

中西医结合诊疗方案治疗中青年 2 级高血压病的 多中心随机对照试验

陈 曦 程广书 范军铭

摘要 目的 探讨中西医结合诊疗方案对中青年 2 级高血压病患者疗效及 24 小时动态血压的影响。
方法 采取随机、安慰剂平行对照、多中心临床研究设计,将 199 例中青年 2 级高血压病患者随机分为治疗组(99 例)和对照组(100 例)。两组均给予硝苯地平缓释片、氢氯噻嗪片为基础的联合降压治疗方案,在此基础上治疗组给予联合降压宝系列中药治疗,对照组联合降压宝系列中药模拟剂治疗,均 0.31 g/片,每日 2 次,每次 2 片,用药时间均为 8 周,并进行 24 周随访,比较两组 24 小时动态血压及偶测血压疗效,并进行安全性评价。**结果** 与本组治疗前比较,治疗后两组日间、夜间偶测血压及 24 小时动态血压均明显改善($P < 0.01$);治疗组治疗后夜间偶测收缩压及舒张压平均值下降水平优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后日间偶测血压及动态血压疗效总有效率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在硝苯地平缓释片及氢氯噻嗪片治疗基础上联合降压宝系列中药治疗中青年 2 级高血压病,可改善夜间血压,尤其是夜间舒张压。

关键词 中西医结合诊疗方案;24 小时动态血压;中青年高血压病

Treatment of Level 2 Hypertension by Diagnosis and Treatment Program of Integrative Medicine: a Multi-centre, Randomized Controlled Trial CHEN Xi, CHENG Guang-shu, and FAN Jun-ming *Department of Hypertension, Affiliated Hospital, Henan Institute of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou (450004)*

ABSTRACT Objective To explore the therapeutic effect of diagnosis and treatment program of integrative medicine (IM) on level 2 hypertension in the young and middle-aged patients and their ambulatory blood pressure. **Methods** A randomized, placebo parallel and controlled, multi-center clinical trial was performed. Totally 199 young and middle-aged level 2 hypertension patients were randomly assigned to the treatment group (99 cases) and the control group (100 cases). All received combined hypotensive treatment program by taking Nifedipine Sustained Release Tablet and Hydrochlorothiazide as basic drugs. Patients in the treatment group additionally took Western medicine (WM) combined Jiangyabao serial drugs (0.31 g per tablet, 2 tablets each time, twice daily), while those in the control group additionally took WM combined simulative agents of Jiangyabao serial drugs (0.31 g per tablet, 2 tablets each time, twice daily). The treatment course was 8 weeks for all, and 24-week follow-ups performed. 24 h ambulatory blood pressure and casual blood pressure, and their efficacies were compared between the two groups, and safety assessed as well. **Results** Compared with before treatment in the same group, daytime and night casual blood pressure, as well as 24 h ambulatory blood pressure were all obviously improved in the two groups ($P < 0.01$). Average diastolic and systolic blood pressures at night decreased more in the treatment group than in the control group with statistical difference ($P < 0.05$). There was no statistical difference in total efficacies of daytime casual blood pressure or ambulatory blood pressure ($P > 0.05$). **Conclusion** Jiangyabao serial drugs combined WM in treating young and middle-aged level 2 hypertension patients showed obvious effect in improving night blood pressure, especially for night diastolic blood pressure.

KEYWORDS diagnosis and treatment program of integrative medicine; 24 h ambulatory blood pressure; hypertension in the young and the middle-aged

基金项目:国家“十一五”支撑计划——中医治疗常见病的研究(No. 2007BA1213071)

作者单位:河南省中医药研究院附属医院高血压病科 河南省高血压病医院高血压科(郑州 450004)

通讯作者:陈 曦, Tel: 0371-66347432, E-mail: hymbjb@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.07.0801

高血压病是一种严重威胁人类健康的多发病和常见病。近年来,各种降压新药不断问世,但在控制血压及改善症状方面仍不理想,且不良反应较大,中药降压也存在幅度小、时间长的问题。中、西药单独使用均存在一定的问题,若中、西药合用可弥补其不足。河南省中医药研究院附属医院课题组自 20 世纪 80 年代起研究中西医结合治疗高血压病,创立了抗高血压系列中药制剂——降压宝,同时联合运用小剂量西药的治疗方案,在临床运用中取得了较好疗效。该治疗方案遵循中医学理论及高血压个体化治疗原则,辨证运用中药,科学合理地联合使用小剂量西药,临床效果确切。本课题组既往研究表明,降压宝片对高血压病患者全天血压、日间血压和夜间血压均有理想的降压效果^[1]。本研究在此基础上进一步探讨中西医结合诊疗方案对中青年 2 级高血压病患者疗效及 24 小时动态血压的影响,以期对河南省中医药研究院附属医院高血压病中西医结合诊疗方案进行再评价,为完善并建立可推广的中西医结合治疗高血压病诊疗技术规范提供依据。

资料与方法

1 诊断标准 高血压病诊断参照《中国高血压防治指南(2005 年修订版)》^[2]标准。中医辨证分型标准参照《中药新药临床研究指导原则(2002 版)》^[3]肝火亢盛挟风痰上扰证、阴虚阳亢证和气阴两虚证标准制订。

2 纳入、排除及脱落标准 纳入标准:(1)符合上述西医诊断标准属 2 级高血压病(中度)者,中医辨证属气阴两虚证、阴虚阳亢证和肝火亢盛挟风痰上扰证之一者;(2)年龄 18~60 岁;(3)血压 160~179/100~109 mmHg;(4)原发性高血压病,1 周内不同日 3 次测压,血压达到诊断标准,24 小时血压监测白天血压负荷率≥50%;(5)患者知情同意。排除标准:(1)对钙离子拮抗剂类药物有不良反应者;(2)不适合服用氢氯噻嗪(如低血钾、痛风等)者;(3)糖尿病及合并有心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发疾病、精神病患者;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)过敏体质者或已知对该品种药物有过敏或不良反应者。病例脱落标准:(1)经研究者判定,因不良事件或异常的实验室检测

值无法继续试验者;(2)受试者自愿退出试验者;(3)违背方案(受试者不符合入选标准,不能遵守方案的要求,不能遵循用药的要求,即服药依从性 < 80% 或 > 120% 者);(4)需要使用本试验禁忌的药物;(5)受试者在试验过程中怀孕;(6)其他研究者认为不宜继续服药者,或认为继续试验有困难者。

3 一般资料 根据公式 $n = \{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 [\pi_c(1 - \pi_c) + \pi_r(1 - \pi_r)]\} / \Delta^2$ 进行计算,并考虑 5% 的失访率,经依从性校正公式后得出总的观察病例数,再根据实际情况最终确定样本量为 204 例。

204 例均为 2009 年 1 月—2011 年 8 月河南省中医药研究院附属医院、辽宁中医药大学附属医院及湖南省中医药大学第一附属医院门诊符合 2 级高血压病的中青年患者,其中中医辨证为肝火亢盛挟风痰上扰证、阴虚阳亢证、气阴两虚证患者各 68 例,因患者自动退出脱落 5 例,符合统计病例数 199 例。采用疾病分层的单纯区组随机分组方法,设种子数(seed)、各中心(center)、区组(block)、分段长度(rand),自动给出随机数字表,分别给出随机数字总表、各中心随机数字表及治疗组和对照组随机数字表。按照 1:1 比例分配,治疗组 99 例,对照组 100 例。其中治疗组男性 67 例,女性 32 例;年龄 30~60 岁,平均(45.97 ± 8.50)岁;平均病程(120.17 ± 39.14)周。对照组男性 63 例,女性 37 例;年龄 31~60 岁,平均(47.33 ± 9.23)岁;平均病程(114.44 ± 37.33)周。两组患者一般资料比较(表 1),差异无统计学意义(P > 0.05)。本研究方案经本院伦理委员会批准。

4 研究设计 本次试验采用双盲设计,所有研究药物及对照药均采用相同包装,并按照随机数字进行分装编盲。双盲对照试验的设盲工作由临床研究负责单位负责人与课题负责单位及统计人员共同完成,首先根据患者不同的症状进行辨证分层,然后采用两级设盲法。一级设盲:即试验药物的设盲。对试验药和对照药进行统一包装,同时保证试验药和模拟药从外观上无差异。二级设盲:即试验药物包装盒的编号设盲。为每位受试者准备一个应急信封,信封上标记受试者的药物编号,信封内封存的信纸上注明受试者所属的组别,供紧急揭盲用。所有研究用药将随同相应编号的应急信封一起分发至各研究中心。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	病程(周)
治疗	99	45.97 ± 8.50	168.75 ± 7.27	74.27 ± 10.28	120.17 ± 39.14
对照	100	47.33 ± 9.23	168.55 ± 7.04	73.63 ± 10.07	114.44 ± 37.33

5 治疗方法 所有纳入患者进入试验前停用降压药物 2 周,进行洗脱,按照分组给予相应治疗方案。治疗组采用口服西药联合中药治疗,具体如下:硝苯地平缓释片(20 mg/片,青岛黄海制药有限责任公司,生产批号:H10910052),每次 10 mg,每日 2 次;氢氯噻嗪片(25 mg/片,山西云鹏制药有限公司,生产批号:H14020796),每次 12.5 mg,每日 2 次;气阴两虚证服用降压宝黄片(药物组成:黄芪、何首乌、女贞子、香附、红花、蒲黄、丹参、赤芍、半夏、白附子、全蝎、钩藤);阴虚阳亢证服用降压宝绿片(药物组成:何首乌、女贞子、龙骨、牡蛎、全蝎、钩藤、酸枣仁、合欢皮、首乌藤、冬瓜皮、半夏、白附子);肝火亢盛挟风痰上扰证服用降压宝蓝片(药物组成:龙胆草、黄芩、黄柏、知母、栀子、猪苓、泽泻、防己、车前子、茯苓、生地黄、甘草)。降压宝系列中药均由河南省中医药研究院附属医院制剂室提供,0.31 g/片,每次 2 片,每日 2 次口服。对照组口服西药联合降压宝系列中药模拟剂(由河南省中医药研究院附属医院制剂室提供,每片 0.31 g),服用方法同治疗组。两组用药时间为 8 周,并进行 24 周随访。

6 观察指标及检测方法 主要疗效评价指标为偶测血压及动态血压的血压下降值及有效率。

6.1 偶测血压疗效评价 根据《中药新药临床研究指导原则》^[3] 中高血压治疗疗效评价方法制订。显效:(1)舒张压下降 10 mmHg 以上,并达到正常范围;(2)舒张压虽未降至正常,但已下降 20 mmHg 或以上。有效:(1)舒张压下降不及 10 mmHg,但已达到正常范围;(2)舒张压较治疗前下降 10~19 mmHg;(3)收缩压较治疗前下降 30 mmHg 以上。须具备其中 1 项。无效:未达到以上标准者。有效率(%) = (显效例数 + 有效例数)/总例数 × 100%。

6.2 动态血压疗效评定 参照参考文献[4] 标准。动态血压负荷:日间收缩压 ≥ 140 mmHg,舒张压 ≤ 90 mmHg;夜间收缩压 ≥ 125 mmHg,舒张压 ≤ 80 mmHg。计算治疗前后负荷下降率(%) = [(治疗前负荷 - 治疗后负荷)/治疗前负荷] × 100%。显效:动态血压负荷下降率 > 90%。有效:动态血压负荷下降率 50%~90%。无效:动态血压负荷下降率 < 50%。有效率(%) = (显效例数 + 有效例数)/总例数 × 100%。

7 安全性评价 生命体征情况包括血压、心率及体温等。安全性评价标准为不良事件/反应发生率、实验室检查(肝、肾功能,血、尿常规)及心电图的异常情况。

8 统计学方法 采用 SAS 8.2 软件包进行统计

学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组用药前后血压值比较采用配对 t 检验;组间治疗前后变化差值比较采用 t 检验或协方差分析。定性资料采用频数(构成比)进行统计描述,疗效频数及总有效率采用按中心分层的 CMH 检验或 χ^2 检验进行两组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对符合方案数据分析(per-protocol population, PPS)人群数据进行分析,脱落的病例均纳入全分析集(full analysis set, FAS)进行统计,因无效而退出的病例可纳入符合方案集(PP)进行统计,凡入选并已使用编号药物的患者,无论是否脱落,均应记录和保留研究病历和病例报告表(CRF),即作留档,并进行意向性分析(intention-to-treat, ITT)。所有随机化后至少接受过一次治疗的受试者均纳入安全性数据集(SS)进行统计分析。

结 果

1 病例脱落情况 共脱落 5 例,其中治疗组 3 例、对照组 2 例,脱落原因为患者自动退出。

2 两组治疗前后日间偶测血压比较(表 2) 与本组治疗前比较,两组治疗后日间偶测血压均明显降低($P < 0.01$);治疗后两组日间偶测血压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组治疗前后日间偶测血压比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	收缩压	舒张压
治疗	99	治疗前	155.57 ± 13.18	101.57 ± 10.40
		治疗后	132.30 ± 10.03*	84.29 ± 8.42*
对照	100	治疗前	155.70 ± 13.91	100.82 ± 9.31
		治疗后	131.95 ± 11.87*	85.78 ± 7.66*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

3 两组治疗前后夜间偶测血压比较(表 3) 与本组治疗前比较,两组治疗后夜间偶测血压均降低($P < 0.05$);两组治疗后夜间偶测血压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后夜间偶测收缩压及舒张压平均下降值明显高于对照组($P = 0.043$)。

表 3 两组治疗前后夜间偶测血压比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	收缩压	舒张压
治疗	99	治疗前	132.87 ± 13.26	84.24 ± 10.41
		治疗后	118.17 ± 22.11*	72.90 ± 14.40*
		差值	14.70 ± 8.85 [△]	11.34 ± 3.99 [△]
对照	100	治疗前	129.96 ± 13.50	83.44 ± 10.51
		治疗后	119.09 ± 14.51*	76.58 ± 15.11*
		差值	10.87 ± 1.01	6.86 ± 4.60

注:差值 = 治疗前 - 治疗后;与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组差值比较,[△] $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后动态血压比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	全天收缩压	全天舒张压	日间收缩压	日间舒张压	夜间收缩压	夜间舒张压
治疗	99	治疗前	141.48 ± 11.25	90.81 ± 10.74	143.83 ± 12.32	93.26 ± 10.98	132.87 ± 13.26	84.24 ± 10.41
		治疗后	128.07 ± 17.72 *	81.35 ± 10.30 *	130.90 ± 18.21 *	87.20 ± 11.50 *	118.17 ± 22.11 *	72.90 ± 14.40 *
对照	100	治疗前	138.75 ± 10.21	90.92 ± 8.91	142.06 ± 10.57	93.88 ± 9.48	129.96 ± 13.51	83.44 ± 10.51
		治疗后	129.73 ± 12.14 *	84.05 ± 10.12 *	133.12 ± 12.60 *	86.67 ± 10.35 *	119.09 ± 14.51 *	76.58 ± 15.11 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

表 5 两组偶测血压及动态血压疗效比较

组别	例数	偶测血压				动态血压			
		显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
治疗	99	35	57	7	92.92	25	28	46	53.50
对照	100	34	56	10	90.00	23	19	48	42.00

4 两组治疗前后动态血压比较(表 4) 与本组治疗前比较,两组治疗后动态血压均降低($P < 0.05$);治疗后两组动态血压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 两组偶测血压及动态血压疗效比较(表 5) 两组偶测血压及动态血压控制总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

6 安全性评价 本试验两组均无不良事件发生。通过对用药前后心率、呼吸、体温、血压进行安全性评价,心率、呼吸、体温等部分指标治疗前后有一定的变化,系疾病好转所致。对用药前后心电图,血、尿常规、肝、肾功能等进行检查,所有指标治疗前正常,治疗后转为异常的原因均与本试验药物无关。所有指标治疗前异常治疗后仍为异常者均无加重情况,其异常的原因均与本试验药物无关。

讨 论

中西医结合治疗高血压病个体化辨证分型系统,最早由本院邓启华教授于 20 年前创立,运用 20 年来,有超过 20 万患者接受治疗,深受患者好评。该系统的基本原理是根据患者个体化特征选择符合全国高血压联盟发布的高血压防治指南要求的西药作为基本治疗,再结合中医辨证论治选择中药治疗,经多年临床实践,总结出中药在治疗高血压病方面有如下优点:(1) 中药具有轻度的降血压作用,单独使用中药对临界高血压和轻度高血压患者有明显的的作用,长期服用可明显延缓高血压病的进程;(2) 西药配合中药治疗后可增加西药的降血压作用,尤其是多种西药联合使用后仍不能达标的情况下,配合中药后可提高达标率;(3) 长期西药配合中药治疗后可明显减少西药用量;(4) 中药可明显减少部分西药的毒副作用。

本课题采用 RCT 方法,对中西医结合方案治疗中青年 2 级高血压病患者的疗效和安全性进行评价。根据中医证型分层,本研究采用随机、双盲、安慰剂平行对照设计,选择中青年 2 级高血压病患者 204 例,两组均采用硝苯地平控释片和氢氯噻嗪片作为基础治疗,在此基础上,治疗组使用相应证型的降压宝系列中药,对照组使用安慰剂,疗程 8 周,以动态血压、偶测血压值作为疗效性指标,以不良事件、生命体征、实验室检查各指标为安全性指标,综合评价该治疗方案的有效性和安全性。本研究结果表明,两组治疗后均有良好的降压作用,治疗组偶测血压疗效有效率为 92.92% (92/99),对照组有效率为 90.00% (90/100),治疗组动态血压疗效有效率为 53.50% (53/99),对照组有效率为 42.00% (42/100),两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后夜间偶测收缩压及舒张压平均值下降值明显高于对照组($P = 0.043$)。治疗组治疗后其他动态血压各指标下降,但两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。表明中药能改善夜间舒张压,究其原因可能与中青年高血压病的特点有关。中青年高血压病的类型与老年高血压病不同,老年高血压病因为动脉硬化或伴靶器官的损害,多见单纯性收缩期高血压^[5];而中青年高血压动脉弹性尚良好,收缩压、舒张压均有不同程度升高,或以单纯舒张压升高为主,可能与外周阻力大、心排量高、交感神经兴奋有关,但目前尚缺乏单纯降低舒张压的药物^[6]。中青年高血压病患者临床以肝火亢盛、痰湿壅盛证型多见,其次为阴虚阳亢,气虚血瘀证较少。该方案以中医辨证论治为原则,采取个体化治疗,分别给予清肝泻火、化痰祛湿,滋阴潜阳,补气活血中药,达到中西药合用、协同降压、提高疗效的作用。本研究结果表明,中药在降低舒张压方面具有一定的优势,其作

用机制可能与中药能够改善患者临床症状、精神状况和降低交感神经兴奋有关。

参 考 文 献

- [1] 程广书, 彭丹青, 王士旗. 降压宝片对 20 例高血压病患者 24 小时动态血压的影响[J]. 中医研究, 2006, 19(11): 39-40.
- [2] 刘力生, 龚兰生, 孔灵芝主编. 中国高血压防治指南(2005 年修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 19-20.
- [3] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中

国医药科技出版社, 2002:73.

- [4] White WB, Morganroth J. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in assessing anti-hypertensive therapy[J]. Am J Cardiol, 1989, 63(1): 94-98.
- [5] 苏镇培. 评两个“老年高血压中国专家共识”[J]. 中华高血压杂志, 2009, 17(8): 676-678.
- [6] 王大英, 金惠根, 张良洁. 比索洛尔、苯磺酸氨氯地平 and 福辛普利治疗中青年舒张期高血压的疗效[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(19): 3616-3618.

(收稿:2013-10-15 修回:2015-01-13)

中国中西医结合学会骨伤科分会第二十二届全国 中西医结合骨伤科学术年会征文通知

由中国中西医结合学会骨伤科分会主办、西安交通大学医学院第二附属医院承办的中国中西医结合学会骨伤科分会第二十二届全国中西医结合骨伤科学术年会将于 2015 年 9 月 11—13 日在陕西省西安市召开。本次会议将邀请多位国内著名的骨伤科专家就骨伤疾病中西医结合特色诊治的最新国内外进展进行专家论坛、专题讲座和疑难、典型病例讨论。

征文内容 以中西医结合为特色的骨伤科疾病诊疗与防治, 包括创伤、关节、脊柱、手足外科(含显微外科)、小儿骨科等骨伤疾病、软组织与运动医学损伤疾病、老年退行性骨伤疾病、骨与软组织肿瘤疾病的诊疗技术规范研究、诊疗经验及中医、西医、中西医结合骨伤科疾病临床和相关基础研究; 微创骨科/外固定支架技术的临床应用及相关基础研究; 中医骨伤(手法切磋、小针刀等)的临床及基础研究; 骨伤科疾病中、西医药物治疗的临床及相关基础研究; 骨伤康复与护理的中医、西医、中西医结合相关临床及基础研究。

征文要求 要求未在公开发行的刊物上发表过的论文。投稿只接受电子版。摘要 600~800 字, 摘要结构为目的、方法、结果、结论。请以 Word 文档格式将全文及摘要发至大会组委会指定邮箱。邮件主题请注明“会议投稿”, 并请务必注明工作单位、通讯地址、邮政编码及通讯作者的电子信箱、联系电话。本次会议将设立青年论坛专题(45 周岁以下), 请务必在来稿中注明出生年月, 并明确标注“青年论坛”。截稿日期为 2015 年 8 月 19 日(以邮件发送时间为准)。

联系人 柏传毅, Tel: 13572273482, E-mail: baichuanyiys@sina.com。