

稳心汤治疗不稳定性心绞痛的随机对照研究

李军, 张振鹏, 熊兴江, 高嘉良, 王阶*

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

[摘要] **目的:**观察稳心汤治疗不稳定性心绞痛的临床疗效。**方法:**本研究共纳入经冠脉造影确诊的冠心病不稳定性心绞痛病例228例,所有病例冠状动脉狭窄50%~70%,未行介入治疗,中医辨证为阳气亏虚,痰瘀阻络型,随机分为治疗组($n=118$ 例)和对照组($n=110$ 例)。治疗组给予稳心汤+西药常规治疗,对照组给予西药常规治疗。疗程60d,比较两组治疗前后心绞痛疗效、硝酸甘油消耗量、高敏C-反应蛋白(hs-CRP)、低密度脂蛋白-C(LDL-C)的变化;比较两组60d不良心脑血管事件(MACCE)的发生率。**结果:**两组基线临床资料无统计学意义。治疗60d后治疗组,对照组总有效率分别为86.4%,72.7% ($P<0.01$);两组治疗后硝酸甘油的消耗量明显降低($P<0.05$),治疗组优于对照组;治疗组治疗后hs-CRP,LDL-C均较治疗前明显降低,与对照组相比均有显著性差异($P<0.01$)。随访平均时间(54.5 ± 8.5)d,治疗组和对照组MACCE发生率分别为12.7%,24.5% ($P<0.05$),其中非致死性心肌梗死分别为1.7%,10.0%,差异有统计学意义($P<0.01$),而血运重建、脑卒中、心性死亡无显著性差异。**结论:**稳心汤治疗不稳定性心绞痛在改善心绞痛症状,降低hs-CRP,LDL-C有较好疗效,可降低UA患者的MACCE发生率,尤其可减少非致死性心肌梗死的发生。

[关键词] 稳心汤; 冠心病不稳定性心绞痛; 高敏C反应蛋白; 低密度脂蛋白-C

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)04-0154-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016040154

Randomized Controlled Trial of Wenxin Decoction for Unstable Angina

LI Jun, ZHANG Zhen-peng, XIONG Xing-jiang, GAO Jia-liang, WANG Jie*

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective:** To observe clinical efficacy of Wenxin decoction for unstable angina (UA). **Method:** A total of 228 patients with unstable angina and diagnosed as coronary heart disease via coronary angiography were enrolled in this study. Coronary artery stenosis occurred in 50%-70% of all the subjects, without any interventional therapy. In respect of traditional Chinese medicine syndrome, this disease was of phlegm and blood stasis stagnation with Yang Qi deficiency. The subjects were randomly divided into treatment group ($n=118$) and control group ($n=110$). Patients in treatment group were treated with Wenxin decoction + routine western medicine, while the patients in control group were treated with routine western medicine only. After 60 days of therapy, improvement of angina, consumption of nitroglycerin, changes of high sensitivity C reactive protein (hs-CRP) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) before and after treatment were compared between two groups. The incidence of major adverse cardiovascular events (MACCE) within 60 days in two groups were compared. **Result:** There was no statistically significant difference in baseline clinical information between two groups. Total effective rate was 86.4% and 72.7% in treatment group and control group respectively after 60 days of treatment ($P<0.01$). After treatment, consumption of nitroglycerin was significantly reduced in treatment group, with significant difference as compared with control group ($P<0.05$). Levels of hs-CRP and LDL-C were also significantly reduced in treatment group, with significant difference as compared with control group ($P<$

[收稿日期] 20160112(002)

[基金项目] 国家中医药管理局行业专项(201207001)

[第一作者] 李军,博士,主任医师,从事中西医结合心血管疾病预防和研究,Tel:010-88001094,E-mail:doctorli1031@163.com

[通讯作者] *王阶,博士,主任医师,从事中西医结合心血管疾病预防和研究,E-mail:13051458913@163.com

0.01)。During the follow-up (54.5 ± 8.5 days on average), incidence of MACCE was 12.7% and 24.5% respectively in treatment group and control group ($P < 0.05$), and the non-lethal myocardial infarction rate was 1.7% and 10.0% respectively with statistically significant difference between two groups ($P < 0.01$)。There was no significant difference in incidence of revascularization, stroke and cardiac between two groups. **Conclusion:** Wenxin decoction has better effect in improving the angina symptoms and decreasing hs-CRP, LDL-C in the treatment of unstable angina. It could reduce the incidence of MACCE, especially the incidence of non-lethal myocardial infarction in patients with unstable angina.

[Key words] Wenxin decoction; unstable angina; high sensitivity C reactive protein; low density lipoprotein cholesterol

冠状动脉粥样硬化性心脏病^[1]简称冠心病,是由于冠状动脉粥样硬化使官腔狭窄或阻塞导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病。不稳定性心绞痛(UA)是冠心病的常见类型,是介于稳定性心绞痛(SA)和急性心肌梗死(AMI)之间的临床状态。其发病机制是在动脉粥样硬化的基础上,发生斑块破裂,冠状动脉内膜下出血,同时伴有血小板和纤维蛋白凝集,血栓形成,冠状动脉痉挛以及远端小血管栓塞,从而引起急性或亚急性心肌供血供氧减少。研究表明,炎性反应,血小板聚集及血栓形成,冠脉痉挛等在 UA 发生、进展过程中发挥着重要作用^[2-5]。因此,抗血小板聚集,抗凝,抗炎性反应,扩张冠状动脉等是目前治疗该病的重要环节。冠状动脉狭窄程度 50% ~ 70% 的病变称为临界病变。研究发现,临界病变的粥样硬化斑块大多为不稳定斑块,治疗主要策略是药物^[3]。然而,常规西药治疗临界病变患者的不良心血管事件的发生率仍较高。研究显示,常规西药治疗临界病变患者的 1 年不良心血管事件(心肌梗死、心衰、卒中)发生率为 36%^[6]。不稳定性心绞痛其属于中医学胸痹、心痛、真心痛等疾病。其病机以阳虚寒凝,痰瘀阻络,气逆不降为主^[7-12],故治疗以温阳益气,活血化瘀,化浊降逆为基本治法。稳心汤为中国中医科学院广安门医院心血管科经验方,具有温阳散寒,活血化浊之功效。前期应用稳心汤治疗不稳定性心绞痛^[13-15]具有改善心绞痛症状,抗炎,降脂,抗凝等作用。本研究旨在应用稳心汤治疗冠心病临界病变的近期疗效及对预后的影响,以期为该疾病的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 3 月—2015 年 3 月在中国中医科学院广安门医院心血管科住院治疗的冠心病不稳定性心绞痛,中医辨证为阳气亏虚,痰瘀阻络型患者共 228 例。根据计算机产生的随机数字号随机分为治疗组($n = 118$)和对照组($n = 110$)。治疗组男

61 例,女 57 例,平均年龄(60.1 ± 10.5)岁,病程 3 ~ 15 年,平均(9.5 ± 4.5)年;对照组男 55 例,女 55 例,平均年龄(60.5 ± 9.5)岁,病程 4 ~ 17 年,平均(11.5 ± 5.0)年。治疗组合并高血压病,2 型糖尿病,吸烟,高脂血症等危险因素分别为 71 例(60.2%),28 例(23.7%),58 例(49.1%),49 例(41.5%);对照组分别为 74 例(67.3%),21 例(19.1%),50 例(45.5%),48 例(43.6%)。两组患者在性别、年龄、病程及危险因素等一般资料比较无统计学差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照冠心病不稳定性心绞痛诊断《ACCF/AHA 2012 年不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高性心肌梗死指南》^[16],中华医学会心血管病分会 2007 年《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高性心肌梗死诊断和治疗指南》^[17]。中医诊断标准参照 2002 年原国家药品监督管理局制定的《中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则》^[18]。

1.3 纳入标准 所有入选病例签署知情同意书,自愿参加研究。纳入标准:所有患者均经冠状动脉造影确诊为冠心病,且冠状动脉狭窄 50% ~ 70%,未行介入治疗,临床表现为不稳定性心绞痛,年龄 30 ~ 75 岁;中医辨证为阳气亏虚,痰瘀阻络型患者。

1.4 排除标准 经检查证实为冠心病急性心肌梗死以及其他心脏疾病,重度心肺功能不全,严重心律失常以及肝肾,造血系统等严重原发性疾病患者,孕妇,以及对药物不能耐受者,均不列为研究对象。

1.5 治疗方法 对照组给予西药治疗,包括阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,国药准字 H20050059) 100 mg, *qd*;阿托伐他汀钙(辉瑞制药有限公司,国药准字 J20030047) 20 g,每晚 1 次;硫酸氢氯吡格雷[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字 H20056410] 75 mg, *qd*;酒石酸美托洛尔(阿斯利康制药有限公司,国药准字 H32025391) 12.5 ~ 25

mg, bid; 单硝酸异山梨酯片(鲁南贝特制药有限公司, 国药准字 H19991039) 20 mg, bid; 曲美他嗪片(施维雅天津制药有限公司, 国药准字 H20055465) 20 mg, tid。治疗组在上述治疗基础上给予稳心汤, 组成: 姜黄 9 g, 瓜蒌 12 g, 大黄 8 g^{后下}, 肉桂 3 g, 细辛 3 g, 赤芍 12 g, 川芎 10 g, 莪术 9 g, 全蝎 9 g, 党参 15 g, 麦冬 12 g, 山楂 15 g, 炙甘草 6 g。每剂水煎 400 mL, 分 2 次服。高血压病、糖尿病患者分别给予降压、降糖治疗。治疗期间患者心绞痛发作时舌下含服硝酸甘油。疗程 60 d。

1.6 研究终点及定义 主要终点为 60 d 不良心脑血管事件(MACCE)。MACCE 定义为非致死性心肌梗死(MI), 血运重建, 脑卒中, 心性死亡。次要终点包括心绞痛发作诱因, 次数, 持续时间及伴随症状, 硝酸甘油消耗量, 血脂, 高敏 C-反应蛋白(hs-CRP), 低密度脂蛋白-C(LDL-C), 血常规, 尿常规, 肝、肾功能检查。

1.7 随访 所有患者出院后随访 60 d, 随访方式通过门诊随访和电话随访, 时间点 15, 30, 45, 60 d。记录主要终点和次要终点指标。

1.8 疗效评价标准 心绞痛症状疗效参照《冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准》^[19] 制定。显效: 心电图恢复正常, 同等劳累程度不引起心绞痛或心绞痛发作次数减少 80% 以上; 有效: 心电图好转, 心绞痛发作次数减少 50% ~ 80%; 无效: 心电图无改变, 心绞痛发作次数减少不到 50%, 或心绞痛发作次数增加, 或并发心肌梗死, 心律失常, 急性心衰等。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 11.0 软件进行统计处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 自身前后对照采用配对 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 临床疗效用 Ridit 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不稳定性心绞痛患者疗效比较 治疗 60 d, 治疗组、对照组总有效率分别为 86.4%, 72.7%。两组疗效经 Ridit 分析, 差异有显著性 ($P < 0.05$), 治疗组心绞痛临床疗效明显优于西药对照组。见表 1。

2.2 两组患者硝酸甘油消耗量比较 硝酸甘油消耗量治疗组治疗后较治疗前显著降低 ($P < 0.01$); 对照组治疗后较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。治疗组硝酸甘油消耗量治疗后低于对照组 ($P < 0.05$), 说明治疗组疗效优于对照组。见表 2。

表 1 两组患者不稳定性心绞痛患者疗效比较 例(%)

Table 1 Comparison of curative efficiency between two groups patients with unstable angina cases (%)

组别	显效	有效	无效	总有效
治疗	59(50.0)	43(36.4)	16(13.6)	102(86.4) ¹⁾
对照	33(30.0)	47(42.7)	30(27.3)	80(72.7)

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者硝酸甘油消耗量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of nitroglycerin consumption between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	硝酸甘油消耗量/mg/周
治疗	118	治疗前	3.15 ± 2.6
		治疗后	1.25 ± 0.65 ^{2,3)}
对照	110	治疗前	3.3 ± 2.45
		治疗后	2.35 ± 1.05 ¹⁾

注: 与本组治疗前比较, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后 hs-CRP 和 LDL-C 比较 两组 hs-CRP, LDL-C 治疗后与治疗前比较明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 治疗组治疗后 hs-CRP, LDL-C 较对照组降低更显著 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 hs-CRP 和 LDL-c 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of hs-CRP and LDL-c levels in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	hs-CRP/mg·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹
治疗	118	治疗前	659.30 ± 100.25	4.25 ± 1.24
		治疗后	252.11 ± 95.37 ^{2,3)}	1.81 ± 0.85 ^{2,4)}
对照	110	治疗前	610.35 ± 94.84	4.51 ± 1.37
		治疗后	415.55 ± 91.50 ¹⁾	2.45 ± 0.92 ¹⁾

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组患者 MACCE 发生率比较 随访平均时间 (54.5 ± 8.5) d, 治疗组 MACCE 共 15 例 (12.7%); 对照组 MACCE 共 27 例 (24.5%)。治疗组 MACCE 发生率和对照组相比有显著差异 ($P < 0.05$), 治疗组 AMI 发生率与对照组相比有统计学差异 ($P < 0.01$), 而血运重建, 卒中, 死亡的发生率无显著性差异。见表 4。

2.5 安全性监测 用药 60 d 后, 两组血常规, 尿常规, 肝、肾功能与治疗前相比无显著差异。治疗组有 3 例服药后感觉轻微恶心, 3 例轻微头痛、头胀, 5 例服药后大便不成形, 无腹痛, 症状较轻, 均未停药物。对照组有 9 例服药后出现头痛、头胀, 其中 4 例患者

表 4 两组患者治疗后 MACCE 发生率比较 例(%)
Table 4 Comparison of incidence of MACCE between two groups after treatment cases(%)

组别	例数	急性心肌梗死	血运重建	卒中	死亡	合计
治疗	118	2(1.7)	8(6.8)	5 (4.2)	0(0)	15(12.7)
对照	110	11(10.0) ¹⁾	10(9.1)	5(4.5)	1(0.9)	27 (24.5) ²⁾

注:与对照组比较¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01。

将鲁南欣康减半服用或换用消心痛 10 mg, tid, 症状消失。

3 讨论

UA 是冠心病中最常见的类型。现代研究证实,UA 的病因和发病机制主要是由于某些因素如炎症反应,血管痉挛和斑块构成等病理变化,使冠状动脉粥样硬化斑块不稳定,容易发生斑块破裂,溃烂,甚至出血,进而诱发“凝血瀑布”,最终导致血栓形成,临床表现为 AMI。所以临床上 UA,AMI 统称为急性冠脉综合征(ACS)。和 SA 相比,UA 预后更差。如何防治 UA,降低不良心血管事件的发生率已成为临床需要解决的重大课题之一。

冠心病属中医学“胸痹心痛”范畴,UA 的临床表现与中医学“厥心痛”,“久心痛”的描述特点相似。阳微阴弦,本虚标实是冠心病的基本病机,但 UA 与 SA 存在不同的病机,故临床表现及预后也不相同。SA 的病机以气虚血瘀,或痰瘀互结为主,而 UA 以阳虚寒凝,痰瘀阻络,气逆不降为主,其中心肾阳虚为本,寒凝,血瘀,痰阻,气逆为标。故温阳活血,化痰降逆是 UA 的主要治法。

本研究结果显示,稳心汤可有效改善不稳定性心绞痛症状,减少硝酸甘油消耗量,而且在抗炎,降低 LDL-C 等方面也有较好的疗效。随访结果显示,稳心汤可很好的改善 UA 的近期预后,减少 UA 患者 AMI 的发生率。一些以温阳散寒,活血化瘀为主治疗 UA 的研究同样取得了很好的疗效。有研究以温阳活血方(由制附子 5 g,蒲黄 9 g,赤芍 15 g,白芍 15 g,当归 9 g,枳壳 6 g,桔梗 6 g,炙甘草 3 g 组成)联合常规西药,对 42 例证属阳虚血瘀证的不稳定心绞痛患者进行 4 周治疗,并随访 1 个月,结果显示,与西药对照组相比,温阳活血方在降低肌红蛋白,血栓素 B2,6-酮-前列腺素水平,改善患者临床症状等方面优于对照组^[20]。老年 UA 患者,病机多为虚实夹杂,其中心、肾阳亏最为关键^[21]。有学者自拟温阳益气活血汤(黄芪 30 g,炒白术 10 g,炙甘草 15 g,制附子 15 g,当归 10 g,丹参 30 g,檀香 6 g,三七粉 5

g^{冲服},焦山楂 10 g,人参 10 g,肉桂 6 g,川芎 10 g,红花 10 g,水煎至 200 mL,每日 1 剂,早晚分服)治疗 UA 患者 1 月,发现该方可明显改善症状,减少硝酸甘油消耗量^[21]。

稳心汤由姜黄、瓜蒌、肉桂、细辛等药组成。其中,肉桂温阳散寒,党参益气生津,麦冬养阴生津。上药合用,共奏温阳散寒,益气养心之功,为扶正治本之法。姜黄、大黄活血降逆,瓜蒌化痰降逆,细辛通阳化痰,散寒止痛,川芎、赤芍、莪术、全蝎、山楂行气活血,破血通经,上药合用,共奏理通阳活血,化痰降逆之功,为祛邪治标之法;炙甘草补益心气,调和诸药。全方攻补兼施,标本兼治,共奏温阳益气,活血化瘀,化痰降逆之功,方证对应,故能收到较好的疗效。现代药理研究表明^[22],姜黄、赤芍、川芎、莪术、瓜蒌均能增加心肌供血,抑制血小板聚集,姜黄、莪术还有降脂,抗炎,镇痛等作用;大黄、山楂能低血黏度,降脂,抗炎,增强心脏收缩力量,全蝎具有抗血小板聚集,促进纤溶,增加冠状动脉内皮 NO 释放,解除血管痉挛等作用。党参、肉桂均有增强心肌收缩力量,保护心肌缺血,增加心泵出力,抑制血小板聚集,抗血栓形成等作用;麦冬具有稳定心肌细胞膜的作用。稳心汤可能通过抗炎,降脂,抗凝,解痉等稳定冠状动脉粥样硬化斑块,通过扩张冠脉,增加心脏泵血量,改善血流动力学等,纠正心脏血液供需平衡失调,从而达到治疗不稳定性心绞痛的目的。

综上,本研究进一步证实温阳散寒,活血化瘀是治疗 UA 的主要治法;稳心汤治疗 UA 可降低 60 d 不良心血管事件发生率,提示中药在治疗 UA,改善临床症状及预后方面具有优势。有关稳心汤对 UA 患者的远期疗效及确切的作用机制值得进一步研究。

[参考文献]

[1] 陈灏珠,林国为,王吉耀. 实用内科学[M]. 14 版. 北京:人民卫生出版社,2013:1467.

[2] Mehta D, Curwin J, Gomes A. Sudden death in coronary artery disease, acute ischemia versus myocardial substrate[J]. Circulation, 1997, 96(9):3215-3223.

[3] Falk E, Shah P K, Fuster V. Coronary plaque disruption [J]. Circulation, 1995, 92(3):657-671.

[4] Braunwald E, Jones R H, Mark D B, et al. Diagnosing and managing unstable angina[J]. Circulation, 1994, 90(1):613-622.

[5] Théroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and Non-Q-wave myocardial infarction

- [J]. *Circulation*, 1998, 97(12):1195-1206.
- [6] 孙立刚, 杨庭树, 金琴花, 等. 不同剂量阿托伐他汀加中药治疗冠状动脉临界病变冠心病患者的前瞻性研究[J]. *中国医刊*, 2011, 46(3):40-42.
- [7] 汪晓芳, 史大卓, 涂秀华, 等. 温心汤治疗冠心病自发性心绞痛 82 例临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 1996, 16(4):201-203.
- [8] 衷敬柏, 史大卓. 病证结合治疗不稳定性心绞痛[J]. *中医杂志*, 1998, 39(7):432-434.
- [9] 王阶, 李军, 姚魁武, 等. 冠心病心绞痛证候要素和冠脉病变的 Logistic 回归分析[J]. *辽宁中医杂志*, 2007, 34(9):1209-1211.
- [10] 李军, 王阶. 冠心病心绞痛证候要素与应证组合的 5099 例文献病例分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2007, 13(12):926-927.
- [11] 王阶, 李军, 姚魁武, 等. 冠心病心绞痛证候要素与应证组合研究[J]. *中医杂志*, 2007, 48(10):920-922.
- [12] 王昀, 颜乾麟, 孔令越, 等. 颜德馨教授应用温阳法治疗心血管疾病经验介绍[J]. *新中医*, 2005, 37(12):17-18.
- [13] 宋祥和, 李军, 李长生. 稳心汤对不稳定型心绞痛患者高敏 C 反应蛋白及 D-二聚体的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2008, 6(6):635-637.
- [14] 李军, 程广清, 李长生. 稳心汤对不稳定型心绞痛患者血浆 Fib、IL-6、IL-8 的影响[J]. *山东中医杂志*, 2005, 24(11):11-13.
- [15] 李军, 李长生, 程广清, 等. 稳心汤治疗不稳定性心绞痛的临床研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2006, 13(3):17-19.
- [16] Anderson J L, Adams C D, Antman E M, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(23):e179-347.
- [17] 中华医学会心血管病学分会, 《中华心血管病杂志》编辑委员会. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(4):295-304.
- [18] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:68-73.
- [19] 陈可冀, 廖家桢, 肖镇祥. 心脑血管疾病研究 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 1988:311-313.
- [20] 陈丽娟, 颜新, 韩天雄, 等. 温阳活血方治疗急性冠状动脉综合征不稳定型心绞痛 42 例临床研究[J]. *中医杂志*, 2012, 53(3):207-211.
- [21] 郭亚萍. 温阳益气活血法治疗不稳定心绞痛临床观察[J]. *河北中医药学报*, 2009, 24(2):17-18.
- [22] 马子密, 傅延龄. 历代本草药性汇解 [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:516-561.

[责任编辑 张丰丰]