

天麻钩藤饮对老年高血压患者神经内分泌系统及血管内皮功能的影响[※]

● 曾志聪^{1,2} 林丰夏^{1▲} 吴子君¹ 宋银枝¹ 吴伟³

摘要 目的:基于神经内分泌系统及血管内皮功能探讨天麻钩藤饮治疗老年高血压的可能作用机制。方法:将60例老年高血压患者随机分为对照组与治疗组各30例,对照组予以氨氯地平、缬沙坦治疗,治疗组在对照组基础上配合天麻钩藤汤加减,治疗时间8周。观察两组患者治疗前后血压、临床症状评分、血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素II(AngII)、醛固酮(ALD)、血清NO、内皮素-1(ET-1)的变化情况。结果:治疗后两组收缩压和舒张压均有明显降低($P < 0.01$),组间比较无显著差异;治疗后两组PRA、AngII、ALD、ET-1水平均较治疗前显著下降($P < 0.01$),与对照组相比,治疗组下降更为显著($P < 0.01$);治疗后两组NO水平均较治疗前显著上升, ($P < 0.01$),与对照组相比,治疗组上升更为显著($P < 0.01$);治疗后两组证候积分均明显下降,观察组比对照组更明显($P < 0.01$);不良反应发生率两组比较无统计学意义。结论:天麻钩藤饮加减具有降压效果,可显著改善老年高血压患者的临床症状,其作用机制可能与调节神经内分泌系统及血管内皮功能有关。

关键词 老年高血压 天麻钩藤饮 肾素 醛固酮 血清NO 内皮素-1

随着我国社会老龄化的到来,老年高血压病人日益增多,高血压明显加重了心脑血管、肾、大动脉等靶器官的损害,成为老年患者死亡的主要危险因素^[1]。由于老年人高血压以收缩压升高为主、脉压差大、波动性大、晨峰高血压现象显著、容易出现体位性低血压等特点,因此如何有效、平稳地控制血压是治疗的重点及难点。大量的临床研究^[2]提示中医药能够平稳、有效地控制老年高血压,尤其能够明显改善老年人的临床症状。临床观察中,笔者发现老年高血压证

※基金项目 广东省中管局课题(No. 20171231);广东省深圳市科技创新委员会课题(No. JCYJ20160426100250466; No. JCYJ20170306152620264);广东省深圳市宝安区科技局课题(No. 2013105)

▲通讯作者 林丰夏,男,主治医师。主要从事心血管病方面疾病的中医临床研究。E-mail: szlinfx@163.com

•作者单位 1.广东省深圳市宝安中医院(集团)(518133);2.广州中医药大学同等学力申请博士学位人员(510006);3.广州中医药大学附属第一医院(510006)

候多以肝肾亏虚,肝阳上亢为主,天麻钩藤饮对临床症状改善颇有疗效。笔者对我院专科门诊及住院的老年高血压患者进行前瞻性研究,旨在阐明天麻钩藤饮对老年高血压的临床疗效及可能起效的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年3月-2016年3月在广东省深圳市宝安区中医院心血管门诊就诊及住院的老年高血压患者60例。将患者按随机数字表的方法分为治疗组与对照组,两组各30例。对照组中男9例,女21例,治疗组中男8例,女22例;对照组年龄为(71.97 ± 7.82)岁,治疗组年龄为(72.23 ± 7.43)岁;对照组收缩压(SBP)为(188.07 ± 16.51)mmHg,治疗组收缩压(SBP)为(189.17 ± 17.46)mmHg;对照组舒张压(DBP)为(93.37 ± 12.52)mmHg,治疗组舒张压(DBP)为(94.00 ± 15.11)mmHg。两组患者在年龄、性别、SBP、DBP等方面比较,差异无统计学意义

($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 参照《老年高血压的诊断与治疗中国专家共识》制定的老年高血压病诊断标准^[1]。

1.3 纳入标准 ①符合诊断标准;②年龄 60 ~ 80 岁;③近 3 个月内未服用相关降压药物;④对本研究知情同意者。

1.4 排除标准 ①半年内出现过心脑血管意外等严重并发症或进行手术者;②继发性高血压;③合并糖尿病、严重肝功能不全及肾脏疾病者;④合并有认知功能障碍者;⑤有精神性疾病或不能配合者。

1.5 治疗方法 对照组:根据指南^[1]给予 CCB + ARB 药物治疗:先予以苯磺酸氨氯地平片 5mg(辉瑞公司,国药准字 H10950224) QD,若血压控制不理想则加缬沙坦胶囊 80mg(诺华公司,国药准字 H20040217) QD 降压治疗。

治疗组:在对照组基础上,配合天麻钩藤饮加减治疗。天麻钩藤饮方药组成:天麻 20g,钩藤 10g,石决明 15g,生栀子 10g,杜仲 10g,黄芩 10g,川牛膝 20g,益母草 10g,桑寄生 15g,夜交藤 10g,茯神 15g。根据临床症状随症加减:肝阳上亢较重者加用生牡蛎 30g,夏枯草 15g;阴虚表现较重者加用熟地黄、山药各 15g;血瘀表现突出者去黄芩,加丹参 15g,当归 10g;脾

虚痰盛者去栀子加白术、半夏各 15g,改茯神为茯苓 15g。每日 1 剂,煎取 400mL,早晚分服。两组病人均要求低盐低脂饮食,持续给药 8 周为一观察周期。

1.6 观察指标 观察治疗前后的 SBP、DBP、临床证候积分、血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素 II(AngII)、醛固酮(ALD)、血清 NO、内皮素-1(ET-1)的变化。采用放射免疫法测定 PRA、AngII、ALD、ET-1;采用硝酸还原酶法测定 NO;参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]及《中医病症诊断疗效标准》^[4]进行中医证候积分;记录不良反应,同时记录治疗前后血、尿常规、肝肾功能、血脂、肌酶、心电图等结果。

1.7 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 Pearson χ^2 检验分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血压比较情况 治疗组与对照组治疗后 SBP 和 DBP 均较治疗前明显下降($P < 0.01$)。在 SBP 和 DBP 方面,两组治疗后比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血压比较情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
治疗组	30	治疗前	189.17 ± 17.46	94.00 ± 15.11
		治疗后	133.60 ± 8.25*	79.07 ± 8.89*
对照组	30	治疗前	188.07 ± 16.51	93.37 ± 12.52
		治疗后	133.93 ± 8.14*	77.60 ± 8.89*

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$ 。

2.2 两组患者神经内分泌指标比较 治疗前两组 PRA、AngII、ALD 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组 PRA、AngII、ALD 水平均较治疗前显著下降($P < 0.01$),与对照组相比,治疗组下降更为显著($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者血管内皮因子比较 治疗前两组 ET-1、NO 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组 ET-1 水平均较治疗前显著下降($P < 0.$

01),与对照组相比,治疗组下降更为显著($P < 0.01$);治疗后两组 NO 水平均较治疗前显著上升, ($P < 0.01$),与对照组相比,治疗组上升更为显著($P < 0.01$)。见表 2。

2.4 两组患者中医证候积分比较 治疗前两组中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组中医证候积分均有明显下降($P < 0.01$),相对对照组,治疗组证候积分改善更明显($P < 0.01$)。见表 2。

表2 两组各观察指标治疗前后比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	证候积分 (分)	PRA (ng/ml/hr)	AngII (ng/ml)	ALD (pg/ml)	NO (umL/L)	ET-1 (pg/ml)	
治疗组	30	治疗前	21.90 ± 3.08	5.11 ± 2.14	240.51 ± 10.59	318.45 ± 81.54	60.72 ± 8.03	149.09 ± 33.91
		治疗后	3.83 ± 2.38* [△]	2.79 ± 1.78* [△]	110.96 ± 4.65* [△]	201.18 ± 66.82* [△]	79.99 ± 7.40* [△]	45.02 ± 13.66* [△]
对照组	30	治疗前	21.27 ± 2.94	5.31 ± 1.87	236.28 ± 7.27	374.54 ± 124.12	60.75 ± 7.24	153.03 ± 29.75
		治疗后	13.77 ± 2.57*	3.54 ± 1.41*	194.32 ± 9.27*	328.41 ± 108.14*	72.60 ± 7.15*	87.39 ± 14.40*

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较,[△] $P < 0.01$ 。

2.5 两组不良反应 治疗前后两组患者血常规、尿常规、肝功能、心电图检查均无明显变化;对照组共发生3例不良反应,发生率为10%(3/30),其中面红1例,头痛1例,下肢水肿1例;观察组共发生不良反应2例,发生率为6.7%(2/30),其中面红1例,头痛1例,观察组与对照组不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。

3 讨论

老年高血压证候多以肝肾亏虚,肝阳上亢为主,这是专家学者的广泛共识。侯丕华等对1311例老年高血压病患者进行辨证分析,发现阴虚阳亢是老年高血压患者的最常见证型,约占19.53%^[5],临床上以头晕目眩、血压升高、舌红脉弦细为主症。早在《素问·上古天真论》中就提到衰老的表现与机制:“女子……六七三阳脉衰于上,面皆焦,发始白;七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭……。丈夫……五八肾气衰,发堕齿槁;六八阳气衰竭于上,面焦,发鬓斑白;七八肝气衰,筋不能动;八八天癸竭,精少,肾藏衰……”肾主封藏,但“年四十而阴气自半,起居衰矣”,即随着人体年龄的增长,肾藏精的作用与日俱衰而致肾精虚衰。中医理论素有“肝肾同源”“精血同源”之说,年龄增长,肾不藏精,肾精缺损而肝血生化不足,精血均亏难以抑制肝阳,水亏不能涵木,故见舌红、脉弦细;肝阳亢盛,上冒清窍则见头晕目眩;气血违和而致血压升高。针对肝肾亏虚,肝阳上亢的病因病机,天麻钩藤饮在治疗老年高血压中获得良好的效果。天麻钩藤饮出自近代名医胡光慈老先生的《杂病证治新义》,方中天麻、钩藤、生决明平肝祛风降逆为主,辅以清降之山栀、黄芩,活血之牛膝,滋补肝肾之桑寄生、杜仲等,滋肾平肝之逆;并辅以夜交藤、朱茯神以镇静安神,缓其失眠。

相对于普通高血压人群,老年高血压的生理病理上有以下特点^[6]:①动脉硬化明显,血管弹性下降,在收缩期时小动脉收缩以帮助阻抗血流,舒张期动脉

回缩力减小,而出现收缩压高、脉压差大表现;②由于老年肾功能下降、肾脏灌注不足等原因引起肾素血管紧张素醛固酮系统(Renin Angiotensin Aldosterone System, RAAS)过度激活,导致肾素、血管紧张素、醛固酮等激素分泌异常;③老人睡眠质量差、容易焦虑,交感神经活动易亢进,引起大脑皮层兴奋,儿茶酚胺类、肾素等激素分泌增加;④老年肾功能不全导致水钠潴留。本课题组已发现天麻钩藤饮加减能改善老年高血压患者临床症状,对其早中期肾损有明显的改善作用^[7]。改善肾功能、增强肾灌注可能是该方起效机制。

RAAS存在一种蛋白水解级联反应,RPA、AngII和ALD等激素均具有升压作用。本研究结果显示,治疗组的RPA、AngII和ALD与对照组相比下降明显,表明天麻钩藤饮可能是通过调节神经内分泌,作用于RAAS系统,下调RPA、AngII和ALD分泌,达到降压的效果。其中尤其是AngII,它生物活性强,能强烈的收缩血管,它的血管加压作用可为肾上腺素的10~40倍,并可刺激肾上腺皮质球状带,诱导ALD分泌,引起水钠潴留,激活交感神经,增加交感神经递质等,促使血压上升^[8]。

正常的血管内皮可以起到屏障作用,当其损伤可导致内皮功能紊乱,而导致血压升高。内皮细胞在生理情况下可以产生、激活和释放各种血管活性物质,例如NO、ET-1等。血清NO是最重要的扩张血管物质,ET-1是长效且强效的收缩血管因子^[9]。本研究显示天麻钩藤饮可上调NO表达,并抑制ET-1的分泌($P < 0.01$)。有研究表明阴虚阳亢的病理基础可能是ET-1的高分泌性,而促进NO分泌可能是天麻钩藤饮的降压机制^[10],与本研究结论基本一致。因此天麻钩藤饮可能具有调节血管内皮功能的作用。

老年高血压患者常伴有头晕、头胀、视物模糊、面色潮红、心烦、腰膝酸软等阴虚阳亢的临床表现,而常规的降压药治疗对上述症状缓解效果不突出,而治疗组的症状积分下降明显优于对照组,表明天麻钩藤饮

有显著改善上述临床症状的作用。在不良反应观察上,治疗组与对照组无显著差异,表明天麻钩藤饮具有良好的安全性。

本研究表明老年高血压患者使用天麻钩藤饮加减能具有显著降压效果,可改善临床症状,其机制可能与调节神经内分泌系统及血管内皮功能有关,为其作为老年高血压的治疗方案提供了临床依据。老年高血压患者面临更高的心脑血管事件风险,包括脑梗死、心肌梗死、高血压性心脏病、心力衰竭等,天麻钩藤饮能否进一步减少老年高血压患者的心脑血管事件?这值得我们进一步探索。我们期望对天麻钩藤饮开展大样本、多中心、高质量的临床随机对照试验,延长观察时限,以明确天麻钩藤饮的远期治疗效果,以全面地证明中医药在高血压治疗的临床疗效。

参考文献

[1]中华医学会心血管病学分会.老年高血压的诊断与治疗中国专家

(上接第55页)

其抑制能力,使大脑兴奋抑制,从而缓解或消除大脑的高度紧张状态,提高睡眠质量^[12]。此外,本研究所选择的时间为15:00~16:00,此时为申时,天地阳气正在收敛、潜降,借天地之势刺激经络能更好地引阳入阴;20:00~21:00大约为睡前2小时,刺激经络可助阳渐渐入阴,不让卫气滞行于阳分,阳入于阴则寐,可使患者按期入眠。

本研究结果显示:实验组、对照组治疗后各维度及总体得分均低于治疗前,其中实验组的睡眠质量、入眠时间、睡眠效率、日间功能和PSQI总体得分,以及对照组的睡眠效率、日间功能和PSQI总体得分,在治疗前后差异有统计学意义,说明通过睡眠卫生教育、帮助患者建立正确的睡眠习惯、循经梳头等有利于改善患者的睡眠质量。两组患者的治疗前后差值在日间功能、睡眠质量、睡眠时间、入眠时间及PSQI总体得分方面比较差异有统计学意义,说明增加规律的循经梳头后,老年人的睡眠质量改善效果更加明显。而两组共89名患者经过8周调整后仅3人显效,45人有效,也反映出失眠症状的改善将是一个长期而复杂的过程,需要患者、医院、家庭的通力合作。

循经梳头作为经络刺激的一种,患者能自我完成,是一种值得推广的改善失眠症状、提高睡眠质量的手段。今后我们将通过扩大样本量、延长观察时间、寻找更为客观的评价指标进一步观察循经梳头对

共识(2011版)[J].中华内科杂志,2012,51(1):76-82.

[2]张觉人,甘盼盼,余丽萍.老年高血压中医治疗概况[J].新中医,2013,45(11):112-114.

[3]郑筱萸.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.

[4]国家中医药管理局.中医病症诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994.

[5]侯丕华,陈改玲,谷万里,等.老年高血压病中医证型分布规律及相关因素分析[J].中国中西医结合杂志,2014,34(5):536-540.

[6]杜佳丽,刘梅林.老年高血压的病理生理特点[J].中华老年多器官中医药杂志,2011,10(3):196-199.

[7]宋银枝,林丰夏,张元贵,等.天麻钩藤饮治疗老年高血压早中期肾损伤的临床观察[J].中医药信息,2016,33(5):64-67.

[8]Gonzalez M,Lobos L,Castillo F,et al.High-salt diet inhibits expression of angiotensin type 2 receptor in resistance arteries.[J].Hypertension,2005,45(5):853-859.

[9]霍青.钩藤总生物碱干预高血压血管重塑及保护血管内皮细胞功能的研究[D].南京中医药大学,2010.

[10]杜伦飞,刘勇.天麻钩藤饮治疗肝阳上亢型高血压病的现代研究进展[J].中医临床研究,2014(9):42-44.

不同患者以及不同类型睡眠障碍的效果。

参考文献

[1]刘芸,董永海,李晓云,等.中国60岁以上老年人睡眠障碍患病率的Meta分析[J].现代预防医学,2014,41(8):1442-1445.

[2]Woodward M.Sleep in older people[J].Rev Clin Gerontol,2012(22):130-149.

[3]中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组.失眠的诊断标准:中国成人失眠诊断与治疗指南[J].中华神经科杂志,2012,45(7):534-540.

[4]Buysse DJ,Reynolds CF,Monk TH,et al.The Pittsburgh SleepQuality Index:a new instrument for psychiatric practice and research[J].Psychiatry Res,1989,28(2):193-213.

[5]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(第一辑)[S].1993:187.

[6]周仲瑛.中医内科学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007:146-152.

[7]董微,杨文明.阿尔茨海默病合并睡眠障碍研究进展[J].中医药临床杂志,2014,20(2):188-191.

[8]梁繁荣,王华.针灸治疗学[M].4版.北京:中国中医药出版社,2016:17.

[9]洪钰芳,秦嫣,杜程昊.五禽戏锻炼结合秦氏"头八针"治疗失眠症的临床研究[J].世界临床医学,2016,1(10):5-6.

[10]徐欢.穴位按摩对老年高血压患者睡眠质量的影响[J].湖北中医杂志,2016,38(6):56-57.

[11]张伟,陈明.失眠从膀胱经论治[J].江西中医学院学报,2011,23(4):4-6.

[12]曾慧,王平,康佳迅.穴位按摩训练改善老年人睡眠质量及认知功能的效果[J].中华护理杂志,2012,47(9):773-776.