

## 固肾化浊方治疗高血压早期肾损害

陈琴<sup>1\*</sup>, 张青云<sup>1</sup>, 陈竹<sup>1</sup>, 陈丽<sup>1</sup>, 杨明末<sup>2</sup>

(1. 贵州省黔东南州中医院, 贵州 黔东南州 556000; 2. 贵阳金域医学检验所, 贵阳 550000)

**[摘要]** **目的:**探讨固肾化浊方治疗高血压早期肾损害患者的临床疗效及对内皮素(ET-1)和一氧化氮(NO)的影响。**方法:**将高血压早期肾损害患者227例随机按数字表法分为联合组114例和西药组113例。西药组在钙离子拮抗剂治疗的基础上,采用坎地沙坦酯片,4~8 mg/次,1次/d。联合组在西药组治疗的基础上加服固肾化浊方加减治疗。两组疗程均为12周。进行治疗前后24 h动态血压监测;检测治疗前后尿微量白蛋白(MA), $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG),尿N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG),尿转铁蛋白(TRF)和胱抑素(CysC)水平;检测治疗前后血清尿素氮(BUN),肌酐(Cr),ET-1和NO水平。**结果:**联合组综合疗效总有效率为86.84%,优于西药组的75.22%( $P < 0.05$ );治疗后联合组24 h平均收缩压(24 hASBP),24 h平均舒张压(24 hADBP),夜间平均收缩压(nASBP)和夜间平均舒张压(nADBP)低于西药组( $P < 0.01$ );治疗后联合组MA,NAG, $\beta_2$ -MG,TRF和CysC水平均低于西药组( $P < 0.01$ );两组治疗前后BUN和Cr变化无统计学意义,治疗后组间比较差异也无统计学意义;治疗后联合组ET-1水平低于西药组,NO水平高于西药组( $P < 0.01$ )。**结论:**在西医常规治疗的基础上,固肾化浊方能降低高血压早期肾损害患者的血压水平,对高血压肾损害有一定的保护作用,临床疗效优于单纯西药治疗,其作用机制能与调节血管内皮活性有关。

**[关键词]** 高血压早期肾损害; 固肾化浊方; 血管内皮功能

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)08-0202-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015080202

**Gushen Huazhuo Decoction in Treating Renal Damage at Early Stage in Hypertension** CHEN Qin<sup>1\*</sup>, ZHANG Qing-yun<sup>1</sup>, CHEN Zhu<sup>1</sup>, CHEN Li<sup>1</sup>, YANG Ming-mo<sup>2</sup> (1. Nephrology Department of Traditional Chinese Medical Hospital in Qiandong Nanzhou of Guizhou Province, Qiandong 556000, China; 2. Jinyu Medical Inspection in Guiyang, Guiyang 550000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the curative effects of Gushen Huazhuo decoction in treating renal damage during the early period in hypertension patients, and to investigate its influence on endothelin (ET-1) and nitric oxide (NO). **Method:** Two hundred and twenty seven patients were randomly divided into the combined group (114 cases) and the western medicine group (113 cases). Patients in the western medicine group received 4-8 mg candesartan cilexetil tablets once daily based on the treatment of calcium antagonists. Based on the treatment of the western medicine group, patients in the combined group added Gushen Huazhuo decoction. All patients in both two groups received 12 weeks of treatment. 24-hour ambulatory blood pressure was monitored before and after therapy. Levels of urine micro albumin (MA),  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG), urinary N-acetyl- $\beta$ -D-amino glucosaminidase (NAG), urinary transferrin (TRF) and cystatin C (CysC) were tested. Standards of serum blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), ET-1 and NO were detected before and after treatment. **Result:** The total comprehensive effective rate of the combined group was 86.84%, which was superior to that of 75.22% in the western group ( $P < 0.05$ ). After treatment, levels of 24-h average systolic blood pressure, 24-h average diastolic blood pressure, nocturnal average systolic blood pressure (nASBP) and nocturnal average diastolic blood pressure (nADBP) in the combined group were lower than those in the western group ( $P < 0.01$ ). Standards of MA, NAG,  $\beta_2$ -MG, TRF and CysC in the combined group were inferior to those in the western group ( $P < 0.01$ ). Before and after therapy, BUN and Cr changes in two groups have no statistical significance. ET-1 standard in combined group was lower, while NO level was higher in the combined group than those in the western group ( $P < 0.01$ ).

**[收稿日期]** 20141118(233)

**[通讯作者]** \* 陈琴, 副主任医师, 从事中西医结合肾脏病临床工作, Tel: 18744803827, E-mail: chnejnjq@126.com

**Conclusion:** Based on conventional western medicine treatment, Gushen Huazhuo decoction could reduce blood-pressure level in hypertension patients during the early period. It has certain protective effect for hypertensive renal impairment. Besides, the therapy clinical curative effect is superior to using western medicine treatment alone. Its action mechanisms may be related to regulating vascular endothelial activity.

**[Key words]** renal damage at early stage; Gushen Huazhuo decoction; endothelial function

高血压肾损害是临床常见的因高血压控制不良引起的严重并发症之一,主要表现为恶性小动脉肾硬化和良性小动脉肾硬化<sup>[1]</sup>。临床研究发现原发性高血压的发病与多种因素相关,肾脏在长期高压状态下会发生结构和功能改变,当肾脏出现损害后会进一步加重高血压病情,形成恶性循环<sup>[2]</sup>。中国心血管病 2012 调查报告指出截止至 2012 年我国约有 2 亿高血压疾病患者,而高血压终末期肾病的发病率逐年升高<sup>[3]</sup>。现代医学首选血管紧张素转化酶抑制剂类药物(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物(ARB),但由于本病机制复杂,单一的降压药物并不能控制高血压肾损害。

现代中医学者根据高血压肾损害不同表现将其归为“肾劳”、“眩晕”、“水肿”等病证范畴进行研究,其病机为脾肾亏虚,肝阳上亢,痰湿瘀血互结,呈虚实夹杂的特点<sup>[4]</sup>。固肾化浊方是笔者临床治疗高血压早期肾损害的经验方,具有健脾益肾、利湿化瘀之功。本文观察了固肾化浊方治疗高血压早期肾损害的临床疗效及作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选自 2012 年 6 月—2014 年 6 月贵州省黔东南州中医院肾内科收治的高血压早期肾损害患者 227 例,采用随机按数字表法分为西药组 113 例和联合组 114 例。西药组男 67 例,女 46 例;年龄 46~70 岁,平均(58.2±13.5)岁;高血压病程 5~17 年,平均(7.5±3.1)年;高血压 I 级 36 例,II 级 77 例。联合组男 70 例,女 44 例;年龄 42~70 岁,平均(57.7±14.1)岁;高血压病程 6~20 年,平均(7.8±3.4)年;高血压 I 级 34 例,II 级 80 例。两组一般资料比较无显著性差异,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 均参照西医诊断标准<sup>[5]</sup>有明确的原发性高血压病史,并表现出临床高血压早期肾损害特征,肾脏功能检测为正常:血肌酐(SCr) < 133 μmol·L<sup>-1</sup>,血尿素氮(BUN) < 7.0 mmol·L<sup>-1</sup>;尿微量白蛋白(MA) > 20 mg·L<sup>-1</sup>,尿 β<sub>2</sub>-微球蛋白(β<sub>2</sub>-MG) > 0.29 mg·L<sup>-1</sup>。肝肾阴虚、肾络瘀热证诊断参照《中药新药治疗高血压病的临床研究指导原则》。

**1.3 纳入标准** 符合上述原发生高血压早期肾损

害的临床诊断标准;符合肝肾阴虚、肾络瘀热证辨证;年龄 40~70 岁;取得患者知情同意。

**1.4 排除标准** III 级高血压患者;临床危险分层属极高危的患者;继发性高血压患者;心功能不全及尚未控制的严重心律失常、II 度以上房室传导阻滞;合并严重的内分泌、心、肝、肾、造血系统疾病。

**1.5 治疗方法** 西药组以钙离子拮抗剂为基础降压药物,采用坎地沙坦酯片(广州白云山天心制药股份有限公司,国药准字 H20051217),4~8 mg/次,1 次/d。进行调脂和抗血小板治疗,拜阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20130078),100 mg/次,1 次/d。联合组在西药组治疗的基础上加服固肾化浊方,药物组成:熟地黄 20 g,山茱萸 10 g,山药 10 g,泽泻 12 g,茯苓 15 g,牡丹皮 10 g,杜仲 10 g,罗布麻叶 10 g,益母草 20 g,丹参 10 g,芡实 10 g;随证加减:阴虚阳亢者加天麻 10 g,钩藤 15 g;瘀血阻络者加川芎、路路通各 10 g;湿浊内阻者加苍术、防己各 10 g。1 剂/d,常规水煎煮,分早、晚 2 次服用。两组疗程均为 12 周。

**1.6 观察指标** ① 血压控制情况进行治疗前治疗后 24 h 动态血压监测。② 肾损害指标将 MA, NAG, β<sub>2</sub>-MG, 尿转铁蛋白(TRF)和胱抑素(CysC),治疗前后各检测 1 次。③ 肾功能检查,检测治疗前后 BUN, Cr 水平。④ 内皮功能检查采用放射免疫法测定内皮素(ET-1),采用硝酸还原酶比色法测定一氧化氮(NO),试剂盒由贵阳金域医学检验所提供。

**1.7 疗效标准** 综合疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则》并结合临床制定,显效:患者血压恢复至正常且平稳,肾脏各项生化指标基本恢复正常;有效:患者血压得到有效控制且较为平稳,肾脏生化指标至少 2 项基本恢复正常,评价为显效;无效:患者血压水平无明显改变或肾脏功能无明显改变。

**1.8 数据统计分析** 采用 SPSS 18.0 统计分析软件,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组综合疗效比较** 联合组综合疗效总有效

率为 86.84%, 优于西药组的 75.22%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组综合疗效比较

Table 1 Comparison of comprehensive curative effects in two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
西药	113	34	51	28	75.22
联合	114	49	50	15	86.84 <sup>1)</sup>

注:与西药组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

## 2.2 两组治疗前后 24 h 动态血压监测情况比较

治疗后两组 24 h 平均收缩压 (24 hASBP), 24 h 平

表 2 两组治疗前后 24 h 动态血压监测情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ) mmHg

组别	例数	时间	24 h ASBP	24 h ADBP	dASBP	dADBAP	nASBP	nADBAP
西药	113	治疗前	156.7 ± 9.4	92.4 ± 5.8	158.7 ± 11.2	93.8 ± 6.4	152.6 ± 8.7	89.7 ± 5.2
		治疗后	128.2 ± 7.1 <sup>1)</sup>	81.7 ± 6.2 <sup>1)</sup>	130.5 ± 9.1 <sup>1)</sup>	83.5 ± 6.2 <sup>1)</sup>	122.5 ± 6.6 <sup>1)</sup>	79.2 ± 5.3
联合	114	治疗前	157.2 ± 10.5	92.8 ± 6.1	159.4 ± 10.9	94.5 ± 6.5	152.9 ± 9.3	90.1 ± 5.6
		治疗后	124.7 ± 6.8 <sup>1,2)</sup>	77.5 ± 6.0 <sup>1,2)</sup>	129.1 ± 9.5 <sup>1)</sup>	82.4 ± 5.8 <sup>1)</sup>	117.6 ± 5.7 <sup>1,2)</sup>	75.1 ± 4.5 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与西药组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 3, 5 同)。

表 3 两组治疗前后 MA, NAG,  $\beta_2$ -MG, TRF 和 CysC 变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of MA, NAG,  $\beta_2$ -MG, TRF and CysC changes in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	MA/mg·L <sup>-1</sup>	NAG/U·L <sup>-1</sup>	$\beta_2$ -MG/mg·L <sup>-1</sup>	TRF/mg·L <sup>-1</sup>	CysC/mg·L <sup>-1</sup>
西药	113	治疗前	29.5 ± 4.4	18.5 ± 3.6	3.72 ± 1.08	3.47 ± 0.84	2.17 ± 0.44
		治疗后	19.7 ± 3.8 <sup>1)</sup>	12.4 ± 3.1 <sup>1)</sup>	2.46 ± 0.85 <sup>1)</sup>	2.06 ± 0.73 <sup>1)</sup>	1.53 ± 0.38 <sup>1)</sup>
联合	114	治疗前	28.7 ± 4.8	19.1 ± 3.9	3.69 ± 0.97	3.52 ± 0.81	2.20 ± 0.45
		治疗后	15.2 ± 4.1 <sup>1,2)</sup>	9.6 ± 2.8 <sup>1,2)</sup>	1.53 ± 0.82 <sup>1,2)</sup>	1.12 ± 0.77 <sup>1,2)</sup>	1.19 ± 0.38 <sup>1,2)</sup>

## 2.4 两组治疗前后 BUN 和 Cr 变化情况比较

两组治疗前后 BUN 和 Cr 变化无统计学意义, 治疗后组间比较差异也无统计学意义, 见表 4。

表 4 两组治疗前后 BUN 和 Cr 变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of BUN and Cr changes in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	BUN/mmol·L <sup>-1</sup>	Cr/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>
西药	113	治疗前	5.27 ± 0.74	78.4 ± 17.9
		治疗后	5.42 ± 0.68	75.4 ± 20.6
联合	114	治疗前	5.33 ± 0.72	76.3 ± 21.4
		治疗后	5.36 ± 0.81	72.7 ± 18.5

## 2.5 两组治疗前后血清 ET-1 和 NO 水平比较

治疗后两组血清 ET-1 水平均比治疗前下降, 联合组下降更为显著 ( $P < 0.01$ ), 治疗后两组 NO 水平比治疗前升高, 联合组升高更为明显 ( $P < 0.01$ ), 见表 5。

均舒张压 (24 hADBP), 白昼平均收缩压 (dASBP), 白昼平均舒张压 (dADBAP), 夜间平均收缩压 (nASBP) 和夜间平均舒张压 (nADBAP) 均较治疗前下降 ( $P < 0.01$ ), 治疗后联合组 24 hASBP, 24 hADBP, nASBP 和 nADBAP 低于西药组 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

2.3 两组治疗前后 MA, NAG,  $\beta_2$ -MG, TRF 和 CysC 变化情况比较 治疗后两组 MA, NAG,  $\beta_2$ -MG, TRF 和 CysC 水平均比治疗前下降, 治疗后联合组 MA, NAG,  $\beta_2$ -MG, TRF 和 CysC 水平均低于西药组 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

表 5 两组治疗前后血清 ET-1 和 NO 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of serum ET-1 and NO levels in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	ET-1/ng·L <sup>-1</sup>	NO/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>
西药	113	治疗前	92.5 ± 10.6	52.4 ± 7.5
		治疗后	75.7 ± 9.3 <sup>1)</sup>	63.7 ± 10.4 <sup>1)</sup>
联合	114	治疗前	91.2 ± 11.4	50.6 ± 8.3
		治疗后	66.8 ± 8.6 <sup>1,2)</sup>	75.2 ± 11.9 <sup>1,2)</sup>

## 3 讨论

高血压肾损害是临床上常见的高血压并发症之一, 大量的临床研究发现血肌酐升高与高血压存在显著相关性, 而且高血压是肾脏功能下降的高危险因素<sup>[6]</sup>。高血压状态会影响肾小球血管上皮细胞功能, 使得促血管收缩因子 ET-1, PDGF 等大量表达, 促进系膜细胞增殖使细胞外基质增多, 影响肾脏细胞正常生长干扰肾脏功能; 而肾小球内高压状态

会增加血管上皮细胞的损伤,增加血管通透性,引起蛋白尿;长期高压状态会引起肾脏炎症损伤,促进肾纤维化形成<sup>[7-8]</sup>。

中医研究认为,原发性高血压乃本虚标实之证,虚则多见肝肾阴虚兼及心脾,阴虚于下,水不涵木,脑髓失养;实则肝阳亢于上,兼及痰浊瘀血<sup>[9]</sup>。“久病必虚”、“久病及肾”。该类患者血压升高数年后,且随着年长,病位由肝及肾,病变发展为以肾虚为主。“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。”肾脏虚损,则封藏失职,关门不固,精微物质下流,故出现尿微量蛋白、微球蛋白漏出增加,及夜尿频多等早期肾损害的临床表现<sup>[10]</sup>。

固肾化浊方以六味地黄丸为基础加减而成,方中熟地黄滋补肾阴,山药补脾固精,山茱萸肉养肝涩精,杜仲补肾强腰,泽泻清泻肾火,茯苓淡渗脾湿,牡丹皮清泄肝火,罗布麻清热利水、平肝安神,益母草活血通络,丹参活血散瘀,芡实补脾固肾涩精,全方共奏滋阴健脾,祛湿化浊,活血通脉之功。

本研究显示在西药治疗的基础上,固肾化浊方能有效控制 24 hASBP, 24 hADBP, nASBP 和 nADBP,从而减轻持续的高血压状态对肾功能的损害。

在肾小球滤过膜通透性增加或者电荷屏障破坏时,尿中 MA 排泄增加,是目前检测早期肾损害最敏感、最可靠的指标。 $\beta_2$ -MG 能自由通过肾小球滤过膜,正常情况 99.9% 的  $\beta_2$ -MG 被近端肾小管重吸收,当肾近曲小管轻微受损时对  $\beta_2$ -MG 的重吸收下降,尿中  $\beta_2$ -MG 含量就增加<sup>[11]</sup>。TRF 不能自由通过肾小球滤过膜屏障和上皮细胞裂隙膜,当肾小球滤过膜屏障受损时,TRF 可通过肾小球滤过膜屏障和上皮细胞裂隙膜进入尿液<sup>[12]</sup>。CysC 能自由通过肾小球滤过膜并在近曲小管被重吸收和降解,是反映高血压早期肾功能损害内源性的敏感指标<sup>[13]</sup>。本研究显示固肾化浊方能进一步降低 MA, NAG,  $\beta_2$ -MG, TRF 和 CysC,对高血压肾损害有明显的保护作用。

血管活性物质失衡被认为是高血压肾损害发病机制之一,ET 和 NO 是一对重要的血管舒缩物质,ET 是目前发现的最强烈的缩血管活性多肽,除具有强烈而持久的缩血管作用;而 NO 则对抗 ET,起到舒张血管作用<sup>[14]</sup>。本研究显示固肾化浊方能升高 NO 水平,降低 ET 水平,从而改善血管活性,抑制病情进展。

综上,在西药常规治疗的基础上,固肾化浊方能降低高血压早期肾损害患者的血压水平,对高血压肾损害有一定的保护作用,其作用机制能与调节血管内皮活性有关,值得进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Appel L J, Wright Jr J T, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10):918-929.
- [2] De Miguel C, Guo C, Lund H, et al. Infiltrating T lymphocytes in the kidney increase oxidative stress and participate in the development of hypertension and renal disease [J]. *Am J Physiol Physiol*, 2011, 300(3):734-742.
- [3] 王文,朱曼璐,王拥军,等.《中国心血管病报告 2012》概要[J]. *中国循环杂志*, 2013, 28(6):408-412.
- [4] 詹立北,马晓燕.高血压肾病中医病因病机探讨[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(4):108-109.
- [5] 王海燕. *肾脏病学* [M]. 北京:人民卫生出版社, 1996: 1151-1152.
- [6] Li D J, Evans R G, Yang Z W, et al. Dysfunction of the cholinergic anti-inflammatory pathway mediates organ damage in hypertension [J]. *Hypertens*, 2011, 57(2):298-307.
- [7] Thakur S, Du J, Hourani S, et al. Inactivation of adenosine A2A receptor attenuates basal and angiotensin II-induced ROS production by Nox2 in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(51):40104-40113.
- [8] Fliser D. Perspectives in renal disease progression; the endothelium as a treatment target in chronic kidney disease [J]. *J Nephrol*, 2010, 23(4):369-376.
- [9] 韩学杰. 高血压病中医诊疗方案(初稿) [J]. *中华中医药杂志*, 2008, 23(7):611-613.
- [10] 黄海艳. 益肾平肝汤干预治疗高血压早期肾损害蛋白尿的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2012.
- [11] 刘红,岳华,赵红娟,等.尿 NAG, mALB,  $\beta_2$ -MG,  $\alpha_1$ -MG 检测对早期肾损害的诊断价值[J]. *西部医学*, 2011, 23(2):239-241.
- [12] 朱志斌,腾学农,邵慧霞,等.尿转铁蛋白在糖尿病肾病早期肾损伤的诊断价值[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(9):785-786.
- [13] 罗奇智,曾彩凤.血清胱抑素 C 对高血压早期肾损害的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(2):101-102.
- [14] 朱喜英,梁贤栋,胡宗仁,等.益肾平肝方对高血压早期肾损害患者动态血压、肾功能及血管内皮功能的影响[J]. *中成药*, 2010, 32(4):544-547.