

20种常用中成药治疗高血压病的 临床研究证据图分析

王亦菲¹, 郭丽君², 高风³, 张智博¹, 任高灿³, 马晓昌^{2*}

(1. 北京中医药大学 研究生院, 北京 100029; 2. 中国中医科学院 西苑医院 国家中医心血管病
临床医学研究中心, 北京 100091; 3. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091)

[摘要] 该研究应用证据图梳理和总结了中成药治疗高血压病的临床研究证据,了解相关研究的证据分布。查找《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(2021年版)和《中国药典》(2020年版)中收录的明确提到能治疗高血压病的中成药,通过 Cochrane Library、PubMed、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)和中国生物医学文献服务系统(SinoMed)检索自2016年1月1日至2022年2月14日发表的相关文献,采用文字描述结合表格、气泡图的形式分析证据分布特征。共检索到31种中成药,最终纳入中成药20种、相关文献111篇。对比分析了20种中成药的基本信息、发文量、研究人群的高血压病分级和中医证型、研究规模、干预方案及结局指标。结果表明,目前临床研究以平肝息风类中成药为主,以单中心、小样本、短周期的随机对照试验居多;临床研究未突显中医药治疗的关键和优势;在结局指标选择方面,种类较多,除血压外多关注替代性结局指标和复合结局指标,对卫生经济学指标、生活质量评价及血管、心脏等靶器官损害的关注略显不足。

[关键词] 中成药; 高血压病; 证据图; 循证医学

Evidence mapping of clinical research on 20 Chinese patent medicines for hypertension

WANG Yi-fei¹, GUO Li-jun², GAO Feng³, ZHANG Zhi-bo¹, REN Gao-can³, MA Xiao-chang^{2*}

(1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;
3. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] In this study, evidence mapping was employed to sort out and summarise the evidence from clinical studies of Chinese patent medicines for hypertension and to understand the evidence distribution in related studies. Chinese patent medicines for hypertension were searched from *Medicine Catalogue for National Basic Medical Insurance, Employment Injury Insurance, and Maternity Insurance* (2021) and *Chinese Pharmacopoeia* (2020). Relevant articles (published from January 1, 2016 to February 14, 2022) were retrieved from Cochrane Library, PubMed, Web of Science, CNKI, Wanfang, VIP, and SinoMed. Then, the evidence distribution was analysed based on description, tables, and bubble charts. A total of 31 Chinese patent medicines were identified and 20 were finally included, involving 111 articles. The basic information of the 20 Chinese patent medicines, the number of related articles, the hypertension staging and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome types of the subjects, sample size, interventions, and outcome indicators were compared. The results showed Chinese patent medicines with the function of pacifying liver and eliminating wind were frequently studied, and most of them were single-center, small-sample, short-period randomized controlled trials. They failed to highlight the key and advantages of TCM. A wide variety of outcome indicators were involved, and in addition to blood pressure, surrogate outcome indicators and composite outcome indicators were emphasized. However, health economic indicators, quality of life, and damage

[收稿日期] 2022-02-22

[通信作者] * 马晓昌, 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事心血管心力衰竭研究, Tel: (010) 62835391, E-mail: maxiaochang@x263.net

[作者简介] 王亦菲, 硕士研究生, E-mail: yifei0808@163.com

to target organs such as blood vessels and heart, were rarely used.

[**Key words**] Chinese patent medicine; hypertension; evidence mapping; evidence-based medicine

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20220602.501

由于城市化和老龄化的加剧,中国成人高血压患病率升至 23.2%,但知晓率、治疗率均不足 50%,控制率仅为 15.3%^[1-2]。长期高血压病可引起心脏、血管等靶器官损害,从 2005 年—2017 年,高血压性心脏病死亡增幅高达 94.5%^[3]。研究表明,收缩压每降低 10 mm Hg(1 mm Hg \approx 0.133 kPa),或舒张压每降低 5 mm Hg,患者死亡风险可降低 10%~15%,脑卒中、冠心病和心力衰竭等患病风险也有不同程度的下降^[4]。

近些年来,随着我国卫生事业的发展,高血压病规范管理率已达到 70.31%^[5],中医药在这一过程中发挥了重要作用^[6-7]。中成药作为中医药治疗的重要组成部分,现已涌现出大量治疗高血压病的药物,但多数中成药存在证据等级低,临床研究少等问题^[8]。且目前有关中成药治疗高血压病的循证研究集中在功效和组方规律^[9-11],有效性和安全性方面^[12]的研究现状缺乏全面分析。

因此,为了全面分析中成药在防治高血压病领域已取得的证据以及当前临床研究的局限性,本研究通过查找 2021 年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(以下简称《医保目录》)、2020 年版《中国药典》(以下简称《药典》)可治疗高血压病的中成药,并对此类中成药防治高血压病的相关文献进行全面检索和梳理,结合证据图的形式把握中成药的证据分布,发掘有潜力的研究方向,为后续的临床研究设计、优化选题设置提供一定的参考,以期提高临床研究的质量,扩大中成药的临床应用范围。

1 资料与方法

1.1 检索策略

1.1.1 中成药 在《医保目录》《药典》中检索功效主治中含有“高血压”“降压”“降血压”“血压偏高”等词的中成药。

1.1.2 相关文献 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)和中国生物医学文献服务系统(SinoMed)中相关中成药治疗高血压病的文献,检索时限为 2016 年 1 月 1 日至 2022 年 2 月 14 日。

采用主题词与自由词相结合的方式,中文数据库检索词主要为高血压、降压和中成药的商品名和常用名,英文检索词包括 hypertension、blood pressure、high、high blood pressure、Angong Jiangya Pills、Songling Xuemaikang Capsules 等。

1.2 纳入标准

研究类型为中成药治疗高血压病的观察性研究(队列研究、病例对照研究、横断面研究等)、干预性研究(随机对照试验、非随机同期对照试验)。研究对象为符合高血压病诊断标准,其中收缩压 \geq 140 mm Hg 或(和)舒张压 \geq 90 mm Hg。

1.3 排除标准

继发性高血压病相关文献;中成药为对照组用药的研究;动物实验、会议、报纸、成果等类型文献;Meta 分析、系统评价及综述等二次研究;临床试验方案、重复发表、数据不完整以及无法获得全文的文献。

1.4 文献筛选与数据提取

由 5 名研究者共同参与。为避免遗漏、错误分类或数据提取错误,降低偏倚风险,由 5 人共同制定筛选标准和检索策略,分为 2 组执行。第 1 组 2 人,分别进行中成药的筛选,并记录中成药的功效、主治和组成,由第 2 组人员进行检查;第 2 组 3 人,分别进行相关文献的检索及核对,通过 NoteExpress V3.0 软件进行文献管理,根据纳入、排除标准分步骤进行,并对不一致的地方进行讨论以决定是否纳入,最后 3 人分工提取纳入文献的样本量、人口学基线、高血压病分级、中医证型、干预措施及干预时间、结局指标等,并交由第 1 组人员进行检查。

1.5 数据分析

采用文字与图表相结合的形式。其中,用流程图展示文献筛选过程,表格展示中成药的基本信息、文献占比、样本量和疗程等信息,通过 Python 制作气泡图展示中医证型、干预措施和结局指标等信息。

2 结果

2.1 中成药的分类、基本信息

从《医保目录》《药典》共检索到 31 种明确提到有降压功效的中成药,《医保目录》来源 22 种,《药

典》来源9种。除珍菊降压片为中西药复方制剂外,其中,罗布麻茶、山绿茶降压片、心安胶囊、愈风宁心丸/胶囊/片/颗粒/滴丸、全杜仲胶囊仅有1味

中药组成。根据其功能主治将31种中成药共分为4类:治风剂、祛瘀剂、补益剂、开窍剂。其中,治风剂类中成药最多(21种),见表1。

表1 31种中成药的组成、功效与主治

Table 1 Composition, efficacy, and indications of 31 Chinese patent medicines

分类	中成药名称	组成	功效	主治
治风剂- 平肝潜阳	安宫降压丸 ¹⁾	郁金、黄连、栀子、黄芩、天麻、珍珠母、 黄芪、白芍、党参、麦冬、五味子、川芎、牛 黄、水牛角、冰片	清热镇惊,平肝潜阳	用于肝阳上亢、肝火上炎所致的眩晕、症 见头晕、目眩、心烦、目赤、口苦、耳鸣耳聋; 高血压病见上述证候者
	复方罗布麻颗 粒 ¹⁾	罗布麻叶、菊花、山楂	清热,平肝,安神	用于高血压病、神经衰弱引起的头晕、心 悸、失眠等症
	罗布麻茶 ²⁾	罗布麻叶	平肝安神,清热利水	用于肝阳眩晕、心悸失眠、浮肿尿少;高血 压病、神经衰弱、肾炎浮肿
治风剂- 平肝息风	脑立清丸/片/ 胶囊 ¹⁾	磁石、赭石、珍珠母、清半夏、酒曲、牛 膝、薄荷、冰片、猪胆汁	平肝潜阳,醒脑安神	用于肝阳上亢、头晕目眩、耳鸣口苦、心烦 难寐;高血压病见上述证候者
	山菊降压片 ²⁾	小蓟、夏枯草、泽泻、菊花、山楂、决明子	平肝潜阳	用于阴虚阳亢所致的头痛眩晕、耳鸣健 忘、腰膝酸软、五心烦热、心悸失眠;高血压 病见上述证候者
	山绿茶降压片 ²⁾	山绿茶	清热泻火,平肝潜阳	用于眩晕耳鸣、头痛头胀、心烦易怒、少寐 多梦;高血压病、高血脂症见上述证候者
治风剂- 平肝息风	心安胶囊 ²⁾	莲子心、珍珠母、槐米、黄柏、木香、黄 芩、夏枯草、钩藤、龙胆、淡竹叶、威灵仙、 制天南星、甘草、牛黄、朱砂、冰片	平肝潜阳,清心安神	用于肝阳上亢所致的眩晕及中风,症见头 晕目眩、烦躁不宁、言语不清、手足不遂。也 可用于高血压病肝阳上亢证
	复方羚角降压 片 ²⁾	羚羊角、夏枯草、榭寄生、黄芩	清肝息风	用于肝阳上亢所致的眩晕,症见头晕、头 痛等;高血压病属上述证候者
	牛黄降压片/ 丸/胶囊 ¹⁾	羚羊角、珍珠、水牛角、牛黄、冰片、白 芍、党参、黄芪、决明子、川芎、黄芩、甘 松、薄荷、郁金	清心化痰,平肝安神	用于心肝火旺、痰热壅盛所致的头晕目 眩、头痛失眠、烦躁不安;高血压病见上述证 候者
祛瘀剂	强力定眩片/ 胶囊 ¹⁾	天麻、杜仲、野菊花、杜仲叶、川芎	降压,降脂,定眩	用于高血压病、动脉硬化、高血脂症以及 上述诸病引起的头痛、头晕、目眩、耳鸣、失 眠等症
	清肝降压胶囊 ¹⁾	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	用于高血压病,肝火亢盛、肝肾阴虚证,症 见眩晕、头痛、面红耳赤、急躁易怒、口干口 苦、腰膝酸软、心悸不寐、耳鸣健忘、便秘 溲黄
	清脑降压片/ 胶囊/颗粒 ¹⁾	黄芩、夏枯草、槐米、磁石、牛膝、当归、 地黄、丹参、水蛭、钩藤、决明子、地龙、珍 珠母	平肝潜阳	用于肝阳上亢所致的眩晕,症见头晕、头 痛、项强、血压偏高
补益剂	松龄血脉康胶 囊 ¹⁾	松叶、葛根、珍珠	平肝潜阳,镇心安神	用于肝阳上亢所致的头痛、眩晕、急躁易 怒、心悸、失眠;高血压病及高血脂症见上述 证候者
	藤丹胶囊 ²⁾	钩藤、夏枯草、猪胆膏、桑寄生、丹参、 车前子、川芎、三七、防己、黄芪	平肝息风,泻火养 阴,舒脉通络	用于高血压病I、II级肝阳上亢、阴血不 足证,症见头痛、眩晕、耳鸣、烦躁、失眠、心 悸、腰膝酸软、口咽干燥、舌红或有瘀斑、苔 黄或少苔、脉弦数或细而数者
	天麻钩藤颗粒 ¹⁾	天麻、钩藤、石决明、栀子、黄芩、牛膝、 杜仲、益母草、桑寄生、首乌藤、茯苓	平肝熄风,清热安神	用于肝阳上亢所引起的头痛、眩晕、耳鸣、 眼花、震颤、失眠;高血压病见上述证候者
开窍剂	夏桑菊颗粒 ²⁾	夏枯草、野菊花、桑叶	清肝明目,疏风散 热,除湿痹,解疮毒	用于风热感冒、目赤头痛、高血压病、头晕 耳鸣、咽喉肿痛、疔疮肿毒
	珍菊降压片 ¹⁾	野菊花、珍珠、盐酸可乐定、氢氯噻嗪、 芦丁	降压	用于高血压病

续表1

分类	中成药名称	组成	功效	主治
治风剂-化瘀祛风	天舒片/胶囊 ¹⁾	川芎、天麻	活血平肝, 通络止痛	用于瘀血阻络或肝阳上亢所致的头痛日久、痛有定处, 或头晕肋痛、失眠烦躁、舌质暗或有瘀斑; 血管神经性头痛、紧张性头痛、高血压病头痛见上述证候者
治风剂-养血祛风	天麻首乌片 ²⁾	天麻、白芷、制何首乌、熟地黄、丹参、川芎、当归、蒺藜、桑叶、墨旱莲、女贞子、白芍、黄精、甘草	滋阴补肾, 养血息风	用于肝肾阴虚所致的头晕目眩、头痛耳鸣、口苦咽干、腰膝痠软、脱发、白发; 脑动脉硬化、早期高血压病、血管神经性头痛、脂溢性脱发见上述证候者
治风剂-疏散外风	养血清脑丸/颗粒 ¹⁾	当归、川芎、白芍、熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、决明子、珍珠母、延胡索、细辛	养血平肝, 活血通络	用于血虚肝旺所致的头痛眩晕、心烦易怒、失眠多梦
祛瘀剂-温阳活血	镇脑宁胶囊 ¹⁾	猪脑粉、细辛、丹参、水牛角、川芎、天麻、葛根、藁本、白芷	熄风通络	用于风邪上扰所致的头痛头昏、恶心呕吐、视物不清、肢体麻木、耳鸣; 血管神经性头痛、高血压病、动脉硬化见上述证候者
祛瘀剂-温阳活血	芪苈强心胶囊 ¹⁾	黄芪、人参、附子、丹参、葶苈子、泽泻、玉竹、桂枝、红花、香加皮、陈皮	益气温阳, 活血通络, 利水消肿	用于冠心病、高血压病所致轻、中度充血性心力衰竭证属阳气虚乏, 络瘀水停证, 症见心慌气短、动则加剧, 夜间不能平卧, 下肢浮肿, 倦怠乏力, 小便短少, 口唇青紫, 畏寒肢冷, 咳吐稀白痰
祛瘀剂-行气活血	心可舒片/丸/胶囊/颗粒 ¹⁾	山楂、丹参、葛根、三七、木香	活血化瘀, 行气止痛	用于气滞血瘀引起的胸闷、心悸、头晕、头痛、颈项疼痛; 冠心病心绞痛、高血脂、高血压、心律失常见上述证候者
祛瘀剂-化瘀宽胸	心安胶囊 ¹⁾	山楂叶提取物	扩张冠状心血管, 改善心肌供血量, 降低血脂	用于治疗冠心病、心绞痛、胸闷心悸、高血压病等
	心脉通片/胶囊 ¹⁾	当归、决明子、钩藤、牛膝、丹参、粉葛、槐米、毛冬青、夏枯草、三七	活血化瘀, 通脉养心, 降压降脂	用于高血压病、高脂血症等
	心血宁片/胶囊 ¹⁾	葛根、山楂	活血化瘀, 通络止痛	用于瘀血阻络引起的胸痹、心痛、眩晕; 冠心病心绞痛、高血压病、高脂血症等见上述证候者
	愈风宁心丸/胶囊/片/颗粒/滴丸 ¹⁾	葛根	解痉止痛, 增强脑及冠脉血流量	用于高血压病头晕、头痛、颈项疼痛、冠心病、心绞痛、神经性头痛、早期突发性耳聋
补益剂	全杜仲胶囊 ¹⁾	杜仲	补肝肾, 强筋骨, 降血压	用于肾虚腰痛、腰膝无力; 高血压病见上述症状者
	益脑宁片 ²⁾	炙黄芪、党参、麦芽、制何首乌、灵芝、女贞子、墨旱莲、槲寄生、天麻、钩藤、丹参、赤芍、地龙、山楂、琥珀	益气补肾, 活血通脉	用于气虚血瘀、肝肾不足所致的中风、胸痹, 症见半身不遂、口舌歪斜、言语蹇涩、肢体麻木或胸痛、胸闷、憋气; 中风后遗症、冠心病心绞痛及高血压病见上述证候者
开窍剂-清热开窍	安脑丸/片 ¹⁾	牛黄、猪胆粉、朱砂、冰片、水牛角、珍珠、黄芩、黄连、栀子、雄黄、郁金、石膏、赭石、珍珠母、薄荷	清热解毒, 醒脑安神, 豁痰开窍, 镇惊熄风	用于高热神昏、烦躁谵语、抽搐惊厥、中风窍闭、头痛眩晕; 高血压病、脑中风见上述证候者
	速效牛黄丸 ¹⁾	牛黄、水牛角、黄连、冰片、栀子、黄芩、朱砂、珍珠母、郁金、雄黄、石菖蒲	清热解毒, 开窍镇惊	用于痰火内盛所致烦躁不安、神志昏迷及高血压病引起的头目眩晕

注: ¹⁾ 来源于 2021 年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》; ²⁾ 来源于 2020 年版《中国药典》。

2.2 文献筛选流程

11 种中成药(罗布麻茶、全杜仲胶囊、山菊降压片、速效牛黄丸、藤丹胶囊、天麻首乌片、夏桑菊颗粒、心安胶囊、心脑静片、益脑宁片、愈风宁心丸/胶囊/片/颗粒/滴丸)无符合纳入标准的文献, 其余 20

种共纳入 111 项临床研究, 其中英文文献 1 项^[13]。具体文献筛选流程见图 1。20 种中成药中以松龄血脉康胶囊、养血清脑丸/颗粒和天麻钩藤颗粒研究数量居多, 各种中成药治疗高血压病的文献研究占比见表 2。

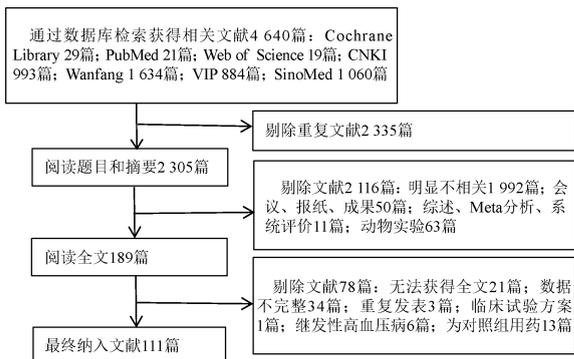


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Article screening process

表2 20种中成药防治高血压病发文章占比

Table 2 Percentages of publications on 20 Chinese patent medicines for hypertension

中成药名称	文献量/篇	占比/%
松龄血脉康胶囊	27	24.32
养血清脑丸/颗粒	13	11.71
天麻钩藤颗粒	9	8.11
心可舒片/丸/胶囊/颗粒	9	8.11
珍菊降压片	7	6.31
芪苈强心胶囊	6	5.41
心脉通片/胶囊	6	5.41
安脑丸/片	5	4.50
强力定眩片/胶囊	5	4.50
安宫降压丸	4	3.61
清脑降压片/胶囊/颗粒	4	3.61
脑立清丸/片/胶囊	3	2.70
清肝降压胶囊	3	2.70
复方罗布麻颗粒	2	1.80
牛黄降压片/丸/胶囊	2	1.80
心血宁片/胶囊	2	1.80
复方羚角降压片	1	0.90
山绿茶降压片	1	0.90
天舒片/胶囊	1	0.90
镇脑宁胶囊	1	0.90

2.3 研究人群特征

2.3.1 高血压病分级 当研究者未明确指出研究人群的高血压病分级时,默认为研究人群中包含1~3级高血压病。结果显示,共有75项研究针对1~3级的高血压病患者,暂没有仅针对3级高血压病患者的临床研究,见表3。

2.3.2 中医证型 仅有34项明确指出研究对象中医证型,以肝阳上亢证最多。本研究按照《国家基层高血压防治管理指南2020版》^[14]将纳入研究的中医证型进行归类,见图2。

表3 研究人群的高血压病分级

Table 3 Hypertension staging in the study subjects

高血压病分级	文献量/篇	占比/%
1级	14	12.61
2级	2	1.80
3级	0	0
1,2级	15	13.51
2,3级	5	4.51
1,2,3级	75	67.57

2.3.3 样本量 在所有纳入的临床研究中,样本量最少的18例^[15],最多的640例^[16]。总体来说,样本量以60~100例的临床研究居多,见表4。

2.4 防治方案与疗程

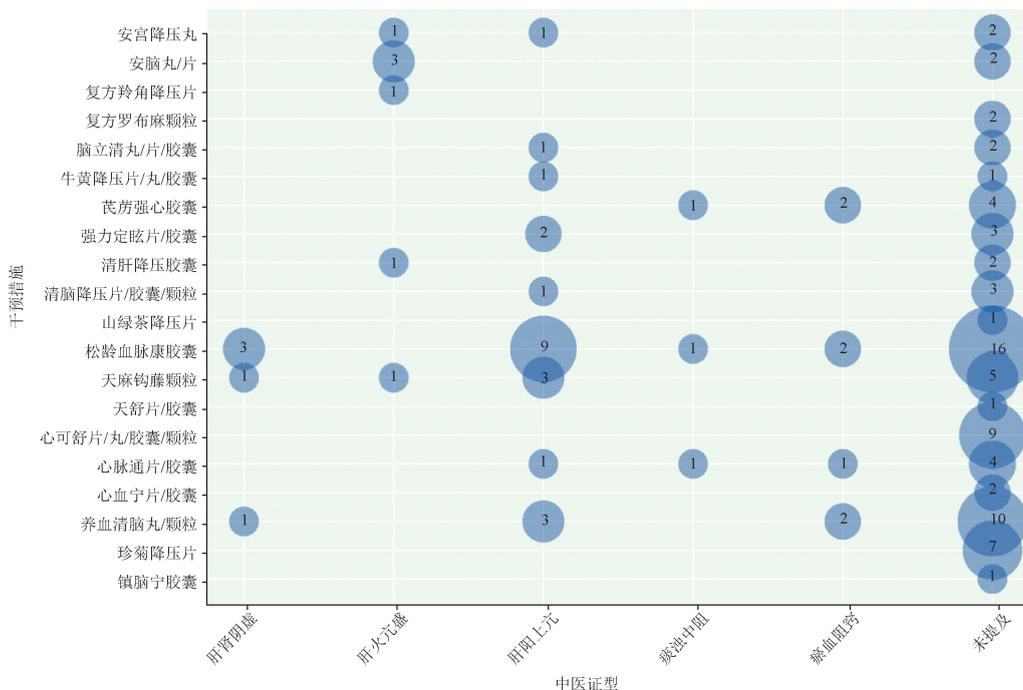
2.4.1 防治方案 111项研究中,干预措施仅为中成药的有11项;联合安慰剂的6项;联合1种降压药的72项;联合2种降压药的8项,分别为非洛地平缓释片+氯沙坦钾氢氯噻嗪片1项、马来酸依那普利片+苯磺酸氨氯地平片2项、马来酸依那普利叶酸片+硝苯地平控释片1项、硝苯地平控释片+福辛普利1项、硝苯地平控释片+卡托普利1项、硝苯地平控释片+氯沙坦钾片1项、硝苯地平控释片+缬沙坦胶囊1项;联合其他中医疗法的2项;联合其他西药或仅指出联合常规基础治疗的共14项,见图3。

2.4.2 疗程 统计发现,治疗疗程多为4、8、12周,分别有32、28、26项;有11项研究治疗时间超过半年,见表5。

2.4.3 结局指标 根据纳入中成药治疗高血压病选用的结局指标,按频次排名依次为有效率、血压、安全性、动态血压、内皮细胞功能、中医证候积分、炎症因子、血脂、量表、同型半胱氨酸、心功能、动脉硬化、血糖(含胰岛素抵抗指标)、氧化应激、血液流变学,见表6、图4。

3 讨论

中成药是在中医理论指导下,按照规定的处方和标准制成的,直接用于防治疾病的一种现代制剂^[17]。目前尚无研究对中成药治疗高血压病进行全面的分析,证据图作为一种证据综合研究,通过全面检索总结,可以直观地展示研究领域的全貌^[18]。最终帮助研究者发掘有潜力的研究方向,为后续的临床研究设计、优化选题设置提供一定的参考^[19-20]。本研究通过《医保目录》《药典》检索有降压功效的中成药,全面检索和梳理近六年的相关文



圆圈中数字表示该中医证型的文献量。

图2 研究人群的中医证型证据分布

Fig. 2 Evidence distribution of traditional Chinese medicine syndrome types in the study subjects

表4 临床研究样本量

Table 4 Sample size of clinical reaseach

样本量/例	文献量/篇	占比/%
<60	3	2.70
60~100	52	46.85
100~200	43	38.74
200~300	6	5.40
≥300	7	6.31

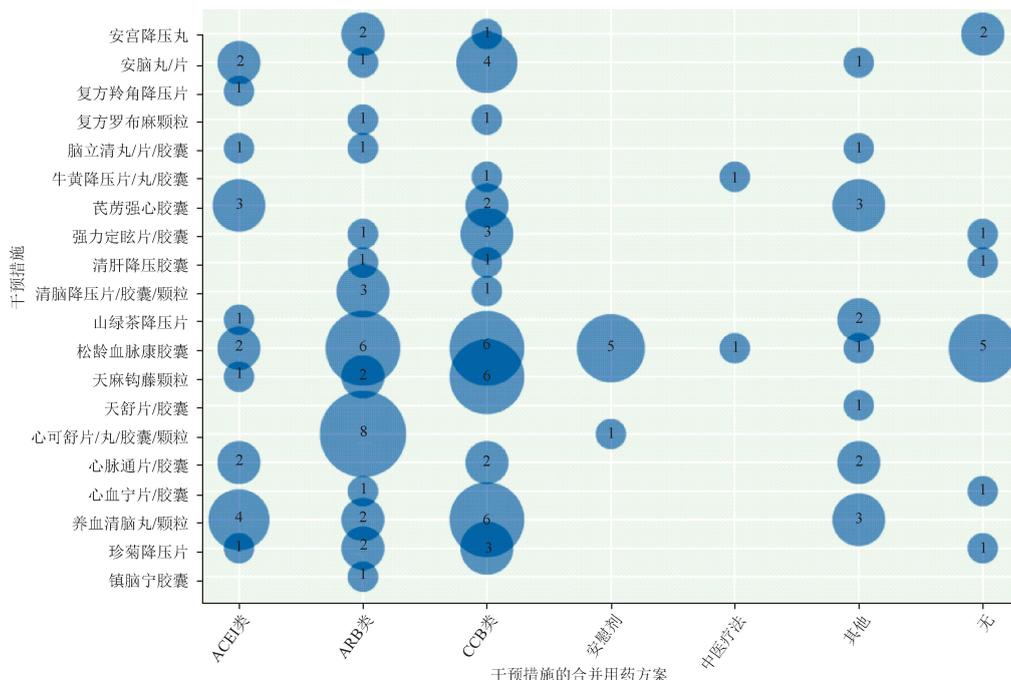
献,借助证据图的形式,对现有中成药治疗高血压病临床研究的基本特征、干预措施、结局指标等3个方面进行展示和分析,以把握该领域的证据分布,为临床医务工作者及相关研究人员提供数据方面的支持。综合本研究结果,发现证据分布呈现以下特征。

临床研究多为单中心、小样本、短周期的随机对照试验,样本量集中在60~100例,疗程多为4~12周,同时存在未对样本量进行估算、未设置盲法以及药物洗脱期等设计不规范之处,导致数量多而影响力小;另外,干预措施多为合并用药,中成药单一治疗的疗效证据较少。日后,可开展更大规模的多中心、随机对照试验验证其疗效,或者开展非劣效性试验为其作为高血压病防治的单一治疗提供证据支持^[13]。一方面,可结合网状Meta分析进行药物之

间的优势比较,提高临床推荐用药的证据等级;另一方面,有了疗效为先导,后续可通过网络药理学、代谢组学等有针对性地对中成药的降压机制进行分析,预测并验证其治疗高血压病的作用机制。

中成药的使用过程未充足体现中医药治疗的关键和优势。入组人群的符合程度对临床研究目标的实现有重要影响^[21],辨证论治是中医治疗的核心环节。在纳入的111项研究中,仅有34项临床研究明确指出研究对象的中医证型,其余研究均未体现是否在中医基础理论的指导下用药,这不能体现规范的中医临床研究。而中医证候常因病程、降压西药介入时间的长短而发生变化^[22],因此在临床研究中体现中成药的介入时机也有一定的意义。此外,本研究中仅有28项采用了中医证候积分作为结局指标,在今后的研究中,应注意关注研究对象症状的改善情况,将中医证候可视化、规范化、定量化、标准化,有助于反映中医疗效,使中医药走向国际化^[23-24]。

结局指标分类较多,以血压测量值为主,对卫生经济学指标、生活质量评价及血管、心脏等靶器官损害的关注略显不足。有学者强调只有对患者有直接



圆圈中数据表示该类合并用药的文献量;ACEI类包括福辛普利钠片、卡托普利片、马来酸依那普利片、培哚普利叔丁胺片、培哚普利利达帕胺片、盐酸贝那普利片、马来酸依那普利叶酸片等;ARB类包括奥美沙坦酯片、奥美沙坦酯氢氯噻嗪片、厄贝沙坦片、厄贝沙坦氢氯噻嗪片、坎地沙坦酯片、氯沙坦钾片、氯沙坦钾氢氯噻嗪片、缬沙坦胶囊、替米沙坦片等;CCB类包括苯磺酸氨氯地平片、苯磺酸左旋氨氯地平片、非洛地平缓释片、拉西地平片、马来酸左旋氨氯地平片、硝苯地平控释片、硝苯地平缓释片、盐酸贝尼地平片、盐酸乐卡地平片等;中药疗法包括八段锦、中药配方;其他包括阿托伐他汀、托拉塞米、盐酸曲美他嗪片等西药或仅指出联合常规基础治疗。

图3 20种中成药防治高血压病干预方案证据分布

Fig. 3 Evidence distribution of interventions of 20 Chinese patent medicines in the treatment of hypertension

表5 20种中成药防治高血压病的疗程

Table 5 Courses of treatment of hypertension with 20 Chinese patent medicines

疗程/周	文献量/篇	占比/%
<4	7	6.31
4~8	35	31.53
8~12	30	27.03
12~24	26	23.42
≥24	11	9.91
未提及	2	1.80

影响的终点指标才能够证实干预措施的真正疗效,反应真正的临床结局^[25],如因高血压病引起的心脑血管事件,而本研究所纳入的研究疗程大多较短(多为4~12周),这可能是对终点指标报道较少的的原因之一。不过,替代指标发生率高、观察时间短,可以节省人力、物力和财力,当其与重要结局有相关性且确定该指标的好转与干预措施相关时,仍具有重要意义^[26-28],只是在分析的过程中要客观地得出结论,以防夸大临床疗效。以内皮细胞功能为例,本

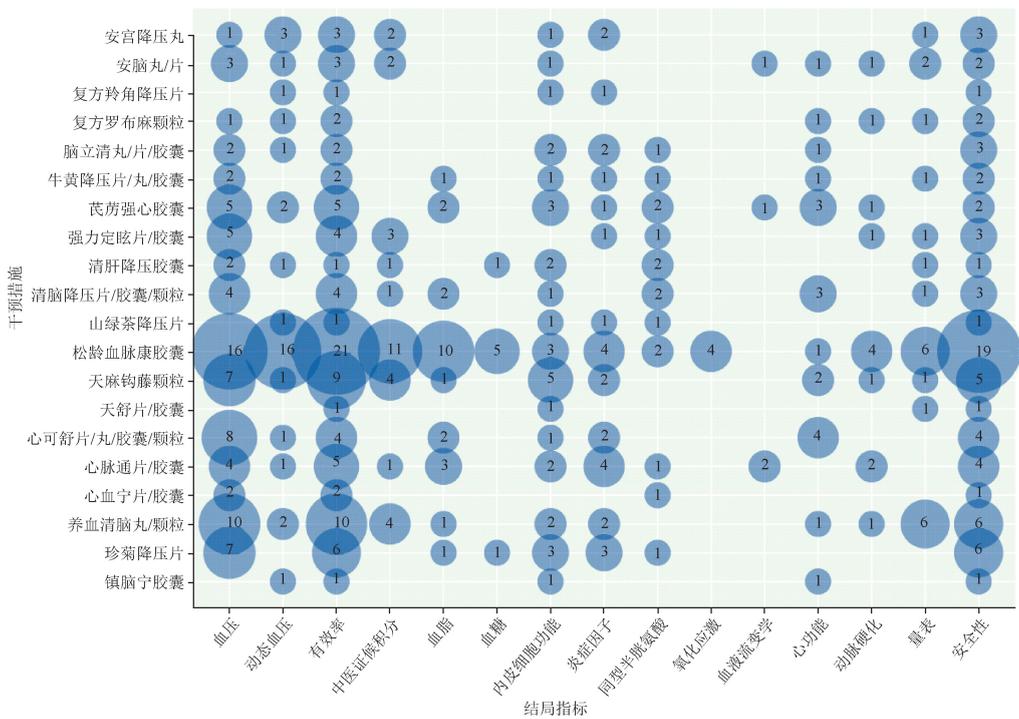
次共纳入31项以内皮细胞功能作为结局指标的临床研究,种类多达十余种。早期研究表明,以实验室指标内皮素-1(ET-1)/一氧化氮(NO)^[29-30]、血管性假血友病因子(vWF)最为实用,二者可以从不同角度反映内皮功能障碍^[31],但内皮活性物质难以区分是血管内皮受刺激引起还是血管内皮损伤引起,在临床上的应用存在一定局限性^[32]。血流介异的血管扩张功能(FMD)对冠状动脉内皮障碍的阳性检测率高达90%^[33],2、3级高血压病患者FMD明显下降^[34],以FMD预测高血压病患者心血管疾病靶器官损害倾向,一定程度上弥补了实验室指标的不足。可见,根据研究目的与研究可行性,选择合理的结局指标,关注患者对自身生活质量的评价以及治疗所带来的经济负担和医疗资源的消耗,是未来临床研究设计方案需要关注的问题。

有效率作为常见的复合结局指标,有血压疗效和证候疗效2个方面,判定标准通常依据《中药新药临床研究指导原则》,亦有部分研究未明确报告

表6 部分结局指标包含的具体项目

Table 6 Specific items included in some outcome indicators

分类	具体指标
内皮细胞功能	一氧化氮(NO)、内皮素1(ET-1)、血管性假血友病因子(vWF)、血浆纤溶酶原激活抑制物-1(PAI-1)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、选择素、血流介导的血管扩张功能(FMD)、转化生长因子-β(TGF-β)、Ang II等
炎症因子	高敏C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL-1、IL-6、IL-8)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、细胞黏附分子1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)、转化生长因子β1(TGF-β1)、血管活性肽(salusin-β)等
氧化应激	超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等
心功能	左心室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、6 min 步行试验(6MWT)、N末端B型利钠肽原(NT-ProBNP)等
动脉硬化	动脉脉搏波传导速度(PWV)、踝肱指数(ABI)、内膜中层厚度(IMT)等
血液流变学	全血高切黏度(Nbh)、全血低切黏度(Nbl)、血浆比黏度(Np)、红细胞聚集指数(RCAI)、变形指数(RDI)等
量表	高血压病症状评分、视觉模拟量表(VAS)、欧洲眩晕评价量表(EEV)、眩晕障碍量表(DHI)、世界卫生组织生存质量测定量表(WHOQOL-BREF)、生活质量量表(SF-36)、生活质量综合评定问卷-74(GQOL-74)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、阿森斯失眠量表(AIS)、爱泼沃斯思睡量表(ESS)、SPIEGEL 睡眠量表、抑郁/焦虑自评量表(SDS/SAS)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)等
安全性	肝肾功、血常规、不良反应等



圆圈中数字表示评价该干预措施结局指标的文献量。

图4 20种中成药防治高血压病结局指标证据分布

Fig. 4 Evidence distribution of outcome indicators of 20 Chinese patent medicines in treating hypertension

标准来源,致使有效率的评价无统一规范,数据的可利用性差,社会认可度低^[35]。针对这方面的不足,有学者提议建立中医药临床试验核心指标集^[36-37],如原发性高血压病核心结局指标集^[38]。另外,也可参考Cochrane系统综述或CONSORT声明进行临床研究报告,减少报告偏倚,提高临床研究的实用价值^[39]。

本研究首次应用证据图对中成药治疗高血压病的临床研究现状进行梳理和展示,检索了中、英文常用的数据库,并对数据结果进行多人交叉核对,减少偏倚风险,旨在描述证据分布情况,但仍存在一定的局限性:①只纳入了近六年发表的文献,未通过临床试验注册平台及在线网站进行其他途径的补充;②未对系统评价、指南的相关研究进行现状总结,另

外,缺少对临床研究的方法学质量评价;③只纳入《医保目录》《药典》中明确治疗高血压病的药物,未纳入提及可缓解眩晕等症状的中成药,可能忽略了一些有效的中成药。基于此,后期应针对性地进行完善,开展更多方法学质量高的临床研究,合理选择结局指标,提高中成药的临床应用证据,扩大应用范围。同时,建议研究人员共同搭建网络数据库,降低工作重复率,提高中医药临床研究质量和效率。

4 利益冲突

本研究无任何利益冲突。

[参考文献]

[1] WANG Z, CHEN Z, ZHANG L, et al. Status of hypertension in China: results from the china hypertension survey, 2012—2015 [J]. *Circulation*, 2018, 137(22):2344.

[2] 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.

[3] 殷鹏, 齐金蕾, 刘韞宁, 等. 2005—2017 年中国疾病负担研究报告[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(12):1145.

[4] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension; the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33):3021.

[5] 刘子言, 肖月, 赵琨, 等. 国家基本公共卫生服务项目实施进展与成效[J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(6):657.

[6] 方锐, 周月, 于明坤, 等. 中药辨证联合降压药治疗高血压早期肾损害的系统评价与 Meta 分析[J]. *中草药*, 2021, 52(18):5649.

[7] 陶诗怡, 张瑾, 于林童, 等. 中西医结合治疗原发性高血压并发心房颤动有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中草药*, 2021, 52(20):6336.

[8] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗原发性高血压临床应用指南(2021 年)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(7):773.

[9] 党晓芳, 张亚男, 齐昕, 等. 134 种治疗高血压病中成药处方规律研究[J]. *北京中医药*, 2020, 39(1):81.

[10] 田颖, 郭栋, 刘永成, 等. 2020 年版《国家医保药物目录》载药降压中成药的功效和安全性分析[J/OL]. *中成药* [2022-02-22]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20211222.1311.006.html>.

[11] 张杰, 田文得, 宋璐霞, 等. 基于数据挖掘技术探讨中成药治疗高血压的用药规律[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(24):4216.

[12] 季昭臣, 林姗姗, 胡海殷, 等. 口服中成药联合常规西药治疗高血压病临床疗效与安全性的网状 Meta 分析[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(7):1955.

[13] LAI X, DONG Z, WU S, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine compared with losartan for mild essential hypertension; a randomized, multicenter, double-blind, noninferiority trial[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2022, 15(3):e7923.

[14] 国家基层高血压防治管理指南 2020 版[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(3):209.

[15] 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.

[16] 郭俊冉. 松龄血脉康胶囊与氯沙坦钾片对照治疗肝阳上亢型 EHI 级的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.

[17] 国家中医药管理局. 关于印发中成药临床应用指导原则的通知(国中医药医政发[2010]30号)[EB/OL]. (2010-06-30) [2022-02-22]. <http://www.satcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html>.

[18] 李伦, 杨克虎, 田金徽, 等. 一种新的证据总结方法:证据图简介[J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(3):230.

[19] MIAKE-LYE I M, MAK S, LEE J, et al. Massage for pain: an evidence map[J]. *J Altern Complement Med*, 2019, 25(5):475.

[20] SNILSTVEIT B, VOJTKOVA M, BHAVSAR A, et al. Evidence & gap maps: a tool for promoting evidence informed policy and strategic research agendas[J]. *J Clin Epidemiol*, 2016, 79:120.

[21] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于发布中药新药临床研究一般原则等 4 个技术指导原则的通告(2015 年第 83 号)[EB/OL]. (2015-11-03) [2022-02-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qt-ggtg/20151103120001444.html>.

[22] 孟醒, 熊兴江. 初发高血压病、青年高血压病的中医认识及天麻钩藤饮的临床治疗体会[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(12):2752.

[23] 罗辉, 廖星, 王茜. 中医证候积分在疗效评价中的应用:基于 240 项随机对照试验的比较研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(10):1261.

[24] 王新陆, 朱明军, 王建茹, 等. 基于病证结合的中医经典名方上市后评价要点[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(8):2004.

[25] FLEMING T R, DEMETS D L. Surrogate end points in clinical trials; are we being misled? [J]. *Ann Intern Med*, 1996, 125(7):605.

[26] 管慧, 戴国华, 宋超, 等. 中医临床疗效评价替代指标的选择思路与方法[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(5):2807.

[27] 郭新峰, 朱泉, 赖世隆. 替代指标和中间指标及其在中医药疗效评价研究中应用价值的思考[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(7):585.

[28] 徐小国, 蒋萌. 替代指标在临床试验中的应用与局限性[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2006, 11(10):4.

[29] JUGUILON C, WANG Z, WANG Y, et al. Mechanism of the switch from NO to H₂O₂ in endothelium-dependent vasodilation in diabetes[J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117(1):2.

[30] ZHAI X, LEO M D, JAGGAR J H. Endothelin-1 stimulates vasoconstriction through RAB11A serine 177 phosphorylation[J]. *Circ Res*, 2017, 121(6):650.

[31] 陈明, 胡申江. 高血压病血管内皮功能障碍及治疗[J]. *心血管病学进展*, 2005, 26(3):5.

[32] 李毅, 秦俭. 血管内皮功能的研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(13):1391.

[33] JAMBRIK Z, VENNERI L, VARGA A, et al. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease[J]. *Am Heart J*, 2004, 148(4):684.

[34] 王燕, 李琳, 丛伟红, 等. 原发性高血压与血管内皮功能的相关性分析[J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(3):395.

[35] 张英英, 申晨, 张颖, 等. 以“总有效率”作为中医药疗效评价指标存在的误区[J]. *中国药物评价*, 2020, 37(5):337.

[36] 于长禾, 孙亚男, 何丽云, 等. 建立中医药临床研究核心结局指标集[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(7):2526.

[37] 张明妍, 张俊华, 张伯礼, 等. 中医药临床试验核心指标集研制技术规范[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(2):924.

[38] 胡瑞学, 熊兴江, 陈仁波, 等. 近两年中医药干预原发性高血压病临床试验结局指标的分析[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(6):1547.

[39] 生晓迪, 陈超, 张婷, 等. 中医药治疗风湿性心脏病随机对照试验评价指标的现状分析[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(1):244.

[责任编辑 张燕]