

· 临床论著 ·

全杜仲胶囊降低轻度原发性高血压肾虚证患者 血压的随机对照试验

江丽杰¹ 杨燕² 唐碧华³ 王传池¹ 张群生⁴ 项颢⁵ 姚晨⁶ 周志刚⁷
崔宇⁷ 李小锋⁷ 肖军平⁷ 胡镜清^{1,2}

摘要 **目的** 评价全杜仲胶囊降低轻度原发性高血压肾虚证患者血压的疗效。**方法** 采用随机、双盲、安慰剂对照的小样本观察试验设计, 纳入轻度原发性高血压肾虚证患者 60 例, 将受试者随机分为试验组和对照组, 每组 30 例。试验组给予全杜仲胶囊, 对照组给予全杜仲胶囊模拟剂, 均每次 3 粒, 每日 2 次, 疗程 12 周。记录用药 4、8、12 周诊室血压, 用药 12 周后行 24 h 动态血压监测计算平均血压, 计算血压达标率、降压有效率, 测量家庭血压并计算血压变化曲线下面积 (AUC), 比较中医证候疗效。**结果** 两组各有 27 例患者完成研究。与对照组同期比较, 治疗 12 周试验组诊室收缩压和舒张压降低 ($P < 0.05$), 诊室收缩压和舒张压降低值以及诊室血压达标率、夜间家庭舒张压 AUC 升高 ($P < 0.05$)。**结论** 全杜仲胶囊可以降低轻度高血压病肾虚证患者诊室血压 (研究注册编号: No. ChiCTR1900021690)。

关键词 原发性高血压; 肾虚证; 随机; 双盲; 安慰剂对照; 全杜仲胶囊

Randomized Controlled Trial of Quanduzhong Capsule on Reducing Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension with Shen Deficiency Syndrome

JIANG Li-jie¹, YANG Yan², TANG Bi-hua³, WANG Chuan-chi¹, ZHANG Qun-sheng⁴, XIANG Ke⁵, YAO Chen⁶, ZHOU Zhi-gang⁷, CUI Yu⁷, LI Xiao-feng⁷, XIAO Jun-ping⁷, and HU Jing-qing^{1,2} *1 Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 2 China Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Center, Beijing (100027); 3 The Third Clinical Medical Hospital of Nanjing Chinese Medicine University, Nanjing (210023); 4 Department of Cardiovascular, Luo Yang First People's Hospital, Henan (471000); 5 Department of Geratology, The First Clinical Hospital of Jilin Academy of Traditional Chinese Medicine, Changchun (130021); 6 Medical Statistics Office, Peking University First Hospital, Beijing (100034); 7 Jiangxi Puzheng Pharmaceutical Co., Ltd., Jiangxi (343100)*

ABSTRACT Objective To explore and evaluate the effectiveness of Quanduzhong Capsule in reducing blood pressure in patients with essential hypertension with Shen deficiency syndrome. **Methods** This trial was designed as a randomized, double-blind, placebo-controlled observational trial with a small sample size. Sixty essential hypertension patients with shen deficiency syndrome were randomly assigned to treatment group and control group, 30 cases in each group. The treatment group was treated with Quanduzhong Capsule and the control group was treated with Quanduzhong Capsule simulator, both are 3 capsules twice daily for 12 weeks. Office blood pressure after 4, 8, and 12 weeks of treatment, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring indexes after 12 weeks of treatment were recorded. The rate of blood pressure up to standard and the antihypertensive efficacy were computed. The family blood pressure, the change curve of family blood pressure and the area under the curve were computed. The curative effect evaluation of Chinese Medicine (CM) syndromes were compared. **Results** Twenty-seven patients in each group completed the trial. Compared with the control

基金项目: 国家重点研发计划项目 (No. 2019YFC1708500); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助课题 (No. YZ-202049)

作者单位: 1. 中国中医科学院中医基础理论研究所 (北京 100700); 2. 中国中医药科技发展中心 (北京 100027); 3. 南京中医药大学第三临床医学院 (南京 210023); 4. 河南省洛阳市第一人民医院心血管内科 (河南 471000); 5. 吉林省中医药科学院第一临床医院老年病科 (长春 130021); 6. 北京大学第一医院医学统计室 (北京 100034); 7. 江西普正制药有限公司 (江西 343100);

通讯作者: 胡镜清, Tel: 010-64178871, E-mail: gcp306@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220302.092

group in the same time, the office systolic and diastolic blood pressure decreased ($P<0.05$), the reduced value of the office systolic and diastolic blood pressure, the rate of office blood pressure up to standard, the night family diastolic blood pressure and the area under the curve (AUC) increased in the treatment group after 12 weeks of treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Quanduzhong Capsule could reduce the office blood pressure in mild hypertension patients with Shen deficiency syndrome (Trial Registration No.ChiCTR1900021690).

KEYWORDS essential hypertension; Shen deficiency syndrome; randomized; double-blind; placebo-controlled; Quanduzhong Capsule

原发性高血压是临床常见的心血管疾病,可导致心、脑、肾等多器官受损,且疾病负担较高^[1]。《中国心血管健康与疾病报告 2020》指出,我国 18 岁以上成人高血压患病率为 27.9%^[2],男性高于女性,患病率随年龄增加而升高^[3]。高血压病是我国心脑血管疾病首要危险因素,又是心脑血管病重要的可控制的危险因素,降压治疗可显著减少心脑血管事件的发生率和病死率^[4]。研究证明,血压控制达标能获得更大益处^[5,6]。随着对高血压病研究的不断深入,已经从传统的单纯控制血压,向平稳降压、恢复正常昼夜节律、预防清晨血压过高等方面转变。既往研究证实中医药治疗高血压病具有良好疗效^[7]。本研究以采用随机对照研究的方法,初步探索评价全杜仲胶囊降低原发性高血压肾虚证患者血压的有效性。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照《中国高血压防治指南 2010》^[8],高血压病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 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。1 级高血压(轻度)为收缩压 140~159 mmHg 和(或)舒张压 90~99 mmHg,2 级高血压(中度)为收缩压 160~179 mmHg 和(或)舒张压 100~109 mmHg,3 级高血压(重度)为收缩压 ≥ 180 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg,当收缩压和舒张压分属于不同级别时,以较高的分级为准。

1.2 中医证候诊断标准 中医辨证标准参考《中医虚证辨证参考标准(1986 年 5 月修订)》^[9]。肾虚证:腰脊酸痛(外伤性除外);胫酸软或足跟痛;耳聋或耳鸣;发脱或齿摇;尿后有余沥或失禁;性功能减退,不育、不孕。具备上述症状 3 项即可诊断。

2 纳入标准 (1) 年龄 40~75 岁,男女不限;(2) 符合原发性高血压诊断标准,且导入期后分级为 1 级;(3) 符合肾虚证中医辨证标准;(4) 自愿参加试验,签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 已知或怀疑对试验药物及其成分过敏者;(2) 不能在导入期安全停用所有降压药物,目前正在使用可能会影响研究疗效评价的伴随药物以及不能或不愿在整个研究期间停用这些药物的患者;(3) 家族性高血压病、恶性高血压病、高血压急症及高血压脑病者;(4) 合并下列病变:6 个月内发生急性心肌梗死、脑血管意外、短暂脑缺血发作,大动脉瘤或夹层动脉瘤,不稳定性心绞痛,II~IV 级(NYHA 分级)心衰史,II 度以上房室传导阻滞、病窦综合征、心动过缓(心率 <50 次/min)、其他恶性或潜在恶性心律失常如房颤;(5) 有严重的肝、肾、血液系统疾病或恶性肿瘤等;(6) 胃肠病变或胃肠手术后有可能影响药物吸收或排泄,如胃肠切除术、近 1 年内活动性胃肠道炎症、溃疡或胃肠道出血;(7) 昼夜颠倒的生活方式,或不规律的睡眠模式者;(8) 妊娠、哺乳期妇女或近期有生育计划者;(9) 有酗酒、滥用药物史;(10) 合并有神经、精神疾患而无法合作或不愿合作;(11) 研究者认为不适宜参加本临床试验;(12) 试验前 3 个月参加过其他临床试验。

4 样本量估算方法 本试验为探索性研究,未使用样本量计算公式。

5 盲法 本试验以安慰剂为对照,采用双盲试验设计。盲法采用两级盲法,第一级为各病例号所对应的组别(A组、B组),第二级为各组所对应的处理(试验组或对照组)。随机编码表由统计单位建立,两级盲底分别单独密封,各 1 式 2 份,分别存放于组长单位及申办方处。

6 一般资料 2018 年 8 月—2019 年 8 月,中国中医科学院中医基础理论研究所为组长单位,采用随机、双盲、安慰剂对照的小样本观察试验的设计方法,在河南省洛阳市第一人民医院、吉林省中医药科学院第一临床医院收治原发性高血压肾虚证患者 60 例。其中,洛阳市第一人民医院筛选 52 例,入组 40 例;吉林省中医药科学院第一临床医院筛选 23 例,入组 20 例。患者签署知情同意后,临床试验参加单位给其分配唯一的筛选编号(该编号不得重复使

用), 进行筛选相关检查和评价。筛选成功者, 按入组时间先后顺序, 获得随机分配的病例编号, 该病例编号为唯一且永久的标识号。如果筛选失败的患者适合进行再次筛选, 必须使用原来分配的筛选编号, 不可使用新的筛选编号。筛选成功但未接受试验药物治疗者, 其病例编号不可重新分配给他人, 下一个筛选

成功者将按序获得下一个随机编号。应用计算机随机数字生成器对患者入组进行随机分组, 两组一般资料比较(表 2), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。研究通过组长单位和成员单位的医学伦理委员会审核批准, 中国中医科学院中医基础理论研究所伦理审批号为: No.2018EC-KY-003, 洛阳市第一人民医院伦理审批

表 2 两组患者一般资料比较

项目	试验组 (30 例)	对照组 (30 例)
年龄 [M (Q1, Q3)]	53.40 (46.00, 59.00)	57.17 (52.00, 65.00)
民族 [例 (%)]		
汉族	27 (90.00)	27 (90.00)
其他	3 (10.00)	3 (10.00)
性别 [例 (%)]		
男	14 (46.67)	11 (36.67)
女	16 (53.33)	19 (63.33)
身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	165.67 \pm 7.26	164.63 \pm 6.64
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	70.20 \pm 12.45	69.87 \pm 10.59
腰围 (cm, $\bar{x} \pm s$)	87.10 \pm 10.42	88.13 \pm 11.42
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.50 \pm 3.51	25.73 \pm 2.72
体温 (°C, $\bar{x} \pm s$)	36.54 \pm 0.19	36.52 \pm 0.18
静息心率 (次/分, $\bar{x} \pm s$)	73.53 \pm 5.79	73.13 \pm 5.63
呼吸 (次/分, $\bar{x} \pm s$)	18.03 \pm 1.45	18.37 \pm 1.43
收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	143.23 \pm 9.40	144.57 \pm 9.15
舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	92.93 \pm 4.88	90.53 \pm 6.32
吸烟 [例 (%)]		
不吸	24 (80.00)	29 (96.67)
偶吸 (每天 <10 支)	3 (10.00)	1 (3.33)
常吸 (每天 \geq 10 支)	3 (10.00)	0 (0.00)
已戒	0 (0.00)	0 (0.00)
药物过敏史 [例 (%)]		
无	29 (96.67)	29 (96.67)
有	1 (3.33)	1 (3.33)
其他过敏史 [例 (%)]		
无	30 (100.00)	30 (100.00)
有	0 (0.00)	0 (0.00)
目前患有的其他疾病及用药 [例 (%)]		
无	21 (70.00)	22 (73.33)
有	9 (30.00)	8 (26.67)
危险程度 [例 (%)]		
低危	9 (30.00)	5 (16.67)
中危	20 (66.67)	25 (83.33)
高危	1 (3.33)	0 (0.00)
患者到目前为止一直连续接受 抗高血压治疗 [例 (%)]		
否	20 (66.67)	18 (60.00)
是	10 (33.33)	12 (40.00)
膝关节骨关节炎病史 [例 (%)]		
无	29 (96.67)	29 (96.67)
有	1 (3.33)	1 (3.33)

号为: No.EC-2018-44-(1), 吉林省中医药科学院第一临床医院伦理审批号为: No.JLSZKYLL2018 审字-003。本研究在中国临床试验注册中心注册号为: No.ChiCTR1900021690。

7 治疗方法 所有受试者试验全程采取健康的生活方式, 参考《中国高血压防治指南 2010》^[6] 进行生活方式干预, 具体包括: 减少钠盐摄入、体育运动、合理膳食、控制体重、戒烟、限制饮酒等。安慰剂导入期 1 周。所有受试者统一服用安慰剂, 正在服用降压药物的受试者需在导入期安全停用所有降压药物。服药方法: 全杜仲胶囊模拟剂, 与全杜仲胶囊颜色、气味、外观完全一致而不含活性成分, 由江西普正制药有限公司提供, 生产批号: 180401, 每次 3 粒, 每日 2 次。导入期患者停药后, 若血压升高 (收缩压 ≥ 160 mmHg, 舒张压 ≥ 100 mmHg), 则恢复其高血压病用药并随访监测其血压情况直至血压稳定, 此类病例不予纳入本研究。导入期后符合入组标准者, 进入 12 周试验期。试验组服用全杜仲胶囊, 为杜仲纯中药制剂, 每粒 0.48 g, 江西普正制药有限公司提供, 生产批号: 180401, 每次 3 粒, 每日 2 次。对照组服用全杜仲胶囊模拟剂, 每次 3 粒, 每日 2 次, 由江西普正制药有限公司提供, 主要成份为药用淀粉和焦糖色素, 与全杜仲胶囊的颜色、气味、外观一致而不含活性成分, 通过公司质量检验。

8 观察指标及检测方法

8.1 24 小时动态血压监测及血压节律分析 用药 12 周后, 进行 24 小时动态血压监测, 计算夜间平均血压下降率, 分析血压昼夜节律。夜间平均血压下降率 (%) = (日间血压均值 - 夜间血压均值) / 日间血压均值 $\times 100\%$ 。夜间平均血压下降率 < 0 为反杓型, $< 10\%$ 为非杓型, $10\% \sim 20\%$ 为杓型, $> 20\%$ 为超杓型。当夜间平均血压下降率在收缩压与舒张压上表现不一致时, 以收缩压为准^[7]。

8.2 测量诊室血压并计算血压达标率和降压有效率 用药 4、8、12 周后测量诊室血压。计算用药 12 周后的诊室血压达标率收缩压 / 舒张压降至 140/90 mmHg 以下。用药 12 周后诊室血压的降压有效率: 有效病例是指血压达到正常 (收缩压 / 舒张压 $< 140/90$ mmHg) 或收缩压降低大于 20 mmHg 和 (或) 舒张压降低大于 10 mmHg 的患者。有效率 (%) = 有效病例数 / 总病例数 $\times 100\%$ 。

8.3 测量家庭血压并计算 24 小时区间收缩压和舒张压曲线下面积 (area under the curve, AUC) 入组后前 2 周内要求受试者每天早晨和夜间

固定时间测量血压, 每次测量 3 次, 取平均值; 之后每周只测 1 天血压, 同样于早晨和夜间固定时间测量, 每次测量 3 次, 取平均值, 测量结果记录于《家庭血压自测记录卡》中, 于试验结束后交还给研究医生。根据家庭血压绘制变化曲线。各个时间区间的面积采用梯形面积近似求出 24 小时区间收缩压和舒张压 AUC。家庭血压测量统一使用欧姆龙 (OMRON) 电子血压计, 型号: 家用 HEM-7124 (上臂式)。

8.4 中医证候疗效 采取半定量计分方法, 将原发性高血压肾虚证患者的症状分级量化, 按症状的轻重程度分为正常、轻、中、重 4 级, 分别赋分 0、1、2、3 分。计算用药 12 周后的中医证候积分变化值、变化率和主要症状腰酸背痛、胫酸软或足跟痛、耳聋、耳鸣、发脱齿摇、尿后有余沥或失禁、性功能减退的消失率。

8.5 安全性指标 以不良反应发生率为主要评价内容。安全性评估包括不良事件、生命体征、实验室检查, 以及因安全性或耐受性原因而提前退出的情况, 所有的不良事件均应及时记录。

9 统计学方法 统计分析采用 SAS 9.4 统计分析软件。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用频数 (构成比) 进行统计描述, 符合正态分布与方差齐性的组间计量资料比较采用 t 检验, 不符合正态分布的采用非参数 *Willcoxon* 秩和检验; 计数资料比较两个及两个以上样本率 (构成比) 以及两个分类变量的关联性分析, 采用 χ^2 检验精确概率法; 等级资料采用 *Cochran-Mantel-Haenszel* 检验。重要疗效指标采用以基线为协变量, 考虑中心影响, 进行协方差分析。所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 (图 1) 试验组与对照组均有 1 例脱落病例、2 例剔除病例。两组的脱落病例原因均为受试者血压高无法耐受而自动退出试验; 试验组的 2 例剔除病例, 原因分别为主要疗效指标 (治疗后 24 小时平均血压) 缺失、第 12 周随访视窗超窗。对照组的 2 例剔除病例原因均为主要疗效指标 (治疗后 24 小时平均血压) 缺失。入组 60 例受试者全部进入全分析集 (full analysis set, FAS) 进行意向性分析。

2 两组治疗 12 周后 24 小时动态血压及血压节律比较 (表 2、3) 试验组和对照组治疗前后以及两组间各指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 两组诊室血压比较 (表 4) 与本组治疗前

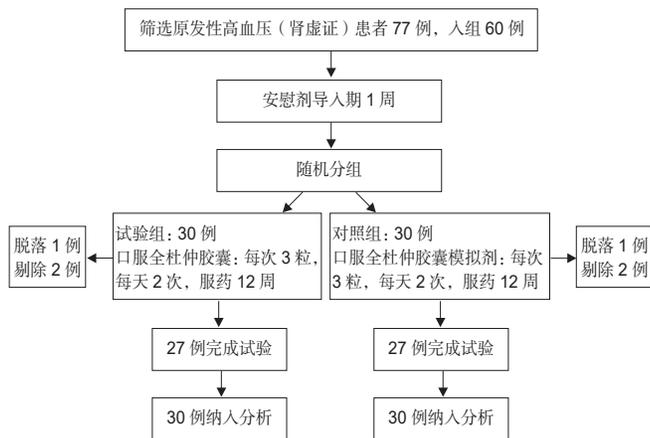


图 1 病例流程图

表 2 两组用药 12 周后 24 h 动态血压监测指标比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	24 h 平均收缩压	24 h 平均舒张压
试验	治疗前	29	138.59 ± 11.71	85.38 ± 9.20
	治疗 12 周	30	136.63 ± 13.66	84.70 ± 8.91
对照	治疗前	30	138.17 ± 13.50	83.00 ± 8.35
	治疗 12 周	30	139.00 ± 14.95	83.43 ± 10.40

表 3 两组治疗前后血压昼夜节律类型比较 [例 (%)]

组别	时间	例数	杓型	非杓型	其它型
试验	治疗前	28	9 (32.14)	10 (35.71)	9 (32.14)
	治疗 12 周	29	14 (48.28)	8 (27.59)	7 (24.14)
对照	治疗前	30	11 (36.67)	14 (46.67)	5 (16.67)
	治疗 12 周	26	12 (46.15)	10 (38.46)	4 (15.38)

和对照组同期比较, 试验组治疗 12 周诊室收缩压和舒张压下降 ($P < 0.05$), 与对照组同期比较, 试验组治疗 12 周诊室收缩压和舒张压降低值以及诊室血压达标率 (55.17% vs. 24.14%) 升高 ($\chi^2 = 5.735$,

表 4 两组诊室血压比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	诊室收缩压	诊室收缩压降低值	诊室舒张压	诊室舒张压降低值
试验	治疗前	30	143.23 ± 9.40	-	92.93 ± 4.88	-
	治疗 4 周	29	137.48 ± 9.06	6.24 ± 11.57	86.86 ± 4.36	6.10 ± 6.34
	治疗 8 周	22	136.14 ± 8.22	7.55 ± 11.90	86.32 ± 6.30	7.50 ± 5.75
	治疗 12 周	29	132.62 ± 11.72* [△]	11.10 ± 12.68 [△]	87.10 ± 7.46* [△]	5.86 ± 7.74 [△]
对照	治疗前	30	144.57 ± 9.15	-	90.53 ± 6.32	-
	治疗 4 周	29	140.69 ± 12.79	3.41 ± 13.14	88.41 ± 9.82	1.90 ± 9.61
	治疗 8 周	16	131.63 ± 12.18	11.88 ± 13.65	81.94 ± 6.79	9.50 ± 8.73
	治疗 12 周	29	141.79 ± 12.13	2.31 ± 12.69	89.83 ± 9.69	0.48 ± 10.51

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

表 5 两组家庭血压收缩压、舒张压曲线下面积比较 (mmHg × h, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	早晨家庭收缩压 AUC	夜间家庭收缩压 AUC	早晨家庭舒张压 AUC	夜间家庭舒张压 AUC
试验	29	2 794.31 ± 490.53	2 794.07 ± 453.97	1 761.54 ± 322.89	1 750.80 ± 297.90*
对照	30	2 525.40 ± 602.83	2 519.48 ± 607.20	1 559.61 ± 396.98	1 556.93 ± 392.59

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

$P < 0.05$)。

4 两组家庭血压比较 (表 5) 与对照组比较, 试验组夜间家庭舒张压 AUC 升高 ($P < 0.05$)。

5 两组中医证候疗效指标比较 (表 6、7) 两组中医证候积分及主要症状比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 6 中医证候积分较基线变化 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分
试验	治疗前	30	4.80 ± 2.35
	12 周	29	2.34 ± 1.99
对照	治疗前	30	4.63 ± 1.96
	12 周	29	2.86 ± 1.94

6 不良事件及不良反应发生情况 试验过程中, 试验组发生 9 例 10 例次不良事件 (30.00%), 具体包括: 上呼吸道感染 2 例、尿路感染 3 例、痛风急性发作 1 例、肝功检查异常 2 例、干眼症 1 例、右眼晶状体脱位 1 例, 均与药物无关。试验组发生 1 例严重不良事件 (3.33%), 受试者因“发现右眼前圆形黑影飘动”到医院就诊, 通过虹膜、瞳孔玻璃体、晶状体等眼部检查, 显示右眼鼻侧 12: 30-3: 00 周边虹膜缺损, 颞侧 9: 00-11: 30 周边虹膜粘连, 右眼晶状体脱位于玻璃体腔, 右眼局灶性视网膜脱离, 在眼科行专科手术诊疗, 术后恢复良好, 症状消失。研究者判定该严重不良事件与药物无关。对照组发生 8 例 10 例次不良事件 (26.67%), 具体包括: 咳嗽 1 例、胸痛 1 例、尿路感染 3 例、碱性磷酸酶升高 1 例、尿蛋白检出 2 例、尿潜血阳性 1 例、尿糖检出 1 例。其中 1 例 1 例次为与药物相关的不良反应 (3.33%), 表现为碱性磷酸酶升高。由于发生时试验用药已结束,

表 7 两组患者腰脊酸痛等主要症状疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	症状变化	腰脊酸痛	胫酸软或足跟痛	耳鸣	耳聋	发脱齿摇	尿后滴沥	性欲减退
试验	29	消失	14 (48.28)	19 (65.52)	22 (75.86)	26 (89.66)	15 (51.72)	23 (79.31)	18 (62.07)
		未消失	15 (51.72)	10 (34.48)	7 (24.14)	3 (10.34)	14 (48.28)	6 (20.69)	11 (37.93)
对照	29	消失	10 (34.48)	20 (68.97)	17 (58.62)	26 (89.66)	15 (51.72)	20 (68.97)	15 (51.72)
		未消失	19 (65.52)	9 (31.03)	12 (41.38)	3 (10.34)	14 (48.28)	9 (31.03)	14 (48.28)

该受试者拒绝复查, 转归不明。两组不良事件及不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

讨 论

原发性高血压是指无明确病因引发的血压升高, 临床常见的症状表现为不同程度的头胀、头晕、头痛、烦躁易怒等, 患者常伴有心、脑、肾等功能异常和器质性损害^[10]。高血压病属于中医学“头痛”“眩晕”等病症范畴,《素问·至真要大论》曰“诸风掉眩, 皆属于肝”,《灵枢·海论》记载“髓海不足, 则脑转耳鸣”, 而肾主骨生髓, 由此可见高血压与肝肾关系密切^[11]。肾气充盛, 元气充足。年高肾精不足, 髓海空虚, 脑窍无以充盈, 致使脑窍空虚, 可发为眩晕。国医大师朱良春认为, 高血压的病机主要是本虚标实、阴虚阳亢, 虚实夹杂, 本虚以肝肾阴虚为主, 标实为肝阳上亢^[12]。中医药立足于人体整体和辨证论治, 通过理法方药针对高血压临床证治规律进行对症治疗, 具有确切的临床疗效。

杜仲是我国传统药材,《神农本草经》将其列为上品, 可补肝肾、强筋骨、安胎, 可用于治疗肝肾不足、腰脊酸痛、足膝痿软、胎动不安等^[13]。现代药理研究发现, 杜仲还具有降血压、降血脂、降血糖、抗肿瘤、抗炎的药理作用, 改善肝肾纤维化, 降低肝肾组织中过氧化脂质含量, 提高肝肾超氧化物歧化酶活性, 改善血管弹性, 保护肾脏^[14-16]。目前, 杜仲相关制剂单用或与其它药物联合使用, 治疗高血压病^[17]、肾性高血压病^[18-20]、妊娠期高血压病^[21, 22]等疾病, 临床疗效显著, 降压效果平稳, 有着良好的临床应用价值。全杜仲胶囊是利用现代萃取工艺制备而成的杜仲纯中药制剂, 降压成分为木脂素类、苯丙素类、环烯醚萜类、黄酮类, 作用机制为通过抑制钙离子内流、增加 NO 合成、抑制血管紧张素转换酶活性、抑制血管紧张素生成, 从而舒张血管, 达到降低血压的效果^[17]。本研究发现, 全杜仲胶囊可以降低轻度高血压患者的诊室收缩压和舒张压。治疗 12 周后血压达标率、诊室收缩压和舒张压下降幅度、降压有效率方面, 全杜仲胶囊组优于安慰剂组。本研究还显示试验组夜间家庭舒张压 AUC 升高, 说明全杜仲胶囊具有

降低脉压差的作用。

同时, 本研究还发现全杜仲胶囊可能具有改善高血压病患者血压昼夜节律的趋势。通常情况下, 健康人血压呈现明显的昼夜活动变化, 白昼血压水平高, 夜间血压水平低, 呈明显的“双峰一谷”杓型血压节律。血压这种节律的变化能顺应机体活动的变化, 很好地维持心脑肾等靶器官的结构和功能^[23]。血压节律发生变化, 会对人体的调节机制产生影响, 从而影响器官的功能或结构。原发性高血压患者中血压昼夜节律性异常者以非杓型血压昼夜节律性类型为主^[24], 非杓形血压较杓形血压更易引起靶器官损害^[25-27]。有研究表明, 原发性高血压患者的血压昼夜节律性异常会增加心律失常^[28]、左心室肥厚^[29]的发生率。因此, 血压的昼夜节律特征已逐渐成为评估降压措施, 降低心血管事件危险性的一项重要指标^[30, 31]。本研究试验组入组时有杓型血压患者 9 例, 用药 12 周后, 非杓型或其它型血压患者中有 5 例转为杓型血压; 对照组入组时有杓型血压患者 11 例, 用药 12 周后, 非杓型或其它型血压患者仅有 1 例转为杓型血压。因为样本量较小, 现有数据分析显示两组比较, 差异无统计学意义。但目前结果提示全杜仲胶囊可能具有将非杓型或其他型血压恢复为杓型血压节律的趋势, 未来需要大样本临床试验进一步验证。

综上所述, 全杜仲胶囊可以降低轻度高血压病肾虚证患者的诊室收缩压和舒张压, 可能具有维持或恢复高血压病患者正常血压节律的潜在作用, 值得进一步深入研究。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

- [1] 林丽云, 李昂, 沙丽, 等. 原发性高血压病人心、脑、肾靶器官损害的影响因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(21): 3715-3719.
- [2] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2020 [M]. 北京: 科学出版社, 2021: 44.
- [3] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2020》要点解读[J]. 中国心

- 血管杂志, 2021, 26 (3): 209-218.
- [4] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials[J]. Lancet, 2003, 362 (9395): 1527-1535.
- [5] 张维忠. 新型固定剂量降压制剂 ARB/HCTZ 临床应用专家共识 [J]. 中华高血压杂志, 2007, 15 (Z1): 23-25.
- [6] 方祝元. 中医药治疗高血压病临床述评 [J]. 江苏中医药, 2019, 51 (8): 1-6.
- [7] 刘金涛, 张腾. 中医药防治高血压病作用机制及优势述评 [J]. 中医杂志, 2015, 56 (1): 77.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2011, 3 (5): 42-93.
- [9] 全国中西医结合虚证与老年病研究专业委员会. 中医虚证辨证参考标准 (1986 年 5 月修订) [J]. 临床荟萃, 1987, 2 (4): 189.
- [10] Staessen JA, Wang J, Bianchi G, et al. Essential hypertension[J]. The Lancet, 2003, 361 (9369): 1629-1641.
- [11] 卢静, 蒙霞, 刘鸿雁. 高血压中医辨证分型及辨证治疗进展 [J]. 四川中医, 2020, 38 (6): 220-222.
- [12] 吴坚, 高想, 蒋熙, 等. 国医大师朱良春高血压病辨治实录及经验撷菁 [J]. 江苏中医药, 2014, 46 (7): 1-3.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部 [M]. 2015 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 3-384.
- [14] 刘聪, 郭非非, 肖军平, 等. 杜仲不同部位化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (3): 497-512.
- [15] 冯晗, 周宏灏, 欧阳冬生. 杜仲的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20 (6): 713-720.
- [16] 巩仔鹏, 吴林霖, 陆苑, 等. 杜仲降血压活性成分在正常大鼠和自发性高血压大鼠体内的药代动力学差异研究 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30 (10): 1043.
- [17] 袁尚红, 张学俊, 任雅芳, 等. 全杜仲胶囊治疗高血压的临床疗效 [J]. 中国社区医师 (医学专业), 2012, 14 (35): 138.
- [18] 朱伟珍, 梁立锋. 全杜仲胶囊联合左旋氨氯地平治疗肝肾阴虚型肾性高血压随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26 (10): 44-46.
- [19] 张振千, 韦家仁. 全杜仲胶囊治疗肾性高血压临床疗效观察与安全性评价 [J]. 中国执业药师, 2018, 15 (12): 73-77.
- [20] 常媛媛. 全杜仲胶囊联合非洛地平缓释片治疗老年肾性高血压的疗效观察 [J]. 中国老年保健医学, 2021, 19 (2): 61-65.
- [21] 彭红梅, 李小妹, 杨亚培. 杜仲颗粒结合常规疗法治疗妊娠期高血压疾病的临床疗效 [J]. 重庆医学, 2012, 41 (31): 3262-3264.
- [22] 王娜, 邱雪洲, 张小环, 等. 杜仲颗粒联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36 (5): 972-975.
- [23] 孙玉清, 骆雷鸣. 血压节律改变与靶器官损害 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7 (3): 429-430.
- [24] 梁君昭, 董秋芬, 马丽君, 等. 420 例原发性高血压患者血压昼夜节律性分析与中医证素的相关性研究 [J]. 河北中医, 2017, 39 (6): 825-829.
- [25] 唐慎思, 张丽丽, 王舒, 等. 血压昼夜节律异常与靶器官损害相关性研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28 (11): 3320-3324.
- [26] 李红奇, 李朋朋, 韩一栩, 等. 中医非药物治疗对高血压患者血压变异性及昼夜节律的研究进展 [J]. 世界中医药, 2017, 12 (3): 716-720.
- [27] 杨丽娜, 丁彦春. 血压节律、血压变异性与高血压时间生物治疗 [J]. 大连医科大学学报, 2017, 39 (6): 595-599.
- [28] 李芳, 许毅, 韩敏. 原发性高血压患者血压昼夜节律变化与心律失常相关性研究 [J]. 临床医药实践, 2020, 29 (4): 287-289.
- [29] 杨趁, 刘健, 王舒. 高血压患者血压昼夜节律对左心室肥厚的影响及其机制 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41 (6): 1141-1143.
- [30] 张云, 罗富健, 王莉, 等. 马来酸左旋氨氯地平对高血压患者血压昼夜节律和清晨血压的影响 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25 (10): 1149-1152.
- [31] 孟胜喜, 霍清萍, 王兵, 等. 恒清汤联合马来酸左旋氨氯地平片对原发性高血压患者血压昼夜节律、血压变异性及晨峰血压的影响 [J]. 中国中医药信息志, 2018, 25 (10): 22-26.

(收稿: 2021-06-24 在线: 2022-04-10)

责任编辑: 邱 禹