

“复方三七通脉方”联合缬沙坦氨氯地平片治疗 高血压早期肾损害 30 例临床研究

徐盛颖¹ 王道成² 王国平² 孙友胜² 王月琴¹ 汪满意¹ 马小东¹ 薛刚² 鲁月凤² 殷俊²

(1.扬州大学,江苏扬州 225009; 2.扬州大学临床中医学院,江苏扬州 225009)

摘要 目的:探讨“复方三七通脉方”治疗高血压早期肾损害(阴虚阳亢、痰瘀痹阻证)的临床疗效。方法:将 60 例高血压早期肾损害(阴虚阳亢、痰瘀痹阻证)患者随机分为治疗组与对照组。对照组予缬沙坦氨氯地平片口服,治疗组在对照组治疗的基础上加服中药汤剂“复方三七通脉方”,疗程均为 4 个月。比较 2 组患者治疗前后动态血压、夜尿次数、早期肾损害指标、中医症状评分改善情况,并比较临床疗效。结果:治疗组临床总有效率为 93.33%,明显高于对照组的 56.67% ($P<0.01$)。治疗后 2 组患者各项中医症状评分均较治疗前不同程度的降低,治疗组眩晕、膝软、五心烦热评分明显低于对照组 ($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗后 2 组患者动态血压各项指标、夜尿次数及肾损害各项指标均较治疗前有明显改善 ($P<0.01$),治疗组改善程度明显优于对照组 ($P<0.01$)。结论:在常规治疗基础上加用“复方三七通脉方”治疗高血压早期肾损害可更好地控制血压,并减轻肾损害程度,改善临床症状。

关键词 高血压;肾损害;缬沙坦氨氯地平;辛伐他汀片;复方三七通脉方;验方

中图分类号 R544.110.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2021) 04-0048-03

基金项目 扬州市科技计划项目(YZ2018093);扬州市市级名师工作室项目(扬人才办 202027);江苏省第三批老中医药专家学术传承项目(苏中医 201908)

高血压肾损害是高血压病患者不加以控制而出现的严重并发症之一。美国的一项研究显示,因高血压肾损害致终末期肾病约占 24%,较 10 年前增长 8.7%^[1],故对高血压早期肾损害的诊治应予以重视。目前西医学对于高血压肾损害的治疗手段匮乏,疗效亦不理想^[2],学者开始探索中医药干预高血压肾损害方案。王道成教授结合多年临床经验,在古方“半夏白术天麻汤”基础上化裁出“复方三七通脉方”,临床用于治疗高血压早期肾损害具有较好的疗效,现将相关临床研究报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2018 年 7 月至 2020 年 6 月于扬州市中医院心内科就诊的高血压早期肾损害患者 60 例,中医辨证属阴虚阳亢、痰瘀痹阻证,按就诊顺序随机分为治疗组与对照组,每组 30 例。治疗组男 17 例,女 13 例;平均年龄(53.90 ± 6.45)岁;高血压病平均病程(7.53 ± 1.63)年;合并冠心病 7 例,高脂血症 12 例,糖尿病 6 例。对照组男 18 例,女 12 例;平均年龄(53.27 ± 7.32)岁;高血压病平均病程(7.60 ± 1.67)年;合并冠心病 6 例,高脂血症 14 例,

糖尿病 6 例。2 组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经扬州市中医院医学伦理委员会批准[批号为(2018)伦审第(5)号]。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 原发性高血压病诊断标准按照《中国高血压防治指南 2010》^[3]中的标准;早期肾损害诊断标准按照《肾脏病学》^[4]中的标准。

1.2.2 中医辨证标准 按照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]辨证为阴虚阳亢、痰瘀痹阻证。主症:眩晕,头痛,腰酸,膝软,五心烦热,夜尿频。次症:心悸,失眠,耳鸣、健忘。舌脉:舌质暗红苔腻,舌底脉络迂曲;脉弦细或涩。符合主症 2 项和次症 1 项或以上,结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 符合高血压病、早期肾损害诊断标准及中医阴虚阳亢、痰瘀痹阻证辨证标准;年龄 40~70 岁;既往无药物过敏史;自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 明确对本研究中某种药物过敏者;孕期或哺乳期女性;心、肝、肾等脏器功能不全者;近 4 周内

做过手术及有出血倾向的患者;有精神疾病者;因各种原因不能停用抗凝药物或不能配合治疗及相关检查者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予缬沙坦氨氯地平片(瑞士诺华制药有限公司,批准文号:国药H20090840,规格:80 mg :5 mg)口服,1片/次,1次/d。高脂血症者予辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司,批号:M041400)口服,20 mg/d。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用中药汤剂“复方三七通脉方”口服,药物组成:熟地黄15 g,芡实30 g,天麻10 g,制半夏10 g,白术10 g,三七粉3 g,虎杖15 g,川牛膝15 g。药物由扬州市中医院中药制剂室统一煎制,每日1剂,浓缩至400 mL,分早晚2次温服,每次200 mL。

2组患者均连续治疗4个月后统计疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医症状评分 分别于治疗前后按照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[5]75}中的标准对2组患者进行中医症状评分。主症(眩晕、头痛、腰酸、膝软、五心烦热)按无、轻、中、重分别记0、2、4、6分,次症(心悸、失眠、耳鸣、健忘)按无、轻、中、重分别记0、1、2、3分。

3.1.2 动态血压及夜尿次数 分别于治疗前1天及治疗结束后1天监测2组患者动态血压并记录夜尿次数。动态血压监测方式及项目:佩戴无创动态血压仪24 h,每半小时自动测量并记录血压,由心内科医师分析24 h平均收缩压(24h-SBP)、24 h平均舒张压(24h-DBP)、收缩压变异性(SBPV)、舒张压变异性(DBPV)。

3.1.3 早期肾损害相关指标 分别于治疗前后检测2组患者尿微量白蛋白(UmALB)、尿 β 2微球蛋白(β 2-MG)、尿N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)、血胱抑素C(CysC)、UmALB与尿肌酐(Cr)比值(UACR)。

3.2 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[5]77}拟定疗效标准。显效:临床症状、体征明显改善,症状总评分减少

$\geq 70\%$;有效:临床症状、体征均有好转,症状总评分减少 $\geq 30\%$ 、 $<70\%$;无效:临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,症状总评分减少 $<30\%$ 。

3.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件对治疗前后所采集的数据进行分析。计量资料符合正态分布用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,不符合正态分布以中位数、四分位数间距[M(P25, P75)]表示,采用非参数检验;计数资料用 χ^2 检验;等级资料用秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后中医症状评分比较 治疗前2组患者各单项症状评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后组内及组间评分比较见表1。

3.4.2 2组患者治疗前后动态血压及夜尿次数比较 治疗前2组患者动态血压各项指标及夜尿次数比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后组内及组间比较见表2。

3.4.3 2组患者治疗前后肾损害相关指标比较 治疗前2组患者肾损害相关指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后组内及组间比较见表3。

表1 治疗组与对照组患者治疗前后中医症状评分比较[M(P25, P75)] 单位:分

组别	例数	时间	眩晕	头痛	腰酸	膝软	五心烦热
治疗组	30	治疗前	2(0, 4)	2(1.5, 4)	2(2, 4)	4(2, 6)	2(0, 4)
		治疗后	0(0, 2)***	2(0, 2)**	2(0, 2)**	0(0, 0.5)***	0(0, 2)**
对照组	30	治疗前	2(0, 4)	2(2, 4)	2(2, 4)	4(1.5, 6)	2(0, 4)
		治疗后	2(0, 4)**	2(0, 4)**	2(0, 2)**	2(0, 2)**	2(0, 4)**
组别	例数	时间	心悸	失眠	耳鸣	健忘	
治疗组	30	治疗前	1(1, 2)	1(1, 2)	1(1, 1)	1(0, 1)	
		治疗后	1(0, 1)**	1(0, 1)**	0(0, 1)**	0(0, 1)**	
对照组	30	治疗前	1(1, 2)	1(1, 2)	1(1, 1)	1(0, 1)	
		治疗后	1(0, 1)**	1(0, 1)**	0(0, 1)**	1(0, 1)	

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,## $P < 0.05$,### $P < 0.01$ 。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后动态血压及夜尿次数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	24h-SBP/mmHg	24h-DBP/mmHg	SBPV/mmHg	DBPV/mmHg	夜尿次数/(次/夜)
治疗组	30	治疗前	165.4 $\pm$ 15.32	99.7 $\pm$ 10.12	18.1 $\pm$ 3.91	13.7 $\pm$ 4.11	4.7 $\pm$ 1.62
		治疗后	126.3 $\pm$ 6.42***	80.6 $\pm$ 4.67***	11.6 $\pm$ 1.72***	7.2 $\pm$ 2.22***	2.9 $\pm$ 1.11***
对照组	30	治疗前	164.8 $\pm$ 13.09	99.8 $\pm$ 9.72	17.8 $\pm$ 3.84	13.7 $\pm$ 4.13	4.7 $\pm$ 1.58
		治疗后	139.2 $\pm$ 9.13**	90.8 $\pm$ 6.61**	14.6 $\pm$ 3.72**	10.2 $\pm$ 1.90**	4.1 $\pm$ 1.16**

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,### $P < 0.01$ 。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后肾损害相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	尿UmALB/(mg/L)	尿 β 2-MG/(mg/L)	尿NAG/(U/L)	血CysC/(mg/L)	UACR/(mg/mmol)
治疗组	30	治疗前	36.04 $\pm$ 7.57	0.47 $\pm$ 0.06	23.78 $\pm$ 5.34	2.26 $\pm$ 0.33	4.65 $\pm$ 0.76
		治疗后	21.90 $\pm$ 3.24***	0.27 $\pm$ 0.05***	8.39 $\pm$ 3.26***	1.11 $\pm$ 0.39***	2.67 $\pm$ 0.51***
对照组	30	治疗前	36.85 $\pm$ 5.36	0.47 $\pm$ 0.07	23.24 $\pm$ 5.23	2.27 $\pm$ 0.25	4.55 $\pm$ 0.71
		治疗后	27.78 $\pm$ 3.63**	0.35 $\pm$ 0.08**	14.25 $\pm$ 3.78**	1.63 $\pm$ 0.46**	3.45 $\pm$ 0.57**

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,### $P < 0.01$ 。

3.4.4 2组患者临床疗效比较 见表4。

表4 治疗组与对照组患者临床疗效比较 单位:例

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	30	15	13	2	93.33% ^{##}
对照组	30	6	11	13	56.67%

注:与对照组比较, ^{##} $P<0.01$ 。

4 讨论

高血压病是临床常见的心血管疾病,如血压长期控制不良,可导致多种并发症,高血压早期肾损害是其常见的并发症之一。研究表明,高血压肾损害如不积极治疗,可发展为肾衰竭^[6]。目前现代医学对高血压肾损害尚无特效治法,治疗主要以调节血压、降低蛋白尿、护肾等对症治疗,西药多采用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)及钙通道阻滞剂。前者主要通过扩张入球小动脉、改善肾脏血流动力学、降低蛋白尿、抑制细胞外基质沉积、抗氧化应激、延缓肾小球硬化从而达到保护肾脏功能的目的;后者通过改善肾血流动力学,减轻肾小球肥大所导致的损伤,从而减轻高血压所致肾损害^[7]。但上述药物临床效果并不理想。

高血压肾损害可归属于中医学“眩晕”“腰痛”“肾劳”等范畴,病机多为阴虚阳亢、痰瘀痹阻。“复方三七通脉方”方中熟地黄、芡实共为君药,具有补血滋阴、益肾固精、健脾止泻之功。平膻等^[8]研究发现,芡实可调节糖尿病肾病(DN)大鼠肾脏基质金属蛋白酶-9、基质金属蛋白酶-1的表达,延缓DN病变进展。半夏、天麻、白术、虎杖、三七作为臣药以平肝息风、活血化痰。半夏、天麻燥湿化痰、平肝息风、祛风通络,二者为治风痰眩晕、头痛之圣药;白术健脾祛湿;虎杖具活血通经、祛痰止咳等功效;三七化痰止血、消肿定痛。川牛膝为佐,现代研究证实川牛膝具有改善血液微循环及血液流变学指标、降压等作用,同时能“引(诸)药入肾”,介导中药三七归于肾经,达到中药-肾靶向治疗目的,同时牛膝可介导三七以抗肾间质纤维化^[9-11]。诸药合用,共奏滋阴潜阳、活血化痰、通畅脉络之功效。

控制血压、降低肾小球高灌注是防治高血压早期肾损害的基础。血压变异性、血压昼夜节律亦是影响肾损害的危险因素。本研究结果表明,经4个月治疗后,治疗组24h-SBP、24h-DBP、SBPV、DBPV均明显低于对照组,说明加用复方三七通脉方可更好地控制血压。

高血压早期肾损害患者可能并无症状,但由于其病理所出现的肾血管硬化,影响肾小球滤过,加上近曲肾小管重吸收障碍等,导致UmALB、 $\beta 2$ -MG、NAG、CysC、UACR等指标异常。UmALB和CysC主要反映肾

小球滤过功能受损的严重程度,UACR、 $\beta 2$ -MG与NAG可以反映出肾小管功能的损害程度。本研究结果显示,治疗后治疗组上述指标的改善明显优于对照组,证实复方三七通脉方对肾小球滤过和肾小管功能均有一定的保护作用,能够减轻高血压早期肾损害。

综上,在西医治疗的基础上加用“复方三七通脉方”治疗高血压早期肾损害(阴虚阳亢、痰瘀痹阻证)患者,能有效控制血压水平及达标率,降低血压变异性,减轻临床症状及肾损害程度。下一步拟通过实验研究探索复方三七通脉方干预高血压早期肾损害的作用机制。

参考文献

- [1] COLLINS A J, FOLEY R N, CHAVERS B, et al. US Renal Data System 2011 Annual Data Report [J]. AM J Kidney Dis, 2012, 59 (Suppl 1): A7.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社, 2013: 1666.
- [5] 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.
- [6] LINZ D, HOHL M, SCHÜTZE J, et al. Progression of kidney injury and cardiac remodeling in obese spontaneously hypertensive rats: the role of renal sympathetic innervation[J]. Am J Hypertens, 2015, 28 (2): 256.
- [7] 郝永哲,程文俊.高血压早期肾损害的研究进展[J].中国医药导报, 2017, 14 (27): 56.
- [8] 平膻,孙艳艳,方敬爱,等.芡实对糖尿病肾病大鼠肾组织MMP-9、TIMP-1及Collagen IV表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16 (7): 583.
- [9] 施崇精,王姗姗,刘小妹,等.川产道地药材川牛膝现状探讨[J].亚太传统医药, 2017, 13 (22): 55.
- [10] 乔宏志,张蕾,孙娟,等.中药功效物质与靶向治疗策略[J].南京中医药大学学报, 2018, 34 (1): 25.
- [11] 谢席胜,左川,张紫媛,等.引经药物介导三七抗肾间质纤维化及肾靶向作用研究[J].四川大学学报(医学版), 2012, 43 (1): 28.

第一作者:徐盛颖(1995—),女,硕士研究生在读,中医内科学专业(心血管方向)。

通讯作者:王道成,医学博士,主任中医师,硕士研究生导师。dr.wdc@163.com

收稿日期:2020-12-14

编辑:吴宁