

· 临床论著 ·

复方芪麻胶囊干预治疗对 H 型高血压患者 同型半胱氨酸、瘦素水平的影响

李莹鸿 靳利利 黄培红 苏 慧 袁 丁 史振羽

摘要 目的 观察复方芪麻胶囊干预治疗对 H 型高血压气虚痰浊证患者的血压、同型半胱氨酸(Hcy)、瘦素的影响。**方法** 将 96 例 H 型高血压气虚痰浊证患者按照随机数字表法分为治疗组和对照组各 48 例,两组均给予基础降压药依那普利叶酸片(10 mg/0.8 mg,1 次/日)治疗,其中治疗组加用复方芪麻胶囊(2 粒/次,3 次/日),疗程为 8 周,分别比较两组患者治疗前后的收缩压、舒张压、Hcy 及瘦素的水平。并采用线性回归法探讨治疗前所有患者收缩压、舒张压分别与 Hcy、瘦素之间的相关性。**结果** 治疗后,与对照组比较,治疗组收缩压及瘦素显著下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而治疗后两组 Hcy 及舒张压进行组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。相关性研究中,Hcy、瘦素分别与收缩压呈正相关($P < 0.01$),而 Hcy、瘦素与舒张压无明显相关性($P > 0.05$)。**结论** 复方芪麻胶囊干预治疗 H 型高血压能够明显改善患者收缩压、降低瘦素水平,Hcy、瘦素有可能作为评价 H 型高血压严重程度的指标。

关键词 复方芪麻胶囊;H 型高血压;同型半胱氨酸;瘦素

Effect of Compound Qima Capsule on Homocysteine and Leptin Levels of Type H Hypertension Patients LI Ying-hong, JIN Li-li, HUANG Pei-hong, SU Hui, YUAN Ding, and SHI Zhen-yu *Department of Cardiology, Guangdong Second Hospital of TCM, Guangzhou (510095)*

ABSTRACT Objective To observe the effects of Compound Qima Capsule (CQC) on blood pressure, levels of homocysteine (Hcy) and leptin (Lp) in type H hypertension patients with qi deficiency turbid phlegm syndrome (QDTPS). **Methods** Totally 96 type H hypertension patients with QDTPS were assigned to the treatment group and the control group by random number table, 48 in each group. All patients received basic antihypertensive drugs [Enalapril Folic Acid Table (10 mg/0.8 mg), once per day]. Patients in the treatment group additionally took CQC (two pills each time, 3 times per day). The therapeutic course for all was 8 weeks. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), levels of Hcy and Lp were compared between the two groups before and after treatment. The correlations between SBP/DBP and levels of Hcy and Lp were respectively observed using linear regression. **Results** After treatment SBP and Lp decreased more significantly in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). But Hcy and DBP showed no difference between the two groups after treatment ($P > 0.05$). Correlation study showed that Hcy and Lp both were positively correlated with SBP ($P < 0.01$), but they were not significantly correlated with DBP respectively ($P > 0.05$). **Conclusions** CQC could significantly improve SBP, reduce levels of Hcy and Lp in type H hypertension patients. Hcy and Lp could be respectively taken as an indicator for evaluating the severity degree of type H hypertension.

KEYWORDS Compound Qima Capsule; type H hypertension; homocysteine; leptin

高血压病是发病率、病死率、致残率高的重大心脑血管

血管疾病之一,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy) $> 10 \mu\text{mol/L}$ 的原发性高血压(essential hypertension, EH)称为 H 型高血压,早年“中国居民营养与健康状况调查”数据显示,其约占 EH 的四分之三,一项中国人群的调查显示, Hcy $> 11.84 \mu\text{mol/L}$ 的人群其死亡风险增加 2.4 倍^[1],并且 Hcy 已被认可为心脑血管

基金项目:广东省中医药局建设中医药强省科研项目(No. 20141023)

作者单位:广东省第二中医院心血管科(广州 510095)

通讯作者:靳利利, Tel: 020 - 83575734, E-mail: jinlili99 @

163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20170322. 061

管病的一种独立危险因素^[2]。前期研究证实 H 型高血压属气虚痰浊证患者 Hcy 水平最高^[3],高瘦素血症可通过损伤血管内皮细胞、加重瘦素—胰岛素抵抗等机制引起高血压,推测其可能与 H 型高血压的发生发展密切相关,瘦素可作为评价 H 型高血压严重程度的指标^[4]。本研究在高血压病常规用药的基础上,给予中医药干预治疗,观察其对血压、Hcy、瘦素的影响,并初步探讨 Hcy、瘦素浓度变化与高血压之间的关系。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 同时满足两个条件:(1)符合《中国高血压防治指南 2010》^[5] 血压水平的定义和分类中高血压诊断标准,在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量血压,收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg;或患者既往有高血压史,目前正在使用降压药物,血压低于 140/90 mmHg;同时排除相关的继发性因素;(2)伴有血浆 Hcy ≥ 10 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2 中医辨证分型标准 参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[6] 制定气虚痰浊辨证标准。主症:眩晕,头痛。次症:失眠,神疲乏力,少气懒言,气短,自汗,头如裹,胸闷,呕吐痰涎,口淡食少等。舌胖,苔腻,脉滑。具备 1 项以上主症,兼有 3 项及 3 项以上的次症,参考舌脉即可确诊。

2 纳入标准及排除标准

2.1 纳入标准 (1)符合 H 型高血压气虚痰浊证的诊断标准;(2)年龄 18~79 岁,性别不限;(3)患者知情同意并愿意参与研究。

2.2 排除标准 (1)合并严重心、脑、肾、内分泌、消化、血液等重要脏器性病变者,或急、危重症,围手术期患者;(2)智力障碍或精神、神经行为异常不能配合治疗、观察者,烈性传染病需隔离治疗者;(3)过敏体质者;(4)近 2 周内接受过其他药物试验并服用其他药物的患者;(5)哺乳、妊娠期及计划妊娠妇女。

3 一般资料 102 例 2014 年 2 月—2015 年 3 月广东省第二中医院心血管科门诊和病房符合纳入标准的患者。最终 96 例纳入研究并完成统计分析,按随机数字表法分为治疗组、对照组各 48 例,治疗前两组性别、血压分级、年龄、体重指数(BMI)、收缩压(SBP)、

舒张压(DBP)、中医证候积分、病程比较(表 1、表 2),差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过广东省第二中医院伦理委员会审核。

表 1 两组性别及血压分级比较 (例)

分组	性别		血压分级	
	男	女	高血压 1 级	高血压 2 级
对照	22	26	32	16
治疗	19	29	25	23

4 治疗方法 (1)建立健康的生活方式,如低盐低脂饮食,戒烟限酒,适当锻炼,多食富含叶酸和 B 族维生素的食物。(2)两组均给予基础降压药依那普利叶酸片(10 mg/0.8 mg,深圳奥萨制药有限公司,批号:13120412),用法用量:每日 1 次,1 次 1 片。其中治疗组在此基础上加用复方芪麻胶囊(广东省第二中医院制剂室,批号:20131101,60 粒/瓶),由黄芪 400 g、天麻 200 g、茯苓 300 g、泽泻 200 g、法半夏 200 g、橘红 100 g 和川芎 200 g 药物组成。用法用量:每日 3 次,1 次 2 粒,疗程为 8 周。使用过程中须遵医嘱服药或调整用药,如出现任何不良反应须及时就医。分别于治疗前后测定相关指标以评价疗效。

5 观察指标及检测方法

5.1 血压 选择符合计量标准的汞柱式血压计每隔 5 min 测量 3 次取平均值,注意测量血压时环境安静,避免患者情绪紧张、焦虑。

5.2 中医证候积分 参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[6] 中高血压痰湿内阻证兼气虚的辨证标准,按单项症状评分标准进行记分,各单项症状积分之和为症状总积分。

5.3 Hcy 检测 患者于采血前晚 22:00 禁食后,次日 7:00 空腹抽取静脉血 3 mL,用肝素抗凝,0.5 h 内送入检验科,采用酶循环法,采用西门子生化分析仪(型号:Advia1800)分别于入组时、治疗 8 周后测定 Hcy 值。该检测过程由广东省第二中医院检验科完成。

5.4 瘦素检测 患者于采血前晚 22:00 禁食后,次日 7:00 空腹抽取静脉血 5 mL,置于干燥管内,经 4 600 r/min 离心 10 min 后提取血清。分别于入组时、治疗 8 周后测定瘦素浓度。采用酶联免疫法(ELISA),按照人瘦素试剂盒(厂家:上海西唐生物科

表 2 两组年龄、BMI、SBP、DBP、中医证候积分、病程比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	BMI	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	中医积分(分)	病程(年)
对照	66.08 \pm 11.09	25.02 \pm 2.37	150.40 \pm 10.81	86.71 \pm 10.50	16.13 \pm 6.52	9.44 \pm 6.39
治疗	68.30 \pm 8.46	24.88 \pm 2.39	152.04 \pm 10.18	84.77 \pm 11.93	15.71 \pm 5.33	9.58 \pm 5.59

技术有限公司,批号:1409251)操作说明书进行,计算出血清瘦素浓度。

6 疗效评定 降压疗效评定标准及证候疗效判定标准按照 2002 年卫生部制定《中药新药临床研究指导原则》^[6] 制定的降压疗效标准执行,分为显效、有效及无效。

7 相关性分析 采用多重线性回归分析法,比较 Hcy、瘦素与收缩压、舒张压之间的相关性。

8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 中文版统计软件进行数据处理,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,基线资料采用 *t* 检验,同组治疗前后比较采用自身配对 *t* 检验,两组之间比较采用独立样本 *t* 检验,等级资料采用秩和检验。双变量正态分布资料的相关性采用直线相关分析,等级资料采用秩相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 试验完成情况 研究中 1 例患者因迁往外地治疗失访,1 例患者未能遵医嘱坚持服药及复诊,2 例患者入组后均没有随访记录,最终纳入 96 例患者。

2 两组中医疗效及中医证候积分比较(表 3) 治疗 8 周与对照组比较,治疗组有效率[89.6% (43/48)] 优于对照组[75% (36/48)], 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与治疗前比较,治疗后两组中医证候积分均降低($P < 0.01$), 且治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

表 3 两组中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照	48	16.13 ± 6.52	9.33 ± 4.60 * [△]
治疗	48	15.71 ± 5.33	7.25 ± 3.34 *

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

3 两组降压疗效及血压变化情况比较(表 4) 治疗 8 周与对照组比较,治疗组有效率[93.8% (45/48)] 优于对照组[81.3% (39/48)], 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与治疗前比较,治疗后两组 SBP、DBP 均下降,差异有统计学意义($P < 0.01$), 与对照组比较,治疗组 SBP 降低更明显($P < 0.05$)。

表 4 两组 SBP、DBP 比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SBP	DBP
对照	48	治疗前	152.04 ± 10.18	84.77 ± 11.93
		治疗后	129.92 ± 7.96 *	76.23 ± 6.83 *
治疗	48	治疗前	150.40 ± 10.81	86.71 ± 10.50
		治疗后	136.08 ± 8.38 * [△]	77.71 ± 7.81 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.01$

4 两组 Hcy 及瘦素的变化情况(表 5) 与治疗前比较,治疗组及对照组 Hcy、瘦素水平下降($P < 0.01$)。与对照组比较,治疗组治疗后瘦素下降更明显($P < 0.05$)。

表 5 两组 Hcy、瘦素比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Hcy (μmol/L)	瘦素 (μg/L)
对照	48	治疗前	17.11 ± 4.02	13.20 ± 3.12
		治疗后	10.96 ± 3.86 *	8.28 ± 2.47 *
治疗	48	治疗前	15.83 ± 3.75	12.96 ± 2.94
		治疗后	11.43 ± 3.55 *	9.40 ± 2.53 * [△]

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

5 Hcy、瘦素与 SBP、DBP 之间的相关性 Hcy 与 SBP 的相关系数 $r = 0.620$, 呈正相关($P < 0.01$), 与 DBP 比较 $r = -0.136$, Hcy 与 DBP 无明显相关性($P > 0.05$); 治疗前,两组瘦素水平与 SBP 比较, $r = 0.627$, 呈正相关($P < 0.01$), 与 DBP 比较 $r = -0.134$, 无明显相关性($P > 0.05$)。

讨 论

瘦素是由肥胖基因编码,主要在白色脂肪组织中表达的一种激素样蛋白质,高瘦素血症可通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)系统、刺激交感神经兴奋、损伤血管内皮、加重胰岛素抵抗等方面引起高血压,因此瘦素为高血压的重要危险因素^[7,8], 血压随着血清瘦素水平的升高而逐渐升高^[9]。有资料显示 H 型高血压患者的瘦素水平明显高于健康人,且血压水平越高,血清瘦素就越高,提示瘦素可作为评价 H 型高血压严重程度的指标^[4]。H 型高血压的致病与氧化应激、抑制 H₂S 而损伤血管内皮功能有关^[10,11]。治疗上,目前我国自主研究的马来酸依那普利叶酸片已纳入 H 型高血压防治指南^[12], 同时建议补充叶酸和维生素 B₁₂^[13]。但由于西药治疗较为局限,且不可避免出现副作用、耐药性,达不到治病求本,药到病除的目标。中医则认为 H 型高血压的形成与先天肾精匮乏,后天脾胃虚弱有关,病理产物则以痰浊、瘀血二者为主。若先天禀赋不足,肾精亏虚,则易患病。脾胃为气血生化之源,若脾胃运化失调,无法充分吸收和利用 Hcy 代谢所需的水谷精微,亦可致病。肾主水司开阖,脾主运化水液,二者功能失调,均能导致水行不利而致痰饮、瘀血等病理产物。因此,现代中医提倡中西医结合治疗 H 型高血压,从根本上去除病因,改善临床症状。

本研究区域为广东,由于南方气候炎热,湿度大,“湿聚为水,水凝为痰”,易形成痰饮之邪,且广东市民喜饮凉茶,易损脾阳,脾失运化水液,酿湿生痰,湿脾虚夹湿体质多见,高血压患者常见于老年人,多兼气虚,因此以气虚痰浊型为多见。复方芪麻胶囊为我院自主研究的中药复方制剂,主要由黄芪、天麻、茯苓、川芎、法半夏、橘红等药物组成,其中黄芪益气健脾,脾胃健则清阳升,痰湿自去,重用为君药;茯苓、半夏健脾祛湿,辅助黄芪补气之力,用为臣药;天麻祛风定眩,兼川芎引药上行,共为佐使药;共奏益气健脾、祛湿化痰之效。前期研究表明复方芪麻胶囊能平稳降低老年 ISH 患者的 SBP 并改善动脉僵硬度;能减低血脂,降低缩血管活性物质如血栓烷 B₂、肾素等的含量;改善左心室质量指数,防止心肌结构改变;通过影响血管周围脂肪因子的代谢修复血管损伤,如增加血清脂联素及 NO 含量。毒理研究也表明该药物安全可靠,无副作用^[14-17]。

本研究初步观察结果显示,复方芪麻胶囊能显著降低 H 型高血压患者收缩压、Hcy 及瘦素水平,较单纯运用依那普利叶酸片相比,SBP、瘦素能得到更好的控制。虽然治疗组的 Hcy 也有所下降,但两组之间无明显统计学差异,这似乎不是本课题的理想结果,分析具体原因可能与样本量少有关。下一步希望展开大样本、多中心的临床研究,并完善指标的检测方法,并在分子、细胞水平上探讨复方芪麻胶囊降低 Hcy、瘦素的药理作用机制。

参 考 文 献

- [1] Sun Y, Chien KL, Hsu HC, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study [J]. *Circ J*, 2009, 73(8): 1423-1430.
- [2] Petramala L, Acca M, Francucci CM, et al. Hyperhomocysteinemia: a biochemical link between bone and cardiovascular system diseases [J]. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32(Suppl): 10-14.
- [3] 张玲瑞,任幼红,马兴荣. 高血压病分期及中医证型与血浆同型半胱氨酸的关系 [J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(8): 1494-1495.
- [4] 徐彤彤,武琦,吕祥威,等. 马来酸依那普利叶酸片对 H 型高血压患者血清瘦素水平的影响 [J]. *中国实验方*

剂学杂志, 2013, 19(10): 291-294.

- [5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(18): 701-743.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 73-77.
- [7] Haque Z, Lakho GR, Nafees M, et al. Serum leptin levels correlation with high blood pressure in adult females [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2006, 16(7): 450-454.
- [8] Thomopoulos C, Papadopoulos DP, Papazachou O, et al. Free leptin is associated with masked hypertension in nonobese subjects: a cross-sectional study [J]. *Hypertension*, 2009, 53(6): 965-972.
- [9] Jołda-Mydłowska B, Przewłocka-Kosmala M, Zyśko D, et al. The leptin concentration in patients with primary arterial hypertension [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2006, 115(1): 18-22.
- [10] Steed MM, Tyagi SC. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(7): 1927-1943.
- [11] Laggner H, Hermann M, Esterbauer H, et al. The novel gaseous vasorelaxant hydrogen sulfide inhibits angiotensin-converting enzyme activity of endothelial cells [J]. *J Hypertens*, 2007, 25(10): 2100-2104.
- [12] 赵峰, 李建平, 王淑玉, 等. 高血压人群基线同型半胱氨酸水平对依那普利叶酸片降压及降同型半胱氨酸疗效的分析 [J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(42): 2957-2961.
- [13] 陈光亮, 霍勇, 李建平, 等. 复方 I 类新药依那普利叶酸片的创新思路 [J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(7): 1590-1593.
- [14] 靳利利, 丁达, 郭英普, 等. 复方芪麻胶囊治疗气虚痰浊型单纯收缩期高血压病 60 例临床观察 [J]. *广州中医药大学学报*, 2010, 27(3): 217-221.
- [15] 史振羽. 复方芪麻胶囊对老年 ISH 患者动脉弹性的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [16] 刘秋江, 靳利利, 苏慧, 等. 复方芪麻胶囊对气虚痰浊型高血压患者左心室质量指数的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2011, 28(5): 465-467.
- [17] 张珍珍. 基于 PVAT/Adiponectin 探索复方芪麻胶囊对高血压血管损伤的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.

(收稿:2015-10-23 修回:2016-11-02)

责任编辑:汤静
英文责编:张晶晶