

清眩降压汤对原发性高血压患者 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的影响

徐莉 王唯 李希辉 孙建斌

430000 湖北武汉, 武汉市第三医院光谷院区检验科(徐莉、王唯); 430000 湖北武汉, 湖北省肿瘤医院核医学科(李希辉); 430000 湖北武汉, 武汉市第三医院检验科(孙建斌)

通讯作者: 孙建斌, Email: 947725258@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.020

【摘要】 目的 观察清眩降压汤对原发性高血压(PH)患者临床疗效及肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)的影响。方法 采用前瞻性研究方法,选择2016年4月至2017年3月武汉市第三医院光谷院区收治的确诊为PH I ~ II级的178例患者,按服药方法不同将患者分为对照组和观察组,每组89例。对照组口服苯磺酸氨氯地平5 mg,每日1次;观察组在对照组基础上加用清眩降压汤(天麻20 g、钩藤20 g、川芎15 g、丹参10 g、葛根20 g、麦冬20 g、枸杞子25 g、菊花10 g、伏神15 g、茯苓10 g、甘草5 g),每日1剂(400 mL),早晚饭后分服;两组均连续服用4周。观察两组动态血压变化情况和血浆肾素、醛固酮(ALD)、血管紧张素II(Ang II)水平,通过测定肝、肾功能的变化评估用药安全性。结果 两组治疗后白天收缩压(D-SBP)和舒张压(D-DBP)、夜间SBP(N-SBP)和DBP(N-DBP)、24 h平均SBP(24 h-SBP)和平均DBP(24 h-DBP)均较治疗前降低,且观察组治疗后D-DBP、N-SBP、24 h-DBP均明显低于对照组[D-DBP(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 78.24±5.35 比 81.56±6.23, N-SBP(mmHg): 117.35±5.42 比 122.63±7.23, 24 h-DBP(mmHg): 74.15±5.26 比 80.51±6.52, 均 $P<0.05$];两组治疗后肾素、ALD、Ang II水平也均较治疗前降低,且以观察组治疗后的降低程度较对照组更显著[肾素(ng/L): 5.46±0.41 比 7.82±0.36, ALD(ng/L): 128.48±31.42 比 168.48±28.32, Ang II(ng/L): 52.35±14.27 比 75.38±15.65, 均 $P<0.05$];两组治疗前后丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、尿素(Urea)和肌酐(Cr)水平均无明显变化,说明药物安全性好。结论 清眩降压汤能安全有效地降低PH患者血压水平,其作用机制可能与影响RAAS有关。

【关键词】 高血压,原发性; 清眩降压汤; 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统

Effect of Qingxuan Jiangya decoction on renin-angiotensin-aldosterone system of primary hypertension patients Xu Li, Wang Wei, Li Xihui, Sun Jianbin

Department of Laboratory, Guanggu District, the Third Hospital of Wuhan City, 430000 Wuhan, Hubei, China (Xu L, Wang W); Department of Nuclear Medicine, Hubei Provincial Tumor Hospital, Wuhan 430000, Hubei, China (Li XH); Department of Laboratory, the Third Hospital of Wuhan City, Wuhan 430000, Hubei, China (Sun JB)

Corresponding author: Sun Jianbin, Email: 947725258@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical therapeutic effect of Qingxuan Jiangya decoction on patients with primary hypertension (PH) and its influence on their rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). **Methods** A prospective study was conducted, including 178 patients with definite diagnosis of PH (I - II grade) who came from Guanggu district to the third Hospital of Wuhan City from April 2016 to March 2017, and they were divided into a control group and an observation group according to the method of taking medicine, each group 89 cases. The control group received 5 mg amlodipine besylate, orally once a day; the observation group on the basis of treatment in the control group, the Qingxuan Jiangya decoction (gastrodia rhizome 20 g, uncaria 20 g, ligusticum rhizome 15 g, salviae miltiorrhizae 10 g, puerarin 20 g, radix ophiopogonis 20 g, fructus lycii 25 g, chrysanthemum 10 g, root poria 15 g, poria cocos 10 g, radix glycyrrhizae 5 g) was added, a dose (400 mL) divided into two parts, one part taken twice daily, in the morning and in the evening after meals; the two groups took the treatment continuously for 4 weeks. The blood pressure dynamic changes and plasma levels of renin, angiotensin II (Ang II), aldosterone (ALD) and clinical efficacy were observed, and the safety of the drugs was evaluated by measuring the changes of liver and kidney functions. **Results** After treatment in the two groups, the daytime systolic pressure (D-SBP) and diastolic pressure (D-DBP) and nighttime SBP (N-SBP) and DBP (N-DBP), the mean of 24 hours-SBP and 24 hours-DBP were all lower than those before treatment, and the D-DBP, N-SBP and 24 hours-DBP of the observation group were significantly lower than those of control group [D-DBP (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 78.24±5.35 vs. 81.56±6.23, N-SBP (mmHg): 117.35±5.42 vs. 122.63±7.23, 24 hours-DBP (mmHg): 74.15±5.26 vs. 80.51±6.52, all $P < 0.05$]; after treatment, the levels of renin, Ang II and ALD in two groups were also declined, and the degrees of decrease in the observation group were more significant than those in the control group [renin (ng/L): 5.46±0.41 vs. 7.82±0.36, ALD (ng/L): 128.48±31.42 vs. 168.48±28.32, Ang II (ng/L): 52.35±14.27 vs. 75.38±15.65, all $P < 0.05$]; there were no significant changes in the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), urea and creatinine (Cr) before and after treatment in the two groups, showing that the treatment was safe. **Conclusion** Qingxuan Jiangya decoction can effectively and safely reduce the blood pressure in PH patients, and its mechanism is possibly related to its influence on RAAS.

【Key words】 Primary hypertension; Qingxuan Jiangya decoction; Renin-angiotensin-aldosterone system

原发性高血压(PH)是以体循环动脉收缩期和(或)舒张期血压持续升高为主的一种全身性疾病,是心脑血管疾病最为重要的危险因素之一^[1-2]。近10年来,我国成年人高血压患病率迅速增加,患病人数高达3.3亿。高血压对人体的危害巨大,长期处于高血压状态可以造成心、脑、肾和血管等全身多个靶器官不同程度的损害^[3-4]。持续跟踪调查11个省市30378例心脑血管疾病患者10年发病和死亡情况,结果显示,在急性心脑血管疾病、缺血性或出血性卒中事件中,高血压都是第一位危险因素^[5]。而肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)对高血压的发生发展过程有重要影响,RAAS是调节神经-体液机制的重要环节。因此,如何正确有效防治高血压,提高人们的生活质量值得探索。本研究观察清眩降压汤对PH患者临床疗效及RAAS的影响,为临床防治PH提供理论指导。

1 资料与方法

1.1 病例选择:选择2016年4月至2017年3月在本院确诊为I~II级的PH患者178例。

1.1.1 高血压诊断标准:根据《中国高血压防治指南2010》^[6]的诊断标准,在未服用治疗高血压药物的情况下,测量3次非同日收缩压(SBP)≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP)≥90 mmHg;既往有高血压病史,并正在服用降压药物,测量血压虽低于140/90 mmHg,亦可诊断为高血压。动态血压诊断标准:根据24 h平均血压反映不同时间段血压的总体情况,24 h平均血压≥130/80 mmHg,白天平均血压≥135/85 mmHg,夜间平均血压≥120/70 mmHg。

1.1.2 高血压分级标准^[6]:I级轻度高血压为SBP 140~159 mmHg和(或)DBP 90~99 mmHg;II级中度高血压为SBP 160~179 mmHg和(或)DBP 100~109 mmHg;III级重度高血压为SBP≥180 mmHg和(或)DBP≥110 mmHg。DBP和SBP处于不同级别时,以较高分级为准。

1.1.3 纳入标准:①诊断符合高血压I~II级分级标准;②年龄40~70岁,性别不限;③服用降压药患者经过2周洗脱期符合上述诊断和分级标准;④签署知情同意书。

1.1.4 排除标准:①高血压分级为III级或正常高值者;②洗脱期结束未达到标准者;③严重肝硬化、心肾功能不全者;④妊娠及哺乳期、年龄不符者;⑤未签署知情同意书者。

1.1.5 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经

本院医学伦理委员会批准,诊断和治疗方法均取得患者或家属知情同意。

1.2 研究分组:按患者服药方法的不同分为观察组和对照组,每组89例。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组:在合理控制饮食、适当运动、生活规律等基础上,给予苯磺酸氨氯地平(络活喜,辉瑞制药有限公司,国药准字H10950224)5 mg、每日1次口服,共4周,服药期间如血压控制不理想(≥140/90 mmHg)可增至10 mg。

1.3.2 观察组:在对照组基础上给予清眩降压汤(天麻20 g、钩藤20 g、川芎15 g、丹参10 g、葛根20 g、麦冬20 g、枸杞子25 g、菊花10 g、伏神15 g、茯苓10 g、甘草5 g),每日1剂(水煎取汁400 mL),早晚饭后分服,共4周。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 动态血压监测:采用无创性袖带式全自动血压仪测定两组患者白天SBP(D-SBP)和DBP(D-DBP)、夜间SBP(N-SBP)和DBP(N-DBP)、24 h平均SBP(24 h-SBP)和平均DBP(24 h-DBP),白天血压测定时间为06:00~20:00,时间间隔为15 min,夜间测定时间为20:00~06:00,时间间隔为30 min。

1.4.2 血浆肾素、醛固酮(ALD)、血管紧张素II(Ang II)水平测定:采用化学发光法(安图LUMO化学发光免疫分析仪,购置于郑州安图生物工程有限公司)测定两组患者治疗前后肾素、ALD、Ang II含量。

1.4.3 安全性检测:治疗前后测定两组肝功能指标丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和肾功能指标尿素(Urea)、肌酐(Cr)评估用药安全性。

1.5 统计学方法:使用SPSS 20.0统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,计数资料以例表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较(表1):两组性别、年龄、病程等比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组一般资料均衡,有可比性。

表1 两组一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程(年, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
对照组	89	45	44	53.90 ± 9.54	8.34 ± 4.53
研究组	89	36	53	52.74 ± 10.35	8.10 ± 3.74

表 2 两组治疗前后动态血压变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	D-SBP(mmHg)	D-DBP(mmHg)	N-SBP(mmHg)	N-DBP(mmHg)	24 h-SBP(mmHg)	24 h-DBP(mmHg)
对照组	治疗前	89	145.36±9.78	86.72±8.75	131.28±9.57	80.31±7.38	141.21±9.53	85.42±8.48
	治疗后	89	127.53±7.53	81.56±6.23	122.63±7.23	73.52±5.75	123.53±8.47	80.51±6.52
观察组	治疗前	89	144.46±9.21	87.36±8.37	130.35±9.46	79.27±7.35	139.37±9.24	86.16±8.15
	治疗后	89	125.36±7.12 ^a	78.24±5.35 ^{ab}	117.35±5.42 ^{ab}	72.26±4.36 ^a	120.23±7.67 ^a	74.15±5.26 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后动态血压变化比较(表 2):两组治疗前各时间段动态血压比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后均较治疗前降低,且观察组治疗后 D-DBP、N-SBP、24 h-DBP 均明显低于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后肾素、ALD、Ang II 变化比较(表 3):两组治疗前肾素、ALD、Ang II 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后均较治疗前降低,且以观察组治疗后的降低程度较对照组更显著(均 $P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后肾素、ALD、Ang II 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	肾素(ng/L)	ALD(ng/L)	Ang II(ng/L)
对照组	治疗前	89	8.16±2.52	234.65±33.26	102.36±18.12
	治疗后	89	7.82±0.36	168.48±28.32	75.38±15.65
观察组	治疗前	89	8.35±0.48	218.37±37.74	107.63±21.52
	治疗后	89	5.46±0.41 ^{ab}	128.48±31.42 ^{ab}	52.35±14.27 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.4 两组用药安全性比较(表 4):两组治疗前后肝、肾功能指标比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 4 两组用药安全性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	ALT(U/L)	AST(U/L)	Urea(mmol/L)	Cr(μ mol/L)
对照组	治疗前	89	22.21±8.21	25.34±7.36	5.78±1.05	82.74±16.28
	治疗后	89	20.37±7.26	27.46±8.32	5.42±0.86	85.74±17.32
观察组	治疗前	89	23.52±8.37	24.58±7.74	5.78±1.05	83.82±15.57
	治疗后	89	18.23±5.65	25.21±8.53	5.21±0.73	82.56±15.47

3 讨论

高血压是心脑血管疾病尤其是脑卒中发生的重要因素,而我国又是心脑血管疾病的高发地区。在某种程度上,心脑血管疾病的高发率与我国高血压患者治疗率、控制率偏低有密切关系。高血压的发病受到多种因素影响,其中 RAAS 在高血压发生发展过程中起重要作用,与疾病的预后也有密切关系^[7]。RAAS 是调节机体血容量、血压和钠钾平衡的重要环节,其过度激活是导致高血压发病的重要因素^[8]。肾素是入球小动脉球旁细胞分泌的一种蛋

白水解酶,它能激活来由肝脏合成的血管紧张素原转化成血管紧张素 I (Ang I),后者在血管紧张素转换酶作用下转化成促进血压升高的 Ang II^[9-10]。Ang II 能从多方面调节血压变化,可有效刺激血管收缩,促进肾上腺素释放,增加 ALD 分泌,进而使血压升高^[11]。过多的 ALD 可诱导水钠重吸收,进一步激活 RAAS,加快血压升高^[12]。因此,在高血压防治过程中,鉴于激活 RAAS 在诱导血压升高的过程中的重要性,临床上可将 RAAS 作为评估高血压的指标,并为临床用药提供参考。

高血压属中医学眩晕的范畴。早在《素问·至真要大论》就记载:“诸风掉眩,皆属于肝。”《丹溪心法·头眩》中提出了无痰不作眩的理论,认为痰夹气虚并火,上扰清窍,治疗以祛痰为主,兼补气降火。《景岳全书·眩晕》指出“眩晕一证,虚者居其八九,而兼火兼痰者,不过十中一二耳”,强调无虚不作眩之说。这些理论为临床上治疗高血压提供了宝贵意见^[13]。高血压多由肝风内动,上扰清窍所致,治疗时应以清肝安眩、滋阴补肾为主,故在方中选择天麻、钩藤、川芎、丹参、葛根、麦冬、枸杞子、菊花、伏神、茯苓、甘草合而成清眩降压汤。方中天麻为治疗眩晕之要药,入肝经,具有平肝养血、祛风止痛之功效;钩藤平肝熄风,镇静解眩,常与天麻合用治疗高血压效果显著;菊花清肝明目,助天麻钩藤平肝祛风;丹参活血调经,祛瘀而不伤正;川芎上行头目,中开郁结,助诸药上达头目;取葛根升举阳气,以行药势;麦冬、伏神一阴一阳,补心气滋心阴,镇静安神,宁心除烦;枸杞子滋补肝肾、益精明目,以填年迈之体衰;茯苓健脾利湿,甘草性甘味平,健脾和中,两药合用可滋养脾土生化之源,诸药合用相辅相成,共奏清眩降压之功效^[14-15]。

本研究观察清眩降压汤对轻中度 PH 患者血压及 RAAS 的影响。结果表明,清眩降压汤能明显降低患者血压,尤以降低 D-DBP、N-SBP 和 24 h-DBP 更明显。同时在 RAAS 方面,清眩降压汤能改善轻中度 PH 患者血浆肾素、ALD、Ang II 水平,有效防治 PH 引起的急慢性心脑血管疾病发生,达

到“治未病”的目的。在用药安全性方面,观察组和对照组用药前后血清肝、肾功能指标比较差异均无统计学意义,说明药物有较好的安全性。

中药组方中有效成分是从多靶点、多层面、多方向整体调控机体,作用到病患之处来达到防病治病的目的。我们推测清眩降压汤可能是通过有效中药成分调控 RAAS 的平衡,进而发挥降压作用的。

综上所述,本研究表明,清眩降压汤对 PH 患者有一定的疗效,且用药安全,具有一定临床实用价值,下一步可针对清眩降压汤与 PH 之间的作用机制开展研究。

参考文献

- [1] 郝万鹏,朱娜.血清硫化氢与 H 型高血压相关性研究[J].实用检验医师杂志,2016,8(2):71-73,74. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.003.
Hao WP, Zhu N. The correlation between serum hydrogen sulfide and type H hypertension [J]. Chin J Clin Pathol, 2016, 8 (2): 71-73, 74. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.003.
- [2] 罗红敏.强化加压与标准降压对 75 岁以上老年患者心血管预后的影响:一项随机对照临床试验[J].中华危重病急救医学,2016,28(11):1008.
Luo HM. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (11): 1008.
- [3] 中华医学会器官移植分会,中国医师协会器官移植医师分会.中国器官移植受者的高血压诊疗指南(2015 版)[J/CD].实用器官移植电子杂志,2016,4(5):258-265. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.05.001.
Chinese Organ Transplantation Society of Chinese Medical Association, Chinese Organ Transplantation Doctor Society of Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for the treatment of hypertension in Chinese organ transplant recipients (2015 edition) [J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electron Version), 2016, 4 (5): 258-265. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.05.001.
- [4] 郭兆安.从高血压性肾损害发病机制探讨中医药防治的思路与对策[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(1):1-2. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.001.
Guo ZA. In the pathogenesis of hypertensive renal damage discusses the thinking and countermeasures of prevention and control of traditional Chinese medicine [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (1): 1-2. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.001.
- [5] 范芳芳,霍勇.高血压疾病防治的中国特点[J].中国实用内科杂志,2015,35(4):276-278,281.
Fan FF, Huo Y. Chinese characteristics of high blood pressure disease prevention and control [J]. Chin J Pract Intern Med, 2015, 35 (4): 276-278, 281.
- [6] 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):579-616. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.07.002.
Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. Chin J Cardiol, 2011, 39 (7): 579-616. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.07.002.
- [7] Xu C, Fang H, Zhou L, et al. High potassium promotes mutual interaction between (pro)renin receptor and the local renin-angiotensin-aldosterone system in rat inner medullary collecting duct cells [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2016, 311 (4): C686-686C695. DOI: 10.1152/ajpcell.00128.2016.
- [8] Changai S, Meng WY, Ali SA. Effects of RAAS blockers on atrial fibrillation prophylaxis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2016, 21 (4): 388-404. DOI: 10.1177/1074248415619490.
- [9] Yang T, Zhang HL, Liang Q, et al. Small-conductance Ca^{2+} -activated potassium channels negatively regulate aldosterone secretion in human adrenocortical cells [J]. Hypertension, 2016, 68 (3): 785-795. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07094.
- [10] Bersi MR, Bellini C, Wu J, et al. Excessive adventitial remodeling leads to early aortic maladaptation in angiotensin-induced hypertension [J]. Hypertension, 2016, 67 (5): 890-896. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06262.
- [11] Feng W, Cai Q, Yuan W, et al. Low response of renin-angiotensin system to sodium intake intervention in Chinese hypertensive patients [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (6): e2602. DOI: 10.1097/MD.0000000000002602.
- [12] Petrilli WL, Hoyt SB, London C, et al. Discovery of spirocyclic aldosterone synthase inhibitors as potential treatments for resistant hypertension [J]. ACS Med Chem Lett, 2017, 8 (1): 128-132. DOI: 10.1021/acsmchemlett.6b00455.
- [13] 刘杰,林闽,吕德可.从《黄帝内经》寻找治疗高血压病的方法[J].中华危重病急救医学,2016,28(5):385-386. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.001.
Liu J, Lin M, Lyu DK. Methods from Huangdi Neijing for treatment of hypertension [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (5): 385-386. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.001.
- [14] 郑文龙,陈启兰,陈辉珍,等.基于 QUEST 算法的高血压辨病对症治疗中药的重要性分析[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(4):351-356. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.004.
Zheng WL, Chen QL, Chen HZ, et al. An analysis on importance of drugs in traditional Chinese medicine for treatment of complications and symptoms of hypertension by QUEST algorithms [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (4): 351-356. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.004.
- [15] 郑文龙,祝光礼.祝光礼教授治疗高血压的辨证论治思路[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(5):535-536. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.021.
Zheng WL, Zhu GL. Clinical experience of Professor Zhu Guangli in the syndrome differentiation and treatment of high blood pressure [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (5): 535-536. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.021.

(收稿日期:2017-06-12)