

丹参对难治性高血压合并高脂血症患者 尿微量白蛋白的远期疗效观察

贝光明*, 刘远林, 曾红儒, 黄世香, 黄杰, 莫与海, 关道华, 陈桂娥

(广西贺州市中医医院心肺内科, 广西 贺州 542800)

[摘要] 目的:观察丹参与血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)长期合用对难治性高血压合并高脂血症患者微量白蛋白尿(MAU)的疗效观察。方法:将 185 例符合纳入标准患者随机分为治疗组和对照组,其中治疗组 92 例,对照组 93 例。对照组用坎地沙坦酯胶囊、双氢克尿塞片、长效心痛定片为主降压,治疗组在对照组用药的基础上加用丹参片治疗,对照组则加入阿托伐他汀片治疗,两组疗程均为 6 个月。比较两组患者治疗前后尿微量白蛋白及血脂改善情况。结果:两组患者治疗前后尿微量白蛋白均有改善($P < 0.05$),且治疗组较对照组治疗后相比改善更为显著($P < 0.05$)。血脂的改善差异不明显 $P > 0.05$ 。结论:丹参与血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂长期联用对难治性高血压并高脂血症患者的肾脏保护作用更强。

[关键词] 丹参片;血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂;微量白蛋白尿;难治性高血压

[中图分类号] R 285.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)06-0244-03

研究表明微量白蛋白尿(MAU)和蛋白尿是高血压肾损害的早期诊断指标,血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂显著减少蛋白尿的作用明显优于其他类型的降压药物^[1]。目前丹参在临床中运用较多,但它对高血压肾损害的报道较少。本研究通过对难治性高血压并高脂血症时丹参与血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)长期合用时微量白蛋白尿的改善情况,以观察两药合用时对肾功能的保护是否有协同作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2007 年 8 月至 2009 年 3 月在本院心内科住院及门诊治疗符合纳入标准^[2-3]患者共 185 例。全部入选病例经检查晨尿白蛋白(MAU)浓度在 30~300 mg/L。185 例患者中男 103 例,女 82 例;年龄 42~65 岁,平均(53.6±6.7)岁,高血压病程 3.0~13.5 年,平均(8.4±2.9)年。入选病例一般情况见表 1。两组患者性别、年龄、病程等方面比较无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。全部患者均经询问病史、一般实验室检查、胸片、心电图、超声心动图等检查排除继发性高血压、冠心病、糖尿病、肿瘤、泌尿系感染,均无肝、肾、功能

异常,常规检查尿蛋白定性为阴性。

1.2 诊断标准 难治性高血压入选标准参照文献[2]:在应用改善生活方式和至少 3 种抗高血压药物治疗的措施持续 3 个月以上,仍不能将收缩压及舒张压控制在目标水平时。高脂血症患者入选标准参照文献[3]:血清总胆固醇(TC)≥5.18 mmol·L⁻¹和(或)低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C):≥3.37 mmol·L⁻¹和(或)甘油三酯(TG)≥1.70 mmol·L⁻¹。

1.3 药物治疗 所有入选病例均按文献[2]标准确诊为难治性高血压,至少用 3 种以上的降压药治疗。对照组以坎地沙坦酯胶囊(青岛黄海制药有限责任公司生产)8 mg, qd. 双氢克尿塞片 10 mg, qd. 长效心痛定片 10 mg, Bid 为主,血压控制不满意可再加用另一类降压药。治疗组除用对照组的降压药外,还加服丹参片(南京厚生药业生产)4 片,每日 3 次治疗。而对照组加用阿托伐他汀片 10 mg QN 治疗。两组患者疗程均为 24 周。

1.4 观察指标 观察治疗前后两组患者尿微量白蛋白及血脂的变化情况。患者在治疗前后留取清晨第 1 次尿 5 mL,应用免疫发光竞争法测定尿白蛋白的含量,0~30 mg·L⁻¹为正常值。血脂的观察以测定 TC、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、TG 为主。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件分析,所有测定数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

[收稿日期] 20100221(002)

[基金项目] 广西贺州市科技攻关项目(贺科能 070404Y)

[通讯作者] * 贝光明,男,学士,主任医师,主要从事中医心脑血管病的研究, Tel: (0774) 5139183, E-mail: HZLY168@126.com

表 1 两组患者基线情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (男/女)	年龄/岁	病程/年	体质量指数 /kg · m ⁻²	收缩压 /mmHg	舒张压 /mmHg
治疗	92(52/40)	52.9 ± 7.0	8.2 ± 2.8	26.1 ± 4.5	159.4 ± 8.1	81.1 ± 11.3
对照	93(51/43)	54.3 ± 6.4	8.7 ± 3.0	25.8 ± 4.8	158.6 ± 9.4	80.4 ± 12.0
组别	尿微量蛋白 /mg · L ⁻¹	空腹血糖 /mmol · L ⁻¹	TC /mmol · L ⁻¹	TG /mmol · L ⁻¹	LDL-C /mmol · L ⁻¹	LDL-C /mmol · L ⁻¹
治疗	77.6 ± 10.5	5.26 ± 0.42	5.93 ± 0.57	2.52 ± 0.57	4.07 ± 0.55	1.05 ± 0.27
对照	76.9 ± 10.4	5.28 ± 0.47	5.99 ± 0.61	2.51 ± 0.56	4.24 ± 0.59	0.96 ± 0.30

注:治疗组与对照组各项指标比较 $P > 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者治疗前一般情况检查比较 见表 1。两组患者性别、年龄、病程等方面比较无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 治疗前后两组患者尿微量白蛋白及血脂的变

化 见表 2。两组患者治疗后与治疗前尿蛋白及血脂比较差异有显著性 $P < 0.01$ 。治疗组与对照组治疗前与治疗后尿蛋白含量比较有差异性 $P < 0.05$, 但两组患者治疗后血脂的改善程度比较却没有差异性。

表 2 治疗前后各项指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	尿蛋白/mg · L ⁻¹	TG/mmol · L ⁻¹	TC/mmol · L ⁻¹	LDL-C/mmol · L ⁻¹	HDL-C/mmol · L ⁻¹
对照	治疗前	93	76.9 ± 10.4	2.51 ± 0.56	5.99 ± 0.61	4.24 ± 0.59	0.96 ± 0.30
	治疗后		68.2 ± 7.0 ¹⁾	1.33 ± 0.35 ¹⁾	3.35 ± 0.40 ¹⁾	2.98 ± 0.35 ¹⁾	1.80 ± 0.38 ¹⁾
治疗	治疗前	92	77.6 ± 10.5	2.52 ± 0.57	5.93 ± 0.57	4.07 ± 0.55	1.05 ± 0.27
	治疗后		65.5 ± 7.5 ^{1,2)}	1.41 ± 0.38 ^{1,3)}	3.36 ± 0.39 ^{1,3)}	2.98 ± 0.37 ^{1,3)}	1.81 ± 0.37 ^{1,3)}

注:两组治疗前后比较,¹⁾ $P < 0.01$;治疗组与对照组治疗后比较,²⁾ $P < 0.05$

3 讨论

微量白蛋白尿不仅是监测高血压患者早期肾损害独立可靠的检测指标,也是高血压亚临床靶器官损害的开始,是高血压患者心血管独立预测因子和危险因素^[4]。它可以更好地对高血压患者进行心血管事件风险预测及心血管损害相关的预后评估^[5]。尿蛋白的形成既有肾外也有肾内的原因,系统血压升高是原因之一,但肾小球内压的变化更重要,它可使滤过分数增高而促进蛋白滤过,并可能是肾小球的通透性增大所致,这是全身血管内皮功能障碍的一个局部表现^[6]。丹参酮 II_A 是丹参中最丰富、结构最具有代表性的丹参酮。国内外最新的研究已经证实丹参具有改善血液流变学状态,抑制血小板聚集,改善微循环,保护红细胞膜,减轻肾小球硬化作用^[7],同时丹参酮具有与钙离子拮抗剂相依的药理作用。可扩张肾血管,降低肾毛细血管阻力与出球动脉压力,从而减少尿蛋白排泄^[8]。血管紧张素 II 受体阻滞剂作为治疗肾实质性高血压或高血压肾损害的首选药它对尿蛋白的减少以及延缓肾功能损害肯定有效,并且与血管紧张素转换酶抑制剂合用效果更佳^[9]。治疗难治性高血压时血管紧张素 II 受体

阻滞剂与丹参长期合用时可以更好地改善尿微量白蛋白尿,说明丹参在治疗难治性高血压时的作用是多样性的,并且丹参具有靶点多、价格便宜、使用方便、无毒副作用等优点,其作用机制值得临床做更进一步的研究。

[参考文献]

- [1] 许顶立,任昊. 高血压病肾脏损害的诊断与防治[J]. 中华心血管杂志,2004,32(2):190.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 2004 年中国高血压防治指南(实用本)[J]. 中华心血管病杂志,2004,32(12):1060.
- [3] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管杂志,2007,35(5):390.
- [4] 邓先金,曾学丰,繆世海,等. 苯那普利与依贝沙坦联合用药对高血压患者尿蛋白、血肌酐清除率,血肌酐的影响[J]. 高血压杂志,2004,12(5):400.
- [5] Segura J, Ruilope L M, Rodicio J L. Microalbuminuria [J]. Clin Exp Hypertens,2004,26(7/8):701.

(下转第 249 页)

此病名,故在中医学中没有统一的病名归属范畴。根据本科多年临床经验及结合文献报道^[5-7],笔者认为:慢性乙肝病毒携带状态的核心病机主要包括肾虚、脾虚、湿热、血瘀 4 个方面,湿热毒邪是乙肝病毒感染始动因素,脾肾亏虚是乙肝病毒携带的内因基础,肝络瘀阻是病变发展的重要中间病理环节,正虚邪实相互影响,相互促进,导致疾病缠绵难愈。对应慢性乙肝病毒携带的特殊病机,其主要治疗原则为健脾补肾、清热解毒、活血利湿。基于以上认识及临床不断摸索,笔者拟定了治疗慢性乙肝病毒携带及慢性乙型肝炎的经验方——补肾健脾胶囊,方中菟丝子、仙灵脾、杜仲、怀牛膝为补肾方阵,共为君药,针对乙肝携带状态的肾虚本质,固补肾精,可鼓邪外出;叶下珠性苦寒,具清热解毒利湿之效,黄芪、白术、茯苓、猪苓,健脾化湿,俱为臣药;枳壳、丹参、三七、郁金行气活血化瘀,共为佐药;枸杞子为使药,引诸药入肝血。全方组成针对慢性乙肝病毒携带的核心病机,君臣佐使配伍合理,先后天并补,虚实兼治,合清、补、活为一体,共奏健脾补肾、清热解毒、活血利湿之功。

本研究结果表明,治疗后补肾健脾胶囊组的血清 HBV DNA 定量下降水平中位数为 3.4 log₁₀ copies/mL,而对照组为 0.1 log₁₀ copies/mL,两者比较,有显著性差异($P < 0.01$)。其中补肾健脾胶囊组中有 13 例(21.7%)血清 HBV DNA 水平下降至 3 log₁₀ copies/mL 以下,而安慰剂对照组患者中仅观察到 1 例(3.3%),两组结果比较差异显著($P < 0.01$)。在 HBeAg 阴转方面,补肾健脾胶囊组亦明显优于对照组($P < 0.05$),其中补肾健脾胶囊组的 HBeAg 阴转率为 20% (12/60),而对照组为 3.3%

(1/30)。补肾健脾胶囊组有 9 例发生血清 HBeAg/HBeAb 转换,而对照组无 1 例发生血清 HBeAg/HBeAb 转换,两组血清 HBeAg/HBeAb 转换率分别为 15%,0% (0/30),差异显著($P < 0.05$)。研究发现补肾健脾胶囊还有一定的保肝降酶作用。在治疗期间,未发现补肾健脾胶囊有明显的不良反应,安全性良好。综上所述,本方组方有理有据,配伍科学合理,很好体现了中医治疗慢性乙肝携带的特色,并经临床试验验证疗效确切,具有较大的临床应用前景,值得进一步研究及推广应用。

[参考文献]

- [1] Chen C J. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level [J]. JAMA, 2006,295: 65.
- [2] Iloeje U H, Yang H I, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load [J]. Gastroenterology, 2006,130: 678.
- [3] Sherman M. Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines [J]. Can J Gastroenterol, 2007, 21 (1) Suppl C: 5.
- [4] 中华医学会肝病学会. 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [S]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(1):3.
- [5] 邓光远. 论体质分型法治疗无症状性乙型肝炎 [J]. 中国中医药信息杂志, 1997,4(1):22.
- [6] 毛德西,朱光. 乙型肝炎辨证用药思路 [J]. 中医杂志, 2002,43(2):144.
- [7] 庄弘,江家骥. 中医体质和宿主基因与 HBV 慢性感染的关系 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2003,13(5):270.

[责任编辑 邹晓翠]

(上接第 245 页)

- [6] 吴峻,孙明,周宏研. 高血压微量白蛋白尿形成与血管及肾小球损害的关系 [J]. 湖南大学学报, 2002, 27 (6):629.
- [7] 钟先阳,罗仁,魏连波,等. 丹参酮 II A 对大鼠出血性休克-再灌注肾损伤的防治作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002,3(1):13.

- [8] 张洁,曾小荣,杨艳,等. 丹参酮 II A 磺酸钠和丹参素对猪冠状动脉平滑肌细胞钙激活钾通道得激活机制 [J]. 泸州医学院学报, 2005,19(3):270.
- [9] 万建新,吴可贵,林金秀,等. 氯沙坦和苯那普利联合治疗肾性高血压的临床研究 [J]. 中华心血管杂志, 2003,31(6):413.

[责任编辑 邹晓翠]