



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.009

· 论著 ·

心血宁胶囊治疗高血压伴高同型半胱氨酸血症的随机、阳性对照、多中心临床试验

刘小云 华琦 马庆春 韩凌 宋丽萍 孙宁玲

[摘要] **目的** 探讨心血宁胶囊治疗高血压伴高同型半胱氨酸(Hcy)血症(HHT)的有效性和安全性。**方法** 将89例HHT患者随机分为试验组(心血宁胶囊治疗)42例和对照组(叶酸片治疗)47例,连续治疗12周。分别于治疗后4、8、12周进行随访。主要终点为治疗后12周血Hcy降低的有效率。比较两组患者不同时间的血压,同时记录高血压症状和不良反应。**结果** 治疗后4周、12周试验组和对照组血Hcy降低的有效率分别为52.4%比51.1%、47.6%比42.6%,组间同一时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后12周试验组和对照组患者血Hcy水平均明显低于同组治疗前($P<0.05$)。治疗后两组患者收缩压、舒张压均明显降低($P<0.05$),但组间同一时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。随访期间两组患者均未发生不良事件。**结论** 心血宁胶囊可降低HHT患者血Hcy水平,其降低血Hcy效果与叶酸片相当,且临床用药安全。

[关键词] 心血宁胶囊; 叶酸片; 高血压; 同型半胱氨酸

A randomized, positive-controlled and multicenter trial of Xinxuening capsule for treatment of hypertension with hyperhomocysteinemia Liu Xiaoyun*, Hua Qi, Ma Qingchun, Han Ling, Song Liping, Sun Ningling. *Hypertension Research Laboratory, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy and safety of Xinxuening Capsule for treatment of hypertension with hyperhomocysteinemia (HHT). **Methods** A total of 89 patients with HHT were randomly divided to experimental group (treat with Xinxuening capsules) and control group (treat with Folic acid), and patients in two groups were continuously treated for 12 weeks. Follow-up were conducted at 4, 8 and 12 weeks after treatment respectively. Primary endpoint was effective rate of blood Hcy reduction at 12 week after treatment. Blood pressure was compared at different time in two groups, hypertension symptoms and adverse reactions were recorded at the same time. **Results** Effective rate of reducing blood Hcy were 52.4% v. s. 51.1% at 4 weeks after treatment, 47.6% v. s. 42.6% at 12 weeks after treatment in experimental group and control group respectively, and no significant differences were found between two groups of the same time ($P>0.05$). Blood Hcy level at 12 weeks after treatment in experimental group and control group were lower than those before treatment in the same group ($P<0.05$). After treatment, the systolic blood pressure and diastolic blood pressure in the two groups were reduced significantly ($P<0.05$), but there were no significant differences between two groups at the same time ($P>0.05$). During the follow-up period, there were no adverse events in the two groups. **Conclusion** Xinxuening capsule can reduce blood Hcy level in patients with HHT, and its efficacy on reducing blood Hcy is similar to folic acid which is with high safety of clinical use.

[Key words] Xinxuening Capsule; Folic acid; Hypertension; Homocysteine

2018年中国高血压指南将同型半胱氨酸(Hcy) $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 作为影响高血压患者心血管预后的重要危险因素之一^[1]。高血压伴高Hcy血症(HHcy)称为H型高血压(HHT)。2018年中国心血管病报告显示,目前我国高血压患者有2.45亿^[2],其中约75%成年

高血压患者为HHT^[3]。Temple等^[4]发现心血管病患者中伴HHcy占30%~40%。既往研究证实HHcy是心脑血管疾病的独立危险因素^[5-8]。一项Meta分析结果显示,Hcy每升高5 $\mu\text{mol/L}$,缺血性心脏病的发生风险增加32%,卒中风险增加59%;而Hcy每降低3 $\mu\text{mol/L}$,缺血性心脏病的发生风险降低16%,卒中风险降低24%^[9]。高血压和HHcy二者叠加进一步增加心脑血管疾病的发生风险。流行病学调查结果显示,与单纯高血压比较,HHT患者心血管事件的发生

作者单位:100044 北京,北京大学人民医院高血压研究室(刘小云、马庆春、孙宁玲);首都医科大学宣武医院心血管内科(华琦);首都医科大学附属复兴医院心血管内科(韩凌);北京海淀医院心血管内科(宋丽萍)

通讯作者:孙宁玲, E-mail: sunnl@263.net

风险高约 5 倍,较正常人高出约 25 ~ 30 倍^[10]。有研究证实,叶酸可有效降低血 Hcy 水平^[11],但长期大剂量服用叶酸会引起感觉异常、感觉性共济失调及干扰锌的代谢等不良反应^[12]。心血宁胶囊主要由葛根提取物和山楂提取物组成,有研究证实二者具有降低血压和 Hcy 的作用^[13]。本研究主要探讨心血宁胶囊降低 Hcy 的有效性和安全性,为 HHT 患者寻找一种新的治疗方案。

对象与方法

1. 对象:纳入 2017 年 11 月 ~ 2019 年 2 月于北京大学人民医院、首都医科大学宣武医院、首都医科大学复兴医院及北京市海淀区医院门诊就诊的 HHT 患者 89 例。纳入标准:(1)一级高血压,即收缩压(SBP)140 ~ 159 mmHg 和(或)舒张压(DBP)90 ~ 99 mmHg;(2)血 Hcy 水平 $\geq 15 \mu\text{mol/L}$;(3)年龄 18 ~ 70 岁;(4)未使用降压药物或仅使用 1 种降压药物,但能保证全程降压治疗方案不发生变化。排除标准:(1)急性冠脉综合征和急性脑梗死;(2)其他影响本研究的疾病,如胃部肿瘤或伴并发症、肝病(转氨酶升高达正常值上限 1.5 倍及以上)、肾病[血清肌酐超过正常上限或慢性肾脏病(CKD)3 级或估算的肾小球滤过率(eGFR) $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]、其他恶性肿瘤及酒精中毒等;(3)治疗前 3 周内服用过叶酸或含叶酸的药物(如依那普利叶酸片);(4)既往有心脏搭桥或支架植入史;(5)对本研究所用药物中任一成分过敏;(6)在使用本研究药物前 1 个月内参加过其他药物研究;(7)合并精神病、严重神经官能症等不能正确表达自己的主诉,不能配合本试验。本研究通过北京大学人民医院、首都医科大学宣武医院、首都医科大学复兴医院及北京海淀医院医学伦理委员会审核批准。所有患者均于入选前签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:将 89 例患者随机分为对照组 47 例和试验组 42 例。对照组患者给予口服叶酸片 0.8 mg 每日 1 次,连续治疗 12 周。试验组患者给予口服心血宁胶囊 2 粒每日 3 次,连续治疗 12 周。患者服用降压药物遵循如下原则:研究者评估患者风险后,在研究全程不改变降压药物种类和方案,如患者血压达到高血压 2 级以上,即 $\text{SBP} \geq 160 \text{ mmHg}$ 和(或) $\text{DBP} \geq 100 \text{ mmHg}$ 则退出试验。服用抗血小板聚集药物和降脂、降糖用药者均可入选。所有参与试验的患者均维持饮食习惯不变。

(2)观察指标和疗效判定:所有患者均于治疗前、治疗后 4 周及 12 周检测血 Hcy 水平。于治疗前及治

疗后 4、8 及 12 周进行随访,测量血压并记录高血压症状评分和不良事件等。主要疗效指标:治疗后 12 周血 Hcy 降低的有效率,判定标准分为 4 级^[14],显效:治疗后 Hcy 水平 $< 10 \mu\text{mol/L}$,或 Hcy 下降幅度 $\geq 30\%$;有效:治疗后 $10 \mu\text{mol/L} \leq \text{Hcy} < 15 \mu\text{mol/L}$,或 Hcy 下降幅度 $\geq 20\%$;无效:治疗后 $\text{Hcy} \geq 15 \mu\text{mol/L}$ 或 Hcy 下降幅度 $< 20\%$;加重:治疗后 Hcy \geq 基线的 10%,有效率(%) = (显效 + 有效)/总例数 $\times 100\%$ 。次要疗效指标:①血 Hcy 水平;②血压;③降压效果的判定标准^[14]分为 3 级,显效:SBP 下降幅度 $\geq 20 \text{ mmHg}$ 和(或)DBP 下降幅度 $\geq 10 \text{ mmHg}$;有效:血压降至正常范围即 $\text{SBP} < 140 \text{ mmHg}$ 且 $\text{DBP} < 90 \text{ mmHg}$;无效:未达到以上标准,有效率(%) = (显效 + 有效)/总例数 $\times 100\%$;④高血压症状评分,包括头痛、眩晕、胸闷和项强,评分标准参考文献[15]和[16];⑤高血压症状改善的判定标准^[14,17]分为 3 级,症状改善率(%) = [(治疗前高血压症状评分 - 治疗后高血压症状评分)/治疗前高血压症状评分] $\times 100\%$,显效:临床症状、体征明显改善,症状改善率 $\geq 70\%$;有效:临床症状、体征好转, $30\% \leq$ 症状改善率 $< 70\%$;无效:临床症状、体征无明显改善或加重,症状改善率 $< 30\%$ 。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。基线资料的分析采用全分析集(FAS)。主要疗效指标同时进行 FAS 和符合方案集(PPS)分析。对由于失访造成的主要疗效指标缺失,在 FAS 分析时进行填补,即试验组和对照组的失访者均按试验失败处理。对不良事件和药物不良反应采用安全性分析集(SS)分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线资料比较:试验组入选 42 例,全部纳入 FAS,其中 22 例纳入 PPS;对照组入选 47 例,全部纳入 FAS,其中 22 例纳入 PPS。所有患者均纳入 SS。两组患者基线资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2. 临床疗效评价

(1)两组患者治疗前后血 Hcy 水平及血 Hcy 降低的有效率比较:治疗前试验组和对照组血 Hcy 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组和对照组患者治疗后 4 周、12 周血 Hcy 水平均低于同组治疗前($P < 0.05$)。见表 2。治疗后 4 周、12 周试验组和对照组患者血 Hcy 降低的有效率比较差异均无统计学意义[FAS:52.4% (22/42) 比 51.1% (24/47), 47.6%

表 1 两组患者基线资料比较[例,(%)]

| 组别 | 例数 | 性别(男/女) | 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) | 既往疾病史 | 目前使用降压药物 | 合并其他疾病 | 血 Hcy(μmol/L, $\bar{x} \pm s$) |
|---------------------|----|---------|-------------------------|---|----------|----------|----------|---------------------------------|
| 试验组 | 42 | 31/11 | 56.1 ± 10.0 | 26.3 ± 5.7 | 32(76.2) | 35(83.3) | 17(40.5) | 26.47 ± 14.2 |
| 对照组 | 47 | 39/8 | 56.4 ± 11.1 | 27.1 ± 4.4 | 41(87.2) | 40(85.1) | 21(44.7) | 27.81 ± 15.74 |
| χ ² /t 值 | | 1.111 | 0.133 | -0.734 | 1.834 | 0.239 | 0.231 | 0.420 |
| P 值 | | 0.313 | 0.887 | 0.465 | 0.269 | 0.750 | 0.666 | 0.752 |

表 2 两组患者治疗前后血 Hcy 比较(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | FAS | | PPS | |
|-----|----------|-------------------------------|-----|----------------------------|
| | 例数 | Hcy | 例数 | Hcy |
| 试验组 | 治疗前 | 42 26.47 ± 14.20 | 22 | 23.90 ± 8.73 |
| | 治疗后 4 周 | 42 21.53 ± 9.65 ^a | 22 | 19.54 ± 6.62 |
| | 治疗后 12 周 | 42 21.05 ± 12.78 ^b | 22 | 21.79 ± 14.57 ^a |
| 对照组 | 治疗前 | 47 27.81 ± 15.74 | 22 | 26.91 ± 14.63 |
| | 治疗后 4 周 | 47 21.92 ± 12.67 ^a | 22 | 17.93 ± 8.21 ^b |
| | 治疗后 12 周 | 47 18.42 ± 10.66 ^c | 22 | 17.67 ± 10.33 ^b |

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.001$

(20/42) 比 42.6% (20/47), $P > 0.05$; PPS: 59.1% (13/22) 比 72.7% (16/22), 59.1% (13/22) 比 68.2% (15/22), $P > 0.05$]

(2)两组患者治疗前后血压比较:治疗前试验组和对照组患者血压比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组和对照组患者治疗后 4 周 SBP、治疗后 8 周、治疗后 12 周 SBP 及 DBP 均低于同组治疗前($P < 0.05$),而试验组和对照组患者治疗后 4 周与同组治疗前 DBP 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。治疗后 4 周、8 周、12 周试验组和对照组患者血压降低的有效率比较差异均无统计学意义[78.9% (30/38) 比 58.3% (21/36), 90.6% (29/32) 比 80.7% (25/31), 93.6%

(29/31) 比 90.0% (27/30), $P > 0.05$]。

表 3 两组患者治疗前后血压比较(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

| | 组别 | 例数 | SBP | DBP |
|-----|----------|----|---------------------------|-------------------------|
| 试验组 | 治疗前 | 40 | 137.4 ± 11.3 | 82.8 ± 9.2 |
| | 治疗后 4 周 | 38 | 131.9 ± 10.3 ^a | 79.5 ± 8.3 |
| | 治疗后 8 周 | 32 | 128.8 ± 6.9 ^b | 77.0 ± 7.2 ^b |
| | 治疗后 12 周 | 31 | 128.1 ± 8.1 ^b | 75.2 ± 6.8 ^c |
| 对照组 | 治疗前 | 45 | 138.5 ± 9.6 | 83.9 ± 9.0 |
| | 治疗后 4 周 | 36 | 131.8 ± 10.1 ^b | 81.2 ± 10.0 |
| | 治疗后 8 周 | 31 | 131.6 ± 7.5 ^c | 79.8 ± 6.5 ^a |
| | 治疗后 12 周 | 30 | 130.3 ± 8.4 ^c | 76.5 ± 7.2 ^c |

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.001$

(3)两组患者治疗前后高血压症状评分及改善情况比较:治疗前、治疗后 4 周、8 周及 12 周试验组和对照组患者高血压症状评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。试验组患者在治疗后 8 及 12 周时头痛、眩晕、胸闷、项强症状消失,其中项强症状在治疗后 4 周时即全部消失,但对照组患者治疗后仍遗留相应症状,治疗 12 周时项强症状才全部消失。治疗后 4 周、8 周、12 周试验组和对照组高血压症状改善率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后高血压症状评分及改善情况比较

| 组别 | 高血压症状 | | | 头痛 | | | 眩晕 | | |
|-----|----------|-----------------------------|-------------|----------------------------|-------------------------|-------------|------------------|-------------------------|-------------|
| | 例数 | 评分(分, $\bar{x} \pm s$) | 改善有效[例,(%)] | 例数 | 评分(分, $\bar{x} \pm s$) | 改善有效[例,(%)] | 例数 | 评分(分, $\bar{x} \pm s$) | 改善有效[例,(%)] |
| 试验组 | 治疗前 | 42 1.46 ± 2.79 | — | 42 0.34 ± 0.76 | — | — | 42 0.49 ± 1.08 | — | — |
| | 治疗后 4 周 | 12 0.21 ± 0.62 ^a | 11(81.8) | 5 0.05 ± 0.32 ^a | 5(100.0) | 5(100.0) | 7 0.11 ± 0.45 | 5(71.4) | 5(71.4) |
| | 治疗后 8 周 | 9 0 ^c | 9(100.0) | 4 0 ^a | 4(100.0) | 4(100.0) | 6 0 ^b | 6(100.0) | 6(100.0) |
| | 治疗后 12 周 | 9 0 ^c | 9(100.0) | 4 0 ^a | 4(100.0) | 4(100.0) | 6 0 ^b | 6(100.0) | 6(100.0) |
| 对照组 | 治疗前 | 47 1.16 ± 1.98 | — | 47 0.40 ± 0.81 | — | — | 47 0.36 ± 0.77 | — | — |
| | 治疗后 4 周 | 11 0.34 ± 0.91 ^a | 9(91.7) | 9 0.06 ± 0.34 ^a | 8(88.9) | 8(88.9) | 7 0.11 ± 0.47 | 5(71.4) | 5(71.4) |
| | 治疗后 8 周 | 12 0.38 ± 0.79 | 9(75.0) | 9 0.13 ± 0.50 | 8(88.9) | 8(88.9) | 7 0.07 ± 0.36 | 6(85.7) | 6(85.7) |
| | 治疗后 12 周 | 11 0.33 ± 0.92 ^a | 9(81.8) | 9 0.07 ± 0.37 ^a | 9(100.0) | 9(100.0) | 6 0.13 ± 0.51 | 6(100.0) | 6(100.0) |

| 组别 | 胸闷 | | | 项强 | | |
|-----|----------|----------------------------|-------------|----------------|-------------------------|-------------|
| | 例数 | 评分(分, $\bar{x} \pm s$) | 改善有效[例,(%)] | 例数 | 评分(分, $\bar{x} \pm s$) | 改善有效[例,(%)] |
| 试验组 | 治疗前 | 42 0.39 ± 0.92 | — | 42 0.24 ± 0.80 | — | — |
| | 治疗后 4 周 | 6 0.05 ± 0.32 ^a | 5(83.3) | 3 0 | 3(100.0) | 3(100.0) |
| | 治疗后 8 周 | 4 0 ^a | 4(100.0) | 3 0 | 3(100.0) | 3(100.0) |
| | 治疗后 12 周 | 4 0 ^a | 4(100.0) | 3 0 | 3(100.0) | 3(100.0) |
| 对照组 | 治疗前 | 47 0.27 ± 0.69 | — | 47 0.13 ± 0.51 | — | — |
| | 治疗后 4 周 | 4 0.11 ± 0.47 | 3(75.0) | 2 0.06 ± 0.34 | 1(50.0) | 1(50.0) |
| | 治疗后 8 周 | 4 0.13 ± 0.50 | 3(75.0) | 2 0.07 ± 0.36 | 2(100.0) | 2(100.0) |
| | 治疗后 12 周 | 4 0.13 ± 0.51 | 4(100.0) | 2 0 | 2(100.0) | 2(100.0) |

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.001$

3. 安全性评价:随访期间,试验组患者未发生不良事件,对照组 1 例患者在用药后第 4 周发生不良事件,表现为 γ -谷氨酰转移酶和碱性磷酸酶升高,但患者无明显不适症状,不能明确判断是否与药物相关。

讨 论

我国高血压患者中 HHT 者占 75%,因此,对于 HHT 患者的治疗,控制血压水平的同时有效降低 Hcy 水平至关重要。石兆峰等^[18]通过检索国内外数据库评价心血宁的临床研究证据,证实其在一定程度上可改善高血压患者的 SBP 和 DBP,但所纳入研究设计的质量较低,缺乏高质量的多中心随机对照研究。本研究共纳入北京 4 家研究中心的 89 例 HHT 患者,随机分配接受心血宁胶囊(试验组)或叶酸片(对照组)口服治疗 12 周,结果显示,与治疗前比较,两组患者治疗后血 Hcy 水平均明显下降,但两组间同一时间比较差异无统计学意义。此外,两组患者治疗后 SBP 和 DBP 水平较治疗前亦明显下降,头痛、眩晕、胸闷及项强等高血压症状明显改善,试验组症状改善更明显,而症状的改善会带来血压持续的稳定性。

心血宁胶囊由葛根提取物和山楂提取物组成。葛根中的葛根素和总黄酮具有降低血压、减慢心率、降低心肌耗氧指数等作用^[19]。有研究发现,葛根素可通过降低高血压大鼠肾脏血管紧张素 II(Ang II)水平,进而降低血压水平^[20]。黄帧桢等^[21]发现中高剂量葛根素可明显降低肾性高血压大鼠血清 Apelin-12 和 Ang II 水平,升高血清一氧化氮(NO)水平,提示葛根素的降压机制可能与调节大鼠体内 Apelin-12、Ang II 及 NO 的平衡有关。Cai 等^[22]的研究结果显示,葛根提取物总黄酮可明显降低肾性高血压和自发性高血压大鼠的血压,其作用机制部分通过影响肾素-血管紧张素系统(RAS)发挥。心血宁胶囊的另一种主要成分——山楂中的山楂总黄酮具有扩张血管和持久降压的作用,其作用机制类似于钙离子拮抗剂,可抑制细胞外 Ca^{2+} 内流和细胞内 Ca^{2+} 释放、激活非选择性钾离子通道等^[23]。本研究结果进一步提示,服用叶酸片与心血宁胶囊均可明显降低血 Hcy 水平,且两组比较差异无统计学意义,即叶酸与心血宁胶囊降低 Hcy 的疗效相当。曹建玲等^[24]的研究证明葛根素联合舒血宁可明显降低冠心病患者血 Hcy 水平。刘贵京等^[25]的研究结果显示,口服山楂可降低高血压患者血 Hcy 水平。上述研究结果提示心血宁胶囊的两个主要成分葛根提取物和山楂提取物均可降低血 Hcy。此外,在本试验过程中,所有受试者均未发生严重不良事件,提示心血宁胶囊的安全性较好。

综上所述,心血宁胶囊可降低 HHT 患者血 Hcy 水平,对轻度高血压有降压作用,其降低 Hcy 效果与叶酸片相当,且安全性可同时可改善头痛、眩晕、胸闷及项强等高血压症状,提示心血宁胶囊可以作为 HHT 患者的一种辅助治疗药物。

参 考 文 献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会,中华医学会心血管病学分会高中,中国医师协会高血压专业委员会,等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [2] Hu SS, Gao RL, Liu LS, et al. Summary of the 2018 Report on Cardiovascular Diseases in China [J]. Chin Circul J, 2019, 34(3):209-220.
- [3] 胡大一,徐希平. 有效控制“H 型”高血压——预防卒中的新思路[J]. 中华内科杂志,2008,47(12):976-977.
- [4] Temple ME, Luzier AB, Kazierad DJ. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis[J]. Ann pharmacother, 2000, 34(1):57-65.
- [5] Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, et al. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation[J]. Lancet, 2005, 365(9455):224-232.
- [6] 李健,唐彪. 脑钠肽和血浆同型半胱氨酸检测在冠心病中的临床应用价值[J]. 临床内科杂志,2018,35(7):470-471.
- [7] 胡新科,李世敬,胡桃红,等. 血浆同型半胱氨酸和尿酸及高敏 C 反应蛋白与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性分析[J]. 中国医药,2019,14(3):342-345.
- [8] 刘亮,胡有志. 原发性高血压病患者血清同型半胱氨酸水平与心率变异性及左心室肥厚的相关性[J]. 临床内科杂志,2018,35(7):472-475.
- [9] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine, and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. BMJ, 2002, 325(7374):1202.
- [10] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project[J]. JAMA, 1997, 277(22):1775-1781.
- [11] 李建平,霍勇,刘平,等. 马来酸依那普利叶酸片降压、降同型半胱氨酸的疗效和安全性[J]. 北京大学学报(医学版),2007,39(6):614-618.
- [12] 那开宪,余平,张桂云. 应重视同型半胱氨酸血症与高血压的关系[J]. 中国临床医生,2010,38(1):3-6.
- [13] Gao Y, Hao J, Liu J, et al. Effects of Puerarin Injection on Homocysteine of Patient with Acute Coronary Syndrome [J]. Res Pract Chin Med, 2007, 21(6):30-31.
- [14] 袁洪,孙宁玲,陈鲁原,等. 口服抗高血压药物临床试验的有效性评价中国专家共识[J]. 中华高血压杂志,2015,23(4):316-325.
- [15] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 中国医药科技出版社,2002. 73-77.
- [16] 张瑾. 涤痰通络饮治疗痰瘀互结型高血压病的临床疗效研究及生活质量评价[D]. 山东:山东中医药大学,2014.
- [17] 田延凤. 心血宁胶囊降压、降同型半胱氨酸的自身对照研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(33):25-26.
- [18] 石兆峰,韩松洁,黄涯,等. 心血宁治疗心血管疾病的临床证据评价与效应机制[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2018,20(10):1745-1752.
- [19] 侯筱婷. 葛根素对心脑血管疾病影响的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(14):2002-2004.
- [20] 张年宝,程慧珍,崔卫东,等. 葛根素对肾性高血压大鼠的降压作用及对肾组织 ANG II 的影响[J]. 中药药理与临床,2010,26(2):26-29.
- [21] 黄帧桢,张培,杨帆,等. 葛根素对肾性高血压大鼠 Apelin-12、Ang II 及 NO 含量与血压的影响[J]. 中国病理生理杂志,2011,27(12):2323-2327.
- [22] Cai RL, Li M, Xie SH, et al. Antihypertensive effect of total flavone extracts from Puerariae Radix [J]. J ethnopharmacol, 2011, 133(1):177-183.
- [23] 封若雨,朱新宇,张苗苗. 近五年山楂药理作用研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(5):715-718.
- [24] 曹建玲,杨永密. 葛根素联合舒血宁治疗冠心病的临床疗效及对血黏度和血浆同型半胱氨酸水平的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,24(5):157-158.
- [25] 刘贵京,高红旗,呼金田,等. 山楂对高血压病患者血浆同型半胱氨酸含量的影响[J]. 中国全科医学,2003,6(4):295-296.

(收稿日期:2019-10-14)

(本文编辑:周三凤)