

· 临床 ·

温胆汤加减对难治性高血压患者尿微量白蛋白/肌酐的影响

于俏, 吴焕林*, 吴瑜

(广东省中医院, 广东省中医药科学院, 广州 510006)

[摘要] 目的:评价温胆汤加减治疗难治性高血压患者尿微量白蛋白/肌酐的疗效,明确其对肾功能的保护作用。方法:纳入2012年9月—2014年9月广东省中医院慢病门诊就诊及住院难治性高血压患者90例,随机分为治疗组及对照组。分别记录两组患者治疗前后的血压、中医证候、生化指标,同时检测治疗前和治疗后患者尿微量白蛋白/肌酐水平,并进行分析。结果:血压控制方面,治疗组收缩压、舒张压低于对照组($P < 0.05$);中医证候方面,治疗组总有效率优于对照组($P < 0.05$);生化指标方面,治疗组生化指标和尿微量白蛋白/肌酐较对照组明显下降($P < 0.05$)。经治疗后,治疗组出现肾功能异常低于对照组($P < 0.05$)。结论:温胆汤加减对于降低难治性高血压患者血压、改善患者临床症状、减少血液中尿毒素及尿微量白蛋白/肌酐有显著作用,对肾功能具有保护作用,值得临床推广应用。

[关键词] 温胆汤; 难治性高血压; 尿微量白蛋白/肌酐; 邓铁涛教授

[中图分类号] R287;R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)12-0167-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016120167

Effects of Wendan Tang on Urinary Microalbumin/Creatinine Ratio in Patients with Resistant Hypertension

YU Qiao, WU Huan-lin*, WU Yu

(Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of Wendan Tang on urinary microalbumin/creatinine ratio in patients with resistant hypertension, and clarify its protective effect on renal function. **Method:** The 90 patients with resistant hypertension from chronic diseases outpatient and inpatient of our hospital during September 2012—September 2014 were randomly divided into treatment group and control group. Blood pressure, traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, and biochemical indicators were recorded before and after treatment for both groups. Urinary microalbumin/creatinine ratio levels were detected and analyzed before and after treatment. **Result:** In respect of blood pressure, the systolic blood pressure and diastolic blood pressure in treatment group were lower than those in the control group, with statistical difference ($P < 0.05$). In respect of TCM syndromes, the results showed that was a total effective rate of 84.1% in the treatment group (44 cases), while in the control group the total effective rate was 58.1%, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). In respect of biochemical indicators, urinary microalbumin/creatinine of the biochemical indicators was significantly decreased in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, renal dysfunction was present in treatment group significantly lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Wendan Tang has significant effects in reducing the blood pressure for resistant hypertension patients, improving clinical symptoms, and reducing toxins in the blood and urinary microalbumin / creatinine, with a protective effect on renal function, so it is worthy

[收稿日期] 20150830(001)

[基金项目] 广东省科技厅联合专项(2012A032500017)

[第一作者] 于俏, 硕士, 住院医师, 从事中西医结合治疗心血管工作, Tel:13342883983, E-mail:644248609@qq.com

[通讯作者] * 吴焕林, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合治疗心血管工作, Tel:18820096915, E-mail:951254048@qq.com

of clinical application.

[Key words] Wendan Tang; resistant hypertension; urinary microalbumin/creatinine ratio; Professor DENG Tie-tao

难治性高血压(RH)是高血压病治疗过程中的一个难点,也是一种不良生活习惯的表现。随着人口老龄化及肥胖、糖尿病、左心室肥厚、慢性肾病等疾病的不断增多,以及现代人不良生活规律的增加,导致 RH 的发病率逐渐升高并成为常见的临床问题。血压长期持续偏高会使血管结构产生改变、损害血管内皮功能,最终导致心、脑、肾等靶器官损害。现有研究表明,明确诊断为高血压病后 5~10 年出现早期肾损伤的风险会明显提高,临床表现为出现尿微量白蛋白(UmAlb),而 UmAlb 是心血管并发症的独立危险因素^[1],若患者血压持续偏高,会导致肾小球内囊压力持续升高,甚至致使肾小球纤维化或萎缩,亦或是肾动脉硬化,严重时可能引发肾功能衰竭^[2-3]。因此,对 RH 患者进行早期肾功能保护十分重要。针对肾功能出现的早期损害的表现,目前临床上多以随机 UmAlb 作为独立预测指标。大量研究证实 UmAlb 是高血压患者肾脏和血管结构发生改变的表现,已被认为是全身血管内皮细胞损伤的标志^[4]。经尿肌酐(Cr)矫正后的尿微量白蛋白/肌酐(UACR)使其结果准确性和稳定性显著提高^[5]。

中医学中未见高血压病这一病名,根据历代医家对高血压疾病过程中的临床症状、疾病过程中症状的变化及其常见脏器并发症的表现,可以将其归属于“头痛”、“眩晕”、“肝阳”或者“肝风”等范畴,根据现代中医家对 RH 病因的阐述,可以总体概括为风、火、痰、瘀、虚,究其根本是由脏腑阴阳失调所导致。目前随着 RH 的患病率逐渐上升,各派医家均对 RH 的临床治疗进行研究探讨,并取得了显著疗效,这为中医参与诊治 RH 提供了新的契机。温胆汤出自唐代孙思邈的《千金备急要方》,其组成包括半夏、竹茹、枳实、陈皮、炙甘草、茯苓、生姜、大枣 8 味中药,为祛湿化痰之名方,亦为国医大师邓铁涛教授之临床常用方,邓铁涛教授是岭南邓氏内科流派代表人,首批国医大师,全国名老中医,广东省名老中医,集家传、师承和学校教育于一身,有丰富的中医及临床经验,其临床以内科见长,擅长治疗心血管病,并在温胆汤基础上进行加减而创立了邓氏温胆汤。目前临床上针对温胆汤的研究多侧重在神经系统的脑卒中、癫痫,心脏系统的冠心病、心绞痛、

高血压、心律失常等,而关于温胆汤对 UACR 的影响,国内外未见报道,本研究在西医常规治疗的基础上,应用温胆汤加减配合治疗,观察其对 RH 血压控制情况及 UACR 等方面影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 9 月—2014 年 9 月广东省中医院慢病门诊就诊及住院 RH 患者 90 例,采用随机双盲的原则分为观察组和对照组,除去脱落和失访者共 3 例,其中治疗组 1 例,对照组 2 例,最后完成研究的有 87 例。治疗组 44 例,其中男 27 例,女 17 例,年龄 40~79 岁,平均(67.46±4.52)岁;对照组 43 例,男 24 例,女 19 例,年龄 42~78 岁,平均(66.11±5.18)岁。两组患者均无急性脑梗死、急性脑出血、急性心肌梗死、未控制的恶性肿瘤、肝肾功能不全以及其他系统严重疾病。两组患者年龄、性别等一般资料差异无显著性,具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照《中国高血压防治指南 2010》^[6]标准对 RH 的诊断,在对生活方式进行全面改善的基础上,给予合理足量药物(含利尿剂在内的三类降压药)治疗后,血压仍在目标水平之上(一般患者血压控制在收缩压 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)且舒张压 90 mmHg 以下,伴有稳定性冠心病、肾脏疾病等患者血压要求控制在收缩压 130 mmHg 且舒张压 80 mmHg 以下),或至少需要 4 种药物才能使血压达标。

中医诊断标准由 2 名及以上中医主治医师共同参照《中药新药临床指导原则》^[7]中原发性高血压进行诊断、症状评分。辨证分型为痰湿壅盛型,符合主证:眩晕、头痛、头如裹、胸闷、呕吐痰涎。次证:心悸、失眠、口淡、食少、舌苔胖腻、脉滑。

1.3 纳入标准 符合原发性高血压病的诊断标准,并且符合 RH 诊断;符合中医辨证分型为痰湿壅盛者;年龄 40~80 岁;同意并签署本试验相关知情同意书;未同时参加其他临床研究者。

1.4 排除标准 假性 RH(测压方法不当、诊室高血压等)者;高血压急症及亚急症者;继发性高血压者;影响高血压的病因和并存疾病者;妊娠期妇女或准备妊娠的妇女;酗酒或吸毒者;合并精神疾病者;过敏体质或对中药过敏者;不能坚持完成本研究或在进行本研究过程中因各种原因脱落者。

1.5 治疗方法 非药物治疗方法^[8],内容包括减轻体重、控制血糖和血脂,戒烟、限酒,控制盐的摄入,每天 6 g,适当锻炼,注意心理调节,减轻精神压力等。

对照组患者根据《难治性高血压诊断治疗中国专家共识》^[8],选用三药联合方案推荐:RAS + 钙拮抗剂 + 噻嗪类利尿剂,具体方案为氯沙坦钾片 [Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd., 注册号 H20130057], 50 mg/次, 1 次/d; 苯磺酸氨氯地平片 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 H10950224), 5 mg/次, 1 次/d; 氢氯噻嗪片 (白云山光华制药股份有限公司, 国药准字 H44020999), 25 mg/次, 2 次/d。

治疗组患者在对照组基础上给予温胆汤加减治疗,方药组成法半夏 10 g,竹茹 10 g,枳壳 10 g,橘红 6 g,五爪龙 30 g,党参 30 g,益母草 10 g,茯苓 15 g,炙甘草 10 g,白术 10 g。若心热烦甚者,加黄连 5 g,栀子 10 g 以清热除烦;失眠者,加远志 15 g 以宁心安神;惊悸者,加珍珠母 30 g,生牡蛎 30 g,生龙齿 30 g 以重镇定惊;每天 1 剂,水煎取汁 250 mL,分早晚 2 次温服。两组患者均 12 周为 1 个疗程,1 疗程后统计疗效。叮嘱患者治疗期间保持高血压非药物治疗方法要求。

1.6 观察指标 ①血压达标检测:采用治疗后收缩压 (SBP) < 140 mmHg 和 (或) 舒张压 (DBP) < 90 mmHg,老年患者 SBP < 150 mmHg,视为血压达标。②中医证候积分:各症状按轻、中、重分别计为 1, 2, 3 分,舌象、脉象符合辨证要求者各计 1 分;无症状、治疗后症状消失者,以及不符合辨证要求的舌象、脉象记为 0 分。③血液生化检查:治疗前后测定 Cr, 尿素氮 (BUN), 尿酸 (UA)。④UACR 测定:留取患者清晨中段尿样,治疗前后各 1 次。男性 UACR > 2.5 g·mol⁻¹ (22 mg·g⁻¹), 女性 UACR > 3.5 g·mol⁻¹ (31 mg·g⁻¹) 为异常。⑤肾小球滤过率 (GFR) < 60 mL·min⁻¹ 为肾功能异常^[9]。⑥安全性观察:治疗前后检测肝功能及血常规、尿粪常规、心电图,并记录不良事件。

1.7 疗效评定 症状积分疗效标准参考《中药新

药临床指导原则》^[7], 显效:症状或体征消失或明显减轻,证候积分减少 > 70%; 有效:症状或体征减轻,证候积分减少 30% ~ 70%; 无效:症状或体征无明显变化,证候积分减少 < 30%。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者降压疗效比较 与治疗前比较,两组患者平均收缩压、平均舒张压水平均明显降低 (P < 0.05); 治疗组平均收缩压、平均舒张压明显低于对照组 (P < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者降压疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SBP	DBP
治疗	治疗前	44	145.33 ± 6.38	81.43 ± 9.71
	治疗后		129.69 ± 6.82 ^{1,2)}	69.26 ± 4.85 ^{1,2)}
对照	治疗前	43	146.17 ± 6.46	81.59 ± 8.43
	治疗后		137.25 ± 6.01 ¹⁾	75.67 ± 5.89 ¹⁾

注:与治疗前比较¹⁾ P < 0.05, 治疗后与对照组比较²⁾ P < 0.05 (表 3, 4 同)。

2.2 两组患者中医症状治疗比较 加用温胆汤干预的治疗组治疗后中医症状改善疗效优于对照组 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医症状疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗	44	26 (59.1)	11 (25.0)	7 (15.9)	37 (84.1) ¹⁾
对照	43	13 (30.2)	12 (27.9)	18 (41.9)	25 (58.1)

注:与对照组比较¹⁾ P < 0.05 (表 5 同)。

2.3 两组患者治疗前后生化指标比较 与治疗前比较,治疗后两组患者 Cr, BUN, UA 水平均明显降低 (P < 0.05); 治疗后治疗组 Cr, BUN, UA 均低于对照组 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后生化指标 (Cr, BUN, UA) 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Cr / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	BUN / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	UA / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗	治疗前	44	74.13 ± 20.97	6.36 ± 4.82	364.28 ± 115.98
	治疗后		71.96 ± 19.23 ^{1,2)}	5.91 ± 3.25 ^{1,2)}	327.83 ± 107.20 ^{1,2)}
对照	治疗前	43	75.07 ± 19.89	6.30 ± 4.11	378.16 ± 93.34
	治疗后		73.77 ± 21.54 ¹⁾	6.13 ± 3.09 ¹⁾	359.25 ± 104.17 ¹⁾

2.4 两组患者治疗前后 UACR 水平比较 与治疗前比较,治疗后两组患者 UACR 水平均较前降低 ($P < 0.05$)。治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 UACR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of UACR level between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) $\times 10^{-3}$

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗	44	4.78 ± 2.01	4.13 ± 1.38 ^{1.2)}
对照	43	4.69 ± 2.26	4.57 ± 1.59 ¹⁾

2.5 两组患者治疗后肾功能异常比较 治疗组治疗后有 4 例出现肾功能异常,发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后肾功能异常比较

Table 5 Comparison of renal dysfunction between two groups after treatment

组别	例数	肾功能异常/例 (%)
治疗	44	4 (9.09) ¹⁾
对照	43	10 (23.26)

2.6 两组患者安全性指标比较 两组患者治疗前后,血常规、肝功能 (ALT, AST)、尿粪便常规及心电图均无明显变化。

3 讨论

RH 是高血压治疗中最难达标的一类特殊人群,患者往往心血管并发症多、预后差,因此急需采取更合理有效的措施将血压控制到比较安全的水平,才能减少患者产生不良血管疾病及其他靶器官损伤。肾脏作为 RH 早期损害的靶器官之一,也是人体最重要的器官,其生理作用有生成尿液,排除机体内过多的代谢产物、各种废物及有毒物质等。一旦机体的肾脏受到损伤,会使其正常的生理功能出现改变,从而导致各种病症。肾脏功能的减退会使体内正常代谢产生的大量有毒废物,不能及时排出体外,引发多种并发症的出现,如改变机体内环境的酸碱度,降低机体的抵抗力,诱发尿毒症、肾衰竭等急重症的发生,进而危及患者生命。微量白蛋白尿的发生表明机体的白蛋白代谢出现了异常,反映出机体的肾脏功能出现了异常。UmAlb 是肾小球电荷选择性屏障损伤的标志性蛋白,是判断早期肾脏损害最敏感、最可靠的指标^[10]。能够诊断病理性蛋白尿、反映早期肾损害的金指标是 24 h UmAlb 定量,但其缺点是留尿过程繁琐、持续时间长且不易准确,因此有学者推荐收集样本方式为导尿管留尿,但

此方法易造成尿路感染,且大多数患者难以接受。Lemann 等^[11]证实随机或晨 UACR 能准确地反映肾脏蛋白的排泄量,晨 UmAlb 和 Cr 的浓度由各自的排泄率和肾小管对水的重吸收情况决定,且 UmAlb 与 Cr 的排出量均受相同因素的影响,故个体中 UACR 保持相对恒定,美国 NKF/KDOQI 亦推荐观察 UACR 可更准确地诊断出早期肾损伤^[12-13]。2012 年的 KDIGO 指南^[14]将尿微量白蛋白水平作为评估慢性肾脏病分期的严重程度的标准之一,并指出尿微量白蛋白是高血压患者内皮细胞功能出现弥漫性障碍在肾脏的具体表现,特别是肾脏内皮细胞通透性升高的一种状态。目前有研究认为 UACR 与收缩压、舒张压呈正相关^[15],并证明积极治疗尿微量白蛋白有助于改善患者心血管与肾脏预后^[16]。因此早期对 RH 患者 UACR 进行监测、控制、治疗对于保护 RH 患者肾功能具有重要意义。

本研究结果表明,在常规西医治疗方案的基础上加用温胆汤加减方能更加显著降低其血压水平,更加有助于 RH 患者控制其血压水平;对于改善 RH 患者临床症状有显著疗效,可以明显提高患者的生活质量;能够有效的降低患者的 Cr, BUN, UA, 对患者清除血液中尿毒素具有有效的疗效,对于肾功能的早期保护具有一定的作用;可以显著降低 UACR 水平,对 RH 患者内皮功能及肾脏功能具有明显的保护作用;能够有效的保护 RH 患者肾功能,减少 RH 患者出现肾脏靶器官损害。

国医大师邓铁涛教授对高血压病及高血压靶器官损伤的诊疗具有自己独特的经验,邓老认为治疗高血压,务宜“审证求因,合理用药,调养巩固”,着于调节内脏阴阳平衡,并指出,高血压作为一种长期慢性疾病,在辨证过程中不可一证到底,根据其病情变化早期辨证多见肝阳上亢,至病程中期本虚标实,则辨证多为气虚痰浊,至病程后期因阴损及阳,以致阴阳两虚。并应根据辨证所属依法处方。另广东地处岭南地区,气候潮湿,易损脾胃正气,致脾胃运化失司,聚湿成痰,形成痰湿壅盛兼有气虚之证。依据邓铁涛教授经验用药方采用温胆汤加减,从温胆汤原方分析,实则为调理脾胃之要方,脾是生痰之源,方中法半夏、橘红化痰燥湿为君药,党参、白术、茯苓、五指毛桃益气培正,脾旺而痰浊自化,竹茹降逆化痰泄浊,为臣药,佐以益母草化痰,枳壳行气化痰,炙甘草调和诸药,共奏益气化痰,调理枢机之功。温胆汤能降低 RH 患者 UACR 的机制可能为其能够抑制患者内皮素的分泌,包括促进一氧化氮的释放,并

且能够调节二者的血浆浓度水平,从而起到保护全身血管内皮的功能^[17]。近年来亦有相关报道证明五指毛桃能够提高机体抗缺氧能力^[18]。本研究为温胆汤在控制RH患者血压、改善患者生活质量、降低血液中尿毒素及保护肾脏功能等方面提供了有效的证据,但对于温胆汤中成分如何作用保持内皮素与一氧化氮之间的平衡,以达到对内皮细胞进行保护及温胆汤中药物之间的药理作用机制研究尚处于较浅的阶段,有待进一步细化方剂组成及成方的药理研究。

[参考文献]

- [1] Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, et al. The role of microalbuminuria in the overall risk assessment of hypertensive patients[J]. *G Ital Nefrol*, 2007, 24(6): 565-573.
- [2] 陈鲁原. 难治性高血压院如何确定最佳的联合降压方案[J]. *中华医学信息导报*, 2013, 28(19): 16-17.
- [3] Popugaev K A, Savin I A, Oshorov A V, et al. Postsurgical meningitis complicated by severe refractory intracranial hypertension with limited treatment options: the role of mild therapeutic hypothermia [J]. *J Neurol Surg Rep*, 2014, 75(2): 224-229.
- [4] 黄鸿. 原发性高血压患者脉压及脉压指数与尿微量白蛋白关系的探讨[J]. *临床医学*, 2010, 30(1): 49-50.
- [5] 蔡文娟, 李洋, 门岚, 等. 尿微量白蛋白/肌酐比值对糖尿病肾病早期诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(9): 1650-1653.
- [6] 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]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701-743.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 73-77.
- [8] 孙宁玲, 霍勇, 王继光, 等. 难治性高血压诊断治疗中国专家共识[J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(4): 321-326.
- [9] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 256.
- [10] 孙丽霞, 王佳瑞, 钟扬, 等. 24小时动态血压昼夜节律与微量白蛋白尿相关性研究[J]. *中国循环杂志*, 2014(3): 176-180.
- [11] Lemann J J, Doumas B T. Proteinuria in health and disease by measuring the urinary protein/creatinine ratio [J]. *Clin Chem*, 1987, 33(2): 297-299.
- [12] 梁磊, 潘军强, 王毅, 等. 尿白蛋白肌酐比与冠状动脉病变的相关性研究[J]. *陕西医学杂志*, 2015, 44(9): 1178-1179.
- [13] 张俊, 杨嘉琛, 朱绪亮, 等. 尿微量白蛋白/肌酐比值在窒息新生儿早期肾损害的应用[J]. *赣南医学院学报*, 2014, 34(2): 186-188.
- [14] Stevens P E, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825-830.
- [15] 高干, 马琦琳, 刘伟琪. 原发性高血压患者血清 vaspin 水平与血压及 UACR 关系的研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(3): 306-309.
- [16] 《中华高血压杂志》编辑委员会. 高血压与糖尿病患者微量白蛋白尿的筛查干预中国专家共识[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(5): 423-428.
- [17] 高雅琦. 加味温胆汤对高血压病血管内皮功能的影响[J]. *内蒙古中医药*, 2010, 29(10): 4-5.
- [18] 曾冒贵, 叶华, 陈学习, 等. 五指毛桃水提液对小鼠心、脑缺氧缺血的保护与耐缺氧能力的影响[J]. *福建中医药*, 2009, 40(1): 49-50.

[责任编辑 张丰丰]