

# 潜阳育阴颗粒治疗阴虚阳亢型高血压早期肾损害患者的临床研究

刘健<sup>1</sup>, 李碧霞<sup>2</sup>, 杜金玲<sup>3</sup>, 蒋卫民<sup>1</sup>

(1.南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029;2.南京中医药大学第一临床医学院,江苏 南京 210023;3.松原市中心医院心内科,吉林 松原 138001)

**摘要:**目的 观察潜阳育阴颗粒对阴虚阳亢型高血压早期肾损害患者的临床疗效。方法 将 60 例阴虚阳亢型老年高血压早期肾损害病例,随机分为对照组(30 例)和观察组(30 例),对照组常规使用西药氨氯地平(或者联合缬沙坦)降压,观察组在对照组降压治疗维持达标的基础上服用中药潜阳育阴颗粒。24 周后比较 2 组患者治疗前后的临床疗效、单光子发射计算机化体层显像术(SPECT)检测肾小球滤过率(GFR)和胱抑素 C(Cyst-C)、尿  $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)以及尿 N-乙酰- $\beta$ -D 葡萄糖苷酶(NAG)等早期肾损害指标的变化情况。结果 治疗后观察组和对照组的有效率分别为 96% 和 50%,2 组比较有显著性差异, $P < 0.01$ ;2 组肾损害指标 Cyst-C、 $\beta_2$ -MG 水平均有显著改善( $P < 0.05$ ),观察组较对照组改善效果更为显著( $P < 0.05$ );观察组肾损害指标(GFR、NAG)有显著改善( $P < 0.05$ );观察组优于对照组( $P < 0.05$ )。结论 潜阳育阴颗粒在降压达标基础上能够有效减少高血压患者的早期肾脏损害,改善临床症状。

**关键词:**高血压早期肾损害;单光子发射计算机化体层显像术;潜阳育阴颗粒

中图分类号:R256.5 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2019)03-0262-04

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0262

引文格式:刘健,李碧霞,杜金玲,等.潜阳育阴颗粒治疗阴虚阳亢型高血压早期肾损害患者的临床研究[J].南京中医药大学学报,2019,35(3):262-265.

## Clinical Study of Qianyang Yuyin Granules Treating Early Renal Damage Patients with Yin Deficiency and Yang Hyperactivity Type Hypertension

LIU Jian<sup>1</sup>, LI Bi-xia<sup>2</sup>, DU Jin-ling<sup>3</sup>, JIANG Wei-min<sup>1</sup>

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China; 2. The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 3. Department of Cardiology, Songyuan Central Hospital, Songyuan, 138001, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To observe the clinical effect of Qianyang Yuyin granules treating early renal damage patients with yin deficiency and yang hyperactivity type hypertension. **METHODS** 60 elderly early renal damage patients with yin deficiency and yang hyperactivity type hypertension were randomly divided into two groups: the control group (30 cases) and the observation group (30 cases). In the control group, western medicine amlodipine (or combined with valsartan) was given to reduce blood pressure. The observation group wasn't given Qianyang Yuyin granules until the reduced hypertension adhered to the standard on the basis of those medications used in the control group. 24 weeks later, in addition to comparing the clinical efficacy of the two groups, the research also compared the changes of the early renal damage indexes: glomerular filtration rate (GFR) detected by single photon emission computed tomography (SPECT), cystatin C (Cyst-C), urinary  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$ -MG), urine N-acetyl- $\beta$ -D glycosidase (NAG) and so forth. **RESULTS** After treatment, the effective rates of the observation group and the control group were 96% and 50% successively, of which differences were significant ( $P < 0.01$ ). The levels of the early renal damage indexes, Cyst-C and  $\beta_2$ -MG, in the two groups were significantly improved ( $P < 0.05$ ), and the improvement effect in the observation group was more significant than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The renal damage indexes (GFR, NAG) in the observation group were significantly improved ( $P < 0.05$ ), and were superior to that in the control

收稿日期: 2019-01-08

基金项目: 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015143);江苏省六大人才高峰项目 D 类(2015-WSN-048);江苏省中医药局科技项目(YB2015012)

通信作者: 刘健,男,主任中医师,主要从事中医心血管病研究,E-mail:987636009@qq.com

group ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSION** Qianyang Yuyin granules can effectively reduce the early renal damage for hypertension patients on the basis of the reduced hypertension adhering to the standard and improve the clinical symptoms.

**KEY WORDS:** early renal damage due to hypertension; single photon emission computed tomography; Qianyang Yuyin granules

心血管病中高血压是发生率最高的疾病之一,由高血压肾损害引起的终末期肾脏疾病(ESRD)病人占9.9%,其已逐渐发展为居慢性肾炎和糖尿病肾病之后,引起ESRD的第三位致病原因<sup>[1]</sup>。高血压早期肾损害在病程中发展比较隐匿,不易发现,不利于早期控制,单光子发射计算机化体层显像术(SPECT)对肾小球滤过率(GFR)进行检测,不仅无创,且具有更高的检出率<sup>[2]</sup>,对于发现早期肾脏损害有重要意义。潜阳育阴颗粒为南京中医药大学附属医院院内制剂,前期相关实验研究证明该药物有辅助治疗高血压,减少高血压患者肾损害的作用<sup>[3-5]</sup>。本研究通过观察潜阳育阴颗粒对高血压合并早期肾损害的患者,在明确降压方案并将血压降至符合标准之后,观察其对阴虚阳亢型高血压病患者早期肾损害的临床疗效。现将结果报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

研究对象来自于2015年7月至2018年1月期间于南京中医药大学附属医院心内科住院高血压患者,从中选取60例符合纳入标准的高血压早期肾损(阴虚阳亢证)患者,按照随机数字表划分成观察组(30例)与对照组(30例),其中对照组男18例,女12例,年龄45~77岁,平均(64.3±6.32)岁,病程6~15 a,平均病程(9.5±3.24)a;观察组男16例,女14例,年龄44~76岁,平均(63.2±7.27)岁,病程5~14 a,平均(9.0±3.32)a。

在使用氨氯地平(或者联合缬沙坦)降压达标之后,观察组服用氨氯地平5 mg、10 mg、氨氯地平5 mg+缬沙坦80 mg,氨氯地平10 mg+缬沙坦80 mg的患者分别为10例、6例、8例、6例,对照组分别为11例、7例、7例、5例。2组患者基线资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 高血压诊断标准 依据2010年修订版《中国高血压防治指南》<sup>[6]</sup>,高血压的定义为:在未使用降压药物的情况下,非同日3次测量血压,收缩压 $\geq 140$  mmHg和(或)舒张压 $\geq 90$  mmHg,收缩压 $\geq 140$  mmHg和舒张压 $< 90$  mmHg为单纯收缩期高血压。患者既往有高血压史,目前正在使用降压药

物,血压虽然低于140/90 mmHg,也诊断为高血压。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>中辨证标准,中医诊断符合阴虚阳亢证,症见:眩晕、头痛、腰酸、膝软、五心烦热;次症:心悸、失眠、耳鸣、健忘。舌红少苔,脉弦细而数。

### 1.3 纳入标准

①符合高血压诊断标准;②中医辨证为阴虚阳亢型;③年龄在18~80岁之间;④使用氨氯地平(或者联合缬沙坦)将血压降至符合要求[收缩压(SBP) $\leq 140$  mmHg和舒张压(DBP) $\leq 90$  mmHg];⑤血清胱抑素C(Cyst-C)、尿N-乙酰- $\beta$ -D葡萄糖苷酶(NAG)、尿 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG),检测有1项异常者;⑥肾功能下降,eGFR受损即 $\leq 90$  mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>),⑤或⑥具备1项;⑦签署知情同意书。

### 1.4 排除标准

不符合本研究纳入标准;继发性高血压;明确的糖尿病;急性心脑血管疾病和糖尿病导致昏迷;甲状腺疾病;有精神病或严重精神症状患者;严重肝肾功能不全、谷丙转氨酶 $\geq 3$ 倍正常值、肌酸激酶显著升高者;确定使用二氢吡啶类CCB,肾素-血管紧张素II受体阻断剂禁忌症者;目前参加其它药物临床试验。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 在采用氨氯地平(辉瑞制药有限公司)每日5 mg,如有需要则增加到每日10 mg;或者同时服用缬沙坦(诺华制药有限公司)80 mg,降低血压直到符合正常标准。对照组病例不使用其他治疗肾损害药物。

2.1.2 观察组 在对照组降压治疗维持达标的基础上口服潜阳育阴颗粒(南京中医药大学附属医院制剂室,鬼针草、玄参、山萸肉、制首乌、泽泻以及牛膝等组成,含生药1.728 g/g)20 g,每日2次,共治疗24周,早晚饭后冲服。

### 2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候观察及疗效评价 参考2002版《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>,主症:①眩晕,无0分;头晕眼花,时轻时重2分;视物旋转,不能行4分;眩晕欲仆,不能站立6分。②头痛,无0分;轻微头痛,时作时止2分;头痛可忍,持续不解4分;头痛

难忍,上冲额顶 6 分。③腰酸,无 0 分,晨起腰酸,捶打可缓解 2 分,持续腰酸,劳作加重 4 分;腰酸如折,休息不止 6 分。④膝软,无 0 分;微觉膝软乏力 2 分;膝软不任重物 4 分;膝软不欲行走 6 分。⑤五心烦热,无 0 分;晚间手足心热 2 分;心烦手足心灼热 4 分;烦热不欲衣被 6 分。次症:①心悸,无 0 分;偶见轻微心悸 2 分;心悸阵作 4 分;心悸持续,休息不止 6 分。②失眠,无 0 分;睡眠稍有减少 2 分;时见失眠 4 分;不能入睡 6 分。③耳鸣,无 0 分;耳鸣轻微 2 分;耳鸣重听,时作时止 4 分;耳鸣不止,听力减退 6 分。④健忘,无 0 分;偶见忘事,尚可想起 2 分;忆时见忘事,不易想起 4 分;转瞬即见遗忘,不能回忆 6 分。

疗效评价标准参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>。显效:体征与病情都得以显著好转,评分降低 $\geq 70\%$ 。有效:症状、体征出现显著好转,评分降低 $\geq 30\%$ 。无效:症状、体征均没有显著改善,或者症状更加严重,评分降低 $< 30\%$ 。

2.2.2 血流动力学指标 入选患者治疗前后测量血压、心率情况,并做记录。

### 2.2.3 实验室指标

(1)Cyst-C 测定:入选患者于治疗前后晨空腹取静脉血 5 mL,取血清,采用胶乳免疫法检测,所用试剂盒购自迈克生物股份有限公司,严格按试剂盒说明书操作,由南京中医药大学附属医院检验科 BECKMAN COULTER AU5800 全自动生化仪进行统一检测。

(2)尿  $\beta_2$ -MG、NAG 测定:入选患者于治疗前后早晨 7 时取尿液 5 mL,以化学发光法进行检测尿  $\beta_2$ -MG 水平,试剂盒购自深圳市新产业生物医学工程股份有限公司。以 CNP-NAG 底物法检测,试剂盒购自长春汇力生物技术有限公司,NAG 水平由南京中医药大学附属医院检验科 BECKMAN COULTER AU5800 全自动生化仪统一检测。

(3)GFR 测定:入选患者于治疗前后取卧位,于肱静脉弹丸样注射显象剂,根据设定模式进行动态采集。99 cm Tc-DTPA 用量 185~370 MBq(5~10 mCi),注射体积 $< 1$  mL。SPECT 探头从背后对准双肾区,造影剂注射后,立即安设定程序采集。注射前后需要分别测量注射器中的放射性计数率,相减后,即为注入体内的总计数率(D)。求得各技术率值,代入公式计算 GFR<sup>[8]</sup>。设备选用飞利浦 SKY-LIGHT 双探头 SPECT,由南京中医药大学附属医院核医学科统一测定。

### 2.3 统计学方法

结果使用 SPSS22.0 统计软件分析。计数资料以率表示,用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 2 组患者治疗前后血流动力学参数比较

结果见表 1。2 组治疗前后没有显著性差异。

### 3.2 2 组患者治疗前后中医证候积分变化情况比较

结果见表 2。

表 1 2 组患者治疗前后血压、心率情况比较( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

组别	时间	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	心率/min
观察组	治疗前	125.30 $\pm$ 8.37	78.32 $\pm$ 5.24	73.60 $\pm$ 6.93
	治疗后	123.59 $\pm$ 5.27	80.12 $\pm$ 7.63	75.03 $\pm$ 7.63
对照组	治疗前	130.28 $\pm$ 9.46	76.59 $\pm$ 6.54	72.16 $\pm$ 7.16
	治疗后	132.33 $\pm$ 6.54	79.32 $\pm$ 5.67	73.67 $\pm$ 8.77

表 2 2 组患者治疗前后中医证候积分变化情况比较( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

组别	时间	眩晕	头痛	腰酸	膝软	五心烦热
观察组	治疗前	1.26 $\pm$ 1.11	1.20 $\pm$ 1.45	1.20 $\pm$ 1.35	1.33 $\pm$ 1.09	1.27 $\pm$ 1.44
	治疗后	0.26 $\pm$ 0.69* <sup>#</sup>	0.26 $\pm$ 0.69* <sup>#</sup>	0.47 $\pm$ 0.86*	0.67 $\pm$ 0.96** <sup>#</sup>	0.13 $\pm$ 0.57* <sup>#</sup>
对照组	治疗前	1.33 $\pm$ 0.95	1.20 $\pm$ 1.35	1.07 $\pm$ 1.46	1.53 $\pm$ 1.14	1.40 $\pm$ 1.07
	治疗后	0.80 $\pm$ 0.95*	0.70 $\pm$ 0.92*	0.73 $\pm$ 0.98*	1.80 $\pm$ 0.97	0.53 $\pm$ 0.89*
组别	时间	心悸	失眠	耳鸣	健忘	
观察组	治疗前	1.07 $\pm$ 0.78	1.03 $\pm$ 0.72	0.60 $\pm$ 0.49	0.40 $\pm$ 0.62	
	治疗后	0.23 $\pm$ 0.57* <sup>#</sup>	0.30 $\pm$ 0.47*	0.10 $\pm$ 0.31*	0.33 $\pm$ 0.54 <sup>#</sup>	
对照组	治疗前	1.23 $\pm$ 0.73	1.00 $\pm$ 0.59	0.60 $\pm$ 0.49	0.53 $\pm$ 0.51	
	治疗后	0.70 $\pm$ 0.70*	0.63 $\pm$ 0.67*	0.35 $\pm$ 0.48*	1.05 $\pm$ 0.51	

注:组内比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;组间比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

## 3.3 2组患者临床疗效比较

结果见表3。

## 3.4 2组患者治疗前后肾损害指标改善情况比较

结果见表4。

表3 2组患者临床疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	30	13	16	1	96.00**
对照组	30	1	14	15	50.00

注:2组比较, $\chi^2=16.70$ ,\*\* $P<0.01$ 。

表4 2组患者治疗前后肾损害指标改善情况比较( $\bar{x}\pm s$ , $n=30$ )

组别	时间	Cyst-C/(mg·L <sup>-1</sup> )	$\beta_2$ -MG/( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )	NAG/(U·L <sup>-1</sup> )	GFR/(mL·min <sup>-1</sup> )
观察组	治疗前	1.23±0.59	1.04±1.95	16.06±6.77	68.86±9.58
	治疗后	0.89±0.25*#	0.11±0.13***#	9.67±7.09*#	77.66±8.24*#
对照组	治疗前	1.21±0.52	1.29±1.57	15.17±6.54	72.40±9.49
	治疗后	1.05±0.28*	0.96±1.24*	14.06±9.47	70.12±7.92

注:组内比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;组间比较,# $P<0.05$ 。

## 4 讨论

高血压肾损害在中医经典文献中无相应病名记载或论述,现代研究多以高血压辨证分型作为参考,临床经验总结发现,在诸多证型之中,阴虚阳亢型高血压较于其它更易发生早期肾损伤<sup>[9-10]</sup>,潜阳育阴颗粒中君以鬼针草、制首乌清肝热、滋肝阴,得益肾降压之效;臣以山萸肉、玄参敛肝阴、平肝阳,奏潜阳益肾之功;佐以川牛膝、泽泻利浊水、通瘀滞,达益肾泄浊之效。组方小而精要,简而驭繁,对于高血压肾损害不仅起到治疗作用,更有预防作用。本研究结果显示在降压达标的基础上,采用中药潜阳育阴颗粒对高血压早期肾损害患者进行干预,较单纯西药降压药物治疗的各项指标均有显著改善,且对GFR改善更为明显,提示早期应用中药对于防治高血压早期肾损害有重要意义。

在临床上相当数量的高血压患者在被诊断为合并肾损伤时,已经出现明显肾损害或者肾功能衰退,目前以血清肌酐浓度(SCr)做为评价指标,当SCr明显高于正常时,常表示肾功能已发生严重损害<sup>[11]</sup>。因此早期诊断高血压肾损害标志物对于病人治疗预后起着非常关键的作用。SPECT技术受时间、环境、人体生理状态影响小,稳定性较强;使用方便,可操作性强,较估算公式更加准确。本研究在对收集得到的60例高血压早期肾损害的患者,其GFR、Cyst-C、 $\beta_2$ -MG、NAG的阳性率分别为100%、52%、53%、30%,提示SPECT对早期肾损害更为敏感。

目前对于高血压早期肾损害不够重视,未来对于高血压病的治疗除了单纯的降压之外,更加强调

早期中医药干预,本研究基于以SPECT技术检测GFR,能准确早期发现患者的肾功能损伤,做到“早期发现,早期干预”,以期达到对高血压早期肾损害的保护作用,有必要今后进一步扩大病例进行研究。

## 参考文献:

- [1] 蔡广研,寇佳,陈香美. 高血压肾损害诊治新认识[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(3): 173-175.
- [2] 马迎春,左力,张春丽,等. 肾动态显像法测定肾小球滤过率在肾功能不同分期中的适用性[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(5): 351-353.
- [3] 方祝元,丁康,沈竹阳,等. 潜阳育阴颗粒对自发性高血压大鼠肾脏氧化应激及炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(13): 86-91.
- [4] 陈艺,方祝元,严士海,等. 潜阳育阴颗粒含药血清对Ang II诱导人脐静脉内皮细胞凋亡及fas/fasL蛋白表达的影响[J]. 中成药, 2013, 35(7): 1381-1385.
- [5] 冯思斌. 基于Ang II/MAPK通路探讨潜阳育阴颗粒改善高血压肾损害的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2015.
- [6] 《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):1-3.
- [7] 中药新药临床研究指导原则(试行)[J]. 北京:中国医药出版社, 2002:73-76.
- [8] 杜明华,刘璐,王平. SPECT快速法测定肾小球滤过率的研究[J]. 铁道医学, 1994, 22(4):18-19.
- [9] 杨帆,戴小华,王建彬. 原发性高血压早期肾损害中医证候学观察[J]. 安徽中医学院学报, 2007, 26(2): 8-11.
- [10] 段光堂,王慧敏,裴朝华,等. 补肾化痰泄浊法为主治疗高血压性肾损害的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(5): 440-441.
- [11] 许顶立,任昊. 高血压病肾脏损害的诊断与防治[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(2):190-192.

(编辑:周建英)