

益肾平肝方对原发性高血压患者动态血压 及 hs-CRP、ICAM-1、SDF-1 的影响*

葛华迅, 朱喜英, 罗国东, 于 洋, 郭园园, 王 丹, 刘龙民

(上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062)

摘要: **目的** 观察益肾平肝方对原发性高血压患者动态血压及血管内皮功能的影响。**方法** 收集阴虚阳亢型原发性高血压患者 69 例, 随机分成中西药结合治疗组(益肾平肝方+科素亚)和西药对照组(科素亚)2 组, 用药 3 个月, 观察患者在治疗前后的动态血压指标及 hs-CRP、ICAM-1、SDF-1 的变化。**结果** 西药组、中西药组各项动态血压指标均较治疗前改善 ($P<0.05$); 24hSBP、24hDBP、dSBP、dDBP、nSBP 治疗后中西药组疗效优于西药组 ($P<0.05$), nDBP 治疗后西药组与中西药组未见明显差异 ($P>0.05$), hs-CRP、ICAM-1、SDF-1 治疗后中西药组疗效优于西药组 ($P<0.05$)。**结论** 益肾平肝方可以协同西药降低阴虚阳亢型患者的血压, 益肾平肝方协同西药能够下调阴虚阳亢型患者的 hs-CRP、ICAM-1 水平, 上调 SDF-1 水平, 改善高血压患者血管内皮损害。

关键词: 益肾平肝方; 阴虚阳亢; 高血压; 血管内皮功能

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2016)05-0069-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.05.018

高血压是目前全球最常见的慢性病。目前研究表明, 加强对血管功能损害的治疗是预防心脑血管事件发生的关键, 也是高血压等心血管疾病治疗领域的一个重要方向。本研究意在发挥祖国医药多靶点调控的优势。本研究主要介绍益肾平肝方稳定血压、改善血管内皮功能的临床试验研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本试验经上海中医药大学附属普陀医院伦理委员会批准。全部病例均为 2014 年 6 月-2015 年 1 月在该院中医内科门诊、病房就诊的患者, 共收入 69 例, 采用计算机统计软件运行产生的随机数字, 按照随机化分组的方法分为 2 组, 即西药对照组和中西药结合治疗组, 3 个月为 1 疗程, 就 2 组的临床疗效进行观察。除外剔除病例, 即研究结束后西药对照组(科素亚组)为 34 人, 男 18 例, 女 16 例; 平均年龄(71.91 ± 10.45)岁; 高血压病程(16.8 ± 1.69)年。中西药结合治疗组(益肾平肝方+科素亚组)为

35 人, 男 20 例, 女 15 例; 平均年龄(72.25 ± 10.49)岁; 高血压病程(16.5 ± 1.63)年。所有观察项目均登入临床试验观察表, 由专人填写, 2 组病例性别、年龄、病程、血压等分布相似, 具有可比性($P>0.05$)。

1.2 纳入标准

高血压病的诊断标准与 24h 的动态血压监测诊断标准均按照《中国高血压防治指南》^[1](2010 年修订版, 第 3 版)。符合原发性高血压病诊断标准, 为 1-2 级原发性高血压患者; 中医辨证参照中国医药科技出版社出版的《中药新药临床研究指导原则》, 属阴虚阳亢型^[2]; 患者被告知治疗过程中的相关情况后, 病人同意接受此治疗后, 自愿签署知情同意书。

1.3 排除标准

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; 有中草药过敏史, 或是处于妊娠期间, 或自身属于过敏体质者; 在短时间内收缩压 $>190\text{mmHg}$ 和或舒张压 $>120\text{mmHg}$

* 基金项目: 上海市普陀区卫生系统“315”工程人才培养计划(B-132); 上海市普陀区中心医院重点专科(2013XK156I)

收稿日期: 2016-07-22

作者简介: 葛华迅(1981-), 男, 上海人, 主治医师, 研究方向: 中西医结合防治心脑血管病。

△通信作者: 刘龙民, E-mail: gesptdch@126.com

的血压骤然升高的患者;伴有重要脏器功能障碍的高血压危象患者。

1.4 研究方法

1.4.1 药物来源及制备

科素亚片(氯沙坦钾片):杭州默沙东制药有限公司生产,规格 100mg/片,国药准字 H20030654,由本院药房提供。益肾平肝方:由熟地、杜仲、桑寄生、川牛膝、罗布麻、葛根、钩藤组成,每剂水煎 2 次,共取汁 300mL,分 2 次温服,以上中药均由本院中药房及制剂科提供。

1.4.2 治疗与疗程

西药组:科素亚片 100mg,每日 1 次,口服;中西药结合治疗组:煎剂,1 袋/次,每天 2 次。疗程:3 个月。

1.5 观察指标、方法及疗效评定

1.5.1 24h 动脉血压测定(A&D 动态血压监测仪 TM-2430)

24h 动脉血压测定选用便携式无创伤性动态血压检测仪。受试患者保持日常生活起居,测量白昼与夜间的 24h 动态血压,每次测量间隔时间为 30min,监测时间从上午 9 时到次日上午 9 时。应该可测得读数为 36 次,然而考虑到患者要进行日常家务及工作等,会造成读数缺失,故测定读数不少于 25 次,若不能符合该次数,择期重新测定。将监测获得的血压数据记录入病例,分析该动态血压指标,包括 24h 平均收缩压和平均舒张压、白昼平均收缩压和舒张压、夜间平均收缩压和舒张压。选取治疗前和治疗结束后的 24h 动态血压值,通过统计学方法进行评估,比较两者的治疗结果。

1.5.2 降压疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[2](2002 年试行版)。^①显效:舒张压达到正常值,原值下降 10mmHg;舒张压即使未降至正常,但下降已达到 20mmHg 或以上。两者都须具备方可评定为显效。^②有效:舒张压达到正常值,但下降不到 10mmHg;舒张压较治疗前有所下降达 10~19mmHg,但未达到正常范围;收缩压较治疗前下降达 30mmHg 以上。只要具备 3 项中的 1 项即可评定为有效。^③无效:凡是未达到以上标准均评定为无效。

1.5.3 hs-CRP、ICAM-1、SDF-1 检测

分别于治疗前与治疗 3 个月后采取空腹肘部静脉血标本,置于无抗凝玻璃采血管中,室温下采用酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)技术,观察比较治疗前后血中上述之指标水平的变化。治疗前后各测 1 次,按自身对照及组间差异判定疗效。以上指标所用的酶联免疫测定试剂盒均由上海博谷生物科技有限公司提供,ELISA 检测仪器为芬兰 Thermo 公司的 DENLEY DRAGON Wellscan MK 3,操作过程严格按操作程序进行。

1.6 统计方法

应用 SPSS18.0 进行统计学分析; $P<0.05$ 即 2 组的差异有统计学意义;所有计量资料均予正态性检验,符合者采用均数 $\pm$ 标准差表示,比较 2 组治疗前后水平有无差异,使用配对 t 检验,2 组组间差异的比较,采用成组 t 检验。

2 结果

2.1 动态血压

西药组、中西药组治疗前后 24hSBP、24hDBP、

表 1 西药组与中西药组治疗前后血压比较($\bar{x}\pm s$, mmHg)

指标	西药组治疗前	西药组治疗后	中西药组治疗前	中西药组治疗后
24hSBP	157.52 $\pm$ 11.99	134.70 $\pm$ 7.64 $\blacklozenge$	157.08 $\pm$ 10.93	129.17 $\pm$ 8.98 $\blacklozenge\blackstar$
24hDBP	84.29 $\pm$ 11.61	77.52 $\pm$ 5.65 $\blacklozenge$	84.65 $\pm$ 10.34	74.54 $\pm$ 4.80 $\blacklozenge\blackstar$
dSBP	161.61 $\pm$ 11.04	140.47 $\pm$ 7.19 $\blacklozenge$	162.80 $\pm$ 9.49	135.14 $\pm$ 8.98 $\blacklozenge\blackstar$
dDBP	85.67 $\pm$ 11.31	79.67 $\pm$ 5.70 $\blacklozenge$	87.02 $\pm$ 10.25	76.48 $\pm$ 5.32 $\blacklozenge\blackstar$
nSBP	153.29 $\pm$ 12.25	129.35 $\pm$ 7.60 $\blacklozenge$	151.60 $\pm$ 12.32	125.22 $\pm$ 8.86 $\blacklozenge\blackstar$
nDBP	82.64 $\pm$ 11.48	74.97 $\pm$ 5.65 $\blacklozenge$	82.62 $\pm$ 10.29	72.94 $\pm$ 4.86 $\blacklozenge\blackstar$

注:2 组各指标前后对比, $\blacklozenge P<0.05$,治疗后 2 组比较, $\blackstar P<0.05$, $\ast P>0.05$

dSBP、dDBP、nSBP、nDBP 经 t 检验, $P<0.05$, 故可认为 2 组治疗后血压均低于治疗前, 2 组治疗后指标除 nDBP 组, $P<0.05$, 故可认为中西药组降压效果优于西药组, 见表 1。2 组治疗后西药组有效率 79.4%, 中西药组 88.5%, 2 组有效率经秩和检验, $P<0.05$, 可认为中西药组降压疗效优于西药组, 见表 2。

2.2 2 组治疗前后 hs-CRP、ICAM-1、SDF-1 水平比较

hs-CRP、ICAM-1 SDF-1 方面, 2 组治疗前后经

表 2 治疗后中西药组与西药组降压有效率比较

组别	n	显效	有效	无效	有效率/%
西药组	34	9	18	7	79.4
中西药组	35	18	13	4	88.5*

注: 与西药组比较, * $P<0.05$

t 检验, $P<0.05$, 故可认为西药组、中西药组治疗后该指标较前改善。2 组治疗后指标经 t 检验, $P<0.05$, 故可认为中西药组改善该指标效果优于西药组。见表 3、表 4。

表 3 西药组与中西药组治疗前后 hs-CRP、ICAM-1 比较($\bar{x}\pm s$, ng·mL⁻¹)

指标	西药组治疗前	西药组治疗后	中西药组治疗前	中西药组治疗后
hs-CRP	14.90±3.13	10.98±2.63*	15.54±3.74	8.01±2.36**
ICAM-1	17.40±3.80	10.27±0.99*	17.20±3.69	9.71±0.99**

注: 两组各指标前后对比, * $P<0.05$, 治疗后两组比较, ** $P<0.05$

表 4 西药组与中西药组治疗前后 SDF-1 比较($\bar{x}\pm s$, pg·mL⁻¹)

指标	西药组治疗前	西药组治疗后	中西药组治疗前	中西药组治疗后
SDF-1	526.41±103.30	857.76±141.42*	543.63±102.66	1003.47±246.36**

注: 2 组各指标前后对比, * $P<0.05$, 治疗后 2 组比较, ** $P<0.05$

3 讨论

高血压是心脑血管病最主要的危险因素, 在治疗方面, 越来越重视血管内皮功能的保护, 及其该保护作用对远期心脑血管事件的预防作用^[3]。在目前应用的降压药物中, 能明确有效改善血管内皮功能的药物不多且作用不广, 限于个体耐药及敏感性的不同, 其长期效果有待进一步探索。当前中医临床实践中治疗本病的策略, 不单以单纯降低血压值为目标, 更关键在于预防和逆转靶器官损害, 以充分发挥中医学综合调节、整体治疗的特点。可以设想, 在高血压临床实践中在西药基础上采用加载中药即中西医结合方案, 可更好地控制血管损害等靶器官损害, 改善预后。高血压在中医临床主要参照“眩晕、头痛”等证进行辨证治疗。一般认为, 本病病位主要在于肝、肾, 多属本虚标实, 病之本责之于肝肾亏虚, 病之标责之于风、火、痰、瘀。临床上多认为, 阴虚阳亢是本病常见的证型, 其发病机制主要为上实下虚, 水不涵木, 上实为肝阳偏盛, 下虚为肾阴虚损。益肾平肝方根据高血压大多为阴虚阳亢为主的病机设计, 是治疗原发性高血压的有效方剂。

其组成包括熟地等 7 味中草药。已在动物实验中被证明可治疗原发性高血压的早期肾损害及稳定血压、改善血管内皮损害^[4-5]。本方以熟地、杜仲、桑寄生滋补肾阴、阳中求阴, 钩藤、罗布麻平肝阳之亢, 并予牛膝以增活血化瘀之效, 共奏平肝潜阳、滋阴补肾、熄风活血之功。

目前研究认为, 特别是对于高龄患者, 在降压过程中除要求有效持久地控制血压, 也需要防止降压速度过快带来的损害。目前认为, 重视全天候的血压监测和控制是血压管理的一个重要方面^[6]。经过 3 个月的治疗后, 西药组、中西药组各项血压指标均有改善 ($P<0.05$)。24hSBP、24hDBP、dSBP、dDBP、nSBP 治疗后西药组、中西药组效果优于西药组 ($P<0.05$), nDBP 治疗后 2 组无明显统计学差异 ($P>0.05$)。故可认为, 中西药组在全天各时段的降压效果均是肯定确实的。笔者发现, 在本试验大部分血压指标中, 中西药组均有能有效控制血压, 说明益肾平肝方联合西药科素亚片在控制阴虚阳亢型原发性高血压患者的昼夜各时段血压方面, 不弱于甚至优于单纯服用西药科素亚者, 且并未发现中西

药组中出现明显降压过快过低及其它不适症状等副作用表现的情况,体现了中医中药在正确进行辨证论治基础上,通过加载治疗,降压疗效具有稳定确实,积极适度的优势。

血管内皮损伤贯穿高血压病全程,高血压前期患者血管内皮功能的变化发现,高血压前期人群已出现血管内皮功能障碍^[7]。中医中药本身具有多靶点及协同作用的优势,在稳定血压的同时,能调控血管活性物质介导的血管内皮病变,通过加载中药调节改善血管功能来治疗高血压,已成为当前高血压防治的重点领域^[8-9]。C 反应蛋白(CRP)是高血压病患者发生心脑血管疾病的独立预测因子,也是反映高血压血管内皮损害的敏感指标,其已被广泛作为评估血管功能的重要标志物之一^[10]。目前认为 CRP 介导的血管内皮炎症反应增强了血管紧张素受体敏感性,促进了本病的发生发展^[11],细胞间黏附分子-1(ICAM-1)在健康动脉内皮及斑块以外的内膜不表达或仅发现存在微量表达,而在动脉斑块中表达较高^[12]。其表达与动脉斑块形成及血压的升高具有密切的关系,诱导血管收缩,是反映血管损伤的重要因子,存在血压水平随 ICAM-1 的增高而增高的表现^[13],故抑制 ICAM-1 的表达,可减轻炎症反应,保护血管内皮功能,进而改善血管舒张功能,起到控制血压目的,减少并发症的发生^[14]。基质细胞衍生因子-1(SDF-1)属趋化因子 CXC 家族中的一员,血浆 SDF-1 浓度上升可促进内皮祖细胞(Endothelial Progenitor Cells, EPCs)动员,抑制 EPCs 的凋亡,改善血管内皮损害后的修复能力,有效保持血管内皮损伤和修复之间的动态平衡,保护内皮功能^[15-16]。hs-CRP、ICAM-1 水平与高血压的严重程度呈正相关,而 SDF-1 水平升高有助于改善血管内皮损害后的修复能力。本次研究发现,在促进 hs-CRP、ICAM-1 水平降低,SDF-1 水平升高方面中西药组效果优于单用西药组($P<0.05$),说明益肾平肝方能协同西药能够下调阴虚阳亢型患者的 hs-CRP、ICAM-1 水平,上调 SDF-1 水平,多靶点稳定控制血压,改善血管内皮损害,降低心脑血管事件。

参考文献:

[1] 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]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.

[2] 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: 74-77.

[3] 陶军. 高血压血管内皮功能损害研究进展及展望[M]//孙宁玲. 高血压诊治新进展. 北京: 人民军医出版社, 2011: 7-10.

[4] 朱喜英, 常晓铁, 刘龙民. 益肾平肝方对肝阳上亢型高血压大鼠血压及炎症细胞因子的影响[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(5): 85-87.

[5] 朱喜英, 梁贤栋, 胡宗仁, 等. 益肾平肝方对自发性高血压大鼠血清 NO 和 ET 含量的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(2): 65-66.

[6] 孙宁玲. 中国高血压防治过程要关注个体化策略[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(4): 1-2.

[7] 韩志奋, 姜领. 高血压前期患者血管内皮功能的变化及其临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(10): 1363-1365.

[8] 胡磊, 顾国龙. C 反应蛋白与原发高血压的关系及中药干预研究进展[J]. 中国中医急症, 2011, 20(3): 436-437.

[9] 杨金果, 李运伦, 周洪雷. 钩藤和莱菔子生物碱抗高血压血管内皮细胞损伤效应 [J]. 中成药, 2013, 35(5): 889-893.

[10] 王锦生, 毛伯根, 吴秀清. 高血压病 C-反应蛋白与动脉粥样硬化指标关系 [J]. 高血压杂志, 2002, 10(3): 255-256.

[11] Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension [J]. JAMA, 2003, 290(22): 2945-2951.

[12] 杜利清, 秦林金, 陈晓春, 等. IL-6 和 ICAM-1 与冠心病关系的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2004, 36(2): 122-126.

[13] 黄诺, 时振东, 黄崧, 等. 轻、中度高血压患者血清 hs-CRP、ICAM-1 及 sCD40L 水平的变化及意义[J]. 山东医药, 2007, 47(2): 34-35.

[14] 王磊, 韩伟, 罗建平, 等. 药物治疗老年高血压对 hs-CRP 和 ICAM-1 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(14): 2708-2711.

[15] 程敏, QIN Gang-jian. 基质细胞衍生因子 1/CXC 化学趋化因子受体 4 信号通路: 干细胞治疗缺血性疾病的新靶点[J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(4): 303-306.

[16] 郑浩. 基质细胞衍生因子-1 α 对外周血内皮祖细胞的影响及其机制探讨[D]. 浙江: 浙江大学医学院, 2008.

(编辑: 徐建平)

Effects of Yishen Pinggan Decoction on Blood Pressure and hs-CRP、ICAM-1、SDF-1 in Patients of Essential Hypertension

GE Huaxun, ZHU Xiyang, LUO Guodong, YU Yang, GUO Yuanyuan, WANG Dan, LIU longmin
(Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the effects of Yishen Pinggan decoction on high blood pressure and endothelial function with some related indicators. **Methods** These 69 patients with Yang hyperactivity and Yin deficiency type of essential hypertension were randomly divided into 2 groups, combination of Chinese and western medication group (the Yishen Pinggan decoction and losartan potassium tablets), western medicine control group (losartan potassium tablets). Before and after 3-month treatment, the blood pressure and clinical symptoms were tested or measured. The expression of hs-CRP, ICAM-1, SDF-1 levels were measured by commercial ELISA kits. After the treatment, SPSS18.0 statistical software was used to analysis the results. **Results** After three months of treatment, all the BP datas were decreased in control and treated group ($P<0.05$), 24hSBP, 24hDBP, dSBP, dDBP, nSBP were decreased more in the treated group ($P<0.05$), no significant difference in nDBP was found between control and treated group ($P>0.05$), which indicates the antihypertensive effect of the treated group is superior to the control group. The endothelial damage relevant indicators were found improved in control and treated group ($P<0.05$), hs-CRP, ICAM-1, SDF-1 were improved more in the treated group ($P<0.05$). **Conclusion** Yishen Pinggan decoction could decrease blood pressure, improve the Endothelial function which was associated with the decreasing in the expression of hs-CRP, ICAM-1 and increasing in the expression of SDF-1.

KEY WORDS: Yishen Pinggan decoction; Yang hyperactivity and Yin deficiency type; hypertension; endothelial function

(原文见第 62 页)

Effect of Promoting Blood Circulation and Removing Blood Stasis on the Outcome of IVF-ET Pregnancy Outcome in Infertile Women with Tubal Infertility

LIU Ruihua^{1,2}, WU Limin², QIAO Zonghui^{1,2}, PANG Lie^{1,2}, TONG Xianhong², LIU Yusheng²
(1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China;
2. Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the effect of promoting blood circulation and removing blood-stasis pretreatment method of traditional Chinese medicine (TCM) therapy on pregnancy outcome concerning the patients who take IVF-ET due to tubal infertility. **Methods** The patients who take IVF-ET with tubal infertility were randomly divided into traditional Chinese medicine + controlled ovarian hyperstimulation group 198 cases (experimental group) and simple controlled ovarian hyperstimulation group 215 cases (control group). To observe the two groups of biochemical pregnancy rates, clinical pregnancy rates, live birth rates, abortion rates, ectopic pregnancy rates, and so on, and do the correlation analysis. **Results** The experimental group and the control group biochemical pregnancy rates were 61.11% and 58.14%, respectively ($P>0.05$); clinical pregnancy rates were 56.57%, and 55.81%, respectively ($P>0.05$); live birth rates were 51.52% and 45.58%, respectively ($P>0.05$); ectopic pregnancy rates were 0.89% and 1.67% respectively ($P>0.05$); abortion rates were 8.04% and 16.67% respectively ($P<0.05$). **Conclusion** The method of promoting blood circulation and removing blood-stasis can reduce the abortion rate of the patients who take IVF-ET due to tubal infertility, but on biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, live birth rate, ectopic pregnancy rate had no significant effect.

KEY WORDS: tubal Infertility; promoting blood circulation and removing blood-stasis; in vitro fertilization-embryo transfer