

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

陈厚斌, 郑宇明*, 喻佛定

(华中科技大学 同济医学院 附属武汉市中心医院, 武汉 430014)

[摘要] **目的:**观察防己黄芪汤加味治疗高血压早期肾损害(气虚湿阻证)的疗效及抗炎和血管内皮保护功能。**方法:**将144例患者随机按数字表法分为观察组和对照组。对照组口服氯沙坦钾片,50 mg/次,1次/d;和硝苯地平控释片,30 mg/次,1次/d;并调整生活方式。观察组在对照组治疗的基础上,内服防己黄芪汤加味,1剂/d。每周测量血压,记录血压达标情况,进行治疗前后动态血压检测,记录24 h收缩压标准差(24 hSSD),24 h舒张压标准差(24 hDSD),24 h平均收缩压(24 hSBP),24 h平均舒张压(24 hDBP),计算动态脉压指数(PPI)和动态动脉硬化指数(AASI),检测治疗前后尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG),尿N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG),血胱抑素C(CysC),尿微量白蛋白(UmALB),计算UmALB与肌酐(Cr)比值(UACR);进行治疗前后症状、体征评分;检测治疗前后白细胞介素-6(IL-6),IL-1 β ,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),一氧化氮(NO)和内皮素-1(ET-1)水平。**结果:**在12周的观察期间,观察组偶测血压达标率为89.09%,高于对照组的81.52%($\chi^2 = 18.776, P < 0.01$);治疗后观察组24 hSBP,24 hDBP,24 hSSD,24 hDSD水平均低于对照组($P < 0.01$);观察组PPI和AASI均低于对照组($P < 0.05$);观察组 β_2 -MG,CysC,NAG,UmALB和UACR水平均低于对照组($P < 0.01$);观察组血清IL-6,IL-1 β 和TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.01$);观察组血清NO水平高于对照组,ET-1水平低于对照组($P < 0.01$);经秩和检验,观察组中医证候疗效优于对照组($Z = 2.146, P < 0.05$)。**结论:**在西医治疗的基础上,采用防己黄芪汤加味内服治疗高血压早期肾损害(气虚湿阻证)患者,可起到控制血压水平,提高血压达标率,降低血压变异性,保护肾功能、减轻临床症状,提高临床疗效的效果,还具有抑制炎症反应和改善血管内皮功能的作用。

[关键词] 高血压;早期肾损害;气虚湿阻证;防己黄芪汤;动脉硬化指数;炎症因子;内皮功能

[中图分类号] R25;R256;R256.2;R544 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)19-0068-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191631

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190508.1255.003.html>

[网络出版时间] 2019-05-09 16:52

Clinical Efficacy of Modified Fangji Huangqitang on Early Renal Damage with Qi Deficiency and Dampness Obstruction Syndrome in Hypertension

CHEN Hou-bin, ZHEN Yu-ming*, YU Fo-ding

(Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of
Science and Technology, Wuhan 430014, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of modified Fangji Huangqitang on early renal damage in hypertension (Qi deficiency and dampness obstruction syndrome) and its effect in resisting inflammation and protecting vascular endothelium. **Method:** One hundred and forty-four patients were randomly divided into control group and observation group by random number table. Patients in control group got losartan potassium tablets, 50 mg/time, 1 time/day, and nifedipine controlled-release tablets, 30 mg/time, 1 time/day. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were also given modified Fangji Huangqitang, 1 dose/day.

[收稿日期] 20190320(110)

[基金项目] 湖北省卫生和计划生育委员会科研项目(WJ2017F017)

[第一作者] 陈厚斌,主治医生,从事肾内科及中西医结合临床工作,E-mail:1418452286@qq.com

[通信作者] *郑宇明,副主任医师,从事肾内科临床工作,E-mail:2811590703@qq.com

The qualification rate of blood pressure was recorded for every week, and ambulatory blood pressure was detected before and after treatment. Standard deviation of systolic blood pressure for 24 h (24 hSSD), standard deviation of diastolic pressure for 24 h (24 hDSD), mean systolic blood pressure for 24 h (24 hSBP), average diastolic pressure for 24 h (24 hDBP) were recorded, and dynamic pulse pressure index (PPI), dynamic arteriosclerosis index (AASI), and ratio of UmALB and creatinine (CR) were calculated, levels of beta 2 microglobulin (β_2 -MG), urinary *N*-acetyl-beta-glucosaminidase (NAG), serum cystatin C (CysC), urinary microalbumin (UmALB), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1) were detected, and symptoms and signs were scored. **Result:** During the 12-week observation period, the qualification rate of blood pressure in observation group was 89.09%, which was higher than 81.52% in control group ($\chi^2 = 18.776, P < 0.01$). Levels of 24 hSBP, 24 hDBP, 24 hSSD, 24 hDSD, PPI, AASI, β_2 -MG, CysC, NAG, UmALB, UACR, IL-6, IL-1 β , TNF- α and ET-1 were lower than those in control group ($P < 0.01$), while level of NO was higher than that in control group ($P < 0.01$). And by rank sum test, the clinical efficacy in observation group was better than that in control group ($Z = 2.146, P < 0.05$). **Conclusion:** In addition of the western medicine therapy, modified Fangji Huangqitang can be added to control blood pressure level, improve blood pressure compliance rate, reduce blood pressure variability, protect renal function, prevent and relieve clinical symptoms, improve the clinical efficacy, inhibit inflammatory reaction and improve endothelial function.

[**Key words**] hypertension; early renal damage; Qi deficiency and damp blockage syndrome; Fangji Huangqitang; arteriosclerosis index; inflammatory factors; endothelial function

肾脏是高血压患者常见的靶器官损害,高血压是导致终末期肾脏病(ESRD)的主要原因之一^[1]。长期的高血压病可使肾脏小动脉硬化,管壁增厚、管腔变小,出现肾实质缺血和肾单位萎缩等肾损害病理表现。高血压肾损害除血压原因外,还与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活、免疫炎症、代谢综合征(MetS)等因素有关^[2]。高血压和肾脏病密切相关,互为病因和加重因素^[1],肾脏损害的出现又使血压进一步升高,并难以控制,使临床治疗变为复杂,因此控制血压等损害肾脏的危险因素,延缓肾功能进展,成为临床治疗的理想目标^[3]。现代医学对于早期高血压肾损害除了控制风险因素,一般给予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),可减少尿蛋白排泄量、保护肾脏、减少心血管事件,但单独使用靶点单一,临床治疗缺乏针对性、专一性,远期疗效不佳^[4]。

中医认为早期高血压肾损害的病机为本虚标实,本虚责之为脾肾气虚,肾失封藏,精微物质下泄,标实为湿浊、血瘀阻滞肾络,分清泌浊失司,关门不固,精微物质下流^[2,4]。中医从整体出发,辨证治疗,全面调节机体功能,“未病先防,既病防变”,在延缓或逆转高血压早期肾损害方面有一定的优势,而中西医结合治疗本病优势互补,联合用药可产生协同作用、减少不良反应,可提高临床疗效^[4,5]。

防己黄芪汤出自张仲景《金匮要略》,历代医家多用于气虚湿停引起的病证和卫表气虚不固、风水相搏所致的水气病,现代学者用于慢性肾小球肾炎、肾小球微小病变、肾病综合征等多种肾病治疗^[6]。药理研究显示防己黄芪汤可减少肾病大鼠 24 h 尿蛋白量,保护足细胞,修复肾小球滤过屏障,修复滤过屏障损伤,抑制肾纤维化、改善肾功能等作用^[7]。马界等^[8]临床观察显示防己黄芪汤加减用于高血压引起肾损害水肿,可降低血肌酐、尿素氮、尿酸,起到减轻肾损害的作用。本研究观察了防己黄芪汤加味对高血压早期肾损害(气虚湿阻证)的疗效及抗炎和血管内皮保护功能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共纳入 144 例患者,均来源于 2017 年 5 月至 2018 年 10 月华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院心血管科门诊,采用 SAS 软件生成,随机按数字表法分为对照组和观察组各 72 例。对照组男性 42 例,女性 30 例;年龄 44 ~ 73 岁,平均(62.41 + 13.54)岁;高血压病程 6 ~ 15 年,平均(8.68 + 3.29)年;收缩压(SBP)(157.16 + 14.38) mmHg,舒张压(DBP)(101.52 + 6.27) mmHg;危险分层见中危 46 例,高危 26 例。观察组男性 40 例,女性 32 例;年龄 45 ~ 75 岁,平均(63.75 + 13.29)岁;高血压病程 6 ~ 17 年,平均

(8.82 + 3.44) 年; SBP (156.73 + 14.69) mmHg, DBP(100.87 + 6.48) mmHg; 危险分层见中危 48 例, 高危 24 例。两组患者以上基线资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。研究期间, 对照组脱落、失访 8 例, 完成 64 例; 观察组脱落、失访 10 例, 完成 62 例。研究经本院医学伦理委员会审查批准(批号 WHZXY2017KY0215)。

1.2 诊断标准 ①西医诊断标准, 在未使用降压药物的情况下, 非同日 3 次测量诊室血压, SBP \geq 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和 (或) DBP \geq 90 mmHg, 或单纯收缩期高血压^[1]。早期肾损害参照《肾脏病学》^[9] 制定。血肌酐、血尿素氮和尿常规正常, β_2 微球蛋白 (β_2 -MG), 尿 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶 (NAG), 血胱抑素 C (CysC) 指标之一升高, 或尿微量白蛋白 (UmALB) 与肌酐 (Cr) 比值 (UACR), 男性 \geq 2.5 g \cdot mol⁻¹, 女性 \geq 3.1 g \cdot mol⁻¹, 可诊断为早期肾损害。②气虚湿阻证诊断标准, 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。主证有眩晕, 头痛, 神疲乏力, 胸闷脘痞; 次证有少气懒言, 腰酸, 膝软, 自汗易感, 恶心呕吐, 食少纳呆, 全身困倦, 头胀肢沉, 夜尿频, 舌苔白腻, 脉沉细缓。主证具备 2 项, 加次证 2 项, 结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①原发性高血压病患者, 出现早期肾损害, 符合西医诊断标准; ②符合气虚湿阻证辨证标准; ③年龄 40 ~ 75 岁, 男女不限; ④患者同意本方案治疗, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①极高危的高血压患者; ②各种继发性高血压患者; ③合并各种原发性肾脏疾病、糖尿病肾病, 自身免疫性疾病者; ④发热、泌尿系感染等导致的肾损害患者; ⑤合并心、脑血管、肝、消化、呼吸、血液系统疾病严重患者; ⑥精神病、肿瘤患者, 认知功能障碍者; ⑦妊娠期和哺乳期妇女; ⑧同期采用其他中西医治疗影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组口服氯沙坦钾片 (杭州默沙东制药有限公司, 药准字 H20000371), 50 mg/次, 1 次/d; 和硝苯地平控释片 (拜耳医药保健有限公司, 国药准字 J20130115), 30 mg/次, 1 次/d; 并给予调整生活方式。观察组在对照组治疗的基础上, 内服防己黄芪汤加味, 药物组成有粉防己 15 g, 黄芪 30 g, 西洋参 15 g (单煎), 麸炒白术 15 g, 甘草片 5 g, 丹参 15 g, 茯苓 20 g, 砂仁 6 g (后下), 山茱萸 10 g。随证加减, 腰酸、膝软者加杜仲 10 g, 桑寄生 20 g; 全身困倦、头胀肢沉者加法半夏、泽泻、陈皮各 10 g; 肢冷、夜尿频者加芡实、金樱子、肉桂各 10 g。1 剂/d, 饮

片由医院中药房提供, 采用煎药机煎煮 2 次, 混合药液制成 250 mL, 分为 2 袋, 分早晚 2 次温服。两组疗程均为连续治疗 12 周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 早期肾损害检测 β_2 -MG, NAG, CysC, UmALB 和 UACR 指标。于治疗前后各检测 1 次, 采用全自动生化分析仪器检测 (日本 Olympus 公司), 干化学法测定 UmALB, 放免法测定尿 β_2 -MG, 采用比色法测定尿 NAG, 免疫比浊法测定血 CysC; UmALB, NAG 试剂盒 (上海晶抗生物工程有限公司, 批号分别为 201810904, 201806984); β_2 -MG, CysC 试剂盒 (北京利德曼生化技术有限公司, 批号分别为 20180574, 20180164)。

1.6.2 次要疗效指标 ①统计血压达标情况, 患者每周复诊 1 次, 由研究护士在患者休息 15 min 后坐位测右侧肱动脉血压, 记录血压水平, 计算血压达标情况 [SBP < 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), DBP < 90 mmHg]。②统计动态血压水平情况, 记录 24 h 收缩压标准差 (24 hSSD), 24 h 舒张压标准差 (24 hDSD), 24 h 平均收缩压 (24 hSBP), 24 h 平均舒张压 (24 hDBP), 计算动态脉压指数 (PPI) 和动脉硬化指数 (AASI)。24 h 动态脉压 (24 hPP) = 24 hSBP - 24 hDBP; PPI = 24 hPP / 24 hSBP; AASI = 1 - [(最大舒张压 - 最小舒张压) / (最大收缩压 - 最小收缩压)]。于治疗前后各评价 1 次。③临床症状、体征评分, 参照《中药新药临床研究指导原则》制定, 按无、轻、中、重分为 4 级, 主证记 0, 2, 4, 6 分, 次证记 0, 1, 2, 3 分。于治疗前后各评价 1 次。

1.6.3 机制探讨 ①抗炎机制的检查, 检测治疗前后白细胞介素-6 (IL-6), IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 采用酶联免疫吸附法, 试剂盒 (上海晶抗生物工程有限公司, 批号分别为 20180811, 201812034, 20181069)。②抗血管内皮损伤机制的检测, 检测治疗前后一氧化氮 (NO), 内皮素-1 (ET-1) 水平, NO 采用改良硝酸盐还原法检测, ET-1 采用放免法检测, 试剂盒 (上海基免生物科技公司, 批号分别为 201811B1, 201809C7)。

1.6.4 安全性评价 记录治疗期间不良事件, 并进行与药物相关性分析。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定中医证候疗效标准。显效见临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 \geq 70%; 有效见临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 \geq 30%; 无效见临床症状、体征无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少

不足 30%。

1.8 数据统计分析 数据采用 SPSS 22.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,等级资料采用秩和检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血压达标情况比较 在 12 周的观察期间,观察组偶测血压达标率为 89.09%,对照组为 81.52%,观察组偶测血压达标率高于对照组,组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 18.776, P < 0.01$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后动态血压水平监测情况

表 2 两组患者治疗前后动态血压水平监测情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	24 hSBP	24 hDBP	24 hSSD	24 hDSD
对照	64	治疗前	160.45 ± 10.76	97.65 ± 7.12	16.58 ± 3.92	11.24 ± 2.53
		治疗后	137.26 ± 8.18 ¹⁾	89.42 ± 4.83 ¹⁾	13.19 ± 3.03 ¹⁾	9.15 ± 2.26 ¹⁾
观察	62	治疗前	159.71 ± 10.62	98.02 ± 7.65	16.47 ± 3.85	11.19 ± 2.46
		治疗后	130.25 ± 7.09 ^{1,2)}	84.73 ± 4.62 ^{1,2)}	10.55 ± 2.94 ^{1,2)}	7.83 ± 1.82 ^{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 4~6 同)。

2.3 两组患者治疗前后 PPI 和 AASI 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 AASI 均有降低($P < 0.05$),观察组 PPI 下降($P < 0.05$),对照组 PPI 变化无统计学意义;治疗后,观察组 PPI 和 AASI 均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 PPI 和 AASI 水平变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of changes of PPI and AASI between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PPI	AASI
对照	64	治疗前	0.47 ± 0.06	0.50 ± 0.07
		治疗后	0.45 ± 0.05	0.44 ± 0.05 ¹⁾
观察	62	治疗前	0.46 ± 0.06	0.49 ± 0.08
		治疗后	0.38 ± 0.06 ^{1,2)}	0.37 ± 0.06 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后 β_2 -MG, CysC, NAG, UmALB 和 UACR 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 β_2 -MG, CysC, NAG, UmALB 和 UACR 水平均明显下降($P < 0.01$);治疗后,观察组 β_2 -MG, CysC, NAG, UmALB 和 UACR 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

2.5 两组患者治疗前后血清 IL-6, IL-1 β 和 TNF- α

表 1 两组患者血压达标情况比较

Table 1 Comparison of qualification of blood pressure between two groups

组别	例数	偶测血压次数/次	达标次数/次	达标率/%
对照	64	828	675	81.52
观察	62	816	723	89.09 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

比较 与治疗前比较,治疗后两组患者 24 hSBP, 24 hDBP, 24 hSSD, 24 hDSD 水平均有下降($P < 0.01$);治疗后,观察组 24 hSBP, 24 hDBP, 24 hSSD, 24 hDSD 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 IL-6, IL-1 β 和 TNF- α 均明显下降($P < 0.01$);治疗后,观察组血清 IL-6, IL-1 β 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 5。

2.6 两组患者治疗前后血清 NO 和 ET-1 变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 NO 均有升高,ET-1 均有降低($P < 0.01$);治疗后,观察组血清 NO 水平高于对照组,ET-1 水平低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 6。

2.7 两组患者中医证候疗效比较 经秩和检验,观察组中医证候疗效优于对照组,组间比较差异有统计学意义($Z = 2.146, P < 0.05$),见表 7。

2.8 安全性评价 两组均有 1 例患者出现了轻度头晕,考虑可能与氯沙坦钾片或硝苯地平控释片有关;对照组有 3 例,观察组有 1 例出现恶心、腹部不适,程度较轻,可能与硝苯地平控释片服用有关;未发现与服用中药相关不良反应。两组患者均无严重不良事件发生。

3 讨论

2012—2015 年我国 18 岁及以上居民高血压患病粗率为 27.9%,是最常见的慢性病之一^[1]。2015 年调查显示我国 18 岁以上人群高血压的知晓率为

表 4 两组患者治疗前后 β_2 -MG, CysC, NAG, UmALB 和 UACR 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of changes of PPI and AASI between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	β_2 -MG/mg·L ⁻¹	UmALB/mg·L ⁻¹	CysC/mg·L ⁻¹	NAG/U·L ⁻¹	UACR
对照	64	治疗前	4.51 ± 0.86	32.81 ± 5.94	2.77 ± 0.63	23.74 ± 4.86	4.54 ± 0.65
		治疗后	3.71 ± 0.62 ¹⁾	26.73 ± 4.88 ¹⁾	1.65 ± 0.48 ¹⁾	11.25 ± 2.78 ¹⁾	3.43 ± 0.47 ¹⁾
观察	62	治疗前	4.63 ± 0.89	33.25 ± 6.03	2.72 ± 0.66	22.80 ± 4.74	4.57 ± 0.62
		治疗后	2.95 ± 0.53 ^{1,2)}	21.45 ± 4.65 ^{1,2)}	1.19 ± 0.34 ^{1,2)}	8.56 ± 2.19 ^{1,2)}	2.76 ± 0.41 ^{1,2)}

表 5 两组患者治疗前后血清 IL-6, IL-1 β 和 TNF- α 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes of IL-6, IL-1 β and TNF- α between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) ng·L⁻¹

组别	例数	时间	IL-6	IL-1 β	TNF- α
对照	64	治疗前	41.57 ± 8.22	17.45 ± 2.81	32.78 ± 6.12
		治疗后	27.65 ± 5.39 ¹⁾	12.64 ± 2.23 ¹⁾	23.95 ± 4.26 ¹⁾
观察	62	治疗前	40.23 ± 5.14	17.38 ± 2.72	33.14 ± 5.93
		治疗后	21.84 ± 4.19 ^{1,2)}	10.12 ± 1.84 ^{1,2)}	19.37 ± 3.85 ^{1,2)}

表 6 两组患者治疗前后血清 NO 和 ET-1 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of changes of NO and ET-1 between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ET-1/ng·L ⁻¹	NO/ μ mol·L ⁻¹
对照	64	治疗前	80.62 ± 10.84	42.21 ± 6.44
		治疗后	69.78 ± 8.25 ¹⁾	55.94 ± 8.28 ¹⁾
观察	62	治疗前	81.05 ± 10.49	43.37 ± 6.81
		治疗后	60.35 ± 7.78 ^{1,2)}	64.82 ± 10.70 ^{1,2)}

表 7 两组患者中医证候疗效比较

Table 7 Comparison of therapeutic effect of traditional Chinese medicine syndromes between two groups 分

组别	例数	显效	有效	无效
对照	64	21	37	6
观察	62	34	28	0

51.6%, 治疗率 45.8%, 控制率为 16.8%, 总体仍处于较低的水平^[10]。随着高血压病程增加, 其靶器官损害的发生率也不断增加, 肾脏是常见受损靶器官, 调查也显示肥胖、吸烟、高尿酸、胰岛素抵抗、脂代谢异常等均在一定程度促进了高血压肾损害的发生、发展^[3]。在我国因高血压引起的肾功能不全已高达 18%^[2], 9.9% 的 ESRD 是由高血压肾病所致^[4], 而早期的肾损害无明显的临床症状, 这给早期发现、早期治疗带来了巨大的困难。

中医无高血压肾损害相对应的疾病, 近来中医学者通过临床实践认为高血压早期肾损害气虚是始动因素, 虚证为病机之本, 并逐渐形成气虚湿浊、气虚血瘀发展趋势^[11]。高血压患者因病程日久, 病机由实致虚, 由阳气亢盛到肾气亏虚, 不能固摄精微,

而湿浊、瘀血的病理产物的出现又会使肾络阻滞, 肾失封藏, 加重损伤^[11]。刘巍等^[12]对 2 434 例高血压肾损害证候要素分析显示其证候靶位主要在肾, 与肝、脾、络密切相关, 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。

防己黄芪汤加味中黄芪归脾肺经, 能补气升阳、固表, 利水消肿, 生津养血, 粉防己祛风利湿行水, 西洋参补气养阴生津, 麸炒白术健脾益气, 燥湿利水, 茯苓健脾利水渗湿, 山茱萸补益肝肾、收涩固脱, 砂仁温脾化湿开胃, 丹参活血通络祛瘀, 甘草片健脾和中, 调和诸药。诸药相配, 能益气固表, 生津滋阴, 又能化湿祛瘀, 使邪气去, 相得益彰, 正投高血压早期肾损害病机特点。黄芪为“补气诸药之最”, 药效成分包括皂苷、多糖及黄酮类成分, 具有抗过氧化作用、调节内皮素、改善血小板功能, 能改善蛋白质及脂代谢、利尿消肿, 免疫调节作用、抗纤维化作用, 从而起保护肾脏的药理作用^[13]。丹参走血分, 通血脉, 活性成分丹参酮Ⅱ_A 具有抗炎、抗氧化等药理作用, 与黄芪组成药对能起到保护肾小管、保护肾小球滤过屏障、改善肾脏血流动力学、改善肾功能等, 在改善由高血压肾损害引起的蛋白尿, 保护肾脏的过程中起到重要作用^[2]。粉防己活性成分粉防己碱能抗脂质过氧化、抗氧化应激损伤、抗炎、调节高血压等作用^[14]。

控制血压水平是降低肾小球高灌注, 是减轻和防治高血压早期肾损害的基础, 血压的波动情况 (血压变异性)、血压昼夜节律也是影响肾损害的危险因素。PPI 是一项反映血管硬化的指标, AASI 也是一项反映动脉硬化指标, 与高血压患者肾功能损害等靶器官损害密切相关, 随着动脉硬化程度的增高肾损害程度逐渐加重, 是高血压患者发生心、脑血管事件的预测因子, 也是高血压肾损害的独立危险因素^[15]。本组资料显示, 在 12 周的观察期间, 观察组偶测血压达标率为 89.09%, 高于对照组的 81.52%, 治疗后观察组 24 hSBP, 24 hDBP, 24 hSSD, 24 hDSD 水平均低于对照组, 治疗后观察组 PPI 和 AASI 水平均低于对照组, 可见在常规西医

治疗的基础上,防己黄芪汤加味内服可进一步控制血压水平,提高了血压达标率,降低了血压变异性,减轻了动脉硬化程度,从而起到了保护肾功能的作用。

肾损害的发现比较隐匿,早期并无血肌酐、血尿素氮、尿常规等指标的异常。早期的肾血管硬化,使肾小球滤过膜损害,肾小管功能受损和近曲肾小管重吸收障碍等,会出现 β_2 -MG, CysC, NAG, UmALB 和 UACR 水平等指标的异常,这些指标常作为诊断标准和判断早期肾损害的程度^[4,16]。本组结果显示,治疗后观察组 β_2 -MG, CysC, NAG, UmALB 和 UACR 水平均低于对照组,可见防己黄芪汤加味内服对肾小球滤过和肾小管功能均有一定的保护作用,从而起到了保护高血压早期肾损害的作用。

炎症介质、致炎细胞、趋化因子等相互作用造成的炎症性损伤是高血压肾损害的重要投机。RAAS 激活除直接导致肾损伤外,还可上调 IL-6, IL-1 β 和 TNF- α 等致炎因子表达,这些因子炎性高表达引起的炎症性损伤导致了高血压早期肾损害的发生、发展^[17]。肾小血管硬化,使肾小球高压、高滤过压升高,高切应力使血管内皮细胞功能受损,血管活性物质失衡,进一步加重肾血流动力学异常,从而导致肾脏损伤^[3]。NO, ET-1 是一对反映血管内皮细胞功能的活性物质,ET-1 对肾血管有强烈的收缩作用,NO 具有舒张血管作用,下调 ET-1,升高 NO 有助于内皮功能的改善^[18]。本组资料显示治疗后观察组血清 NO 水平高于对照组,IL-6, IL-1 β , TNF- α 和 ET-1 水平均低于对照组,可见防己黄芪汤加味内服具有抑制炎症反应和改善血管内皮功能,从而起到减轻、延缓高血压患者早期肾损害的发展的作用。

综上,在西医治疗的基础上,采用防己黄芪汤加味内服治疗高血压早期肾损害(气虚湿阻证)患者,可起到控制血压水平,提高血压达标率,降低血压变异性,保护肾功能、减轻临床症状,提高临床疗效,还具有抑制炎症反应和改善血管内皮功能的作用,值得进一步的研究。

[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] 韩聪,姜月华,李伟. 黄芪-丹参药对改善高血压肾损害的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12):214-219.

[3] 高薇,刘开翔,占志朋,等. 高血压肾损害诊治新进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(12):1116-1118.
[4] 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.
[5] 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.
[6] 杨会军,刘维,吴沅峰,等. 防己黄芪汤现代临床应用证药规律分析[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8):3041-3044.
[7] 汪小莉,刘晓,夏春燕,等. 防己黄芪汤药理作用及各单味药化学成分研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(19):3527-3534.
[8] 马界,陈学忠,王毅. 防己黄芪汤加减结合西药治疗高血压肾损害水肿的临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(8):879-880.
[9] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社 2013:1666.
[10] WANG Z, CHEN Z, ZHANG L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012-2015 [J]. Circulation, 2018, 137(22):2344-2356.
[11] 叶尔克江·尼加提,马丽. 中医药防治高血压病早期肾损害的研究进展[J]. 新疆中医药, 2018, 36(1):94-98.
[12] 刘巍,刘红旭,王阶. 2 434 例高血压肾损害证候要素与证组组合分析[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1):107-111.
[13] 杨柳,李爱平,张王宁,等. 黄芪及含黄芪经方在治疗肾病方面的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(14):3419-3424.
[14] 朱洪剑,辛国松,王聪然,等. 粉防己碱的药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2018, 46(4):109-114.
[15] 郭皓,袁勇,郭立. 不同动态血压相关动脉硬化指数与高血压早期肾损害的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(10):907-911.
[16] 郝永哲,程文俊. 高血压早期肾损害的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14(27):56-61.
[17] 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.
[18] 刘三运,王建明,朱志扬,等. 补肾清肝法对高血压早期肾损害血管内皮功能及炎性因子的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(8):1118-1121.

[责任编辑 何希荣]