



中国实验方剂学杂志

Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae

ISSN 1005-9903, CN 11-3495/R

《中国实验方剂学杂志》网络首发论文

题目： 降压中成药联合西药治疗高血压病的 GRADE 临床研究证据评价及专家共识
作者： 崔梁瑜, 李玉坤, 井天月, 王郁, 任聪, 尹彤, 赵志伟, 王嘉恒, 孙晨格, 刘大胜, 邢志政, 韩学杰, 王丽颖
DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20240124
收稿日期: 2023-08-28
网络首发日期: 2023-12-08
引用格式: 崔梁瑜, 李玉坤, 井天月, 王郁, 任聪, 尹彤, 赵志伟, 王嘉恒, 孙晨格, 刘大胜, 邢志政, 韩学杰, 王丽颖. 降压中成药联合西药治疗高血压病的 GRADE 临床研究证据评价及专家共识[J/OL]. 中国实验方剂学杂志. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20240124>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

[收稿日期] 2023-08-28

[基金项目] 中国中医科学院创新工程项目（CI2021A00701-1）；国家自然科学基金委员会青年科学基金项目（81904325）

[第一作者] 崔梁瑜，在读博士，从事心血管疾病中医诊疗规律研究，E-mail:cuiliangyu001@126.com

[通信作者] *韩学杰，博士，研究员，从事中医心病的诊疗规律及标准化研究，E-mail:xuejieh@126.com；

*王丽颖，博士，研究员，从事中医心病诊疗的标准化研究，E-mail:coldmoon_ly@163.com

降压中成药联合西药治疗高血压病的 GRADE 临床研究证据评价及专家共识

崔梁瑜¹，李玉坤¹，井天月¹，王郁¹，任聪¹，尹彤¹，赵志伟¹，王嘉恒²，孙晨格²，刘大胜¹，邢志政³，
韩学杰^{1*}，王丽颖^{1*}

(1.中国中医科学院 中医临床基础医学研究所，北京 100700；

2.陕西中医药大学，陕西 咸阳 712000；3.空军军医大学，西安 710032)

[摘要] **目的：**评价降压中成药联合西药治疗高血压病相关研究及证据质量，进行证据综合及更新，形成专家共识，为临床决策提供证据。**方法：**检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Cochrane Library、Web of Science、美国临床试验注册库等数据库，检索降压中成药联合西药治疗高血压病的随机对照试验，收集时间为从建库至 2022 年 7 月 31 日。使用 Cochrane Handbook 6.3 中的偏倚风险评估工具评价文献质量，采用 R 软件对主要结局指标进行证据综合，使用循证实践指南研发工具（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation profiler, GRADEprofiler）3.6 进行证据质量评价，基于德尔菲法经过 2 轮投票，形成专家共识。**结果：**共纳入 64 篇文献，文献质量评价及偏倚风险结果显示，70.31%（45/64）的研究为有一定风险，29.69%（19/64）的研究为高风险。与常规西药治疗相比，中成药联用常规西药治疗可明显降低收缩压、舒张压，提高降压有效率，改善不良反应发生率，降低内皮素-1 含量及中医证候积分。Egger's 检验结果显示，松龄血脉康胶囊降低收缩压、舒张压；天麻钩藤颗粒降低收缩压、舒张压，提高降压有效率；心脉通胶囊降低收缩压，提高降压有效率，不存在明显发表偏倚，松龄血脉康胶囊提高降压有效率和心脉通胶囊降低舒张压，存在明显发表偏倚。GRADE 证据质量评价结果显示，证据多为 B、C 级证据。最终形成 4 条推荐强度为强推荐的推荐意见，14 条推荐强度为弱推荐的推荐意见。**结论：**与常规西药治疗高血压病对比，降压中成药联合常规西药在改善血压，提高用药安全性方面具有优势，但其疗效优势推荐强度多为弱推荐，仍需更多高质量循证证据。

[关键词] 中成药；高血压病；证据评价；GRADE 评价；共识

[中图分类号] R2-0；R22；R242；R285.5；R544.1 [文献标识码] A

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240124

GRADE Clinical Study Evidence Evaluation and Expert Consensus on Antihypertensive Chinese Patent Medicines Combined with Western Medicines for the Treatment of Hypertension

CUI Liangyu¹, LI Yukun¹, JING Tianyue¹, WANG Yu¹, REN Cong¹, YIN Tong¹, ZHAO Zhiwei¹, WANG Jiaheng²,
SUN Chengge², LIU Dasheng¹, XING Zhizheng³, HAN Xuejie^{1*}, WANG Liying^{1*}

(1.Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;2.Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine,Xiayang 712000,China;3.Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the quality of research and evidence related to antihypertensive Chinese patent medicines combined with western medicines for the treatment of hypertension, synthesise and update the evidence, form expert consensus and provide evidence for clinical decision-making. **Methods:** The databases of China National Knowledge Infrastructure(CNKI), WanFang Data Knowledge Service Platform (WanFang), Vip Chinese Science and Technology Journal Database (VIP), Chinese Biomedical Literature Service System(Sinomed), National Library of Medicine(PubMed), Cochrane Library, Web of Science, and US Clinical Trials Registry were searched for randomised controlled trials of antihypertensive Chinese medicine combined with western medicine for the treatment of hypertension from database construction to July 31, 2022. The quality of literatures was evaluated using the ROB2 in Cochrane Handbook 6.3. Evidence synthesis of main outcome indicators was performed using R software. Using Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation profiler(GRADEprofiler)

3.6 to evaluate the quality of evidence. Expert consensus was formed based on the Delphi method after two rounds of voting. **RESULTS:** 64 literatures were included, and the results of literature quality evaluation and risk of bias showed that 70.31%(45/64) of the studies were at some risk and 29.69%(19/64) were at high risk. Compared with conventional western medicines, the combination of Chinese patent medicines with western medicines can significantly reduce SBP and DBP, increase the effective rate of antihypertensive, reduce the incidence of adverse reactions, ET-1 and traditional Chinese medicine syndrome scores. Egger's test showed that Songling Xuemaikang Capsule reduced SBP and DBP, Tianma Gouteng Granule reduced SBP and DBP and increased the effective rate of antihypertensive, Xinmaitong Capsule reduced SBP and increased the effective rate of antihypertensive without significant publication bias; Songling Xuemaikang Capsule increased the effective rate of antihypertensive and Xinmaitong Capsule decreased DBP with significant publication bias. The results of GRADE evidence quality evaluation showed that most evidence was at grade B and C. Finally, 4 strong recommendation and 14 weak recommendations were formed. **Conclusion:** Compared with western medicines for the treatment of hypertension, antihypertensive Chinese patent medicines combined with western medicines have advantages in reducing blood pressure and improving safety, but recommendations are mostly weak recommendations, and more high quality evidence is needed.

[Keywords] Chinese patent medicine; Hypertension; Evaluate evidence; GRADE; Consensus

高血压病是世界范围内全因发病率和死亡率中最重要的可改变的危险因素^[1],是CVD最常见的可预防的危险因素^[2],诊室血压值与脑卒中、冠心病事件、心血管病死亡的风险呈连续、独立、直接的正相关关系^[3]。我国18岁及以上居民高血压病粗患病率为27.9%^[2],估计全国有血压正常高值人数4.35亿^[4],且高血压病的发病率呈逐年上升趋势^[5]。

当前治疗高血压病主要以西药为主,虽有疗效,但也存在诸如应用禁忌证、对特殊类型高血压的血压控制不佳等问题。中医治疗高血压病注重整体观念,辨证论治,辨证使用降压中成药(CPM)可降低血压,改善临床症状。临床研究证实,中西医结合治疗高血压病可以优势互补,持久稳定降压,减轻毒副作用,减少心脑血管合并症^[6]。但是目前降压中成药联合西药治疗高血压病的相对临床疗效及安全性等证据不足,已发表的研究中^[7-8]对比的治疗方法尚有不足,缺少整合降压中成药联合西药的疗效信息,更新的数据尚未进行证据评价。基于此,本研究对降压中成药联合西药治疗高血压病的随机对照试验(RCT)进行全面系统评价,评估中西医结合治疗方案的有效性、安全性等结局指标,对证据进行综合及评价,形成专家共识,以期临床决策提供证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

(1)研究类型:降压中成药联合常规降压西药治疗高血压病的随机对照试验;(2)研究对象:诊断为高血压病的患者,性别、年龄、病例来源不限;(3)干预措施:试验组干预措施为一种降压中成药联合一种常规西药,对照组为常规西药,在同一RCT中,试验组与对照组所用常规西药一致;剂量、疗程均不设限;(4)结局指标:根据《中成药治疗原发性高血压临床应用指南》,选择主要结局指标:收缩压(SBP),舒张压(DBP),降压有效率,药物不良反应发生率,及内皮素-1(ET-1),中医证候积分^[9]。选择语种为中文或英文的文献。

1.2 排除标准

(1)继发性高血压病者;(2)高血压病合并症及合并其他疾病者;(3)重复发表的文献,取质量较好的一篇;(4)无法获取全文的文献;(5)数据统计方法及方法学有明显错误的文献;(6)说明书中未明确说明具有降压作用的中成药相关文献。

1.3 检索策略

使用计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Cochrane Library、Web of Science、美国临床试验注册库等数据库,收集从建库至2022年7月31日发表的论文。检索式为(主题=高血压+原发性高血压)AND(主题=中医+中成药+胶囊+片+散+丸+膏+丹+滴丸+颗粒+口服液),英文检索式为(“Chinese patent medicine”OR “capsule” OR “tablet”OR “powder”OR “pill”OR “paste”OR “Dan”OR “dripping

pill”OR“pellet”OR“oral liquid”[All Fields]) AND (“Hypertension”OR+“essential hypertension”[All Fields]) 检索时间：建库至 2022 年 7 月 31 日，并含同义词扩展。针对各数据库的检索策略设置，可进行对应调整。

1.4 数据提取

由 2 位研究员独立进行文献数据提取，交叉检查，如有分歧由第 3 人进行决策。提取的数据包括：研究特征（作者、发表年份、国家或地区、持续时间），人群（分组、样本量、年龄等基线数据），干预措施（药物类别、名称、剂量）和结局指标。提取干预后的数据，连续数据以平均值和标准差表示，二分类数据以 2×2 四格表形式表示。数据提取后整理成 R 包需要的格式。

1.5 偏倚风险评估

由 2 位研究员独立使用 Cochrane 协作网的 RoB2 工具^[10]进行文献质量评价，交叉核对，如有分歧由第 3 人决策。该工具检查了潜在的随机化过程中的偏倚、偏离既定干预措施的偏倚、结局数据的偏倚、结局测量的偏倚和选择性报告结果的偏倚。对于每一领域偏倚来源，研究被分类为高、低、有一定风险 3 类。

1.6 证据质量评价

使用 GRADEprofiler 3.6 进行证据质量评价，分为高（A）、中（B）、低（C）和极低（D）四个等级。评价过程中是否降级主要考虑研究局限性、不一致性、间接性、不精确性及发表偏倚 5 个方面。

1.7 基于德尔菲法形成推荐意见的共识

邀请相关领域专家 15 人，遴选标准为：①从事高血压病临床/循证/标准化工作 5 年及以上；②本科及以上学历；③中级及以上职称；④知情同意并自愿参加。受邀专家形成推荐的考虑因素建议参考“中医药临床实践指南从证据到推荐意见形成要目和解读”^[11]。对推荐意见的推荐强度进行投票，按照 GRADE 网格计票规则^[12]确定推荐强度。

1.8 统计学分析

证据合并时，SBP、DBP、ET-1、中医证候积分，采用均数差（MD）及其 95%置信区间（CI）表示效应量，降压有效率、不良反应发生率采用相对危险度（RR）和 95%CI 表示；使用 I^2 统计量和 Q_E 检验的 P 值评估异质性。合并效应量前根据 I^2 检验结果评估异质性，若 $P>0.10$, $I^2<50%$ ，选用固定效应模型；若 $P\leq 0.10$, $I^2\geq 50%$ ，应探索异质性的来源；仍存在明显异质性时，选用随机效应模型。当同一结局指标含有 10 个及以上研究时，使用 Egger’s 检验进行发表偏倚检测， $P<0.05$ 表示可能存在发表偏倚。

2. 结果

2.1 文献检索结果

计算机在文献数据库中检索到得到 75869 篇文献，删除重复及不相关的动物、细胞实验后剩余 5798 篇。阅读文献题目及摘要并删除不符的文献后剩余 173 篇文献。仔细阅读全文，按照纳排标准进行筛选，剩余 78 篇中文文献。删除其中结局指标的 RCT 少于 2 篇的，最终纳入文献 64 篇^[13-76]，均为中文文献。文献筛选流程见图 1。

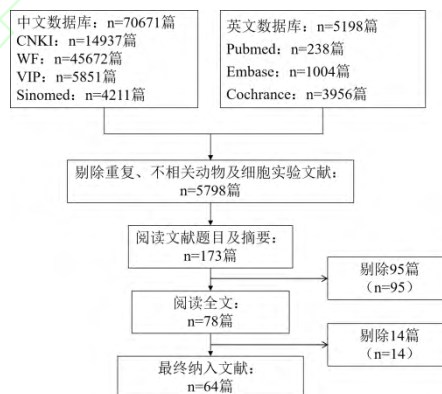


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of inclusion of research literature

2.2 纳入文献的基本特征

64 项 RCTs，其中有 64 篇中文文献，7305 例患者，5 种降压 CPM，包括松龄血脉康胶囊（Songling Xuemaikang Capsule, SLXM）、强力定眩片（Qiangli Dingxuan Tablet, QLDX）、天麻钩藤颗粒（Tianma Gouteng Granule, TMGT）、心脉通胶囊（Xin Mai Tong Capsule, XMT）、清肝降压胶囊（Qinggan Jiangya Capsule,

QGJY)；常规西药包括血管紧张素II受体拮抗剂(Angiotensin Receptor Blocker, ARB)、血管紧张素转化酶抑制剂(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI)、钙通道阻滞剂(Calcium Channel Blockers, CCB)类降压药。评价松龄血脉康胶囊联用西药治疗高血压病的文献有 25 篇，关于强力定眩片的有 7 篇，天麻钩藤颗粒的有 19 篇，心脉通胶囊的有 11 篇，清肝降压胶囊有 2 篇。纳入文献的基本特征见表 1；5 种降压 CPM 的构成成分及功效见表 2。



表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic features of the studies

文献来源	样本量		年龄		用药信息		用药疗程	结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组:西药+CPM	对照组:西		
					药	药		
李艳莉 ^[45]	118	118	42.3±22.9	44.1±19.2	SLXM	厄贝沙坦	16周	①②③
翁锦龙 ^[15]	58	54	53.3±6.6	53.3±6.6	SLXM	氯沙坦钾片	4周	①②③⑥
于艳 ^[61]	47	47	51.19±6.92	50.42±7.23	SLXM	苯磺酸氨氯地平	4周	①②⑥
孙成琰 ^[42]	58	58	61.5±8.2	61.5±8.2	SLXM	硝苯地平控释片	8周	①②③
刘慧卿 ^[69]	50	50	49.06±8.77	51.52±10.20	SLXM	盐酸贝尼地平片	4周	①②⑥
李卓远 ^[48]	49	49	56.39±6.71	56.42±6.70	SLXM	马来酸左旋氨氯地平片	8周	①②③④
王东华 ^[52]	137	139	53.55±9.33	53.16±10.51	SLXM	氯沙坦钾片	8周	①②④⑥
王凤秋 ^[21]	70	68	52.1±9.3	50.3±8.9	SLXM	苯磺酸氨氯地平片	4周	①②
朱成朔 ^[57]	48	48	58.7±8.3	59.1±8.7	SLXM	培哚普利叔丁胺片	8周	④
翁金生 ^[37]	80	80	55.8±14.2	54.4±14.4	SLXM	坎地沙坦酯片	4周	①②③④
兰红斌 ^[36]	25	25	50.3±4.85	50.3±4.85	SLXM	马来酸依那普利叶酸片	6周	①②③④
崔京京 ^[18]	35	35	35~69	36~69	SLXM	缬沙坦胶囊	8周	①②③
马晓芳 ^[54]	50	50	70.7±7.6	70.5±7.3	SLXM	缬沙坦胶囊	8周	③
谢丽萍 ^[23]	18	17	/	/	SLXM	卡托普利	2周	③
邱树霞 ^[73]	50	50	69.01±4.17	68.74±4.25	SLXM	盐酸尼卡地平片	4周	①②③
辛丹平 ^[44]	50	50	/	/	SLXM	苯磺酸氨氯地平片	12周	①②
高梅英 ^[27]	60	60	66.31±10.75	65.24±11.32	SLXM	硝苯地平控释片	2周	①②③
李华 ^[20]	60	60	64.4	64.4	SLXM	缬沙坦	4周	①②③④
张海利 ^[30]	81	81	56.2±13.9	54.8±14.6	SLXM	苯磺酸左旋氨氯地平	8周	①②③④
葛彩英 ^[22]	54	52	69.32±10.02	70.27±10.41	SLXM	缬沙坦胶囊	8周	①②③

何智敏 ^[16]	60	58	59	57	SLXM	缬沙坦胶囊	4周	①②③
何冠 ^[28]	29	30	62.74±3.67	62.42±3.82	SLXM	硝苯地平控释片	4周	①②
左玉潭 ^[13]	36	30	50.20±11.8 2	49.08±12.02	SLXM	卡托普利片	4周	③
张碧辉 ^[43]	40	40	46.2±13.4	43.2±16.5	SLXM	厄贝沙坦片	8周	①②③
刘晓云 ^[75]	48	48	56.58±2.62	56.54±2.66	SLXM	福辛普利钠片	12周	③④
李军 ^[64]	53	53	64.5±5.4	64.5±5.4	QLDX	缬沙坦胶囊	12周	①②③④
刘克卿 ^[29]	48	48	43~70	46~67	QLDX	硝苯地平缓释片	12周	①②③
熊红菊 ^[55]	63	63	59.0±3.1	61.0±3.1	QLDX	硝苯地平缓释片	12周	①②③④
殷鹏 ^[71]	200	200	55.44±2.33	53.3±2.8	QLDX	坎地沙坦酯片	4周	①②③④
陈琴 ^[53]	40	40	50~80	50~80岁	QLDX	拉西地平片	6周	③
黄陈敏 ^[56]	39	39	55.9±5.20	55.1±5.67	QLDX	拉西地平片	6周	①②③
杨素琴 ^[74]	40	40	62.18±3.44	63.25±3.27	QLDX	缬沙坦胶囊	12周	③④
贾青梅 ^[14]	34	32	56±10	57±9	TMGT	苯磺酸左氨氯地平片	4周	③
叶悦 ^[70]	60	60	61.19±5.36	7.21±1.87	TMGT	马来酸左氨氯地平	8周	①②③⑤
朱智德 ^[17]	30	30	46.03±2.17	46.33±3.04	TMGT	卡托普利片	8周	①②
宁朝霞 ^[62]	40	40	54.5±2.5	55.5±3.5	TMGT	卡托普利片	12周	③
朱吉基 ^[38]	54	53	55.8±5.4	56.3±7.2	TMGT	硝苯地平控释片	12周	③
周敬荣 ^[25]	48	49	65.4±9.5	64.9±10.1	TMGT	硝苯地平控释片	12周	①②③④⑥
柳叶 ^[31]	63	64	58.4±6.5	57.3±6.3	TMGT	卡托普利片	8周	①②③④
杜敏 ^[68]	53	52	72.62±4.58	71.88±4.03	TMGT	替米沙坦	12周	①②⑤
陈卫民 ^[32]	60	60	60.2±13.3	61.2±16.2	TMGT	卡托普利片	60天	①②④
姜振 ^[46]	30	30	51.28±5.24	52.11±5.38	TMGT	厄贝沙坦	12周	③④
孙红云 ^[59]	75	75	69.29±1.31	69.19±2.21	TMGT	硝苯地平控释片	8周	①②③④
周领 ^[58]	40	40	57.32±5.50	56.91±5.72	TMGT	厄贝沙坦	4周	①②③④⑥
郝继祥 ^[67]	30	30	/	/	TMGT	非洛地平	4周	③
钟青 ^[47]	92	92	64.87±3.54	65.58±3.14	TMGT	卡托普利片	4周	①②③④
王尚仁 ^[65]	55	55	53.81±8.12	52.48±7.29	TMGT	硝苯地平缓释片	8周	③④⑤
袁法慧 ^[49]	52	52	76.28±3.56	76.89±3.71	TMGT	硝苯地平缓释片	12周	①②③⑤
黄萍 ^[34]	51	48	28.16±7.34	30.94±6.23	TMGT	苯磺酸左旋氨氯地	4周	③

王威 ^[60]	57	57	74.2±6.9	72.5±7.1	TMGT	平片 硝苯地平控释片	12周	③④⑤
杭亮 ^[51]	47	47	57.89±2.35	57.67±2.42	TMGT	苯磺酸左旋氨氯地 平片	8周	①②③
赵玉艳 ^[24]	40	40	65~80	65~80	QGJY	硝苯地平缓释片	4周	①②④
严燕玲 ^[50]	100	100	66.2±11.4	65.9±12.4	QGJY	硝苯地平缓释片	12周	①②③
王广弟 ^[76]	70	70	70.97±7.85	70.56±8.13	XMT	盐酸贝尼地平片	8周	①②④⑤
刘彦铭 ^[72]	64	64	53.48±7.12	54.36±7.86	XMT	维拉帕米	4周	①②③④
董科科 ^[66]	84	84	68.2±5.3	67.6±4.5	XMT	盐酸贝那普利片	8周	①②③⑤
韩秀敏 ^[35]	45	45	55	55	XMT	苯磺酸氨氯地平片	8周	③
罗显云 ^[26]	58	58	58.2±8.56	56.8±8.36	XMT	福辛普利片	6周	①②③④
冯齐安 ^[33]	60	60	60.2±8.1	59.7±8.7	XMT	缬沙坦分散片	4周	①②③④
闫建萍 ^[39]	60	60	61±0.5	59±0.5	XMT	福辛普利片	6周	①②
刘新灿 ^[41]	50	50	55.33±11.2 1	57.86±12.45	XMT	贝那普利片	6周	①②③
刘娟 ^[63]	33	33	68.9±4.2	69.4±4.5	XMT	苯磺酸左旋氨氯地 平片	12周	①②③
朱为勇 ^[40]	100	100	66±3	67±2	XMT	依那普利片	/	①②④
陈家兴 ^[19]	33	33	60~82岁	60~82岁	XMT	厄贝沙坦片	8周	①②③④

注：①收缩压（SBP）；②舒张压（DBP）；③降压有效率；④药物不良反应 / 事件；⑤ET-1；⑥中医证候积分
①SBP;②DBP;③effective rate of antihypertensive;④.the incidence of adverse reactions;⑤ET-1;⑥TCM syndrome scores

表 2 5 种降压中成药的构成及功效

Table 2 Composition and efficacy of five antihypertensive Chinese patent medicines

名称	构成	功效
松龄血脉康胶囊	鲜松叶, 葛根, 珍珠层粉	平肝潜阳, 镇心安神
强力定眩片	天麻, 杜仲, 野菊花, 杜仲叶, 川芎	降压, 降脂, 定眩
天麻钩藤颗粒	天麻, 钩藤, 石决明, 栀子, 黄芩, 牛膝, 杜仲 (盐制), 益母草, 桑寄生, 首乌藤, 茯苓	平肝熄风, 清热安神
心脉通胶囊	当归, 丹参, 毛冬青, 粉葛, 牛膝, 钩藤, 槐米, 三七, 决明子, 夏枯草	活血化瘀, 通脉养心
清肝降压胶囊	制何首乌, 夏枯草, 槐花, 桑寄生, 丹参, 葛根, 泽泻, 小蓟, 远志, 川牛膝	清热平肝, 补益肝肾

2.3 纳入研究的偏倚风险评估

结果显示, ①随机序列: 纳入的 64 篇文献中, 25 项研究^[17, 25, 27, 29-31, 36, 39, 41, 43, 49, 51-53, 57-58, 61, 64-65, 68-70, 72, 75-76]采用随机数字表法, 1 项^[67]研究采用分层区组随机, 定义为“Low”, 其余均以“随机”对随机方法进行描述, 定义为“Some concern”。②偏离既定干预措施的偏倚: 2 项^[15, 32]研究采用随机单盲法, 定义为“Low”, 其余所有研究均未提及分配隐藏及盲法, 定义为“Some concerns”。③数据缺失: 其中有 1 项^[13]仅报告了显效率及总有效率, 未对 SBP、DBP 具体数据进行描述, 定义为“Some concerns”, 1 项^[34]未对所有结果进行具体描述, 定义为“High”, 其余均未发现纳入对象脱落或数据缺失的情况, 定义为“Low”。④结局测量偏倚: 13 项^[14, 23, 33-34, 36, 40, 42, 45-46, 59, 62, 64, 73, 77]研究未对结局指标进行描述, 定义为“High”, 2 项^[13, 28]研究未对结局指标测量方法进行具体描述, 定义为“Some concerns”, 其余定义为“Low”。⑤选择性报告: 1 项^[22]研究存在病例脱落, 且未对结果是否产生影响进行描述, 4 项^[13, 16, 28, 64]研究并未按照设计进行结局报告, 定义为“High”, 其余研究均未提及在国际/国内临床试验注册机构/平台进行试验方案注册, 定义为“Some concerns”。综合上述 5 个领域评价结果, 按照 RoB2 运算逻辑生成结果, 70.31% (45/64) 的研究为有一定风险, 29.69% (19/64) 的研究为高风险, 见图 2, 图 3。

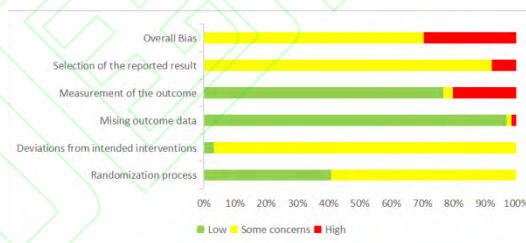


图 2 纳入研究的偏倚风险比例

Fig. 2 Proportion of risk of bias for included studies

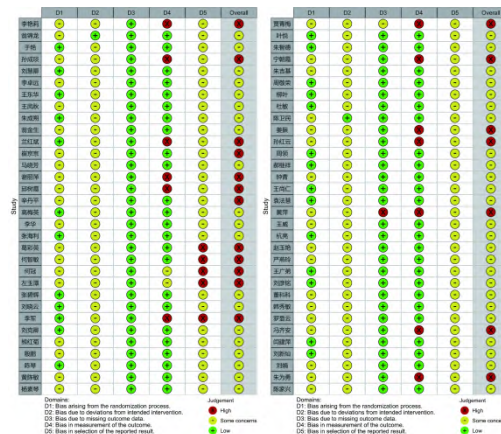


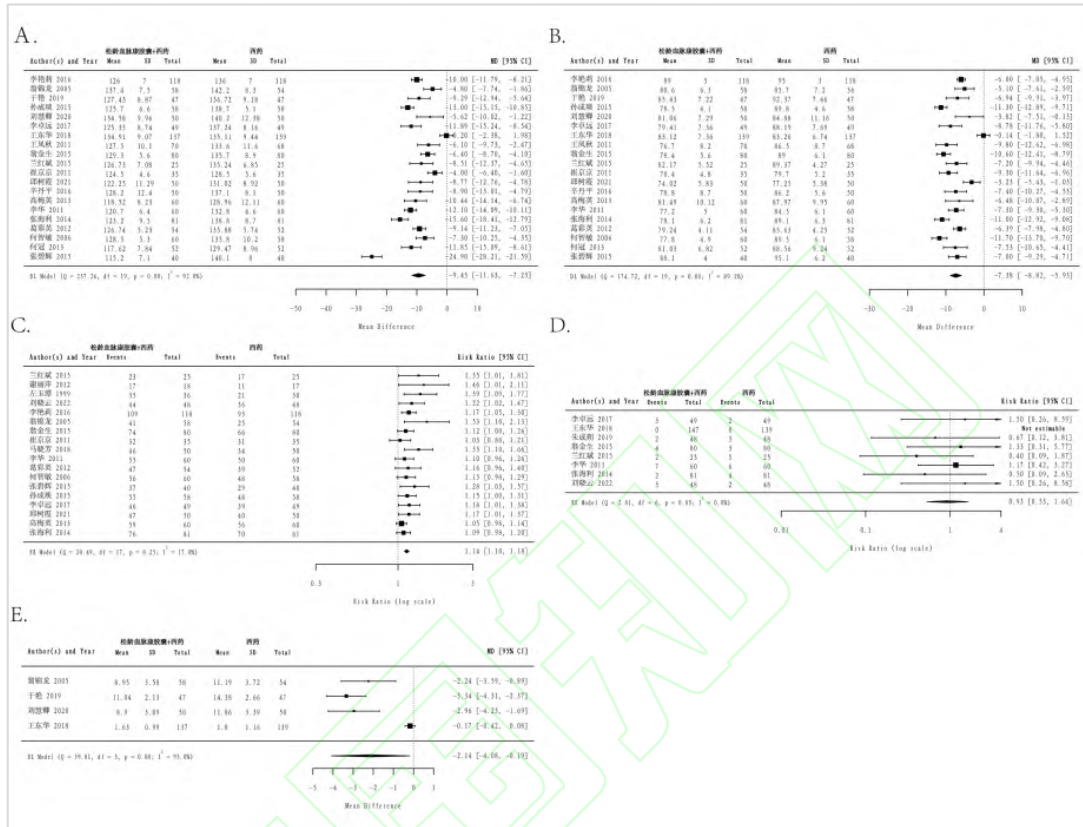
图 3 RoB2 偏倚风险评价

Fig. 3 RoB2 bias risk assessment

2.4 证据综合分析结果

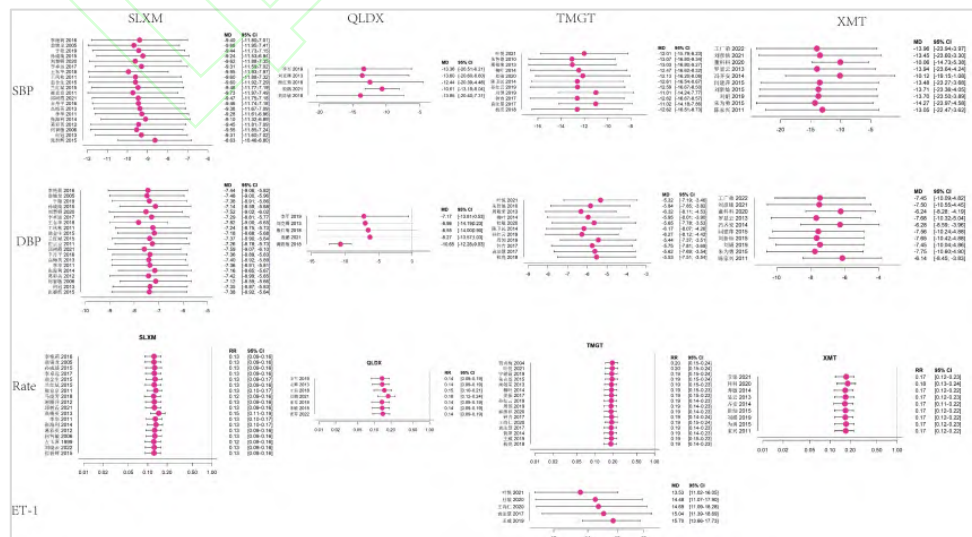
2.4.1 松龄血脉康胶囊

纳入 25 项^[13, 15-16, 18, 20-23, 27-28, 30, 36-37, 42-45, 48, 52, 54, 57, 61, 69, 73, 75]研究, 与常规西药治疗相比, 松龄血脉康胶囊联用西药可明显降低 SBP、DBP[SBP:MD=-9.43, 95%CI(-11.63,-7.23), $I^2=92%$, $P<0.01$; DBP:MD=-7.38, 95%CI(-8.82,-5.93), $I^2=89.1%$, $P<0.01$], 降低中医证候积分[MD=-2.14, 95%CI(-4.08,-0.19), $I^2=95.0%$, $P<0.01$], 各研究结果间异质性较高, 采用随机效应模型; 可明显提高降压有效率[RR=1.14, 95%CI(1.10,1.18), $I^2=17.0%$, $P=0.25$], 降低不良反应发生率[RR=0.93, 95%CI(0.53,1.64), $I^2=0.0%$, $P=0.83$], 采用固定效应模型, 见图 4。敏感性分析提示结果稳定性较好, 见图 5。



注: A.收缩压; B.舒张压; C.降压有效率; D.不良反应发生率; E.中医证候积分
图 4 松龄血脉康胶囊联用常规西药对结局指标影响的森林图

Fig. 4 Forest plot of the effect of SLXM combined with western medicines on indicators



注: Rate: 降压有效率

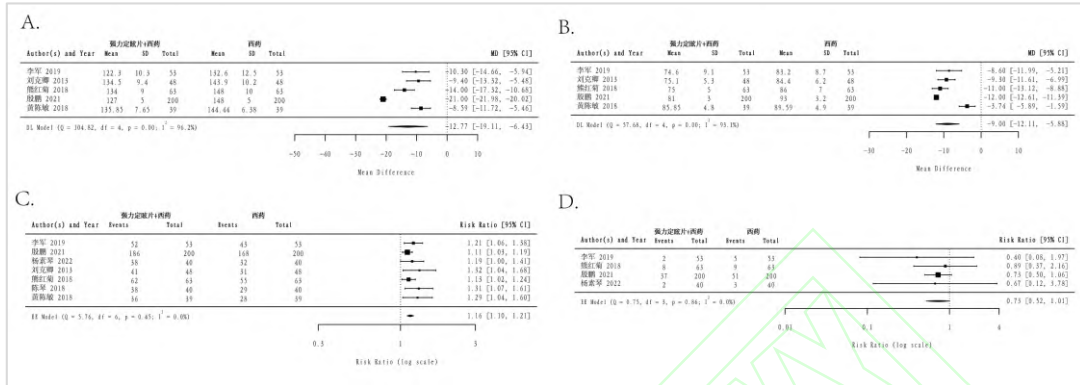
图 5 降压中成药联合常规西药降压的敏感性分析

Fig. 5 Sensitivity analysis of antihypertensive CPM combined with conventional western medicines in the treatment

of hypertension

2.4.2 强力定眩片

纳入 7 项^[29, 53, 55-56, 64, 71, 74]研究, 与常规西药治疗相比, 强力定眩片联用西药可明显降低 SBP、DBP[SBP:MD= -12.77, 95%CI (-19.11,-6.43), $I^2=96.2%$, $P<0.01$; DBP:MD= -9.00, 95%CI (-12.11,-5.88), $I^2=93.1%$, $P<0.01$], 各研究结果间异质性较高, 采用随机效应模型; 可明显提高降压有效率 [RR=1.16, 95%CI (1.10,1.21), $I^2=0.0%$, $P=0.45$], 降低不良反应发生率 [RR=0.73, 95%CI (0.52,1.01), $I^2=0.0%$, $P=0.86$], 采用固定效应模型, 见图 6。敏感性分析提示结果稳定性较好, 见图 5。



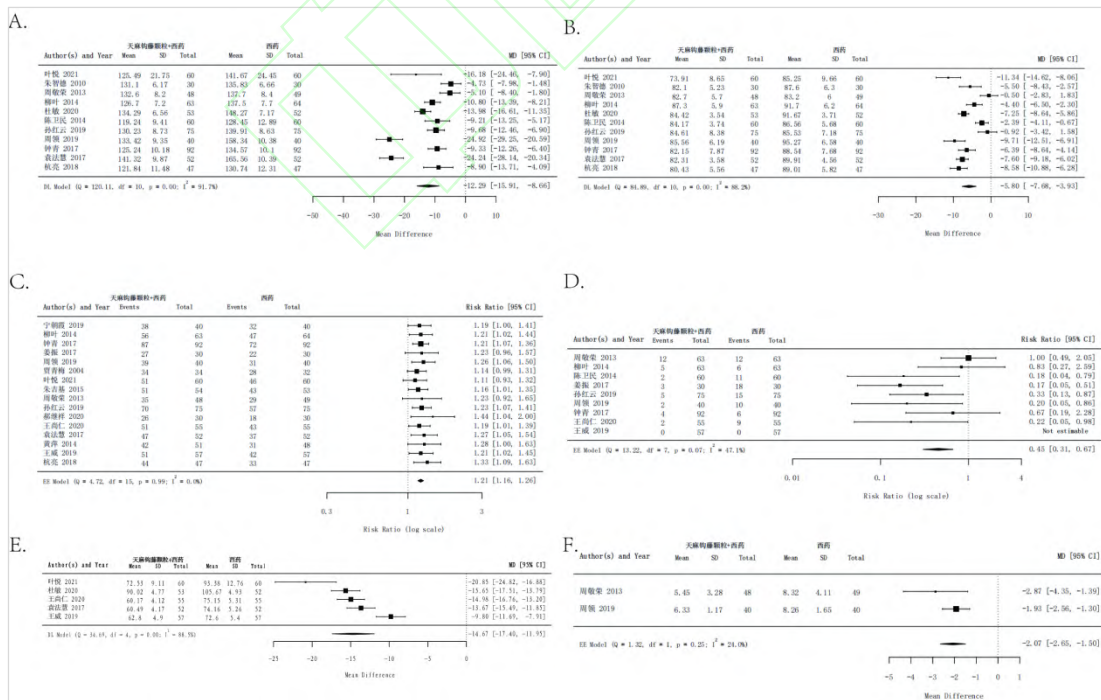
注: A.收缩压; B.舒张压; C.降压有效率; D.不良反应发生率

图 6 强力定眩片联用常规西药对结局指标影响的森林图

Fig. 6 Forest plot of the effect of QLDX combined with western medicines on indicators

2.4.3 天麻钩藤颗粒

纳入 19 项^[14, 17, 25, 31-32, 34, 38, 46-47, 49, 51, 58-60, 62, 65, 67-68, 70]研究, 与常规西药治疗相比, 天麻钩藤颗粒联用西药可明显降低 SBP、DBP[SBP:MD= -12.29, 95%CI (-15.91,-8.66), $I^2=91.7%$, $P<0.01$; DBP:MD= -5.80, 95%CI (-7.68,-3.93), $I^2=88.2%$, $P<0.01$], 各研究结果间异质性较高, 采用随机效应模型; 可明显提高降压有效率 [RR=1.21, 95%CI (1.16,1.26), $I^2=0.0%$, $P=0.99$], 降低不良反应发生率 [RR=0.45, 95%CI (0.31,0.67), $I^2=47.1%$, $P=0.07$], 降低 ET-1 含量 [MD=-14.67, 95%CI (-17.40,-11.95), $I^2=88.5%$, $P<0.01$], 降低中医证候积分 [MD=-2.07, 95%CI (-2.65,-1.50), $I^2=24.0%$, $P=0.25$], 采用固定效应模型, 见图 7。敏感性分析提示结果稳定性较好, 见图 5。



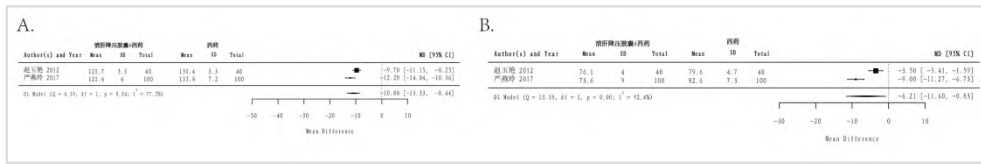
注: A.收缩压; B.舒张压; C.降压有效率; D.不良反应发生率; E.ET-1; F.中医证候积分

图 7 天麻钩藤颗粒联用常规西药对结局指标影响的森林图

Fig. 7 Forest plot of the effect of TMGT combined with western medicines on indicators

2.4.4 清肝降压胶囊

纳入 2 项^[24, 50]研究, 与常规西药治疗相比, 清肝降压胶囊联合西药治疗可明显降低 SBP、DBP[SBP:MD=-10.88, 95%CI (-13.33,-8.44), $I^2=77.2%$, $P<0.05$; DBP:MD=-6.21, 95%CI (-11.60,-0.83), $I^2=92.4%$, $P<0.01$], 各研究结果间异质性较高, 采用随机效应模型, 见图 8。敏感性分析提示结果稳定性较好, 见图 5。



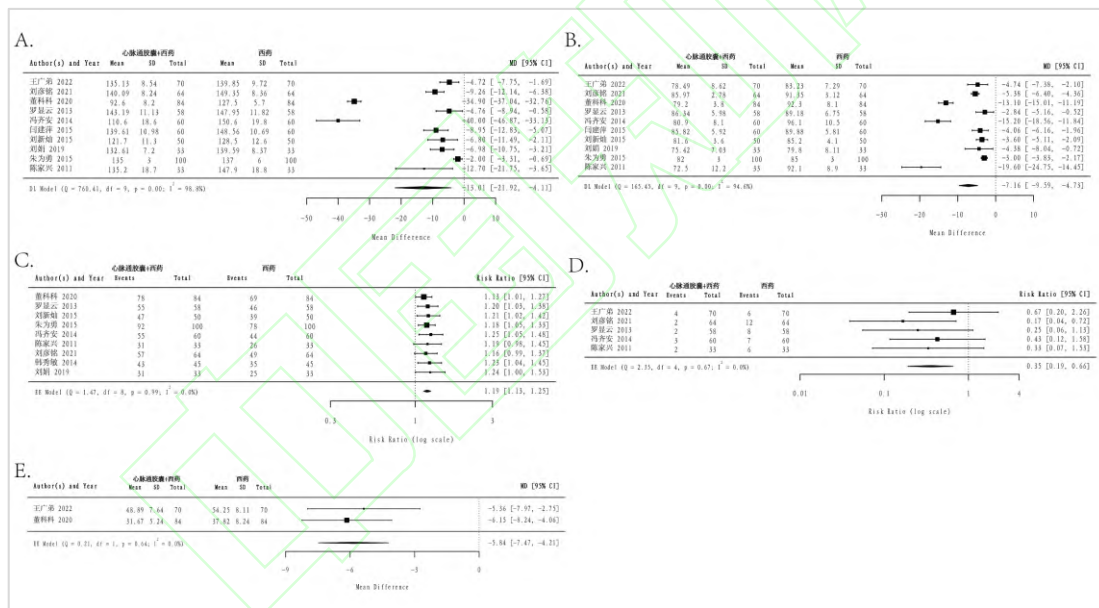
注: A.收缩压; B.舒张压

图 8 清肝降压胶囊联用常规西药对结局指标影响的森林图

Fig. 8 Forest plot of the effect of QGJY combined with western medicines on indicators

2.4.5 心脉通胶囊

纳入 11 项^[19, 26, 33, 35, 39-41, 63, 66, 72, 76]研究, 与常规西药治疗相比, 心脉通胶囊联合西药治疗可明显降低 SBP、DBP[SBP:MD=-13.01, 95%CI (-21.92,-4.11), $I^2=98.8%$, $P<0.01$; DBP:MD=-7.16, 95%CI (-9.59,-4.73), $I^2=94.6%$, $P<0.01$], 各研究结果间异质性较高, 采用随机效应模型; 可明显提高降压有效率 [RR=1.19, 95%CI (1.13,1.25), $I^2=0.0%$, $P=0.99$], 降低不良反应发生率 [RR=0.35, 95%CI (0.19,0.66), $I^2=0.0%$, $P=0.67$], 降低 ET-1 含量 [MD=-5.84, 95%CI (-7.47,-4.21), $I^2=0.0%$, $P=0.64$], 采用固定效应模型, 见图 9。敏感性分析提示结果稳定性较好, 见图 5。



注: A.收缩压; B.舒张压; C.降压有效率; D.不良反应发生率; E.ET-1

图 9 心脉通胶囊联用常规西药对结局指标影响的森林图

Fig.9 Forest plot of the effect of XMT combined with western medicines on indicators

2.5 发表偏倚

进行 Egger's 检验, 结果显示, 松龄血脉康胶囊降低 SBP ($P=0.82$)、DBP ($P=0.78$); 天麻钩藤颗粒降低 SBP ($P=0.29$)、DBP ($P=0.42$), 提高降压有效率 ($P=0.24$); 心脉通胶囊降低 SBP ($P=0.50$), 提高降压有效率 ($P=0.38$) 不存在明显的发表偏倚, 松龄血脉康胶囊提高降压有效率 ($P<0.01$), 心脉通胶囊降低 DBP ($P=0.002$), 存在明显的发表偏倚。见图 10。

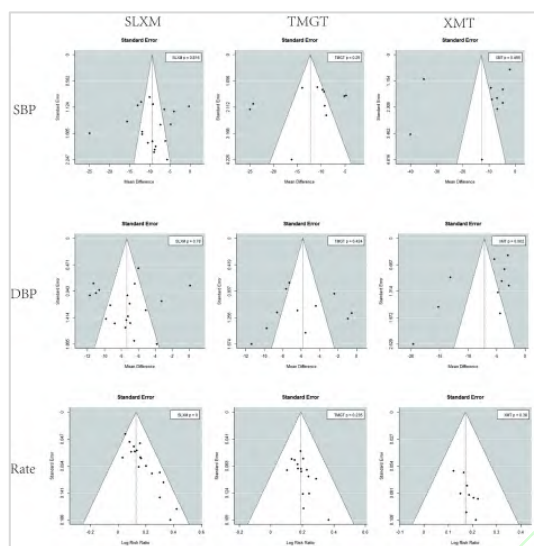


图 10 降压中成药联用常规西药的结局指标 Egger's 检验图

Fig.10 Egger's test plot for indicators of antihypertensive CPM combined with western medicines

2.6 证据质量评价

降压中成药联用常规西药治疗高血压病证据的 GRADE 评价结果如表 3 所示，其中偏倚风险降级的主要原因包括纳入的研究存在因盲法缺失、分配隐藏不充分引起的偏倚；不一致性降级的主要原因为部分研究间异质性较大，且没有合理解释，可能影响研究方法的科学性和研究结果的可靠性；不精确性降级的主要原因为置信区间过大，从而影响证据的精确性。

表 3 降压中成药联用常规西药治疗高血压病 GRADE 证据质量评价表

Table 3 GRADE evidence quality evaluation of antihypertensive CPM combined with western medicines for the treatment of hypertension

结局指标	中成药	文献数量	局限性	证据质量评价				样本量		效应量	证据质量	证据等级
				不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	中成药+西药组	西药组			
SBP	松龄血脉康胶囊	20	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	1224	1236	MD= -9.43, 95%CI[-11.63, -7.23]	中级	B
	强力定眩片	5	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	403	403	MD= -12.77, 95%CI[-19.11, -6.43]	中级	B
	天麻钩藤颗粒	11	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	621	620	MD= -12.29, 95%CI[-15.91, -8.66]	低级	C
	心脉通胶囊	10	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	612	612	MD= -13.01, 95%CI[-21.92, -4.11]	中级	B
	清肝降压胶囊	2	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	140	140	MD= -10.88, 95%CI[-13.33, -8.44]	低级	C
DBP	松龄血脉康胶囊	20	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	1224	1236	MD=-7.38, 95%CI=[-8.82, -5.93]	中级	B
	强力定眩片	5	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	403	403	MD=-9.00, 95%CI=[-12.11, -5.88]	中级	B
	天麻钩藤颗粒	11	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	621	620	MD=-5.80, 95%CI=[-7.68, -3.93]	低级	C

	心脉通胶囊	10	严重 ¹	严重 ³	无严重间接性	严重 ²	未发现	612	612	MD=-7.16, 95%CI[-9.59, -4.73]	极低	D
	清肝降压胶囊	2	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	140	140	MD=-6.21, 95%CI=[-11. 60,-0.83]	低级	C
降压有效 率	松龄血脉康胶囊	18	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	899/980	753/965	RR=1.14, 95%CI[1.10, 1.18]	中级	B
	强力定眩片	7	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	453/483	386/483	RR=1.16, 95%CI[1.10, 1.21]	低级	C
	天麻钩藤颗粒	16	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	749/828	611/824	RR=1.21, 95%CI[1.16, 1.26]	低级	C
	心脉通胶囊	9	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	489/527	411/527	RR=1.19, 95%CI[1.13, 1.25]	低级	C
	清肝降压胶囊	1	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	98/100	86/100	-	低级	C
不良 反应 发生 率	松龄血脉康胶囊	8	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	23/538	25/530	RR=0.93, 95%CI[0.53, 1.64]	低级	C
	强力定眩片	4	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	49/356	68/356	RR=0.73, 95%CI[0.52, 1.01]	低级	C
	天麻钩藤颗粒	9	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	35/535	87/535	RR=0.45, 95%CI[0.31, 0.67]	中级	B

	心脉通胶囊	5	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	13/285	39/285	RR=0.35, 95%CI[0.19, 0.66]	中级	B
	清肝降压胶囊	1	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	0/40	4/40	RR=0.10, 95%CI[0.01, 1.92]	低级	C
ET-1	天麻钩藤颗粒	5	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	276	277	MD=14.67, 95%CI=[11.9 5,17.40]	中级	B
	心脉通胶囊	2	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	154	154	MD=5.84, 95%CI=[4.21 ,7.47]	低级	C
中医证候积分	松龄血脉康胶囊	4	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	292	290	MD=-2.14, 95%CI=[-4.0 8,-0.19]	低级	C
	天麻钩藤颗粒	2	严重 ¹	无严重不一致性	无严重间接性	严重 ²	未发现	88	89	MD=-2.07, 95%CI=[-2.6 5,-1.50]	低级	C

注：¹.偏倚风险降一级：部分研究随机方法、分配隐藏、盲法报告不清楚；².不精确风险降一级：样本量相对较少而导致可信区间较宽，影响精确性；³.不一致性风险降一级：结果存在不一致性，且没有合理解释；以字母表示证据质量。B：中级；C：低级。

2.7 推荐意见的共识结果

共邀请 15 位相关专家，基于德尔菲法实施了 2 轮投票，最终形成 4 条推荐强度为强推荐的推荐意见，14 条弱推荐的推荐意见。

推荐意见 1 对于高血压病肝阳上亢证患者，推荐联合使用松龄血脉康胶囊，可以降低 SBP、DBP 水平（1B），提高降压有效率（1B），降低中医证候积分（2C），降低不良反应发生率（2C）；联合使用强力定眩片，可降低 SBP、DBP 水平（2B），提高降压有效率（2B），降低不良反应发生率（2C）；联合使用天麻钩藤颗粒可以降低 SBP、DBP 水平（2C），提高降压有效率（1C），降低 ET-1 含量（2B），降低不良反应发生率（2B）。

推荐意见 2 对于高血压病瘀血内阻证患者，推荐联合使用心脉通胶囊，可以降低 SBP 水平（1B），提高降压有效率（2C），降低 ET-1 含量（2C），降低不良反应发生率（2B）。

推荐意见 3 对于高血压病肝火亢盛、肝肾阴虚证患者，推荐联合使用清肝降压胶囊，可以降低 SBP、DBP 水平（2C），提高降压有效率（2C），降低不良反应发生率（2C）。

3. 讨论

中西医结合治疗高血压病，可改善临床症状，提高患者生活质量。目前常用的五大类降压西药均可作为初始治疗用药，还可根据血压水平和心血管风险选择初始单药或者联合用药^[3]。ACEI 和 ARB 可改善左室功能、糖尿病肾病的心力衰竭患者预后^[77-78]，但使用后可能引起肾功能降低及高钾血症^[1, 78]。CCB 可以与其他各类一线降压药物联合使用^[1]，但外周水肿是其常见不良反应^[79]，还可能诱发或恶化便秘^[80]。噻嗪类利尿剂自首次试验显示其在降压治疗中益处以来^[81]，一直是高血压病药物管理的重要组成部分。 β 受体阻滞剂通过调节内皮，激活产生 NO 和 cGMP^[82-83]，舒张血管，降低血压，改善急性心肌梗死后和左心室射血分数降低的心力衰竭患者的预后，但是，在没有这些合并病的情况下， β 受体阻滞剂在降低 CVD 发病率和死亡率方面不如其他一线降压药物。中医没有高血压病的病名，根据其症状，归属于“眩晕”“头痛”范畴，其病因病机主要有肝阳上亢、痰浊阻窍、瘀血阻络、肝风内动、气血亏虚、肾精不足等。

在结局指标的选择上，以已发布的《中成药治疗原发性高血压临床应用指南》中的关键结局指标为基础，增加 ET-1 和中医证候积分两个指标。ET-1 是一种血管收缩剂^[84]，高血压病患者的血浆 ET-1 浓度升高，且可以反映内皮细胞的损伤^[85]，在本研究中降压中成药的应用可以降低高血压病患者的 ET-1，与之前研究相应。同时高血压病引起的内皮细胞损伤可能加重靶器官的损害，关注 ET-1 及内皮细胞功能损伤并及早干预具有重要意义。中医证候积分是中医临床疗效评价的常用结局指标，也是《中成药治疗原发性高血压临床应用指南》中的重要结局指标。辨证论治是中医认识和治疗疾病的基本原则，中医证候积分结合辨病、辨证进行中医疗效的评价非常重要，也是与西医具有明显差异的一项特色指标。

本研究纳入具有平肝潜阳息风功效的 3 种中成药，可以对抗儿茶酚胺类递质的缩血管效应，非竞争性拮抗电压依赖钙道和受体活化的钙通道，阻止 Ca^{2+} 内流和释放，引起血管舒张，从而降低血压^[86]，与 CCB 类降压药通过阻滞 Ca^{2+} 通道，减少 Ca^{2+} 内流，抑制心肌兴奋-收缩偶联反应从而实现降压效果一致；还可通过抑制 AngII 诱导的炎症和氧化应激信号通路发挥降压作用^[87]。心脉通胶囊可以通过改善血管内皮舒张和收缩功能的平衡^[88]，或抑制血管活性物质的表达和激活 NRF2 通路降低血压^[89]。清肝降压胶囊可促进外周血管扩张，减轻外周血管阻力，降低血管内皮生长因子和同型半胱氨酸水平^[90]，从而改善血压，保护血管内皮^[91]。天麻钩藤颗粒与阿托伐他汀合用可明显降低血压，同时具有改善血脂代谢紊乱的作用，可能与改善 hs-CRP，抑制血管内皮迁移及增生，从而抑制血管重构相关^[92]。本研究结果显示，降压中成药联用常规西药在降低 SBP、DBP，提高降压有效率方面优于单纯西药。

GRADE 证据等级评价结果显示，无高级质量证据，结局不甚理想。证据降级多与纳入的多数 RCT 未做到分配隐藏及双盲，结局指标测量及报告不规范相关。通过专家共识形成推荐意见的过程是复杂、多维的群体决策过程，受多个决策维度的影响。虽然多种辅助决策工具存在，但是在实际应用过程中仍然存在难点，如每一个决策维度没有标准的参考指标、专家主观考量无法避免等问题，专家群体决策具有符合临床实际、灵活性强等优点，但是过于依赖专家的主观描述，可能使得在证据等级一定的情况下，仍然存在推荐强度与证据等级不一致的情况。

本研究尚有以下不足，方法学方面：①多数研究未对随机方法进行具体描述。②仅有 2 项研究采用随机单盲法，其余均未提及分配隐藏及盲法。③RCT 中结局指标测量不明确。测量时间、地点、人员等信息不全，受试者情况未及时记录等均可能引起结局指标测量的偏倚，从而在合并证据进行评价时引起异质性增大。诊断标准方面：临床疗效的判断标准尚未统一。文献中的疗效判断标准多进行了具体描述，但疗效判断标准尚未完全统一，合并效应量时可能引起偏倚。药物治疗方面：①纳入的文献中，中成药的使用辨证结果不清；常规西药用药剂量不清，均可能引起异质性增高。②纳入的文献，治疗时间不一致。语种方面：纳入的 RCT 均为中文文献，缺乏其他语种数据。

基于以上结果及不足，提出下列建议：①建议进行更多高质量 RCT 试验。在方法学家指导下设计 RCT 研究，严谨随机序列产生的方法，进行分配隐藏及盲法实施，并详细描述隐蔽分组的实施人员和方法。建议按照 CONSORT 声明框架进行^[93]完整、科学的报告。②结局指标选择及测量的标准化。结局指标的选择，应当贴近临床实际，提高结局指标可测性^[94]，并结合药物说明书进行受试者不良反应/事件的记录。③处理缺失数据。处理缺失数据的原则应为保留，缺失数据出现时应当明确缺失数据产生原因及类型，并对缺失值进行填补，如使用多重填补和混合效应模型。④明确诊断及治疗标准。如中医辨证分类、疗效判断标准、用药剂量等信息，以便寻找异质性来源，以进一步为临床决策提供依据。

综上，降压中成药联用常规西药可降低 SBP、DBP，提高降压有效率及用药安全性，降低 ET-1 含量，降低中医证候积分，对于临床有一定指导意义。但仍需更多科学设计、规范诊疗及评价标准的高质量 RCT 进一步验证，为高血压病的治疗提供质量更高的循证证据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] OPARIL S, ACELAJADO M C, BAKRIS G L, et al. Hypertension[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018,4:18014.doi: 10.1038/nrdp.2018.14.
- [2] FOROUZANFAR M H, ALEXANDER L, ANDERSON H R, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2015,386(10010):2287-2323.
- [3] 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019,24(1):24-56.
- [4] 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 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022,37(6):553-578.
- [5] 徐艳, 朱丽萍, 刘杰, 等. 江西省 94591 名居民高血压流行病学特征分析[J]. 中国卫生统计, 2021,38(2):222-225.
- [6] 孟醒, 熊兴江. 《高血压中医诊疗专家共识》解读[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (11):192-205.
- [7] 刘永成, 田颖, 郭栋, 等. 复方丹参滴丸治疗原发性高血压的系统评价和 Meta 分析[J]. 中草药, 2022,53(10):3111-3124.
- [8] 尹彤, 韩学杰, 王丽颖, 等. 祛痰化痰法治疗原发性高血压有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023,21(2):222-233.
- [9] 姜燕华, 荆志伟, 钱真真, 等. 中药治疗眩晕随机对照试验的结局指标分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023,29(22):136-145.
- [10] 刘津池, 刘畅, 华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具 RoB2(2019 修订版)解读[J]. 中国循证医学杂志, 2021,21(6):737-744.
- [11] 杨思红, 陈可冀, 刘建平, 等. 中医药临床实践指南从证据到推荐意见形成要目和解读[J]. 中国中西医结合杂志, 2021,41(4):494-498.
- [12] 李慧, 陈耀龙, 谢秀丽, 等. 中医(中西医结合)临床实践指南制修订方法——推荐意见与共识[J]. 中华中医药杂志, 2016,31(7):2657-2661.
- [13] 左玉潭, 朱玉萍. 松龄血脉康胶囊在高血压病中的治疗作用[J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 1999(5):337-338.
- [14] 贾青梅, 刘舒音. 天麻钩藤颗粒并施慧达治疗高血压 34 例临床观察[J]. 中国社区医师(综合版), 2004(24):52-54.

- [15] 翁锦龙, 张富文. 松龄血脉康联合氯沙坦钾治疗肝阳上亢型原发性高血压 58 例疗效观察[J]. 中国全科医学, 2005(11):933.
- [16] 何智敏, 梁耀荣. 缬沙坦联用松龄血脉康治疗原发性高血压探讨[J]. 实用心脑血管病杂志, 2006(12):968-969.
- [17] 朱智德, 李成林, 王庆高. 天麻钩藤颗粒对高血压病患者生存质量的影响[J]. 福建中医药, 2010,41(4):6-7.
- [18] 崔京京, 刘伟, 彭大力. 松龄血脉康联合缬沙坦对高血压病患者生活质量改善的疗效评估[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011,9(5):533-534.
- [19] 陈家兴. 心脉通片配合厄贝沙坦治疗老年高血压 33 疗效观察[J]. 医药前沿, 2011 (16):37-38.
- [20] 李华. 缬沙坦联合松龄血脉康治疗原发性高血压临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011,9(8):911-912.
- [21] 王凤秋. 松龄血脉康联合氨氯地平降低原发性高血压患者血压变异的疗效观察[J]. 吉林中医药, 2011,31(2):149-150.
- [22] 葛彩英. 松龄血脉康联合缬沙坦治疗原发性高血压的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012,10(5):515-516.
- [23] 谢丽萍. 松龄血脉康胶囊合并厄贝沙坦对原发性高血压患者的疗效及生活质量的影响[J]. 中外健康文摘, 2012,9(24):95-96.
- [24] 赵玉艳. 硝苯地平缓释片(I)联合清肝降压胶囊治疗老年性高血压疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012,20(4):645-646.
- [25] 周敬荣. 天麻钩藤颗粒结合常用西药治疗老年高血压[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7):327-330.
- [26] 罗显云. 心脉通胶囊联合福辛普利治疗原发性高血压随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2013,27(2):11-13.
- [27] 高梅英, 金红弟. 硝苯地平联合松龄血脉康治疗原发性高血压的疗效观察[J]. 医学综述, 2013,19(9):1686-1687.
- [28] 何冠, 江庆, 马燕霞. 松龄血脉康胶囊的临床运用[J]. 医学美学美容(中旬刊), 2013(9):112, 113.
- [29] 刘克卿. 硝苯地平控释片联合强力定眩片治疗高血压疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2013(3):358-360.
- [30] 张海利, 李文明, 步振英, 等. 松龄血脉康联合苯磺酸左旋氨氯地平治疗原发性高血压疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014,23(23):2550-2552.
- [31] 柳叶, 罗冬华, 蒋慧倩. 天麻钩藤颗粒结合卡托普利治疗原发性高血压 63 例临床观察[J]. 中医药导报, 2014,20(13):73-75.
- [32] 陈卫民, 王建. 天麻钩藤颗粒联合卡托普利对高血压患者降压作用的比较观察[J]. 中医药导报, 2014,20(8):49-51.
- [33] 冯齐安, 熊小玲. 心脉通联合缬沙坦片治疗原发性高血压的临床观察[J]. 医药前沿, 2014(20):234.
- [34] 黄萍, 付新. 天麻钩藤颗粒治疗高血压的临床疗效及对患者血脂异常的影响[J]. 中国社区医师, 2014,30(20):105-107.
- [35] 韩秀敏. 心脉通胶囊联合苯磺酸氨氯地平治疗高血压临床疗效观察[J]. 河南中医, 2014,34(B06):57-58.
- [36] 兰红斌, 袁惠平. 松龄血脉康联合马来酸依那普利叶酸片治疗肝肾阴虚型社区原发性高血压临床研究[J]. 中医临床研究, 2015,7(21):37-39.
- [37] 翁金生, 郑永曦. 松龄血脉康联合坎地沙坦酯片用于降压、降脂的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015,3(7):139-140.
- [38] 朱吉基, 杨澜, 付静波. 天麻钩藤颗粒对原发性高血压患者血管功能的影响[J]. 上海中医药杂志, 2015,49(4):52-54.
- [39] 闫建萍. 心脉通胶囊联合福辛普利治疗原发性高血压的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015,23(11):125-127.
- [40] 朱为勇, 马燕. 心脉通胶囊联合依那普利治疗原发性高血压的临床疗效研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015,23(10):137-138.
- [41] 刘新灿. 心脉通胶囊用于原发性高血压的疗效观察及成本-效果分析[J]. 中国医药导刊, 2015, 17(12):1222-1224.

- [42] 孙成琰. 松龄血脉康胶囊联合硝苯地平控释片在原发性高血压治疗中的应用体会[J]. 心理医生, 2015,21(20):120-121.
- [43] 张碧辉. 松龄血脉康胶囊联合厄贝沙坦片治疗高血压患者临床疗效分析[J]. 现代实用医学, 2015,27(3):310-311.
- [44] 辛丹平, 林武. 松龄血脉康治疗原发性高血压临床研究[J]. 大家健康(学术版), 2016,10(12):155-156.
- [45] 李艳莉. 松龄血脉康胶囊辅助治疗原发性高血压的效果及对患者生活质量的影响[J]. 中国当代医药, 2016,23(13):47-49.
- [46] 姜振. 天麻钩藤颗粒联合厄贝沙坦在原发性高血压中应用研究[J]. 内蒙古中医药, 2017,36(14):78-79.
- [47] 钟青, 夏卫明, 张俊, 等. 天麻钩藤颗粒联合西药治疗老年高血压的临床疗效[J]. 云南中医学院学报, 2017,40(6):44-46.
- [48] 李卓远. 松龄血脉康胶囊联合左旋氨氯地平治疗原发性高血压疗效分析[J]. 中医药临床杂志, 2017,29(4):515-517.
- [49] 袁法慧. 天麻钩藤颗粒联合硝苯地平治疗老年高血压患者疗效及对血管内皮功能和炎症细胞因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017,37(7):1630-1632.
- [50] 严燕玲. 观察硝苯地平缓释片联合清肝降压胶囊治疗老年性高血压的疗效[J]. 中国实用医药, 2017,12(16):124-125.
- [51] 杭亮, 张永刚, 田慧娟. 左旋氨氯地平联合天麻钩藤颗粒对高血压病人 NT-ProBNP 与颈部血管内膜厚度的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018,16(10):1327-1330.
- [52] 王东华, 马吉祥. 松龄血脉康胶囊与氯沙坦钾片对照治疗高血压的临床研究[J]. 药物评价研究, 2018,41(5):836-840.
- [53] 陈琴, 邱炜伟. 强力定眩片联合拉西地平片治疗肝阳上亢型高血压疗效观察探讨[J]. 中国农村卫生, 2018,0(24):39.
- [54] 马晓芳. 松龄血脉康与缬沙坦联合用药方案治疗原发性高血压的临床疗效评价[J]. 航空航天医学杂志, 2018,29(10):1237-1239.
- [55] 熊红菊. 硝苯地平控释片联合强力定眩片治疗高血压的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2018,11(30):58-59.
- [56] 黄陈敏, 周洪武, 钟志明. 强力定眩片联合拉西地平片治疗肝阳上亢型高血压疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018,28(3):219-221.
- [57] 朱成朔, 姜威锋, 潘庆丽, 等. 松龄血脉康胶囊对高血压患者血压变异性及血脂水平的影响[J]. 中国医药导刊, 2019,21(8):466-469.
- [58] 周领, 刘丽. 天麻钩藤颗粒联合厄贝沙坦治疗高血压病血瘀证临床观察[J]. 光明中医, 2019,34(22):3478-3480.
- [59] 孙红云. 天麻钩藤颗粒联合西药治疗老年高血压的临床疗效分析[J]. 健康大视野, 2019(2): 81-82.
- [60] 王威. 天麻钩藤颗粒联合硝苯地平治疗老年高血压的疗效及对血管内皮功能和炎症细胞因子的影响[J]. 慢性病学杂志, 2019,20(2):276-278.
- [61] 于艳. 松龄血脉康胶囊联合苯磺酸氨氯地平对肝阳上亢型高血压病人血浆 MDA、NOS、SOD 活性及血压变异性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019,17(7):986-989.
- [62] 宁朝霞. 天麻钩藤颗粒对原发性高血压病患者血管功能的影响[J]. 心理医生, 2019, 25(5): 62-63.
- [63] 刘娟, 刘飞, 任飞. 心脉通胶囊联合左旋氨氯地平治疗老年高血压的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2019,34(8):2311-2316.
- [64] 李军, 苏凤全, 张义军. 缬沙坦联合强力定眩片治疗老年原发性高血压患者疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2019,7(7):12-14.
- [65] 王尚仁. 天麻钩藤颗粒联合硝苯地平缓释片治疗高血压的临床研究[J]. 中国初级卫生保健, 2020,34(10):109-111.
- [66] 董科科. 心脉通胶囊联合依那普利治疗老年人原发性高血压的临床效果[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020,30(14):49-50.
- [67] 郝继祥, 张洪也, 熊开鹏, 等. 天麻钩藤颗粒联合非洛地平片治疗高血压随机平行对照研究[J]. 实用中医

内科杂志, 2020,34(11):100-102.

- [68] 杜敏, 李莉, 吕鹏, 等. 天麻钩藤颗粒联合替米沙坦对原发性老年 2 级高血压 Klotho 蛋白水平的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020,37(2):206-212.
- [69] 刘慧卿, 金凤表, 张志敏, 等. 松龄血脉康胶囊联合盐酸贝尼地平对原发性高血压患者的临床疗效[J]. 中成药, 2020,42(12):3180-3184.
- [70] 叶悦, 张家美, 乔亮, 等. 天麻钩藤颗粒对肝阳上亢型原发性高血压血压变异性及血管内皮功能的影响[J]. 河北中医, 2021,43(1):76-79.
- [71] 殷鹏, 闫沛. 强力定眩片联合坎地沙坦酯片治疗原发性高血压临床研究[J]. 中国药物与临床, 2021,21(2):271-273.
- [72] 刘彦铭. 心脉通胶囊联合维拉帕米治疗高血压的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021,36(10):2059-2062.
- [73] 邱树霞, 霍翠婷, 李秀丽. 松龄血脉康治疗轻度原发性高血压疗效及对患者血压平稳性影响分析[J]. 养生保健指南, 2021(42):23-24.
- [74] 杨素琴. 强力定眩片联合缬沙坦胶囊治疗原发性高血压的疗效观察[J]. 中国保健营养, 2022,32(8):127-129.
- [75] 刘晓云. 福辛普利钠联合松龄血脉康胶囊治疗原发性高血压的研究[J]. 航空航天医学杂志, 2022,33(10):1215-1217.
- [76] 王广弟, 郭照军, 黄茂芹, 等. 心脉通胶囊对老年高血压患者血管内皮功能、动脉弹性功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022,42(5):1035-1039.
- [77] 章健. 中西药合用治疗原发性高血压临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(9):830-831.
- [78] YUSUF S, TEO K K, POGUE J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events[J]. N Engl J Med, 2008,358(15):1547-1559.
- [79] GUAZZI M D, CIPOLLA C, DELLA B P, et al. Disparate unloading efficacy of the calcium channel blockers, verapamil and nifedipine, on the failing hypertensive left ventricle[J]. Am Heart J, 1984,108(1):116-123.
- [80] HARARI D, GURWITZ J H, AVORN J, et al. Correlates of regular laxative use by frail elderly persons[J]. Am J Med, 1995,99(5):513-518.
- [81] Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg[J]. JAMA, 1967,202(11):1028-1034.
- [82] BROEDERS M A, DOEVENDANS P A, BEKKERS B C, et al. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production[J]. Circulation, 2000,102(6):677-684.
- [83] IGNARRO L J, BYRNS R E, TRINH K, et al. Nebivolol: a selective beta(1)-adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide- and cyclic GMP-dependent mechanisms[J]. Nitric Oxide, 2002,7(2):75-82.
- [84] CHIEN K R. Close encounters with ET-1[J]. J Clin Invest, 1995,96(1):1-3.
- [85] XU M, LU Y P, HASAN A A, et al. Plasma ET-1 Concentrations are Elevated in Patients with Hypertension-Meta-Analysis of Clinical Studies[J]. Kidney Blood Press Res, 2017,42(2):304-313.
- [86] 单雅蒙, 王洋, 徐贵成. 天麻治疗高血压病研究进展[J]. 世界中医药, 2017, 12 (12):3182-3185.
- [87] GU J, WANG J J, YAN J, et al. Effects of lignans extracted from Eucommia ulmoides and aldose reductase inhibitor epalrestat on hypertensive vascular remodeling[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(1):6-13.
- [88] 魏程科, 刘倍吟, 李应东. 当归挥发油对左旋硝基精氨酸甲酯诱导的高血压大鼠血管内皮损伤的保护作用[J]. 中药材, 2017,40(4):937-940.
- [89] 李文娣, 孙娟. 基于Nrf2通路研究丹参酮IIA对自发性高血压大鼠血压及血管活性物质的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021,19(7):1103-1107.
- [90] 王夏云, 陈民, 全守霞, 等. 清肝降压胶囊联合厄贝沙坦对原发性高血压患者血清脂联素, VEGF 及 Hcy 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017,17(11):2068-2071.
- [91] 梁燕飞, 朱英标, 李俊慧. 清肝降压胶囊治疗原发性高血压的有效性及对患者血清同型半胱氨酸和血管内皮生长因子水平的影响[J]. 中国医药, 2021,16(6):837-840.

- [92] 朱新华, 吕忠英, 王枚, 等. 天麻钩藤颗粒联合阿托伐他汀对老年高血压病人炎性反应、血管内皮及血小板功能的影响[J]. 实用老年医学, 2019,33(7):666-670.
- [93] BUTCHER N J, MONSOUR A, MEW E J, et al. Guidelines for Reporting Outcomes in Trial Reports: The CONSORT-Outcomes 2022 Extension[J]. JAMA, 2022,328(22):2252-2264.
- [94] 陶立元, 刘小莉, 赵一鸣. 临床研究中结局指标的选择与测量[J]. 中华儿科杂志, 2020,58(1):74.

