

# 降压胶囊对老年单纯收缩期高血压的影响 及其疗效机制探讨

宋春生<sup>1</sup> 李 浩<sup>1</sup> 王 力<sup>2</sup> 徐立然<sup>3</sup> 刘 芳<sup>1</sup> 罗增刚<sup>1</sup>

**内容提要** 目的 观察降压胶囊对老年单纯收缩期高血压(EISH)的影响,并探讨其治疗高血压的疗效机制。方法 EISH 患者 62 例,按随机数字表分为降压胶囊治疗组(简称治疗组)35 例与天麻钩藤颗粒对照组(简称对照组)27 例。观察两组治疗前后的症状积分值及 4、8 周后的血压值,并随机抽取治疗组 25 例和对照组 15 例于治疗前后测定血清一氧化氮合酶(NOS)、丙二醛(MDA)含量及血浆神经 Y 肽(NPY)、血浆内皮素-1(ET-1)浓度。结果 降压疗效 治疗组 35 例,显效 15 例,有效 12 例,无效 8 例,总有效率 77.15%;对照组 27 例,显效 5 例,有效 8 例,无效 14 例,总有效率 48.15%。两组疗效比较差异有显著性( $u=2.09, P<0.05$ )。症状疗效 治疗组 35 例,显效 19 例,有效 14 例,无效 2 例,总有效率 94.29%;对照组 27 例,显效 9 例,有效 11 例,无效 7 例,总有效率 74.07%。两组比较,差异亦有显著性( $P<0.05$ )。两组治疗后 4 周及治疗后 8 周均能改善收缩期血压值,且 8 周后治疗组改善收缩期血压明显优于对照组( $t=8.34, P<0.01$ )。治疗后治疗组血清 NOS 活性升高,MDA 水平降低,作用优于对照组( $P<0.01, P<0.05$ )。治疗组血浆 NPY、ET-1 浓度降低,与对照组比较差异有显著性(均  $P<0.05$ )。结论 降压胶囊对 EISH 有较好的近期及远期疗效,并能使 EISH 患者 NOS 活性升高,血清 MDA 水平降低,血浆 NPY 及 ET-1 浓度降低,这可能是其疗效作用机制的一方面。

**关键词** 老年单纯收缩期高血压 一氧化氮合酶 丙二醛 血浆神经 Y 肽 血浆内皮素-1

**Study on Effect and Mechanism of Treatment of Aged Patients with Simple Systolic Hypertension by Jiangya Capsule** SONG Chun-sheng, LI Hao, WANG Li, et al Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)

**Objective:** To explore the effect and mechanism of Jiangya Capsule(JYC) in treating simple systolic hypertension in aged patients. **Methods:** Sixty-two patients with simple systolic hypertension were randomly divided into two groups, the 35 patients in the treated group treated with JYC and the 27 in the control group treated with Tianma Gouteng Granule(TGG). The symptomatic score estimated before and after treatment and blood pressure at the 4th and 8th week were observed. Serum levels of nitric oxide synthase(NOS), malonyldialdehyde(MDA), plasma level of neuropeptide Y(NPY) and endothelin-1(ET-1) were determined before and after treatment in 25 patients of the treated group and 15 patients of the control group. **Results:** In the treated group, treatment showed markedly effective in 15 patients, effective in 12 and ineffective in 8, the total effective rate was 77.15%, while in the control group, markedly effective in 5, effective in 8 and ineffective in 14 and the total effective rate was 48.15%. Comparison between the two groups showed significant difference( $u=2.09, P<0.05$ ). The blood pressure at the 4th and 8th week were lowered in both groups, but JYC showed a hypotensive effect superior to that of TGG( $t=8.34, P<0.01$ ). Moreover, JYC was effective in increasing NOS activity, lowering MDA, NPY and ET-1 levels, with the effect superior to that of TGG( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). **Conclusion:** JYC has good effect in both short-term and long-term, in treating simple systolic hypertension in aged patients, it also could raise the NOS activity, lower the serum MDA level and reduce the concentration of plasma NPY and ET-1 in patients, which may be one of the therapeutic mechanisms.

**Key words** Simple systolic hypertension in aged patients, nitric oxide synthase, malonyldialdehyde, plasma neuropeptide Y, plasma endothelin-1

老年单纯收缩期高血压(EISH)是老年人最常见的高血压病,为老年高血压发病的特点之一,其脑卒中和冠心病等心脑血管病并发症明显增多<sup>(1)</sup>。虽然对老年单纯收缩期高血压很早就有认识,但直到 20 世纪 80 年代中期,并没有足够的证据表明对 EISH 进行治疗有益。近些年来,中国老年收缩期高血压试验结果表明,在 EISH 患者中,经抗高血压治疗至少可减少 60% 病例的死亡,可以明显减少心、脑血管病事件发生率。本研究是在既往对高血压病研究的基础上,观察纯中药制剂降压胶囊治疗 EISH(1、2 级)的临床疗效并探讨其作用机理,现总结如下。

## 临 床 资 料

1 诊断与分级标准 按 1999 年 WHO 的高血压诊断与分级标准<sup>(2)</sup>,以收缩压 $\geq 140$ mmHg,舒张压 $< 90$ mmHg 为单纯收缩期高血压(ISH),并以不同收缩期水平分级:1 级为 140~159mmHg,2 级为 160~179mmHg,所选病例必须同时符合中医阴虚阳亢型(主要症状为:眩晕头痛,腰膝酸软,耳鸣健忘,五心烦热,心悸失眠,舌质红,苔薄白或少苔,脉弦细而数)的辨证标准<sup>(3)</sup>。

2 纳入与排除病例标准 符合上述 EISH 西医诊断,属 1、2 级高血压及中医辨证为阴虚阳亢证的老年患者,可纳入试验观察病例,年龄在 60 岁以下或 80 岁以上,妊娠或哺乳期妇女,对本药过敏者,合并有肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病及 3 级高血压患者为排除病例。

3 一般资料 选择符合诊断与入选标准的 EISH 患者共 62 例,全部病例均为 1999 年 12 月~2002 年 3 月西苑医院老年病门诊患者,按随机数字表分为降压胶囊治疗组(简称治疗组)35 例,天麻钩藤颗粒对照组(简称对照组)27 例。其中治疗组男 16 例,女 19 例,年龄 61~78 岁,平均 $(65.03 \pm 5.02)$ 岁,病程 1.5~18 年,平均为 $(9.36 \pm 7.23)$ 年;症状积分值为 $(1.27 \pm 0.93)$ 分。对照组男 11 例,女 16 例,年龄 60~79 岁,平均 $(62.65 \pm 8.32)$ 岁,病程 2.3~16.5 年,平均 $(12.11 \pm 10.06)$ 年;症状积分值为 $(1.06 \pm 0.82)$ 分。两组患者性别、年龄、病程及治疗前症状积分等情况皆具有可比性。

## 方 法

1 治疗方法 治疗组服用降压胶囊(由川牛膝、怀牛膝、天麻、川芎、地龙等组成,中国中医研究院西苑医院制剂室生产,每粒胶囊 0.5g,含生药 2g,批号

990516),每次 3 粒,每日 3 次;对照组服用天麻钩藤颗粒(由天麻、钩藤、石决明、杜仲、枸杞子等组成,成都金鼎药业有限公司生产,每袋 10g),每次 10g,每日 3 次。两组均服用 8 周为 1 个疗程,共观察 1 个疗程。

## 2 观察项目及检测方法

2.1 中医症状积分 治疗前后分别计算患者的症状积分值。症状积分方法如下:主动说出 4 分;问出,显著或持续出现者 3 分;时轻时重或间断出现者 2 分;症状轻或偶尔出现者 1 分;无症状者 0 分。舌苔舌质好转记 1 分,无变化或加重记 0 分。脉象好转记 1 分,无变化记 0 分。

2.2 血压 测量方法按照全国心血管病流行病学和人群防治工作座谈会制订的方法<sup>(4)</sup>,使用标准汞柱血压计测量收缩压与舒张压。以治疗前非同日 3 次血压的平均值作为观察血压,观察期间患者每周测血压 2 次,并于测定血压前静体 15min。

2.3 血清一氧化氮合酶(NOS)及丙二醛(MDA)测定 随机抽取治疗组 25 例,对照组 15 例于治疗前后行 NOS 及 MDA 测定。血清 NOS 活性测定采用 NOS 催化左旋精氨酸(L-Arg)生成 NO 与二价铁化合物形成红色有机化合物,在 532nm 测定吸光度;血清 MDA 浓度测定采用 MDA 与硫代巴比妥(TBA)结合形成红色产物,在 532nm 测定吸光度。两者测定均使用由南京建成生物制品研究所提供的试剂盒。

2.4 血浆神经 Y 肽(NPY)及内皮素-1(ET-1)浓度测定 随机抽取治疗组 25 例,对照组 15 例于治疗前后行清晨空腹安静状态下采集肘静脉血 5ml 置于含 10% 依地酸二钠 30 $\mu$ l 和抑肽酶 50 $\mu$ l 的聚乙烯试管中混匀,4℃ 3000r/min 离心 10min,分离血浆,将样品置于 -20℃ 冰箱内待用。血浆标本采用同位素放射免疫分析法测定 NPY、ET-1 浓度。放免药盒均由中国人民解放军总医院提供。

3 统计学处理 计量资料采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,等级资料应用 Ridit 分析,采用 SAS 软件包进行统计。

## 结 果

### 1 疗效判定标准

1.1 高血压疗效判定标准 参照美国第 5 次高血压合同委员会标准<sup>(5)</sup>及 1979 年全国心血管流行病学及人群防治座谈会制定的标准<sup>(4)</sup>制定。显效:治疗后收缩压下降至 $\leq 140$ mmHg 或较治疗前下降 $\geq 30$ mmHg;有效:治疗后收缩压降至 141~159mmHg 或较治疗前下降 $\geq 20 \sim 30$ mmHg;无效:未达到以上两

项标准。

1.2 症状疗效判定标准 参照卫生部颁布《中药新药治疗高血压病的临床研究指导原则》<sup>[3]</sup>的标准评定。显效 治疗后症状积分值较治疗前症状积分值下降  $>2/3$  ;有效 治疗后症状积分值较治疗前症状积分值下降  $1/3 \sim 2/3$  ;无效 治疗后症状积分值较治疗前症状积分值下降  $<1/3$ 。

2 两组治疗前后血压值的变化比较 见表 1。结果表明两组治疗后 4 周及治疗后 8 周均能改善收缩期血压值,且 8 周后治疗组改善收缩期血压明显优于对照组,差异有显著性( $t=8.34, P<0.01$ ),提示治疗组较对照组有较好的远期疗效。

表 1 两组治疗前后血压值的变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数		SBR (mmHg)	DBP (mmHg)
治疗	35	治疗前	178.90 $\pm$ 12.26	85.80 $\pm$ 8.20
		治后 4 周	150.08 $\pm$ 10.25 *	84.00 $\pm$ 7.74
		治后 8 周	141.02 $\pm$ 8.04 ** $\triangle\triangle$	77.08 $\pm$ 5.90 *
对照	27	治疗前	169.30 $\pm$ 8.79	84.48 $\pm$ 7.80
		治后 4 周	153.44 $\pm$ 6.68 *	81.03 $\pm$ 8.67
		治后 8 周	151.65 $\pm$ 7.16 *	76.79 $\pm$ 9.20 *

注:与本组治疗前比较, \*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$ ;与对照组治疗后同期比较,  $\triangle\triangle P<0.01$

3 两组降压效果比较 治疗组 35 例中,显效 15 例,有效 12 例,无效 8 例,总有效率 77.14%。对照组 27 例中,显效 5 例,有效 8 例,无效 14 例,总有效率 48.15%。两组疗效比较差异有显著性( $u=2.09, P<0.05$ )。

4 两组临床症状的疗效比较 治疗组 35 例中,显效 19 例,有效 14 例,无效 2 例,总有效率 94.29%;对照组 27 例中,显效 9 例,有效 11 例,无效 7 例,总有效率 74.07%。两组疗效比较差异亦有显著性( $u=1.9606, P<0.05$ )。

5 两组治疗前后血清 NOS 活力、MDA 水平及血浆 NPY、ET-1 浓度变化比较 见表 2。两组治疗后均能提高 NOS 活性,降低 MDA 血清水平,而治疗组提高 NOS 活性及降低 MDA 水平作用更明显,与治疗前比较差异有显著性( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),治疗后两组间比较差异也有显著性( $P<0.01$  或  $P<0.05$ );两组皆能使 EISH 患者血浆 NPY、ET-1 浓度降低,与治疗前比较差异均有显著性( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),但

治疗组降低血浆 NPY、ET-1 浓度的作用较对照组作用明显,两组比较差异有显著性( $P<0.05$ )。

6 不良反应 治疗组与对照组治疗前后血、尿、粪常规及血清谷丙转氨酶、尿素氮等安全性检测结果差异均无显著性。

## 讨 论

降压胶囊由川牛膝、怀牛膝、天麻、川芎、地龙等药物组成,是周文泉教授遵循老年高血压发病的中医病机规律,即阴虚、阳亢与血瘀三个病机演变环节,拟滋养肝肾、潜阳活血之法而总结出的经验方剂,与对照药相比,有两味药的重叠,但本方药物味少而精,剂量轻重有别,君、臣、佐、使配伍明确,注重标本兼顾,活血力度较对照药明显增强,而对照药则体现重在平肝熄风,因此降压胶囊更加切合老年高血压患者的病机特点。

ISH 是老年高血压发病的特点之一,而 60 岁以上的老年高血压患者中有 50% 以上为 EISH,老年人收缩压升高被认为是心脑血管的主要危险因子<sup>[5]</sup>,EISH 是危及老年人的生存和损害其生活质量的重要因素<sup>[6]</sup>,因此,对老年此患者的防治应予高度重视。

高血压患者存在心血管系统的内皮细胞损伤和过氧化物反应病理亢进,这些因素共同作用导致 NOS 和 SOD 活性下降。NOS 活性下降导致 NO 产生减少, SOD 活性下降,导致机体清除自由基能力下降,最终导致 MDA 产生增加,MDA 是自由基氧化不饱和脂肪酸引发脂质过氧化产生的脂质过氧化物,其水平的提高可以反映机体自由基水平以及机体的过氧化状态<sup>[7]</sup>。因此,我们认为降压胶囊能够提高 NOS 活性,降低 MDA 水平,是降低血压的作用机理之一,同时又是通过改善血压的结果。有研究证实,老年 ISH 患者血浆 NPY 浓度比血压正常老年人显著升高,且血压与 NPY 浓度呈正相关,同时有实验也证实给大鼠静脉注射 NPY 能使血压正常大鼠与自发性大鼠下丘脑和脑干的 NPY 水平明显升高<sup>[8]</sup>,根据 ISH 的发病机制是动脉壁顺应性下降和外周阻力增加的综合结果,在较高血浆 ET-1 浓度作用下,血管平滑肌细胞增殖加速,使血管壁变厚,管壁硬度增加,弹性减退,顺应性下降<sup>[9]</sup>。因此,有理由认为血浆 NPY 及 ET-1 浓度的

表 2 两组治疗前后血清 NOS 活力、MDA 水平及血浆 NPY、ET-1 浓度变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数		NOS (U/ml)	MDA ( $\mu$ mol/L)	ET-1 (ng/L)	NPY (ng/L)
对照	15	疗前	43.446 $\pm$ 5.082	2.302 $\pm$ 0.786	92.74 $\pm$ 27.47	167.53 $\pm$ 28.31
		疗后	45.089 $\pm$ 6.098	2.016 $\pm$ 0.582	78.69 $\pm$ 23.86 *	136.80 $\pm$ 30.06 **
治疗	25	疗前	44.466 $\pm$ 4.868	3.478 $\pm$ 0.689	103.64 $\pm$ 28.93	175.86 $\pm$ 27.98
		疗后	48.486 $\pm$ 5.369 * $\triangle\triangle$	2.018 $\pm$ 0.932 ** $\triangle$	68.78 $\pm$ 31.87 ** $\triangle$	108.69 $\pm$ 31.47 ** $\triangle$

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

增高是老年 ISH 的原因之一,本研究证实两组均能降低血浆 NPY 及 ET-1 浓度,又是其降低血压的主要作用机理之一,但降压胶囊的作用更加明显,也与其降压效果相吻合。经过本项研究证实中药制剂降压胶囊对老年单纯收缩期高血压具有明显的治疗效果,因此,我们有待于进一步对其进行更客观系统性的开发性临床研究。

### 参 考 文 献

1. Rutan G. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the multiple risk factor intervention trial. *Circulation* 1988 ;77:504.
2. WHO Expert Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension* 1999 ;17: 151—183.
3. 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗高血压病的临床研究指导原则. 第 1 辑. 1993:28.

4. 心血管流行病学及人群防治汇报讨论会. 常见心血管病流行病学研究及人群防治工作 1979~1985 年规划. *中华心血管病杂志* 1979 ;(2):81—84.
5. Joint National Committee. The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1993 ;153(2): 152—154.
6. 刘力生,王继光. 应重视对老年收缩期高血压的治疗. *中华心血管病杂志* 1993 2:270.
7. 魏茂提,王世鑫,李玉明,等. 单纯收缩期高血压和双相高血压患者血清 NOS 活力及 MDA 水平的变化. *中国慢性病预防与控制* 2001 ;(4):149—150.
8. Miller DW, Tessel RE. Age-dependent hyper-responsive pressor effects of intravenous neuropeptide Y (NPY): role of mode of peptide administration and plasma NPY-like immunoreactivity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991 ;18:647—651.
9. Borhani ND. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1988 ;(Suppl 1):15.

(收稿 2002-07-29 修回 2002-09-10)

## 第三次全国中西医结合养生学与康复医学学术研讨会会议纪要

第三次全国中西医结合养生学与康复医学学术研讨会暨第二届专业委员会换届会议于 2002 年 8 月 13~16 日在云南省昆明市召开。中国中西医结合学会副会长王阶、副秘书长穆大伟、著名中医药学家詹文涛教授、云南中医学院院长李庆生、云南省卫生厅副厅长杜克琳等有关领导出席了本次会议并致词。中国中西医结合学会会长、中国中西医结合学会养生学与康复医学专业委员会名誉主任委员、中国科学院院士陈可冀教授非常关注本次大会。会议由主任委员周文泉教授致开幕词。

本次大会共收到论文 200 余篇,收录 156 篇编辑成册,论文包括特邀讲座、专题发言、会议交流三部分。有来自全国各省、市、自治区的 163 名代表列席会议,代表覆盖面广,且中青年代表占大多数,表明致力于本学科领域的研究工作者逐渐增多,养生学与康复医学已日益引起人们的广泛关注。本次大会的研讨议题主要包括(1)中西医结合养生学与康复医学的现状、发展及展望(2)延缓衰老的研究现状及展望(3)老年期疾病的研究和发展;(4)亚健康状态的研究现状与发展(5)中药制剂现代化的研究和发展。

上述诸多领域的学术交流为与会代表提供了一个沟通、学习的桥梁。与会学者从多角度、多层次进行了广泛的学术研讨,会议气氛热情洋溢。许多代表反映,本次大会的学术气氛浓厚、水平高,有一定新意,收获很大。本次大会的圆满召开,弘扬了本次大会的主题 21 世纪中西医结合养生学与康复医学——发展与展望,使养生学与康复医学为人类的健康做出贡献。

本次研讨会也是第二届养生学与康复医学专业委员会换届会议,中国中西医结合学会副秘书长穆大伟出席并主持了会议。周文泉教授担任主任委员,副主任委员为张文高教授、高思华教授、李建生教授以及邓家刚教授,新一届委员会成员更加知识化、年轻化,相信新一届委员会必将成为我国中西医结合养生学与康复医学工作者互相学习、交流的纽带,对发展我国中西医结合养生学与康复医学事业起到重要的推动作用。

(罗增刚 整理)