

降压胶囊对老年单纯收缩期高血压血清一氧化氮合酶活性、丙二醛水平及血浆神经肽 Y、同型半胱氨酸浓度的影响*

李浩¹ 刘芳¹ 崔玲¹ 罗增刚¹ 刘方州² 徐立然² R54 A

摘要 目的:观察降压胶囊对老年单纯收缩期高血压(EISH)患者血清一氧化氮合酶活性(NOS)、丙二醛(MDA)及神经肽 Y(NPY)、血浆同型半胱氨酸(Hcy)浓度的影响。**方法:**采用随机、双盲对照法将患者分为两组,治疗组采用降压胶囊治疗,对照组采用尼莫地平治疗,观察血压变化,并进行血清 NOS、MDA 及血浆 NPY、Hcy 浓度的测定。**结果:**两组降压疗效相似,差异无显著性($u = 0.24, P > 0.05$);对临床中医证候的影响,治疗组总有效率 90% (18/20),对照组总有效率 60% (9/15),组间比较差异有显著性($u = 2.18, P < 0.05$)。治疗组治疗后能提高 NOS 活性,降低血清 MDA、血浆 Hcy 及 NPY 水平,与治疗前比较差异均有显著性($P < 0.05, P < 0.01$),其改善程度均优于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),而对照组在降低血清 MDA 方面与治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$)。**结论:**降压胶囊对 EISH 有较好疗效,能提高 NOS 活性,降低血清 MDA 水平,能明显降低血浆 Hcy、NPY 浓度。

关键词 降压胶囊 单纯收缩期高血压 一氧化氮合酶 丙二醛 神经肽 Y 同型半胱氨酸

Effect of Jiangya Capsule on Levels of Serum Nitric Oxide Synthase Activity, Malondialdehyde, Plasma Neuropeptide Y and Homocysteine in Patients with Senile Simple Systolic Hypertension LI Hao, LIU Fang, CUI Ling, et al *Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)*

Objective: To observe the effect of Jiangya Capsule (JYC) on serum levels of nitric oxide synthase (NOS) activity and malondialdehyde (MDA), and plasma concentration of neuropeptide Y (NPY) and homocysteine (Hcy) in patients with senile simple systolic hypertension. **Methods:** Randomized, double-blinded controlled method was adopted, the patients were divided into two groups, the treated group treated with JYC and the control group treated with Nimodipine. Changes of blood pressure, serum level of NOS and MDA, and plasma concentration of NPY and Hcy were observed. **Results:** The effect of lowering blood pressure in the two groups were similar with insignificant difference ($u = 0.24, P > 0.05$). The total effective ratio in alleviating TCM syndrome was 90% (18/20) in the treated group and 60% (9/15) in the control group, comparison between them showed significant difference ($u = 2.18, P < 0.05$). After treatment, the NOS activity increased and MDA, NPY and Hcy levels decreased in the treated group, which showed significant difference as compared with those before treatment, and the improvement were better than those in the control group (all $P < 0.05$ or $P < 0.01$). While in the control group after treatment, only level of MDA was lowered significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** JYC has good effect in treating senile simple systolic hypertension, it also could increase the NOS activity, lower the serum MDA level, obviously reduce the plasma concentration of Hcy and NPY.

Key words Jiangya Capsule, simple systolic hypertension, nitric oxide synthase, malondialdehyde, neuropeptide Y, homocysteine

* 国家中医药管理局科学技术临床研究专项基金(No. 02 - 031P47)

1. 中国中医研究院西苑医院(北京 100091); 2. 河南中医研究院

通讯作者: 李浩, Tel: 010 - 62887973, E-mail: xyhplihai@sohu.com

有研究证实血浆同型半胱氨酸(Hcy)及神经肽 Y (NPY)不同程度参与了高血压的发病,并且其作用范围广、机制复杂,是心脑血管疾病主要的危险因子之一^[1,2]。近年发现,单纯收缩期高血压(ISH)患者中血浆同型半胱氨酸水平明显增高^[1],并认为 Hcy 与动脉粥样硬化及血管平滑肌增殖密切相关。同时,ISH 患

者血浆 NPY 含量明显高于健康人,而且血压与其含量呈正相关^[2]。本研究应用中药降压胶囊治疗老年单纯收缩期高血压(EISH)后,观察血清一氧化氮合酶(NOS)活性、丙二醛(MDA)水平及血浆 NPY、Hcy 浓度的变化情况,现报告如下。

资料与方法

1 诊断与分级标准 按 1999 年 WHO/ISH 的高血压诊断与分级标准^[3],在未服用抗高血压药的情况下,非同日 3 次测压后收缩压 ≥ 140 mmHg,舒张压 < 90 mmHg,两者条件皆经核实,即可诊断,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(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^[4]。

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,经安慰剂导入期治疗 1~2 周,即过去未服用过降压治疗的或者正在服用其他降压药物的高血压患者,在保护受试者的前提下,停止使用所有的抗高血压药物,在此期间开始服用降压胶囊安慰剂,每日 3 次,每次 5 粒,1 周后上午测坐位血压,收缩压未达到 140~179mmHg,则继续服用安慰剂,1 周后再复查血压,收缩压达到 140~179mmHg 可纳入试验观察;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以及精神病患者,3 级高血压均排除。

3 一般资料 病例来源于 2002 年 12 月—2003 年 4 月西苑医院及河南中医药研究院老年病门诊患者,采用分层区组随机、双盲、阳性药平行对照法分组,分为降压胶囊治疗组(简称治疗组)20 例,尼莫地平对照组(简称对照组)15 例。其中治疗组男 11 例,女 9 例;年龄 60~78 岁,平均为 (65.48 ± 3.02) 岁;病程 1.5~10 年,平均为 (8.36 ± 3.47) 年;症状积分值为 (1.38 ± 0.76) 分。对照组男 8 例,女 7 例,年龄 60~79 岁,平均 (64.85 ± 3.86) 岁;病程 2.0~11.5 年,平均 (9.20 ± 3.04) 年;症状积分值为 (1.50 ± 0.31) 分。两组资料性别、年龄、病程及治疗前症状积分等比较,经统计学处理,差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

4 治疗方法 治疗组服用降压胶囊(由川牛膝、怀牛膝、天麻、海藻、川芎、地龙组成,由我院制剂药厂提供,每粒胶囊 0.5g,含生药 2g),每次 3 粒,每日 3 次及尼莫地平胶囊模拟药(由我院制剂药厂提供,每粒胶

囊含淀粉 0.5g),每次 1 粒,每日 3 次;对照组服用尼莫地平胶囊(由北京沃华生物股份有限公司生产,每粒胶囊含尼莫地平 20mg),每次 1 粒,每日 3 次及降压胶囊模拟药(由我院制剂药厂提供,每粒胶囊含淀粉 0.5g),每次 3 粒,每日 3 次。

5 观察项目与方法

5.1 症状(主症:眩晕、头痛、腰酸、膝软、五心烦热;次症:心悸、失眠、耳鸣、健忘;舌脉:舌红少苔、脉弦细而数)积分方法 主动说出者 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。

5.2 测量血压 测量血压前患者应保持安静,休息 15min,于上午 9:00 测右上肢血压。要求使用台式血压计,并连续测 3 次取均值,作为本次测量的结果。

5.3 血清 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 与硫代巴比妥酸(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。

5.4 血浆 NPY 及血浆 Hcy 浓度测定 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 μ l 和抑肽酶 50 μ 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 浓度,放免药盒由中国人民解放军总医院提供。Hcy 试剂盒由美国 Diajyme Laboratories 公司提供,使用伯乐公司生产的 Cada Automaned EIA Analyzer,方法按说明培训操作程序检测。曲线范围为标本浓度超过 60 μ mol/L,用 Reagent A 稀释。

6 统计学方法 采用 SAS 软件包进行分析。

结 果

1 疗效判定标准 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^[5]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^[6]。显效:治疗后收缩压下降至 ≤ 140 mmHg 或较治疗前下降 ≥ 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:未达到以上有效标准。中医证候疗效:参照尼莫地平法

计算积分变化值,即积分变化(%)=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%。临床控制:积分变化>95%;显效:积分变化≥70%~95%;有效:积分变化≥30%~69%;无效:积分变化<30%。

2 两组降压疗效比较 治疗组 20 例中,显效 6 例,有效 8 例,无效 6 例,总有效率 70.0%。对照组 15 例中,显效 5 例,有效 6 例,无效 4 例,总有效率 73.3%。两组降压疗效比较,经 *Ridit* 分析,差异无显著性($u=0.24, P>0.05$)。

3 两组临床症状积分值的比较 治疗组临床症状积分值(分)由治疗前 1.38 ± 0.76 降为 0.81 ± 0.08 ,治疗后与治疗前比较,差异有显著性($t=3.34, P<0.01$);对照组由治疗前 1.50 ± 0.31 降至 1.39 ± 0.27 ,治疗后与治疗前比较,差异无显著性($t=1.04, P>0.05$)。治疗后组间比较,治疗组改善症状积分值的作用明显优于对照组($t=5.77, P<0.01$)。

4 两组临床中医证候疗效比较 治疗组 20 例中,临床控制 5 例,显效 8 例,有效 5 例,无效 2 例,总有效率 90%;对照组 15 例中,临床控制 2 例,显效 2 例,有效 5 例,无效 6 例,总有效率 60%,组间比较差异有显著性($u=2.18, P<0.05$)。

5 两组血清 NOS 活性、MDA 水平及血浆 NPY 及 Hcy 浓度比较 见表 1。治疗组治疗后 NOS 活性升高,MDA 水平降低,与治疗前比较,差异有显著性($P<0.05, P<0.01$),同时血浆 Hcy、NPY 水平降低,与治疗前比较,差异有显著性($P<0.01, P<0.05$)。治疗组提高 NOS 活性,降低血清 MDA 水平作用优于对照组($P<0.05$),尤其是降低血浆 NPY、Hcy 浓度作用较对照组更为显著($P<0.01$)。对照组对提高血清 NOS 活性、降低血清 MDA、血浆 NPY 及 Hcy 水平虽均有不同程度改善,但除降低血清 MDA 水平作用较治疗前有差异外($P<0.05$),其余差异均无显著性。

表 1 两组血清 NOS 活性、MDA 水平及血浆

Hcy、NPY 浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NOS (U/ml)	MDA (μ mol/L)	Hcy (μ mol/L)	NPY (pmol/L)
治疗 20	疗前	44.49±5.32	3.49±0.71	19.37±1.93	27.89±5.34
	疗后	47.71±4.61*	2.11±1.06**	15.89±2.01**	24.97±3.01*
	差值	-3.22±0.81△	1.38±0.11△	3.48±0.96△△	2.92±1.71△△
对照 15	疗前	42.76±4.87	3.06±0.24	17.77±2.31	28.44±4.69
	疗后	45.32±4.99	2.07±1.88*	16.81±1.78	27.05±5.03
	差值	-2.56±0.91	0.99±0.78	0.96±1.89	1.39±0.96

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

6 不良反应 两组治疗前后血、尿、粪常规及血清谷丙转氨酶、尿素氮等安全性检测结果无明显异常。

讨 论

研究资料证实高血压患者存在心血管系统的内皮细胞损伤和过氧化反应病理亢进,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,而 NO 减少又加重了高血压的损害;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^[7]。EISH 患者血管长期受高血压影响而致损伤,引起炎症细胞粘附、激活和吞噬反应,产生大量自由基,从而引起脂质过氧化反应逐步增强。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,同时又是其改善血压的结果。

高 Hcy 血症可直接间接地导致血管内皮损伤及血管平滑肌细胞增殖,此外,Hcy 还加速低密度脂蛋白的氧化,激活血小板的粘附聚集,从而启动及加速动脉粥样硬化的形成发展过程^[8]。Hcy 为一种含硫氨基酸,其前体为蛋白酸,已有研究表明,Hcy 轻度至中度升高与冠心病、心肌梗塞、脑血管疾病等有关,我们曾研究报道过老年高血压患者 Hcy 血浆水平均有升高,且老年 ISH 患者的升高水平尤其显著^[9]。收缩压一般与大血管的硬度有关,同时也有研究提示老年人中的单纯收缩期高血压与高 Hcy 血症密切相关^[1]。收缩压与舒张压的高低与动脉特别是大动脉的弹性有关,如血管壁的顺应性较差,势必形成高收缩压、低舒张压,而致脉压增加;相反,如血管壁的顺应性较好,则形成低的收缩压、高的舒张压,脉压减少^[10]。Hcy 导致血管疾病的机制较复杂,最终是加速动脉粥样硬化,随着其血中含量水平的提高导致血管壁的顺应性差的作用也愈来愈明显。降压胶囊通过改善患者血浆 Hcy 浓度,改善动脉硬化可能是其降压机制的又一个方面。

一般认为,NPY 可能是作为一种神经递质或介质对心血管功能状态发挥调节作用。有实验报道将 NPY 直接注入猫静脉内引起了血压升高,并发现 NPY 在很低浓度时即对血管具有收缩作用,并能增强其他内源性收缩血管物质抑制内源性舒血管物质的作用^[11]。有研究证实,老年 ISH 患者血浆 NPY 浓度比健康老年人显著升高,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 能使正常血压大鼠与自发性高血压大鼠下丘脑和脑干的 NPY 水平明显升高^[12],认为血浆 NPY 浓度的增高是老年 ISH 的原因之一,降低血浆 NPY 可能又是其降

低血压的主要作用机理之一,降压胶囊降压效果及作用与此相吻合。

降压胶囊组方遵循老年高血压发病的阴虚、阳亢与血瘀三个病机演变环节特点而立,由川牛膝、怀牛膝、天麻、海藻、川芎、地龙组成。方中怀牛膝补肝肾,逐瘀通经,引血下行为君药,《本草经疏》曰:“牛膝,走而能补,性善下行,故入肝肾”;川牛膝为臣药,具逐瘀通经,利水通淋之功。二者源同功异,合而用之,共入肝肾之经,既能滋补肝肾,引血下行,敛其亢上之阳,且能活络利水,化瘀通经。地龙通经活络,利尿,与川牛膝共为臣药;海藻具有软坚散结,消痰利水之功,是针对本证痰浊痹阻而设。天麻,《本草正义》谓天麻“其主虚风眩晕头痛,则平肝熄风”,与海藻共为佐药;川芎味辛,“破瘀蓄,通血脉,解结气”,又可领诸药直入血分,是为使用。方中诸药合用,共奏滋补肝肾,活血祛瘀,化痰散结之功。剂量轻重有别,君、臣、佐、使配伍明确,注重标本兼顾,切合老人高血压患者的中医病机特点。该研究表明中药降压胶囊的降压疗效与尼莫地平相当,但对中医症状积分的改善明显优于尼莫地平胶囊,从其作用机理方面分析,两者应有所不同,中药降压胶囊可能通过多途径、多效应的综合作用,当然还有待进一步对其进行大样本多中心客观系统评价。

参 考 文 献

- 1 Tyttell KS, Bostom A, Selhub J, et al. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997;96:1745—1749.
- 2 曾春雨,刘光耀,王旭升,等.老年人收缩期高血压血浆神经肽 Y 的改变及培唑普利干预的研究. *中华老年医学杂志* 1998;2(17):17—18.
- 3 WHO Expert Committee. 1999 World Health Organization-

International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension* 1999; 17: 151—183.

- 4 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.
- 5 1993 Joint National Committee. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JCN-V). *Arch Intern Med* 1992; 152:1997.
- 6 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;7(2):81—84.
- 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 活性及 MDA 水平的变化. *中国慢性病预防与控制* 2001;9(4):149—150.
- 8 Blundell G, Jones BG, Rose FA, et al. Homocysteine mediated endothelial cell toxicity and its amelioration. *Atherosclerosis* 1996;122:163.
- 9 李 浩,宋春生,刘方州,等.老年高血压分型与健康老年人血浆同型半胱氨酸、神经肽 Y 及血脂水平的比较研究. *中国老年学杂志* 2003;8(23):496—498.
- 10 Fang J, Madhavan S, Cohen H, et al. Isolated diastolic hypertension. A favorable finding among young and middle-aged hypertensive subject. *Hypertension* 1995;26:377—382.
- 11 Lunberg JM, Tatemoto K. Pancreatic polypeptide family (APP, BPP, NPY and PYY) in relation to sympathetic vasoconstriction resistant to α -adrenoceptor blockade. *Acad Physiol Scand* 1982;116:392—402.
- 12 Miller DW, Tessel RE. Age-dependent hyper-responsive pressor effects of intravenous neuro peptide Y (NPY): role of mode of peptide administration and plasma NPY-like immunoreactivity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 647—651.

(收稿:2003-05-03 修回:2003-09-20)

广西中西医结合神经科专业委员会成立

广西中西医结合神经科专业委员会暨学术交流会于 2003 年 8 月 15—19 日在广西南宁召开,与会代表 40 余人。经民主选举,产生了中西医结合神经科专业委员会正、副主任委员、常委、委员、秘书。其中,主任委员由广西中医学院瑞康医院、广西中西医结合医院(原广西中医学院第二附属医院)神经内科曾祥发教授担任,陆晖、刘泰、毕桂南、李吕力、黄立武、贝光明同志任副主任委员。广西中西医结合神经科专业委员会的成立,将推动广西中西医结合神经科专业的学术研究,进一步开展中西医结合治疗神经系统疾病的项目,为广西的中西医结合事业的发展奠定了良好的基础。