

· 临床 ·

## 柴胡加龙骨牡蛎汤加味治疗轻中度原发性高血压合并抑郁 肝阳上亢证的临床观察

汤艳莉\*, 王继明, 庄庭怡, 杨萃, 付金萍  
(天津市泰达医院, 天津 300457)

**[摘要]** **目的:**探讨柴胡加龙骨牡蛎汤加味对轻中度原发性高血压合并抑郁肝阳上亢证的临床有效性与安全性,并评估其对血管内皮功能的影响。**方法:**选择2016年2月至2018年5月在天津市泰达医院门诊患者,现代医学符合轻中度原发性高血压合并抑郁诊断标准,中医诊断符合肝阳上亢证的患者共121例,随机分为治疗组(60例)和对照组(61例)。两组患者均给予基础西药降压治疗,治疗组在基础西药方案的基础上,服用中药柴胡加龙骨牡蛎汤加味方,每天1剂,2次/d。疗程为4周。观察治疗前后治疗组和对照组两组患者的血压、患者健康问卷抑郁自评量表(PHQ-9)评分,中医证候积分,C反应蛋白,内皮依赖性血管舒张功能及不良反应。**结果:**与本组治疗前比较,两组患者治疗后血压均能降低( $P<0.05$ ),组间比较,治疗后治疗组血压较对照组下降( $P<0.05$ )。治疗后治疗组PHQ-9评分,肝阳上亢证积分,C反应蛋白水平均较对照组降低( $P<0.05$ )。与对照组治疗后比较,治疗组细胞依赖性舒张功能(FMD)和内皮细胞非依赖性舒张功能(GTN)水平升高( $P<0.05$ )。两组患者均未见显著不良反应。**结论:**柴胡加龙骨牡蛎汤加味在治疗轻中度原发性高血压合并抑郁患者具有一定临床疗效,能在降压的同时,还能改善抑郁、改善中医证候、减轻炎症反应,改善内皮依赖性血管舒张功能,且具有较好的安全性,体现了中医药治疗高血压的多靶点、多成分、整体综合调节优势。

**[关键词]** 柴胡加龙骨牡蛎汤加味方; 高血压; 抑郁; 肝阳上亢证; 内皮依赖性血管舒张功能; 患者健康问卷抑郁自评量表(PHQ-9)评分

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2020)13-0132-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.202001390

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200427.1552.002.html>

[网络出版日期] 2020-4-27 16:04

### Efficacy and Safety of Modified Chaihu Jia Longgu Muli Tang in Treating Mild to Moderate Essential Hypertension Complicated with Depression and Liver-Yang Hyperactivity Syndrome

TANG Yan-li\*, WANG Ji-ming, ZHUANG Ting-yi, YANG Cui, FU Jin-ping  
(Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300457, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy and safety of modified Chaihu Jia Longgu Muli Tang in treating mild to moderate essential hypertension complicated with depression and liver-Yang hyperactivity syndrome. **Method:** Totally 121 mild to moderate hypertensive patients complicated with depression in line with the inclusive criteria were randomized into treatment group and control group. All of the enrolled patients in treatment group and control group were treated with conventional therapy. In treatment group, patients were given modified Chaihu Jia Longgu Muli Tang, one dose per day. The treatment course lasted for 4 weeks. Blood pressure, patient health questionnaire-9 (PHQ-9) score, score of traditional Chinese

[收稿日期] 20200417(005)

[基金项目] 国家重点研发计划重点专项(2018YFC17044901);天津市“131”创新型人才培养工程

[通信作者] \* 汤艳莉, 博士, 主治医师, 从事中医药治疗心血管病研究, Tel:022-65202652, E-mail: tylvian@163.com

medicine syndrome, C-reactive protein (CRP), endothelial-dependent vasodilation, and adverse effect were observed in this study. **Result:** Both systolic blood pressure and diastolic blood pressure were significantly lowered when compared to control group ( $P < 0.05$ ). PHQ-9 score was significantly improved in treatment group ( $P < 0.05$ ). The score of traditional Chinese medicine syndrome was significantly improved in treatment group compared to control group ( $P < 0.05$ ). CRP was significantly improved in treatment group compared with control group ( $P < 0.05$ ). Endothelial-dependent vasodilation was significantly improved in treatment group compared with control group ( $P < 0.05$ ). No severe adverse effect was observed in this research. **Conclusion:** Chaihu Jia Longgu Muli Tang has a creation clinical efficacy in the treatment of mild to moderate essential hypertension with depression. In addition to the effect in reducing both systolic and diastolic blood pressure, modified Chaihu Jia Longgu Muli Tang was also effective in improving depression, traditional Chinese medicine syndrome and endothelial-dependent vasodilation, and reducing the level of CRP with little adverse effect.

**[Key words]** modified Chaihu Jia Longgu Muli Tang; hypertension; depression; liver-Yang hyperactivity syndrome; endothelial-dependent vasodilation; patient health questionnaire-9 score(PHQ-9)

高血压为心、脑血管疾病的重要危险因素,可导致心、脑、肾、眼底等主要靶器官的结构和功能发生改变。倘若血压不能得以有效控制,将最终导致上述器官出现功能衰竭,已经成为心血管疾病死亡的重要原因。由于现代生活节奏加快,高血压合并抑郁极为常见,其临床知晓率、治疗率、控制率仍不容乐观。越来越多的证据表明,抑郁与高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病等心脑血管疾病密切相关。GINTY等<sup>[1]</sup>对455 238名荷兰女性患者进行连续5年的队列研究,发现高血压与焦虑、抑郁存在明显的相关性,即在罹患有焦虑人群中,高血压的发病率较对照组高约2倍,在罹患有抑郁人群中,高血压的发生率较对照组高约3.5倍。流行病学研究发现,高血压合并抑郁的发生率高达5.7%~15.8%。抑郁能够激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),激活交感神经系统,影响下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴),显著增加高血压的患病风险<sup>[2]</sup>。因此,在有效降压治疗的同时,还需对抑郁等状态进行干预<sup>[3]</sup>。近年来,中医药治疗高血压及其并发症的多靶点、多成分、整体调节优势逐渐得到关注<sup>[4-5]</sup>,并且越来越多的临床研究证实了中药治疗高血压合并抑郁患者的有效性<sup>[6-7]</sup>。柴胡加龙骨牡蛎汤出自张仲景《伤寒论·辨太阳病脉证并治中》,原文可主治少阳阳明同病,现多将本方加减化裁用于治疗高血压、脑梗塞、高脂血症、心律失常、冠心病、动脉硬化症、脑供血不足、抑郁症、焦虑状态等疾病<sup>[8-9]</sup>。本研究在临证时将本方广泛用于高血压合并抑郁肝阳上亢证的治疗,取得较好地临床疗效。本文旨在探讨柴胡加龙骨牡蛎汤对原发性高血压合并抑郁患者的血压、病人健康问卷抑郁自评量表

(PHQ-9)评分,中医证候,C反应蛋白(CRP),内皮依赖性血管舒张功能的影响,探讨其安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取天津泰达医院在2016年2月至2018年5月收治的、符合纳入标准的轻中度原发性高血压合并抑郁肝阳上亢证病例患者121例,按照随机数字表将121例病例随机分为治疗组(60例)和对照组(61例)。治疗组男34例,女26例,平均年龄为(54.18±9.79)岁,高血压病程平均为(9.36±4.73)年。对照组男36例,女25例,平均年龄为(53.84±10.28)岁,高血压病程平均为(10.35±5.36)年。其中,在治疗组中,1级与2级高血压患者人数分别为38,22人;在对照组中,1级与2级高血压患者人数分别为38,23人。治疗组和对照组患者在性别、年龄、治疗前平均收缩压和舒张压、高血压病程等方面均差异无统计学意义。该临床研究方案已经得到天津市泰达医院伦理委员会审核通过,批准文号TJ-TD-2015-049-03。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 现代医学诊断标准** 高血压诊断标准参考《中国高血压防治指南2018年修订版》<sup>[10]</sup>及2018年欧洲高血压防治指南<sup>[11]</sup>。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。中度高血压(2级高血压)的定义为收缩压为160~179 mmHg和/或舒张压为100~109 mmHg。抑郁诊断标准为PHQ-9评分>4分。

**1.2.2 中医证候诊断标准** 中医证候诊断标准参

考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[12]</sup>,高血压病肝阳上亢证,主证包括眩晕,头痛,急躁易怒;次证包括面赤,目赤,口干,口苦,便秘,溲赤,舌红,苔黄,脉弦数。具体上述症状的分级量化标准,①眩晕(轻度),头晕眼花,时作时止;眩晕(中度),视物旋转,不能行走;眩晕(重度),眩晕欲仆,不能站立。②头痛(轻度),轻微头痛,时作时止;头痛(中度),头痛可忍,持续不止;头痛(重度),头痛难忍,上冲额顶。③急躁易怒(轻度),心烦偶躁;急躁易怒(中度),心烦急躁,遇事易怒;急躁易怒(重度),心烦易怒,不能自止。④面赤(轻度),面微红赤;面赤(中度),面赤明显;面赤(重度),面赤如妆。⑤目赤(轻度),轻微目赤;目赤(中度),目赤明显;目赤(重度),目赤如鸠眼。⑥口干(轻度),口微干;口干(中度),口干少津;口干(重度),口干时饮水。⑦口苦(轻度),晨起口苦;口苦(中度),口苦食不知味;口苦(重度),口苦而涩。⑧便秘(轻度),大便干,每日一行;便秘(中度),大便秘结,两日一行;便秘(重度),大便艰难,数日一行。⑨溲赤(轻度),小便稍黄;溲赤(中度),小便黄而少;溲赤(重度),小便黄赤不利。

**1.3 纳入标准** ①西医诊断符合高血压病1~2级的诊断标准及抑郁诊断标准;②经1位中医副主任医师辨证诊断为肝阳上亢证;③年龄20~75岁;④所有入选患者能完成该研究的全部治疗,并要求签署患者知情同意书。

**1.4 病例排除标准和脱落标准** 病例排除标准,①继发性高血压,肾性高血压(肾血管性高血压、肾实质性高血压)、嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症、库欣综合征、腹主动脉缩窄者等;②冠状动脉粥样硬化性心脏病、慢性心力衰竭急性发作、恶性心律失常、心脏瓣膜病、心肌病等严重的心血管疾病者;③脑梗死、脑出血等急性脑血管疾病者;④严重肝、肾功能不全者;⑤严重的心理障碍、智力障碍或语言障碍,导致不能充分配合本试验,不能完成该研究者;⑥对该研究中的中西药物过敏者;⑦孕期和哺乳期患者;⑧近3个月内还参加其他药物的临床试验,影响疗效判定者。病例脱落标准,①不能遵守该研究方案,依从性不佳者;②出现严重的过敏反应或不良反应者;③病情持续加重,有可能会严重的心血管事件者。

**1.5 治疗方法** 采取随机、双盲、安慰剂、对照的临床研究设计,研究结束时统一揭盲。按照随机数字表,将符合纳入标准的121名高血压合并抑郁患者随机分为治疗组(60例)和对照组(61例)。两组

患者均要求低盐、低脂饮食,戒烟、限酒,多食用蔬菜,适度运动锻炼,控制体质量,苯磺酸氨氯地平片(辉瑞制药有限公司,国药准字H10950224,5 mg, qd)。在基础治疗上,治疗组给予中药柴胡加龙骨牡蛎汤加味方,每日1剂,每次200 mL,2次/d。柴胡加龙骨牡蛎汤加味方,方药组成:北柴胡15 g,黄芩10 g,清半夏9 g,党参10 g,生甘草10 g,生姜6 g,大枣15 g,桂枝10 g,茯苓30 g,生龙骨30 g,生牡蛎30 g,酒大黄3 g,夏枯草15 g,天麻15 g,钩藤10 g,葛根30 g。对照组给予中药柴胡加龙骨牡蛎汤加味方的安慰剂,该安慰剂由10%原中药柴胡加龙骨牡蛎汤加味方与稀释剂、矫色剂、矫味剂组成。在形、色、气味上,安慰剂与中药方保持一致。中药饮片及安慰剂均由天津市泰达医院药剂科调配。对照组给予基础西药治疗。疗程4周。

**1.6 观察指标** 主要疗效指标包括诊室血压;次要疗效指标包括PHQ-9评分,中医证候疗效,CRP,以及内皮依赖性血管舒张功能。

**1.6.1 主要疗效指标** 分别给予治疗组和对照组患者在治疗前、治疗第2周和第4周,测量诊室血压。严格按照诊室血压的测量方法进行测量,即要求患者至少安静休息5 min,在测量前30 min内禁止吸烟、饮咖啡,排空膀胱。患者取坐位,裸露右上肢,肘部置于与心脏同一水平位置。若怀疑患者既往有外周血管病病史,首次就诊时应当测量患者的双侧血压。使用大小合适的袖带,袖带内气囊至少应包裹80%上臂。将袖带紧贴缚在被测者上臂,袖带下缘应在肘弯上2.5 cm。将听诊器的探头置于肘窝肱动脉处,选择水银柱式血压计进行测量。测量时快速充气,气囊内压力应达到桡动脉搏动消失并再升高30 mmHg(4.0 kPa),然后以恒定速率(2~6 mmHg·s<sup>-1</sup>)缓慢放气,心率较慢时放气速率也较慢,直至获取舒张压读数后快速放气至零,记录收缩压和舒张压。连续测量3次,取其平均值。

**1.6.2 次要疗效指标** PHQ-9评分<sup>[7]</sup>,根据PHQ-9评分量表计算积分。该量表包括9个维度,每个维度为1~3分,分数越高表示抑郁程度越严重。显效为分值较基线值降低>5分;有效为分值较基线值降低为2~4分;无效为分值较基线值<2分。

中医证候疗效,中医证候疗效严格按照《中药新药治疗高血压病的临床研究指导原则》文章中的高血压中医证候疗效评价标准进行评估<sup>[12]</sup>。肝阳上亢证候包括临床症状、体征,眩晕、头痛、急躁易怒、面红、目赤、口干、口苦、耳鸣、失眠、多梦、便秘、

渡赤等。分别记录入组患者的治疗前、治疗第2周和第4周的症状,并计算中医证候积分。

中医证候积分的疗效评价标准包括,①显效,临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。②有效,临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 。③临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。

CRP,分别检测治疗组和对照组患者在治疗前及治疗后的CRP水平。

内皮依赖性血管舒张功能,采用肱动脉血管超声评估内皮依赖性血管舒张功能。运用美国惠普SONOS5500型彩色多普勒超声仪,探头频率为7 mHz。在遮光安静的诊室环境中,让入组患者平卧15 min以上,选取肘窝上部2~5 cm处显示肱动脉长轴图像,冻结超声图像,测量静息状态下心室舒张末期肱动脉的基础内径(D0),然后加压5 min后放气,90 s内测量心室舒张末期肱动脉内径(D1)。让患者休息10 min,使血管内径恢复至试验前状态,使患者舌下含服硝酸甘油0.5 mg,4 min后测量肱动脉内径(D2)。根据公式<sup>[13]</sup>, $FMD=(D1 - D0)/D0 \times 100\%$ , $GTN=(D2 - D0)/D0 \times 100\%$ ,计算细胞依赖性舒张功能(FMD)和内皮细胞非依赖性舒张功能(GTN)。

安全性指标,详细观察并记录治疗组和对照组患者在临床研究期间出现的不良事件。在治疗前及治疗后分别检测两组患者的血常规、尿常规、便常规、肝、肾功能等安全性指标。因苯磺酸氨氯地平片常见的不良反应包括颜面潮红、头痛、眩晕、恶心、便秘等。上述症状既有可能出现在高血压疾病过程之中,也有可能出现在苯磺酸氨氯地平片引起的不良反应中。此时,参考如下5个原则进行不良反应的因果判断。即开始用药时间与可疑不良反应出现有无合理的先后关系;可疑不良反应是否符合该药品已知的不良反应的类型;可疑不良反应能否用合并药作用、患者的临床状况或其他疗法的影响来解释;停药或减量后,可疑不良反应是否消失或减轻;再次接触可疑药品后,是否重新出现同样的反应。另外,不良反应和不良事件可以从药品质量、用法用量、反应性质、用药行为、因果关系、风险行为等方面进行判断与鉴别。

1.7 统计学方法 研究数据由第三方独立完成全部统计分析。采用软件SPSS 21.0进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采取方差分析,计数资料用率表示,组间比较采用卡方检验。

以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者失访与脱落病例 至本临床试验结束,共脱落8例患者。包括治疗组4例,对照组4例,均因外出及其他原因不能坚持服药完成本研究者。因此,本研究共有113例患者纳入最终的统计分析,包括治疗组56例,对照组57例。

2.2 两组患者主要疗效指标比较 诊室血压,与本组治疗前比较,治疗后两组患者在收缩压和舒张压均明显降低( $P < 0.05$ );治疗后与对照组比较,治疗组收缩压和舒张压方面均明显降低( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组患者治疗前后收缩压及舒张压的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table1 Comparison of systolic and diastolic blood pressure between two groups( $\bar{x} \pm s$ ) mmHg

组别	时间	例数	收缩压	舒张压
治疗	治疗前	60	159.92 $\pm$ 16.85	96.85 $\pm$ 10.72
	治疗后	56	131.89 $\pm$ 16.49 <sup>1,2)</sup>	76.75 $\pm$ 7.39 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	61	158.75 $\pm$ 18.68	95.83 $\pm$ 11.06
	治疗后	57	140.73 $\pm$ 18.84 <sup>1)</sup>	85.86 $\pm$ 8.41 <sup>1)</sup>

注:1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa;与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表2,4,5同)。

2.3 两组患者PHQ-9评分比较 与本组治疗前比较,两组患者在PHQ-9评分均得以明显降低( $P < 0.05$ );治疗后与对照组比较,治疗组PHQ-9评分明显下降( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组患者PHQ-9评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table2 Comparison of efficacy of PHQ-9 score between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	PHQ-9评分/分
治疗	治疗前	60	11.36 $\pm$ 3.51
	治疗后	56	5.63 $\pm$ 1.76 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	61	11.42 $\pm$ 3.39
	治疗后	57	9.15 $\pm$ 2.87 <sup>1)</sup>

2.4 两组患者中医证候疗效比较 治疗组的总有效率为89.29%(50/56),对照组的总有效率为73.68%(42/57),治疗组对中医证候的改善优于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

2.5 两组患者治疗前后CRP水平比较 与本组治疗前比较,治疗组的CRP水平明显下降( $P < 0.05$ );治疗后与对照组比较,治疗组CRP水平明显下降( $P < 0.05$ )。见表4。

2.6 两组患者治疗前后内皮依赖性血管舒张功能的比较 与本组治疗前比较,治疗组肱动脉内径

表3 两组患者治疗前后中医证候疗效比较

Table 3 Comparison of TCM syndrome between two groups

组别	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效率 /%
治疗	18(32.15)	32(57.14)	6(10.71)	89.29 <sup>1)</sup>
对照	13(22.81)	29(50.87)	15(26.32)	73.68

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

表4 两组患者治疗前后CRP比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of CRP between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	例数	CRP/mg·L <sup>-1</sup>
治疗	治疗前	60	9.12±1.21
	治疗后	56	7.23±1.32 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	61	8.90±1.13
	治疗后	57	8.83±1.42

(D)差异无统计学意义,治疗组的FMD和GTN明显升高( $P<0.05$ );治疗后与对照组比较,治疗组FMD和GTN明显升高( $P<0.05$ )。见表5。

表5 两组患者治疗前后内皮依赖性血管舒张功能变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Comparison of endothelial-dependent vasodilation between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	例数	D/mm	FMD/%	GTN/%
治疗	治疗前	60	3.86±0.83	4.88±0.91	9.94±2.37
	治疗后	56	3.94±0.85	7.96±0.87 <sup>1,2)</sup>	13.75±2.51 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	61	3.90±0.85	4.92±0.88	9.77±2.29
	治疗后	57	3.93±0.82	5.13±0.93	10.06±2.15

2.7 安全性指标 分别检测两组患者治疗前、后的血常规、尿常规、便常规和肝、肾功能,数据显示,均未见显著异常。提示柴胡加龙骨牡蛎汤加味方对血尿便三大常规,以及肝、肾功能没有显著影响。于此同时,在该试验期间,治疗组出现脸红2例,便秘2例,而对照组出现踝部水肿1例,便秘4例,但均不影响该临床研究的实施。

### 3 讨论

随着社会压力的不断增大,高血压合并心理障碍现象屡见不鲜。越来越多的研究表明,社会心理因素对高血压的发生、发展具有一定的促进作用,且长期血压升高往往也会导致抑郁状态,因此,从“双心医学”角度研究高血压与抑郁状态的内在关联已经成为目前临床研究的热点领域。目前,有研究表明,抗抑郁药物可显著提高抗高血压药物的疗效,减少降压药物剂量。因此,抑郁状态不仅对高血压的临床治疗带来一定影响,更影响患者日常的生活质量。因此,在临床上,需要同时控制血压,改

善抑郁状态。近年来,中医药的多成分、多靶点整体调节优势逐渐受到关注,其不仅能够降低血压,改善症状,还能缓解抑郁焦虑状态,使高血压合并抑郁患者多重获益。

一般认为高血压属于中医学“眩晕”“头痛”等疾病范畴,然而,如何认识高血压合并抑郁这一临床新问题?笔者临证发现,高血压合并抑郁多表现为头晕,头痛,急躁易怒,烦躁,善太息,抑郁状态,口干、口苦,耳鸣,大便干结,纳食好,眠差梦多,舌红,苔薄黄,脉弦数等症状,在病机上多以肝阳上亢合并火热内蕴为主。邪在少阳,郁而化热,则多见头晕,头痛,急躁易怒,烦躁,口干、口苦,耳鸣;火热内蕴,阳明腑实不通,则多见大便干结,纳食好;邪热扰心,则可见眠差梦多;舌红,苔薄黄,脉弦数,亦为少阳阳明合病的火热内蕴指征。根据《伤寒论》第107条,“伤寒八九日,下之,胸满、烦惊、小便不利、谵语、一身尽重,不可转侧者,柴胡加龙骨牡蛎汤主之”,柴胡加龙骨牡蛎汤为临床治疗少阳阳明合病的经典名方。值得注意的是,肝阳上亢证与柴胡加龙骨牡蛎汤少阳阳明合病的方证病机不完全一致。在柴胡加龙骨牡蛎汤的方证病机中,少阳阳明合病,少阳夹阳明火热之气上冲,临床多表现可肝阳上亢证。而柴胡加龙骨牡蛎汤在高血压患者中已经得以广泛运用<sup>[4-5,9,14]</sup>。再者,少阳为枢,少阳病机还包含枢机不利的肝郁气滞证。因此,抑郁症患者多为肝气不能调达疏泄所致,符合肝郁气滞证的临床表现。综上,柴胡加龙骨牡蛎汤不仅能改善头晕头痛、急躁易怒、抑郁焦虑等症状,改善肝阳上亢和肝郁气滞的中医证候,还能降低血压、通便。然而,笔者在运用本方时,发现本方改善症状为其所长,而针对血压、血脂,则力量相对较弱。笔者喜在本方基础上,加夏枯草、天麻、钩藤、葛根以标本同治。且葛根功善降脂,夏枯草、天麻、钩藤、葛根可降压,葛根还可降糖。近年来,临床研究亦表明,柴胡加龙骨牡蛎汤不仅可以改善原发性高血压患者的临床症状,还可以升高一氧化氮(NO)水平,降低血管性假血友病因子(vWF),内皮素-1(ET-1),细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平,减轻内皮损伤,调节异常的血流动力学<sup>[15]</sup>。

该研究表明,针对高血压合并抑郁肝阳上亢证患者,柴胡加龙骨牡蛎汤加味方具有一定的降压功效。在临证诊疗过程中,柴胡加龙骨牡蛎汤加味方能够降低高血压患者的血压水平。且在主要疗效指标方面,与单纯西药组相比,该研究治疗组在收

缩压和舒张压方面也显示出一定的降压疗效。提示针对降压西药控制不佳的高血压合并抑郁患者,可以考虑加用中药柴胡加龙骨牡蛎汤加味方辅助降压。在次要疗效指标方面,柴胡加龙骨牡蛎汤加味方在改善抑郁,改善PHQ-9评分方面显示出一定的疗效。在该临床试验中,柴胡加龙骨牡蛎汤加味方能够明显降低PHQ-9评分。推测这可能与处方中的柴胡疏肝解郁,主治邪在少阳证有关。柴胡加龙骨牡蛎汤加味方还具有一定的抑制炎症,降低CRP作用。推测这可能与其中方中大黄、黄芩等清热解毒中药有关。柴胡加龙骨牡蛎汤加味方还具有改善中医学证候特征。中医学的优势在于辨证论治,改善患者头痛、头晕的症状,该研究也发现本方具有较好的改善中医学肝阳上亢证候作用。血管内皮功能障碍是心脑血管病发生的共同病理生理学基础。由血管内皮细胞释放内皮衍生因子介导的血管内皮舒张功能障碍,是内皮功能障碍的重要特征。目前,运用血管超声测量肱动脉血流介导的血管扩张功能已经成为评价血管内皮功能最常用的无创方法。本研究发现,柴胡加龙骨牡蛎汤加味方改善血压的作用机制很可能与内皮依赖性血管舒张功能的改善有关。本研究未观察到柴胡加龙骨牡蛎汤加味方的不良反应,提示本方具有较好的安全性。该试验也存在局限性,首先,在临床研究的方法学方面,该研究虽然运用随机、盲法、安慰剂、对照的研究方法,但该研究的样本量较小,且未采取多中心的设计方案,因此,在研究结果上极有可能存在潜在偏倚,可能会夸大中药的临床疗效;其次,因研究周期及研究经费限制,本研究仅观察到柴胡加龙骨牡蛎汤加味方对原发性高血压合并抑郁肝阳上亢证患者服药4周的临床疗效(即刻疗效),尚未观察到本方对原发性高血压合并抑郁肝阳上亢证患者的远期心血管保护作用。

综上,柴胡加龙骨牡蛎汤加味方对原发性高血压合并抑郁肝阳上亢证的临床疗效,能够明显改善抑郁评分、改善中医证候、减轻炎性反应,改善内皮依赖性血管舒张功能等综合效应有关。

#### [参考文献]

[1] GINTY A T, CARROLL D, ROSEBOOM T J, et al. Depression and anxiety are associated with a diagnosis of hypertension 5 years later in a cohort of late middle-aged men and women[J]. J Hum Hypertens, 2013, 27

(3):187-190.

- [2] 范宁,任明. 高血压与焦虑、抑郁关系的研究进展[J]. 医学综述,2018,24(19):3853-3857,3862.
- [3] JAMES P A, OPARIL S, CARTER B L, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. J Am Med Assoc, 2014, 311 (5) : 507-520.
- [4] 张鑫,秦淑芳. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗更年期综合征伴随血压升高[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2019,7(1):164-165.
- [5] 张楠楠,赵晨,商洪才,等. 中医药干预原发性高血压伴焦虑抑郁研究进展[J]. 西部中医药,2019,32(1):135-139.
- [6] 冯琳,陈苏宁. 清眩解郁汤治疗高血压合并焦虑抑郁状态的临床疗效观察[J]. 实用药物与临床,2018,21(6):677-679.
- [7] 张岩. 丹栀逍遥丸干预原发性老年高血压患者合并抑郁情绪的临床机理研究[J]. 中国处方药,2018,17(4):103-104.
- [8] 吴欣芳,谢相智,许国磊,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压病伴焦虑的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(11):1497-1499.
- [9] 王红霞,魏景景,康洪昌,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗消化心身疾病体会[J]. 环球中医药,2018,11(1):73-75.
- [10] 《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[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:1-98.
- [11] BRYAN W, GIUSEPPE M, WILKO S, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. Europ Heart J, 2018, 39(33) : 3021-3104.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:73.
- [13] CELERMAJER D S, SORENSEN K E, GOOCH V M, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. Lancet, 1992, 340 (8828): 1111-1115.
- [14] 何莉莎,顾成娟,王涵,等. 态靶结合辨治代谢性高血压病[J]. 中医杂志,2019,60(16):1423-1424,1427.
- [15] 王菲,蔡峥. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗老年原发性高血压疗效及对患者内皮损伤标志物水平和血压水平影响[J]. 陕西中医,2019,40(9):1261-1264.

[责任编辑 张丰丰]