

# 补肾和脉方对老年单纯收缩期高血压左室向心性肥厚的影响

杨传华<sup>1,2,3</sup>, 陆峰<sup>1,2,3</sup>, 王震<sup>1</sup>, 袁杰<sup>2</sup>, 刘杨<sup>1</sup>, 陈文静<sup>3</sup>

1. 山东中医药大学附属医院心内科, 山东 济南 250011
2. 国家中医药管理局高血压病血脉理论及应用重点研究室, 山东 济南 250011
3. 高血压国家中医临床研究基地, 山东 济南 250014

**[摘要]** 目的: 探讨与单用长效钙拮抗剂相比, 加用补肾和脉方能否进一步逆转高血压患者的左室向心性肥厚。方法: 设计为随机、单盲法、空白平行对照研究。于2周洗脱期后在年龄60~79岁的1级和2级单纯收缩期高血压 (ISH) 肾虚证患者中, 比较左旋氨氯地平加吲哚帕胺 (对照组) 和左旋氨氯地平加吲哚帕胺、补肾和脉方 (试验组) 对左室重量指数 (LVMI) 的近期影响。结果: 2组治疗后的左室重量、LVMI 指标均较治疗前减小 ( $P < 0.05$ ), 但试验组减少更为明显 ( $P < 0.01$ )。结论: 加用补肾和脉方进一步降低了 ISH 的 LVMI, 显示了其逆转向心性肥厚的优势。

**[关键词]** 单纯收缩期高血压 (ISH); 左室肥厚 (LVH); 向心性重构; 肾气虚证; 补肾和脉方

**[中图分类号]** R541.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2013) 12-0029-03

左室肥厚 (LVH) 是高血压最具特征性的心脏改变和独立危险因素<sup>[1]</sup>。本研究旨在探讨补肾和脉方对长效钙拮抗剂治疗的老年单纯收缩期高血压 (ISH) 患者左室向心性肥厚的强化干预效应, 结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 所有病例来自2010年6月~2011年10月本院心内科高血压门诊。筛选266例后入选115例, 对照组58例, 试验组57例, 其中符合超声心动图纳入标准90例, 最终82例完成研究, 构成了疗效评估的 PP(per-protocol) 人群。2组间人口学资料 (性别、年龄、体重指数、吸烟和饮酒人数等)、服用降压药物与硝酸酯类药物的比例、肾虚证候的差异等比较, 差异均无显著性意义 ( $P > 0.05$ )。

**1.2 诊断标准** 高血压定义和分类标准遵循《中国高血压防治指南2010》<sup>[2]</sup>。肾虚证定义为肾气虚证、肾阴虚证和肾阳虚证。参照文献<sup>[3-4]</sup>制订肾气虚证辨证标准: 主症为腰脊酸痛 (外伤性除外), 胫酸膝软或足跟痛; 次症为耳鸣或耳聋, 心悸或气短, 发脱或齿摇, 夜尿频、尿后有余沥或失禁, 舌淡苔白, 脉沉细

弱; 具备主症1项加次症至少2项, 辨证成立。肾气虚证可进一步分为肾阴虚证和肾阳虚证<sup>[4]</sup>。

**1.3 纳入标准** ①年龄60~79岁, 性别不限。②既往有明确原发性高血压病史。③未治疗或治疗未达标的1级和2级ISH: 非同日测定右上肢坐位收缩压 (SiSBP)  $\geq 140$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 且  $< 180$  mmHg; 右上肢坐位舒张压  $< 90$  mmHg。④臂踝脉搏波传导速度 (baPWV)  $> 1400$  cm/s。⑤符合 LVH 和左室构型 Ganau 分型的向心性重构 / 肥厚诊断标准<sup>[5-6]</sup>。⑥符合肾虚证辨证标准。⑦自愿参加并签署书面知情同意书。

**1.4 排除标准** ①单纯舒张期高血压和 (或) 双期高血压。②不能安全耐受, 停用抗高血压药2周。③明确的继发性或恶性高血压。④合并失代偿性心力衰竭、严重肝肾功能损害、痛风或糖尿病血糖控制不良、影响动脉血管系统的结缔组织病、6月内有心脑血管事件病史。⑤同时应用其他可能影响 baPWV 检测的药物, 如甲状腺素或拟交感神经药物。

**[收稿日期]** 2013-07-20

**[基金项目]** 山东省科技发展计划项目 (编号: 2007GG30002012); 山东省中医药科技发展计划项目 (编号: 2007-038); 山东省保健医学科研计划课题 (编号: 2007BZ15)

**[作者简介]** 杨传华 (1962-), 男, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治高血压及相关疾病。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 口服左旋氨氯地平 2.5mg, 每天 1 次, 4 周后达目标血压者继续服用至试验结束; 4 周后 SiSBP  $\geq$  160mmHg 或 8 周后 SiSBP  $\geq$  150mmHg 者, 加用吲哒帕胺 2.5mg, 每天 1 次; 12 周后 SiSBP  $\geq$  140mmHg 和(或)脉压差(PP)  $\geq$  60mmHg, 倍增左旋氨氯地平为 5mg, 每天 1 次, 直至试验结束。左旋氨氯地平由石药集团欧意药业有限公司生产(批号 022090724), 吲哒帕胺由天津力生制药股份有限公司生产(批号 0903029), 均为每片 2.5mg。

**2.2 试验组** 在对照组基础上加用补肾和脉方: 由江苏省江阴天江药业有限公司加工免煎颗粒, 制剂生产严格遵循 GMP 标准。1 号方: 泽泻、生黄芪、淫羊藿、黄精、桑寄生、炒杜仲、女贞子、怀牛膝、当归各、川芎等。规格为每袋 8.75g(相当于生药 50.5g)。2 号方: 熟地黄、枸杞子。规格为每袋 6g(相当于生药 15.0g)。3 号方: 炮附子。规格为每袋 0.75g(相当于生药 4.5g)。肾气虚证予 1 号方 2 袋, 肾阴虚证予 1 号方 2 袋加 2 号方 1 袋, 肾阳虚证予 1 号方 2 袋加 3 号方 1 袋, 均为每天 2 次。

## 3 观察指标与研究方法

**3.1 观察指标** 每例受试者的超声心动图检查均由同一位经验丰富的专业医师负责操作, 遵循美国和欧洲超声心动图学会 2005 年关于心腔定量分析的建议<sup>[7]</sup>和 2009 年评价左心室舒张功能的联合指南<sup>[8]</sup>。采用 GE Vivid 7 PRO 型超声诊断仪, 相控阵探头, 探头频率 2.5Hz, 连续测定 5 个心动周期的舒张末期左室内径(LVEDd)、舒张末期室间隔厚度(IVSTDd)、舒张末期左室后壁厚度(PWTDd)以及左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、心输出量(CO)、二尖瓣血流舒张早期最大流速(E 峰)、二尖瓣血流心房收缩期最大流速(A 峰)、E/A。相对室壁厚度(RWT)=(PWT-Dd+IVSTDd)/LVEDd。根据 Devercux 公式<sup>[9]</sup>, 通过左室重量(LVM)计算左室重量指数(LVMI)。

**3.2 研究方法** 设计为前瞻性、随机、空白平行对照、单盲法的临床试验。2 组按 1:1 安排样本数, 采用统计学软件 nQuery Advisor 6.0 估算样本量: 对于检出组间至少 45cm/s 的 baPWV 差异(大致相当于血管老化 5 年), 估计各 52 例患者可提供 5% 水平(双侧)上 90% 的统计效力; 控制治疗依从性 > 90%, 将样本数扩大到每组 57 例。洗脱期为 2 周。采用分

层随机化分组法, 按照性别和危险程度分层后随机等分为 2 组。统计分析: 对 LVH 指标进行 PP 分析。对非正态分布资料相应采用 2 个或多个样本秩和检验, 同组治疗前后参数比较采用配对 *t* 检验, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验。应用 SAS 6.12 统计软件完成数据分析, 所有假设检验采用双侧检验, 检验水准( $\alpha$ )定为 0.05。

## 4 治疗结果

2 组治疗前后超声心动图参数比较, 见表 1。2 组治疗后的 LVM、LVMI 指标均较治疗前减小( $P < 0.05$ ), 但试验组减少更为明显( $P < 0.01$ )。

表 1 2 组治疗前后超声心动图参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

参数	对照组(n=40)		试验组(n=42)	
	治疗前	治疗 24 周	治疗前	治疗 24 周
LVEDd(mm)	48.37 ± 4.86	47.76 ± 5.09	48.62 ± 5.14	44.13 ± 5.62
IVSTDd(mm)	12.58 ± 1.49	11.24 ± 1.56	13.08 ± 1.67	9.75 ± 1.37
PWTDd(mm)	11.56 ± 1.38	10.12 ± 0.99	12.13 ± 1.54	9.47 ± 1.48
LVM(g)	258.46 ± 27.24	192.58 ± 20.43 <sup>①</sup>	269.48 ± 29.73	176.38 ± 21.02 <sup>①②</sup>
LVMI(g/m <sup>2</sup> )	138.32 ± 19.16	91.76 ± 9.02 <sup>①</sup>	139.23 ± 18.79	77.23 ± 6.39 <sup>①②</sup>
LVEF	62.97 ± 8.63	63.49 ± 7.02	61.73 ± 7.25	65.42 ± 7.94
SV(mL)	61.72 ± 13.58	60.74 ± 11.53	60.05 ± 12.47	60.13 ± 12.04
CO(L/min)	4.46 ± 1.29	4.52 ± 1.19	4.36 ± 1.37	4.57 ± 1.06
E 峰(m/s)	0.53 ± 0.08	0.53 ± 0.11	0.54 ± 0.09	0.61 ± 0.10
A 峰(m/s)	0.79 ± 0.09	0.71 ± 0.08	0.81 ± 0.10	0.66 ± 0.09
E/A	0.67 ± 0.09	0.72 ± 0.07	0.69 ± 0.09	0.87 ± 0.09 <sup>①②</sup>

与治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.01$

## 5 讨论

本研究严格剔除了左室构型为正常和离心性肥厚者。baPWV 混合反映了主动脉和肌性动脉(肱动脉、股动脉等)的僵硬。如以 baPWV > 1400cm/s 为诊断标准, 在人群水平上( $n=807$ ), LVH[(LVM/身高<sup>2.7</sup>  $\geq$  51g/m<sup>2</sup>(男性)或 LVM/身高<sup>2.7</sup>  $\geq$  47g/m<sup>2</sup>(女性)]的患病率为 5.7%; 而在高血压患者中( $n=189$ ), LVH 的患病率增加至 13.2%<sup>[10]</sup>。入选者中 LVH 的发病率较高(90/266), 即可能与 PP 过宽、动脉僵硬增加等综合因素相关。LVH 的发生、进展、转归, 与血流动力学负荷过重及循环、局部的神经内分泌异常激活等多种因素有关, 肾素-血管紧张素系统(RAS)参与高血压 LVH 的过程, 其中血管紧张素 II(Ang II)的影响最大, 但 Ang II 引起的 LVH 可以与其对血压的影响

无关。补肾和脉方在长效钙拮抗剂加噻嗪类利尿剂的基础上,产生了进一步的消退LVH和改善舒张功能等效应,推测其作用机制可能包括对RAS和Ang II的有益影响。Cardio-Sis研究显示,未患糖尿病的高血压患者SBP控制<130mmHg较<140mmHg能更有效地减少LVH的发生<sup>[11]</sup>。前期小样本随机对照临床试验表明,在长效钙拮抗剂基础上加用补肾和脉方能进一步降低SBP、缩小PP<sup>[12]</sup>。可见,补肾和脉方逆转LVH的机制也应包括降低血流动力学负荷的获益。已知逆转LVH的治疗能改善高血压患者预后,减少心血管疾病的发病率和死亡率<sup>[13]</sup>。有研究也表明,无论采用何种治疗方式或是否降压,心血管疾病发病率均会随LVH的消退而降低<sup>[14]</sup>。因此,本研究提示,中药复方有助于已行联合降压治疗患者进一步消退LVH,改善受损的左心室舒张功能,从而有可能产生更大的远期心血管获益。

#### [参考文献]

- [1] Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. J Hypertens, 2013, 31(7): 1281-1357.
- [2] 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, 2010, 19(8): 701-743.
- [3] 沈自尹, 王文建. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(10): 598.
- [4] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [5] Palatini P, Visentin P, Mormino P, et al. Structural abnormalities and not diastolic dysfunction are the earliest left ventricular changes in hypertension[J]. Am J Hypertens, 1998, 11(2): 147-156.
- [6] 文丹, 黄磊, 王峻, 等. 高血压患者左室不同构型的特点[J]. 湖南医科大学学报, 2003, 28(6): 623-626.
- [7] Lang MR, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European association of echocardiography, a branch of the European society of cardiology[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2005, 18(12): 1440-1463.
- [8] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2009, 22(2): 107-133.
- [9] Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the methods[J]. Circulation, 1977, 55(4): 613-618.
- [10] 崔艳, 张毅, 盛长生, 等. 臂踝动脉脉搏波传导速度与左心室肥厚无明显相关[J]. 中华高血压杂志, 2009, 17(6): 511-514.
- [11] Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. On behalf of the Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-lobes randomised trial[J]. Lancet, 2009, 374(9689): 525-533.
- [12] 陆峰, 杨传华, 王震, 等. 补肾和络方对老年单纯收缩期高血压的疗效及其安全性评价[J]. 河南中医, 2007, 27(11): 28-31.
- [13] Okin PM, Devereux RB, Jem S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events[J]. JAMA, 2004, 292(19): 2396-2398.
- [14] Braz Nogueira J. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension-dose it reduce cardiovascular risk[J]. Rev Port Cardiol, 2005, 24(7-8): 1007-1013.

(编辑: 骆欢欢)

欢迎邮购 2008 年、2009 年、2010 年《新中医》合订本, 2008 年每套 130 元, 2009 年、2010 年每套各 150 元, 2011 年每套 200 元