

至灵菌丝胶囊对阴阳两虚型高血压的 疗效观察及部分机制探析

朱 伟¹ 倪 伟²

(1 上海市金山区中西医结合医院中医科,上海,201501; 2 上海市龙华医院中医科,上海,200030)

摘要 目的:观察至灵菌丝胶囊对阴阳两虚型高血压的疗效,并对其作用机制进行探析。方法:选取2017年5月至2018年5月上海市金山区中西医结合医院收治的阴阳两虚型高血压患者90例作为研究对象,随机分为对照组与观察组,每组45例。2组患者均接受高血压饮食指导,并予口服降压药进行血压调控,观察组在上述治疗基础上加用至灵菌丝胶囊,以28d为1个疗程,2组患者均治疗1个疗程,疗程结束后比较2组患者中医证候积分变化、24h动态血压、微量白蛋白尿(MAU)以及Lp-PLA2变化。结果:1)治疗后2组患者中医证候积分均较前有所下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组疗效更优。2)治疗后2组患者收缩压(SBP)和舒张压(DBP)均见明显下降($P < 0.05$),其中观察组SBP降压效果显著优于对照组($P < 0.05$)。3)治疗后观察组MAU水平为(28.38 ± 9.76)mg/L,与对照组(47.26 ± 16.26)mg/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者治疗后MAU均明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。4)2组患者治疗后Lp-PLA2浓度均有明显下调,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其中观察组下调的趋势更为明显。结论:至灵菌丝胶囊可明显改善阴阳两虚型高血压的病情,其作用机制可能与下调Lp-PLA2浓度有关。

关键词 高血压;阴阳两虚型;至灵菌丝胶囊;MAU;Lp-PLA2

Curative Effect Observation of Cordyceps Capsules on Yin and Yang Deficiency Hypertension and Part of the Mechanism Analysis

Zhu Wei¹, Ni Wei²

(1 Department of Chinese Medicine, Shanghai Jinshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201501, China; 2 Department of Chinese Medicine, Shanghai Longhua Hospital, Shanghai 200030, China)

Abstract **Objective:** To observe the curative effects of Cordyceps Capsules on both yin and yang deficiency type hypertension, and to analyze the mechanism of action. **Methods:** A total of 90 cases of patients with both yin and yang deficiency type hypertension in Shanghai Jinshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine were included into the study, and randomly divided into a control group and an observation group, with 45 cases in each group. Both of the 2 groups accepted hypertension dietary guidance and oral antihypertensive agents in blood pressure regulation. The observation group combined with Cordyceps Capsules based on the above treatment. Both groups had 28 days for a course of treatment. Both of the two groups had 2 courses of treatment. After treatment, the TCM syndrome integrals changes, and the changes of 24 h ambulatory blood pressure, microalbuminuria (MAU) and Lp-PLA2 of the 2 groups were compared. **Results:** 1) TCM syndrome integrals declined in the 2 groups of patients after treatment than before, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The curative effect of the observation group was better. 2) Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were obviously decreased in the 2 groups after treatment ($P < 0.05$), and the antihypertensive effect on SBP in the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). 3) After treatment, MAU levels of the observation group were (28.38 ± 9.76) mg/L, and that of the control group were (47.26 ± 16.26) mg/L, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). MAU of the 2 groups after treatment were significantly lower than before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). 4) The Lp-PLA2 concentrations were significantly decreased in the 2 groups after treatment, and the differences were statistically significant compared with before treatment ($P < 0.05$). The downward trend of the observation group was more obvious. **Conclusion:** Cordyceps Capsules can significantly improve the state of both yin and yang deficiency type hypertension, and the mechanism may associated with the down-regulation of Lp-PLA2 concentration.

Key Words Hypertension; Type of both yin and yang deficiency; Cordyceps Capsules; MAU; Lp-PLA2

中图分类号:R255.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.06.039

高血压常见于中老年人群,心、脑、肾等机体质量要脏器均是该病损害的靶器官,故如何稳定血压将是目前临床工作者重点关注的话题^[1]。西医通过利尿、拮抗钙离子、拮抗血管紧张素Ⅱ受体等方法综合治疗,虽可在一定程度上达到稳定血压的作用,但部分药物经济花费较大,且存在一定的不良反应,严重影响部分患者的依从性,因此探寻新的、有效的、安全的用药方案具有重要的临床意义。近半世纪来中草药的临床效应有目共睹,其持有的毒性低、作用持久、效果明显等被诸多医学人员纳入研究。通过查阅大量临床文献^[2,3]及病例收集,我们发现阴阳两虚证型是高血压常见的中医证型,因此我们认为治疗高血压可着重于滋阴补阳,与肺肾两脏关系密切。至灵菌丝胶囊为本院制剂,由至灵菌丝、黄芪等药组成,是补益肺肾的重要制剂,本团队采用至灵菌丝胶囊对此证型高血压患者进行治疗,获得较为理想的疗效,并尝试探讨其作用机制,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年5月至2018年5月上海市金山区中西医结合医院收治的阴阳两虚型高血压患者90例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组与观察组,每组45例。对照组中男25例,女20例;年龄50~74岁,平均年龄(62.18±1.75)岁;病程0.5~11年,平均病程(3.98±0.35)年;收缩压(SBP)151~208 mmHg,平均SBP(162.11±12.01) mmHg,舒张压(DBP)70~144 mmHg,平均DBP(99.27±10.29) mmHg。观察组中男26例,女19例;年龄52~74岁,平均年龄(63.45±1.48)岁;病程1~12年,平均病程(4.13±0.28)年;SBP 146~210 mmHg,平均SBP(167.28±11.29) mmHg, DBP 63~124 mmHg,平均DBP(98.28±10.17) mmHg。2组患者在年龄、性别、血压等一般情况方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:参照2010年高血压指南:收缩压 ≥ 140 mmHg,或者舒张压 ≥ 90 mmHg,存在其中一项者即可确诊高血压。中医诊断标准:参考2002年中华人民共和国卫生部以《中药新药临床研究指导原则(试行)》有关高血压的阴阳两虚证型的诊断标准。

1.3 纳入标准 1)原发性高血压者;2)符合1.2者;3)签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)继发性高血压患者;2)合并其他严重的原发疾病的患者;3)高血压危险分层属极高危的患者;4)无法配合提供临床研究表所需资料的患者;

5)中医辨证属对症并见属复杂性症候分型的患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗过程中配合差者;2)患者自行退出本研究;3)出现严重并发症或并发症者;4)虽然完成试验,但服药量不在应服量的80%~120%范围内;5)泄盲或紧急揭盲的病例。

1.6 治疗方法 对照组:对于Ⅰ级高血压者不予降压药治疗,Ⅱ级高血压者接受厄贝沙坦片(Sanofi Winthrop Industrie,法国,国药准字J20130049)3 mg/次,1次/d治疗期间患者如若出现血压升高明显,出现头晕等不适症时可适当予卡托普利(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字号HB1022986),25 mg舌下含服。观察组:在对照组治疗方案基础上加用至灵菌丝胶囊(上海市金山区中西医结合医院,苏药准字Z04001770),服用方法:口服,2粒/次,2次/d,早饭后及晚饭后服用,连续服用28 d。28 d为1个疗程,2组患者均接受1个疗程的治疗。

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候积分 参考《中药新药临床研究指导原则》关于高血压疗效评定方法,采用积分的方式对高血压各类症状进行评价,每个症状分4级(无、轻、中、重),每级分别对应0、1、2、3分。

1.7.2 24 h动态血压监测 利用匈牙利 Meditech CARDIOTENS 心电血压二合一动态血压监测仪进行血压监测,每30 min仪器自动充气1次进行血压监测,仪器电子芯片自动存储SBP及DBP值。

1.7.3 尿微量白蛋白(MAU) 取得患者同意后,用洁净、干燥的容器收集患者1份新鲜尿样本,在测试前将其混匀,将试纸条所有的测试区浸入尿液样本中并将其立即取出,将试纸条和比色图谱进行比较,记录“微量白蛋白”等结果。

1.7.4 Lp-PLA2浓度检测 分别检测2组患者治疗前后Lp-PLA2的含量。嘱患者空腹后抽取清晨空腹肘静脉血10 mL,待其在室温凝固35 min之后,以3 500 r/min速度高速离心20 min,取上清液保存在-80℃冰箱中,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)(由北京医药科技研究所和南京生物技术中心提供的试剂盒)测定血浆中Lp-PLA2的含量,具体操作由专业研究人员严格按照按试剂盒说明书进行。

1.8 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,计量资料均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较中当方差齐时采用方差分析或采用 t 检验,方差不齐用秩和检验;组内比较采用配对 t 检验,计数资料都采用非参数卡方等检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 2 组患者中医主要症候积分变化 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	头晕	潮热	畏冷	手足不温
观察组 ($n = 45$)				
治疗前	2.12 $\pm$ 0.41	2.25 $\pm$ 0.61	2.14 $\pm$ 0.35	2.22 $\pm$ 0.48
治疗后	1.03 $\pm$ 0.27 * Δ	1.02 $\pm$ 0.15 * Δ	1.05 $\pm$ 0.27 * Δ	1.12 $\pm$ 0.03 * Δ
对照组 ($n = 45$)				
治疗前	2.14 $\pm$ 0.39	2.28 $\pm$ 0.54	2.21 $\pm$ 0.14	2.25 $\pm$ 0.37
治疗后	1.15 $\pm$ 0.24 *	1.68 $\pm$ 0.23 *	1.38 $\pm$ 0.31 *	1.67 $\pm$ 0.22 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$, 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2 结果

2.1 2 组患者中医证候积分变化情况 经过一阶段治疗后患者头晕、潮热、畏冷、手足不温等症状较前改善,2 组患者总症候积分及上述症状积分均较治疗前下降,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组降低的幅度较对照组明显 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者 24 h 动态血压变化情况 治疗后 2 组患者 SBP 和 DBP 均见明显下降 ($P < 0.05$),其中观察组 SBP 降压效果显著优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者 24 h 动态血压的比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	SBP	DBP
观察组 ($n = 45$)		
治疗前	167.28 $\pm$ 11.29	98.28 $\pm$ 10.17
治疗后	121.15 $\pm$ 9.23 * Δ	75.25 $\pm$ 8.26 * Δ
对照组 ($n = 45$)		
治疗前	162.11 $\pm$ 12.01	99.27 $\pm$ 10.29
治疗后	132.89 $\pm$ 11.72 *	80.97 $\pm$ 11.26 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2 组患者 MAU 水平变化 治疗后观察组 MAU 水平为 (28.38 $\pm$ 9.76) mg/L, 与对照组 (47.26 $\pm$ 16.26) mg/L, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组患者治疗后 MAU 均明显低于治疗前,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者 MAU 的比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	MAU
观察组 ($n = 45$)	
治疗前	74.47 $\pm$ 11.26
治疗后	28.38 $\pm$ 9.76 * Δ
对照组 ($n = 45$)	
治疗前	75.12 $\pm$ 10.57
治疗后	47.26 $\pm$ 16.26 *

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 2 组患者 Lp-PLA2 浓度变化情况 2 组患者治疗后 Lp-PLA2 浓度均有明显下调,与治疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其中观察组下调的趋势更为明显。见表 4。

表 4 2 组患者 Lp-PLA2 表达水平的情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Lp-PLA2/内参 IOD 比值
观察组 ($n = 45$)	
治疗前	434.723 $\pm$ 20.073
治疗后	102.282 $\pm$ 10.127
对照组 ($n = 45$)	
治疗前	428.571 $\pm$ 20.184
治疗后	227.830 $\pm$ 18.167

3 讨论

高血压病以全身细小动脉痉挛导致血压上升,长期处于高水平的血压对心、脑、肾等机体质量大脏器均有一定的损伤效应,严重影响患者的生命质量,故控制血压是目前值得重视的课题。在本研究对照组中我们采用口服降压药治疗,结果显示患者中医证候积分较前有明显改善,且患者血压亦有较明显的下调,这再次证实降压药效果。然而在研究中我们发现仍有部分患者通过口服降压药后血压控制仍不理想,故我们认为探寻更为有效、安全的治疗高血压的临床方案刻不容缓。

近十余年来中草药以其疗效好、毒性低逐渐受到研究人员重视,临床亦不乏中医药治疗高血压有事半功倍报道。高血压属于中医学“眩晕”“头痛”等范畴,阴阳气血失调是该病的主要病机,故有医贤^[4-5]认为“疏通气血、谨察阴阳”是治疗该病的要点。通过查阅大量临床文献^[2-3]及病例收集,我们发现阴阳两虚证型是高血压常见的中医证型,因此治疗阴阳两虚证型的突破将是探寻高血压治疗方案的重点。情志内伤或饮食失调,导致机体虚损,最终出现阴阳两虚,因此调阴补阳是治疗关键^[6-7]。在研究中我们发现加用至灵菌丝胶囊的观察组不论是在降低中医证候积分方面,还是调控血压方面均明显优于对照组,故我们认为至灵菌丝胶囊有效治疗了阴阳两虚型高血压。至灵菌丝胶囊为江本院制剂,含有至灵菌丝及黄芪,具有益肺补肾、益气填精的功效。其中至灵菌丝乃冬虫夏草菌丝,冬虫夏草性平味甘,入肺肾两经,是益肝肾、补精髓之良品,通过补

肾固精,致使肾脏封藏功能得以恢复,精微物质得以封固而不外泄,与此同时,冬虫夏草可补肺气,发挥肺肾两脏双补,金水相生^[8-13]。高血压患者常因肾失固藏精微物质外泄,而常出现微量白蛋白尿^[14],正如本研究纳入的 90 例患者,其尿中微量白蛋白水平高于正常水平,在经过一定措施干预后 MAU 有明显下调,其中加用至灵菌丝胶囊的患者 MAU 下降的趋势更为明显,故我们认为至灵菌丝胶囊可加强对精微物质的固摄。有药理研究证实,冬虫夏草含有包括氨基酸等重要物质,可通过降低肾小球的硬化程度,抑制肾小球细胞外基质的降解而发挥肾保护功能。

在对至灵菌丝胶囊作用机制的进一步深入研究中我们检测 2 组患者治疗前后 Lp-PLA2 浓度的变化,外周血 Lp-PLA2 是血管动脉粥样硬化斑块中炎症反应细胞产生的酶,大量文献资料^[15-18]证实 Lp-PLA2 与血管内炎症反应呈正相关关系,监测 Lp-PLA2 浓度的变化可在一定程度了解血管内皮炎症反应状况,而血管内皮功能及结构的异常可导致动脉异常收缩,从而出现血压升高,因此降低 Lp-PLA2 是调控血压的关键。本研究结果显示 2 组患者 Lp-PLA2 治疗后均有一定程度的下降,观察组 Lp-PLA2 浓度下调得更为明显,因此我们认为,至灵菌丝胶囊治疗阴阳两虚型高血压的作用机制可能与降低 Lp-PLA2 有关。

参考文献

- [1]李惠. 前列地尔治疗老年高血压肾病患者 65 例[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(12): 1665-1666.
- [2]徐强, 张秋月, 王保和. 高血压中医证候特点的现代文献研究[J]. 世界中医药, 2013, 8(2): 125-126.
- [3]刘安平, 李军. 张学文教授辨证论治高血压病经验[J]. 陕西中医, 2015, 36(9): 1226-1227.
- [4]江芳超, 张积友, 解春霞, 等. 补肾降浊方治疗阴阳两虚型老年高血压病[J]. 吉林中医药, 2017, 37(9): 911-915.
- [5]梁海松. 地黄饮子加减治疗阴阳两虚型高血压病的疗效观察

[J]. 中西医结合心血管病(连续型电子期刊), 2017, 5(23): 156, 158.

- [6]刘巍, 熊兴江, 王阶. 高血压肾损害及中医药防止进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 14-15.
- [7]杜峰, 李运伦. 高血压病阴阳两虚证证治规律的探讨[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(9): 48-50.
- [8]高拴生, 陈耀章. 冬虫夏草保肝护肾调节免疫功能研究[J]. 中医研究, 2015, 28(7): 77-80.
- [9]Sciarretta S, Valenti V, Tocci G, et al. Association of renal damage with cardiovascular diseases is independent of individual cardiovascular risk profile in hypertension; data from the Italy-Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study[J]. J Hypertens, 2010, 28(2): 251-258.
- [10]姚凤良, 陈洪宇. 冬虫夏草及其制剂治疗慢性肾病的研究及进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(2): 230-232.
- [11]张洁, 谈力欣, 王战建, 等. 发酵冬虫夏草菌粉治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(8): 881-883.
- [12]马素好, 颜国华, 赵建华. 虫草多糖对反复脑缺血再灌注小鼠脑能量代谢的影响[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2015, 27(6): 689-691.
- [13]成远强, 赵龙, 闫园园, 等. 冬虫夏草联合脂肪源性干细胞移植对大鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 中医研究, 2015, 28(3): 59-61.
- [14]黄素兰, 郭宁, 张志翔, 等. 初诊高血压患者颈动脉硬化相关危险因素分析[J]. 中华临床医师杂志(连续型电子期刊), 2018, 12(1): 39-43.
- [15]黄国定, 卢宏全, 潘敏丽, 等. 血浆 Lp-PLA2 活性与难治性高血压的相关性[J]. 广东医学, 2016, 37(17): 2611-2613.
- [16]邢继成, 马立彬, 何玉杰, 等. 血清 Lp-PLA2 水平在肝动脉硬化合并高血压患者中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(23): 3539-3541, 3545.
- [17]张凌毅, 李萍华, 陈红. 阿托伐他汀联合苯磺酸氨氯地平对老年高血压并颈动脉斑块患者血清氧化低密度脂蛋白及脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(10): 32-36.
- [18]陈孝红, 周涛, 马润, 等. Lp-PLA2 与 H 型高血压缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(13): 1615-1618, 1621.

(2018-12-29 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1535 页)

- [16]周雄, 胥志跃. T 淋巴细胞免疫功能的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(5): 136-138.
- [17]应旦红, 郑丽丽, 许航燕. T 细胞免疫及细胞因子与重症腺病毒肺炎的相关研究进展[J]. 浙江医学, 2017, 39(23): 2183-2185, 2189.

- [18]周付祥, 徐杨丹, 李娟. 支气管肺炎患儿机体免疫功能临床特点分析[J]. 吉林医学, 2018, 39(10): 1942-1944.
- [19]朱晓华, 陈强, 柯江维, 等. 支气管肺炎患儿免疫功能变化的临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(3): 175-178.

(2018-11-27 收稿 责任编辑:王明)