

## • 循证医学与临床用药 •

## 中药辨证联合降压药治疗高血压早期肾损害的系统评价与 Meta 分析

方锐<sup>1</sup>, 周月<sup>1</sup>, 于明坤<sup>2</sup>, 陈凯飞<sup>3</sup>, 杨勇<sup>4</sup>, 刘萍<sup>1</sup>, 林宏远<sup>1</sup>, 柴玲<sup>5</sup>, 李思瑶<sup>3</sup>, 徐文峰<sup>6</sup>, 梅志刚<sup>1\*</sup>, 葛金文<sup>1\*</sup>

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208
2. 北京中医药大学 循证医学中心, 北京 100029
3. 浙江中医药大学第三临床医学院, 浙江 杭州 310053
4. 浙江中医药大学附属杭州市中医院, 浙江 杭州 310007
5. 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心, 上海 201514
6. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

**摘要:** 目的 系统评价中药辨证联合降压药治疗高血压早期肾损害(hypertensive early renal damage, HT-ERD)的疗效及安全性。方法 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、Web of Science、PubMed、Embase 与 Cochrane Library 等数据库(检索时间为建库至2020年12月), 收集中药辨证联合降压药治疗 HT-ERD 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究; 由2名研究者独立进行文献筛选、数据提取及偏倚风险评估, 通过 Jadad 评分与 Risk of Bias 工具进行方法学质量评估; 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 Jadad 评分 $\geq 4$  的文献 24 篇, 共 2268 例患者, 其中治疗组 1129 例, 对照组 1139 例。Meta 分析结果显示, 与单纯降压药治疗相比, 中药辨证联合降压药可显著降低 HT-ERD 患者的尿微量白蛋白(micro-albumin, mALB) [MD=-4.59, 95% CI(-5.51, -3.68),  $P < 0.000 01$ ]、 $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -MG) [血  $\beta_2$ -MG, MD=-0.75, 95% CI(-0.95, -0.55),  $P < 0.000 01$ ; 尿  $\beta_2$ -MG, MD=-0.06, 95% CI(-0.09, -0.02),  $P = 0.000 8$ ]、血肌酐(serum creatinine, Scr) [MD=-6.05, 95% CI(-8.69, -3.41),  $P < 0.000 01$ ]、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN) [MD=-1.77, 95% CI(-2.88, -0.65),  $P = 0.002 < 0.01$ ] 与血清胱抑素 C(cystatin-C, Cys-C) [MD=-0.30, 95% CI(-0.44, -0.17),  $P < 0.000 1$ ] 水平; 但在诊室血压方面, 中药辨证联合降压药治疗 HT-ERD 的疗效并不优于单纯降压药治疗 [收缩压, MD=-0.95, 95% CI(-2.69, 0.80),  $P = 0.29 > 0.05$ ; 舒张压, MD=-0.55, 95% CI(-1.85, 0.76),  $P = 0.41 > 0.05$ ]。纳入 17 篇研究报告的安全性指标或不良反应未见明显异常。结论 现有的有限证据表明, 中药辨证联合降压药对 HT-ERD 患者的肾功能相关指标的异常有明确的改善作用; 但上述结论仍需更多大样本、高质量研究进一步验证。

**关键词:** 中医药; 高血压; 早期肾损害; 随机对照试验; 系统评价; Meta 分析

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)18-5649-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.18.020

## Traditional Chinese medicine syndrome differentiation combined anti-hypertensive drugs intervened hypertensive early renal damage patients: A systematic review and Meta-analysis of randomized clinical trials

FANG Rui<sup>1</sup>, ZHOU Yue<sup>1</sup>, YU Ming-kun<sup>2</sup>, CHEN Kai-fei<sup>3</sup>, YANG Yong<sup>4</sup>, LIU Ping<sup>1</sup>, LIN Hong-yuan<sup>1</sup>, CHAI Ling<sup>5</sup>, LI Si-yao<sup>3</sup>, XU Wen-feng<sup>6</sup>, MEI Zhi-gang<sup>1</sup>, GE Jin-wen<sup>1</sup>

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Center for Evidence-based Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
3. The Third Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

收稿日期: 2021-02-03

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2018YFC1704904); 湖南省教育厅优秀青年项目(20B436); 湖南省卫健委一般指导课题(202103102090); 杭州市科技发展计划重大项目(20180417A03)

作者简介: 方锐, 博士, 主治医师, 研究方向为心脑血管病的中西医结合风险评估与干预评价。E-mail: fangruitcm@126.com

\*通信作者: 梅志刚, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合防治心脑血管病基础与临床研究。E-mail: meizhigang@hnuucm.edu.cn  
葛金文, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中西医结合防治心脑血管病及其方法学研究。E-mail: 40831556@qq.com

4. Hangzhou TCM Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310007, China

5. Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201514, China

6. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation combined with anti-hypertensive drugs in the treatment of hypertensive early renal damage patients. **Methods** The databases of China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database, Chinese Science and Technology Journal Database (VIP), Chinese Biomedical Literature Service System (SinoMed), Web of Science, PubMed, Embase and Cochrane Library (retrieved from the time of database establishment to December 2020) were searched by computer to collect randomized controlled trial (RCT) studies of TCM syndrome differentiation combined with anti-hypertensive drugs in the treatment of hypertensive early renal damage patients. Two investigators independently performed literature screening, data extraction, and bias risk assessment. The methodological quality assessment was evaluated according to Jadad scores and Risk of Bias tool. RevMan 5.4 software was used for Meta-analysis. **Results** A total of 24 articles with Jadad scores  $\geq 4$  were included in this study, with a total of 2268 patients, including 1129 patients in the treatment group and 1139 patients in the control group. Meta-analysis showed that compared with anti-hypertensive drugs treatment, TCM syndrome differentiation combined with anti-hypertensive drugs could significantly reduce urinary micro-albumin (mALB) [MD=-4.59, 95% CI (-5.51, -3.68),  $P < 0.000\ 01$ ],  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG) [serum  $\beta_2$ -MG, MD=-0.75, 95% CI (-0.95, -0.55),  $P < 0.000\ 01$ ; urinary  $\beta_2$ -MG, MD=-0.06, 95% CI (-0.09, -0.02),  $P=0.000\ 8$ ], serum creatinine (Scr) [MD=-6.05, 95% CI (-8.69, -3.41),  $P < 0.000\ 01$ ], blood urea nitrogen (BUN) [MD=-1.77, 95% CI (-2.88, -0.65),  $P=0.002 < 0.01$ ], and serum cystatin-C (Cys-C) [MD= -0.30, 95% CI (-0.44, -0.17),  $P < 0.000\ 1$ ]. In terms of clinical blood pressure, the efficacy of TCM syndrome differentiation combined with anti-hypertensive drugs in the treatment of hypertensive early renal damage patients was not superior to anti-hypertensive drugs treatment alone ( $P > 0.05$ ) [systolic blood pressure, MD=-0.95, 95% CI (-2.69, 0.80),  $P=0.29 > 0.05$ , diastolic blood pressure, MD=-0.55, 95% CI (-1.85, 0.76),  $P=0.41 > 0.05$ ]. Seventeen studies reported no significant abnormalities in safety parameters or adverse reactions. **Conclusion** The limited evidence shows that TCM syndrome differentiation combined with anti-hypertensive drugs has a clear improvement on abnormal renal function-related parameters in hypertensive early renal damage patients. However, the above conclusions still need to be further verified by more large-sample and high-quality studies.

**Key words:** traditional Chinese medicine; hypertension; early renal damage; randomized controlled trial; systematic review; Meta-analysis

据报道,截至2019年全球高血压(hypertension)患者人数攀升至12.8亿<sup>[1]</sup>;中国高血压调查研究显示,2012—2015年我国年龄 $\geq 18$ 岁的人群高血压患病率为27.9%,年龄 $\geq 75$ 岁的人群高血压患病率高达59.8%<sup>[2]</sup>。美国终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者中约有24%的原发病是高血压<sup>[3]</sup>;而在我国,高血压持续5~10年后,未经治疗者尿蛋白发生率42%,约25%患者会出现早期肾损害(early renal damage, ERD),而年龄 $\geq 70$ 岁且合并慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD) III期及以上者高达30%<sup>[4-5]</sup>。由于降压药的日渐广泛运用,归因于高血压引发的心脑血管并发症有所缓解,但高血压合并肾损害较心、脑等其他靶器官损害的发生更为早期且隐匿<sup>[6]</sup>,目前关注高血压合并肾损害的研究较心、脑损害更少。我国高血压早期肾损害(hypertensive early renal damage, HT-ERD)的发病率随人口老龄化逐年递增,早期筛查和有效防

控HT-ERD显得越来越紧迫。

当前,对于HT-ERD的降压靶目标值及降压药物的选择,国内外临床指南均未明确提及;现阶段用于控制HT-ERD的主要措施是运用适量的降压药,控制血压并减少肾脏的高灌注与高滤过。在高血压常用6大类降压药物中,有I类研究证据表明,经5~12个月的治疗,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素II受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)或钙通道拮抗剂(calcium channel blocker, CCB)不仅有利于肾脏保护,还可以减少高血压相关的卒中、心血管事件的发生率及病死率<sup>[7-9]</sup>。虽然上述药物在改善ERD方面效果确切,但也明显存在不良反应或禁忌症,如引起血钾升高,进而导致肾损害进一步加重,亦或引发药物性咳嗽、头痛、心跳加快等其他副作用<sup>[10]</sup>。

近年来,基于中医“治未病”思想及“辨证论

治”原则,开展 HT-ERD 中医药治疗措施的发掘研究,寻找安全、有效的中药、中医适宜技术联合干预 HT-ERD 及其高危人群发病成为国内学者研究的新焦点<sup>[11]</sup>。中医药辨证论治 HT-ERD 在改善临床症状、降低尿  $\beta_2$  微球蛋白 ( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -MG)、N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷 (*N*-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase enzyme, NAG) 酶、血清肌酐 (serum creatinine, Scr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、尿酸、24 h 尿蛋白定量 (24 h-urine protein quantification, 24 h-UPRO) 等生化指标上效果明显<sup>[12]</sup>。目前,中药辨证治疗 HT-ERD 的证据缺乏系统归纳,而循证医学证据评价为卫生保健决策提供了科学的方法;因此,本研究梳理了国内外发表的中药治疗 HT-ERD 的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT),采用系统评价与 Meta 分析,筛选出方法学质量可靠、证据等级较高的中医辨证论治 HT-ERD 具体方药,评价其临床疗效与安全性,以期为制定 HT-ERD 中医药防控方案提供证据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献来源

计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang)、中文科技期刊数据库 (VIP)、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、Web of Science、PubMed、Embase 与 Cochrane Library 等数据库。中文检索词包括主题词 (“中医” OR “中西医结合” OR “中药” OR “中成药” “草药” OR “汤药”) AND (“眩晕” OR “头痛” OR “水肿” OR “腰痛” OR “虚劳”) AND (“高血压早期肾损害” OR “高血压肾损伤” OR “肾功能不全” OR “慢性肾脏病 (CKD) 1 期” OR “慢性肾脏病 (CKD) 2 期”) AND (“随机” OR “对照” OR “分组”) 等。英文主题词选取 “hypertension, renal” “hypertension, renovascular” “hypertensive renal damage/injury” “medicine, Chinese traditional” “drugs, Chinese herbal” “randomized controlled trial” 等。检索时间为建库至 2020 年 12 月。根据各数据库具体情况采用主题词、关键词、摘要或全文检索等方式以保证检索的全面性,以 PubMed 为例,文献检索策略如下。

#1 (Integrative Medicine [MeSH Terms]) OR (chinese medicine [Title/Abstract]) OR (Drugs, Chinese herbal [Mesh Terms]) OR (Chinese drugs, Plant [Mesh Terms]) OR (Plant extracts, Chinese [Mesh Terms]) OR (Chinese patent medicine

[Title/Abstract])。

#2 (randomized controlled trial [Publication Type]) OR (controlled clinical trial [Publication Type]) OR (randomized [Title/Abstract]) OR (Randomly [Title/Abstract]) OR (Randomization [Title/Abstract]) OR (RCT [Title/Abstract]) OR (trial [Title/Abstract]) OR (groups [Title/Abstract]) OR (allocat\*[Title/Abstract]) OR (blind procedure [Title/Abstract]) OR (Crossover procedure [Title/Abstract]) OR (Title/Abstract) OR (Single blind [Title/Abstract]) OR (Double blind [Title/Abstract]) OR (blind [Title/Abstract])。

#3 [(Hypertension [MeSH Terms]) OR (High Blood Pressures [MeSH Terms])] AND [(Hypertension, Renal [MeSH Terms]) OR (Hypertension, Renovascular [MeSH Terms]) OR (Renal Insufficiency, Chronic [MeSH Terms]) OR (Hypertensive Renal damage [Title/Abstract])]。

#4 ("1000/1/1"[Date-Publication]: "2020/12/31"[Date-Publication])。

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4。

### 1.2 纳入研究遴选标准

**1.2.1 研究文献类型与设计** 文献的发表类型包括期刊论文、学位论文、专利文献、技术标准、会议论文与科技报告 (仅有摘要除外) 等;发表语言不限。文献要求为全文发表的 RCT (无盲法设计者可不排除,但随机序列为随机数字表、电脑生成随机数字或抽签、掷骰子/硬币等方式随机产生);具有明确的中药辨证 (排除中药注射液、针灸推拿、护理等) 干预措施、治疗疗程、客观化观察指标、效果判定标准且呈现了较为全面的数据资料;同时两组数据基线可比。

排除研究设计有明显缺陷、统计方法明显不当的文献;以及重复发表或数据重复的研究 (前者保留第 1 篇,后者保留数据最全的 1 篇)。

**1.2.2 研究对象** 符合高血压的诊断标准<sup>[6]</sup>,即在未使用降压药物的情况下,血压持续或 3 次以上非同日坐位收缩压 (systolic blood pressure, SBP)  $\geq 140$  mm Hg (1 mm Hg=133 Pa) 和 (或) 舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)  $\geq 90$  mm Hg;或继往经临床医生诊断为高血压,且正在服用降压药物者。同时合并出现 ERD 者<sup>[7,13-15]</sup>。但需排除:①合并心肌梗死、心力衰竭、呼吸衰竭、脑出血、尿毒

症或肾衰期等严重心脑血管、呼吸疾病等；②合并有肝脏或造血系统等严重原发性疾病者；③糖尿病或痛风或结缔组织疾病引发的肾损害者。辨证分型可参照《中药新药临床研究指导原则》与《慢性肾脏病常见兼证的中医辨证与治疗》<sup>[16-17]</sup>。

**1.2.3 干预措施** 对照组为降压药治疗（主要包括CCB、ACEI或ARB等），治疗组在对照组基础上联合中药辨证（经方、自拟方或复方中药制剂等）治疗，或同时给予中药模拟剂。

**1.2.4 结局指标** 主要疗效评价指标为微量白蛋白（micro-albumin, mALB）、 $\beta_2$ -MG，次要指标为Scr、BUN、胱抑素-C（cystatin-C, Cys-C）、诊室血压，安全性指标为不良反应相关性观察指标（肝、肾功能等）。

### 1.3 文献资料提取

由2位研究者先后交换整理、核查纳入文献的资料；对纳入存疑的试验研究，经过充分研讨后，或请通信作者裁决是否纳入。首先将检索的文献导入Note Express进行查重，然后阅读文献的标题和摘要进行初筛，排除仅有摘要的会议论文、综述、动物或细胞实验等文献，对可能符合纳入标准的文献进一步阅读全文进行再次复筛，剔除非RCT、不符合诊断标准、无中药干预（干预时间和措施不明确）、Jadad评分 $<4$ 的文献，最后进行文献资料的提取。内容包括：①纳入研究的基本信息；②研究对象的基线特征和干预措施；③偏倚风险评价的关键要素；④所关注的结局指标及其测量数据。

### 1.4 文献方法学质量评价

由2位研究者独立评价文献的方法学质量，并交叉核实结果。使用Cochrane系统评价手册中的质量评价方法统一对纳入的干预试验展开评判，首先采取改良Jadad量表对RCT文献进行评分（1~3分视为低质量，4~7分视为高质量）；评分 $\geq 4$ 的文献作为下一步纳入分析的证据资料。

采用Cochrane协作网系统评价员手册中的Risk of Bias工具<sup>[18]</sup>对纳入研究的随机序列的产生，分配隐藏、受试者、研究人员及结局评价者的盲法，不完整结局报告，选择性结局报告和其他偏倚等方面进行偏倚风险评估，其中其他偏倚包括是否具备明确的纳入、排除标准，基线资料是否可比等。对于上述每个条目作出“低偏倚风险”“高偏倚风险”“偏倚风险不确定”的判断。

### 1.5 统计分析

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.4软件进行Meta分析。计数资料采用比值比（odds ratio, OR）及其95%可信区间（credibility interval, CI）为疗效分析统计量；计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 为疗效分析统计量，各效应量均以95% CI表示。各研究结果间的异质性采用 $\chi^2$ 检验（检验水准为 $\alpha=0.10$ ）。当各结果间有统计学同质性（ $P>0.10$ ,  $I^2<50\%$ ）时，采用固定效应模型进行Meta分析；若纳入研究存在异质性（ $P\leq 0.10$ ,  $I^2\geq 50\%$ ）时，采用随机效应模型，并分析其异质性来源，对可能导致异质性的因素进行亚组分析或敏感性分析。若针对某一结局指标纳入文献量 $\geq 10$ 篇，可绘制漏斗图以判断是否存在发表偏倚或小样本效应。

## 2 结果

### 2.1 文献检索与筛选结果

初检共提取相关文献883篇，剔除后阅读文题及摘要705篇，排除综述、验案报道、证候分布与证候-生物学指标相关性分析、基础实验及其他不符合疾病诊断等研究514篇，余下191篇进一步阅读全文复筛，最终纳入24篇Jadad评分 $\geq 4$ 的RCT研究进行定量与定性分析<sup>[10,19-41]</sup>。参照PRISMA 2020 Flow Diagram绘制纳入文献筛选流程（图1）。

### 2.2 纳入文献的基本特征

共纳入24项研究<sup>[10,19-41]</sup>，样本总数为2268例；年龄均值跨度为33.70~70.27岁。所有研究干预措施均为辨证论治给予经方、自拟方或复方中药制剂或中药模拟剂等+常规降压治疗[主要为CCB或（和）ACEI或（和）ARB] vs 常规降压治疗；涉及9个证型[主要证型有阴虚阳亢（火旺）、肾（气）虚血瘀、肾阳虚（脾肾阳虚）、脾肾气虚证、气阴两虚、阴阳两虚与肝肾阴虚证]，给予经方、中成药或自拟方共计20首。疗程为2周至12个月不等；大部分研究均报告了肾功能相关指标mALB、 $\beta_2$ -MG、Scr、BUN、Cys-C与诊室血压的改善；17个研究报告了不良反应发生情况。纳入研究的基本特征见表1。

### 2.3 纳入研究的质量评价

纳入的24项研究<sup>[10,19-41]</sup>中，所有研究均表述其采用了随机数字表或者计算机随机产生随机序列；但具体的随机分配隐藏的方案均描述不详（仅有5项研究<sup>[21,25,28,38,40]</sup>描述其分组隐藏采用密封信封法，或随机化信函，或药房控制）。在盲法设置方面，只

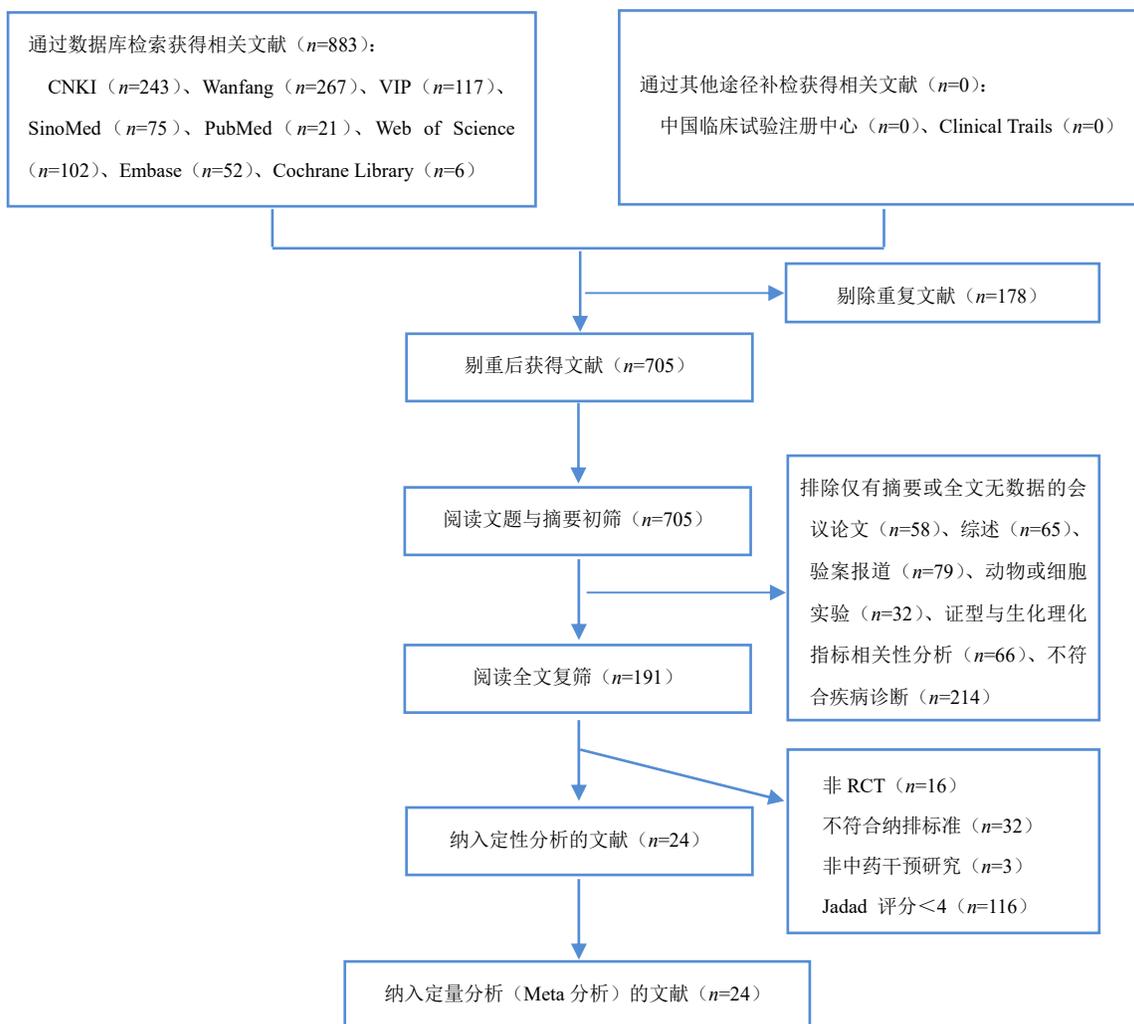


图 1 纳入文献筛选流程

Fig. 1 Screening process of included literature

有 5 项研究<sup>[19,25,28,34,38]</sup>表明其设置了安慰剂或模拟药, 或对研究者 (可能同时为分析统计者) 与患者设置双盲。所纳入的 24 项研究<sup>[10,19-41]</sup>均有明确的纳入和排除标准, 通过文字或数据描述了试验组和对照组基线可比; 且均描述了患者失访、退出的情况。总体来看, 除了盲法的设置与随机分配隐藏存在不确定或较高风险外, 不完整结局数据、选择性报告研究结果和其他偏倚方面的偏倚风险可能性较小。整体文献质量均属于中、高质量研究水平。纳入文献的方法学质量评估见图 2、3。

## 2.4 Meta 分析结果

**2.4.1 mALB** 19 项研究<sup>[10,20,22-28,30-33,35,37-41]</sup>报道了中药辨证联合降压药治疗与单纯降压药治疗 HT-ERD 的尿 mALB 水平比较。因各试验结果间存在统计学异质性 ( $P=0.000\ 2$ ,  $I^2=63%$ ), 故采用随

机效应模型对效应量进行数据合并。18 项研究 (因 1 项研究<sup>[32]</sup>数据存在明显偏差未予合并) Meta 分析结果显示, 在改善 HT-ERD 的尿 mALB 水平方面, 中药辨证联合降压药治疗的疗效明显优于单纯降压药 [ $MD=-4.59$ ,  $95\% CI (-5.51, -3.68)$ ,  $P<0.000\ 01$ ] (图 4)。采用敏感性分析, 通过逐篇排除法, 发现尿 mALB 异质性来源有 3 项研究<sup>[22,32,35]</sup>。

**2.4.2  $\beta_2$ -MG** 19 项研究<sup>[19,22-24,26-30,32-41]</sup>报道了中药辨证联合降压药治疗与单纯降压药治疗 HT-ERD 的  $\beta_2$ -MG 水平比较。因各试验结果间存在异质性 (血  $\beta_2$ -MG,  $P<0.000\ 01$ ,  $I^2=84%$ ; 尿  $\beta_2$ -MG,  $P<0.000\ 01$ ,  $I^2=87%$ ), 故采用随机效应模型进行数据合并。Meta 分析结果 (图 5) 显示, 在改善 HT-ERD 的  $\beta_2$ -MG 水平方面, 中药辨证联合降压药的疗效明显优于单纯降压药 [血  $\beta_2$ -MG,  $MD=-0.75$ ,  $95\% CI (-0.95,$

表1 纳入研究的基本情况

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	n/例 治疗组/对照组	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ )/岁 治疗组/对照组	干预措施		疗程	结局指标
			治疗组/对照组 (证型)			
曹希勤等 <sup>[19]</sup>	60/59	70.27±8.38/69.85±9.26	杞菊地黄丸+缬沙坦胶囊+硝苯地平缓释片/杞菊地黄丸模拟药+缬沙坦胶囊+硝苯地平缓释片 (阴虚阳亢)		16周	②⑤⑥
许骏尧 <sup>[20]</sup>	67/68	54.93±10.02/53.72±9.72	潜阳育阴颗粒+ACEI+CCB 或 ARB+CCB/ACEI+CCB 或 ARB+CCB (肝火亢盛+阴虚火旺)		12个月	①⑥
帕孜来提·艾海买提 <sup>[21]</sup>	28/28	63.24±17.77/61.93±16.98	补气脉通片+氯沙坦钾片/氯沙坦钾片 (气虚血瘀)		8周	⑤⑥
尹胡海等 <sup>[22]</sup>	45/47	61.36±10.18/57.20±7.26	参芪补肾颗粒+硝苯地平控释片+阿托伐他汀钙片/硝苯地平控释片+阿托伐他汀钙片 (气虚血瘀)		16周	①②③⑤
陈厚斌等 <sup>[23]</sup>	62/64	63.75±13.29/62.41±13.54	防己黄芪汤加味+氯沙坦钾片+硝苯地平控释片/氯沙坦钾片+硝苯地平控释片 (气虚湿阻)		12周	①②⑤
王梦楠等 <sup>[24]</sup>	89/89	48.31±7.71/49.01±8.11	滋阴降火方剂+替米沙坦片+苯磺酸氨氯地平片/替米沙坦片+苯磺酸氨氯地平片 (阴虚火旺)		1个月	①②③④
杨茜 <sup>[25]</sup>	33/33	55.67±4.89/54.88±3.89	香天麻汤免煎剂+氯沙坦钾片/中药模拟免煎剂+氯沙坦钾片 (阴虚阳亢)		8周	①⑤⑥
刘三运等 <sup>[26]</sup>	45/45	56.42±6.32/56.71±6.59	天麻藤玉丸+盐酸贝那普利片/盐酸贝那普利片 (阴虚阳亢)		12周	①②⑤
陈小永等 <sup>[27]</sup>	110/110	58.80±10.50/59.10±11.60	当归补血汤+六味地黄汤+缬沙坦胶囊+硝苯地平控释片/六味地黄汤+缬沙坦胶囊+硝苯地平控释片 (肝肾阴虚)		12周	①②③⑤
邹冲 <sup>[10]</sup>	51/51	54.54±9.94/56.34±9.80	潜阳育阴颗粒+ACEI 或 ARB+CCB/ACEI 或 ARB+CCB (阴虚阳亢)		6个月	①③④⑥
程馨缘 <sup>[28]</sup>	35/36	56.28±6.48/54.94±6.71	桑芪首乌膏方+降压药/桑芪首乌膏方模拟方+降压药 (肝肾阴虚)		4周	①②③④⑥
刘三运等 <sup>[29]</sup>	60/60	57.42±7.00/56.80±6.79	天麻藤玉丸+盐酸贝那普利片/盐酸贝那普利片 (阴虚阳亢)		12周	②③④⑤
朱斌 <sup>[30]</sup>	25/24	60.06±7.10/61.00±7.55	养肝益水颗粒+氨氯地平片/氨氯地平片 (肝肾阴虚兼加血瘀)		6周	①②⑤
李敏 <sup>[31]</sup>	30/30	62.12±11.52/63.25±11.23	平肝滋肾方+苯磺酸氨氯地平片/苯磺酸氨氯地平片 (阴虚阳亢)		3周	①③④⑤
梁可晖 <sup>[32]</sup>	30/30	66.50±13.67/64.50±12.87	补肾益心片+硝苯地平控释片+美托洛尔缓释片+呋塞米片/硝苯地平控释片+美托洛尔缓释片+呋塞米片 (肾阳虚)		8周	①②⑤⑥
张涛 <sup>[33]</sup>	30/30	60.63±8.61/63.51±7.96	保元灌肠煎+苯磺酸氨氯地平片+缬沙坦胶囊/苯磺酸氨氯地平片+缬沙坦胶囊 (肝肾阴虚、肾络瘀热)		2周	①②⑥
Zhang 等 <sup>[34]</sup>	53/53	63.73±14.56/65.54±13.27	金水宝胶囊+氯沙坦钾片+非洛地平缓释片/氯沙坦钾片+非洛地平缓释片 (阴阳两虚)		16周	②③④⑤⑥
陈珊珊 <sup>[35]</sup>	36/36	65.03±6.80/67.11±6.10	益肾平肝方+科素亚片剂/科素亚片剂 (阴虚阳亢)		6个月	①②
孙宁宁 <sup>[36]</sup>	30/30	53.40±6.17/56.30±9.37	十二味地黄汤+厄贝沙坦片+氨氯地平片/厄贝沙坦片+氨氯地平片 (阴虚阳亢)		2个月	②③④⑥
王芸素等 <sup>[37]</sup>	39/37	未提及	补肾活血颗粒+盐酸贝那普利片+氨氯地平片+美托洛尔缓释片/盐酸贝那普利片+氨氯地平片+美托洛尔缓释片 (肾虚血瘀)		8周	①②
Li 等 <sup>[38]</sup>	76/85	67.00±5.76/ 66.66±5.95	中药降压胶囊+尼莫地平/中药降压胶囊安慰剂+尼莫地平		4周	①②⑥
陈英红 <sup>[39]</sup>	30/29	51.77±7.59/54.41±5.88	益肾活血方+缬沙坦胶囊/缬沙坦胶囊 (肾虚血瘀)		8周	①②
戚彬 <sup>[40]</sup>	30/30	57.33±6.55/57.70±6.85	天麻钩藤饮加减+福辛普利胶囊/福辛普利胶囊 (肝肾阴虚、肝阳上亢)		4周	①②
邵正斌等 <sup>[41]</sup>	35/35	62.63±6.61/63.03±6.56	养肝益水颗粒+CCB+ACEI 或 ARB 或 $\alpha$ 受体阻滞剂/CCB+ACEI 或 ARB 或 $\alpha$ 受体阻滞剂 (肝肾阴虚夹血瘀)		4周	①②

①mALB ② $\beta_2$ -MG ③Scr ④BUN ⑤Cys-C ⑥诊室血压①micro-albumin ② $\beta_2$ -microglobulin ③serum creatinine ④blood urea nitrogen ⑤cystatin-C ⑥clinical blood pressure

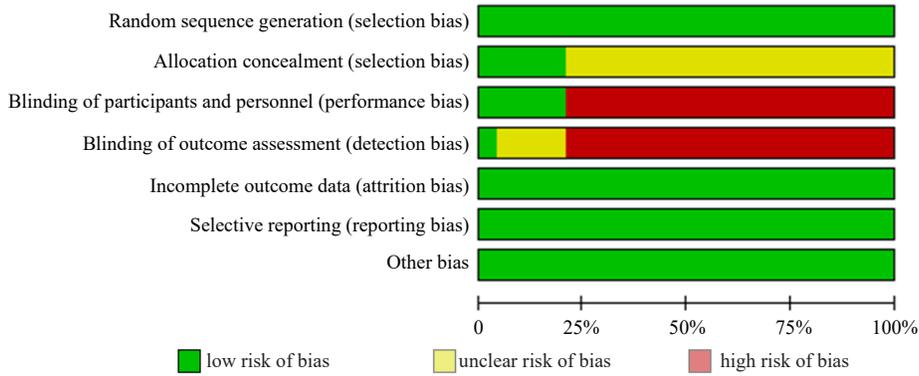


图2 纳入文献的方法学质量评估各项比例

Fig. 2 Ratio of literature methodology quality assessment of included studies

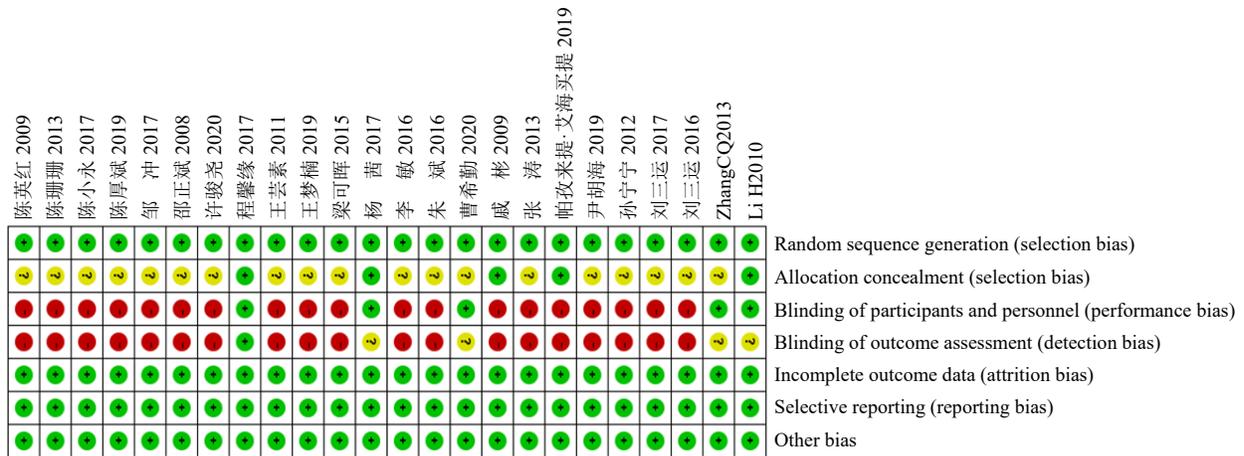


图3 文献方法学质量评估概括图

Fig. 3 Summary diagram of literature methodology quality assessment

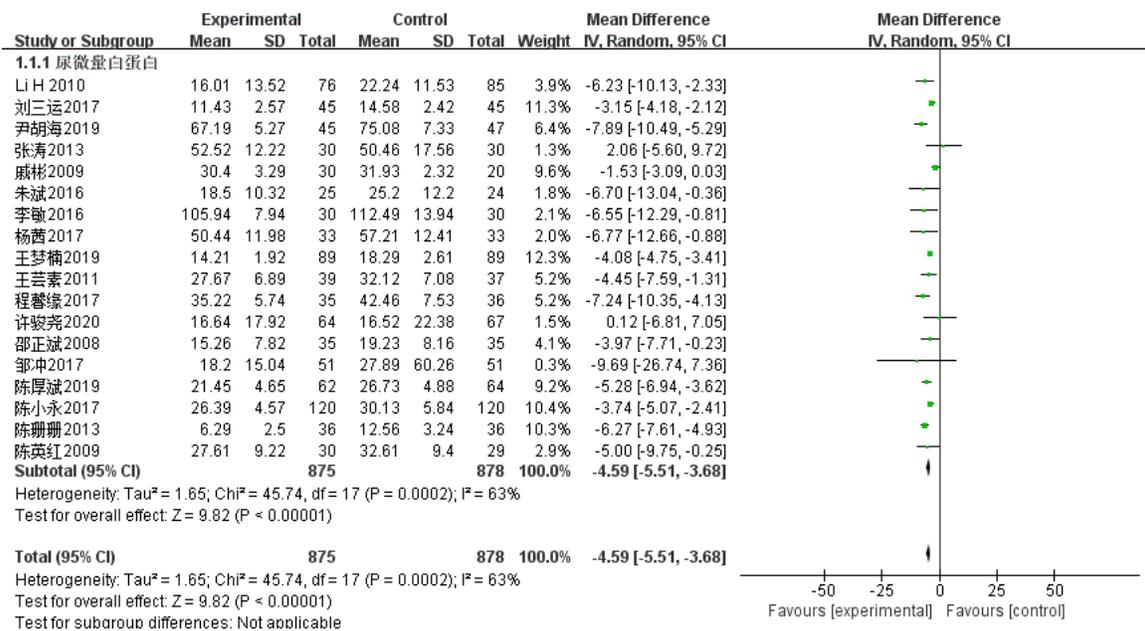


图4 中药辨证联合降压药治疗 HT-ERD 的 mALB Meta 分析

Fig. 4 mALB Meta-analysis of TCM syndrome differentiation combined with antihypertensive drugs in treatment of HT-ERD

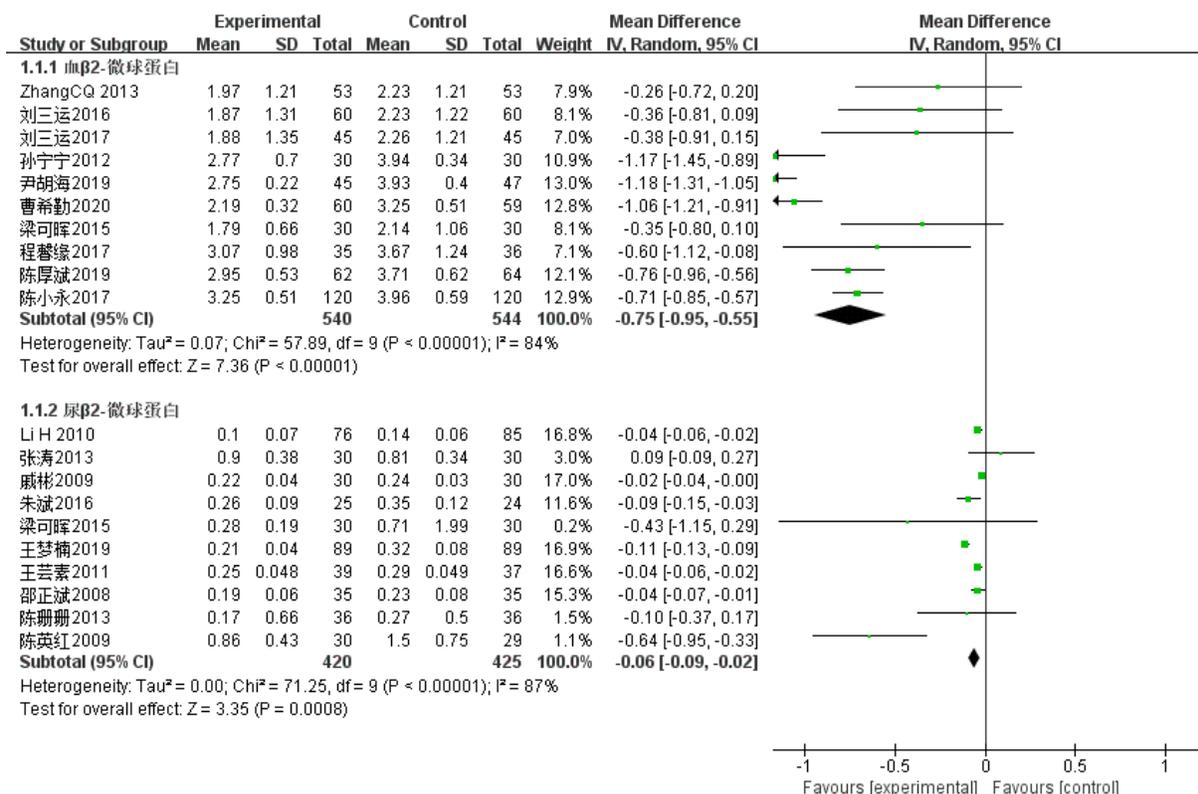


图5 中药辨证联合降压药治疗 HT-ERD 的 β<sub>2</sub>-MG Meta 分析

Fig. 5 β<sub>2</sub>-MG Meta-analysis of TCM syndrome differentiation combined with antihypertensive drugs in treatment of HT-ERD

-0.55),  $P < 0.000 01$ ; 尿 β<sub>2</sub>-MG, MD = -0.06, 95% CI (-0.09, -0.02),  $P = 0.000 8$ 。经敏感性分析, 发现其异质性来源分别为血 β<sub>2</sub>-MG 有 3 项研究<sup>[19,22,36]</sup>, 尿 β<sub>2</sub>-MG 有 2 项研究<sup>[24,39]</sup>。

**2.4.3 Scr** 共纳入 9 项研究<sup>[10,22,24,27-29,31,34,36]</sup>。经异质性检验, 各试验结果间存在统计学异质性 ( $P = 0.002$ ,  $I^2 = 67%$ )。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 与单纯降压药治疗比较, 中药辨证联合降压药可显著降低 HT-ERD 患者的 Scr 水平 [MD = -6.05, 95% CI (-8.69, -3.41),  $P < 0.000 01$ ] (图 6)。通过逐篇剔除产生异质性来源的文献进行敏感性分析, 发现其异质性来源有 2 项研究<sup>[22,36]</sup>。

**2.4.4 BUN** 共纳入 7 项研究<sup>[10,24,28,29,31,34,36]</sup>。经异质性检验, 各试验结果间异质性较为明显 ( $P < 0.000 01$ ,  $I^2 = 97%$ )。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 与单纯降压药治疗比较, 中药辨证联合降压药可明显降低 HT-ERD 患者的 BUN 水平 [MD = -1.77, 95% CI (-2.88, -0.65),  $P = 0.002 < 0.01$ ] (图 7)。经敏感性分析, 发现其异质性来源有 2 项研究<sup>[24,36]</sup>。

**2.4.5 Cys-C** 共纳入 12 项研究<sup>[19,21-23,25-27,29,30-32,34]</sup>。

经异质性检验, 各试验结果间异质性较大 ( $P < 0.000 01$ ,  $I^2 = 87%$ )。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 与单纯降压药治疗比较, 中药辨证联合降压药可显著降低 HT-ERD 患者的 Cys-C 水平 [MD = -0.30, 95% CI (-0.44, -0.17),  $P < 0.000 1$ ] (图 8)。通过逐篇排除法, 发现其异质性来源有 4 项研究<sup>[19,22-23,27]</sup>。

**2.4.6 诊室血压** 11 项研究<sup>[10,19-21,25,28,32-34,36,38]</sup>报道了中药辨证联合降压药治疗与单纯降压药治疗 HT-ERD 的诊室血压比较。因各试验结果间存在异质性 (收缩压,  $P = 0.02 < 0.10$ ,  $I^2 = 55%$ ; 舒张压,  $P = 0.002$ ,  $I^2 = 63%$ ), 故采用随机效应模型对效应量进行数据合并。Meta 分析结果显示, 中药辨证联合降压药治疗 HT-ERD 的诊室血压疗效并不优于单纯降压药治疗 [收缩压, MD = -0.95, 95% CI (-2.69, 0.80),  $P = 0.29 > 0.05$ ; 舒张压, MD = -0.55, 95% CI (-1.85, 0.76),  $P = 0.41 > 0.05$ ] (图 9)。经敏感性分析, 发现诊室血压异质性来源为收缩压与舒张压各有 1 项研究<sup>[36]</sup>。

**2.4.7 安全性指标/不良反应** 17 项<sup>[20-23,25-33,36,37,39,41]</sup> 研究报道或提及中药辨证联合降压药治疗与单纯降压药治疗 HT-ERD 的安全性指标或不良反应评价,

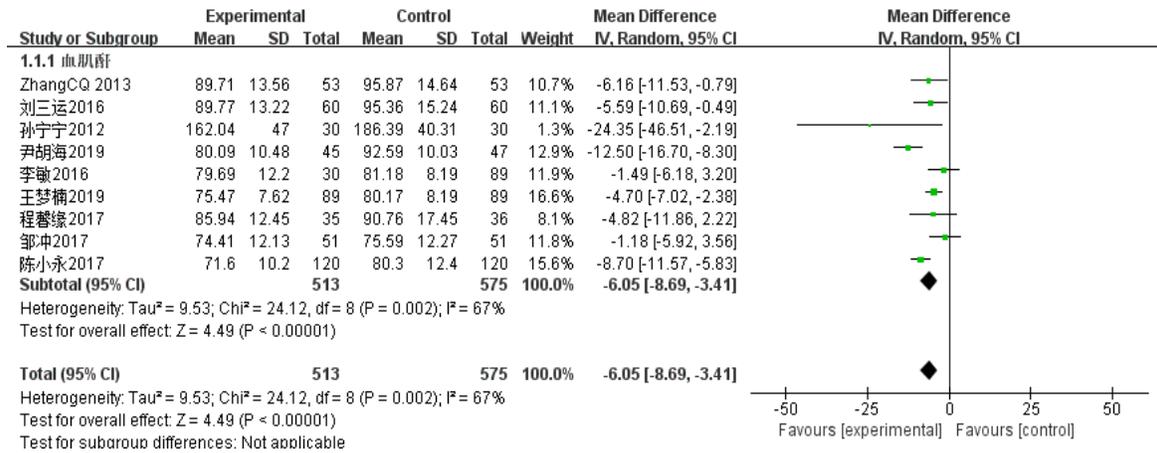


图6 中药辨证联合降压药治疗 HT-ERD 的 Scr Meta 分析

Fig. 6 Scr Meta-analysis of TCM syndrome differentiation combined with antihypertensive drugs in treatment of HT-ERD

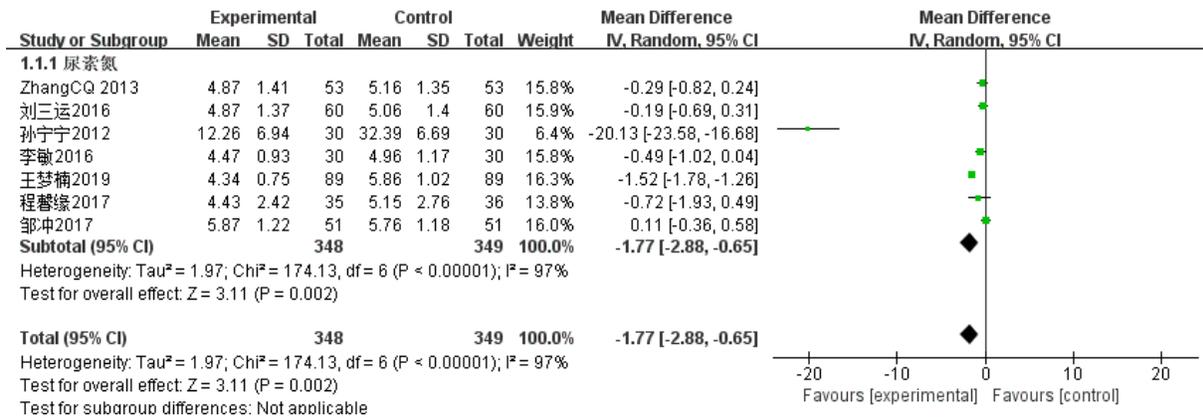


图7 中药辨证联合降压药治疗 HT-ERD 的 BUN Meta 分析

Fig. 7 BUN Meta-analysis of TCM syndrome differentiation combined with antihypertensive drugs in treatment of HT-ERD

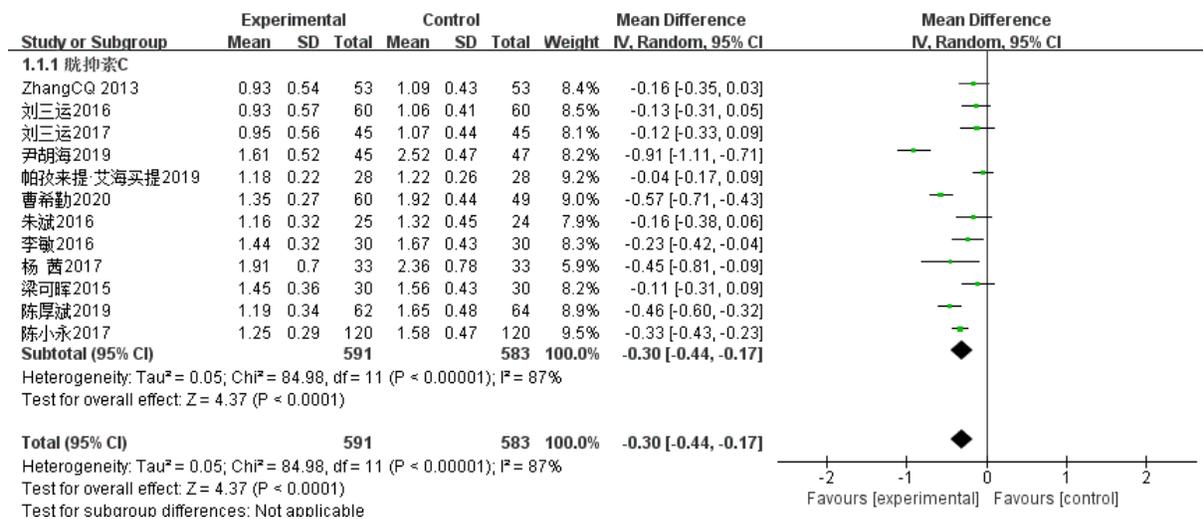


图8 中药辨证联合降压药治疗 HT-ERD 的 Cys-C Meta 分析

Fig. 8 Cys-C Meta-analysis of TCM syndrome differentiation combined with antihypertensive drugs in treatment of HT-ERD

治疗组及对照组患者主观未出现明显特殊不适症状。不良反应主要表现为头痛/头昏、恶心、腹泻、下肢水

肿、乏力等。安全性指标如血、尿、大便常规，肝、肾功能，心电图，心肌酶等未见明显异常（表2）。

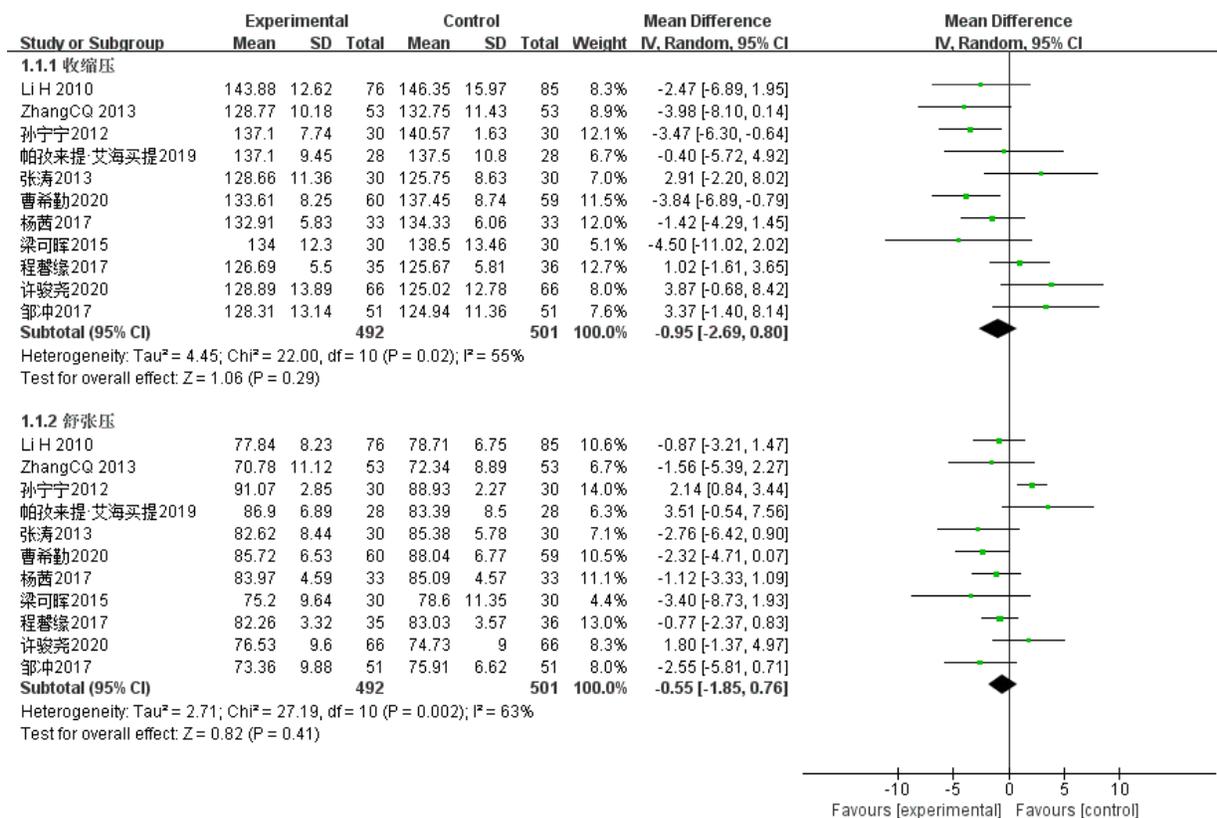


图9 中药辨证联合降压药治疗 HT-ERD 的诊室血压 Meta 分析

Fig. 9 Office blood pressure Meta-analysis of TCM syndrome differentiation combined with antihypertensive drugs in treatment of HT-ERD

### 2.5 发表偏倚分析

对纳入文献量 ≥ 10 篇的中药辨证联合降压药治疗 HT-ERD 的 mALB、β<sub>2</sub>-MG、Cys-C 与诊室血压进行发表偏倚分析。结果显示，β<sub>2</sub>-MG 的漏斗图均显示左右不完全对称，可能是由纳入研究的小样本效应、干预周期不同、指标测量刻度差异或阴性结果未发表等因素造成。尿 mALB、Cys-C 与诊室血压的漏斗图结果显示较为对称（图 10），提示这 3 个结局指标的发表偏倚较小。

## 3 讨论

### 3.1 HT-ERD 的中西医病因病机与治疗现状

随着血压长期增高，肾脏逐渐出现小动脉透明样变和动脉肌内膜增厚，进而导致肾小球和肾小管缺血性损害；亦或肾单位由于高压、高灌注及高滤过（“三高”），引起肾小球肥大，甚至局灶节段性肾小球硬化、肾脏血管阻力增加及肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）的异常等。HT-ERD 典型病理表现为肾小动脉的内膜肥厚、细小动脉的玻璃样脆变<sup>[10,42]</sup>，后期严重者表现为肾小球废用性硬化、肾

小管萎缩及间质纤维化<sup>[43]</sup>，引发肾脏功能性甚或不可逆的器质性损害。历代中医古籍中并无 HT-ERD 病名、病机阐释的明确记载，近现代学者根据 HT-ERD 临床表现，将其归属于“眩晕”“水肿”“腰痛”“虚劳”“肾劳”等。中医学认为，HT-ERD 的病因不外乎先天不足、气血失调、年老体衰；以及后期饮食不节、七情失调、劳逸失度等，关键病理因素主要有风、痰、瘀、虚。多数学者认为本病病机有虚实之分：虚与髓海不足、气血亏虚或清窍失养有关，以肝、脾、肾 3 脏亏虚为主；实则以风、痰、瘀扰乱清空，主要涉及瘀血、痰阻、湿滞等，发病过程中多虚实相兼，互相兼杂<sup>[44-46]</sup>。

目前 HT-ERD 的主要对因支持疗法是降压，通过控制血压以期达到减少肾脏“三高”的目的。近年来，中医药改善 HT-ERD 患者反映肾脏结构与功能性指标 24 h-UPRO、β<sub>2</sub>-MG、NAG 酶、Scr 及 BUN 等反映肾脏结构与功能性指标的关注增多<sup>[12,47-48]</sup>，特别是在调节尿 mALB、β<sub>2</sub>-MG、尿 NAG 酶、Cys-C、BUN、Scr 的作用明显；其机制可能为中药复方通过加强肾血流动力及防止肾纤维化，抑制氧自由基、

表 2 纳入研究的安全性指标/不良反应情况

Table 2 Safety parameters or adverse reactions summarizes of included studies

纳入研究	n/例 (治疗组/对照组)	干预措施 治疗组/对照组 (证型)	疗程	安全性指标/不良反应
许骏尧 <sup>[20]</sup>	67/68	潜阳育阴颗粒+ACEI+CCB或ARB+CCB/ACEI+CCB 或ARB+CCB(肝火亢盛+阴虚火旺)	12个月	血常规、尿常规、肝功能、血脂4项, 糖化血红蛋白, 不良反应
帕孜来提·艾 海买提 <sup>[21]</sup>	28/28	补气脉通片+氯沙坦钾片/氯沙坦钾片(气虚血瘀)	8周	血常规, 肝、肾功能, 心肌酶谱, 不 良反应
尹胡海等 <sup>[22]</sup>	45/47	参芪补肾颗粒+硝苯地平控释片+阿托伐他汀钙片/硝苯 地平控释片+阿托伐他汀钙片(气虚血瘀)	16周	血常规, 肝、肾功能, 不良反应
陈厚斌等 <sup>[23]</sup>	62/64	防己黄芪汤加味+氯沙坦钾片+硝苯地平控释片/氯沙坦 钾片+硝苯地平控释片(气虚湿阻)	12周	不良反应
杨茜 <sup>[25]</sup>	33/33	香天麻汤免煎剂+氯沙坦钾片/中药模拟免煎剂+氯沙坦 钾片(阴虚阳亢)	8w	血、尿、大便常规, 心肌酶, 肝、肾 功能, 心电图, 不良反应
刘三运等 <sup>[26]</sup>	45/45	天麻藤玉丸+盐酸贝那普利片/盐酸贝那普利片(阴虚阳亢)	12周	血、尿、大便常规, 心电图, 肝功能, 不良反应
陈小永等 <sup>[27]</sup>	110/110	当归补血汤+六味地黄汤+缬沙坦胶囊+硝苯地平控释片/ 六味地黄汤+缬沙坦胶囊+硝苯地平控释片(肝肾阴虚)	12周	心电图、肝功能, 不良反应
程馨缘 <sup>[28]</sup>	35/36	桑芪首乌膏方+降压药/桑芪首乌膏方模拟方+降压药 (肝肾阴虚)	4周	血常规、肝功能、肾功能, 不良反应
刘三运等 <sup>[29]</sup>	60/60	天麻藤玉丸+盐酸贝那普利片/盐酸贝那普利片(阴虚阳亢)	12周	血、尿、大便常规, 心电图, 肝功能, 不良反应
朱斌 <sup>[30]</sup>	25/24	养肝益水颗粒+氨氯地平片/氨氯地平片(肝肾阴虚兼加 血瘀)	6周	不良反应
李敏 <sup>[31]</sup>	30/30	平肝滋肾方+苯磺酸氨氯地平片/苯磺酸氨氯地平片(阴 虚阳亢)	3周	血常规、血肌酐、尿素氮、心电图, 不良反应
梁可晖 <sup>[32]</sup>	30/30	补肾益心片+硝苯地平控释片+美托洛尔缓释片+呋塞米片/ 硝苯地平控释片+美托洛尔缓释片+呋塞米片(肾阳虚)	8周	血、尿、大便常规, 肝、肾功能, 心 电图, 不良反应
张涛 <sup>[33]</sup>	30/30	保元灌肠煎+苯磺酸氨氯地平片+缬沙坦胶囊/苯磺酸氨 氯地平片+缬沙坦胶囊(肝肾阴虚、肾络瘀热)	2周	血、尿、大便常规, 肝、肾功能, 电 解质, 心电图, 不良反应
孙宁宁 <sup>[36]</sup>	30/30	十二味地黄汤+厄贝沙坦片+氨氯地平片/厄贝沙坦片+ 氨氯地平片(阴虚阳亢)	2个月	心电图, 血、尿、大便常规, 丙氨酸 氨基转移酶, 天冬氨酸氨基转移酶
王芸素等 <sup>[37]</sup>	39/37	补肾活血颗粒+盐酸贝那普利片+氨氯地平片+美托洛 尔缓释片/盐酸贝那普利片+氨氯地平片+美托洛尔缓 释片(肾虚血瘀)	8周	不良反应
陈英红 <sup>[39]</sup>	30/29	益肾活血方+缬沙坦胶囊/缬沙坦胶囊(肾虚血瘀)	8周	血、尿、大便常规, 心功能, 肝、肾 功能, 心电图, 不良反应
邵正斌等 <sup>[41]</sup>	35/35	养肝益水颗粒+CCB+ACEI或ARB或α受体阻滞剂/ CCB+ACEI或ARB或α受体阻滞剂(肝肾阴虚夹血瘀)	4周	血、尿、大便常规, 肝、肾功能, 心 电图, 血糖, 血脂, 不良反应

内皮损伤与细胞凋亡等各种途径达到了保护肾功能的目的<sup>[49-53]</sup>。由于当前对EH-ERD的中医辨证分型与治疗并没有统一的专家共识, 近些年, 业内对散在的小样本RCT的护肾降压报道结果并不一致。

### 3.2 本研究的主要发现

本研究通过合并24篇中药辨证(经方、自拟方或复方中药制剂等)联合降压药治疗与单纯降压药

治疗2268例HT-ERD的报告数据, 定量分析尿mALB、β<sub>2</sub>-MG、Scr、BUN、Cys-C、诊室血压及安全性指标的变化情况。纳入研究的证据表明中药辨证联合降压药对HT-ERD患者的肾功能相关指标异常与临床伴随症状有明确的改善作用, 但对血压的控制效果并不优于单纯降压药; 总体来看中药辨证联合降压药治疗HT-ERD未见严重的不良反应。

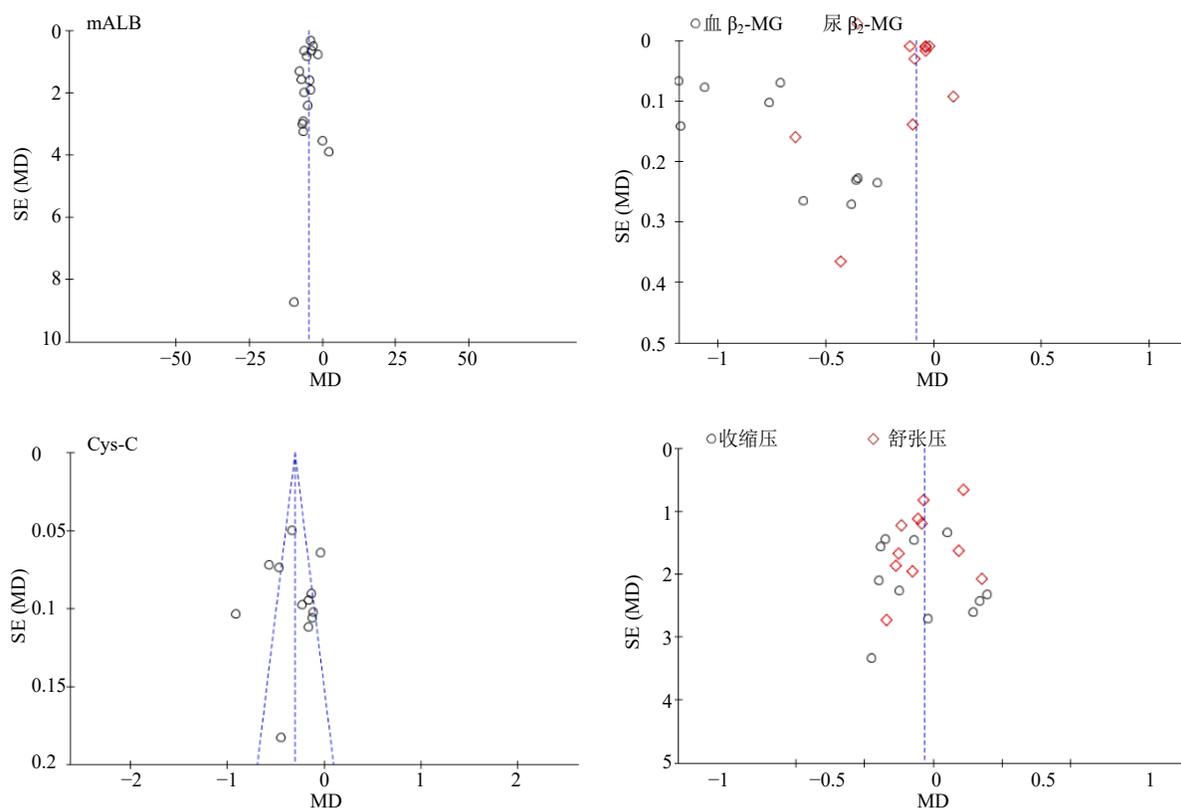


图 10 中药辨证联合降压药治疗 HT-ERD 的各结局指标漏斗图

Fig. 10 Funnel plot of outcome indicators of TCM syndrome differentiation combined with antihypertensive drugs in treatment of HT-ERD

本研究发现中药辨证治疗 HT-ERD 的护肾作用显著。李宏岩<sup>[54]</sup>发表的 Meta 分析结果显示，益肾活血熄风中药汤剂联合常规降压药减少 HT-ERD 的尿 mALB [MD=-4.51, 95% CI (-5.33, -3.68),  $P < 0.000 01$ ]、尿  $\beta_2$ -MG [MD=-0.25, 95% CI (-0.31, -0.20),  $P < 0.000 01$ ]、尿 NAG 酶、Cys-C、Scr、收缩压的疗效优于对照组；郑亚威等<sup>[55]</sup>报道的活血化瘀类中药注射剂治疗高血压肾病疗效的网状 Meta 分析也显示，其联合常规化学药降低 UPRO、Scr、血压效果较好，均与本研究的结论大体一致，但本研究发现中药改善 HT-ERD 患者血压的证据依然存疑。

### 3.3 本研究的局限性与启示

本研究局限性体现在以下 6 个方面：①随机序列的产生仅简要提及采用随机数字表或计算机随机，且大部分研究未报告分配隐藏的实施方法或设计。②绝大多数研究未描述受试者与研究者的盲法，所有研究均未描述是否对结局评价者设盲。③所有研究均未报告具体的样本量估算方法，纳入研究的样本从 56~220 例不等。④干预措施与周期的

差异较大。因辨证分型的不统一，中药复方的组成差异性较大，且疗程也不尽相同。⑤纳入研究虽为中、高质量研究，但依然存在一定的偏倚风险。除了上述分配隐藏、盲法外，纳入研究从试验设计到实施各个环节的流程不统一也可能是导致结局指标产生选择、实施、测量等偏倚的主要原因。⑥多项研究的结局指标存在较为明显的异质性。逐篇分析存在异质性的研究发现，主要缘由或为中药复方成分、研究干预周期与检测试剂或指标测量单位的不同导致各指标数值之间的差距较大。

综上所述，中医药治疗 HT-ERD 的 RCTs 研究表明，其在减轻合并临床症状、改善肾功能指标、延缓肾实质损伤进展、提升患者生存质量上存在优势；中药辨证防治 HT-ERD 的研究前景有待深入挖掘。本研究通过归纳合并中药辨证治疗 HT-ERD 的高等级临床试验证据，发现中医辨证采用经方、自拟方或复方中药制剂等联合降压药对 HT-ERD 患者的肾功能相关指标 mALB、 $\beta_2$ -MG、Scr、BUN、Cys-C 有明确的改善作用。但也要看到，目前中医药辨证治疗 HT-ERD 的临床研究设计、方案注册、过程质

控仍有很多问题值得审慎对待；如缺乏大规模的RCTs研究，研究样本含量总体偏少，中医辨证的证型与处方个体化差异太大，对照不尽统一，干预时长也不一致（远期疗效不确定），指标评价标准的差异，不良事件的监测较为含糊等。另外，试验报告须严格参照 Consort 标准<sup>[56]</sup>与 Spirit 声明<sup>[57]</sup>予以完整陈述，提升报告质量，尤其是失访与脱落、不良反应须详细记录<sup>[58]</sup>。鉴于此，上述中药辨证治疗 HT-ERD 的结论仍需更多大样本、高质量、规范化的临床研究加以验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants [J]. *Lancet*, 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- [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] Collins A J, Foley R N, Chavers B, et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(Suppl 1): 420.
- [4] Zhang L X, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: A cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [5] 尤丹瑜, 万建新, 吴可贵. 高血压肾损害 [J]. 中华高血压杂志, 2007, 15(4): 275-277.
- [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, 19(1): 1-44.
- [7] Appel L J, Wright J T Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10): 918-929.
- [8] Disease K, Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2021, 99(3S): S1-S87.
- [9] 国家心血管病中心, 国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室, 基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南 2020 版 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3): 209-220.
- [10] 邹冲. 潜阳育阴颗粒通过抑制炎症反应改善高血压早期肾损害的基础与临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [11] Hawk C, Ndetan H, Evans M W. Potential role of complementary and alternative health care providers in chronic disease prevention and health promotion: An analysis of National Health Interview Survey data [J]. *Prev Med*, 2012, 54(1): 18-22.
- [12] Sun T, Xu H, Xu F Q. *Astragalus* injection for hypertensive renal damage: A systematic review [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 929025.
- [13] 王海燕. 肾脏病 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 1151.
- [14] 孙宁玲, 郭晓蕙, 林善燧, 等. 高血压与糖尿病患者微量白蛋白尿的筛查干预中国专家共识 [J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(5): 423-428.
- [15] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组, 高翔, 梅长林. 慢性肾脏病筛查 诊断及防治指南 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(1): 28-34.
- [16] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 73-75.
- [17] 邓跃毅, 杨洪涛, 孙伟, 等. 慢性肾脏病主要证型的中医辨证与治疗 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2013, 2(5): 228-231.
- [18] Higgins J, Green S E. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. The cochrane collaboration (Eds) [J]. *N-SArch Pharmacol*, 2011, 5(2): S38.
- [19] 曹希勤, 刘凯, 雷作汉, 等. 杞菊地黄丸加味对老年高血压早期肾损害患者肾功能的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(10): 75-81.
- [20] 许骏尧. 潜阳育阴颗粒早期介入高血压治疗改善肾损害的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [21] 帕孜来提·艾海买提. 补气脉通片治疗气虚血瘀型高血压早期肾损害疗效观察 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.
- [22] 尹胡海, 王建超, 马晓聪, 等. 参芪补肾颗粒对原发性高血压早期肾损害患者的临床疗效、炎症因子、微循环指标的影响 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 159-162.
- [23] 陈厚斌, 郑宇明, 喻佛定. 防己黄芪汤加味治疗高血压早期肾损害气虚湿阻证的临床疗效 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(19): 68-73.
- [24] 王梦楠, 杜敏, 宋舜尧, 等. 滋阴降火方对高血压病早期肾损害的疗效及尿微量蛋白的研究 [J]. 世界中医药, 2019, 14(7): 1753-1756.
- [25] 杨茜. 香天麻汤治疗阴虚阳亢型高血压早期肾损害的临床观察 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- [26] 刘三运, 王建明, 朱志扬, 等. 补肾清肝法对高血压早期肾损害血管内皮功能及炎症因子的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(8): 1118-1121.
- [27] 陈小永, 王自闯, 郭存霞, 等. 当归补血汤合六味地黄汤对高血压肝肾阴虚证早期肾损害的防治 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(9): 190-195.

- [28] 程馨缘. 桑芪首乌膏方治疗高血压早期肾损害的临床研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2017.
- [29] 刘三运, 朱志扬, 王建国, 等. 天麻藤玉丸治疗高血压早期肾损害阴虚阳亢证临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(10): 1396-1399.
- [30] 朱斌. 养肝益水颗粒对原发性高血压早期肾损害的有效性以及对炎症因子影响的临床观察 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [31] 李敏. 平肝滋肾方对高血压肾损害患者 Cystatin C 的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2016.
- [32] 梁可晖. 淫羊藿配伍车前子治疗原发性高血压早期肾损害的疗效观察 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [33] 张涛. 保元灌肠煎治疗高血压早期肾损害的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [34] Zhang C Q, Yin J Q, Xin Q, *et al.* Jinshuibao capsule combined losartan potassium intervened early renal damage of hypertension patients of Yin and Yang deficiency: A clinical research [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2013, 33(6): 731-735.
- [35] 陈珊珊. 益肾平肝方对高血压早期肾损害患者尿蛋白及脉压、心率变异性的临床观察 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2013.
- [36] 孙宁宁. 十二味地黄汤对高血压患者早期肾损害的临床干预研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [37] 王芸素, 林仲辉, 陈进春. 补肾活血法治疗高血压病早期肾损害的临床研究 [J]. 中医药通报, 2011, 10(5): 52-54.
- [38] Li H, Liu L T, Zhao W M, *et al.* Effect of traditional and integrative regimens on quality of life and early renal impairment in elderly patients with isolated systolic hypertension [J]. *Chin J Integr Med*, 2010, 16(3): 216-221.
- [39] 陈英红. 益肾活血方干预原发性高血压早期肾损害的临床研究 [D]. 福州: 福建中医学院, 2009.
- [40] 戚彬. 天麻钩藤饮治疗原发性高血压早期肾损害临床研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2009.
- [41] 邵正斌, 杨帆, 戴小华, 等. 养肝益水颗粒对高血压病早期肾损害尿微量蛋白及一氧化氮和内皮素的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(11): 1281-1283.
- [42] 朱辟疆. 高血压性肾病诊断及中医研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(8): 663-666.
- [43] 蔡广研, 寇佳, 陈香美. 高血压肾损害诊治新认识 [J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(3): 173-175.
- [44] 王道成, 李七一. 李七一治疗早期高血压肾损害的经验 [J]. 江苏中医药, 2013, 45(5): 6-7.
- [45] 张涛, 张琪. 张琪教授从瘀热论治高血压早期肾损害经验介绍 [J]. 中医药学报, 2013, 41(1): 96-97.
- [46] 史耀勋. 李莹教授治疗高血压性肾损害经验介绍 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(16): 75-76.
- [47] Li J X, Xue B, Chai Q, *et al.* Antihypertensive effect of total flavonoid fraction of *Astragalus complanatus* in hypertensive rats [J]. *Chin J Physiol*, 2005, 48(2): 101-106.
- [48] 段光堂, 王慧敏, 裴朝华, 等. 补肾化瘀泄浊法为主治疗高血压性肾损害的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2010, 17(5): 440-441.
- [49] 刘巍, 熊兴江, 王阶. 高血压肾损害及其中医药防治进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 14-19.
- [50] Xiong X J, Yang X C, Liu Y M, *et al.* Chinese herbal formulas for treating hypertension in traditional Chinese medicine: Perspective of modern science [J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(7): 570-579.
- [51] Wang J, Yao K W, Yang X C, *et al.* Chinese patent medicine Liu Wei di Huang wan combined with antihypertensive drugs, a new integrative medicine therapy, for the treatment of essential hypertension: A systematic review of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 714805.
- [52] Wang J, Xiong X J, Yang G Y, *et al.* Chinese herbal medicine qi ju di Huang wan for the treatment of essential hypertension: A systematic review of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 262685.
- [53] Wang J, Xiong X J. Evidence-based Chinese medicine for hypertension [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 978398.
- [54] 李宏岩. 益肾活血熄风法治疗高血压早期肾损害的 meta 分析 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [55] 郑亚威, 吴力菲, 赵宇浩, 等. 活血化痰类中药注射剂治疗高血压肾病的网状 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20): 4997-5007.
- [56] Schulz K F, Altman D G, Moher D, *et al.* CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. *Int J Surg*, 2011, 9(8): 672-677.
- [57] Chan A W, Tetzlaff J M, Altman D G, *et al.* SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(3): 200-207.
- [58] 樊根豪, 邢作英, 刘梦琳, 等. 心可舒治疗不稳定型心绞痛有效性及安全性的系统评价 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4719-4732.

[责任编辑 潘明佳]