

补益肾精法调节脉搏波速度延缓生理性 血管老化的临床观察

陆征宇¹, 顾耘², 林水森³, 夏兆云¹, 潘露茜^{2*}

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437;

2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032;

3. 上海市中医老年医学研究所, 上海 200031)

[摘要] 目的: 观察补益肾精法延缓生理性血管老化的临床作用, 探讨其作用机制。方法: 采用配对研究的方法将完成该研究的62例受试者随机分为观察组和对照组, 各31例, 观察组口服补益肾精方药, 疗程为24周, 对照组不予补益肾精方药干预。该研究对受试者治疗前后的肾精亏虚证中医证候积分、脉搏波速度、颈动脉内中膜厚度、血浆同型半胱氨酸及血清超氧化物歧化酶等疗效指标进行检测, 并且比较受试者治疗前后上述反映血管老化的疗效指标的变化情况。结果: 观察组受试后肾精亏虚证中医证候积分、脉搏波速度、血浆同型半胱氨酸较本组治疗前下降, 血清超氧化物歧化酶较本组治疗前升高($P < 0.01$); 对照组肾精亏虚证中医证候积分、脉搏波速度、颈动脉内中膜厚度、血浆同型半胱氨酸较本组治疗前升高, 血清超氧化物歧化酶较治疗前降低($P < 0.05, P < 0.01$)。治疗后两组比较发现, 观察组肾精亏虚证中医证候积分显著低于对照组($P < 0.01$), 血清超氧化物歧化酶显著高于对照组($P < 0.01$)。结论: 采用补益肾精法治疗对增龄导致的生理性血管老化具有一定的延缓作用。

[关键词] 衰老; 血管老化; 中医药; 补益肾精法

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)23-0093-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20191723

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190515.2204.018.html>

[网络出版时间] 2019-05-16 15:31

Clinical Efficacy by Kidney Tonifying and Essence Strengthening Method in Regulating Pulse Wave Velocity to Delay Physiological Vascular Aging

LU Zheng-yu¹, GU Yun², LIN Shui-miao³, XIA Zhao-yun¹, PAN Lu-qian^{2*}

(1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of
Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 200437, China;

2. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China;

3. Shanghai Institute of Geriatrics of TCM, Shanghai 200031, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of kidney tonifying and essence strengthening method in delaying physiological vascular aging. **Method:** Sixty-two subjects who completed the study were randomly divided into experimental group (31 cases) and control group (31 cases) with the matching research method. The experimental group was treated with kidney tonifying and essence strengthening recipe orally for 24

[收稿日期] 20190315(020)

[基金项目] 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目—“林水森全国名老中医传承工作室”(2013-2017);上海市浦江人才计划项目(17PJD039);上海中医药大学预算内项目(18LK030);上海中医药大学杏林中青年人才培养项目(RY411.14.08);上海中医药大学高峰高原学科临床人才专项(KY111.20.83);上海中医药大学附属龙华医院爱建捐赠基金项目(AJ004)

[第一作者] 陆征宇, 博士, 副主任医师, 从事中西医结合神经病学的研究, E-mail: lu_zhengyu@hotmail.com

[通信作者] * 潘露茜, 博士, 副主任医师, 从事中医药防治老年病的研究, E-mail: lucy_pan2536@163.com

weeks, while the control group was not interfered with traditional Chinese medicine (TCM). Score of TCM syndrome in kidney deficiency syndrome, pulse wave velocity, intima-media thickness, plasma homocysteine level and serum superoxide dismutase level were evaluated before and after treatment. **Result:** Compared with before treatment period, the score of TCM syndrome in kidney deficiency syndrome, pulse wave velocity and plasma homocystenine level decreased, while the serum superoxide dismutase level increased in the experimental group after treatment ($P < 0.01$). The score of TCM syndrome in kidney deficiency syndrome, pulse wave velocity, intima-media thickness and plasma homocysteine level increased, while the serum superoxide dismutase level decreased in control group after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). After treatment, the score of TCM syndrome in kidney deficiency syndrome in experimental group was lower than that in control group ($P < 0.01$), and the serum superoxide dismutase level in experimental group was higher than that in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The kidney tonifying and essence strengthening method may delay the aging of physiological blood vessels caused by aging.

[**Key words**] senility; vascular aging; traditional Chinese medicine; kidney tonifying and essence strengthening method

血管老化是指随着增龄,血管逐渐丧失其原有机能,发生结构及功能的退行性改变,导致血管内膜和中膜的僵硬增加、弹性降低、管腔增大、血管壁钙质增加,出现脉搏波传播速率增加,收缩压升高等一系列现象^[1-2],是高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑梗死等众多老年性疾病发生的重要病理学基础^[3-5]。美国著名的医学家 William Osler 曾说:“你的血管有多老,人就有多老”,可见血管老化是人体衰老的重要标志。我国人口老龄化迅猛发展,如何延缓衰老,实现积极健康老龄化已成为当下的热点问题。中医学对于衰老和延缓衰老的研究已历二千多年,积累形成了丰富的衰老理论以及延缓衰老的方法,其中“五脏虚衰说”之“肾虚说”及“精气神虚衰说”之“精虚说”最具学术地位。本课题所研究的补益肾精方药源自明代太医院收藏的南宋《卫生家宝》中记载的何仙姑庆世丹,又名还精丹,于 20 世纪 70 年代末由上海市名中医林水森教授根据多年临床经验化裁而成^[6-7]。课题组发现补益肾精方药在临床上能改善老年前期和老年期人群肾精亏虚的症状,能改善其肺功能、近视力、握力、骨密度等^[8-9],并具有延缓骨骼肌线粒体功能退化的作用^[10]。本课题从血管老化的角度入手,进一步观察和探索补益肾精方药对延缓衰老的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 受试者来自 2013 年 10 月至 2014 年 10 月就诊于上海中医药大学附属龙华医院、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院的老年前期及老年期人群,70 例受试者按照年龄、性别、工作性质进行配对,配对成功的受试者采用随机的方法进入

观察组或对照组。随访过程中 4 例受试者因路途遥远不能定期随访或家属没有时间陪同等原因而失访,其中观察组 1 例,对照组 3 例,失访率为 5.71%,剔除对应配对的 4 对患者,最终 62 例(31 对)完成临床试验进入统计,观察组和对对照组各 31 例,观察组年龄 51~77 岁,平均(62.74 ± 7.88)岁,男性 13 例,女性 18 例,脑力劳动者 12 例,体力劳动者 19 例;对照组年龄 50~77 岁,平均(62.52 ± 8.12)岁,男性 13 例,女性 18 例,脑力劳动者 12 例,体力劳动者 19 例;两组基线平,有可比性。本研究通过上海中医药大学附属龙华医院医学伦理委员会审批,批号 LCSY309 号。本课题研究者对受试者进行了充分地介绍和解释工作,受试者知情同意并签署知情同意书后方能参加本课题研究。

1.2 临床诊断标准 生理性血管老化西医诊断标准参照《血管衰老临床评估与干预中国专家共识(2018)》^[11],经过年龄校正的脉搏波传导速度值大于健康人群正常参考值的两个标准差。

健康老年人西医诊断标准参照《中国健康老年人标准(2013)》^[12]。①重要脏器的增龄性改变未导致功能异常,无重大疾病,相关高危因素控制在与其年龄相适应的达标范围内,具有一定的抗病能力;②认知功能基本正常,能适应环境,处事乐观积极,自我满意或自我评价好;③能恰当处理家庭和社会人际关系,积极参与家庭和社会活动;④日常生活活动正常,生活自理或基本自理;⑤营养状况良好,体质质量适中,保持良好生活方式。

肾精亏虚证中医证候诊断标准参考《中医诊断学》^[13]的标准。主证为①女性经少或绝经或性欲

减退;男性遗精或早泄或性欲减退;②尺脉沉细。次证为①腰膝酸软;②发脱;③齿摇;④健忘;⑤耳鸣;⑥耳聋;⑦足痿无力。主证必须具备 1 项,次证必须具备 2 项或具备 2 项主证即可诊断为肾精亏虚证。

1.3 纳入标准 ①同时符合健康老年人、生理性血管老化的西医诊断标准及肾精亏虚证的中医证候诊断标准;②老年前期及老年期人群,年龄 45~80 岁,性别不限;③受试者知情同意并签署知情同意书,自愿参加本临床研究。

1.4 排除标准 ①受试期间同时服用其他抗衰老药物者;②心脑、肝肾、造血系统有严重器质性病变者;③精神疾病患者。

1.5 治疗方法 中药饮片由上海中医药大学附属龙华医院、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药剂科提供,并经上海中医药大学附属龙华医院史秀峰主任中药师、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院徐玲玲主任中药师鉴定为正品。观察组给予补益肾精方药(由生地黄 10 g,熟地黄 10 g,锁阳 10 g,续断 10 g,潼蒺藜 10 g,菟丝子 15 g,煅钟乳石 15 g,女贞子 10 g,桑葚 10 g,白术 10 g,制何首乌 6 g,菊花 6 g,地骨皮 10 g,车前子 10 g,石菖蒲 4.5 g,远志 4.5 g,细辛 2.5 g,牛膝 10 g 组成)治疗。根据中药煎制标准,由上述药剂科统一煎煮,每剂药物用水 1 000 mL 浸泡 30 min,水煎服,先武火至沸腾,改文火煎煮 60 min,将药液浓煎至 200 mL,分装成为 200 mL/袋,分早晚 2 次服用,每次 100 mL,共服用 24 周;对照组受试者不予补益肾精方药干预。

1.6 疗效评价指标 治疗前后分别观察受试者的肾精亏虚证中医证候积分,脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV),颈动脉内中膜厚度(intima-media thickness, IMT),血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等指标。PWV 采用 PWV/ABI 型全自动动脉硬化测量仪(日本科林公司)检测。IMT 采用百胜魅力 90 专家版超声诊断仪测量。血浆同型半胱氨酸(Hcy)采用酶循环法,试剂盒(美康生物科技股份有限公司,批号 101117101)。血清超氧化物歧化酶(SOD)采用邻苯三酚底物法,试剂盒(北京九强生物技术股份有限公司,批号 GS821SD)。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的用中位数(mean, M),最小值(minimum, Min),最大值(maximum, Max)表示。治疗前后及差值比较采用 *t* 检验分析(正态分布且方

差齐的数据)或 Wilcoxon 秩和检验(非正态分布或方差不齐的数据)。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肾精亏虚证中医证候积分比较 治疗前两组患者肾精亏虚证中医证候积分无统计学差异。与本组治疗前比较,观察组肾精亏虚证中医证候积分降低($t = 9.449, P < 0.01$);对照组肾精亏虚证中医证候积分升高($t = -3.010, P < 0.01$)。治疗后与对照组比较,观察组肾精亏虚证中医证候积分降低($t = -3.541, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组患者肾精亏虚证中医证候积分比较($\bar{x} \pm s, n = 31$)

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome score in kidney deficiency syndrome between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 31$)

组别	时间	肾精亏虚证候积分/分
对照	治疗前	12.84 ± 4.95
	治疗后	13.68 ± 5.04 ¹⁾
观察	治疗前	15.90 ± 5.99
	治疗后	9.65 ± 3.85 ^{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⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组患者 PWV 比较 治疗前两组患者 PWV 无统计学差异。与本组治疗前比较,观察组 PWV 降低($Z = -4.841, P < 0.01$);对照组 PWV 升高($Z = -4.703, P < 0.01$)。治疗后两组 PWV 无统计学差异。见表 2。

2.3 两组患者 IMT 比较 治疗前两组 IMT 无统计学差异。与本组治疗前比较,观察组 IMT 变化无统计学意义,对照组 IMT 增加($Z = -2.646, P < 0.01$)。治疗后两组 IMT 的变化无统计学差异。见表 2。

2.4 两组患者血浆 Hcy 比较 治疗前两组血浆 Hcy 水平无统计学差异。与本组治疗前比较,观察组血浆 Hcy 水平降低($t = 4.246, P < 0.01$);对照组血浆 Hcy 水平升高($t = -2.562, P < 0.05$)。治疗后两组血浆 Hcy 变化无统计学差异。见表 3。

2.5 两组患者血清 SOD 比较 治疗前两组血清 SOD 水平无统计学差异。与本组治疗前比较,观察组血清 SOD 水平升高($t = -12.953, P < 0.01$);对照组血清 SOD 水平降低($t = 3.091, P < 0.01$)。治疗后与对照组比较,观察组血清 SOD 水平升高($t = 3.663, P < 0.01$)。见表 3。

表 2 两组患者脉搏波速度和颈动脉内中膜厚度比较 (n = 31)

Table 2 Comparison of pulse wave velocity and intima-media thickness between two groups (n = 31)

组别	时间	PWV/cm·s ⁻¹			IMT/mm		
		M	Min	Max	M	Min	Max
对照	治疗前	1 585.00	1 282.50	2 182.50	0.90	0.60	1.10
	治疗后	1 618.50 ¹⁾	1 275.50	2 283.50	1.00 ¹⁾	0.70	1.10
观察	治疗前	1 636.00	1 244.00	2 581.00	1.00	0.70	1.10
	治疗后	1 602.50 ¹⁾	1 236.00	2 555.50	1.00	0.70	1.10

注:与本组治疗前比较¹⁾P < 0.01。

表 3 两组患者血浆同型半胱氨酸和血清超氧化物歧化酶比较 (x̄ ± s, n = 31)

Table 3 Comparison of plasma homocysteine and serum superoxide dismutase level between two groups (x̄ ± s, n = 31)

组别	时间	Hey/μmol·L ⁻¹	SOD/U·mL ⁻¹
对照	治疗前	12.18 ± 2.91	138.87 ± 8.92
	治疗后	12.48 ± 3.00 ¹⁾	136.92 ± 10.10 ²⁾
观察	治疗前	12.58 ± 3.24	139.79 ± 9.38
	治疗后	12.19 ± 3.10 ²⁾	146.22 ± 9.90 ^{2,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01; 与对照组治疗后比较³⁾P < 0.01。

2.6 不良反应及安全性评价 本临床研究过程中无严重不良事件发生。两组患者治疗后血常规、尿常规、粪常规、肝功能、肾功能、心电图等安全性指标无明显异常变化。

3 讨论

在中医衰老理论中,“肾虚说”是“五脏虚衰说”中最为突出、最具影响力的学说。肾为先天之本,五脏六腑之根。《中脏经》曰:“肾者,人之本也。”张景岳称其为“五脏之本”“生命之根”。五脏之中,唯有肾具有闭藏精气的功能,先天之精和后天之精皆藏于内,肾精充盛则寿长。《医学正传》云:“肾元盛则寿延,肾元衰则寿夭。”人身“三宝”精、气、神中“精”是生命之源,性命之根。《黄帝内经·素问·金匱真言论》:“夫精者,身之本。”《黄帝内经·灵枢·决气》:“两神相搏,合而成形,常先身生,是谓精。”可见早在《黄帝内经》中就已明确提出生命的起源来自精。年事渐高,精随之耗减,导致精虚,进一步发展则为“精极”,而出现各种衰老之征。《济生方》曰:“然精极者,五脏六腑之气衰,形体皆极,眼视无明,齿焦发落,体重耳聋,行履不正。”因此,从精为生命之本的角度看,人的生命“生、长、壮、老、已”实质就是精由生至盛,由盛至衰,直至消亡的过程。因此,古往今来的历代医家大都将补益肾精法作为延缓衰老和防

治老年性疾病的重要方法。

血管在中医学中当属奇恒之府之一——“脉”,是人体生命活动过程中所需要的营养物质以及化生所产生的废浊之气出入运行之所,与其他脏器一样,生命不息,运行不止,焉能不劳,焉能不病,日久为之脉劳。现代医学发现,血管老化是一种与增龄、衰老密切相关的老年退行性疾病,是预测心脑血管事件发生的独立危险因素之一^[14]。因此,干预血管老化是临床上延缓衰老的一个重要的策略。本课题组本着“治病必求于本”的思想,着眼于延缓衰老,认为论治脉劳重在补益肾精。

本临床研究所用补益肾精方药由上海市名中医林水森教授于 20 世纪 70 年代末创制并沿用至今,所选 18 味药在《神农本草经》中均有“轻身、耐老”之功效,为天地之精华。方中生地黄、熟地黄同用,补肾养血、益精填髓,为君药。何首乌、菟丝子、川续断、牛膝、锁阳、钟乳石、桑葚、女贞子、潼蒺藜,养肝滋肾、强阴益髓、温壮肾阳,共为臣药。白术健脾益气,以滋精血后天生化之源,是为佐药。车前子入肾经,引药入肾,且能益精气明目;菖蒲、远志芳香燥湿,以防滋阴之品过于滋腻,并能安神益智、聪耳明目;配伍甘凉之菊花、地骨皮凉肝,清伏火以利老年;在益精填髓的同时不忘精血流畅,伍以细辛,肾经之表药,使精血流畅运行全身,功兼使药。综观全方,共奏补肾填精、精气精血同补之效。

PWV 检测无创、方便、准确,可评估早期动脉硬化化的程度,有效预测疾病的发展趋势,以降低心脑血管疾病的发生风险^[15]。IMT 能反映早期动脉粥样硬化情况,与心血管疾病危险因子和临床终点事件有较好的相关性,是预测心血管疾病的标志之一^[16]。血浆 Hey 水平升高可增加心脑血管及外周血管疾病的发生风险,是心脑血管疾病的独立危险因素^[17]。SOD 是机体内重要的清除自由基的抗氧化酶,并随着增龄而降低^[18]。

本临床研究表明观察组经过补益肾精方药治疗后 PWV, Hcy 较本组治疗前明显下降, SOD 较本组治疗前明显升高, 可见补益肾精法可减轻血管硬度, 降低血浆 Hcy 水平, 增强自由基清除能力, 对于由增龄所致的血管老化具有一定的延缓作用。观察组 IMT 治疗后虽无明显变化, 但对照组 IMT 有增厚的趋势, 两组差异无统计学意义, 可能与观察时间短, 样本量小有一定关系。在今后的研究工作中, 课题组将进一步扩大样本量, 延长治疗和随访时间, 争取为补益肾精法延缓生理性血管老化提供更充足的临床依据。

[参考文献]

[1] Currie G, Delles C. Healthy vascular aging [J]. Hypertension, 2017, 70(2): 229-231.
[2] 张乐, 张存泰. 血管钙化和血管老化 [J]. 中华老年医学研究, 2016, 35(10): 1046-1050.
[3] Nowak K L, Rossman M J, Chonchol M, et al. Strategies for achieving healthy vascular aging [J]. Hypertension, 2018, 71(3): 389-402.
[4] Namasivayam M, McEniery C M, Wilkinson I B, et al. Different effects of vascular aging on ischemic predisposition in healthy men and women [J]. Hypertension, 2018, 72(6): 1294-1300.
[5] Terentes-Printzios D, Vlachopoulos C, Xaplanteris P, et al. Cardiovascular risk factors accelerate progression of vascular aging in the general population: results from the CRAVE study (cardiovascular risk factors affecting vascular age) [J]. Hypertension, 2017, 70 (5): 1057-1064.
[6] 潘露茜, 顾耘, 林水森. 治疗老年动脉粥样硬化经验举隅 [J]. 中医文献杂志, 2015, 33(1): 45-48.
[7] 潘露茜, 顾耘, 林水森. 林水森教授补益精血法治疗老年杂病学验 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(1): 24-27.

[8] 潘露茜, 顾耘, 许若玢, 等. 益肾口服液延缓肾精亏虚型生理性衰老的试验研究 [J]. 老年医学与保健, 2015, 21(2): 90-92, 100.
[9] 潘露茜, 顾耘, 林水森, 等. 益肾口服液延缓肺衰老的试验研究 [J]. 老年医学与保健, 2016, 22(3): 181-183.
[10] 徐划萍, 金国琴. 补肾益气类方药延缓骨骼肌线粒体功能退化的研究概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 224-228.
[11] 中华医学会老年医学分会心血管学组. 血管衰老临床评估与干预中国专家共识 (2018) [J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(11): 1177-1184.
[12] 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑部. 中国健康老年人标准 (2013) [J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32(8): 801.
[13] 朱文锋. 中医诊断学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 190-191.
[14] Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives [J]. Eur Heart J, 2014, 35(23): 1515-1525.
[15] 卢玉润, 李英, 洪大情. 臂踝脉搏波速度和踝臂指数在高血压人群中评估动脉硬化和动脉粥样硬化的价值 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2014, 22(6): 722-724.
[16] Iglesias del Sol A, Bots M L, Grobbee D E, et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. the rotterdam study [J]. Eur Heart J, 2002, 23(12): 934-940.
[17] Naess H, Nyland H, Idicula T, et al. C-reactive protein and homocysteine predict long-term mortality in young ischemic stroke patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(8): e435-e440.
[18] 赵文吉, 李全亭, 孙建珍, 等. 缺血性脑血管疾病检测超氧化物歧化酶与血栓弹力图及常规凝血指标的关联性研究 [J]. 血栓与止血学, 2017, 23(1): 52-54.

[责任编辑 张丰丰]