

· 结合医学 ·

[文章编号] 1007-0893(2023)21-0035-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.21.010

益肾平肝方对 H 型高血压及其早期肾脏保护作用

罗国东^{1,2} 刘龙民^{2,3*}

(1. 广东省干部保健中心, 广东 广州 510030; 2. 上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062; 3. 上海市静安区闸北中心医院, 上海 200070)

[摘要] 目的: 观察益肾平肝方对 H 型高血压及其早期肾损害的作用效果, 为益肾平肝方防治 H 型高血压及其肾损害走向提供临床依据。方法: 收集 2014 年 3 月至 2015 年 2 月上海中医药大学附属普陀医院中医科接诊的 H 型高血压早期肾损害患者 67 例, 随机数字表法分为两组, 西药组 34 例, 中西药组 33 例。西药组给予氯沙坦钾+叶酸治疗, 中西药组给予益肾平肝方+氯沙坦钾+叶酸治疗, 两组患者分别干预 3 个月后, 采用中医症状量表观察两组患者的症状变化, 采用 24 h 动态血压测定法测量患者的 24 h 动态血压变化, 采用酶联免疫吸附试验法测患者血清同型半胱氨酸 (Hcy)、尿微量白蛋白 (mAlb)、尿 β 2-微球蛋白 (β 2-MG) 的变化。结果: 治疗后, 中西药组患者临床总有效率为 87.9%, 明显高于西药组的 76.5%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的 24 h 平均收缩压、24 h 平均舒张压、尿 mAlb、尿 β 2-MG、血清 Hcy 均显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。且中西药组患者的症状改善更为明显, 24 h 平均收缩压、24 h 平均舒张压、血清 Hcy、尿 mAlb 及 β 2-MG 水平均低于西药组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 益肾平肝方联合氯沙坦钾、叶酸疗法可改善 H 型高血压患者的症状、降低血压、血清 Hcy 水平, 有早期肾脏保护作用。

[关键词] H 型高血压; 早期肾损害; 益肾平肝方

[中图分类号] R 544.1 **[文献标识码]** B

The Effects of Yinshen Pinggan Recipe on the Early Kidney Protection in H-type Hypertensive

LUO Guodong^{1,2}, LIU Longmin^{2,3*}

(1. Guangdong Provincial Cadre Health Care Center, Guangdong Guangzhou 510030; 2. Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062; 3. Zhabei Central Hospital, Jing'an District, Shanghai, 200070)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of Yishen Pinggan recipe on early renal damage caused by H-type hypertension, providing clinical basis for the prevention and treatment of H-type hypertension and its renal damage with Yishen Pinggan recipe. **Methods** A total of 67 patients with early renal damage caused by H-type hypertension admitted to the Department of Traditional Chinese Medicine, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from March 2014 to February 2015 were collected and divided into two groups by random number table method: 34 patients in the western medicine group and 33 patients in the Chinese-Western medicine group. The western medicine group was given losartan potassium + folic acid treatment, and the Chinese-Western medicine group was given Yishenpinggan Recipe + losartan potassium + folic acid treatment. After 3 months of intervention, the symptom changes of the two groups of patients were observed by the traditional Chinese Medicine(TCM) symptom scale, and the 24 h ambulatory blood pressure was measured by 24 h ambulatory blood pressure measurement. Serum homocysteine (Hcy), urinary microalbumin (mAlb) and urinary β 2-microglobulin (β 2-mg) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** After treatment, the total clinical effective rate in the Chinese-Western medicine group was 87.9%, which was significantly higher than 76.5% of the Western medicine group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h mean systolic blood pressure, 24 h mean diastolic blood pressure, the levels of urinary mAlb, urinary β 2-MG and serum Hcy were significantly decreased in two groups, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). Moreover, the improvement of symptoms was more obvious in the Chinese-Western medicine group, and the 24 h mean systolic blood pressure, 24 h mean diastolic blood pressure, the levels of serum Hcy, urinary mAlb and β 2-MG were lower than those in the western medicine group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Yishen Pinggan recipe combined with losartan potassium, folic acid can improve the symptoms, lower blood pressure,

[收稿日期] 2023 - 09 - 29

[基金项目] 上海中医药大学附属普陀医院重点专科项目 (2013XK156I)

[作者简介] 罗国东, 男, 主治医师, 主要研究方向是中医内科学心脑血管疾病。

[*通信作者] 刘龙民 (E-mail: longminliu@126.com; Tel: 13918628616)

decrease the expression levels of serum Hcy and improve renal function of patients with renal damage caused by H-type hypertension.

[Keywords] H-type hypertension; Early-stage renal damage; Yishen Pinggan recipe

2008年,胡大一等^[1]将伴随高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症的原发性高血压定义为“H型”高血压。在我国人群中, H型高血压为常见病, 据调查报道显示, 我国高血压患者常伴有Hcy水平升高, H型高血压患者占我国所有高血压患者比例大约为80.3%^[2]。Hcy是高血压肾损伤的独立危险因素^[3], H型高血压患者相比较于非H型高血压患者更容易产生早期肾损害, 高Hcy血症可导致患者肾功能的下降, 通过降低Hcy水平可延缓高血压患者肾损害进程^[4]。研究证实^[5], 高Hcy血症和高血压对慢性肾脏病的肾脏损害具有协同作用, Hcy是一种血管内皮损伤性氨基酸, 可对血管内皮细胞产生毒性作用, 刺激血管平滑肌增殖, 血管结构破坏, 诱导肾血管重构, 还可促进纤维溶解和胶原纤维合成, 最终改变动脉壁的弹性, 从而引起肾小动脉血管硬化, 导致肾功能和结构损害。H型高血压对人体所造成的肾脏损伤隐匿而缓慢, 早期往往并无明显的临床表现, 当出现引起患者注意的临床表现时, 肾脏损害往往已达到较为严重的程度。因此, 选择合理的治疗方式尽早进行干预, 对控制H型高血压及其肾损伤意义重大。益肾平肝方是刘龙民教授寻求古训, 博采众方, 结合多年临床经验, 针对高血压及其肾损害而拟成方, 在临床上屡获奇效^[6]。本研究探讨益肾平肝方对H型高血压及其早期肾脏保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2014年3月至2015年2月上海中医药大学附属普陀医院中医科住院部及门诊部的H型高血压早期肾损害患者67例, 采用随机数字表法分为两组, 西药组34例, 男性18例, 女性16例, 年龄51~87岁, 平均年龄(71.91±10.45)岁, 高血压病程5~31年, 平均(16.2±1.52)年。中西药组33例, 男性19例, 女性14例, 年龄52~86岁, 平均年龄(71.42±10.42)岁, 高血压病程4~32年, 平均(16.9±1.85)年。两组患者性别、年龄比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究方案已获上海中医药大学附属普陀医院伦理委员会审查通过[PTEC-A-2014-17(S)-1]。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)年龄30~90岁。(2)符合1级、2级原发性高血压病中、高危分层诊断标准^[7]。(3)血清Hcy $> 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。(4)尿微量白蛋白(microamount albumen, mAlb) $\geq 13.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG) $\geq 0.227 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 尿常规尿蛋

白阴性, 血肌酐、尿素氮处于正常值范围。(5)符合中医辨证属阴虚阳亢型。主要的症状为: 眩晕、头痛、面赤、腰酸、膝软、五心烦热。次要症状为: 心悸、失眠、耳鸣、口干、口苦、健忘、舌红少苔、脉弦细而数^[8]。

(6)受试者均对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 (1)有严重原发性器质性疾病者、精神病患者、或是肾实质性病变等明确病因者。

(2)过敏体质者(对两种以上的药物或食品过敏或对本试验用药已知成分过敏), 或处于妊娠期间, 或自身属于过敏体质者。(3)在短时间内收缩压(systolic blood pressure, SBP) $> 190 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} \approx 0.133 \text{ kPa}$)和或舒张压(diastolic blood pressure, DBP) $> 120 \text{ mmHg}$ 的血压骤然升高的患者。(4)伴有恶心呕吐、胸闷心悸、尿少肢肿、气急气促、视物模糊等重要脏器功能障碍的高血压危象患者。(5)正在参加其他临床试验的患者或参加过其他药物临床试验结束未超过1个月的患者。

1.3 方法

1.3.1 西药组 给予氯沙坦钾片(杭州默沙东制药有限公司, 国药准字H20030654) $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 口服, 叶酸片(北京斯利安药业有限公司, 国药准字H10970079) $0.4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 口服, 连续用药3个月。

1.3.2 中西药组 在西药组的基础上, 给予益肾平肝方煎剂, 由上海中医药大学附属普陀医院中药房及制剂科提供, 组方为: 熟地黄30g, 杜仲15g, 桑寄生30g, 川牛膝15g, 罗布麻30g, 葛根12g, 钩藤15g, 每日1剂, 每剂水煎2次, 共取汁300mL, 分于早晚饭后0.5h温服, 连续用药3个月。

1.4 观察指标

(1)疗效评定。中医证候疗效评定标准根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]标准来进行评定, 主要症状: 无、轻度、中度、重度分别记为0分、2分、4分、6分; 次要症状: 无、轻、中、重分别记为0分、1分、2分、3分。疗效指数 = $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分}] \times 100\%$ 。显效: 临床症状、体征明显改善, 疗效指数 $\geq 70\%$; 有效: 临床症状、体征均有好转, 疗效指数为 $30\% \sim 70\%$; 无效: 临床症状、体征无明显改善, 甚或加重, 疗效指数 $< 30\%$ 。治疗总有效率 = $(\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。(2)24h动态血压水平; (3)尿mAlb、尿 β_2 -MG检测。收集患者尿液5mL, 4°C 离心($3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 离心半径10cm, 离心10min)后取上清, 并将标本保存于 -20°C 冰箱, 集中测定。采用酶联免疫吸附试验测定, 检测方法严格按试剂盒说明书进行。(4)血Hcy检测。抽取患者空腹肘

静脉血 3 mL, 4 °C 离心 (3000 r · min⁻¹, 离心半径 10 cm, 离心 10 min) 后取上清, 置于 -80 °C 保存。采用酶联免疫吸附试验检测, 检测方法严格按试剂盒说明书进行。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件分析数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

中西药组患者临床总有效率为 87.9%, 明显高于西药组的 76.5%, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 (例)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效/ <i>n</i> (%)
西药组	34	3	23	8	26(76.5)
中西药组	33	8	21	4	29(87.9) ^a

注: 与西药组比较, ^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后动态血压比较

治疗前两组患者 24h SBP、24h DBP 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 与同组治疗前比较, 治疗后两组患者的 24h SBP、24h DBP 均显著降低, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.01), 且中西药组 24h SBP、24h DBP 低于西药组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后动态血压比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	<i>n</i>	时间	24h SBP	24h DBP
西药组	34	治疗前	157.56 ± 12.04	84.29 ± 11.62
		治疗后	134.59 ± 7.91 ^b	77.53 ± 5.66 ^b
中西药组	33	治疗前	158.03 ± 10.84	85.03 ± 10.54
		治疗后	129.70 ± 9.06 ^{bc}	74.61 ± 4.90 ^{bc}

注: SBP — 收缩压; DBP — 舒张压。
与同组治疗前比较, ^b*P* < 0.01; 与西药组治疗后比较, ^c*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后血清 Hcy 水平比较

治疗前两组患者血清 Hcy 水平比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 与同组治疗前比较, 治疗后两组患者血清 Hcy 水平均明显降低, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.01), 且中西药组血清 Hcy 水平低于西药组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, μmol · L⁻¹)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
西药组	34	14.91 ± 2.95	8.69 ± 1.17 ^d
中西药组	33	14.49 ± 2.69	7.83 ± 1.52 ^{dc}

注: Hcy — 同型半胱氨酸。
与同组治疗前比较, ^d*P* < 0.01; 与西药组治疗后比较, ^c*P* < 0.05。

2.4 两组患者治疗前后尿蛋白水平比较

治疗前两组患者尿 mAlb、β2-MG 水平比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 与同组治疗前比较, 治疗后两组患者尿 mAlb、β2-MG 水平均明显降低, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.01), 且中西药组尿 mAlb、β2-MG 水平低于西药组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.01), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后尿蛋白水平的比较

($\bar{x} \pm s$, mg · L⁻¹)

组别	<i>n</i>	时间	mAlb	β2-MG
西药组	34	治疗前	65.36 ± 28.27	0.60 ± 0.25
		治疗后	32.72 ± 10.98 ^f	0.29 ± 0.08 ^f
中西药组	33	治疗前	69.68 ± 28.69	0.60 ± 0.24
		治疗后	21.45 ± 8.22 ^{fg}	0.22 ± 0.08 ^{fg}

注: mAlb — 微量白蛋白; β2-MG — β2-微球蛋白。
与同组治疗前比较, ^f*P* < 0.01; 与西药组治疗后比较, ^g*P* < 0.01。

3 讨论

中医学并无 H 型高血压这一概念, 对于早期的 H 型高血压肾损害而言, 多数以头晕、目眩等为主要表现, 或可伴有腰膝酸软、夜尿频多等, 故临床上主要从“眩晕”“风眩”“肾劳”等范畴来进行辨证。目前, 多数学者认为, 本病应以“眩晕”等范畴来论治。《素问·至真要大论》:“诸风掉眩, 皆属于肝”。风性动摇, 而致掉眩, 故有“无风不作眩”之说。近现代医家在总结前人思想的基础上, 通过临床实践的探讨, 认为 H 型高血压早期肾损害初多以肝风阳上亢为主, 亢阳易耗阴液, 进一步发展为阳亢兼阴虚, 最后发展为肝肾阴虚为主。或久病损及肾精气, 加之随年龄的增长, 进一步耗损精气, 肾阴亏耗, 母病又及子, 肝阴不足加甚, 则肝阳上亢, 风阳上扰, 而为眩晕。如若不做防治, 将继续发展, 导致五脏皆虚, 水毒横逆等肾功能衰竭症状。H 型高血压早期肾损害的病机主要是以肝肾阴虚为本, 肝阳上亢为标。

益肾平肝法是经过多年临床总结筛选治疗原发性高血压的有效处方, 既往研究中^[6], 有较好的降压作用, 其由熟地黄、杜仲、桑寄生、钩藤、罗布麻、葛根、川牛膝等组方而成。其中取熟地黄滋补肝肾, 益水涵木之效而为君; 杜仲、桑寄生为臣, 共助君药补肝肾、固下元之效。钩藤、罗布麻共为佐药, 平肝阳、熄肝风。川牛膝补肝肾, 性善下行, 葛根药性甘辛凉, 长于升举清阳。川牛膝与葛根相配, 一升一降, 清阳升则浊阴自降, 共为佐使之功。诸药共奏调补益肝肾、平肝潜阳、熄风和血、升清降浊之功。本研究显示益肾平肝方在阴虚阳亢型中医证候具有较好的疗效。

高 Hcy 血症与高血压、肾功能损害密切相关, 高 Hcy 血症作为高血压病的一种独立危险因素, 已被广泛认同。高血压患者的平均 Hcy 水平高于正常健康人, Hcy 与高血压患者的 SBP 和 DBP 呈正相关^[9], 同时, 高 Hcy 血症与高血压有强烈的协同作用, 可共同引起肾损伤^[10]。血 Hcy 水平升高是慢性肾脏疾病的独立危险因素^[11], 研究显示, 血清 Hcy 与肾小球滤过率呈显著的负相关关系^[12], Hcy 水平升高引起肾功能下降, 与慢性肾病风险增加有关^[13]。而且, 肾功不全患者的病情与其血清 Hcy 的关系呈现为正相关^[14]。Hcy 作为一种血管内皮损伤性氨基酸, 可侵害血管内皮来形成肾损害。Hcy 可对血管内皮细胞产生毒性作用, 诱导肾血管重构, 引起肾小动脉血管硬化, 肾脏内皮及肾小球基底膜细胞功能损害, 从而导致肾功能和结构损害。肾脏即是 Hcy 的代谢器官, 还是排泄器官。当肾脏受损时, 肾组织中参与 Hcy 代谢的相关酶活性下降甚至丧失, 使 Hcy 排泄、代谢障碍。大量的 Hcy 在细胞里面积累, 然后, 高浓度的 Hcy 渗进至血液中, 造成高 Hcy 血症。高 Hcy 血症与慢性肾脏病互为因果关系, 血 Hcy 水平与正常人群肾功能的加速下降相关, 同时, 慢性肾功能衰竭也会导致血 Hcy 水平升高^[15]。

本研究发现益肾平肝方加西药在改善症状方面优于西药的单纯使用, 益肾平肝方可有效改善患者的中医症状, 体现了中医辨证论治 H 型高血压及其早期肾损害的优势。中西药组在调降血压、血 Hcy、尿 mAlb、β2-MG 优于西药组, 组间比较, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 表明益肾平肝方联合降压药和叶酸片可以更有效降低血 Hcy、血压, 更有效减少尿蛋白的排泄, 改善肾功能, 起到早期肾脏保护及防止肾功能进一步损害的作用。

综上所述, 益肾平肝方联合降压药、叶酸疗法为防治 H 型高血压及其肾损害提供了一个新的有潜力的治疗手段。这种治疗手段可改善症状、降低血压、血 Hcy、早期肾脏保护作用, 提高生活质量, 可以减少本病带来的经济损失, 是值得推崇的方法之一。益肾平肝方通过调降血 Hcy、血压可能是其早期肾脏保护作用的机制之一。然而, 本研究仍存在不足之处, 本研究试验时间短, 入选病例少, 病例来源单一, 对益肾平肝方的疗效的作用机制仍未深入探讨。因此如何进行大样本多中心的临床试验、深入探讨其疗效作用机制, 及益肾平肝方对 H 型高血压及其肾损害的防治方面仍需要进一步的研究。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] HUO Y, LI J, QIN X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China [J]. JAMA, 2015, 313 (13): 1325-1335.
- [3] 覃显波, 黄晓雅, 林金环. H 型高血压患者肾损害危险因素的多因素 Logistic 回归分析 [J]. 内科, 2020, 15 (1): 39-44.
- [4] 蔺鹏阳, 张岳飞, 黄辉, 等. 新疆哈萨克族同型半胱氨酸与原发性高血压患者早期肾功能损害的相关性研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37 (6): 661-664.
- [5] SHI W, ZHOU Y, WANG H, et al. Synergistic interaction of hypertension and hyperhomocysteinemia on chronic kidney disease: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006 [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2019, 21 (10): 1567-1577.
- [6] 朱喜英, 梁贤栋, 刘龙民, 等. 益肾平肝方对高血压早期肾损害患者动态血压、肾功能及血管内皮功能的影响 [J]. 中成药, 2010, 32 (4): 544-547.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39 (7): 585-586.
- [8] 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: 73-77.
- [9] ONYEMELUKWE OU, MAIHA BB. Relationship between plasma homocysteine and blood pressure in hypertensive Northern-Nigerians [J]. Afr Health Sci, 2020, 20 (1): 324-337.
- [10] 张红梅, 钱青. 老年高血压患者的高同型半胱氨酸血症与慢性肾脏病相关性分析 [J]. 上海医药, 2019, 40 (10): 38-52.
- [11] GU Y, CHEN M, ZHU B, et al. A risk scoring system for the decreased glomerular filtration rate in Chinese general population [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34 (4): e23143.
- [12] CHEN W, FENG J, JI P, et al. Association of hyperhomocysteinemia and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Nephrol, 2023, 24 (1): 247.
- [13] PAN Q, GAO S, GAO X, et al. Relation of kidney function and homocysteine in patients with hypothyroidism [J]. Endocr Connect, 2021, 10 (5): 502-510.
- [14] 邓宗奎, 宋雅君, 池巍, 等. 中老年人群血清同型半胱氨酸水平与肾功能指标的关系 [J]. 医疗装备, 2022, 35 (9): 59-61.
- [15] 鄂静, 马丹娜, 杨丽嵘, 等. 血同型半胱氨酸与慢性肾脏病的因果关系探讨 [J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41 (4): 370-373.