引用:董月桂,易健,刘柏炎.六味地黄丸联合奥美沙坦酯片治疗高血压病早期肾损伤 34 例[J].湖南中医杂志,2021,37(8):45-47.

六味地黄丸联合奥美沙坦酯片 治疗高血压病早期肾损伤 34 例

董月桂¹,易健²,刘柏炎²

(1. 中共湖南省委机关医院,湖南 长沙,410005;

2. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208)

[摘要] 目的:研究六味地黄丸联合奥美沙坦酯片治疗肝肾阴虚型高血压病早期肾损伤的临床疗效及其对血清转化生长因子(TGF- β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。方法:将 68 例肝肾阴虚型高血压病早期肾损伤患者随机分为治疗组和对照组,每组各 34 例。对照组予以奥美沙坦酯片治疗,治疗组在对照组基础上加服六味地黄丸治疗。2 组均给予常规健康宣教,以 1 个月为 1 个疗程,均治疗 2 个疗程。比较 2 组降压疗效及治疗前后中医证候积分、肾功能指标[24h 尿蛋白定量(24h-UTP)、24 h 尿微量白蛋白(24h-ALB)、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、内生肌酐清除率(Ccr)水平]、TNF- α 、TGF- β 的水平。结果:降压疗效总有效率治疗组为 91.18%(31/34),对照组为 85.29%(29/34),2 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组中医证候积分治疗后均较治疗前降低,且治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组治疗后 24h-UTP、24h-ALB、Scr、BUN 水平均较治疗前下降,Ccr 水平均较治疗前上升,且治疗组改善均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:六味地黄丸联合奥美沙坦酯片治疗肝肾阴虚型高血压病早期肾损伤具有较好的临床疗效,可改善患者肾功能,降低血清 TGF- β 、TNF- α 水平,值得临床推广。

[关键词] 高血压病;早期肾损伤;六味地黄丸;奥美沙坦片;TGF- β ;TNF- α

[中图分类号]R259.441 **[文献标识码]**A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.08.015

原发性高血压病是临床常见的血管性疾病,长期持续的血压升高可导致心血管疾病和慢性肾脏疾病,威胁人类健康^[1]。高血压肾病的自然病史包括肾微循环损伤、进行性蛋白尿、肾小球滤过率(GFR)下降,导致肾血管硬化、肾小管间质炎症和纤维化,最终进展为终末期肾病^[2]。逆转或者延缓高血压早期肾损伤对高血压肾病的发展至关重要,尽管 ACE 抑制剂(ACEI)或血管紧张素 1 型受体阻滞剂(ARB)能改善血管活性,但并不能完全逆转或者阻止早期肾损伤的发生和发展^[3]。中医从整体出发,辨证论治,具有多靶点、多位点及整体调节等优势,为高血压病早期肾损伤的防治提供了新思路。六味地黄丸是滋阴补肾的中医经典名方,本研究拟探讨六味地黄丸联合奥美沙坦酯片治疗肝肾阴虚型高血压病早期肾损伤的疗效及其对血清炎症因子的影响,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 将 2018 年 6 月至 2020 年 8 月在中共湖南省委机关医院门诊就诊的高血压病早期

肾损伤患者 68 例随机分为治疗组和对照组,每组各 34 例。治疗组中,男 20 例,女 14 例;年龄 40~70 岁,平均(61.45 $\pm$ 9.51)岁。对照组中,男 18 例,女 16 例;年龄 42~70 岁,平均(61.26 $\pm$ 8.13)岁。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国高血压防治指南 2018 年修订版》^[4]及《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》^[5]中的相关标准拟定。在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量诊室血压,收缩压(SBP) $\geq$ 140 mmHg(1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP) $\geq$ 90 mmHg。既往有高血压病史,目前正在使用降压药物,血压 $<$ 140 mmHg/90 mmHg 者亦诊断为高血压病。且同时内生肌酐清除率(Ccr)为 50~70 ml/min。

1.2.2 中医辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[6]拟定肝肾阴虚证辨证标准。主症:头晕耳鸣,腰膝酸软;次症:咽干口渴、手足心热,

遗精早泄;舌脉:舌淡红、少苔或花剥,脉细数无力。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断及中医辨证标准;2)无认知和交流障碍;3)依从性好,患者及家属对本研究方案知情同意。

1.4 排除标准 1)继发性高血压病;2)患有原发性肾脏疾病;3)伴其他急性并发症;4)合并心、脑、肝脏以及凝血系统功能障碍;5)处于妊娠期或哺乳期。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予奥美沙坦酯片治疗。奥美沙坦酯片[第一三共制药(上海)有限公司,批准文号:国药准字H20060371,规格:20 mg/片]口服,1片/次,1次/d。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用六味地黄丸治疗。六味地黄丸(九芝堂股份有限公司,批准文号:国药准字Z20023069,规格:每8丸相当于原药材3g)口服,8丸/次,3次/d。

2组均给予常规健康宣教,即接受高血压病健康教育,适度运动,低盐、低脂饮食,在治疗期间禁酒。并以1个月为1个疗程,共治疗2个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)血压。分别于治疗前后测量2组SBP和DBP。2)中医证候积分。根据《中药新药临床研究指导原则》^[6],对中医证候按照无、轻、中、重度分别计为0、2、4、6分。3)肾功能。检测2组治疗前后24h尿蛋白定量(24h-UTP)、24h尿微量白蛋白(24h-ALB)、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、Ccr水平。4)血清炎症因子。采用酶联免疫吸附法测定2组治疗前后肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、转化生长因子(TGF-β)水平。

表3 2组治疗前后肾功能指标比较(̄x±s)

组别	例数	时间节点	24h-UTP(g/24h)	24h-ALB(mg/24h)	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	Ccr(%)
治疗组	34	治疗前	1.54±0.33	159.75±11.68	129.75±11.68	13.30±2.36	56.85±10.93
		治疗后	0.76±0.11 ^{ab}	91.35±8.74 ^{ab}	91.35±8.74 ^{ab}	10.51±1.28 ^{ab}	71.54±6.41 ^{ab}
对照组	34	治疗前	1.52±0.31	159.85±11.75	129.85±11.75	13.25±2.42	54.78±10.65
		治疗后	0.95±0.17 ^a	120.78±9.54 ^a	100.78±9.54 ^a	10.46±1.85 ^a	63.96±6.28 ^a

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05;与对照组治疗后比较,^bP<0.05。

3.4.4 2组治疗前后血清炎症因子水平比较 治疗后,2组TNF-α、TGF-β均较治疗前降低(P<0.05),且治疗组低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。(见表4)

3.2 疗效标准 降压疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定。显效:SBP降低30 mmHg或DBP降低20 mmHg以上,血压达到正常值;有效:SBP或DBP降低10~20 mmHg,但是血压未达到正常值;无效:SBP或DBP降低<10 mmHg。

3.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差(̄x±s)表示,2组组间比较,采用t检验;计数资料以率(%)表示,采用χ²检验;P<0.05为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组降压疗效比较 总有效率治疗组为91.18%,对照组为85.29%,2组比较,差异无统计学意义(P>0.05)。(见表1)

表1 2组降压疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	34	12(35.30)	19(55.88)	3(8.82)	31(91.18) ^a
对照组	34	10(29.41)	19(55.88)	5(14.71)	29(85.29)

注:与对照组比较,^aP>0.05。

3.4.2 2组治疗前后中医证候积分比较 治疗后,2组中医证候积分均较治疗前下降,其中治疗组下降更明显,差异有统计学意义(P<0.05)。(见表2)

表2 2组治疗前后中医证候积分比较(̄x±s,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	34	17.30±2.36	8.54±1.28 ^{ab}
对照组	34	17.25±2.42	12.46±1.85 ^a

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05;与对照组治疗后比较,^bP<0.05。

3.4.3 2组治疗前后肾功能指标比较 治疗后,2组24h-UTP、24h-ALB、Scr、BUN水平均较治疗前降低、Ccr水平较治疗前升高,且治疗组改善较对照组更为明显,差异均有统计学意义(P<0.05)。(见表3)

4 讨论

高血压病由于病因复杂,起病隐匿,症状不典型,导致患者的知晓率、治疗率和控制率均不佳^[1]。据统计,1980—2010年,美国28.4%的终末期慢性

表4 2组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	TNF- α (ng/L)	TGF- β (μ g/L)
治疗组	34	治疗前	116.85 $\pm$ 10.15	245.85 $\pm$ 19.95
		治疗后	54.51 $\pm$ 11.32 ^{ab}	164.54 $\pm$ 11.41 ^{ab}
对照组	34	治疗前	108.78 $\pm$ 14.34	234.78 $\pm$ 20.65
		治疗后	76.34 $\pm$ 13.22 ^a	174.96 $\pm$ 16.28 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

肾脏病是由高血压病引起的^[7]。ACEI或ARB对肾素-血管紧张素系统的抑制可延缓但不能完全阻止高血压肾损伤的进展。除了降低血压水平的间接影响外,还没有其他既定的干预措施来预防和/或改善高血压早期肾损伤^[8]。因此,对于高血压肾病的防治,一方面应积极控制好血压,另一方面更应该阻止血压升高导致微血管变性引起的肾小球损伤。

研究发现,高血压病患者的疾病发生发展中可伴有全身性低水平炎症反应,促进炎症因子释放^[9]。TNF- α 是一种非特异性的促炎因子,能激活中性粒细胞,增加血管内皮细胞通透性,损伤包括血管内皮细胞在内的多种细胞,激发炎症级联反应,血清炎症因子可一定程度反映肾损伤程度^[10]。TGF- β 是一类调节胚胎发育和细胞生长、分化的细胞因子,也参与了机体的免疫反应。TGF- β 可刺激肾成纤维细胞异常增殖,细胞外基质过度沉积,进而致使肾小球发生肥大和硬化,肾间质纤维化。有研究证实了TGF- β 1与高血压病患者的肾损伤具有紧密联系^[11]。可见,降低细胞因子TNF- α 、TGF- β 表达水平,减轻炎症损伤有助于延缓高血压肾损伤的进程。

奥美沙坦是一种ARB,一方面可竞争性抑制血管紧张素II与血管紧张素II1型受体(AT1)结合,扩张全身血管达到降低血压,且降压更均匀持续;另一方面能够有效清除血中炎症因子,减轻炎症对血管的损伤,对进一步降低心血管风险和肾损害增加的患者尤为重要^[12-13]。有研究证实奥美沙坦能升高肾小球滤过率、Ccr,降低BUV、Scr^[14]。本研究结果亦显示,奥美沙坦酯片对高血压病早期肾损伤患者有良好的降压效果,能提高Ccr,降低24h-UTP、24h-ALB、Scr、BUN水平,同时患者血清炎症因子TNF- α 、TGF- β 均下降。

六味地黄丸源自《小儿药证直诀》,具有滋阴清热的功效。Meta分析表明,六味地黄丸联合西药治疗高血压病较单纯西药治疗能够更好地降低SBP

与DBP^[15]。实验研究证实,六味地黄丸(汤)能够改善多种实验动物模型的肾脏功能、减轻病理损伤,延缓肾衰竭的进程^[16]。本研究结果显示,六味地黄丸联合奥美沙坦酯片可降低患者血压,改善患者肾功能,调控血清炎症因子表达水平,改善中医临床证候,优于单用奥美沙坦酯片治疗,提示中西医结合治疗高血压早期肾损伤具有更大的优势。

参考文献

- [1] STOMPOR T, PERKOWSKA-PTASINSKA A. Hypertensive kidney disease: a true epidemic or rare disease? [J]. Pol Arch Intern Med, 2020, 130(2): 130-139.
- [2] RISER BL, CORTES P, ZHAO X, et al. Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat [J]. J Clin Invest, 1992(90): 1932-1943.
- [3] MENNUNI S, RUBATU S, PIERELLI G, et al. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage [J]. J Hum Hypertens, 2014, 28(2): 74-79.
- [4] 《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.
- [5] 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.
- [6] 郑筱萸. 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: 74-76.
- [7] MILLS KT, BUNDY JD, KELLY TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries [J]. Circulation, 2016, 134(6): 441-450.
- [8] ROMAGNANI P, REMUZZI G, GLASSOCK R, et al. Chronic kidney disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 23(3): 17088.
- [9] 周兆鹏, 许建, 戴小华. 原发性高血压与炎症因子相关性及中医药干预研究 [J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(3): 307-310.
- [10] 陈明荣, 李春梅. 血清炎症因子与老年高血压肾损伤的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(21): 6088-6089.
- [11] 夏勇, 王震, 刘杨, 等. 高血压患者外周血 IGF-1、TGF- β 1 水平与心血管重构和肾损伤的关系 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(6): 668.
- [12] OMBONI S, VOLPE M. Management of arterial hypertension with angiotensin receptor blockers: Current evidence and the role of olmesartan [J]. Cardiovasc Ther, 2018, 36(6): e12471.
- [13] KARIO K, SAITO I, KUSHIRO T, et al. Effect of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan on morning home blood pressure in hypertension: HONEST study at 16 weeks [J]. J Hum Hypertens, 2013, 27(12): 721-728.
- [14] 岳玲, 丁薇, 倪秀石. 奥美沙坦与替米沙坦治疗老年、中度原发性高血压患者8周的疗效比较 [J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(1): 33-36.
- [15] 颜晓睿, 隋国媛, 贾连群. 六味地黄丸联合西药治疗高血压病效果的Meta分析 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(1): 127-131.
- [16] 李志杰, 张悦. 六味地黄丸(汤)治疗肾脏病的研究进展 [J]. 中成药, 2017, 39(5): 1024-1028.

(收稿日期: 2021-03-10)