

当归补血汤合六味地黄汤对高血压肝肾阴虚证 早期肾损害的防治

陈小永¹, 王自闯^{1*}, 郭存霞², 王琳娜²

(1. 河南中医药大学 第二临床医学院, 郑州 450002, 2. 河南省中医院, 郑州 450002)

[摘要] **目的:**观察当归补血汤合六味地黄汤治疗早期高血压肾损害的临床疗效及对转化生长因子- β_1 (TGF- β_1), 纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1), 白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的影响。**方法:**240例患者采用区组分层随机, 以 SAS 软件生成的数字表法, 按 1:1 分为观察组和对照组各 120 例。基础治疗口服缬沙坦胶囊, 80 mg/次, 1 次/d; 血压未达标加用硝苯地平控释片, 1 片/次, 1 次/d。对照组采用六味地黄汤, 1 剂/d, 分早晚 2 次内服; 观察组采用当归补血汤合六味地黄汤, 1 剂/d, 分早晚 2 次内服。两组疗程均为 12 周。检测尿血清 β_2 微球蛋白 (β_2 -MG), 尿 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶 (NAG), 胱抑素 C (CysC) 水平, 微量白蛋白 (mALB), 血肌酐 (SCr), 并计算尿微量白蛋白/肌酐 (UACR) 和肾小球滤过率 (eGFR), 包括 eGFR_{MDRD} 和 eGFR_{CKD-EPI}; 进行治疗前后肝肾阴虚证评分; 检测治疗前后血清 TGF- β_1 , PAI-1, IL-1 β 和 TNF- α 水平, 进行安全性评价。**结果:**观察组中医证候疗效总有效率为 89.09%, 优于对照组的 77.27%, 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.491, P < 0.05$); 治疗后观察组 β_2 -MG, CysC, NAG, mALB 和 SCr 水平均低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后观察组 UACR 低于对照组, eGFR_{MDRD} 和 eGFR_{CKD-EPI} 均高于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者血清 TGF- β_1 , PAI-1, IL-1 β 和 TNF- α 水平均低于对照组 ($P < 0.01$); 两组患者均未发现与中药相关不良反应。**结论:**当归补血汤合六味地黄汤治疗早期高血压肾损害, 能减轻临床症状, 减轻早期肾损伤, 延缓肾损害进展, 并能调节 TGF- β_1 , PAI-1, IL-1 β 和 TNF- α 等因子, 起到保护肾损伤的作用。

[关键词] 高血压; 肾损害; 当归补血汤; 六味地黄汤; 转化生长因子- β_1 ; 纤溶酶原激活物抑制剂; 白细胞介素-1 β ; 肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)09-0190-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017090190

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170214.1618.054.html>

[网络出版时间] 2017-02-14 16:18

Preventive and Treatment Effect of Danggui Buxuetang and Liuwei Dihuang Tang on Early Hypertensive Renal Damage

CHEN Xiao-yong², WANG Zi-chuang^{1*}, GUO Cun-xia², WANG Lin-na²

(1. The Second Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China; 2. Henan of Hospital Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of Danggui Buxuetang and Liuwei Dihuang Tang on early hypertensive renal damage, and its impact on levels of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Method:** Two hundred and forty patients were divided into control group (120 cases) and observation group (120 cases) by random number table. Both groups were given valsartan capsules, 80 mg/time, 1 time/day, and nifedipine controlled release tablets were additionally provided to those beyond blood pressure standard, 1 tablet/time,

[收稿日期] 20161124(141)

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项(2014ZY02021)

[第一作者] 陈小永, 硕士, 主治医师, 从事肾脏病中西医结合研究工作, Tel:13803863125, E-mail:chenxy603@sina.com

[通讯作者] *王自闯, 硕士, 主治医师, 从事分子病理学研究, Tel:15038181726, E-mail:zichuangwang@163.com

1 time/day. Control group took Liuwei Dihuang Tang, 1 dose/day; Observation group took Danggui Buxuetang combined with Liuwei Dihuang Tang, 1 dose/day. The course of treatment for both of the groups was 12 weeks. And levels of β_2 -microglobulin (β_2 -MG), urinary *N*-acetyl- β -glucosaminidase (NAG), cystatin (CysC), microalbumin (mALB) and serum creatinine (SCr) were detected. Urinary albumin/creatinine (UACR) and glomerular filtration rate (eGFR), including eGFR_{MDRD} and eGFR_{CKD-EPI}, were calculated. Before and after treatment, scores of liver and kidney Yin deficiency were graded. Levels of TGF- β_1 , PAI-1, IL-1 β and TNF- α were detected, and adverse reactions were evaluated. **Result:** Total effective rate of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome in observation group was 89.09%, which was higher than 77.27% in control group, with statically significant intergroup differences ($\chi^2 = 5.491, P < 0.05$). After treatment, levels of β_2 -MG, CysC, NAG, mALB, SCr and UACR in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). And levels of eGFR_{MDRD} and eGFR_{CKD-EPI} in observation group were higher than those in control group ($P < 0.01$). And levels of TGF- β_1 , PAI-1, IL-1 β and TNF- α in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). No adverse reaction was found in both of the groups. **Conclusion:** Danggui Buxuetang combined with Liuwei Dihuang Tang can protect kidney by relieving clinical symptoms and early kidney injury, prolonging progress in renal damage, and regulating levels of TGF- β_1 , PAI-1, IL-1 β and TNF- α .

[**Key words**] hypertension; renal damage; Danggui Buxuetang; Liuwei Dihuang Tang; transforming growth factor- β_1 ; plasminogen activator inhibitor-1; interleukin-1 β ; tumor necrosis factor- α

高血压(hypertension)是最常见的慢性病之一,其导致的各种并发症不仅致残、致死率高,而且严重消耗医疗和社会资源,给家庭和国家造成沉重负担^[1]。肾脏是原发性高血压病损害的重要靶器官之一,在我国仅次于原发性肾小球疾病和糖尿病肾病,占 9.9%^[2],而肾脏损害的出现又使血压进一步升高,并难以控制,使临床治疗变更为复杂。高血压肾损害病理学表现主要为肾小球硬化及肾间质纤维化,与肾脏自主调节功能失调,肾脏微血管结构和功能的改变,肾小球高压等多种机制有关,现代医学在饮食及血压控制的基础上,主要采用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)类药物保护肾功能,但由于高血压肾损害机制复杂,临床治疗缺乏针对性、专一性,超过一半的患者临床疗效不理想,因此有效的补充与替代医学治疗已经成为全球关注的焦点^[3]。

中医认为脾肾气虚,肾失封藏,精微物质下泄,从而出现蛋白尿,或因血瘀、痰湿阻滞肾络,肾不分清泌浊,关门不固,精微物质下流,多为本虚标实之证。近来中医药研究显示单味中药、中药复方具有改善肾血流动力学、改善肾血管重塑、改善肾脏血液流变学、抗肾纤维化,起到减轻蛋白尿,改善临床症状、改善肾功能相关指,延缓肾功能损害的作用^[3-4]。当归补血汤源于金元时代李东垣《内外伤辨惑论》,是临床经典益气补血方剂,前期研究显示,采用当归补血颗粒早期干预高血压肾损害大鼠,

能抑制结缔组织生长因子的表达,能明显改善肾功能和肾间质纤维化病变及血管病变程度,起到保护高血压肾损害的作用^[5]。六味地黄汤能减轻高血压病(肝肾阴虚型)患者肾损害,起到肾保护作用^[6]。本研究以当归补血汤合六味地黄汤治疗早期高血压肾损害,能起到减轻症状,改善肾功能;并观察了当归补血汤合六味地黄汤对早期高血压肝肾阴虚证,早期肾损害保护及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共筛选 240 例符合要求的患者,均来源于 2014 年 3 月—2016 年 2 月河南省中医院肾病科、心病科;采用区组分层随机,以 SAS 软件生成的随机数字表法,按 1:1 分为对照组和观察组各 120 例,除去脱落、失访,两组分别完成 110 例。对照组中男 62 例,女 48 例;年龄 42~70 岁,平均(59.1 \pm 11.6)岁;高血压病程 5~13 年,平均(8.2 \pm 3.5)年;高血压 I 级 36 例,II 级 42 例,III 级 32 例;危险分层:中危 68 例,高危 42 例。收缩压(153.6 \pm 11.8)mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压(103.2 \pm 7.4)mmHg。观察组中男 65 例,女 45 例;年龄 44~68 岁,平均(58.8 \pm 10.5)岁;高血压病程 7~14 年,平均(8.5 \pm 3.7)年;高血压 I 级 33 例,II 级 45 例,III 级 32 例;危险分层:中危 65 例,高危 45 例。收缩压(155.1 \pm 13.2)mmHg,舒张压(102.9 \pm 6.5)mmHg。两组患者年龄、性别、病程、血压水平、血压分级、危险分层和中医证型等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照原发性高血压诊断标准^[1],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。高血压性肾损害^[7]有原发性高血压病史,24 h 尿蛋白 30 ~ 300 mg 和(或)尿微量白蛋白(MAU)30 ~ 300 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和(或)血浆白蛋白/肌酐:男性 ≥ 2.5 ,女性 ≥ 3.1 ,血肌酐、血尿素氮和尿常规正常。

1.2.2 中医诊断标准 肝肾阴虚证参照《中药新药临床研究指导原则》制定。主证:眩晕,头痛,腰膝酸软;次证:耳鸣失聪,耳鸣健忘,五心烦热,夜尿频多,失眠多梦,舌红,少苔,脉细数。主证具备 2 项,次证 2 项,结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合原发性高血压的诊断,血压 I ~ III 级,危险分层为中和高危者;②符合肝肾阴虚证辨证;③年龄 40 ~ 70 岁,男女不限;④研究获得本院医学伦理委员审查并同意,均取得患者或患者家属签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①恶性高血压和各种继发性高血压患者;②糖尿病、原发性肾小球疾病、肾萎缩、马蹄肾、多囊肾等导致的肾损害;③合并严重的心、脑、肝、消化、呼吸、血液系统疾病,精神病患者,肿瘤患者;④过敏体质或对本研究已知药物成分过敏者;⑤妊娠和哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 两组患者基础治疗参照文献^[1],均减少钠盐摄入,增加钾盐摄入,控制体质量,戒烟,不过量饮酒,体育运动,减轻精神压力,保持心理平衡。目标血压可控制在 130/80 mmHg 以下,采用缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司,国药准字 H20040217),80 mg/次,1 次/d;血压未达标加服硝苯地平控释片(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20130115),1 片/次,1 次/d。

对照组采用六味地黄汤,药物组成:熟地黄 20 g,山茱萸 10 g,山药 15 g,泽泻 10 g,牡丹皮 10 g,茯苓 15 g。1 剂/d,常规水煎煮 2 次,分早晚 2 次服用。观察组采用当归补血汤合六味地黄汤,药物组成:熟地黄 20 g,山茱萸 10 g,山药 15 g,泽泻 10 g,牡丹皮 10 g,茯苓 15 g,黄芪 30 g,当归 15 g,1 剂/d,常规水煎煮 2 次,分早晚 2 次服用。两组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标及试验 肾功能损害指标为 β_2 微球蛋白(β_2 -MG),尿 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG),胱抑素 C(CysC)水平,微量白蛋白

(mALB),血肌酐(Scr),并计算尿微量白蛋白/肌酐(UACR)和肾小球滤过率(eGFR),包括基于肌酐和改良的慢性肾脏病流行病学合作公式(CKD-EPL)分别计算 eGFR_{MDRD}和 eGFR_{CKD-EPI}值^[8-9];治疗前后各评价 1 次。

1.6.2 次要疗效指标的评判 肝肾阴虚证评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》,主证按无、轻、中、重分别记录 0,2,4,6 分;次证记 0,1,2,3 分;治疗前后各评价 1 次。

1.6.3 机制探讨 转化生长因子- β_1 (TGF- β_1),纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1),白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。空腹抽取肘静脉血 5 mL,3 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 分离血清,-70 $^{\circ}\text{C}$ 保存待测。采用酶联免疫吸附法,试剂盒(上海博谷生物科技有限公司,批号 20160507),按说明书的步骤进行操作,治疗前后各检测 1 次。

1.6.4 安全性评价 记录治疗期间的不良事件,并与药物相关性进行分析,检测肝、心电图等安全性指标。

1.7 疗效标准 中医证候疗效参照《中药新药临床研究指导原则》制定。显效为临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效为临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效为临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。采用尼莫地平法。

$$\text{疗效指标} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

1.8 数据统计分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医证候疗效比较 观察组中医证候疗效总有效率为 89.09%,优于对照组的 77.27%,组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.491$, $P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者中医证候疗效比较($n = 110$)

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome effect in two groups($n = 110$)

组别	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效率 /%
对照	36(32.72)	49(44.54)	25(22.72)	77.27
观察	40(36.36)	58(52.72)	12(10.91)	89.09 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后尿 β_2 -MG, CysC, NAG, mALB 和 Scr 变化情况比较 治疗前两组患者尿 β_2 -MG, CysC, NAG, mALB 和 Scr 水平比较, 差异无统计学意义, 治疗后两组患者尿 β_2 -MG, CysC, NAG,

mALB 和 Scr 水平均较治疗前明显下降 ($P < 0.01$), 治疗后观察组尿 β_2 -MG, CysC, NAG, mALB 和 Scr 水平均低于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后尿 β_2 -MG, CysC, NAG, mALB 和 Scr 变化水平 ($\bar{x} \pm s, n = 110$)

组别	时间	β_2 -MG/mg·L ⁻¹	mALB/mg·g ⁻¹	CysC/mg·L ⁻¹	NAG/U·L ⁻¹	Scr/ μ mol·L ⁻¹
对照	治疗前	4.79 ± 0.74	35.74 ± 6.07	2.62 ± 0.51	20.46 ± 4.73	102.4 ± 11.9
	治疗后	3.96 ± 0.59 ¹⁾	30.13 ± 5.84 ¹⁾	1.58 ± 0.47 ¹⁾	10.73 ± 2.69 ¹⁾	80.3 ± 12.4 ¹⁾
观察	治疗前	4.83 ± 0.79	36.25 ± 6.85	2.68 ± 0.56	19.81 ± 3.26	101.3 ± 12.5
	治疗后	3.25 ± 0.51 ^{1,2)}	26.39 ± 4.57 ^{1,2)}	1.25 ± 0.29 ^{1,2)}	8.16 ± 2.07 ^{1,2)}	71.6 ± 10.2 ^{1,2)}

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

2.3 两组患者治疗前后 UACR, eGFR_{MDRD} 和 eGFR_{CKD-EPI} 变化情况比较 治疗前两组患者 UACR, eGFR_{MDRD} 和 eGFR_{CKD-EPI} 比较, 差异无统计学意义; 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 UACR 明显下降,

eGFR_{MDRD} 和 eGFR_{CKD-EPI} 显著升高 ($P < 0.01$); 治疗后观察组 UACR 明显低于对照组, eGFR_{MDRD} 和 eGFR_{CKD-EPI} 显著高于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 UACR, eGFR_{MDRD} 和 eGFR_{CKD-EPI} 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 110$)

组别	时间	UACR/mg·g ⁻¹	eGFR _{MDRD} /mL·(min·1.73 m ²) ⁻¹	eGFR _{CKD-EPI} /mL·(min·1.73 m ²) ⁻¹
对照	治疗前	33.49 ± 5.60	71.27 ± 12.67	66.35 ± 10.28
	治疗后	25.75 ± 4.28 ¹⁾	79.49 ± 13.83 ¹⁾	74.50 ± 11.89 ¹⁾
观察	治疗前	34.07 ± 5.97	70.16 ± 11.92	65.26 ± 11.14
	治疗后	21.28 ± 4.16 ^{1,2)}	87.43 ± 14.25 ^{1,2)}	82.63 ± 13.29 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后血清 TGF- β_1 , PAI-1, IL-1 β 和 TNF- α 变化情况比较 治疗前两组患者血清 TGF- β_1 , PAI-1, IL-1 β 和 TNF- α 比较, 差异无统计学意义; 与治疗前比较, 治疗后两组患者血清 TGF- β_1 ,

PAI-1, IL-1 β 和 TNF- α 水平均明显下降 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者血清 TGF- β_1 , PAI-1, IL-1 β 和 TNF- α 水平均明显低于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清 TGF- β_1 , PAI-1, IL-1 β 和 TNF- α 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 110$)

组别	时间	TGF- β_1 / μ g·L ⁻¹	PAI-1/ μ g·L ⁻¹	IL-1 β /ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹
对照	治疗前	18.51 ± 2.26	41.27 ± 6.64	15.22 ± 2.36	31.26 ± 5.42
	治疗后	14.37 ± 2.18 ¹⁾	32.75 ± 4.90 ¹⁾	11.81 ± 1.95 ¹⁾	24.53 ± 4.70 ¹⁾
观察	治疗前	19.13 ± 2.42	42.54 ± 7.07	15.78 ± 2.49	30.84 ± 5.36
	治疗后	11.75 ± 1.86 ^{1,2)}	27.28 ± 4.13 ^{1,2)}	8.52 ± 1.33 ^{1,2)}	19.07 ± 3.71 ^{1,2)}

2.5 安全性评价 对照组和观察组分别出现 3 例头痛, 对照组出现 4 例水肿, 观察组出现 3 例, 程度均为轻度, 考虑与使用缬沙坦胶囊或硝苯地平控释片有关; 对照组和观察组分别出现 4 例面红, 程度均为轻度, 考虑与使用硝苯地平控释片有关, 未作停药处理, 症状均逐渐消失; 两组患者均未发现与使用中药相关不良反应。

3 讨论

持续的血压升高 5 ~ 10 年可出现轻至中度肾小动脉硬化, 继而累及肾单位^[3]。早期肾损害可无明显临床症状, 但一旦出现尿微量白蛋白 (MAU) 或肌酐水平增高等, 其发生心血管事件、猝死和 ESRD 的危险性将大增加, 因此采取积极有效的措施防治早期高血压肾损害患者, 对减少心血管事件的发生, 延

缓 ESRD,改善患者的远期预后均有重要的临床意义。

由于肾损害的发现比较隐匿,因此应尽早期发现高血压肾损害并启动干预措施,但目前仍无统一的高血压肾损害诊断标准。由于肾小球滤过膜损害是造成微量白蛋白的排泄增加,因此 MAU 是早期高血压肾损害的标志,但其受到尿路感染、发热、剧烈运动等因素的影响,且尿标本收集所受的外界影响较大,因此临床使用受到限制。随机尿或晨尿 UACR 能准确地反映肾脏蛋白的排泄量,晨尿 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 MAU 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,能准确预测 24 h 尿蛋白排出量,具有快速、简便、精确等特点,其敏感性和特异性高于 MAU^[10]。正常情况下 99.9% 的 β_2 -MG 经肾近曲小管重吸收,其水平反映肾小管功能受损程度,尿 β_2 -MG 升高,表明近曲肾小管重吸收障碍。CysC 生成速度不受内外环境影响,能自由地通过肾小球滤过膜并在近曲小管上皮细胞重吸收和降解,并不重新回到血液中,其血浓度稳定,不受其他病理变化影响,且肾是其唯滤过和代谢器官,是反映肾小球滤过率的一种理想的内源性指标。肾小球有轻微的损伤,CysC 浓度就会迅速地升高,具有较高的敏感性和准确性^[11]。尿 NAG 主要合成和贮存器官是肾脏,在近曲小管上皮细胞中含量较高,肾小管受损时尿液中其含量增加,预示近端肾小管上皮细胞受损,是较 MAU 更早反映肾损害的特殊性指标^[12]。CysC,SCr 和 eGFR 是反映肾功能减退的指标;反映肾小球损伤的常用指标是蛋白尿及血尿,MAU 是可以先于尿检异常,是反映高血压肾损害的早期标志,而 UACR 更为可靠和快速;缺血状态下肾小管较肾小球更为易感,NAG 和 β_2 -MG 反映肾小管损伤,多个指标的联合检测有助于高血压肾病的早期诊断和病情的判断^[13]。

中医认为高血压肾损害与饮食不节、先天不足、七情失调、劳伤过度及年老体衰等有关,为本虚标实之证,本虚以肝脾肾亏虚为主,标实以血瘀、痰阻及湿滞多见,虚实相见,互相兼杂^[3]。学者对 2 434 例高血压肾损害证候要素调查的结果显示,虚性证候要素为阴虚、阳虚、气虚、血虚,实性证候要素为阳亢、血瘀、痰浊、内湿等,其中阴虚最多,其次阳气虚,临床以阴阳两虚、阴虚阳亢常见,证候靶位主要在肾,临床常用滋肾阴、补肾阳、平抑肝阳兼活血之法^[14]。

六味地黄丸方中熟地黄滋肾填精,山茱萸养肝肾而涩精,山药补益脾肾而固精,茯苓健脾渗湿,助山药健脾,泽泻清泄肾火,牡丹皮清泄肝火。其有效成分能改善血流动力学,抑制血小板聚集率及细胞黏附因子,具有补肾和抗血瘀的物质基础^[6]。全方滋阴补肾,用于肾阴亏损诸证的治疗,用于高血压肾损害的治疗,除了能改善阴虚症状,稳定持久降压外,还能逆转危险因素,如改善胰岛素抵抗、降低血脂、降低血糖、增加雌激素水平、减轻炎症反应和保护血管内皮,防止动脉硬化,从而发挥对肾脏的多重性保护作用,以延缓肾损害的发展^[15]。当归补血汤以黄芪与当归按 5:1 组成,方中黄芪补脾肺之气,以资化源,当归养血活血和营。黄芪以多糖、皂苷、黄酮等成分为主,具有免疫调节、降压、保护心肌细胞、保护血管内皮、改善血液流变学、抗氧化等多种作用^[16]。黄芪能改善肾微循环,增加血流量,改善贫血,促进有害物质的清除以减轻脂质过氧化反应,清除自由基,对抗氧化应激及炎症,并进而减轻肾间质纤维化,保护肾功能^[17]。当归包括挥发油、有机酸、多糖和黄酮等活性成分,具有抗血小板凝聚、抗动脉粥样硬化、抗氧化、抗衰、免疫调节等多种作用,能调控 TNF- α , IL-6 等细胞因子,具有防治肾缺血再灌注损伤的作用^[18]。当归补血汤能提高气虚血瘀大鼠 T 淋巴细胞转化增殖的能力,显著降低 TNF- α , IL-1 β , NF- κ B, p38 和 mRNA 的表达,从而起到防治气虚血瘀证的作用^[19]。可见二方均具有改善或保护肾功能的物质基础。本组资料显示,治疗后观察组中医证候疗效总有效率为 89.09%,优于对照组的 77.27%,提示了在西医干预的基础上,当归补血合六味地黄汤较单独使用六味地黄汤更能有效改善中医证候。

本研究显示治疗后观察组 β_2 -MG, CysC, NAG, mALB, UACR 和 SCr 水平低于对照组, eGFR_{MDRD} 和 eGFR_{CKD-EPI} 高于对照组,说明了与单独使用六味地黄汤相比较,当归补血合六味地黄汤能进一步的改善早期高血压肾损害指标,起到保护肾功能,防治肾损害发展的作用。

TGF- β_1 是公认的促纤维化因子,在高血压患者血清升高,并与高血压靶器官的损害相关。TGF- β_1 能刺激胶原蛋白、纤连蛋白、蛋白多糖等,促进肾间质纤维,在高血压肾损害动物模型上,肾小球损害积分与血清 TGF- β_1 呈正相关, TGF- β_1 是判断肾小球损害尤其是肾小球节段损伤的指标^[20]。纤溶酶原激活物能降解肾小球细胞外基质,从而减轻肾小球

纤维化硬化及肾内毛细血管内皮细胞损伤,而PAI-1能快速灭活纤溶酶原激活物,从而促进纤维化进程^[21]。IL-1 β ,TNF- α 可导致肾系膜细胞表达趋化因子骨桥蛋白增加,后者可促进醛固酮诱导的炎症反应、氧化应激和肾间质纤维化,加重高血压肾损伤^[22]。本组治疗显示治疗后患者血清 TGF- β_1 ,PAI-1,IL-1 β 和 TNF- α 水平低于对照组,说明了归补血合六味地黄汤能调节早期高血压肾损害患者的 TGF- β_1 ,PAI-1,IL-1 β 和 TNF- α 等因子水平,减轻患者肾间质纤维化,从而起到保护肾损伤,延缓肾损害进展的作用。

综上,采用当归补血汤合六味地黄汤治疗早期高血压肾损害,能减轻临床症状,更好控制血压水平,减轻早期肾损伤,延缓肾损害进展,其作用机制可能与调节 TGF- β_1 ,PAI-1,IL-1 β 和 TNF- α 等因子有关,但高血压肾损害的机制非常复杂,本研究未能进一步的阐明中药的作用机制。

[参考文献]

[1] 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, 39(8): 579-616.

[2] 钟方明, 高艳香, 郑金刚, 等. 高血压肾损害发病机制的研究进展 [J]. 中日友好医院学报, 2015, 29(6): 364-366.

[3] 刘巍, 熊兴江, 王阶. 高血压肾损害及其中医药防治进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 14-19.

[4] 程馨缘, 魏丹霞. 高血压早期肾损害中西医结合研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(2): 70-75.

[5] 王琳娜, 郭存霞, 陈小永, 等. 当归补血颗粒早期干预结缔组织生长因子防治高血压肾损害及肾血管病变 [J]. 中国医学创新, 2015, 12(14): 1-5.

[6] 黄春英, 黎裕朝, 廖展梅. 六味地黄丸对高血压病患者尿微量白蛋白的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(3): 423-424.

[7] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1666.

[8] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估 [J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10): 589-595.

[9] PEI X H, YANG W Y, WANG S N, et al. Using mathematical algorithms to modify glomerular filtration

rate estimation equations. [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57852.

[10] 于俏, 吴焕林, 吴瑜. 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 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 167-171.

[11] 罗敏琪, 尹小菁, 宋志兴, 等. 联合检测血清胱抑素 C 与尿微量白蛋白/肌酐比值对早期肾损害的诊断价值 [J]. 广东医学, 2010, 31(3): 358-360.

[12] 高宁, 李妙羨, 许楠, 等. 尿液中 mALB, α_1 -M 和 NAG 联合检测在诊断糖尿病和高血压患者肾脏早期损伤中的应用 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(19): 2620-2621.

[13] 蔡广研, 寇佳, 陈香美. 高血压肾损害诊治新认识 [J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(3): 173-175.

[14] 刘巍, 刘红旭, 王阶. 2434 例高血压肾损害证候要素与应证组合分析 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 107-111.

[15] 刘巍, 熊兴江, 王阶. 论六味地黄丸在高血压病治疗中的运用 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3329-3333.

[16] 吴焱, 杨振宇, 曾涛. 黄芪皂苷甲的心血管药理作用研究进展 [J]. 上海医药, 2010, 31(7): 308-310.

[17] 陈晶, 张博华. 黄芪、大黄的抗肾纤维化作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2011, 39(6): 101-104.

[18] 李曦, 张丽宏, 王晓晓, 等. 当归化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2013, 36(6): 1023-1028.

[19] 刘雅, 张海港, 张翼冠, 等. 当归补血汤对气虚血瘀大鼠免疫功能及相关基因的调控 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(5): 10-13.

[20] 余海峰, 郝翠兰, 赵梅霖, 等. 血清转化生长因子- β_1 与肾小球病理损害相关性研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(4): 341-343.

[21] 程莉, 苏虹梅. 前列地尔联合替米沙坦对慢性肾小球肾炎患者血 t-PA 与 PAI-1 的影响及其意义 [J]. 医学综述, 2015, 21(6): 1110-1112.

[22] Irita J, Okura T, Jotoku M, et al. Osteopontin deficiency protects against aldosterone-induced inflammation, oxidative stress, and interstitial fibrosis in the kidney [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 301(4): F833-44.

[责任编辑 何希荣]