

[文章编号] 1007-3949(2007)15-02-0137-04

•临床研究•

# 黄芪陷胸胶囊治疗老年单纯收缩期高血压 50 例临床观察

杨丁友<sup>1</sup>, 刘桂峰<sup>2</sup>, 吴兴利<sup>2</sup>

(中国人民解放军总医院 1. 附属第一医院中医科, 2. 老年心血管病研究所, 北京市 100037)

[关键词] 中西医结合医学; 黄芪陷胸胶囊; 收缩期高血压; 气虚痰瘀型; 总有效率

[摘要] 目的 探讨黄芪陷胸胶囊治疗老年单纯收缩期高血压的疗效及作用机制。方法 随机双盲对照法设治疗组 50 例与对照组 50 例, 治疗组服用黄芪陷胸胶囊及雅施达片模拟药, 对照组服用雅施达片及黄芪陷胸胶囊模拟药, 运用分子生物学及中西医结合症候学观察治疗前后疗效的变化。结果 治疗 5 周及 10 周后两组均能明显改善收缩期血压 ( $P < 0.01$ ), 治疗组降压总有效率为 76%, 对照组总有效率为 73%, 两组差异无显著性。治疗组中医证候改善总有效率为 92%, 优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗组血清一氧化氮合酶活力提高, 血清丙二醛水平、血浆神经 Y 肽和同型半胱氨酸浓度降低, 与对照组相比差异显著 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论 黄芪陷胸胶囊对老年单纯收缩期高血压有较好的疗效且无明显毒副作用, 可调节血清一氧化氮合酶活力、降低血清丙二醛水平及血浆神经 Y 肽和同型半胱氨酸浓度。

[中图分类号] R2-031

[文献标识码] A

## Clinical Observation of Huangqixianxiong Capsule on the Management of Isolated Systolic Hypertension in the Elderly

YANG Ding-You<sup>1</sup>, LIU Gui-Feng<sup>2</sup>, and WU Xing-Li<sup>2</sup>

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital, 2. Institute of Geriatric Cardiology; General Hospital of Peoples' Liberation Army, Beijing 100037, China)

[KEY WORDS] Huangqixianxiong Capsule; Isolated Systolic Hypertension; Qi-Asthenia Phlegm Stagnant Type; Total Depressurization Curative Effect Rate

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the therapeutic effect and mechanism of Huangqixianxiong capsule on isolated systolic hypertension in the elderly (EISH). **Methods** 100 patients were divided into Huangqixianxiong capsule group and control group in a random, double-blind and placebo control modality. 50 patients in the Huangqixianxiong capsule group took Huangqixianxiong capsule and placebo of perindopril (acerdil), while the other 50 patients in the control group took acerdil and placebo of Huangqixianxiong capsule. Changes of clinical manifestation between pre- and post-treatment were observed by combined TCM and Western medicine syndrome, and the blood parameters were analyzed by molecular biology technology. **Results** Compared with the level before treatment, systolic blood pressure value were obviously decreased in both groups after 5 and 10 weeks treatment ( $P < 0.01$ ). The total depressurization curative effect rate in the Huangqixianxiong capsule group was 76%, versus 73% in the control group ( $P < 0.05$ ), and the total effective rate in symptoms and signs of traditional Chinese medicine were 92%, which was better than that in the control group. Lab test showed that the increase of blood nitric oxide synthase (NOS) activity and decrease of malonaldehyde (MDA), neuropeptide Y (NPY) and homocystein (Hcy) in the Huangqixianxiong capsule group were all superior than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Huangqixianxiong capsule has a better effect on EISH without apparent toxic and side effects, and the regulation of NOS, MDA, NPY and Hcy may be included in its mechanism of action.

临床研究表明, 积极的降压治疗同样可以使老年高血压患者获益。老年人降压目标也应在 140/90 mmHg 以下, 但由于这一特殊人群常伴有多器官疾病、肝肾功能不同程度的减退、药物耐受性相对较差、药物相关性不良反应发生率相对高等特点, 故治疗用药受到限制。老年单纯收缩期高血压属老年高

血压发病的特点之一, 是老年人常见病、多发病, 此类患者常并发脑卒中、冠心病等心脑血管病。近年来研究认为, 血浆同型半胱氨酸及神经 Y 肽不同程度参与了高血压的发病。本研究在既往对高血压研究的基础上, 进一步观察中药黄芪陷胸胶囊治疗老年单纯收缩期高血压的临床疗效。

[收稿日期] 2006-07-25

[修回日期] 2007-02-01

[作者简介] 杨丁友, 博士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合心血管内科, E-mail 为 dingyouy58@sina.com。吴兴利, 博士, 副主任医师, 研究方向为心血管内科。刘桂峰, 护士。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

老年单纯收缩期高血压患者 100 例, 采用随机、

双盲对照法分为黄芪陷胸胶囊组(简称治疗组)50例,雅施达对照组(简称对照组)50例。其中治疗组男性27例,女性23例,年龄 $65.18 \pm 3.16$ 岁,病程 $8.48 \pm 4.15$ 年,症状积分值为 $1.38 \pm 0.82$ ;对照组男性26例,女性24例,年龄 $65.46 \pm 4.68$ 岁,病程 $9.32 \pm 5.01$ 年,症状积分值为 $1.24 \pm 0.79$ 。两组性别、年龄、病程及治疗前症状积分等比较无统计学差异,具有可比性。患者均经安慰剂导入期治疗1~2周,即过去未服用过降压治疗或者正在服用其它降压药物的高血压患者,在保护受试者的前提下停用所有的抗高血压药物,在此期间开始服用黄芪陷胸胶囊安慰剂,每日3次,每次5粒,1周后测坐位血压,收缩压未达到140~179 mmHg者,则继续服用安慰剂,1周后再复查血压,使收缩压均达到140~179 mmHg。

## 1.2 诊断与分级标准

按1999年WHO/ISH的高血压诊断与分级标准<sup>[1]</sup>,在未服用抗高血压药物的情况下,非同日3次测血压,收缩压 $\geq 140$  mmHg,舒张压 $< 90$  mmHg,两者条件均经核定,即可诊断;以不同收缩期水平分级:iv级为140~159 mmHg;㊟级为160~179 mmHg。所选病例均符合气血亏虚、风痰上扰、痰血阻络证(简称气虚痰瘀型)的辨证标准<sup>[2]</sup>,气虚痰瘀型的主要症状为眩晕头痛或头重昏蒙,遇劳加重,头重体倦,气短嗜卧,面晦唇暗,舌苔白腻,质紫暗或有瘀斑,脉细涩或细弱。

## 1.3 纳入与排除病例标准

符合上述老年单纯收缩期高血压诊断,属iv、㊟级高血压及中医辨证气虚痰瘀型的老年患者,可纳入试验观察病例;年龄在60岁以下或80岁以上、对本药过敏者、合并有肝肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者以及㊟级高血压患者排除在外。

## 1.4 治疗方法

治疗组服用黄芪陷胸胶囊(由黄芪、半夏、黄连、栝蒌、生大黄等组成,北京同仁堂提供,每粒胶囊0.5 g,含生药2.0 g,制剂批号040002),每次5粒,每日3次,雅施达片模拟药每次1片,每日1次;对照组服用雅施达片(天津制药有限公司生产,每片规格为4 mg,国药准字H20034053),每次4 mg,每日1次,黄芪陷胸胶囊模拟药每次5粒,每日3次,经模拟剂导入期治疗后符合纳入标准者即开始用药,4周为1个疗程。

## 1.5 中医症状积分

严格按照气虚痰瘀型的主要症状进行积分,治疗前后分别计算患者的症状积分值。参照尼莫地平法计算积分变化值。临床控制积分变化 $\geq 95\%$ ,显

效积分变化 $\geq 70\%$ ,有效积分变化 $\geq 30\%$ ,无效积分变化 $< 30\%$ 。症状积分方法:主动说出4分,问出、显示或持续出现者3分,时轻时重或间断出现者2分,症状轻或偶尔出现者1分,无症状者0分;舌质、舌苔好转者记1分,无变化或加重者记0分;脉象好转记1分,无变化记0分。

## 1.6 血压测量

按照“全国心血管病流行病学和人群防治工作座谈会”制定的方法<sup>[3]</sup>,使用标准汞柱血压计测量收缩压与舒张压。以治疗前后非同日3次血压的平均值作为统计血压指标,观察期间患者每周测血压2次,并于测量血压前后安静休息15 min。疗效标准:显效为治疗后收缩压下降至 $\leq 140$  mmHg或较治疗前下降 $\geq 30$  mmHg;有效为治疗后收缩压降至141~159 mmHg或较治疗前下降20~30 mmHg,无效为未达到以上两项标准。

## 1.7 血清一氧化氮合酶及丙二醛浓度测定

血清一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活力测定采用NOS催化左旋精氨酸(L-Arg)生成NO,与二价铁形成红色产物,在532 nm测定吸光度;血清丙二醛浓度测定采用丙二醛与硫代巴比妥结合形成红色产物,在532 nm测定吸光度。试剂盒均由南京建成生物制品研究所提供。

## 1.8 血浆神经Y肽和同型半胱氨酸浓度测定

治疗前后清晨空腹安静状态下采集肘静脉血5 mL,置于含10%依地酸二钠30  $\mu$ L和抑肽酶50  $\mu$ L的聚乙烯试管中混匀,离心分离血浆, -20℃冰箱内保存待用。采用同位素放射免疫分析法测定血浆神经Y肽浓度,放射免疫药盒由中国人民解放军总医院提供。同型半胱氨酸试剂盒由美国Diajyme Laboratories提供,使用伯乐公司生产的Cada Automaned EIA Analyzer仪,按说明操作程序检测,曲线范围标本深度超过60  $\mu$ mol/L,用Reagent A稀释。

## 1.9 统计学处理

计量资料用 $t$ 检验,计数资料用 $\chi^2$ 检验,等级资料应用Ridit分析,采用SAS软件包进行统计。

# 2 结果

## 2.1 降压疗效比较

治疗组50例,显效22例(44%),有效16例(32%),无效12例(24%),总有效率为76%。对照组50例,显效24例(48%),有效13例(26%),无效13例(26%),总有效率为74%。治疗组总有效率稍高于对照组,但两组降压疗效比较差异无显著性。

## 2.2 治疗前后血压的变化

与治疗前比较, 治疗后 4 周和 8 周两组收缩期血压明显改善 ( $P < 0.01$ ), 但 8 周后两组降低收缩期血压差异无显著性, 且两组 8 周后均有降低舒张期血压的作用 ( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ ), 对照组降低舒张期血压作用更显著 ( $P < 0.01$ ; 表 1)。

表 1. 两组治疗前后血压的变化 ( $\text{mm} \cdot \text{g}$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 50$ )

分 组		收缩压	舒张压
治疗组	治疗前	168.94 $\pm$ 10.09	85.92 $\pm$ 8.36
	治后 4 周	144.11 $\pm$ 9.27 <sup>b</sup>	85.31 $\pm$ 7.52
	治后 8 周	144.40 $\pm$ 1.20 <sup>b</sup>	81.41 $\pm$ 6.51 <sup>a</sup>
	8 周后差值	22.69 $\pm$ 1.10	4.10 $\pm$ 0.99 <sup>c</sup>
对照组	治疗前	171.53 $\pm$ 8.06	85.49 $\pm$ 7.43
	治疗后 4 周	143.82 $\pm$ 7.19 <sup>b</sup>	82.04 $\pm$ 7.43
	治疗后 8 周	147.44 $\pm$ 6.60 <sup>b</sup>	79.42 $\pm$ 6.64 <sup>b</sup>
	8 周后差值	24.18 $\pm$ 1.29	6.10 $\pm$ 1.20

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与组内治疗前比较; c 为  $P < 0.01$ , 与对照组治疗 8 周后差值比较。

## 2.3 临床中医证候疗效比较

治疗组 50 例, 临床控制 14 例 (29%), 显效 14 例 (29%), 有效 16 例 (33%), 无效 4 例 (8.33%), 总有效率为 91.77%; 对照组 50 例, 临床控制 6 例 (13.04%), 显效 10 例 (21.74%), 有效 16 例 (34.78%), 无效 14 例 (30.43%), 总有效率为 69.57%, 两组总有效率比较差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。

## 2.4 血清一氧化氮合酶活力、丙二醛水平及血浆神经 Y 肽和同型半胱氨酸浓度的变化

治疗组治疗后 NOS 活力提高, 血清丙二醛水平降低, 血浆神经 Y 肽和同型半胱氨酸水平降低, 与治疗前及对照组比较差异显著 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。对照组以上指标虽有不同程度的改善, 但除血清丙二醛水平较治疗前显著降低外 ( $P < 0.05$ ), 其余均无统计学意义 (表 2)。

## 2.5 不良反应

治疗组与对照组治疗后血、尿、便常规及血清丙氨酸转氨酶、尿素氮等指标均无显著性差异。

表 2. 两组血清一氧化氮合酶活力、丙二醛水平及血浆神经 Y 肽和同型半胱氨酸浓度的变化 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 50$ )

分 组		NOS (ku/L)	丙二醛 ( $\mu\text{mol/L}$ )	同型半胱氨酸 ( $\mu\text{mol/L}$ )	神经 Y 肽 (pmol/L)
治疗组	治疗前	44.59 $\pm$ 5.42	3.59 $\pm$ 0.81	19.47 $\pm$ 2.03	27.99 $\pm$ 5.43
	治疗后	47.81 $\pm$ 4.71 <sup>a</sup>	2.22 $\pm$ 1.07 <sup>b</sup>	15.99 $\pm$ 2.11 <sup>b</sup>	25.07 $\pm$ 3.11 <sup>a</sup>
	差值	- 3.32 $\pm$ 0.91 <sup>c</sup>	1.51 $\pm$ 0.21 <sup>c</sup>	3.78 $\pm$ 1.06 <sup>d</sup>	3.06 $\pm$ 1.81 <sup>d</sup>
对照组	治疗前	42.86 $\pm$ 4.97	3.16 $\pm$ 0.34	17.87 $\pm$ 2.41	28.54 $\pm$ 4.79
	治疗后	45.42 $\pm$ 5.09	2.17 $\pm$ 1.98 <sup>a</sup>	16.91 $\pm$ 1.88	27.15 $\pm$ 5.13
	差值	- 2.66 $\pm$ 1.01	0.99 $\pm$ 0.88	1.15 $\pm$ 1.99	1.37 $\pm$ 1.06

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与组内治疗前比较; c 为  $P < 0.01$ , d 为  $P < 0.01$ , 与对照组治疗 8 周后差值比较。

## 3 讨论

老年高血压的发病基础是动脉硬化, 而收缩压升高又会加重和加速动脉硬化, 脑血管和心血管的动脉硬化为最重要的伴随症, 收缩压增高使脑血管和心血管意外的发生率明显升高。由于老年人的病理生理基础不同且药物易发生副作用, 大量资料证实对于老年单纯收缩期高血压, 积极的降压同样对降低心脑血管事件的发生有非常重要的意义。

黄芪陷胸胶囊是在《伤寒论》小陷胸汤的基础上, 以祛邪不伤正, 扶正不敛邪为原则, 根据老年高血压患者气虚痰瘀型的特点加黄芪、大黄而成。黄芪益气利尿, 半夏除湿蠲饮, 黄连清心泻火, 栝蒌化痰宽胸, 大黄涤痰化瘀。以达益气健脾, 清热利湿,

除痰活血之目的。经过近些年的临床观察, 该方药对老年人气虚痰瘀型收缩期高血压有较为明显的疗效。现代医学研究发现, 黄芪具抗衰老对预防老年性动脉硬化、延缓衰老有一定意义; 对自发性高血压大鼠有多方面作用, 可使其许多指标趋向正常<sup>[4]</sup>。近年来应用于气虚型高血压患者发现有较强的降压作用; 半夏有降低血压的作用<sup>[5]</sup>, 黄连中所含小檗碱亦具降压作用, 作用机制与其扩张血管、抗胆碱酯酶、抗肾上腺素及抑制升压反射、抑制血管运动中枢有关<sup>[6]</sup>。栝蒌可延缓衰老, 抑制血小板聚集, 降低红细胞压积及血液粘度并可降低心率、左心室内压峰值及动脉压峰值<sup>[7]</sup>; 大黄有抗衰老、抗氧化作用, 已有研究证明所含大黄酸、大黄素及大黄生药均有利尿作用, 大黄浸剂、酞剂及大黄素皆有降低血压作

用,临床观察生、熟大黄所含蒽醌类、儿茶类及多糖均有明显减肥作用,并可降低血液粘度、红细胞压积和全血粘度,且改善微动脉、微静脉血流,对降低血小板细胞活性、抑制血小板聚集和减少血栓形成具有重要意义<sup>[8]</sup>。

已有研究表明,高血压患者存在心血管系统的内皮细胞损伤和过氧化反应病理亢进,这些因素共同作用导致 NOS 和超氧化物歧化酶活力下降导致 NO 产生减少,而 NO 减少又加重了高血压的损害;超氧化物歧化酶活力下降,导致机体清除自由基能力下降,最终导致丙二醛产生增加,丙二醛是自由基氧化不饱和脂肪酸引起脂质过氧化产生的脂质过氧化物,其水平的提高可以反映机体自由基水平以及机体的过氧化状态<sup>[9]</sup>。因此,我们认为,黄芪陷胸胶囊能够提高 NOS 活力,降低丙二醛水平,是降低血压的作用机制之一,同时可减缓血压的进程。同型半胱氨酸为一种含硫氨基酸,其前体为蛋白酸,已有研究表明,同型半胱氨酸轻度至中度升高与冠心病、心肌梗死、脑血管疾病等有关,大量研究表明老年高血压患者血浆同型半胱氨酸水平均有升高,且以老年单纯收缩期高血压患者的升高水平尤为显著。收缩压一般与大血管的硬度有关,同时也有研究提示,老年人单纯收缩期高血压与高同型半胱氨酸血症密切相关<sup>[4]</sup>。收缩压与舒张压的高低与动脉特别是大动脉的弹性有关,如血管壁的顺应性较差,势必形成高收缩压、低舒张压、脉压差增加;相反,如血管壁的顺应性较好,则形成低收缩压、高舒张压,脉压差就减小<sup>[5]</sup>。同型半胱氨酸导致血管疾病的机制较复杂,最终是加速动脉粥样硬化,随着其血中含量的增高导致血管壁的顺应性差的作用也愈来愈明显。神经 Y 肽为非肾上腺非胆碱类神经分泌的递质,心脏、血管组织中均有能分泌神经 Y 肽的此类神经纤

维存在,且心肌细胞、血管平滑肌细胞上都存在其特异的受体<sup>[10]</sup>。实验证实,神经 Y 肽可直接收缩血管,增强血管对缩血管物质的反应性,减弱血管对舒血管物质的反应性,促进血管平滑肌细胞增殖等,从而参与高血压病的发生和发展<sup>[11]</sup>。本研究显示,黄芪陷胸胶囊可显著降低血浆神经 Y 肽和同型半胱氨酸水平,提示其降压疗效与调节这两种物质的分泌或代谢有关。

黄芪陷胸胶囊具有良好的降低老年收缩期高血压的作用,且能明显改善患者临床症状,提高血浆 NOS 活力,降低同型半胱氨酸、神经 Y 肽及丙二醛浓度,值得进一步推广应用。

#### [参考文献]

- [1] WHO Expert Committee. 1999 World Health Organization—International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension [J]. *J Hypertension*, 1999, **17**: 151-183.
- [2] 沈绍功,王承德,闫希军. 中医心病诊断疗效标准与用药规范. 北京:北京出版社,2001,34.
- [3] 心血管流行病学及人群防治汇报讨论会. 常见心血管病流行病学研究及人群防治工作 1979—1985 年规划[J]. *中华心血管病杂志*, 1979, **7** (2): 81-84.
- [4] 宋代军,顾德宫,茅守玉,曹素珍,陈贤妙. 黄芪对自发性高血压大鼠的作用[J]. *中草药*, 1989, **20** (8): 25.
- [5] 王浴生,邓文龙,薛春生. 中药药理与应用. 北京:人民卫生出版社,1983,383.
- [6] 王玉,刘烈炬,方达超. 小檗碱对离体兔窦房结电生理作用[J]. *中国药理学报*, 1990, **11** (5): 422.
- [7] 陈彬,张世玮,陆茵,薛普风,黄小平. 枯萎薤白药对大鼠心功能及血液流变学的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 1996, **12** (2): 26.
- [8] 高晓山,陈馥馨. 常用中药现代研究丛书——大黄. 北京:中国医药科技出版社,1988,162.
- [9] 魏茂提,王世鑫,李玉明,郭宏. 单纯收缩期高血压和双向高血压患者血清 NOS 活力及 MDA 水平的变化[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2001, **9** (4): 149-150.
- [10] Wahlested C, Grundemar L, Hakanson R. Neuropeptide Y receptors subtypes Y1 and Y2 [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1990, **611**: 7-26.
- [11] McDermott BJ, Millar BC, Piper HM. Cardiovascular effects of neuropeptide Y: receptor interaction and cellular mechanism [J]. *Cardiovasc Res*, 1993, **27**: 893-905.

(此文编辑 文玉珊)