

化瘀浊益肝肾法对高血压病患者左心室肥厚和左室功能的影响

郭伟聪* 刘德桓* 林惠琴* 王秀宝* 周文强*

叶靖* 陈国英* 许真真* 陈海清*

摘要 目的:观察以化瘀浊益肝肾法为治疗原则的降压1号颗粒对2级高血压病合并左心室肥厚患者的左心室肥厚和左室舒张功能的影响。方法:采用随机双盲安慰剂对照的临床试验方法。156例符合纳入标准的成年高血压病患者随机接受降压1号(治疗组79例)或降压2号颗粒(对照组安慰剂76例)治疗12周后,对两组中合并左心室肥厚者的血压变化和超声心动图指标进行研究分析。结果:两组均能有效降压,组间疗效比较差异无显著性意义($P>0.05$);治疗组在改善左室结构方面疗效明显优于对照组($P<0.05$);左室舒张功能增强幅度治疗组优于对照组($P<0.01$)。结论:化瘀浊益肝肾法不仅能有效地降低血压,而且能逆转左心室肥厚、提高左室舒张功能,明显提高患者的生活质量。

主题词 高血压/并发症 肥大,左心室/中医药疗法 @ 化瘀浊益肝肾法

Effects of the Therapy for Removing Blood Stasis-Turbid and Tonifying the Liver and Kidney on Left Ventricular Hypertrophy and Left Ventricular Function in the Patient of Hypertension

Guo Weicong, Liu Dehuan, Lin Huiqin, et al.

(Quanzhou City Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Fujian College of Traditional Chinese Medicine, Fujian 362000)

Objective: To observe effects of Jiangya No. 1 Granule with functions of removing blood stasis-turbid and tonifying the liver and kidney on left ventricular hypertrophy (LVH) and left ventricular diastolic function in the patient of hypertension grade II complicated by LVH. **Methods:** Randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial method was adopted. One hundred and fifty-six adult cases of hypertension conformed with the criteria were enrolled in the study. They were randomly divided into treatment group ($n=79$) treated with Jiangya No. 1 and control group ($n=76$) treated with Jiangya No. 2. After treatment of 12 weeks, blood pressure changes and indexes of echocardiogram in patients complicated with LVH were studied and analyzed in both groups. **Results:** The blood pressure was effectively decreased in both groups with no significant difference ($P>0.05$); While the treatment group was superior to the control group in improving structure of left ventricle ($P<0.05$) and strengthening the amplitude of left ventricular diastolic function ($P<0.01$). **Conclusion:** Therapy for removing blood stasis-turbid and tonifying the liver and kidney can not only effectively decreases blood pressure, but also reverses LVH and increases left ventricular diastolic function, therefore obviously raises quality of life in the patient.

Key Words Hypertension/complication; Hypertrophy, left ventricle/TCM therapy; @ method for removing blood stasis-turbid and tonifying the liver and kidney

心脏是高血压病中直接受累的主要靶器官,在高血压病患者中,约有1/3出现左室肥厚(LVH)^[1]。高血压病LVH是增加心衰、心肌梗死、心律失常、猝死等心血管并发症及病死率的一种独立的危险因素^[2],已日益受到国内外学者的关注^[3,4]。为探讨中医中药的干预能否逆转左心室肥厚、改善左室舒张功能、提高患者的生活质量,我们采用随机双盲安慰剂对照的试验方法,观察了以化瘀浊、益肝肾法为治疗原则的降压1号颗粒,对2级高血压病合并左心室肥厚的患者行干预治疗,研究探讨化瘀浊、益肝肾法对该病的疗效及作用机理,为全面评价中医药治疗高血压病的临床疗效提

供相应的依据。

1 临床资料

1.1 诊断标准:所有病例均符合原发性高血压病2级的诊断标准,即收缩压(SBP)160~179mmHg,舒张压(DBP)100~109mmHg^[1];且符合以下标准。

1.1.1 Romhilt-Estes 计分法为5分^[5]:a. QRS波幅(具以下任一项)计3分:(1)肢体最大R或S $\geq 2.0mV$, (2)SV₁或SV₂ $\geq 3.0mV$, (3)RV₅或RV₆ $\geq 3.0mV$ 。b. ST-T具有典型的左室劳损征象(即ST-T向量与QRS平均向量相反):(1)未合并应用洋地黄类药物计3分。(2)合并应用洋地黄类药物计1分。c. 左心房扩大, PV₁的终末负电位 $\geq 0.1mV$,时限 $\geq 0.04s$ 计3分。d. 电轴左偏等于或超过 -30° 计2分。e. QRS波群间期 $\geq 0.09s$ 计1分。f. 内转折时间(V₅、V₆) $\geq 0.05s$ 计1分。

基金项目:泉州市科技局资助项目(2004Z32)

* 福建中医学院附属泉州市中医院心内科 福建省泉州市温陵南路215号(362000)

收稿日期:2005-10-31;修回日期:2006-01-18

Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.1.2 超声心动图:(1)舒张末期室间隔厚度(IVSTd)及左室后壁厚度(PWTd) $\geq 12\text{mm}$ 时,可诊断为左室肥厚。(2)LVM 和 LVMI:连续测定 3 个心动周期的 IVSTd、PWTd 和左室舒张末期内径(LVDd),取均值,采用 Devereux^[6]校正公式计算 LVM:LVM(g) = $0.81 \times 1.04 [(IVSTd + PWTd + LVDd)^3 - LVDd^3] + 0.6$; LVMI(g/m²) = LVM(g)/体表面积(m²)。目前国内外尚无统一的 LVMI 正常值上限标准。Devereux 推荐的标准为 LVMI $> 134\text{g/m}^2$ (男), $> 110\text{g/m}^2$ (女)。国内推荐的标准为 LVMI $> 125\text{g/m}^2$ (男), $> 120\text{g/m}^2$ (女)^[7]。

1.2 病例排除标准:(1)确诊为继发性高血压和单纯舒张压升高患者;(2)严重脑、肝、肾等重要靶器官疾病患者;(3)妊娠妇女;(4)年龄 55 岁以下患者;(5)有药物过敏史者。

1.3 病例来源及选择:2003 年 12 月~2005 年 6 月就診于本院的 2 级原发性高血压 178 例,经过 4 周导入期后,退出研究者 23 例(12.92%)。退出研究的主要原因是难以忍受的咳嗽 12 例(6.74%),低血压 2 例(1.12%),不愿参加者 9 例(5.06%)。进入随机的 155 例患者按数字表法随机分为降压 1 号颗粒组(治疗组) 79 例和降压 2 号颗粒(安慰剂)组(对照组) 76 例,治疗 12 周后,对两组中合并左心室肥厚的患者进行研究分析。治疗组 31 例,其中男 19 例,女 12 例;年龄 39~54 岁,平均(47.3 $\pm$ 2.3)岁,平均病程为(8.7 $\pm$ 2.3)年;体重指数平均为(25.6 $\pm$ 2.4)kg/m²;SBP 平均为(172 $\pm$ 24)mmHg,DBP 平均为(106 $\pm$ 14)mmHg。对照组 27 例,其中男 15 例,女 12 例;年龄 37~55 岁,平均(47.1 $\pm$ 2.2)岁,平均病程为(8.4 $\pm$ 2.68)年;体重指数平均为(25.7 $\pm$ 2.5)kg/m²;SBP 平均为(168 $\pm$ 26)mmHg,DBP 平均为(108 $\pm$ 12)mmHg。两组性别、年龄、病程、体重指数、血压水平差异无显著性意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.4 进入临床研究前两组使用降压药情况:治疗组 31 例中,未使用过降压药者 6 例(19.4%),使用过 1 种者 14 例(45.1%),使用过 2 种或 2 种以上者 11 例(35.5%);对照组 27 例中,没有使用过者 5 例(18.5%),使用过 1 种者 12 例(44.5%),使用过 2 种或 2 种以上者 10 例(37.0%)。

2 治疗及观察方法

2.1 导入期:患者口服卡托普利 25mg/d,治疗 2 周、4 周随访各 1 次,确定患者的耐受性或依从性。在导入期出现咳嗽、低血压等不良反应者退出试验。

2.2 给药方法:两组患者均服用卡托普利(山东潍坊

制药有限公司生产,国药准字 H37020828) 25mg,每日 2 次作为基础用药;2 周后若舒张压仍大于 95mmHg,则加用倍他乐克 25mg(阿斯利康制药有限公司生产,国药准字 H32025390),每日 2 次。随机号单号者加服降压 1 号颗粒 1 包,每日 3 次,随机号双号者加服降压 2 号颗粒 1 包,每日 3 次(1、2 号颗粒在形状、重量、颜色及包装完全一样,由本院制剂室提供)。疗程结束后开标,降压 1 号颗粒组为治疗组(组成:水蛭 4.5g,远志 10g,巴戟天 15g,决明子 15g,葛根 15g,泽泻 12g 等。经提取液干燥浸膏),降压 2 号颗粒组为安慰剂对照组。两组疗程均为 12 周。

2.3 观察指标:(1)血压变化:包括下降幅度、稳定性和达标率(设定的降压目标是 140/90mmHg)及降压疗效,测试频度开始每周 1 次,以后 2~4 周 1 次。(2)超声心动图指标:包括心脏左室结构的变化和左室舒张功能的变化情况。(3)不良反应:包括体重指数、临床症状及血、尿常规及肝、肾功能的变化情况。(4)随访:在进入随机后和治疗结束后,各进行 1 次疗效评估。

2.4 统计学方法:使用 SPSS 10.0 软件进行统计处理。计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验,连续变量以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

3 治疗结果

3.1 血压疗效评估标准:选用《中药新药临床研究指导原则》^[8]的标准。显效:血压降至正常,或舒张压虽未降至正常但达 20mmHg 以上;有效:血压下降 10mmHg 以上,并达到正常范围,或舒张压虽未降至正常但较治疗前下降 10~19mmHg,或收缩压虽未达到正常范围但较治疗前下降 20mmHg 以上;无效:未达到以上标准者。

3.2 两组患者治疗前后平均血压比较:表 1 示,两组治疗后的平均 SBP 和 DBP 均明显低于治疗前($P < 0.01$),但两组间治疗后的平均 SBP 和 DBP 差异均无显著性意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者服药前后平均血压比较(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SBP	DBP
治疗组	治疗前	31	172 $\pm$ 24	106 $\pm$ 14
	治疗后	31	132 $\pm$ 24*	82 $\pm$ 16*
对照组	治疗前	27	168 $\pm$ 26	108 $\pm$ 12
	治疗后	27	138 $\pm$ 22*	86 $\pm$ 12*

与服药前比较, * $P < 0.01$

3.3 两组患者的降压疗效比较:治疗组 31 例中显效 16 例,有效 10 例,无效 5 例,总有效率 83.87%;对照组中显效 13 例,有效 10 例,无效 4 例,总有效率 85.19%。两组疗效经秩和检验,差异无显著性($P > 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后左室结构及左室舒张功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	LVDd(mm)	IVST(mm)	PWT(mm)	LVMl(g/m ²)	VE(cm/s)	VA(cm/s)	E/A
治疗组	治疗前	31	52.2±4.3	13.6±1.3	12.8±1.4	142.8±6.4	58.2±4.4	76.8±8.3	0.76±0.2
	治疗后	31	50.2±3.2*	12.9±1.8	11.0±1.3*	131.2±4.8*△	60.2±4.8	72.2±8.6*	1.0±0.3*
对照组	治疗前	27	52.8±4.2	13.4±1.3	12.6±1.2	143.6±7.0	58.8±5.3	76.2±9.2	0.76±0.4
	治疗后	27	52.0±3.4	12.9±1.2	12.1±1.3	138.2±6.2*	60.4±5.2	69.5±8.2*	0.98±0.3*

与本组治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, △ $P<0.05$ (注: LVDd=左室舒张末期内径, IVST=舒张期室间隔厚度, PWT=左室后壁厚度, LVMl=左室重量指数; VE=二尖瓣前向血流, 舒张早期速度时间积分; VA=舒张晚期速度时间积分; E/A=舒张早期与舒张晚期速度时间积分)

3.4 两组患者治疗前后左室结构及左室舒张功能变化比较:表 2 示, 治疗组 LVDd、PWT 两项指标自身比较有明显改善, 差异有显著性意义($P<0.05$); 两组 LVMl、VA、E/A³ 项指标治疗前后自身比较, 亦有明显改善, 差异均有显著性意义($P<0.05$), 其中 LVMl 一项指标两组治疗后比较, 治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。

3.5 不良反应:疗程结束后测定体重指数与血、尿常规及肝、肾功能均与治疗前水平变化不大; 治疗过程中, 两组各出现 3 例轻微干咳, 治疗组中出现 1 例轻微腹胀, 均未予特殊处理。表明降压 1 号颗粒没有明显的毒副作用。

4 讨论

研究表明, 非高血压者 LVH 的发病率约 1%~9%, 而高血压患者合并 LVH 达 25%~30%。高血压、LVH 及心力衰竭三者之间明显相关。在心力衰竭的老年患者中有 75% 有高血压病; 超声心动图检查 50% 以上的轻中度高血压病患者都有 LVH, 可出现左室泵功能及左室顺应性降低, 最终发展成为充血性心力衰竭。既往认为 LVH 是一种适应性的良性代偿过程, 用以对抗增高的压力负荷以维护正常的心泵功能。大量流行病学研究证明, LVH 不是有益的代偿机制, 而是增加心衰、心肌梗死、心律失常、猝死等心血管并发症及病死率的一种独立的危险因素, 而 LVMl 是一项新的心血管事件发生的预测指标^[1]。无论 LVH 是心脏对其长期承受压力负荷的适应性反应, 还是先于高血压发生前即存在, 伴有 LVH 的高血压患者, 其心脏疾病的发生率和病死率分别为无左心室肥厚者的 3~20 倍^[2]。而 LVH 患者合并舒张功能障碍是很常见的, Vasan 等综合了多项研究的荟萃分析显示, 高血压心脏病患者合并舒张功能障碍者为 11%~83%^[6]。LVH 后左室舒张延迟、舒张时间延长, 舒张早期充盈减慢, 左室充盈速度降低。心肌弹性及顺应性下降, 僵硬度增加, 使心肌舒张期压力-容量关系发生变化。

中医学虽无高血压左心室肥厚的病名, 但我们发现, 其证型特点是以痰浊血瘀、肝肾不足为主。治疗上, 以化痰浊、益肝肾法为主。降压 1 号颗粒方中有水蛭咸、苦, 平, 破血逐瘀, 除了抗凝血, 抗血栓作用外, 还有保肾作用, 故为君药; 远志苦、辛, 温, 能通肾气上达于心, 又可祛痰, 药理证实有降压作用; 巴戟天甘、辛, 微温, 入肝肾经, 能强阴益精, 阴阳双补, 二者共为臣药; 决明子甘、苦、咸, 微寒, 入肝经除风热, 益肾精, 起降血压及降脂作用; 泽泻甘, 寒, 入肾经, 能利小便, 泻肾经火邪, 又能养五脏, 益气力, 起阴气, 补虚损而止头旋, 与决明子同为佐药; 葛根甘、辛, 凉, 可升阳止头痛项强, 有抗血小板聚集, 扩张外周血管, 降低血压的作用为使药。诸药合用则攻补兼施, 寒热并用, 升降有序。由于本方用药侧重于调整机体的整体功能, 故患者的主观感受、自觉症状, 心理状态等生存质量反映的内容得到明显的改善, 提示祛瘀浊, 补肝肾疗法治疗原发性高血压有其特色和优势。

参考文献

1 刘德桓. 高血压病中西医结合诊治研究. 厦门: 厦门大学出版社, 2003. 12: 149~154.

2 胡英, 蔡乃绳. 高血压左室肥厚的组织重构, 中华内科杂志, 1997, 36(6): 424~426.

3 McLenachan JM, Hendeson E, Morris KI, et al. A possible mechanism of sudden death in hypertensive left ventricular hypertrophy. Hypertension, 1987, 5(suppl 5): 620~621.

4 McLenachan JM, Hendeson E, Morris KI, et al. Ventricular arrhythmia in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. N Engl jmed. 1987, 317(13): 787.

5 Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. Circulation, 1977, 55(4): 613~618.

6 Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation, 1971, 44(1): 130~142.

7 谈志强, 庞振玲. 高血压病血压昼夜节律与左室肥厚. 心血管病学进展, 1996, 17(3): 129~131.

郑筱萸主编. 中医新药临床研究指导原则. 中药新药治疗高血压病的临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 73~77.