

天麻鈎藤飲聯合鈣通道阻滯劑治療原發性高血壓的Meta分析

陳新林 莫傳偉 夏荃

(廣州中醫藥大學)

徐敏 周若龍 肖婷婷 田曉英

(香港浸會大學中醫藥學院)

[摘要] **目的** 探究天麻鈎藤飲聯合鈣通道阻滯劑治療原發性高血壓的有效性和安全性，為臨床推廣提供科學依據。 **方法** 採用系統評價與Meta分析相結合的方法，檢索中國期刊全文資料庫、維普中文期刊資料庫、萬方學術期刊全文資料庫的文獻等，納入天麻鈎藤飲聯合鈣通道阻滯劑與單純鈣通道阻滯劑治療原發性高血壓的隨機對照試驗文獻 (RCTs)，用Jadad量表對文獻的品質進行評分；並進行 Meta 分析。 **結果** 一共納入7篇RCTs文獻，天麻鈎藤飲聯合鈣通道阻滯劑：臨床療效的合併RR值為1.15，95%CI (1.03, 1.29)，有統計學意義 ($P < 0.05$)；治療後，收縮壓、舒張壓的合併效應量加權均數差依次為-6.71 mmHg，95%CI(-10.79, -2.62) mmHg；-6.00mmHg，95%CI(-10.68, -1.32) mmHg。聯用天麻鈎藤飲並沒有增加不良反應。 **結論** 對比單用鈣通道阻滯劑，天麻鈎藤飲聯合鈣通道阻滯劑對治療高血壓病有更好的臨床降壓療效，且具有較好的安全性，適合臨床的推廣使用。但由於納入文獻的品質不高，在試驗設計、隨機分配隱藏機制、盲法實施等方面仍存在不足，需要高品質的大樣本雙盲隨機對照試驗的驗證。

[關鍵詞] 天麻鈎藤飲；原發性高血壓；鈣通道阻滯劑；Meta分析

1 研究背景

高血壓病 (Hypertension) 是一種原因未明的以體循環動脈血壓升高為主要表現的全身性、獨立性疾病，又稱為原發性高血壓^[1]。《2010高血壓防治指南》指出我國人群高血壓患病率仍呈增長態勢，每10個成人中就有2人患高血壓；估計目前全國高血壓患者至少2億；但高血壓知曉率、治療率和控制率較低^[2]。因此高血壓已成為影響我國人民健康的重要疾病。根據SFDA南方經濟研究所統計的資料，到2006年，全國鈣通道阻滯劑市場已達到33億元，佔全部抗高血壓藥物市場的43.15%。由此可見鈣通道阻滯劑在抗高血壓領域中的重要作用^[3]。鈣通道阻滯劑主要通過阻斷血管平滑肌細胞上的鈣離子通道發揮擴張血管降低血壓的作用。常用藥如氨氯地平 (Amiodipine Besylate)、硝苯地平 (Nifedipine)、尼群地平 (Nitrendipine) 和非洛地平 (Felodipine) 等。雖然鈣通道阻滯劑在降低血壓方面比較迅速、可靠，但在症狀改善方面卻不夠重視，治療後血壓雖然降到正常範圍內，但副作用大，如長期服用硝苯地平片易引起下肢浮腫，生活品質頗受影響。針對鈣通道阻滯劑的不足，臨床上鈣通道阻滯劑聯用中藥的文獻屢見報導。

高血壓病在中醫屬「眩暈」、「頭痛」、「肝風」、「中風」等範疇。中醫認為高血壓病可分為肝陽上亢、氣滯血瘀、心脾兩虛、肝腎陰虛、命門火衰、氣虛血瘀等證型。肝陽上亢是原發性高血壓各期及不同病理中構成比最高的症型^[4]，而治療肝陽上亢的代表方為天麻鈎藤飲。鑒於目前關於天麻鈎藤飲聯用鈣通道阻滯劑的RCT文獻屢見報導，而缺乏系統的療效評價。本文將全面收集天麻鈎藤飲聯用鈣通道阻滯劑治療高血壓病的文獻，應用循證醫學研究方法評價其療效及安全性，為臨床決策提供科學依據。

2 文獻的納入與方法學

2.1 納入標準 ①研究的類型為RCTs，排除佇列研究，病例對照研究，橫斷面研究或無對照的RCTs；②所有物件均為原發性高血壓人群；③干預措施：試驗組為天麻鈎藤飲聯合西藥，對照組單純使用西藥，排除聯合其它中藥開展治療的研究；④有臨床療效或血壓值報導；⑤動物實驗合併有人體RCTs的，也予納入。

2.2 檢索策略 檢索國內外1971年至2012年6月間公開發表的文獻。資料庫包括中國生物醫學資料庫、中國期刊全文資料庫。以「天麻鈎藤 (tianmagouteng,#1)」和「高血壓 (hypertention,#2)」作為中英文主題詞進行主題詞和自由詞檢索。

2.3 資料提取

閱讀所獲文獻，排除明顯不符合納入標準的文獻後，對可能符合納入標準的文獻閱讀全文，以確定是否真正符合納入標準；不能確定時，通過其他人閱讀核定。採用Jadad評分量表對納入的文獻進行評價^[5]。

2.4 統計分析 用Revman5.0軟體對資料進行Meta分析。臨床療效、高血壓症狀得分(二分類資料)採用相對危險度(Risk Ratio, RR),收縮壓和舒張壓(計量資料)採用加權均數差(Weighted mean difference, WMD)作為治療效應,這些指標均以效應值及其95%置信區間(95% CI)表示。納入研究結果間的異質性採用X²檢驗;各文獻間存在同質性時(P>0.05),採用固定效應模型。如果文獻間存在異質性時(P≤0.05),採用隨機效應模型。

3 納入文獻的基本情況

3.1 文獻的納入情況

一共檢索到文獻330篇,初篩納入文章247篇,通過全文閱讀後排除不符合納入標準者篇,剩下7篇RCTs文獻,檢索時採用兩位檢索員分別檢索,遇到存在商議的文章,經第三者商議後再行納入。最終共納入7篇文章。

納入研究的7篇文獻,試驗組均為天麻鈎藤飲聯合鈣通道阻滯劑,對照組單純使用鈣通道阻滯劑,分別是氫氯地平、硝苯地平、尼群地平和非洛地平。文獻的血壓療效標準參照《中藥新藥治療高血壓病的臨床研究指導原則》;未提及療效標準的文獻,其所列出的標準均與《中藥新藥治療高血壓病的臨床研究指導原則》一致,都分為顯效、有效和無效^[6],本文將顯效和有效合併為有效。7篇文獻中,症狀療效均參照《中藥新藥治療高血壓病的臨床研究指導原則》中的標準,分為顯效、有效和無效^[6],本文將顯效和有效合併為有效。

聯合鈣通道阻滯藥的文獻中共有7個納入研究均提及隨機分組,所有研究均未列明隨機方法,提及隱藏分組和雙盲的方法,1個研究報告未失訪現象^[12],1個研究報告退出病例^[10],所有文獻Jadad評分平均為1.29分,提示納入研究多為低品質文獻研究。

7篇文章採用臨床療效作為評價指標,不具有同質性(異質性檢驗 $X^2=18.60$, $P=0.005$),因此,合併效應量RR採用隨機效應模型,RR=1.15,其95%CI為(1.03,1.29),可認為天麻鈎藤飲聯合鈣通道抑制藥治療高血壓病的有效率是單純使用鈣通道阻滯劑的1.15倍。其中絡活喜的合併效應量RR為1.27,其他鈣通道阻滯劑(包括硝苯地平、尼莫地平、尼群地平,下同)合併效應量RR為1.08。

3篇文章採用收縮壓和舒張壓作為評價指標,治療前兩組收縮壓和舒張壓均無統計學意義。治療後收縮壓的合併效應量WMD=-6.71 mmHg,合併效應量的95%CI為(-10.79,-2.62) mmHg;治療後舒張壓的合併效應量WMD=-6.00mmHg,合併效應量的95%CI為(-10.68,-1.32) mmHg,都有統計學意義,說明治療後治療組患者的收縮壓和舒張壓值的均數小於對照組。

本文收集的7個研究中,有2個研究報導了不良反應的發生^[11,12],其中一研究中^[11],治療組2例、對照組3例患者均出現面紅,不良反應發生率分別是4%,6%。另一研究^[12]治療組在開始治療的第1周有1例心悸,對照組則在同時出現2例心悸,1例下肢輕度浮腫。這兩組均是使用了硝苯地平緩釋片。提示天麻鈎藤飲安全性良好。

有3個研究^[7,8,9]報導了中醫症候療效的比較情況,此3個研究的總樣本量為263,由於總樣本量少,因此不進行meta分析。但在研究中發現,在中醫症候改善方面,治療組達到有效的人數有127人,佔治療組的93%。而對照組達到有效的人數只有66人,佔對照組的51%。提示聯用天麻鈎藤飲後有較好的中醫症候改善效果。

討論:

天麻鈎藤飲出自近代胡光慈的《雜病證治新義》,由平肝潛陽、補益肝腎、活血寧神的方藥組成,是治療

高血壓病陰虛陽亢證的有效經典名方。天麻鈎藤飲方中天麻平肝熄風，鈎藤助天麻平肝熄風，生石決明取其寒能清熱瀉火、咸能入腎助陰制陽，質重能潛之性，增加天麻熄風之功為君藥。川牛膝、桑寄生、杜仲助肝腎調補陰陽，山梔、黃芩清熱，茯神、夜交藤養心安神。全方共奏滋養肝腎、潛陽熄風之效^[14]。現代藥理研究表明，天麻鈎藤飲方中有多味中藥有直接降壓作用^[15]。如天麻素^[16]，鈎藤^[17]有降低外周血管阻力和降低血壓的作用；石決明提取物^[18]使自發性高血壓大鼠（SHR）血壓顯著下降。

Meta分析結果：天麻鈎藤飲聯用鈣通道阻滯劑的總體療效的合併效應量RR為1.15，其95% CI為（1.03，1.29），可認為天麻鈎藤飲聯用鈣通道阻滯劑治療高血壓病的有效率是單純使用鈣通道阻滯劑的1.15倍。治療前治療組患者的收縮壓大於對照組，而兩組治療前的舒張壓無差別。通過天麻鈎藤飲聯用鈣通道阻滯劑的治療，治療組患者的收縮壓和舒張壓比對照組多下降6.71 mmHg和6.00 mmHg。Meta分析結果顯示天麻鈎藤飲聯合鈣通道阻滯劑的療效比單純使用鈣通道阻滯劑明顯，降壓效果更好。其聯合用藥的具體降壓機理，可能是天麻鈎藤飲可以提高血清游離鈣離子濃度，阻滯血管平滑肌細胞L型鈣離子通道的的作用，有效地抑制CaL-a1C的表達，同時促進PMCA1的表達，改善高血壓時平滑肌細胞的鈣超載狀態^[19]，從而達到阻斷鈣內流的效果。與鈣通道阻滯劑相比，天麻鈎藤飲也阻斷血管平滑肌細胞上的鈣離子通道發揮擴張血管降低血壓的作用。而且本文還發現聯用天麻鈎藤飲後，治療組的不良反應較對照組減少。因此，推測天麻鈎藤飲聯用鈣通道阻滯劑起到協同降壓及改善症狀的效果，但兩者的協同作用機制尚有待進一步研究，可依照其用藥方案開展動物實驗，探討其作用的具體機制，更好的指導臨床用藥。

安全性分析表明，單純使用鈣通道阻滯劑時，其不良反應的報導只有2篇，所以即使聯用天麻鈎藤飲後不良反應的出現有一定程度的減少，但缺乏一定的樣本數說明問題。值得注意的是，結合中醫症候改善情況，聯用天麻鈎藤飲後，治療組的中醫症候改善效果較對照組好，提示天麻鈎藤飲與鈣通道阻滯劑聯用後安全性良好。

總之，對比單用鈣通道阻滯劑，天麻鈎藤飲聯用對高血壓病的治療有更好的臨床療效，其降壓效果更佳，可改善高血壓病引起的症狀，且具有較好的安全性，適合臨床的推廣使用。但由於納入文獻的品質不高，仍需要高品質的大樣本雙盲隨機對照試驗的驗證。

參考文獻

- [1] 黃玉芳. 病理學（全國高等中醫藥院校規劃教材）[M]. 北京:中國中醫藥出版社, 2007:174.
- [2] 中國高血壓防治指南修訂委員會. 中國高血壓防治指南2010[J]. 中華高血壓雜誌, 2011,9(8):703.
- [3] 青島食品藥品監督管理局. 抗高血壓藥物「鈣離子拮抗劑」市場淺析[O/L].[2008-05-27]. <http://sfda.qingdao.gov.cn/directory/web/WS01/CL0747/2022.html>
- [4] 鄧志東, 範暉, 周小棠, 等. 1996-2005年北京地區高血壓病中醫證候分析[J]. 中醫雜誌, 2007(48):437-439.
- [5] Jadad AR, Moor RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: blinding necessary[J]. Controlled Clin Trials, 1996, 17:1-12.
- [6] 鄭筱英. 中藥新藥臨床研究指導原則(試行)[S]. 北京:中國醫藥科技出版社, 2002:373-377.
- [7] 劉映芳. 天麻鈎藤飲聯合氨氯地平治療肝陽上亢型高血壓病療效觀察[J]. 深圳中西醫結合雜誌, 2011,21(4):239-240.
- [8] 李鳴放. 天麻鈎藤飲治療高血壓病肝陽上亢型120例臨床觀察[J]. 中醫藥導報, 2011,17(7):38-39.
- [9] 黎幸芳, 盧遙. 天麻鈎藤飲絡活喜並用治療高血壓76例[J]. 實用中醫內科雜誌, 2005,19(5):464.
- [10] 王強, 莫雪梅, 韋斌, 等. 天麻鈎藤飲聯合硝苯地平緩釋片對H型高血壓陰虛陽亢證的影響[J]. 疑難病雜誌, 2011,10(11):854-855.
- [11] 劉凌鷹, 李榮. 天麻鈎藤飲治療肝陽上亢型高血壓100例療效觀察[J]. 亞太傳統醫藥, 2011,7(6):58-59.
- [12] 張冰玲. 欣然聯合天麻鈎藤飲治療重度高血壓36例分析[J]. 實用中醫藥雜誌, 2006,22(4):198-199.
- [13] 朱瑞兵. 天麻鈎藤飲治療原發性高血壓95例臨床觀察[J]. 中國醫學創新, 2009,6(34):84-85.
- [14] 張奇, 張志民, 李冰玉. 天麻鈎藤飲治療高血壓病120例[J]. 光明中醫, 2008,23(10):1487-1489.
- [15] 王筠默. 中藥藥理學[M]. 上海:上海科學技術出版社, 1985:94-95.
- [16] 王正榮, 羅紅琳, 肖靜, 等. 天麻素對動脈血管順應性以及血流動力學的影響[J]. 生物醫學工程學雜誌, 1994,11(3):197-201.
- [17] 劉佳, 富志軍. 鈎藤的研究概況[J]. 海峽藥學, 2006,18(5):90.
- [18] 劉爽, 肖雲峰, 李文研. 石決明藥理作用研究[J]. 北方藥學, 2011, 8(11).
- [19] 陳孝銀, 汪學軍, 葉開河. 天麻鈎藤飲對SHR血清Ca²⁺濃度及血管平滑肌細胞鈣通道的影響[J]. 中國病理生理學雜誌, 2008,24(1):68-72.

(編委：陳抗生審校2013.12.12)

香港註冊中醫學會 版權所有
Copyright HKRCMP All Rights Reserved