舒单抗对于PMOP有较好的疗效^[7]。就使用方法而言,唑来膦酸注射液与地舒单抗注射液均为注射给药,前者1年1次,后者6个月1次,均给患者带来了极大的用药便利,但目前尚未发现两者在治疗PMOP的疗效、安全性及经济性方面的综合性对比研究。因此,本研究根据文献检索结果,对上述2种药品的疗效及安全性进行评价,并在系统评价结果的基础上开展药物经济学评价,以期为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 Meta分析

1.1.1 纳入与排除标准:(1)研究类型为截至2022年5月,在国内外期刊上发表的随机对照试验(RCT)。(2)研究对象为女性且诊断为PMOP的患者。(3)研究组干预措施为地舒单抗注射液(60 mg,皮下注射,每6个月给药1次);对照组干预措施为唑来膦酸注射液(5 mg,静脉滴注,每12个月给药1次)。(4)结局指标:主要结局指标为腰椎骨密度变化百分比,次要结局指标为髋骨骨密度变化百分比、骨折风险发生率。(5)随访时间至少为12个月。(6)排除标准:①非随机对照研究;②无结局指标或数据不完整的研究;③使用了其他抗骨质疏松药物的研究;④非中文或英文文献;⑤研究时限不清的文献;⑥患者伴有严重肝肾功能不全、免疫功能低下或恶性肿瘤等可能影响结局指标的情况。

1.1.2 文献检索方法:网络检索常用的4个中文数据库,即中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库及维普数据库(VIP),同时检索PubMed、Embase和the Cochrane Library等常用的英文数据库,搜集地舒单抗注射液与唑来膦酸注射液治疗PMOP的RCT。检索时间为各数据库创建至2022年5月。中文检索词包括“地舒单抗”“唑来膦

酸”和“骨质疏松”等;英文检索词包括“denosumab”“zoledronic acid”和“postmenopausal osteoporosis”等。

1.1.3 文献筛选及信息提取:文献筛选由2名研究员分别独立进行,首先,根据题目和摘要对文献进行初筛,去除重复文献及不相关研究;其次,通过全文阅读进行复筛,筛选出符合条件的所有文献。若遇意见分歧,与第3名研究者共同协商解决。对于最终纳入的文献,提取出其基本信息,包括第一作者、文献发表年份、研究涉及病例数、患者年龄、干预措施、随访时间、结局指标及不良反应发生情况。

1.1.4 文献质量评价方法:采用改良Jadad量表对纳入的文献进行质量评分,评价项目包括是否随机、是否随机化隐藏、是否采用盲法、有无撤出和退出4项,总分1~7分,其中1~3分为低质量文献,4~7分为高质量文献。

1.2 成本-效果分析

1.2.1 研究角度:本研究选择从医疗保健系统角度进行成本-效果分析,计算医疗干预产生的卫生资源的消耗即成本,以及由此给患者带来的效益^[8]。

1.2.2 成本数据:成本包括直接成本和间接成本,本研究系从医疗保健系统角度进行,故只考虑直接医疗成本。纳入研究所涉及的药品不良反应均较轻微,无需进行特殊处理可自行缓解,同时不影响研究进展及治疗效果,故直接医疗成本方面未考虑不良反应的处理成本。假设患者确诊为PMOP开始接受治疗,并于1年内进行1次双能X线吸收法(DXA)检测、1次骨代谢5项检测以及1次血生化检查。在成本核算时,应纳入药物成本和上述检查项目成本。本研究涉及的药品价格来源于药智网(<https://www.yaozh.com/>)公布的2021年全国各省市药品中标价格(获取时间为2022年5月10日),根据该网站公布的所有厂家的药品价格取平均值,获得地舒单抗注射液(60 mg)和唑来膦酸注射液(5 mg)的成本数据,见表1。检查费用来自某大型三级甲等医院。由表1数据可计算出研究组方案、对照组方案的成本分别为2 002.56、2 511.37元。

表1 成本数据

Tab 1 Cost data

成本参数	价格
地舒单抗注射液(60 mg)/(元/支)	623.53
唑来膦酸注射液(5 mg)/(元/瓶)	1 756.47
皮下注射/(元/次)	3.40
静脉注射/(元/次)	6.20
DXA检测/(元/次)	210.00
骨代谢5项检测/(元/次)	316.50
血生化检查/(元/次)	222.20

1.2.3 成本-效果分析:本研究的主要效果指标为腰椎骨密度变化百分比,在成本-效果分析时,使用该效果指标来计算成本-效果比(CER),该值表示每获得1个单位骨密度增高效果所需花费的成本。本研究涉及时间跨度为12个月。

1.3 统计学方法

Meta 分析使用统计学软件 RevMan 5.3 进行,计量资料以均数差(MD)表示,计数资料以比值比(OR)表示,检验水平 $\alpha=0.05$ 。异质性检验采用 χ^2 检验,若 $I^2<50\%$,表明组间无异质性,采用固定效应模型进行分析;反之,应采用随机效应模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究的基本信息

文献筛选流程见图 1。其中,中文数据库文献检索初筛后仅获取相关文献 1 篇,但该研究结局指标未提供具体数据,故不符合标准,未纳入。目前中文文献检索结果较少的原因可能是地舒单抗注射液在我国获批上市的时间较短,相关研究及报道尚较缺乏。检索英文数据库并初筛后共获得相关文献 45 篇,排除非随机对照研究、患者条件不符、干预措施不符、结局指标不符等相关因素的研究后,剩余 7 篇;全文阅读后,排除 1 篇结局指标数据不详、3 篇涉及样本重复发表的文章,最

终纳入英文文献 3 篇^[9-11]。3 项研究共纳入 PMOP 患者 1 163 例(研究组 590 例,对照组 573 例),纳入研究的基本信息见表 2。

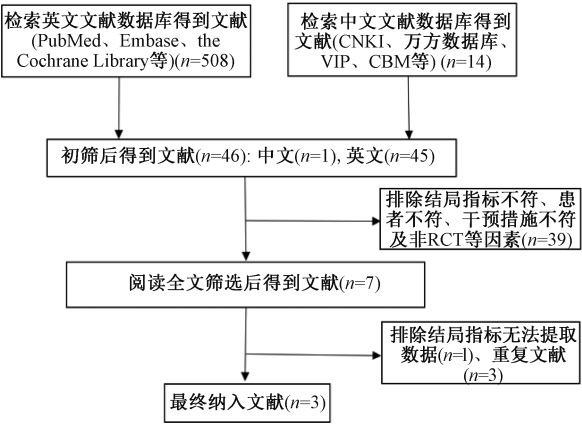


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

表 2 纳入研究的基本信息

Tab 2 Basic information of included literature

文献	病例数		年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)		干预措施		随访时间/月	结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
Anastasakis 等(2015 年) ^[9]	34	30	63.2 $\pm$ 1.7	63.3 $\pm$ 2.0	地舒单抗注射液 1 次 60 mg,6 个月给药 1 次	唑来膦酸注射液 1 次 5 mg,12 个月给药 1 次	12	①
Miller 等(2016 年) ^[10]	321	322	68.5 $\pm$ 7.1	69.5 $\pm$ 7.7	地舒单抗注射液 1 次 60 mg,6 个月给药 1 次	唑来膦酸注射液 1 次 5 mg,12 个月给药 1 次	12	①②③
Kang 等(2022 年) ^[11]	235	221	71.5 $\pm$ 8.9	73.9 $\pm$ 8.4	地舒单抗注射液 1 次 60 mg,6 个月给药 1 次	唑来膦酸注射液 1 次 5 mg,12 个月给药 1 次	12	①②③

注:①腰椎骨密度变化百分比;②骨折风险;③髌骨骨密度变化百分比

Note:①percentage change of lumbar vertebral bone mineral density; ②risk of fracture; ③percentage change of hip bone mineral density

2.2 纳入文献的质量评价结果

纳入的 3 篇文献均为 RCT 研究,且对是否随机化隐藏的描述均较为清楚;有 2 篇文献在是否采用盲法以及是否有病例撤出或退出方面进行了描述,另 1 篇文献未提及上述 2 个方面;2 篇文献的改良 Jadad 量表评分为 4 分(高质量),1 篇为 2 分(低质量),见表 3。

表 3 纳入文献的质量评价结果

Tab 3 Results of quality evaluation of included literature

文献	随机方法	随机化隐藏	盲法	失访/退出	改良 Jadad 量表评分/分
Anastasakis 等(2015 年) ^[9]	随机	隐蔽	未提及	未提及	2
Miller 等(2016 年) ^[10]	随机	隐蔽	双盲	提及	4
Kang 等(2022 年) ^[11]	随机	隐蔽	双盲	提及	4

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 腰椎骨密度变化百分比:3 项研究^[9-11]的结局指标均有腰椎骨密度变化百分比,总样本量为 1 163 例(研究组 590 例,对照组 573 例)。经异质性检验, $I^2=93\%$, $P<0.000 01$,提示研究之间存在异质性,故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,与对照组相比,研究组患者腰椎骨密度变化百分比更高,差异有统计学意义($MD=1.07$,95% $CI=0.23\sim 1.91$, $P=0.01$),见图 2。

2.3.2 髌骨骨密度变化百分比:2 项研究^[10-11]的结局指标中包含髌骨骨密度变化百分比,总样本量为 1 099 例(研究组 556 例,对照组 543 例)。经异质性检验, $I^2=94\%$, $P<0.000 1$,

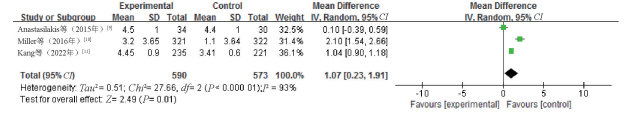


图 2 两组患者腰椎骨密度变化百分比比较的 Meta 分析

Fig 2 Meta-analysis of comparison of percentage change of lumbar vertebral bone mineral density between two groups

提示研究之间存在异质性,故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,与对照组相比,研究组患者髌骨骨密度变化百分比更高,差异有统计学意义($MD=0.89$,95% $CI=0.13\sim 1.65$, $P=0.02$),见图 3。

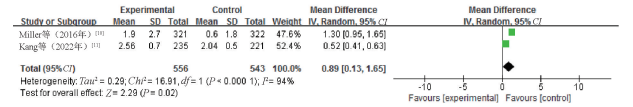


图 3 两组患者髌骨骨密度变化百分比比较的 Meta 分析

Fig 3 Meta-analysis of comparison of percentage change of hip bone mineral density between two groups

2.3.3 骨折风险发生率比较:2 项研究^[10-11]的结局指标中包含骨折风险,总样本量为 1 099 例(研究组 556 例,对照组 543 例)。经异质性检验, $I^2=0\%$, $P=0.51$,提示研究之间不存在异质性,故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,两组患者骨折风险发生率的差异无统计学意义($OR=0.52$,95% $CI=0.23\sim 1.17$, $P=0.11$),见图 4。

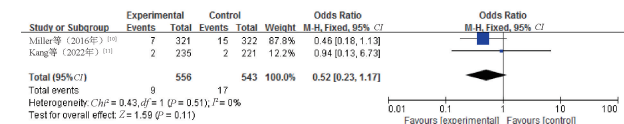


图4 两组患者骨折风险发生率比较的Meta分析
Fig 4 Meta-analysis of comparison of fracture risk between two groups

2.4 不良反应报告情况

3项研究^[10-12]均详细描述了药品不良反应发生情况,其中研究组共发生不良反应25例,对照组为24例,不良反应涉及骨痛、湿疹、恶心、感染风险、心脏相关性疾病风险、注射部位红斑斑何流感样症状等方面,两组患者均未发生特别严重的不良反应。总体而言,地舒单抗注射液和唑来膦酸注射液的不利反应发生率均较低,影响较轻,未对研究产生影响。

2.5 发表偏倚

针对骨折风险发生率绘制倒漏斗图,结果显示,所有散点均在95%CI内,但左右两侧分布不对称,表明可能存在发表偏倚,见图5。

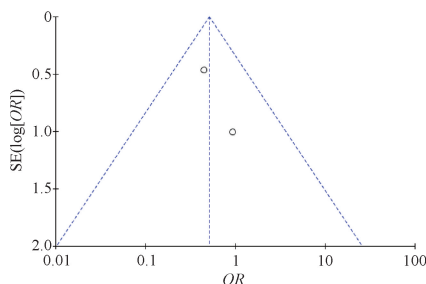


图5 骨折风险发生率的漏斗图

Fig 5 Funnel plot of fracture risk of included literature

2.6 成本-效果分析结果

本研究的主要效果指标为腰椎骨密度变化百分比,对该效果指标进行成本-效果分析,效果数据来源于上述Meta分析结果。研究组、对照组的效应即腰椎骨密度变化百分比分别为4.07%、3.01%,计算两组方案的CER,结果见表4。由表4可见,对照组方案的CER为834.34,即获得单位效果的成本为834.34元;研究组方案的CER为492.03,即获得单位效果的成本为492.03元,表明研究组方案获得单位效果的成本低于对照组,地舒单抗注射液较唑来膦酸注射液更具有经济性。

表4 两组治疗方案的成本-效果分析结果

Tab 4 Results of cost-effectiveness analysis between two regimens

组别	成本/元	效果/%	CER
研究组	2 002.56	4.07	492.03
对照组	2 511.37	3.01	834.34

3 讨论

PMOP为原发性骨质疏松症的常见类型,是一种全身代谢性骨病,其发病原因为雌激素分泌不足所致骨形成和骨吸收失衡,从而影响骨代谢,骨密度降低和骨脆性增加,易引发多种并

发症,并给患者及社会造成极大的经济负担^[12-13]。研究结果表明,绝经后女性通常在发生椎体、腕部、髌部等部位骨折后才意识到自身罹患骨质疏松症,而该类人群在1年内再次发生骨折的风险为正常人的5倍^[14]。国外相关指南推荐地舒单抗为治疗PMOP的一线用药^[15];该药也于2019年在我国获批上市,用于PMOP。作为第3代双膦酸盐类药物,唑来膦酸目前在临床上被广泛用于骨质疏松症的治疗^[16]。本研究针对上述2药治疗PMOP的疗效、安全性及经济性进行了综合评价。

本研究采用Meta分析的方法对地舒单抗注射液对比唑来膦酸注射液治疗PMOP的疗效和安全性进行了评价,共纳入3项研究,均来自国外报道,涉及PMOP患者1 163例。疗效的系统评价结果显示,对比唑来膦酸注射液,地舒单抗注射液能够显著提高PMOP患者的腰椎、髌骨骨密度,差异有统计学意义($P < 0.05$);但在降低骨折风险方面,两者的差异无统计学意义($P > 0.05$),与陈月等^[17]的研究结果一致。安全性方面,地舒单抗注射液与唑来膦酸注射液在骨质疏松的治疗过程中均出现了少数药品不良反应,但症状表现均较轻微,不影响疗效及研究进程,表明两者在治疗骨质疏松症中的安全性均较好。

本研究选取Meta分析的主要效果指标即腰椎骨密度变化百分比进行了成本-效果分析,结果显示,唑来膦酸注射液方案的CER为834.34,而地舒单抗注射液为492.03,表明地舒单抗注射液较唑来膦酸注射液更具成本-效果优势,具有经济性。

但本研究尚存在一定的局限性:(1)疗效评价部分,纳入的RCT数量较少,同时缺乏国内的文献,部分研究纳入的病例数不充分,文献质量欠佳,因此,研究结果可能存在一定偏倚;(2)成本-效果分析部分,仅选取主要结局指标进行研究,未对其他次要结局指标进行分析,且研究时限仅考虑1年,未进行长期研究的数据分析。

综上所述,在治疗PMOP的疗效与安全性方面,与唑来膦酸注射液比较,地舒单抗注射液能显著提高患者的腰椎、髌骨骨密度,但不能显著降低骨折发生风险;在经济性方面,地舒单抗注射液较唑来膦酸注射液更具成本-效果优势。本研究的结论仍需更多大样本、高质量的RCT加以验证,以期临床探索出更有效、安全、经济的用药方案。

参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443.
- [2] 国家卫生健康委员会官网. 国家卫生健康委发布首个中国骨质疏松症流行病学调查结果[J]. 人口文摘, 2018(11): 55-56.
- [3] SIRIS E S, ADLER R, BILEZIKIAN J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the national bone health alliance working group[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(5): 1439-1443.
- [4] XU L, CUMMINGS S R, QIN M W, et al. Vertebral fractures in Beijing, China: the Beijing osteoporosis project[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(10): 2019-2025.
- [5] 中华中医药学会. 绝经后骨质疏松症(骨痿)中医诊疗指南

- (2019 年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(2): 1-13.
- [6] 陈文文, 姜娟, 尹玲, 等. 核因子 κ B 受体活化体配体抑制剂地舒单抗在绝经后女性骨质疏松症治疗中的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(12): 1267-1270.
 - [7] MCCLUNG M R, LEWIECKI E M, COHEN S B, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density[J]. N Engl J Med, 2006, 354(8): 821-831.
 - [8] 《中国药物经济学评价指南》课题组. 中国药物经济学评价指南(2011 版)[J]. 中国药物经济学, 2011(3): 6-9, 11-48.
 - [9] ANASTASILAKIS A D, POLYZOS S A, GKIOMISI A, et al. Denosumab versus zoledronic acid in patients previously treated with zoledronic acid[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(10): 2521-2527.
 - [10] MILLER P D, PANNACCIULLI N, BROWN J P, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(8): 3163-3170.
 - [11] KANG T, PARK S Y, LEE S H, et al. Comparison of denosumab and zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis: bone mineral density (BMD) and trabecular bone score (TBS)[J]. J Korean Med Sci, 2022, 37(13): e68.
 - [12] 戴加乐, 孙惠萍, 胡洁云, 等. 金天格胶囊联合唑来膦酸注射液治疗绝经后糖尿病骨质疏松临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4): 916-919.
 - [13] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 281-309.
 - [14] VAN GEEL T A C M, VAN HELDEN S, GEUSENS P P, et al. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(1): 99-102.
 - [15] CAMACHO P M, PETAK S M, BINKLEY N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update [J]. Endocr Pract, 2020, 26(Suppl 1): 1-46.
 - [16] KUŹNIK A, PAŹDZIERNIOK-HOLEWA A, JEWULA P, et al. Bisphosphonates-much more than only drugs for bone diseases[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 866: 172773.
 - [17] 陈月, 王鹏, 李理总, 等. 地舒单抗治疗绝经后妇女骨质疏松的快速卫生技术评估[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(2): 155-158.

(收稿日期:2022-09-01 修回日期:2022-11-28)

(上接第 479 页)

- [68] 郭士金. 麝香保心丸辅助治疗冠心病心绞痛的临床效果分析[J]. 中医临床研究, 2015, 7(9): 104-106.
- [69] 李世民. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 婚育与健康·实用诊疗, 2014(11): 59, 60.
- [70] 龙邦宏, 杨春城. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 中外健康文摘, 2012(50): 181-182.
- [71] 张芳, 袁爱华. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(34): 13-14.
- [72] 周才德. 麝香保心丸临床疗效观察[J]. 中国保健营养(上旬刊), 2014, 24(3): 1718-1719.
- [73] 申文字, 李玉东, 杨守忠, 等. 麝香保心丸对冠心病心绞痛病人血脂及血清炎症指标的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(17): 2646-2648.
- [74] 李刚, 钟雷, 宣骏梅, 等. 麝香保心丸防治老年冠心病心绞痛患者效果分析[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(6): 125-128.
- [75] 赵辉. 麝香保心丸辅助治疗冠心病心绞痛的治疗效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(95): 180, 187.
- [76] 李海滨. 麝香保心丸在冠心病心绞痛治疗中的应用价值[J]. 中国初级卫生保健, 2018, 32(5): 74-75.
- [77] 胡小武, 曾庆宏, 李凯, 等. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛的临床疗效及其对心肌酶谱的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(16): 12-14, 18.
- [78] 王学杰. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 航空航天医学杂志, 2019, 30(6): 712-714.
- [79] 王建党, 张林林. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 光明中医, 2022, 37(2): 238-240.
- [80] 刘丽. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛的疗效及对炎症因子水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(10): 18-19, 22.
- [81] 任江华. 血栓心脉宁胶囊对冠心病患者炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 319-321.
- [82] 单丽妮, 冷丽云. 血栓心脉宁片对冠心病心绞痛患者血管内皮功能及血液流变学的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(23): 2560-2563.
- [83] 周运福. 血栓心脉宁治疗心绞痛疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(13): 134-135.
- [84] 张德银. 血栓心脉宁联合西药治疗冠心病的效果分析[J]. 大家健康(下旬版), 2016, 10(8): 148.
- [85] 段靖钰. 血栓心脉宁治疗冠心病心绞痛 72 例临床研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(77): 27.
- [86] 那开宪, 余平, 张桂云, 等. 血栓心脉宁治疗冠心病心绞痛 72 例临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(3): 196-198.
- [87] 马振国. 血栓心脉宁治疗心绞痛的临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(18): 64-65.
- [88] 钟小理, 王延红, 罗菊珍, 等. 血栓心脉宁治疗心绞痛 50 例疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2010, 16(14): 1734-1735.
- [89] 刘健. 养心氏片治疗冠心病心绞痛气虚血瘀证疗效观察[J]. 中医临床杂志, 2008, 20(3): 257-258.
- [90] 邵桂丽, 姜爱卿, 郑方胜. 养心氏片治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(6): 643-644.
- [91] 刘健. 养心氏片治疗冠心病稳定性心绞痛的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2015, 3(11): 91-92, 94.
- [92] 李坚. 养心氏治疗冠心病心绞痛伴焦虑症的疗效观察[J]. 世界中医药, 2016, 11(10): 1974-1977.
- [93] 邵中兴. 养心氏治疗冠心病心绞痛伴抑郁症的疗效观察[J]. 世界中医药, 2016, 11(11): 2329-2332.
- [94] 赵晓敏. 养心氏片联合单硝酸异山梨酯缓释片治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(2): 211-213.
- [95] 常芳. 养心氏片联合常规西药治疗冠心病心绞痛的临床观察[J]. 养生保健指南, 2021(4): 7-8.

(收稿日期:2022-07-22 修回日期:2022-11-01)