

· 综 述 ·

清眩降压汤/清达颗粒治疗高血压病的作用机制及临床应用研究进展

黄智威¹ 付长庚² 徐丹苹^{3,4} 陈可冀²

高血压病是心脑血管疾病中最主要的危险因素^[1],是最常见的慢性疾病,极易对心、脑、肾等靶器官造成损害^[2]。据我国心血管病中心《中国心血管健康与疾病报告 2019 概要》^[3] 预测我国心血管病患者约有 3.30 亿,其中包括高血压病患者约 2.45 亿,调查显示心血管病患者率及病死率仍处于上升阶段。据预测如果能普遍采用降脂和降压疗法对高血压和高血脂患者进行治疗可避免 10~2 000 万个急性心肌梗死发生^[4],由此可见高血压的治疗在心脑血管疾病中显得尤为重要。目前临床上高血压病的治疗以西药为主,常用的降压药有利尿剂、 β 受体拮抗剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂等。据报道,临床上高血压病患者单纯使用西药联合治疗后仍有 40% 左右患者降压效果不理想^[5],可见西药的治疗效果有局限,易产生耐药性。中药治疗具有多成分、多靶点、多途径的治疗优势,中药治疗也成为近年来高血压治疗的热门方向之一,在临床上的应用也越来越广泛。清眩降压汤是由陈可冀院士在天麻钩藤饮的基础上加减化裁创立的经验方,主要用于治疗肝肾阴虚、肝阳上亢证型的高血压,而清达颗粒是在清眩降压汤的基础上精简而来,由天麻、钩藤、黄芩、莲子心 4 味药组成。近年来清眩降压汤在治疗高血压病患者中效果显著^[6],但目前关于该方剂的作用机制未见系统性总结。鉴于此,笔者对其治疗高血压病的作用机制及临床应用的现状进行收集并整理,为中医药治疗高血压病的研究提供新的思路。

1 作用机制的基础研究 高血压病可造成相应

器官的功能衰竭,甚至产生严重的并发症。清眩降压汤(清达颗粒)对血管、心、肾、脑等重要靶器官具有良好的保护作用。

1.1 保护血管、抑制血管重构及舒张血管 血管病变是高血压病常见并发症之一,也是影响血压的关键因素之一。研究发现清眩降压汤能够降低血管中膜厚度(medial thickness, MT)和腔径(lumen diameter, LD)/MT 的比值以及降低血管平滑肌细胞 Bcl-2 的表达和 Bcl-2/Bax 的比值,抑制血管重构,从而保护血管^[7,8]。此外,清眩降压汤能通过调节转化生长因子- β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)/Smad 通路,降低血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)、内皮素 1、肾素水平;抑制增殖细胞核抗原、胶原 I 和胶原 III 的表达,来抑制血管平滑肌细胞增殖和胶原沉积,抑制血管重构^[9]。黄月等^[10]、林珊等^[11]通过研究发现清眩降压汤能显著舒张去甲肾上腺素和氯化钾诱导内皮完整大鼠胸主动脉血管环的收缩;有研究发现清达颗粒可通过抑制钙离子的内流并抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K/protein kinase B, AKT) 信号通路来减轻血压升高并促进胸主动脉环的血管舒张,从而起到降压的作用^[12]。

1.2 对心脏的保护作用 长期高血压会刺激心肌细胞肥厚和间质纤维化,从而引起左心室肥厚和扩张等一系列病理变化。有研究发现清达颗粒能够抑制心肌细胞重塑,逆转心肌肥厚,改善左心室功能并减轻心肌纤维化,对心肌细胞具有保护作用^[13]。王怀等^[14]研究发现清达颗粒能降低 IL-1 β 、IL-6 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子的水平,有效抑制心肌炎症及心肌纤维化,对心脏起到保护作用。研究发现清达颗粒可通过调控单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)/趋化因子受体-2(C-chemokine receptor-2, CCR2) 信号通路中干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、MCP-1、CCR2 的表达,减少心脏中 T 细胞和巨噬细胞的聚集,改善心脏炎症,从而保护心肌细胞^[15]。

基金项目:北京市中医药科技发展资金项目(No. JJ-2020-77)

作者单位:1. 广州中医药大学第二临床医学院(广州 510405);

2. 国家中医心血管病临床医学研究中心,中国中医科学院西苑医院(北京 100091);3. 广州中医药大学第二附属医院心血管科(广州 510120);4. 福建中医药大学博士后流动站(福州 350122)

通讯作者:徐丹苹, Tel: 020-81887233, E-mail: xudanping@hotmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20210226.039

研究发现清达颗粒可能通过活化过氧化物酶体增殖物激活受体 α /过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptors- α /peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1, PPAR- α /PGC-1 α) 信号通路, 促进心肌细胞内脂肪酸 β 氧化水平, 改善心肌细胞的能量代谢, 从而保护心肌细胞^[16]。研究发现清达颗粒降低了心肌纤维紊乱的程度, 减轻心肌细胞的变性和坏死。此外还能降低血清和心脏组织中 CD68 抗原蛋白的表达, 降低血清和心脏组织中 IL-6 和 TNF- α 的水平, 并抑制了核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路, 改善心脏重塑和炎症^[17]。

1.3 对肾脏的保护作用 长期持续高血压能使肾小球内囊压力升高, 肾小球纤维化、萎缩、肾动脉硬化, 导致肾实质损害等疾病。研究表明清眩降压汤能通过降低血压、减轻肾小球的固缩, 从而起到保护肾脏的作用^[18]。实验研究发现清眩降压汤通过调节 TGF- β /Smad 信号通路, 抑制基质金属蛋白酶的表达式以及下调胶原 I、胶原 III 和胶原 IV 的表达式, 能显著减少细胞外基质的过度积聚, 减轻高血压大鼠肾间质纤维化, 从而对肾脏起保护作用^[19]。刘望予等^[20]研究显示清眩降压汤能抑制肾组织中还原型辅酶 II 氧化酶 2 (nicotinamide oxidase 2, NOX2)、NOX4、TNF- α 、IL-6 等炎症因子的表达式, 降低氧化应激水平, 从而起到保护肾脏的作用。褚剑锋等^[21]研究发现清眩降压汤能抑制 Ang II 的升高, 控制血压的升高, 抑制大鼠肾小球和肾小管增生, 具有潜在的肾脏保护作用。

1.4 对神经细胞的保护作用 长期高血压会使脑血管发生缺血与变性, 容易导致脑梗死等脑血管疾病。褚剑锋等^[22]研究显示清眩降压汤能控制血压的升高, 提高大鼠循环中一氧化氮水平, 升高构建型一氧化氮合酶、降低诱导型一氧化氮合酶、减轻神经胶质细胞聚集, 从而保护神经元, 减少脑梗死发生的风险。有研究发现清达颗粒能下调 Bax 表达式和上调 Bcl-2 表达式来抑制神经元凋亡, 从而保护神经细胞^[23]。有研究表明清达颗粒能激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶/核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (p38 mitogen-activated protein kinase/nuclear factor erythroid-2 related factor 2/heme oxygenase-1, p38MAPK/Nrf2/HO-1) 信号转导通路, 显著抑制活化的小胶质细胞释放如细胞活性氧、TNF- α 及丙二醛等细胞毒性物质, 并促进抗氧化酶如谷胱甘肽过氧化物酶的产生及释放, 从而起到了抗氧化应激的作用; 对

神经细胞有保护作用^[24]。

2 单味药的现代药理基础研究 现代药理研究发现天麻能降血压、降血脂^[25,26]、抗氧化^[27]、保护神经细胞^[28]、保护心肌细胞^[29,30]、抗炎^[31]、增强免疫力^[32]。研究发现钩藤能抑制神经系统, 阻断交感神经或神经节、通过阻止钙离子通道, 抑制血管紧张素 II 诱导血管平滑肌增殖、抑制 TGF- β /Smad 通路来降低血压^[33]、保护血管内皮细胞的功能^[34]、抗动脉粥样硬化^[35]。姜凌宇等^[36]研究发现杜仲能通过保护血管内皮功能、拮抗钙离子通道、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统、调节血管平滑肌细胞的凋亡与增殖、减少肾小管对 Na^+ 的重吸收等机制来降低血压。此外, 杜仲还具有降血脂、降血糖、抗炎、保护肾脏等作用^[37,38]。现代药理研究发现生地黄具有保护心肌细胞及神经细胞、降血糖的作用, 从而能减轻高血压带来的危害^[39,40]。牛膝具有保护神经元^[41]、舒张血管和保护心肌细胞^[42]、抗凝血和抗血栓^[43]、抗炎及抗氧化^[44]等作用。黄芩中的黄芩苷具有抗动脉粥样硬化^[45], 能通过抑制交感神经兴奋性来保护心肌细胞^[46], 还能抑制心肌细胞的凋亡^[47], 保护血管内皮细胞^[48]。另有文献报道, 黄芩苷对离体大鼠的胸主动脉具有舒张作用^[11]。现代药理研究发现菊花能降低血压, 减慢心率, 保护血管内皮细胞, 还可以降血脂、降胆固醇, 扩张冠脉血管等^[49]。苦丁茶具有降血压、保护心肌细胞^[50]、降血脂^[51]、扩张血管^[52]、提高免疫力^[53]、抗炎等^[54]作用。桑叶具有降血糖^[55,56]、降血脂^[57]、降血压^[58]、抗动脉粥样硬化和保护心脏作用^[59]。

3 临床应用 高荣新^[60]选取 68 例肝阳上亢型高血压病患者按治疗方法分为对照组和治疗组各 34 例并进行临床观察发现, 治疗组 (服用清眩降压汤) 的总有效率为 98.18%, 明显高于对照组的 64.71% (单用硝苯地平缓释片, $P<0.05$)。田朝霞^[6]将 84 例阴虚肝阳上亢型单纯性高血压病患者按随机数字表法分为对照组和治疗组各 42 例, 对照组予苯磺酸氨氯地平片、盐酸贝那普利片, 治疗组在对照组的基础上加用清眩降压汤, 结果表明治疗组血压改善程度优于对照组 ($P<0.05$), 且治疗组 TC、TG、LDL-C、IL-6、TNF- α 、C 反应蛋白水平均低于对照组 ($P<0.05$), 说明清眩降压汤联合西药在治疗阴虚阳亢型原发性高血压病患者中, 能降低血压, 改善血脂水平, 减轻机体炎性反应。此外, 多项临床试验发现在治疗肝阳上亢型高血压患者中, 清眩降压汤联合西药较单独常规西药的降压疗效更好, 而且中西药

联合的不良反应更少,更有利于患者生活质量的提高^[61-63]。陈斌等^[64]对 99 例老年高血压病眩晕患者按随机原则分为对照组 49 例、治疗组 50 例,对照组用强力定眩片治疗,治疗组用加味清眩降压汤治疗,结果显示治疗组眩晕症状的总有效率为 94.00%,优于对照组的 75.51% ($P<0.05$),表明加味清眩降压汤能显著改善老年高血压病患者的头晕症状。宋三军^[65]将 60 例围绝经期高血压病患者采用系统随机化法分为对照组和研究组各 30 例,对照组予厄贝沙坦,研究组在对照组治疗的基础上联合清眩降压汤加减,结果表明研究组降压有效率为 96.67%,优于对照组的 80.00% ($P<0.05$),且可降低雌激素、血管紧张素 II 和同型半胱氨酸水平。黄武松等^[66]选取 100 例肝火亢盛型高血压病的青年患者采用随机均分法分为治疗组和对照组各 50 例,对照组予苯磺酸氨氯地平片,治疗组在对照组治疗的基础上加用清眩降压汤,结果显示在降低清晨血压方面,治疗组的有效率为 76.0%,明显高于对照组的 44.0% ($P<0.05$),且治疗组的血管紧张素 II 水平也低于对照组 ($P<0.05$),以上结果表明清眩降压汤联合西药能很好改善清晨高血压的症状,且能降低血管紧张素 II 水平。

4 展望 目前高血压患病人数在逐年增加,临床主要以西药为主,但是单纯依靠西药常规治疗,仍有约 40% 患者降压效果不佳^[5]。目前经典的高血压病机制有两大系统组成,包括交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统。最近研究发现,免疫系统也是高血压病的重要发病机制之一^[67],而中药在提高人体免疫力方面有独特优势,这可能解释了临床上一些高血压病患者,中西药联合应用要比单纯使用西药的血压控制效果更好的现象,因此这些发现为中药治疗高血压病的研究提供了新方向。清眩降压汤(清达颗粒)的降压效果显著,安全性高,但目前对其治疗高血压病的药理机制尚未清楚,相关的基础研究还是比较缺乏,仍需进一步的研究探讨,以明确清眩降压汤(清达颗粒)的作用机制,为发挥中医药在心血管病中的临床治疗提供更多可靠的依据。

参 考 文 献

- [1] Monticone S, D'ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endo*, 2018, 6 (1): 41-50.
- [2] Iadecol C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Hypertension*, 2016, 68 (6): e67-e94.
- [3] 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 2019 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35 (9): 833-854.
- [4] Stevens W, Peneva D, Li JZ, et al. Estimating the future burden of cardiovascular disease and the value of lipid and blood pressure control therapies in China[J]. *BMC Health Serv Res*, 2016, 16: 175.
- [5] Cai A, Calhoun DA. Resistant hypertension: an update of experimental and clinical findings[J]. *Hypertension*, 2017, 70 (1): 5-9.
- [6] 田朝霞. 清眩降压汤加味联合西医治疗对阴虚阳亢型单纯性高血压患者血压、血脂的影响 [J]. *四川中医*, 2018, 36 (10): 82-85.
- [7] Xiao F, He F, Chen H, et al. Qingxuan Jiangya Decoction reverses vascular remodeling by inducing vascular smooth muscle cell apoptosis in spontaneously hypertensive rats[J]. *Molecules*, 2016, 21 (7): 956.
- [8] 褚剑锋, 肖飞, 杨美玲, 等. 从血管平滑肌细胞增殖分析清眩降压汤抑制血管重构的作用 [J]. *康复学报*, 2016, 26 (3): 29-33.
- [9] He F, Chu JF, Chen HW, et al. Qingxuan Jiangya Decoction prevents blood pressure elevation and ameliorates vascular structural remodeling via modulating TGF- β 1/Smad pathway in spontaneously hypertensive rats[J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26 (3): 180-187.
- [10] 黄月, 褚剑锋, 沈阿灵, 等. 清眩降压汤和清达颗粒对大鼠离体胸主动脉血管环张力作用的药效比较研究 [J]. *福建中医药*, 2019, 50 (2): 35-37.
- [11] 林珊, 张铃, 蔡巧燕, 等. 清眩降压汤对离体大鼠胸主动脉的舒张作用及黄芩苷成分分析 [J]. *福建中医药*, 2018, 49 (1): 34-36.
- [12] Huang Y, Wu X, Wu M, et al. Anti-hypertensive and vasodilatory effects of Qingda Granules by suppression of calcium influx and the AKT pathway[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74 (6): 549-557.
- [13] 包丽亚, 王怀, 周雪玲, 等. 清达颗粒对自发性高血压大鼠心脏超声指标及病理学形态的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17 (1): 54-59.

- [14] 王怀, 包丽亚, 周雪玲, 等. 高血压心脏局部炎症反应与清达颗粒干预实验研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17 (2): 183-186.
- [15] 王怀. 基于 MCP-1/CCR2 信号通路研究清达颗粒对自发性高血压大鼠心脏炎症的影响及作用机制 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2019.
- [16] 包丽亚. 基于 PPAR- α /PGC-1 α 信号通路研究清达颗粒对 SHR 心肌脂肪酸 β 氧化的影响及作用机制 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2019.
- [17] Wu X, Shen A, Bao L, et al. Qingda granules attenuate hypertensive cardiac remodeling and inflammation in spontaneously hypertensive rats [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110367.
- [18] 陈宏伟, 包丽亚, 黄月, 等. 清眩降压汤控制自发性高血压大鼠血压升高与抑制心肾大血管损害的药效学研究 [J]. 康复学报, 2017, 27 (2): 28-32.
- [19] Liu W, Lin S, Cai Q, et al. Qingxuan Jiangya Decoction mitigates renal interstitial fibrosis in spontaneously hypertensive rats by regulating transforming growth factor- β 1/Smad signaling pathway [J]. Evid-Based Compl Alt Med, 2017, 2017: 1576328.
- [20] 刘望予, 陈宏伟, 陈达鑫, 等. 清眩降压汤对自发性高血压大鼠肾脏损害的保护作用 [J]. 中医杂志, 2018, 59 (21): 1873-1876.
- [21] 褚剑锋, 吴广文, 郑国华, 等. 清眩降压汤对自发性高血压模型大鼠肾脏的保护作用 [J]. 中医杂志, 2012, 53 (5): 420-423.
- [22] 褚剑锋, 吴广文, 郑良扑, 等. 清眩降压汤对自发性高血压大鼠 (SHR) 大脑保护作用的实验研究 [J]. 中医学报, 2011, 26 (12): 1462-1465.
- [23] Zhang L, Cai QY, Lin S, et al. Prevention of systemic inflammation and neuroprotective effects of Qingda granules against angiotensin II-mediated hypertension [J]. Pak J Pharm Sci, 2020, 33 (1): 469-479.
- [24] 叶任之, 张铃, 蔡巧燕, 等. 基于 p38MAPK/Nrf2/HO-1 通路探讨清达颗粒对脂多糖诱导活化的小胶质细胞抗氧化作用研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18 (11): 1700-1706.
- [25] 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.
- [26] 耿雅娜, 于滨, 孔维佳. 天麻素通过激活 AMPK 通路减少油酸诱导的 HL-7702 细胞脂肪蓄积 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31 (1): 39-44.
- [27] 陈湖海, 黄涛, 刘辉. 天麻素对高血压大鼠血压变化、血管保护作用及氧化应激反应机制研究 [J]. 世界中医药, 2016, 11 (11): 2385-2388.
- [28] 龚其海, 石京山, 杨丹莉, 等. 天麻素在中枢神经系统的药理作用及其机制 [J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30 (3): 176-179.
- [29] 李瑶, 杨萍, 何花, 等. 天麻素抑制血清剥夺诱导的 H9C2 心肌细胞自噬发挥抗凋亡作用 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25 (3): 328-333.
- [30] 郝帅林, 张媛, 魏艳杰, 等. 天麻素抗心肌氧化应激损伤的作用机制研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27 (9): 1-7.
- [31] 王焕军, 杨雯晴, 于瑞雪, 等. 基于代谢组学技术的天麻降血压作用研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40 (3): 324-330.
- [32] 汪植, 容辉, 段和平. 天麻多糖对小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2007, (2): 112-114.
- [33] 姜森, 徐萌萌, 吕鹏. 钩藤碱治疗原发性高血压作用机制的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2019, 40 (4): 300-303.
- [34] 王本华. 对中药钩藤抗高血压有效成分及其抗高血压效果的研究 [J]. 当代医药论丛, 2015, 13 (15): 28-29.
- [35] 谢林虎, 王华东, 宋丹华, 等. 钩藤碱对心血管系统的药理作用研究进展 [J]. 科技视界, 2017, (1): 65-66.
- [36] 姜凌宇, 姜月华, 郭金昊, 等. 杜仲治疗高血压研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2017, 36 (3): 249-252.
- [37] 冯晗, 周宏灏, 欧阳冬生. 杜仲的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20 (6): 713-720.
- [38] 王欣桐, 曾祥昌, 罗伟, 等. 杜仲降压和靶器官保护作用及其机制 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21 (12): 1429-1433.
- [39] 李红伟, 孟祥乐. 地黄化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38 (2): 218-228.
- [40] 黄传君, 赵方正, 张才擎. 生地黄有效成分梓醇药理作用机制研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51 (2): 93-97.
- [41] Peng S, Wang C, Ma J, et al. *Achyranthes bidentata* polypeptide protects dopaminergic neurons from apoptosis in Parkinson's disease models both *in vitro* and *in vivo* [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175 (4): 631-643.
- [42] 张媛, 韩会, 郝帅林, 等. 牛膝预处理对心肌缺血再

- 灌注损伤的保护作用[J]. 广东医学, 2017, 38 (11): 1686-1690.
- [43] 邹来勇, 方芳, 涂国卿, 等. 牛膝多糖对兔膝关节炎血液流变学的影响[J]. 河南中医, 2013, 33 (12): 2083-2085.
- [44] Viswanatha GL, Venkataranganna MV, Prasad NBL, et al. *Achyranthes aspera* Linn. alleviates cerebral ischemia-reperfusion-induced neurocognitive, biochemical, morphological and histological alterations in Wistar rats[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 228: 58-69.
- [45] Wang B, Liao PP, Liu LH, et al. Baicalin and geniposide inhibit the development of atherosclerosis by increasing Wnt1 and inhibiting dickkopf-related protein-1 expression[J]. J Geriatr Cardiol, 2016, 13 (10): 846-854.
- [46] Zhang J, Liu S, Xu B, et al. Study of baicalin on sympathoexcitation induced by myocardial ischemia via P2X3 receptor in superior cervical ganglia[J]. Auton Neurosci, 2015, 189: 8-15.
- [47] 马萍, 纪中, 戚汉平, 等. 黄芩苷对心肌梗死大鼠心肌细胞保护作用的研究[J]. 中国民间疗法, 2015, 23 (5): 92-93.
- [48] Wei X, Zhu X, Hu N, et al. Baicalin attenuates angiotensin II-induced endothelial dysfunction[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465 (1): 101-107.
- [49] 张留记, 张海波, 屠万倩, 等. 怀菊花总黄酮对自发性高血压大鼠的降压作用及机制研究[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27 (4): 592-597.
- [50] 申屠敏华, 王赛斌, 李栋, 等. 苦丁茶对自发性高血压大鼠心室重构的影响[J]. 中国现代医生, 2016, 54 (26): 30-33.
- [51] Hu XP, Shao MM, Song X, et al. Anti-influenza virus effects of crude phenylethanoid glycosides isolated from *Ligustrum purpurascens* via inducing endogenous interferon- γ [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 179: 128-136.
- [52] 林曦, 陈娟, 吴仕娇, 等. 毛冬青正丁醇提取物的扩血管作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2016, 32 (2): 146-150.
- [53] 孙延斌, 王淑秋, 于新慧, 等. 苦丁茶对小鼠免疫功能的调节研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2009, 30 (2): 14-16.
- [54] 韦晓洁, 银慧慧, 孟菲, 等. 苦丁茶有效成分及药理活性的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14 (24): 62-65.
- [55] 王德萍, 鱼晓敏, 安馨, 等. 桑叶多组分协同降血糖作用[J]. 现代预防医学, 2018, 45 (16): 2924-2928.
- [56] 钟农萍, 孙庭钰, 赵霞. 桑叶有效成分降糖机制研究进展[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40 (2): 182-185.
- [57] 邹莉芳, 王玲, 丁晓雯, 等. 桑叶水提物预防小鼠高脂血症的作用研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2016, 7 (8): 3039-3045.
- [58] 杨丹丹, 冯群虎. 桑叶辅助降压的方法总结[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2018, 5 (19): 160-161.
- [59] Thaipitakwong T, Numhom S, Aramwit P. Mulberry leaves and their potential effects against cardiometabolic risks: a review of chemical compositions, biological properties and clinical efficacy[J]. Pharm Biol, 2018, 56 (1): 109-118.
- [60] 高荣新. 清眩降压汤治疗肝肾阴虚肝阳上亢型高血压病 34 例临床疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2014, 23 (18): 62.
- [61] 骆家富, 周兆鹏. 清眩平肝降压汤治疗肝阳上亢型原发性高血压的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15 (14): 1752-1754.
- [62] 易亮, 李洁. 清眩降压汤对肝阳上亢型高血压病的疗效及机理研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18 (7): 151-153.
- [63] 胡明翠. 清眩降压汤联合西药治疗肝肾阴虚、肝阳上亢高血压随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30 (8): 79-82.
- [64] 陈斌, 冯志刚. 加味清眩降压汤在改善老年高血压中医证候和眩晕症状中的作用[J]. 现代中医药, 2019, 39 (2): 50-53.
- [65] 宋三军. 清眩降压汤联合厄贝沙坦治疗围绝经期原发性高血压 30 例[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27 (11): 109-111.
- [66] 黄武松, 刘武平, 褚剑锋. 清眩降压汤配合西药治疗肝火亢盛型青年清晨高血压疗效观察[J]. 山西中医, 2020, 36 (7): 18-20.
- [67] Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension[J]. J Exp Med, 2018, 215 (1): 21-33.

(收稿: 2020-10-02 在线: 2021-06-17)

责任编辑: 白霞