·临床论著·

清达颗粒干预不同焦虑水平 1 级高血压病随机对照研究

彭煜暄[1]　李洪峥[1]　黄明艳[2]　廖飞飞[1]　任成欢[1]　龙霖梓[3]　曲　华[2]　付长庚[2]　彭　军[4]　陈可冀[2]

摘要　目的　评价清达颗粒对不同焦虑水平的 1 级高血压病患者的诊室血压及焦虑评分干预效果。**方法**　本研究已在中国临床试验注册中心注册（No. ChiCTR2000033890）。采用多中心、随机、双盲、非劣效临床试验设计，将 552 例 1 级高血压病患者随机分为试验组（276 例）和对照组（276 例）。治疗组给予清达颗粒加缬沙坦胶囊模拟剂，对照组给予缬沙坦胶囊加清达颗粒模拟剂，疗程 4 周，停药后随访 4 周。观察两组患者治疗前后的诊室血压及汉密尔顿焦虑量表（HAMA）评分变化。**结果**　最终纳入分析 468 例，其中治疗组 231 例和对照组 237 例。治疗 4 周后，治疗组内 HAMA 评分≥ 7 分的患者收缩压和脉压差的降幅明显高于 HAMA 评分 <7 分的患者（P<0.05）。治疗组与对照组同期比较，相同焦虑水平患者的血压降幅差异无统计学意义（P>0.05）。与本组治疗前比较，治疗 4 周末及停药 4 周末两组 HAMA 评分均降低（P<0.05），两组间比较，差异无统计学意义（P>0.05）。**结论**　清达颗粒在改善不同焦虑水平 1 级高血压患者的诊室血压及焦虑评分方面疗效不劣于缬沙坦胶囊。

关键词　清达颗粒；高血压病；焦虑；汉密尔顿焦虑量表；随机对照试验

Effect of Qingda Granules in Treating Grade 1 Hypertension Patients with Different Levels of Anxiety: A Randomized Controlled Trial

PENG Yu-xuan[1], LI Hong-zheng[1], HUANG Ming-yan[2], LIAO Fei-fei[1], REN Cheng-huan[1], LONG Lin-zi[3], QU Hua[2], FU Chang-geng[2], PENG Jun[4], and CHEN Ke-ji[2]　*1 Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 2 Cardiovascular Disease Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 3 Department of Geriatrics, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 4 Research Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou (421000)*

ABSTRACT　Objective　To evaluate the effects of Qingda Granules (QDG) on office blood pressure (OBP) and the anxiety score in patients with grade 1 hypertension with different levels of anxiety. **Methods**　This study was registered in the Chinese Clinical Trial Registry (No. ChiCTR2000033890). A randomized, multicenter, double-blinded, non-inferiority clinical trial design was adopted. A total of 552 patients with grade 1 hypertension were randomly assigned to the treatment group (276 cases) and the control group (276 cases). The treatment group was administered with QDG and valsartan capsule simulation agent, while the control group was treated with valsartan capsules and QDG simulation agent. The duration of treatment was 4 weeks, which was followed by 4 weeks of observation. The change of OBP and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) scores were observed before and after treatment in the two groups. **Results**　Final recruited qualified patients were 468, including 231 cases in the treatment and 237 cases in control group. In the treatment group, systolic blood pressure and the pulse pressure difference were significantly higher for the patients with HAMA scores of ≥ 7 than for those with HAMA scores of <7 after 4 weeks of treatment (P<0.05). There was no significant difference in the blood

基金项目：国家自然科学基金联合基金项目（No.U22A20372）；第五批全国中医临床优秀人才研修项目（No.020600008）

作者单位：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心血管病中心（北京 100091）；3. 中国中医科学院西苑医院老年病科（北京 100091）；4. 福建中医药大学中西医结合研究院（福州 421000）

通讯作者：付长庚，Tel：010-62835028，E-mail：fucgbs@163.com

DOI：10.7661/j.cjim.20230827.057

pressure reductions of the patients in the treatment and control groups with the same levels of anxiety over the same period（*P*>0.05）. Compared with basline，the HAMA scores decreased at 4 and 8 weeks after treatment in the two groups（*P*<0.05），but with no significant difference between the two groups（*P*>0.05）. **Conclusion** The effects of QDG on OBP and anxiety in patients with grade 1 hypertension with different anxiety levels appear non-inferior to those of valsartan capsules.

KEYWORDS Qingda Granules；hypertension；anxiety；Hamilton Anxiety Rating Scale；randomized controlled trial

高血压病是常见的慢性疾病，是我国心脑血管病死亡的主要原因[1]。我国 18 岁及以上居民的高血压病患病人数约为 2.45 亿，另外仍有 4.53 亿人群处于高血压病前期[2]。数量庞大的高血压病人群，在长期的病程中容易伴有不同程度的焦虑症状。流行学统计结果显示，高血压病患者焦虑抑郁的发生率高达 15%~50%[3]。而焦虑等不良情绪也会促进高血压病的发生发展，并降低其患者的用药依从性和血压控制达标率，导致心血管疾病不良预后[4]。因此，如何采取有效的治疗措施，减轻高血压病人群的心血管和精神疾病负担，是目前临床亟待解决的实际问题。

清达颗粒是国医大师、中国科学院院士陈可冀治疗高血压病的经验方，临床常用于治疗以肝阳上亢证为主的 1 级高血压病。既往研究显示，清达颗粒具有改善肝阳上亢证 1 级高血压病患者的临床症状，控制患者诊室血压，抑制肾素 - 血管紧张素系统（renin-angiotensin system，RAS）活性的作用[5]。基于此，本研究拟采用多中心、随机、双盲双模拟、平行对照的非劣效临床研究设计，探讨清达颗粒对不同焦虑水平的 1 级高血压病患者的治疗效果以及对焦虑症状的影响。

资料与方法

1　诊断标准　参照《中国高血压防治指南 2018 年修订版》[6] 中有关原发性高血压病诊断、分级及危险分层标准。高血压病诊断标准为在未使用降压药物的情况下，非同日 3 次测量血压，收缩压≥ 140 mmHg（1 mmHg≈0.133 kPa）和（或）舒张压≥ 90 mmHg。轻度高血压（1 级高血压）的定义为收缩压为 140~159 mmHg 和（或）舒张压为 90~99 mmHg。

2　纳入标准　（1）符合统一诊室血压测量的原发性高血压诊断标准，高血压分级为 1 级、危险分层属低中危者；（2）1 个月内未服用或未规律服用降压药；（3）年龄 20~75 岁（含边界值）；（4）同意签署知情同意书。

3　排除标准　（1）患有明显肝、肾疾患或谷丙转氨酶、谷草转氨酶高于正常值 1.5 倍，血肌酐、尿素氮高于正常值；（2）严重的精神疾病、造血系统疾病、恶性肿瘤等重大疾病者；（3）妊娠或准备妊娠女性，哺乳期女性；（4）近 3 个月内参加过或正在参加其他临床研究者；（5）对研究药物可疑或明确过敏者。

4　脱落及剔除标准　脱落标准：（1）发生严重不良事件、合并症、并发症，身体情况不宜继续试验者：（2）自行退出者。剔除标准：（1）入组后未接受治疗用药者；（2）未进行指标检测或资料不全者；（3）使用了禁用的药物以致有效性和安全性无法判定的病例。

5　样本量估算　根据两样本均数非劣效试验的样本量估计[7]，计算公式，$n=\frac{(Z_{1-\alpha}+Z_{1-\beta})^2\times(\sigma_1^2+\sigma_2^2)}{(\varepsilon-\delta)^2}$，$\sigma1$ 和 $\sigma2$ 分别为试验组和对照组的标准差，ε 为两组均值的差值，δ 为非劣效界值。因无清达颗粒既往研究数据，假定清达颗粒用药 4 周收缩压下降值与缬沙坦胶囊相同。参照已有的研究文献[8]，设 δ=-3 mmHg，α=0.025（单侧），β=0.2。按 1∶1 组间比例，考虑 20% 脱落率，每组需 275 例，共 550 例。结合区组随机的要求，最终样本量为 552 例。

6　一般资料　2020 年 12 月—2022 年 5 月，筛选来自 14 家医疗卫生中心的 1 级高血压病患者 672 例，最终纳入 552 例，其中中国中医科学院西苑医院 72 例、北京中医药大学东直门医院 42 例、中国中医科学院广安门医院 54 例、首都医科大学附属北京安贞医院 48 例、广东省中医院 60 例、厦门市中医院 18 例、福建中医药大学附属人民医院 18、山东省中医院 40 例、无锡市中医医院 12 例、北京市中西医结合医院 20 例、广西中医药大学附属瑞康医院 48 例、河南中医药大学第一附属医院 30 例、南通市中医院 42 例、山西中医药大学附属医院 48 例。本研究采用多中心、随机、双盲双模拟、平行对照的试验方法，以中心分层、各中心区组随机的方式，应用 SAS 9.4 软件产生随机数字表，将患者随机分为试验组和对照组，每组 276 例。为确保盲法，随机序列由第三方统计单位建立，保存在相同、不透明、密封、按顺序编号的信封中。两组患者一般资料比较（表 1），差异无统计学意义。本研究方案通过组长单位和成员单位的医学伦理委员会审核批准，其中组长单位中国中医科学院西苑医院的伦理审批（No.2020XLA027-3）。

表 1　两组患者一般资料比较

项目	试验组（276 例）	对照组（276 例）	*P* 值
男性 [例（%）]	157（56.88）	153（55.43）	0.732
年龄（岁，$\bar{x} \pm s$）	50.46 ± 12.42	51.39 ± 11.85	0.370
BMI（kg/m^2，$\bar{x} \pm s$）	25.64 ± 3.57	25.37 ± 3.59	0.444
血压（mmHg，$\bar{x} \pm s$）			
收缩压	145.24 ± 8.81	144.63 ± 8.13	0.402
舒张压	91.11 ± 5.86	91.26 ± 6.25	0.763
脉压差	54.13 ± 9.81	53.37 ± 9.52	0.186
平均动脉压	109.15 ± 5.24	109.05 ± 5.29	0.649
HAMA 分级 [例（%）]			0.554
肯定有焦虑（≥ 14 分）	14（5.07）	9（3.26）	
可能有焦虑（7~13 分）	47（17.03）	46（16.67）	
无焦虑症状（<7 分）	215（77.90）	221（80.07）	
合并症 [例（%）]			
糖尿病	10（3.62）	4（1.45）	0.104
高脂血症	37（13.41）	25（9.06）	0.106
高尿酸血症	26（9.42）	28（10.14）	0.775
降压药用药史 [例（%）]	52（18.84）	64（23.19）	0.210
心血管病家族史 [例（%）]	128（46.38）	125（45.29）	0.798

注：BMI 为体重指数；HAMA 为汉密尔顿焦虑量表

本研究在中国临床试验注册中心完成注册（No. ChiCTR2000033890）。

7　治疗方法　两组患者均给予健康生活方式引导，包括低盐低脂膳食，适度运动，戒烟限酒和保持情绪稳定等。本研究采用双模拟剂，治疗组给予清达颗粒加缬沙坦胶囊模拟剂，对照组给予缬沙坦胶囊加清达颗粒模拟剂。清达颗粒（5 g/ 袋，批号：2006312），每次 1 袋，每日 2 次，开水冲服；缬沙坦胶囊（80 mg/ 粒，批号：200201），每次 1 粒，每日 1 次。药物及模拟剂统一由江阴天江药业有限公司提供，清达颗粒组成：天麻 12 g　钩藤 10 g　黄芩 6 g　莲子心 5 g，模拟剂通过使用可溶性淀粉、着色剂和苦味添加剂制备，以实现与药物相当的颜色、形状、气味和味道。两组均连续口服给药 4 周，停药后随访 4 周。

8　检测指标及方法

8.1　基础信息　采集患者的年龄、性别、体重指数（body mass index，BMI）、血压（收缩压、舒张压、脉压差、平均动脉压）、汉密尔顿焦虑量表（Hamilton Anxiety Scale，HAMA）分级、合并症（糖尿病、高脂血症、高尿酸血症）、降压药用药史和心血管病家族史。

8.2　诊室血压变化　通过医用电子血压计（欧姆龙）采集患者的血压，测量前休息 30 min，禁止吸烟、饮咖啡或茶等。测量时取坐位，上臂中点与心脏处于同一水平线，袖带下缘在肘窝上 2.5 cm 处，松紧合适，可插入 1~2 指为宜。连续 3 次测量血压取平均值。治疗前后血压差值计算公式如下：血压差值 = 治疗前血压 – 治疗 4 周后血压。脉压差计算公式如下：脉压差 = 收缩压 – 舒张压。平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）计算公式如下：平均动脉压 = 舒张压 +1/3 脉压差。评价治疗前和治疗 4 周末两组患者收缩压、舒张压、脉压差、平均动脉压的差值的变化情况。

8.3　焦虑评分变化　通过 HAMA 评定患者的焦虑状况 [9]。该量表共 14 个条目，采用 0~4 分的 5 级评分法，总分 56 分，得分越高表示焦虑症状越严重。总分≥ 29 分，可能为严重焦虑；≥ 21 分，肯定有明显焦虑；≥ 14 分，肯定有焦虑；≥ 7 分，可能有焦虑；< 7 分，无焦虑症状。本研究以 HAMA7 分为界，将患者治疗前分为无焦虑症状与可能有焦虑症状两个亚组。评价治疗前、治疗 4 周末和停药 4 周末两组患者的 HAMA 评分。

9　统计学方法　数据处理使用 SPSS 22.0 软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，若满足正态分布且方差齐，则两组间比较采用独立样本 *t* 检验，组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验，非正态分布则采用 *Mann-Whitney U* 非参数检验；计数资料采用例数及百分比（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验或 *Fisher* 精确检验；等级资料采用例数及百分比（%），组间比较采用 *Pearson* 卡方检验，*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结　果

1　研究完成情况（图 1） 共有 672 例患者接受了评估，其中 120 例患者不符合纳入标准，最终共纳入 552 例患者，并随机分为治疗组和对照组各 276 例。试验组脱落率为 16.30%（45/276），对照组脱落率为 14.13%（39/276），两组各有 1 例患者因药物不良反应不能坚持而终止试验、1 例因血压持续升高达 2 级以上退出试验，其余均因疫情或其他原因不愿回医院复查而脱落，脱落率组间比较差别无统计学意义（P=0.4771）。最终纳入分析 468 例，治疗组 231 例，对照组 237 例。

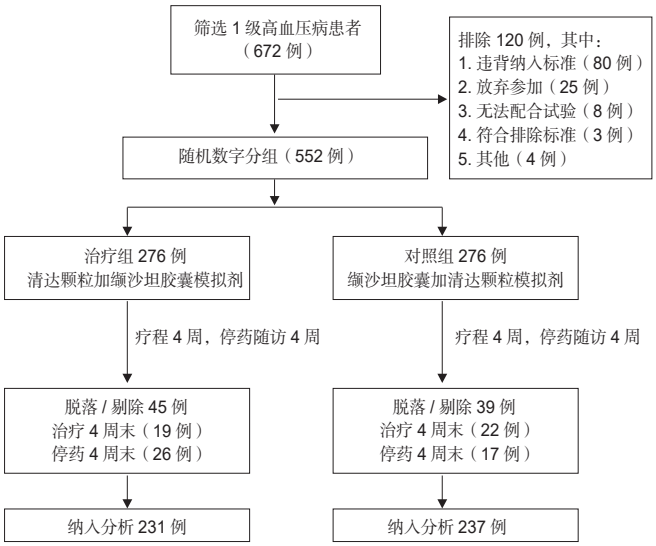

图 1　研究流程图

2　两组患者不同焦虑水平治疗 4 周后的血压差值比较（表 2） 治疗组 HAMA ≥ 7 分较 HAMA<7 分的患者收缩压和脉压差方面血压降幅更大，差异有统计学意义（P<0.05），对照组内不同焦虑水平患者的血压降幅差异无统计学意义（P>0.05）。治疗组与对照组比较，相同焦虑水平的患者治疗前后的血压降幅差异无统计学意义（P>0.05）。

3　两组患者治疗前后 HAMA 评分比较（表 3） 治疗前两组 HAMA 评分比较，差异无统计学意义（P>0.05）。与本组治疗前比较，两组治疗 4 周末和停药 4 周末 HAMA 评分均下降（P<0.05）；与对照组同期比较，治疗组治疗 4 周末和停药 4 周末的 HAMA 评分差异无统计学意义（P>0.05）。

表 3　两组患者治疗前后 HAMA 评分比较 （分，$\bar{x} \pm s$）

组别	时间	例数	HAMA 评分
治疗	治疗前	276	4.61 ± 4.84
	治疗 4 周末	249	3.18 ± 4.04*
	停药 4 周末	231	2.93 ± 3.96*
对照	治疗前	276	4.25 ± 4.20
	治疗 4 周末	249	2.96 ± 3.18*
	停药 4 周末	237	2.61 ± 2.97*

注：与本组治疗前比较，*P<0.05

4　两组 HAMA ≥ 7 分患者治疗前后 HAMA 评分比较（表 4） 治疗前两组 HAMA 评分比较，差异无统计学意义（P>0.05）。与本组治疗前比较，两组治疗 4 周末、停药 4 周末 HAMA 评分均降低（P<0.05）；与对照组同期比较，治疗组治疗 4 周末和停药 4 周末的 HAMA 评分差异无统计学意义（P>0.05）。

表 4　两组 HAMA ≥ 7 分患者治疗前后 HAMA 评分比较 （分，$\bar{x} \pm s$）

组别	时间	例数	HAMA 评分
治疗	治疗前	61	11.61 ± 5.50
	治疗 4 周末	53	6.55 ± 5.71*
	停药 4 周末	48	7.06 ± 4.91*
对照	治疗前	55	10.87 ± 4.51
	治疗 4 周末	52	6.58 ± 3.95*
	停药 4 周末	48	5.58 ± 4.03*

注：与本组治疗前比较，*P<0.05

讨　论

高血压病是最常见的心血管疾病，是全球过早死亡的主要可预防危险因素 [10]。作为公认的身心疾病，高血压病与焦虑障碍之间的双向关系已经被反复论证。一方面，焦虑导致高血压病的患病风险增加 1.39 倍 [11]；另一方面，高血压病也能够产生焦虑或增加原有焦虑程度 [12]。尽管高血压病的治疗取得了相当大的进展，但目前仅有 15.3% 的患者血压得到有效控制 [2]，这可能与高血压病多合并焦虑等心理障

表 2　两组患者不同焦虑水平治疗 4 周后的血压差值比较 （mmHg，$\bar{x} \pm s$）

组别	HAMA 分级	例数	收缩压	舒张压	脉压差	平均动脉压
治疗	HAMA ≥7 分	53	12.12 ± 10.03*	4.19 ± 9.17	7.92 ± 11.38*	6.83 ± 7.80
	HAMA<7 分	196	8.64 ± 11.38	4.28 ± 8.03	4.36 ± 10.78	5.73 ± 7.77
对照	HAMA ≥7 分	52	12.04 ± 11.43	6.31 ± 9.66	5.73 ± 11.78	8.22 ± 8.65
	HAMA<7 分	197	9.64 ± 11.02	4.87 ± 8.76	4.77 ± 10.60	6.46 ± 8.17

注：与本组内 HAMA<7 分比较，*P<0.05

中国中西医结合杂志

碍的现状密切相关。研究发现，具有轻度及以上焦虑症状的高血压病患者不依从抗高血压药物治疗的风险增加 6.3 倍[13]，其血压失控率更高，主要与晨间收缩压的短期升高有关，并导致 1 年内心血管事件的风险增加 2.47 倍[14]。因此，加强对广大高血压病患者群焦虑的识别与防控，改善高血压病患者预后，提高患者生活质量，是适应现代医学模式转变的必然要求。

中医学根据高血压病的临床症状多将其归属“眩晕”“头痛”的范畴。《素问》病机十九条有言“诸风掉眩，皆属于肝”，因此普遍认为高血压病与肝密切相关。情志不畅是引起血压升高和波动的主要原因之一。《丹溪心法·六郁》有言：“肝之气血冲和……一有怫郁，诸病生焉”[15]。肝喜条达而恶抑郁，若情志不畅，郁结于肝，气郁化火，肝火上炎，或肝阳爆张，肝风旋动，上扰清窍则发为眩晕，常伴焦躁易怒、失眠多梦、心悸等症状。由此可见，高血压病与焦虑等心理障碍的病机均与肝气不舒、肝阳上亢有关，治疗当以调肝为主。清达颗粒是陈可冀院士 60 余年来治疗高血压病的临床经验方，主治高血压病属肝阳上亢证者，方中天麻平肝抑阳、息风止痉为君，钩藤清热平肝、息风定惊为臣，佐以黄芩清热泻火，莲子心清心除烦安神，共奏平抑肝阳、清心除烦之功[16]。

HAMA 反映了感知到的焦虑症状的严重程度。本研究依据 HAMA 评分将高血压病患者分为可能有焦虑（HAMA≥7 分）与肯定无焦虑（HAMA<7 分）两组，结果发现，清达颗粒在降低可能有焦虑患者的收缩压和脉压差方面，疗效优于肯定无焦虑的患者（P<0.05）。由此可见，清达颗粒可能使高血压病合并焦虑患者获益更多，对血压的控制较无焦虑患者效果更好。

RAS 的异常激活可能是影响血压和焦虑的关键机制[17]。RAS 系统在高血压病中的作用已得到充分证实，有证据表明，RAS 活性升高与焦虑之间存在内在关联，部分原因是诱导了神经炎症、压力和氧化应激[18]。动物实验发现，血管紧张素Ⅱ慢灌注会引起小鼠血压显著升高，并导致小鼠认知功能障碍和焦虑状态[19]。临床研究显示，与安慰剂或其他抗高血压病药物相比，血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂（angiotension Ⅱ receptor blockers，ARB）和血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitors，ACEI）能够降低血管紧张素活性水平，缓解创伤后应激障碍[20]，改善受试者焦虑症状和总体生活质量[21]。

本研究选取的对照药物是 ARB 类药物缬沙坦胶囊。一项病例报道显示，在停用缬沙坦治疗后，患者首次出现明显的焦虑症状，而重新开始缬沙坦治疗后焦虑症状完全缓解[22]。实验研究显示，缬沙坦可显著预防慢性轻度应激小鼠的焦虑行为并增加海马神经发生，小鼠血压未受到显著影响（P>0.05），说明其抗焦虑的潜在益处与抗高血压病作用无关[23]。最近临床研究也发现，清达颗粒相较于单纯生活方式干预，在改善患者血浆肾素和血管紧张素Ⅱ方面疗效更显著（P<0.05）[5]。本研究受限于所纳入的研究人群大多并非处于焦虑状态，HAMA 的改善幅度较小，在这种情况下，HAMA 的变化主要反映了对焦虑症状的预防而不是治疗。

综上所述，清达颗粒在改善不同焦虑水平 1 级高血压病患者的诊室血压以及焦虑情绪方面具有一定的积极作用，疗效不劣于缬沙坦胶囊，值得进一步深入研究。

（**致谢：**本研究所用数据资料来源于前文 14 家医疗卫生中心，特此向各项目负责人及课题组成员表示衷心的感谢。）

利益冲突：本研究不存在利益冲突。

参 考 文 献

[1] Lu J，Lu Y，Wang X，et al. Prevalence，awareness，treatment，and control of hypertension in China：data from 1.7 million adults in a population-based screening study（China PEACE Million Persons Project）[J]. Lancet，2017，390（10112）：2549–2558.

[2] 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）：2344–2356.

[3] 范奎龙，李结华，唐海沁 . 高血压患者抑郁焦虑状况及治疗进展 [J]. 中国医药科学，2013，3（19）：39–41.

[4] 杨静娜，赵燕，杜雪平 . 原发性高血压病合并焦虑抑郁的研究进展 [J]. 中国全科医学，2016，19（S1）：224–226.

[5] 黄武松，刘武平，褚剑锋 . 清达颗粒治疗肝火亢盛型 1 级高血压临床观察 [J]. 山西中医，2020，36（10）：14–17.

[6] 《中国高血压防治指南》修订委员会，中国高血压防治指南 2018 年修订版 [J]. 心脑血管病防治，2019，

中国中西医结合杂志

19（1）：1–44.
[7] 吴圣贤，王成祥，刘清泉，主编 . 临床研究样本含量估算 [M]. 北京：人民卫生出版社，2008：7.
[8] Julius S，Kjeldsen SE，Weber M，et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine：the VALUE randomised trial[J]. Lancet，2004，363（9426）：2022–2031.
[9] Thompson E. Hamilton Rating Scale for Anxiety（HAMA）[J]. Occup Med（Lond），2015，65（7）：601.
[10] Lim SS，Vos T，Flaxman AD，et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions，1990–2010：a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet，2010，380：2224–2260.
[11] Lim LF，Solmi M，Cortese S. Association between anxiety and hypertension in adults：a systematic review and meta-analysis[J]. Neurosci Biobehav Rev，2021，131：96–119.
[12] Sandström YK，Ljunggren G，Wändell P，et al. Psychiatric comorbidities in patients with hypertension--a study of registered diagnoses 2009-2013 in the total population in Stockholm County，Sweden[J]. J Hypertens，2016，34（3）：414–420.
[13] Bautista LE，Vera-Cala LM，Colombo C，et al. Symptoms of depression and anxiety and adherence to antihypertensive medication[J]. Am J Hypertens，2012，25（4）：505–511.
[14] Zhang S，Zhong Y，Wang L，et al. Anxiety，home blood pressure monitoring，and cardiovascular events among older hypertension patients during the COVID-19 pandemic[J]. Hypertens Res，2022，45（5）：856–865.
[15] 元·朱震亨著 . 丹溪心法 [M]. 北京：人民卫生出版社，2017：205.
[16] 黄明艳，陈可冀，付长庚 . 国医大师陈可冀中西医结合治疗高血压的经验撷英 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2021，19（1）：158–160.
[17] Gong S，Deng F. Renin-angiotensin system：the underlying mechanisms and promising therapeutical target for depression and anxiety[J]. Front Immunol，2023，13：1053136.
[18] Bali A，Jaggi AS. Angiotensin as stress mediator：role of its receptor and interrelationships among other stress mediators and receptors[J]. Pharmacol Res，2013，76：49–57.
[19] Duchemin S，Belanger E，Wu R，et al. Chronic perfusion of angiotensin Ⅱ causes cognitive dysfunctions and anxiety in mice[J]. Physiol Behav，2013，109：63–68.
[20] Khoury NM，Marvar PJ，Gillespie CF，et al. The renin-angiotensin pathway in posttraumatic stress disorder：angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are associated with fewer traumatic stress symptoms[J]. J Clin Psychiatry，2012，73（6）：849–855.
[21] Brownstein DJ，Salagre E，Köhler C，et al. Blockade of the angiotensin system improves mental health domain of quality of life：a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Aust NZ Psychiat，2018，52（1）：24–38.
[22] Shad MU. Is there an association between anxiety symptoms and valsartan treatment? [J]. J Affect Disord，2020，261：111–112.
[23] Ping G，Qian W，Song G，et al. Valsartan reverses depressive/anxiety–like behavior and induces hippocampal neurogenesis and expression of BDNF protein in unpredictable chronic mild stress mice[J]. Pharmacol Biochem Behav，2014，124：5–12.

（收稿：2023–05–29　在线：2023–10–09）
责任编辑：白　霞

中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志