

· 临床 ·

复方鬼针草颗粒治疗1级高血压病湿热血瘀证患者的临床疗效

孙阳¹, 朱明军^{2*}, 李彬², 彭广操², 王新陆²

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450099)

[摘要] 目的:观察复方鬼针草颗粒剂对1级高血压病湿热血瘀证患者的临床疗效及对相关生物指标、安全性指标的影响。方法:采用随机、双盲、安慰剂对照临床试验设计方法,将80例符合纳入标准的研究对象随机分为治疗组(40例)和对照组(40例)。在健康教育的基础上,治疗组口服复方鬼针草颗粒剂,6.5 g/次,2次/d,对照组口服复方鬼针草颗粒模拟剂,6.5 g/次,2次/d,两组疗程均为4周。观察两组患者24 h动态血压(24 h ABPM),中医证候积分,血管紧张素Ⅱ(AngⅡ),内皮素-1(ET-1),同型半胱氨酸(Hcy)及安全性指标。结果:与本组治疗前比较,诊室血压收缩压(SBP),舒张压(DBP)治疗组显著降低($P<0.01$),对照组差异无统计学意义;对照组日间DBP和24 h DBP显著降低($P<0.01$),治疗组24 h SBP,24 h DBP,日间SBP,日间DBP,夜间SBP,夜间DBP显著降低($P<0.01$)。24 h ABPM临床疗效,夜间血压治疗组总有效率为57.14%(20/35),明显高于对照组的28.57%(10/35),差异有统计学意义($Z=-2.310, P<0.05$);日间血压和24 h血压治疗组总有效率有升高趋势,但差异无统计学意义。中医证候积分,与本组治疗前比较,两组患者均明显降低($P<0.05, P<0.01$),与治疗前对照组比较,治疗组显著降低($P<0.01$)。治疗组患者中医证候积分总有效率为51.43%(18/35),明显高于对照组的28.57%(10/35),差异有统计学意义($\chi^2=9.973, P<0.05$)。AngⅡ, ET-1, Hcy水平,与本组治疗前比较,对照组ET-1, Hcy水平明显降低($P<0.05$),治疗组AngⅡ, ET-1, Hcy水平显著降低($P<0.01$);与治疗前对照组比较,治疗组AngⅡ, ET-1水平显著降低($P<0.01$)。结论:复方鬼针草颗粒剂可以调节患者的血压水平,降低患者的中医证候积分,调节生物相关指标且安全性较好。

[关键词] 复方鬼针草颗粒剂; 高血压病; 临床疗效; 生物指标

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287;R972+4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)22-0100-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212291

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210601.1525.006.html>

[网络出版日期] 2021-06-02 11:16

Clinical Observation of Compound Guizhencao Granule in Treatment of Grade 1 Hypertension with Dampness Heat and Blood Stasis Syndrome

SUN Yang¹, ZHU Ming-jun^{2*}, LI Bin², PENG Guang-cao², WANG Xin-lu²

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of compound Guizhencao granule (CGG) on grade 1 hypertension patients with dampness heat and blood stasis syndrome and its influence on related biological indicators and safety indexes. **Method:** A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial design was used. 80 subjects who met the inclusion criteria were randomly divided into the treatment group (40 cases) and control group (40 cases). On the basis of health education, patients in the treatment group received 6.5 g CGG, twice daily, for four weeks. Patients in the control group received CGG simulant in a similar dosing scheme. The

[收稿日期] 20210415(011)

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项(2019JDZX2098);国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-XXG003)

[第一作者] 孙阳,在读博士,从事中医药防治心血管疾病的研究工作, E-mail: 1394529712@qq.com

[通信作者] *朱明军,主任医师,教授,博士生导师,从事中西医结合防治心血管疾病的基础与临床研究工作, Tel: 0371-66233478, E-mail: zhumingjun317@163.com。

24-hour ambulatory blood pressure monitoring (24 h ABPM), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, angiotensin II (Ang II), endothelin-1 (ET-1), homocysteine (Hcy) and safety indexes were observed. **Result:** Compared with that before treatment, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) of the consulting room in the treatment group were significantly lower ($P < 0.01$), and there was no significant difference in the control group; The daytime DBP and 24 h DBP in the control group decreased significantly ($P < 0.01$), and the 24 h SBP, 24 h DBP, daytime SBP, daytime DBP, nighttime SBP and nighttime DBP in the treatment group decreased significantly ($P < 0.01$). The total effective rate of 24 h ABPM on the nighttime blood pressure was 57.14% (20/35) in the treatment group, which was significantly higher than 28.57% (10/35) in the control group ($Z = -2.310, P < 0.05$); The total effective rate of daytime blood pressure and 24-hour blood pressure treatment group increased, but the difference was not statistically significant. The TCM syndrome score of two groups was significantly lower than that of the control group before treatment ($P < 0.05, P < 0.01$), and that of the treatment group was significantly lower than that of the control group after treatment ($P < 0.01$). The total effective rate of TCM syndrome score in the treatment group was 51.43% (18/35), which was significantly higher than 28.57% (10/35) in the control group ($\chi^2 = 9.973, P < 0.05$). Compared with that before treatment, the levels of ET-1 and Hcy in the control group decreased significantly ($P < 0.05$), and the levels of Ang II, ET-1 and Hcy in the treatment group decreased significantly ($P < 0.01$); Compared with the control group after treatment, the levels of Ang II and ET-1 in the treatment group decreased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion:** CGG is safe and effective in reducing the blood pressure level, improving the TCM syndrome score, and regulating related biological indicators of patients with Grade 1 hypertension.

[Keywords] compound Guizhencao granule; hypertension; clinical effect; biological indicators

高血压病作为全球四大慢性病之一,与心脑血管终点事件的发生密切相关,给人们带来了极大的经济和健康负担。根据《中国心血管健康与疾病报告2019》推算,目前我国有心血管患者3.30亿,其中高血压病患者高达2.45亿^[1]。现代医学在高血压病的防治方面已取得显著成效,但长期规律服用降压药会引起的一系列不良反应,如电解质紊乱、心律失常、水肿等,仍需进一步深入研究^[2-3]。尤其是高血压病1级的患者,对疾病的重视程度低、服药依从性差、终生服用药物其心理难以接受。

辨证论治是中医在诊疗时需要遵循的重要原则。朱明军教授是国内心血管领域知名专家,在高血压病诊疗方面具有丰富的临床经验,根据青中年高血压病患者的体质特点和高血压病发生的病理基础,认为湿热血瘀证型是青中年发病的重要证型,运用清热祛湿、活血化瘀法可以取得很好的临床疗效。鬼针草是清热活血类药物的代表药,以治疗高血压病而在民间广为流传,目前基础研究表明其在降压方面有多种活性成分^[4-6]。但是缺乏高质量的随机双盲对照临床试验明确其效果。为明确其降压效果,朱明军教授根据君臣佐使的用药原则,以鬼针草为君药,添加茵陈、夏枯草、丹参、玉米须、大黄5味中药,创制了复方鬼针草颗粒,在临床

应用中效果显著。本研究采用复方鬼针草颗粒,观察其作用于高血压病1级(湿热血瘀证)患者的临床疗效、对生物学指标的影响及安全性。

1 资料

1.1 一般资料 本研究纳入对象均来源于2019年8月至2020年1月河南中医药大学第一附属医院体检中心及心内科门诊。研究通过河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审批(批件号2018 YL-067)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准,参照2018年颁布的《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[7]。本研究采用诊室血压和24 h动态血压监测(ABPM)相结合的测量方式,即在未使用降压药物的情况下,非同日3次测量血压,140 mmHg ≤ 收缩压(SBP) ≤ 159 mmHg (1 mmHg ≈ 133.3 Pa)和(或)90 mmHg 舒张压(DBP) ≤ 99 mmHg。

ABPM的高血压诊断标准为24 h平均SBP/DBP ≥ 130/80 mmHg;白天平均SBP/DBP ≥ 135/85 mmHg;夜间平均SBP/DBP ≥ 120/70 mmHg。高血压病的诊断必须同时符合诊室血压的诊断标准和ABPM的诊断标准。高血压病分级以诊室血压为参考标准。

中医诊断标准参考《中药新药治疗高血压病的

临床研究指导原则》^[8]及中华中医药学会心血管病分会颁布的《高血压中医诊疗专家共识》^[9],在此基础上由心内科专家共同制订湿热血瘀证的标准。主证具备5项以上,次证具备1~2项即可诊断。主证为眩晕、头痛,急躁易怒,头重如裹,胸闷脘痞,面红目赤,脉弦涩或滑数,舌质紫暗或黄厚腻,甚或瘀点、瘀斑。次证为口苦或口淡,便秘,大便干结,溲赤,头项强直,腰腿麻木,面唇色暗,呕吐痰涎,脉弦数或滑数,舌下静脉曲张。

1.3 纳入标准 ①年龄25~65岁,性别不限;②符合上述中西医诊断标准者;③未服用降压药或未规律服用降压药,其中未规律服用降压药的患者,入组前1个月需停用具有降压作用的西药或者中药;④患者必须同意在治疗期间进行生活方式的管理,如戒烟限酒、避免熬夜、每天进行身体锻炼、饮食清淡等;⑤签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①高血压病患者合并有严重的肝、肾、心、脑器官的靶器官损害者,过敏性体质,或对多种药物食物过敏者;②有妊娠计划或者妊娠、哺乳期妇女;③生活不能自理或者不能口服药物的患者;④一个月内参加其他临床研究者;⑤怀疑或确有酒精、药物滥用史者;⑥研究者认为存在有不适入选因素。

1.5 病例剔除和脱落标准 ①受试者依从性差,不能按要求完成其治疗者(口服药物 $\leq 80\%$ 为不能完成治疗者);②患者数据资料不完整,不能进行数据统计分析者;③试验过程中患者不愿再接受用药或检测而失访者。

1.6 样本量估算 样本量的计算基于24 h ABPM中SBP标准差10 mmHg^[10-11]为参考,以入组时治疗组和对照组的24 h平均SBP 139.69 mmHg和138.09 mmHg为均数,采用PASS 15.0软件,设置检验水平 $\alpha=0.05$,检验效能 $1-\beta=0.90$,运算得出 $N_1=N_2=822$,即每组需要822例。考虑临床研究的成本问题,本研究为小样本的临床疗效探索性研究,主要观察鬼针草颗粒临床降压的有效性、安全性及临床疗效的主要敏感指标,故设计为小样本的随机双盲安慰剂对照试验。按照每组统计有效病例数量30例进行设计,考虑20%的脱落率,最终确定每组纳入样本量为40例,两组共计80例。

1.7 随机方法 本研究采用简单随机化的随机方法。首先利用Excel对试验药物进行1~80编号,然后利用随机函数,对应编号生成随机数字。接着对随机数字排序,生成排序号,随机数字的排序号除

以组数2,去整取余数作为分组号,完成分组。将盲底交于第三者保管,研究者按照1~80号的顺序依次纳入受试者。

2 方法

2.1 试验药物 复方鬼针草颗粒剂和模拟剂均委托华润三九药业有限公司生产,经药品检验合格后使用,两者气味、外观、规格等均相似(批号20190601H,规格6.5 g/包)。两组药物包装一致,每个药品包装上都有统一的标签,内容包括临床研究名称,临床试验药物名称,药物组成,功能主治,用法用量,规格,批号,储藏,使用期限和生产厂家等。

2.2 治疗方案 两组患者均进行健康教育,患者入组前都要进行患者健康教育,通过健康教育,使患者及家属更好地认识到高血压病的危害性,提高患者对疾病的重视程度,以便更好完成试验。具体内容为①教育与督促患者改善饮食结构,低盐低脂饮食;②督促患者进行体质量管理,控制体质量指数(BMI)在 $18.5\sim 23.9\text{ kg}\cdot\text{m}^2$;③教育和督促患者改变生活方式,如进行适当的体育锻炼,早睡早起,避免熬夜;④进行科普讲座,使患者了解高血压的发病机理及可能带来的危害;⑤加强与患者的沟通与联系,及时反馈患者临床检查结果,增强患者对研究者的信任,以便配合治疗。

治疗组药物为复方鬼针草颗粒剂,1包/次,每日2次,冲服。对照组药物为复方鬼针草颗粒模拟剂,1包/次,日2次,冲服。两组疗程均为4周。

2.3 观察指标

2.3.1 24 h ABPM 包括①24 h平均SBP;②24 h平均DBP;③日间平均SBP;④日间平均DBP;⑤夜间平均SBP;⑥夜间平均DBP。河南中医药大学第一附属医院心功能检查科负责(CB-1805-B型动态心电血压记录仪,无锡市中健科仪有限公司),治疗期的第0,4周各记录1次。

2.3.2 中医证候积分 参照《中药新药治疗高血压病的临床研究指导原则》^[8]标准,无症状记0分;轻度症状记1分;中度症状记2分;重度症状记3分。最高分42分,最低分0分。由经过培训合格的研究人员进行评判,治疗期的第0,4周各记录1次,分数越高表示病情越重。

2.3.3 生物学相关指标 ①血管紧张素II(Ang II);②内皮素-1(ET-1);③同型半胱氨酸(Hcy)水平。

2.4 疗效评价标准

2.4.1 ABPM疗效评价标准 患者治疗前后的

24 h ABPM 疗效判定参考 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[8], 显效为①DBP 下降 >10 mmHg, 并达到正常范围; ②DBP 虽然未降至正常, 但已经下降 ≥20 mmHg。有效为①DBP 下降 <10 mmHg, 但已经达到正常范围; ②DBP 较治疗前下降 10~19 mmHg, 但未达到正常范围; ③SBP 较治疗前下降 >30 mmHg; 须具备其中一项。无效为未达到以上标准者。

2.4.2 中医证候疗效判定标准 显效为治疗后总积分为 0 或者减少 >70%; 有效为治疗后总积分减少 30%~70%; 无效为治疗后总积分减少 <30%; 加重为原有症状和体征治疗后加重, 总积分比治疗前增高。疗效指标=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%; 有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

2.5 安全性评价指标 血常规, 尿常规, 电解质, 肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT), 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等], 肾功能[肌酐(Cr), 尿素氮(BUN)]。由河南中医药大学第一附属医院检验科监测, 治疗期的第 0, 4 周各检测 1 次。

记录患者服药后的不适症状, 包括恶心、胸闷、呕吐、皮疹、腹泻等, 并经研究者判定不良反应与所服药品的关联性, 不良反应发生率=发生不良反应的例数/总例数×100%

2.6 样本处理 由专门护理人员采集静脉血, 静置

15 min 后, 置于离心机中离心, 离心机设置参数为 4 °C, 15 min, 3 000 r·min⁻¹(离心半径 15 cm)。离心完成后, 提取离心标本的血清和血浆, 置于 -80 °C 冰箱中保存, 统一由第三方检测公司——武汉伊莱瑞特股份有限公司检测, 治疗期的第 0, 4 周各检测 1 次。

2.7 统计学方法 本研究所有数据处理均使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析描述, 计数资料以频数(百分比)表示, 采用秩和检验或者卡方检验。计量资料符合正态分布的用 *t* 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 不符合正态分布的用秩和检验, 以 [中位数(四分位间距)] 表示; 以 *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者的一般资料比较 对照组 8, 50, 51 号自觉服药效果欠佳, 分别于服药 6, 5, 7 次后自行停药, 4 周后访视未完成; 78, 13 号因外出务工, ABPM 资料缺失, 不能完成访视。治疗组 1, 67 号因个人意愿不愿意继续随访治疗; 15, 56, 59 号因外出务工, 资料缺失, 未能完成访视。上述对象由于资料不全, 均作为脱落病例, 不纳入最终统计。最终治疗组、对照组各完成 35 例纳入统计。两组患者的一般资料年龄、身高、体质量、心率、性别、吸烟史、饮酒史、合并疾病、病程、诊室血压及 24 h ABPM 比较, 基线资料差异无统计学意义, 具有可比性。见表 1, 2。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	心率/次/min	性别/男/女	吸烟史/无/有	饮酒史/无/有
对照	48.20±10.03	167.23±7.07	72.66±8.28	71.11±8.47	23/12	21/14	16/19
治疗	50.40±7.84	168.03±6.71	72.36±6.68	71.40±4.63	24/11	22/13	18/17
组别	合并疾病/例				病程/例		
	冠心病	脑血管疾病	糖尿病	高脂血症	≤1年	2~5年	>5年
对照	1	3	2	1	6	14	15
治疗	0	1	2	1	8	17	10

表 2 两组患者基础血压比较 ($\bar{x} \pm s, n=35$)

Table 2 Comparison of basic blood pressure between two groups ($\bar{x} \pm s, n=35$)

mmHg

组别	诊室血压		24 h ABPM							
	SBP	DBP	24 h SBP	24 h DBP	日间 SBP	日间 DBP	夜间 SBP	夜间 DBP	SBP 血压 变异性	DBP 血压 变异性
对照	151.10±7.29	94.71±5.43	138.09±12.07	88.49±10.12	140.68±13.46	90.29±10.74	130.86±15.33	82.74±10.45	0.11±0.03	0.12±0.03
治疗	153.84±7.80	95.68±5.20	139.69±10.84	88.37±9.41	142.66±11.05	90.54±9.99	131.26±10.90	81.83±9.03	0.11±0.02	0.13±0.02

3.2 两组患者治疗 4 周后组内血压比较 经检验两组患者数据均符合正态分布。组内对比采用配

对样本 *t* 检验。治疗后诊室血压 SBP, DBP 对照组与本组治疗前比较差异无统计学意义; 治疗组与本

组治疗前比较均显著降低($P<0.01$)。治疗后24 h ABPM对照组日间DBP和24 h DBP均显著低于本组治疗前($P<0.01$), 24 h SBP, 日间SBP, 夜间SBP,

夜间DBP差异无统计学意义; 治疗组24 h SBP, 24 h DBP, 日间SBP, 日间DBP, 夜间SBP, 夜间DBP均显著低于本组治疗前($P<0.01$), 见表3。

表3 两组患者治疗4周后组内血压比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

Table 3 Comparison of blood pressure between two groups after 4 weeks of treatment ($\bar{x}\pm s, n=35$) mmHg

组别	时间	诊室血压		24 h ABPM						SBP 血压 变异性	DBP 血压 变异性
		SBP	DBP	24 h SBP	24 h DBP	日间 SBP	日间 DBP	夜间 SBP	夜间 DBP		
对照	治疗前	151.1±7.3	94.7±5.4	138.1±12.1	88.5±10.1	140.7±13.5	90.3±10.7	130.9±15.3	82.7±10.5	0.1±0.0	0.1±0.0
	治疗后	148.9±9.1	93.8±5.2	136.3±15.3	84.9±11.5 ²⁾	139.3±17.1	86.2±11.9 ²⁾	129.6±15.2	80.4±10.2	0.1±0.0	0.1±0.0 ²⁾
治疗	治疗前	153.8±7.8	95.7±5.2	139.7±10.8	88.4±9.4	142.7±11.1	90.5±10.0	131.3±10.9	81.8±9.0	0.1±0.0	0.1±0.0
	治疗后	144.6±11.0 ²⁾	90.4±6.6 ²⁾	129.1±4.7 ²⁾	81.7±9.4 ²⁾	132.9±5.1 ²⁾	84.9±9.9 ²⁾	117.3±15.9 ²⁾	73.0±10.2 ²⁾	0.1±0.0	0.2±0.0 ²⁾

注:与本组治疗前相比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ 。

3.3 两组患者24 h ABPM疗效比较 总有效率日间血压治疗组为51.43%, 对照组为34.29%, 差异无统计学意义。夜间血压治疗组为57.14%, 明显高于

对照组的28.57% ($Z=-2.310, P<0.05$)。24 h 血压治疗组为57.14%, 高于对照组的37.14%, 但差异无统计学意义。见表4。

表4 两组患者24 h ABPM疗效比较

Table 4 Comparison of 24 h ABPM efficacy between two groups

组别	日间血压				夜间血压				24 h 血压			
	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	5	7	23	34.29	4	6	25	28.57	5	8	22	37.14
治疗	8	10	17	51.43	8	12	15	57.14 ¹⁾	7	13	15	57.14

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$

3.4 两组患者中医证候积分比较 与本组治疗前比较, 治疗组患者治疗后中医证候积分显著降低($P<0.01$); 对照组患者中医证候积分明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后比较, 治疗组患者中医证候积分显著降低($P<0.01$), 治疗组可以更好的改善患者的中医证候积分。见表5。

表6 两组患者中医证候积分疗效比较

Table 6 Comparison of effective rate of TCM syndrome score between the two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	总有效率/%
对照	2	8	16	9	28.57
治疗	1	17	16	1	51.43 ³⁾

表5 两组患者中医证候积分比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

Table 5 Comparison of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores between two groups ($\bar{x}\pm s, n=35$) 分

组别	治疗前	治疗后
对照	11.40±2.01	9.77±2.83 ¹⁾
治疗	11.06±2.55	7.83±1.65 ^{2,4)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与对照组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表6,7同)。

治疗组 Ang II 水平显著降低($P<0.01$); 与对照组治疗后比较, 治疗组 Ang II 水平显著降低($P<0.01$)。ET-1 水平, 与本组治疗前比较, 对照组 ET-1 明显降低($P<0.05$), 治疗组 ET-1 水平显著降低($P<0.01$); 与对照组治疗后比较, 治疗组 ET-1 水平显著降低($P<0.01$)。Hcy 水平, 与本组治疗前比较, 对照组 Hcy 水平明显降低($P<0.05$), 治疗组 Hcy 水平降低($P<0.01$); 与对照组治疗后比较, 治疗组患者 Hcy 水平有降低趋势, 但差异无统计学意义。见表7。

治疗组患者中医证候积分总有效率为51.43%, 明显高于对照组的28.57% ($\chi^2=9.973, P<0.05$)。见表6。

3.6 安全性评价 入组前后所有纳入病例均进行肝功能、肾功能、电解质、血常规、尿常规的检查, 未出现异常变化。个别患者在服用药物后出现轻度腹泻, 经上级医师指导, 判定可能与不耐受大黄寒凉性有关, 继续服用药物无不适症状发生。

3.5 两组患者 Ang II, ET-1, Hcy 水平比较 两组患者 Ang II 值不符合正态分布, 用秩和检验。与本组治疗前比较, 对照组 Ang II 水平差异无统计学意义,

表7 两组患者Ang II, ET-1, Hcy水平比较 (n=35)

Table 7 Comparison of Ang II, ET-1 and Hcy levels between two groups (n=35)

组别	时间	Ang II/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	ET-1($x\pm s$)/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	Hcy($x\pm s$)/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	327.37(72.67)	6.36 \pm 0.94	16.12 \pm 9.44
	治疗后	300.91(119.54)	6.01 \pm 0.70 ¹⁾	12.28 \pm 6.58 ¹⁾
治疗	治疗前	306.67(91.39)	6.69 \pm 0.84	16.78 \pm 5.81
	治疗后	257.17(78.00) ^{2,4)}	4.49 \pm 0.68 ^{2,4)}	10.89 \pm 4.63 ²⁾

4 讨论

本次研究首次通过双盲安慰剂对照的临床试验方法验证了复方鬼针草颗粒剂作用于高血压的降压效果,治疗组平均降低SBP/DBP约10/5 mmHg,降低患者的中医证候积分,改善临床症状,调节与高血压相关的生物学指标,并具有较好的安全性。

高血压发病早期,发病人群以中青年为主,尚未有肝肾功能的亏损,患者体质壮实,且多形体肥胖之人,平素嗜食肥甘厚味,易于化为湿热^[12]。且高血压的病变脏腑与肝、脾、肾密切相关,肝为风木之脏,易于化火生风,横逆犯脾,影响脾之升降,清阳不升、浊阴不降,产生眩晕、头痛症状,脾之升降失司,痰湿内生,影响气血运行,血滞为瘀,故朱明军教授认为高血压病初期病理性质以实为主,病理基础以湿热血瘀为主。治疗当以“清热祛湿,活血化瘀”为法,以平衡阴阳、驱邪扶正、畅达气血津液,达到治病求本的目的。根据君臣佐使的构方原则,结合药材本身的功效、主治、归经,确定由鬼针草、茵陈、夏枯草、丹参、玉米须、大黄6味中药组成药方。鬼针草与茵陈共为君药,协同作用,增强清热祛湿的作用,通过其清泄肝胆之火,舒畅调达肝气,清热利湿,改善高血压患者早期湿热蕴结的病理状态。夏枯草和丹参是为臣药,夏枯草性味寒,入肝经,助君药之力,增强清热祛湿之力,丹参归肝经,凉血消痈,活血化瘀,君臣配合共同改善高血压病早期湿热血瘀的病理状态。玉米须是佐药,同样归属于肝经,淡渗利湿,平肝利胆,对于高血压早期出现的肝阳上亢所致的眩晕头痛有很好的改善作用。大黄是为使药,泻下攻积,活血化瘀,增强全方的清热祛湿,活血化瘀的作用。

24 h BPM可以检测24 h内的血压变化趋势,相对于诊室血压,其对高血压的早期筛查诊断、鉴别、指导合理用药更有意义。本研究结果显示,经4周治疗后,复方鬼针草颗粒剂可以明显改善治疗组的血压情况,与既往基础研究具有一致性^[13-15]。同时,

治疗组对患者的夜间血压水平调节更具有优势,夜间血压的下降幅度更大,推测可能受患者情绪心理因素影响或与神经体液的作用机制有关。

中医证候积分通过主证和次证量化积分,直观反应高血压患者眩晕、头痛、视物昏花、舌苔、脉象等情况,符合中医研究定量化的发展需求,是中医研究中常用的判断病情是否好转的手段。本研究结果提示,对照组和治疗组均可以降低患者的中医证候积分,改善患者的临床症状,但是治疗组明显优于对照组。以上表明在高血压早期进行患者生活方式的干预对血压和症状的改善方面具有一定的效果,但是叠加复方鬼针草颗粒剂可以取得更好的临床效果。

Ang II是肾素-血管紧张素-醛固酮系统的重要效应物质之一,现有的众多研究中都已经证实Ang II与高血压的发生密切相关。①引起内皮舒张功能障碍,Ang II可以促进炎症因子、黏附分子、趋化因子的释放增多,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-6, IL-1 β 在血管内皮聚集浸润,机体抗炎机制失衡,导致血管重塑,管腔变厚,弹性减退,外周阻力升高,血压升高^[16];②直接缩血管作用,Ang II可以通过Ang II-1型受体(AT1R)使血管平滑肌收缩,直接升高血压^[17]。刘坤等^[18]在研究中证实,Ang II在体内局部地方的聚集可以促使局部的血管重塑和血压升高。本研究结果显示复方鬼针草颗粒剂可以很好的调节患者的Ang II水平,减少缩血管物质的生成,从而达到降低血压的目的。

ET-1是强效的血管收缩和内皮损伤因子,与高血压的发生密切相关。正常生理情况下一氧化氮(NO)与ET-1发挥协同作用,共同协调血管收缩和维持内皮的功能稳定。在神经体液机制作用下,NO灭活增加,ET-1的分泌增加,使血管平滑肌强烈收缩,局部组织缺氧坏死,最终导致血压的升高^[19]。本研究结果提示治疗组和对照组均可以改善患者的ET-1,且治疗组对患者的改善更明显,说明复方鬼针草颗粒剂在对ET-1的调节力度更大。

目前,Hcy增多可作为高血压的独立预测危险因素,与心脑血管疾病的发生密切相关。Hcy作用于高血压的发病机制可能与内皮功能损害和增加血液黏稠度相关,使心脑血管的发生概率明显增加^[20-22]。本研究发现,治疗组和对照组均可以降低患者的Hcy水平,但是组间对比不具有统计学意义,推测可能与纳入样本量较少有关。

现代药理学研究表明,鬼针草具有黄酮类、有机酸类、甾醇类、化合物,可以保护血管内皮、抑制缩血管物质Ang II和ET-1的含量,调控肾素-血管紧张素醛固酮系统(RAAS)^[4,23-24]。茵陈富含黄酮类化合物、香豆素类、有机酸类、挥发油类等,其中黄酮类化合物被誉为天然的抗氧化剂,清除氧自由基,对血管内皮功能起重要保护作用^[25],香豆类物质可以调节血管的收缩,起心血管的保护作用具有降压、调脂、解热、镇痛等作用^[26-27]。夏枯草主要成分为三萜及其苷类、苯丙素类甾醇及其苷类、黄酮类、香豆素类、酚性化合物以及挥发油等^[28-29]。闫玉冰等^[30]在对夏枯草的提取物进行动物实验表明,夏枯草可以较好降压、缓解症状,推测其可能的作用机制和改善血清相关物质有关。丹参为心内科常用药物,可以保护循环系统,扩张小动脉,改善微循环。现在研究证实,丹参有效成分丹参酮II_A可以抑制缩血管物质ET-1,Ang II的释放,促进NO的产生,对血压进行调节,起血管内皮保护作用,可以通过激活Ga²⁺离子通道,扩张动物离体冠状动脉^[31-32]。玉米须作为一种药食同源类药物,安全无毒,其本身又富含丰富的有益成分,现代研究显示,其主要成分为黄酮类、多糖类、多酚类等,其黄酮类化合物可以起到抗氧化作用,清除自由基,保护心血管循环系统^[32]。大黄药理研究表明,有效成分主要为大黄酸、大黄素、大黄酚,调节血压,改善微循环,对靶器官进行保护^[33]。通过中医理论和用药原则将其共同组方,可以发挥中药多途径、多靶点作用的优势,改善临床症状,降低血压。

本研究存在一定的局限性,观察周期较短,纳入病例具有一定的地域局限性,后期需要更多大样本、多中心的、随机双盲安慰剂对照试验。同时,中医采用的辨证分型没有统一标准和相关量化指标,中医证候积分存在一定的主观性。

综上所述,本研究为中医药治疗高血压的临床疗效提供了一些循证医学证据,肯定了复方鬼针草颗粒剂治疗高血压的疗效,值得在临床中应用推广。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告2019[J]. 心肺血管病杂志,2020,39(9):1145-1156.
- [2] 李万芳,陈守强. 高血压致慢性心力衰竭中医证型危险因素的Logistic分析[J]. 世界中医药,2019,14(5):1330-1334.
- [3] 郑刚. 高血压临床研究新进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2018,20(6):651-655.
- [4] 阮氏香江,陈宁,黄婉苏,等. 鬼针草水提物的降血压作用及其作用机制研究[J]. 广西医科大学学报,2017,34(2):177-180.
- [5] 王碧晴,赵俊男,张颖,等. 鬼针草的药理作用研究进展[J]. 中医药导报,2019,25(18):100-103.
- [6] 孙阳,朱明军,李彬,等. 鬼针草治疗高血压病刍议[J]. 国医论坛,2019,34(3):57-59.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟,中国中华医学会心血管病学分会. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [8] 郑筱萸. 中药新药治疗高血压病的临床研究指导原则[M]. 北京:中医医药科技出版社,2002:118-119.
- [9] 中华中医药学会心血管病分会. 高血压中医诊疗专家共识[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(15):217-221.
- [10] WHITE W B, WEBER M A, SICA D, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension[J]. Hypertension,2011,57(3):413-420.
- [11] KAWANO Y, SATO Y, YOSHINAGA K. A randomized trial of the effect of an angiotensin II receptor blocker SR47436 (irbesartan) on 24-hour blood pressure in patients with essential hypertension[J]. Hypertens Res,2008,31(9):1753-1763.
- [12] 韩璇雪,白贺霞,盘晓芳,等. 高血压合并糖尿病前期中医证型与危险因素相关性研究[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(9):115-118.
- [13] 万仲贤,吴建国,吴飞,等. 白花鬼针草化学成分研究[J]. 世界中医药,2020,15(10):1391-1394.
- [14] KOUAKOU L K, ABO K J C, TRAORE F, et al. Effet antihypertensif de BpF₂, une fraction d'extrait aqueux de feuilles de *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) chez le lapin[J]. Sci Nat,2008,5(1):29-37.
- [15] KOUAKOU L K, TRAORE F, ABO J K, et al. Effets pharmacologiques d'un extrait aqueux de *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) sur le système cardiovasculaire de

- mammifères[J]. Afri Sci: Rev Int Sci Tech, 2007, doi: 10.4314/afsci.v3i2.61275.
- [16] 陈哲,于康英,周鸣鸣. 血管紧张素 II 与血管平滑肌细胞中自噬水平的关系及机制研究[J]. 安徽医药, 2020, 24(5): 947-951.
- [17] 方芳. 三七皂苷 R₁ 对 Ang II 诱导动脉粥样硬化的影响及机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [18] 刘坤,徐贵成,王卉,等. 天麻舒心方对自发性高血压大鼠动脉管壁形态、Ang II、Ang(1-7)的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(1): 115-120.
- [19] 张展展. 高血压性脑出血患者血清BDNF、ET-1与神经功能缺失的相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [20] 陈世佳. 血清同型半胱氨酸(HCY)检测在诊断心脑血管疾病中的应用效果[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(9): 184-185.
- [21] 崔春丽,李文磊,骆守真. 天麻钩藤饮辅助治疗痰瘀阻络型急性脑梗死及对血管内皮功能、Hcy、D-二聚体和hs-CRP水平影响的临床研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(4): 899-902.
- [22] 张帆,韩琳,宋林梅,等. 基于网络药理学探讨降压通脉方的作用机制[J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3617-3626.
- [23] 阮氏香江. 鬼针草水提取物对L-NAME诱导的高血压大鼠降压作用及有关机制的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
- [24] WANG X Y, CHEN G R, DENG Z Y, et al. Chemical constituents from *Bidens bipinnata* [J]. Chin J Chin Mater Med, 2014, 39(10): 1838-1844.
- [25] 陈国铭,汤顺莉,邝梓君,等. 基于系统药理学的茵陈作用机制研究[J]. 中国药房, 2018, 29(10): 1312-1319.
- [26] 沈飞海,葛文涛,潘竞锵,等. 茵陈蒿提取物对胰岛素抵抗大鼠调脂降压作用及其机制研究[J]. 中药材, 2007(12): 1573-1576.
- [27] 刘玉萍,邱小玉,刘焯,等. 茵陈的药理作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(9): 2235-2241.
- [28] 赵祥. 复方夏枯草方抗高血压活性部位的研究[D]. 武汉: 武汉理工大学, 2015.
- [29] 龙添. 复方夏枯草方降血压活性成分及制剂研究[D]. 武汉: 武汉理工大学, 2016.
- [30] 闫玉冰,王磊,杨博鸿,等. 夏枯草提取物对自发性高血压大鼠血压及血管活性物质的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1653-1656.
- [31] 李永胜,王照华,梁黔生,等. 丹参酮 II_A 对血管紧张素 II 所致主动脉内皮细胞游离钙离子及产生一氧化氮的影响[J]. 中华高血压杂志, 2006(11): 882-886.
- [32] 张建红,王喆,陈泓宇,等. 丹参酮合成相关的SmCYP81C16基因克隆和功能研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(5): 709-716.
- [33] 杨双杰,刘俊杰,吴晏,等. 基于网络药理学探讨大黄黄连药对治疗高血压病的作用机制[J]. 中医杂志, 2020, 61(20): 1827-1832.

[责任编辑 王鑫]