

# 杞菊地黄丸加味对老年高血压早期肾损害患者 肾功能的保护作用

曹希勤<sup>1</sup>, 刘凯<sup>2\*</sup>, 雷作汉<sup>1</sup>, 邴雅琚<sup>1</sup>

(1. 甘肃省中医院, 兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学 中西医结合学院, 兰州 730000)

**[摘要]** **目的:** 观察杞菊地黄丸加味对老年高血压早期肾损害(阴虚阳亢证)患者肾功能的保护作用及抗炎、抗氧化应激及改善内皮功能研究。**方法:** 将 119 例患者随机按数字表法分为观察组 60 例和对照组 59 例。对照组口服缬沙坦胶囊, 80 mg/次, 1 次/d; 若血压仍不能控制, 加用硝苯地平缓释片, 10 mg/次, 1 次/d, 目的是降低血压到理想标准。观察组西医治疗同对照组, 内服杞菊地黄丸加味, 1 剂/d; 对照组口服杞菊地黄丸模拟药, 6 g, 2 次/d。两组疗程均为连续治疗 16 周。检测治疗前后血胱抑素 C(CysC), 尿 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG), β<sub>2</sub>-微球蛋白(β<sub>2</sub>-MG)和尿微量白蛋白与肌酐(UACR); 每日监测血压, 记录治疗前后收缩压(SBP)和舒张压(DBP)水平, 记录治疗期间血压的达标情况; 进行治疗前后肾血流动力学检测, 记录肾动脉阻力指数(RI)和搏动指数(PI); 进行治疗前后阴虚阳亢证评分; 检测治疗前后一氧化氮(NO), 内皮素-1(ET-1), 超氧化物歧化酶(SOD), 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px), 白细胞介素-6(IL-6), 肿瘤坏死因子-α(TNF-α), 脂联素(ADPN)和核转录因子-κB(NF-κB)水平。**结果:** 观察组中医证候疗效总有效率为 91.67%(55/60), 高于对照组的 76.27%(45/59), ( $\chi^2 = 5.255, P < 0.05$ ); 观察组患者 SBP 和 DBP 水平均低于对照组( $P < 0.05$ ); 在 16 周的治疗期间观察组患者的血压达标率为 90.66%, 高于对照组的 84.13% ( $\chi^2 = 127.65, P < 0.01$ ); 观察组患者 CysC, β<sub>2</sub>-MG, NAG 和 UACR 水平均低于对照组( $P < 0.01$ ); 观察组患者 RI 和 PI 水平均低于对照组( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组 ET-1 低于对照组, NO 高于对照组( $P < 0.01$ ); 观察组患者 SOD 和 GSH-Px 水平均高于对照组( $P < 0.01$ ); 观察组血清 IL-6, NF-κB 和 TNF-α 水平均低于对照组, ADPN 水平高于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:** 在常规西医控制血压的基础上, 内服杞菊地黄丸加味治疗老年高血压早期肾损害(阴虚阳亢证)患者能进一步降低血压, 提高血压的达标率, 具有抗炎、抗氧化应激作用, 能改善血管舒缩功能和肾内流动力, 从而能保护肾功能, 延缓肾损害进程, 改善预后。

**[关键词]** 高血压; 早期肾损害; 杞菊地黄丸; 阴虚阳亢证; 炎症反应; 氧化应激; 内皮功能; 肾血流动力

**[中图分类号]** R289; R25; R544; R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)10-0075-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20200232

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191113.1645.001.html>

**[网络出版时间]** 2019-11-13 17:25

## Protective Effect of Modified Qiju Dihuang Pills on Renal Function of Patients with Early Renal Impairment

CAO Xi-qin<sup>1</sup>, LIU Kai<sup>2\*</sup>, LEI Zuo-han<sup>1</sup>, BING Ya-jun<sup>1</sup>

(1. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Lanzhou 730050, China;  
2. Traditional Chinese and Western Medicine College, Gansu University of TCM, Lanzhou 730000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the efficacy of modified Qiju Dihuang pills in protecting renal function of patients with early renal impairment with syndrome of Yin deficiency and Yang hyperactivity caused by hypertension and its effect in resisting inflammation and oxidative stress, and improving endothelial function.

**[收稿日期]** 20191009(003)

**[基金项目]** 甘肃省高等学校科研项目(2017A-055)

**[第一作者]** 曹希勤, 主治医师, 硕士, 从事老年病中西医结合防治工作, E-mail: cxq760920@163.com

**[通信作者]** \* 刘凯, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 从事中西医结合防治内科常见病的临床和研究工作, E-mail: xubo\_1@163.com

**Method:** Randomly divided into control group (59 cases) and observation group (60 cases) by random number table. Patients in control got valsartan capsules, 80 mg/time, 1 time/day. And patients whose blood pressure can't be controlled were added with nifedipine tablets, 10 mg/time, 1 time/day. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were added with modified Qiju Dihuang pills, 1 dose/day. The control group took Qiju Dihuang pills. The courses of treatment were 16 weeks. And levels of cystatin C (CysC), urinary *N*-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase (NAG),  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$ -MG), urinary microalbumin to creatinine ratio (UACR) and hemodynamics of kidney were detected. Blood pressure, systolic pressure (SBP), diastolic pressure (DBP) and blood pressure renal artery resistance index (RI) and pulsatility index (PI) were recorded, and Yin deficiency and Yang hyperactivity were scored. Levels of nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), adiponectin (ADPN) and nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) were detected. **Result:** The total effective rate in observation group was 91.67% (55/60), which was higher than 76.27% (45/59) in control group ( $\chi^2 = 5.255, P < 0.05$ ). Levels of SBP and DBP were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). At the 16<sup>th</sup> week during the treatment, the compliance rate of blood pressure was 90.66%, which was higher than 84.13% in control group ( $\chi^2 = 127.65, P < 0.01$ ). And levels of CysC,  $\beta_2$ -MG, NAG, UACR, RI, PI, ET-1, SOD, GSH-Px, IL-6, NF- $\kappa$ B and TNF- $\alpha$  were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ), while levels of NO, SOD and GSH-Px were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** In addition to the therapy for controlling blood pressure with routine western medicine, modified Qiju Dihuang pills can reduce level of the blood pressure, and control blood pressure with the standard, with anti-inflammatory and anti-oxidative stress effects. It can also improve the vasomotor function and the flow of kidney, protect the kidney function, and reduce the degree of injury, so as to delay the process of kidney damage and improve the prognosis.

[**Key words**] hypertension; early renal impairment; modified Qiju Dihuang pills; Yin deficiency and Yang hyperactivity; inflammatory response; oxidative stress; endothelial function; renal hemodynamics

我国人群高血压的患病率仍呈升高趋势,成年患者患病粗率为 27.9%,是最常见的慢性病之一,但患者的知晓率、治疗率和控制率仍处于较低水平,特别是高血压的控制率仅为 16.8%<sup>[1]</sup>,肾脏是常见受损靶器官,随着病程的进展,患者会出现慢性肾脏病(CKD),在我国高血压是导致 CKD 及终末期肾脏病(ESRD)的第三因素,并且早期的肾损害无明显的临床症状,起病隐匿,这给诊治造成较大的困难<sup>[2]</sup>。肾损害会加重高血压,使血压难以控制,高血压和 CKD 互为病因和加重因素,使得临床诊治更加困难<sup>[3]</sup>。中医古籍中并无高血压肾损害之名,特别早期肾损害者也无症可循,现代中医学者结合现代医学的认识,多认为高血压肾损害以脾肾亏虚、肝阳上亢为本,以湿浊、痰瘀阻滞肾络为标,使肾分清泌浊功能失常,关门不固,精微物质下流而为病<sup>[2-3]</sup>。现代医学对于高血压肾损害机制仍然不清,降低血压、控制危险因素是其治疗策略,以延缓病情的发展,但西医作用单一,缺乏针对性,临床控制效果仍然欠佳,中医药作用靶点多,可配合西医治疗,在延缓或逆转肾损害表现了独特的优势,且不良反应少<sup>[3-4]</sup>。

杞菊地黄丸载于清代《医级·卷八》,是由六味地黄丸加枸杞子、菊花而成,具有滋肾养肝,用于肝肾阴虚诸证,系统评价显示杞菊地黄丸可显著改善原发性高血压中医证候表现<sup>[5]</sup>。都佳蕴等<sup>[6]</sup>学者的观察显示杞菊地黄丸配合西药可有效降低收缩压与舒张压,提高肝肾阴虚型高血压的治疗效果。也有学者观察到杞菊地黄丸用于高血压早期肾损害,可降低尿微量蛋白,改善肾功能,对高血压早期肾损害有一定的保护作用<sup>[7]</sup>。笔者以杞菊地黄丸加味用于高血压早期肾损害(阴虚阳亢证)患者,在保护患者肾功能方面起到显著的效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究经甘肃中医药大学中西医结合学院伦理委员会同意(2017GSZY07023-2)。共纳入 128 例符合要求的患者,来源于 2017 年 10 月至 2019 年 1 月甘肃省中医院老年病科门诊和住院部,根据就诊先后按随机数字表法分为对照组和观察组各 64 例,对照组男性 37 例,女性 27 例;年龄 60~75 岁,平均(69.85 ± 9.26)岁;高血压病程 7~19 年,平均(10.43 ± 2.52)年;血压水平,1 级 19 例,2 级 20 例,3 级 15 例,单纯收缩期高血压 10

例;危险分层,中危 39 例,高危 12 例;研究期间脱落、失访 3 例,剔除 2 例,完成 59 例。观察组男性 35 例,女性 29 例;年龄 60~75 岁,平均(70.27±8.38)岁;高血压病程 6~17 年,平均(10.15±2.49)年;血压水平,1 级 20 例,2 级 21 例,3 级 14 例,单纯收缩期高血压 9 例;危险分层,中危 38 例,高危 14 例,研究期间脱落、失访 2 例,剔除 2 例,完成 60 例。两组患者上述基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** ①高血压早期肾损害诊断标准,参照《中国高血压防治指南 2010》<sup>[8]</sup>和《肾脏病学》<sup>[9]</sup>制定标准。原发性高血压患者出现  $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG),尿 N-乙酰- $\beta$ -氨基葡萄糖苷酶(NAG),血胱抑素 C(CysC),尿微量白蛋白(mALB)与肌酐比值(UACR)等任何指标升高,可诊断为高血压早期肾损害。②阴虚阳亢证辨证标准,参照《中药新药临床研究指导原则》标准制定。主证为眩晕,头痛,腰酸,膝软,五心烦热;次证为心悸,失眠,耳鸣,健忘,夜尿频多,多梦,舌红,少苔,脉细数。证型判断依据为主证 3 项+次证 2 项,并结合舌脉。

**1.3 纳入标准** ①符合高血压早期肾损害诊断标准;②肾小球滤过率(GFR)正常;③符合阴虚阳亢证诊断标准;④年龄 60~75 岁,性别不限;⑤患者采用或联合缬沙坦胶囊将收缩压(SBP)或(和)舒张压(DBP)控制在不超过正常值上限的 10% 范围内;⑥患者自愿参加本方案治疗,能配合随访,并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①继发性高血压患者,原发性高血压很高危的患者,高血压危象者;②合并各种原发性肾脏疾病者;③合并糖尿病患者;④合并各危急重病患者,如发热、急性心脑血管疾病、感染性疾病者;⑤合并严重肝肾功能异常、肿瘤患者;⑥精神疾病、认知功能、沟通能力障碍者;⑦患有严重过敏体质,对本研究已知药物过敏或有使用禁忌者;⑧排除正在参加其他临床试验者;⑨同期采用其他中医药治疗,影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** 对照组口服缬沙坦胶囊(海南澳美华制药有限公司,国药准字 H20030153),80 mg/次,1 次/d;若血压仍不能控制,加用硝苯地平缓释片(天津力生制药股份有限公司,国药准字 H12020228),10 mg/次,1 次/d,目的是降低血压到理想标准,收缩压(SBP)<140 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP)<90 mmHg。观察组西医治疗同对照组,内服杞菊地黄丸加味,药物组

成有枸杞子 20 g,菊花 15 g,生地黄 15 g,熟地黄 15 g,山茱萸 10 g,山药 15 g,牡丹皮 15 g,茯苓 20 g,泽泻 10 g,陈皮 10 g,地龙 10 g,丹参 20 g,甘草片 5 g。随证加减,腰膝酸软者加牛膝 15 g,盐炒杜仲 15 g,桑寄生 30 g;眩晕,头痛者加天麻、罗布麻、钩藤各 10 g;五心烦热、失眠多梦者加知母、黄柏各 10 g,去熟地黄,重用生地黄 30 g;夜尿频多者加金樱子 10 g,芡实 10 g。1 剂/d,饮片甘肃省中医院中药房提供,采用煎药机统一煎煮 2 次,混合药液至 400 mL,分早、晚 2 次温服。对照组口服杞菊地黄丸模拟药(甘肃省中医院制剂室,由淀粉、色素、调味料制成的丸剂)6 g,2 次/d。两组疗程均为连续治疗 16 周。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 主要疗效指标** 早期肾损害,包括  $\beta_2$ -MG,尿 NAG,CysC,mALB 与 UACR 等指标,CysC 采用免疫比浊法测定,正常值 0~1.25 mg·L<sup>-1</sup>,试剂盒(上海将来实业股份有限公司,批号 201805207);NAG 采用比色法测定,正常值,0~11.5 U·L<sup>-1</sup>,试剂盒(北京九强生物公司,批号 201804026); $\beta_2$ -MG 采用放免法测定,正常值,0~1.58 mg·L<sup>-1</sup>,试剂盒(北京九强生物公司,批号 201811020);尿微量白蛋白(mALB)采用干化学法测定,正常值,0~30 mg·L<sup>-1</sup>,试剂盒(上海将来实业股份有限公司,批号 201712493);肌酐(Cr)采用碱性苦味酸法测定,正常值,5.994~12.214 mg·dl<sup>-1</sup>,试剂盒(罗氏公司,批号 2018072016),根据 mALB 和 Cr 计算 UACR,于治疗前后各比较 1 次。

**1.6.2 次要疗效指标** ①监测血压情况,患者每日测量 1 次血压,记录于日志卡中,血压可在家中或社区或医院门诊测量,测量前先休息 10 min 以上,坐位,测量右侧肱动脉血压。比较两组患者治疗前后 SBP 和 DBP 水平,并记录治疗期间血压达标率,SBP<140 mmHg 和(或)DBP<90 mmHg 视为达标<sup>[8]</sup>。②肾血流动力学检测,采用彩色多普勒血流成像术测量肾动脉阻力指数(RI)和搏动指数(PI);于治疗前后各评价 1 次。③阴虚阳亢证积分,参照《中药新药临床研究指导原则》作为评价。各症状按轻重程度分为 4 级(无、轻、中、重),主证分别记 0,2,4,6 分,次证分别记 0,1,2,3 分;于治疗前后各评价 1 次。

**1.6.3 机制研究** ①血管内皮功能比较,包括一氧化氮(NO)和内皮素-1(ET-1),ET-1 检测采用放免法,NO 检测采用改良硝酸盐还原法,试剂盒(南京

建成生物科技公司,批号分别为 2018A105C, 2018A0941);于治疗前后各检测 1 次。②氧化应激指标测定,包括超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),采用黄嘌呤氧化酶法检测 SOD,GSH-Px 采用酶联免疫吸附法,试剂盒(南京建成生物科技公司,批号分别为 201812053, 201812016);于治疗前后各检测 1 次。③炎症反应指标测定,白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),脂联素(ADPN)和核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B),均采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(深圳晶美生物科技公司,批号分别为 201712706, 201801655,201805912,2018120933);于治疗前后各检测 1 次。

**1.7 中医证候疗效标准** 显效为主要症状、体征明显改善,疗效指数  $\geq 70\% \sim 90\%$ ;有效为主要症状、体征减轻,疗效指数  $\geq 30\% \sim 69\%$ ;无效为临床症状、体征无明显改善,甚或加重,疗效指数  $< 30\%$ 。

**1.8 数据统计处理** 数据管理采用 SPSS 22.0 软件分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,符合正态分布组间比较采用  $t$  检验,不符合正态分布的数据以中位数表示,采用非参数检验,组间资料比较采用  $\chi^2$  检验,均以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者中医证候疗效比较** 观察组和对照组的中医证候疗效总有效率分别为 91.67% (55/60) 和 76.27% (45/59), 比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.255, P < 0.05$ ), 观察组高于对照组,见表 1。

表 1 两组患者中医证候疗效比较

Table 1 Comparison of effect of traditional Chinese medicine syndromes between two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例 (%)
对照	59	18	27	14	45(76.27)
观察	60	29	26	5	55(91.67) <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ (表 3 同)。

表 4 两组患者治疗前后早期肾损害指标变化情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of changes of indicators of early renal damage between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	CysC/mg·L <sup>-1</sup>	NAG/IU·L <sup>-1</sup>	$\beta_2$ -MG/mg·L <sup>-1</sup>	UACR/mg·g <sup>-1</sup>
对照	59	治疗前	3.18 $\pm$ 0.59	26.82 $\pm$ 4.73	4.79 $\pm$ 0.64	4.59 $\pm$ 0.48
		治疗后	1.92 $\pm$ 0.44 <sup>1)</sup>	15.05 $\pm$ 2.91 <sup>1)</sup>	3.25 $\pm$ 0.51 <sup>1)</sup>	3.61 $\pm$ 0.42 <sup>1)</sup>
观察	60	治疗前	3.21 $\pm$ 0.62	27.48 $\pm$ 4.63	4.81 $\pm$ 0.68	4.62 $\pm$ 0.50
		治疗后	1.35 $\pm$ 0.27 <sup>1,2)</sup>	11.76 $\pm$ 2.52 <sup>1,2)</sup>	2.19 $\pm$ 0.32 <sup>1,2)</sup>	2.89 $\pm$ 0.36 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 5 ~ 8 同)。

**2.2 两组患者治疗前后血压变化比较** 治疗后两组患者收缩压和舒张压水平均较治疗前降低 ( $P < 0.01$ );治疗后,观察组患者收缩压和舒张压水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血压水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of levels of blood pressure between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ) mmHg

组别	例数	时间	SBP	DBP
对照	59	治疗前	145.47 $\pm$ 10.36	93.75 $\pm$ 7.29
		治疗后	137.45 $\pm$ 8.74 <sup>1)</sup>	88.04 $\pm$ 6.77 <sup>1)</sup>
观察	60	治疗前	146.15 $\pm$ 10.43	93.59 $\pm$ 7.42
		治疗后	133.61 $\pm$ 8.25 <sup>1,2)</sup>	85.72 $\pm$ 6.53 <sup>1,2)</sup>

注:1 mmHg  $\approx$  0.133 kPa;与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ,与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.3 两组患者血压达标情况比较** 观察组和对照组血压达标率分别为 90.66% 和 84.13%, 组间比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 127.65, P < 0.01$ ), 观察组高于对照组,见表 3。

表 3 两组患者血压达标情况比较

Table 3 Comparison of control of blood pressure with standard between two groups

组别	例数	累积血压测量次数/次	达标次数/次	达标率/%
对照	59	6 572	5 529	84.13
观察	60	6 608	5 991	90.66 <sup>1)</sup>

**2.4 两组患者治疗前后早期肾损害指标变化情况比较** 与治疗前相比较,治疗后两组患者早期肾损害指标(UACR, NAG, CysC 和  $\beta_2$ -MG)均较治疗前明显下降,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );治疗后,观察组患者早期肾损害指标(UACR, NAG, CysC 和  $\beta_2$ -MG)的改善好于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 4。

**2.5 两组患者治疗前后肾血流动力学变化比较**  
与治疗前相比较,治疗后两组患者肾血流动力学指标(RI,PI)均明显下降( $P < 0.01$ );治疗后,观察组患者 RI,PI 均低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后肾血流动力学变化比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 5 Comparison of changes renal hemodynamics between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	RI	PI
对照	59	治疗前	0.70 ± 0.08	1.31 ± 0.12
		治疗后	0.62 ± 0.07 <sup>1)</sup>	1.18 ± 0.11 <sup>1)</sup>
观察	60	治疗前	0.71 ± 0.09	1.30 ± 0.13
		治疗后	0.55 ± 0.06 <sup>1,2)</sup>	1.06 ± 0.10 <sup>1,2)</sup>

**2.6 两组患者治疗前后 SOD 和 GSH-Px 水平变化比较**  
与治疗前相比较,治疗后两组患者 SOD 和 GSH-Px 水平均较治疗前显著升高( $P < 0.01$ );治疗后,观察组患者 SOD 和 GSH-Px 水平均高于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 6。

表 6 两组患者治疗前后 SOD 和 GSH-Px 水平变化比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 6 Comparison of changes of levels of SOD and GSH-Px between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	SOD/U·mL <sup>-1</sup>	GSH-Px/mg·L <sup>-1</sup>
对照	59	治疗前	82.75 ± 9.94	138.29 ± 21.45
		治疗后	92.15 ± 11.53 <sup>1)</sup>	179.63 ± 25.94 <sup>1)</sup>
观察	60	治疗前	81.68 ± 9.27	139.06 ± 20.25
		治疗后	107.47 ± 13.03 <sup>1,2)</sup>	211.82 ± 29.37 <sup>1,2)</sup>

**2.7 两组患者治疗前后血管内皮功能变化比较**  
与治疗前相比较,两组患者治疗后 NO 升高( $P < 0.01$ ),治疗后观察组 NO 高于对照组( $P < 0.01$ );

表 8 两组患者治疗前后炎症因子变化情况比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 8 Comparison of changes of inflammatory cytokines between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>	NF-κB/μg·L <sup>-1</sup>	TNF-α/ng·L <sup>-1</sup>	ADPN/mg·L <sup>-1</sup>
对照	59	治疗前	39.42 ± 4.85	14.68 ± 1.93	34.17 ± 4.53	6.23 ± 0.84
		治疗后	24.29 ± 3.53 <sup>1)</sup>	11.34 ± 1.56 <sup>1)</sup>	22.81 ± 2.95 <sup>1)</sup>	7.79 ± 0.95 <sup>1)</sup>
观察	60	治疗前	38.91 ± 4.77	14.45 ± 2.04	33.76 ± 4.42	6.19 ± 0.88
		治疗后	20.62 ± 2.69 <sup>1,2)</sup>	9.28 ± 1.19 <sup>1,2)</sup>	18.52 ± 2.21 <sup>1,2)</sup>	9.35 ± 1.09 <sup>1,2)</sup>

根据其病情演变可归为中医“眩晕”“头痛”“肾劳”“尿浊”“膏淋”等范畴<sup>[4]</sup>。其发生与先天不足、气血失调、年老体衰、饮食不节、劳欲过度等有关,

两组患者治疗后 ET-1 水平均下降( $P < 0.01$ ),观察组 ET-1 低于对照组( $P < 0.01$ ),见表 7。

表 7 两组患者治疗前后血管内皮功能变化比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 7 Comparison of changes vascular endothelial function between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	ET-1/ng·L <sup>-1</sup>	NO/μmol·L <sup>-1</sup>
对照	59	治疗前	75.83 ± 8.26	44.65 ± 6.21
		治疗后	66.49 ± 7.38 <sup>1)</sup>	57.29 ± 7.15 <sup>1)</sup>
观察	60	治疗前	76.30 ± 8.41	45.15 ± 6.49
		治疗后	58.68 ± 7.01 <sup>1,2)</sup>	65.43 ± 7.98 <sup>1,2)</sup>

**2.8 两组患者治疗前后炎症因子变化情况比较**  
与治疗前相比较,两组患者治疗后 ADPN 水平升高( $P < 0.01$ ),治疗后,观察组 ADPN 水平高于对照组( $P < 0.01$ );两组患者治疗后 IL-6, NF-κB 和 TNF-α 均明显下降( $P < 0.01$ ),治疗后,观察组 IL-6, NF-κB 和 TNF-α 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 8。

### 3 讨论

肾脏是高血压病常见受损的靶器官,持续的血压升高 5~10 年,出现轻至中度肾小动脉硬化,继而累及肾单位的损害,高尿酸、胰岛素抵抗、肥胖、吸烟、脂代谢异常等多种因素促进了高血压肾损害的发生、发展<sup>[2-3]</sup>。肾损害的机制涉及血流动力学、炎症反应、氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),遗传和代谢因素等等,是多种因素相互作用的结果<sup>[10]</sup>。现代医学以控制血压水平为防治基础,配合抗炎反应和改善肾脏循环可以延缓肾脏损害,保护肾脏功能,改善患者预后,但存在作用靶点单一、长期使用副反应大、疗效欠佳等缺点<sup>[4]</sup>。

《景岳全书》有云:“五脏之伤,穷必及肾”,高血压病程日久,伤及肾脏,暗耗真阴,使肝肾阴虚,水不涵木,肝阴亏损,肝阳上亢,出现眩晕、头痛、腰酸、膝软

等,肾虚不能封藏,出现蛋白尿、多尿等<sup>[11]</sup>;"久病必瘀",叶天士有言:"久发、频发之恙,必伤及络,出现瘀闭","病久气血推行不利,血络之中必有瘀滞",因此出现肾络受损,瘀阻不畅,痼结难复<sup>[11-12]</sup>。因此,笔者针对肝肾阴虚的病机特点,结合病久多瘀,以杞菊地黄丸加味用于高血压早期肾损害的治疗。

杞菊地黄丸加味中熟地黄、山茱萸和枸杞子滋补肝肾之阴,固其本;生地黄凉血滋阴清热,牡丹皮清热凉血、活血化瘀,菊花清热平肝,此 3 味相配以潜上亢之肝火;茯苓健脾化湿浊,泽泻利水渗湿、化脂降浊,陈皮理气健脾、燥湿化痰,此 3 味运化脾肾之湿浊;山药补肾涩精,配山茱萸以摄肾中精微之物;地龙清热通络、利尿,丹参活血祛瘀通络,二者通畅肾络、消瘀滞;甘草片解毒调和诸药。全方标本兼顾,共奏补肾养肝、滋阴潜阳、化湿降浊、活血通络之功。

肾脏是清除体内循环中 CysC 的唯一场所, CysC 在血液中稳定,不受炎症等其它因素的影响,能敏感地反应肾小球的轻微损伤,有效反映 GFR 变化,是反映早期肾损害的敏感指标<sup>[13]</sup>。NAG 不能通过肾小球滤过从尿中排除,当肾近端小管上皮细胞受损时, NAG 释放入尿而使尿中 NAG 升高,因此 NAG 是反映早期肾近曲小管损伤的敏感性指标<sup>[3]</sup>。 $\beta_2$ -MG 可经肾小球自由滤过,被近端肾小管重吸收,其水平也是反映近曲小管受损程度的敏感指标<sup>[3,13]</sup>。肾小球处于高滤过状态,超过了肾小管重吸收能力,尿 mALB 水平升高,但其影响多,且难以收集 24 h 尿液,而 mALB 与 Cr 比值(UACR)较为稳定,能准确地反映肾脏蛋白的排泄量,其敏感性和特异性均高,是理想的反映早期肾损害指标<sup>[3]</sup>。联合观察上述指标,可反映肾脏不同方面的早期损伤,本组资料显示治疗后观察组早期肾损害指标的改善好于对照组,提示了杞菊地黄丸加味内服治疗高血压早期肾损害,能有效地保护肾功能,减轻损伤程度,从而有利于延缓肾损伤进程,改善预后。

同时本组资料还显示治疗后观察组患者 SBP 和 DBP 水平均低于对照组,在 16 周的治疗期间观察组患者的血压达标率为 90.66%,高于对照组的 84.13%,观察组中医证候疗效总有效率为 91.67%,高于对照组的 76.27%,以上结果表明杞菊地黄丸加味内服可进一步降低血压水平,提高血压的达标率,从而起到减轻肾功能损伤的作用,并能提高中医证候疗效。

高动力循环状态认为是高血压肾损害的始动因

素,长期的高动力循环使肾小动脉硬化及玻璃样变,肾血管收缩,管腔狭窄,肾小球灌注压增加,外周阻力增加,导致 GFR 下降,RI,PI 的是反映肾动脉阻力的指标<sup>[14]</sup>,本组资料显示治疗后观察组患者 RI 和 PI 低于对照组,提示了杞菊地黄丸加味内服改善了肾内血流动力学状况,从而起到改善肾功能的效果。

RAAS 激活产生大量的血管紧张素 II,除直接引起肾小球动脉收缩、血管压力升高外,还使活性氧(ROS)生成增加,激活氧化应激,促发凋亡机制,引起肾的损伤和硬化,同时 ROS 还使 NO 的灭活加速,降低其生物利用度,从而使血管的舒张功能受损,而血管紧张素 II 刺激 ET-1 生成增加,使血管收缩,加重了肾的缺血,体内 NO/ET-1 的动态平衡打破,血管内皮通透性增加,使肾小球损伤加重。氧化应激可使 NF- $\kappa$ B 表达增强,增加炎症因子的释放,加重炎症反应,ET-1 也可促进炎症反应和纤维化的进程,而过度的 NF- $\kappa$ B 表达使激活转化生长因子- $\beta$ ,后者促进了肾组织的纤维化,加重肾损害<sup>[15-17]</sup>。IL-6 和 TNF- $\alpha$  是参与肾损伤和纤维化的重要促炎因子,在高血压早期肾损害患者呈高表达,是引起疾病发生、进展的直接促动因素<sup>[2]</sup>。ADPN 具有抗炎、抗胰岛素抵抗、抗动脉粥样硬化、改善血管内皮功能等多方面的生物活性,高血压患者存在低 ADPN 现象,其水平与血压呈负相关,补充 ADPN 可改善高血压肾损害的患者肾功能<sup>[18]</sup>。可见高血压肾损害的机制相当复杂,是多种机制综合作用的结果。本组资料显示治疗后 SOD, GSH-Px, NO, ADPN 水平高于对照组, IL-6, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B 和 ET-1 水平均低于对照组,提示了杞菊地黄丸加味内服可具有抗炎反应、氧化应激作用,能改善血管舒缩功能,从而起到保护肾功能的作用。

综上,采用杞菊地黄丸加味内服辅助西医常规疗法治疗高血压早期肾损害(阴虚阳亢证)患者能进一步降低血压水平,提高血压的达标率,具有抗炎、抗氧化应激作用,能改善血管舒缩功能和肾内流动力,起到保护肾功能,减轻损伤程度,从而延缓肾损害进程,改善预后。

#### [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 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.
- [2] 陈厚斌, 郑宇明, 喻佛定. 防己黄芪汤加味治疗高血压早期肾损害气虚湿阻证的临床疗效[J]. 中国实验

- 方剂学杂志, 2019, 25(19):68-73.
- [ 3 ] 陈小永, 王自闯, 郭存霞, 等. 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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(9):190-195.
- [ 4 ] 包伟, 黄晓佳, 顾宁. 高血压早期肾损害中西医研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3):166-169.
- [ 5 ] 鞠建庆, 李运伦, 杨传华. 杞菊地黄丸治疗原发性高血压临床疗效与安全性系统评价[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(5):363-367.
- [ 6 ] 都佳蕴, 周慧君, 杜昱林. 肝肾阴虚型高血压采用杞菊地黄丸与硝苯地平缓释片联合治疗临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(6):147-149.
- [ 7 ] 王毅超. 杞菊地黄汤加减对高血压早期肾损害的保护作用[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(1):107-108.
- [ 8 ] 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.
- [ 9 ] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:1666.
- [ 10 ] 钟方明, 高艳香, 郑金刚. 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.
- [ 11 ] 吴雨蓉, 黄国东. 中医药治疗早期高血压肾损害的研究进展[J]. 光明中医, 2019, 34(3):373-375.
- [ 12 ] 张琪, 李冰, 马钰, 等. 秦建国高血压肾损害“肾络瘀损”辨治经验[J]. 北京中医药, 2018, 37(3):235-237.
- [ 13 ] 齐伟翠.  $\beta_2$ -微球蛋白、胱抑素 C 及尿微量白蛋白检测在糖尿病肾病诊断中的应用价值分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(10):1217-1219.
- [ 14 ] 刘海燕, 王甲, 刘勃, 等. 前列地尔联合贝那普利对老年高血压肾损害患者血压和肾功能的改善作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3):585-586.
- [ 15 ] MONTEZANO A C, TOUYZ R M. Molecular mechanisms of hypertension-reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician [J]. Can J Cardiol, 2012, 28(3):288-295.
- [ 16 ] RUBATTU S, COTUGNO M, BIANCHI F, et al. A differential expression of uncoupling protein-2 associates with renal damage in stroke-resistant spontaneously hypertensive rat/stroke-prone spontaneously hypertensive rat-derived stroke congenic lines [J]. J Hypertension, 2017, 35(9):1857-1862.
- [ 17 ] OOSTERHUIS N R, FERNANDES R, MAICAS N, et al. Extravascular renal denervation ameliorates juvenile hypertension and renal damage resulting from experimental hyperleptinemia in rats. [J]. J Hypertension, 2017, 35(12):2537-2544.
- [ 18 ] YAMADA-OBARA N, YAMAGISHI S I, TAGUCHI K, et al. Maternal exposure to high-fat and high-fructose diet evokes hypoadiponectinemia and kidney injury in rat offspring [J]. Clin Exp Nephrol, 2016, 20(6):853-861.

[责任编辑 何希荣]