

虎杖叶胶囊联合硝苯地平治疗肝阳上亢型原发性高血压的临床研究

丁明明¹, 高建步^{2*}

1. 南阳市中心医院 药学部, 河南 南阳 473000

2. 南阳市中心医院 心血管内科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 探讨虎杖叶胶囊联合硝苯地平缓释片(II)治疗肝阳上亢型原发性高血压的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 6 月 1 日—2019 年 12 月 1 日于南阳市中心医院心血管内科就诊的 160 例肝阳上亢型原发性高血压患者作为研究对象。将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 80 例。对照组口服硝苯地平缓释片(II), 1 片/次, 2 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服虎杖叶胶囊, 2 粒/次, 2 次/d。两组均治疗 3 个月。观察两组临床疗效, 比较两组中医证候积分、收缩压和舒张压降低值、动脉脉搏传导速度、血清血管内皮细胞功能指标水平。**结果** 治疗后, 与对照组(80.00%)相比, 治疗组患者总有效率(92.50%)显著升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者眩晕积分、头痛积分、急躁易怒积分均显著下降($P < 0.05$), 且治疗组中医证候积分明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 与对照组相比, 治疗组收缩压和舒张压降低值均显著升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组颈-股动脉脉搏传导速度(cfPWV)、踝-肱动脉脉搏传导速度(baPWV)均显著降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组 cfPWV 和 baPWV 明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者内皮素(ET)水平显著降低, 一氧化氮(NO)水平均显著升高($P < 0.05$), 且治疗组 ET 水平降低更为明显, NO 水平升高更加明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 虎杖叶胶囊联合硝苯地平缓释片治疗肝阳上亢型原发性高血压安全有效, 可降低血压和中医证候积分, 改善血管弹性水平, 其降压机制可能与改善血管内皮细胞功能有关。

关键词: 虎杖叶胶囊; 硝苯地平缓释片(II); 肝阳上亢型原发性高血压; 中医证候积分; 收缩压; 舒张压; 血管内皮细胞功能指标

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)04-0777-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.029

Clinical study on Huzhangye Capsules combined with nifedipine in treatment of primary hypertension with liver Yang hyperactivity

DING Ming-ming¹, GAO Jian-bu²

1. Department of Pharmacy, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

2. Department of Cardiovascular Disease, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Huzhangye Capsules combined with Nifedipine Sustained-release Tablets (II) in treatment of primary hypertension with liver Yang hyperactivity. **Methods** Patients (160 cases) with primary hypertension with liver Yang hyperactivity in the Department of Cardiovascular Disease of Nanyang Central Hospital from June 1, 2019 to December 1, 2019 were enrolled. All patients were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 80 cases. Patients in the control group were *po* administered with Nifedipine Sustained-release Tablets (II), 1 tablets/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Huzhangye Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the scores of TCM syndrome, the reduction of systolic and diastolic blood pressure, the arterial pulse conduction velocity, and the serum levels of vascular endothelial cell function indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, compared with the control group (80.00%), the total effective rate of the treatment group (92.50%) was significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the vertigo score, headache score, irritability score of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and

收稿日期: 2021-01-04

作者简介: 丁明明, 女, 主管药师, 硕士, 从事药学工作。E-mail: dingmm19880202@sina.com

*通信作者: 高建步 E-mail: 346660519@qq.com

the score of TCM syndrome in the treatment group was significantly lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, compared with the control group, the decreased values of systolic and diastolic blood pressure in the treatment group were significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of cfPWV and baPWV in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the decrease of cfPWV and baPWV in the treatment group was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the level of ET in two groups were significantly decreased, but the level of NO were significantly increased ($P < 0.05$), and the level of ET in the treatment group was significantly lower than that in the control group, while the level of NO in the treatment group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion Huzhangye Capsules combined with Nifedipine Sustained-release Tablets (II) is safe and effective in treatment of primary hypertension with liver Yang hyperactivity, which can reduce blood pressure and the score of TCM syndrome, and improve the level of vascular elasticity. Its antihypertensive mechanism may be related to improving the function of vascular endothelial cells.

Key words: Huzhangye Capsules; Nifedipine Sustained-release Tablets (II); primary hypertension with liver Yang hyperactivity; score of TCM syndrome; systolic blood pressure; diastolic blood pressure; vascular endothelial cell function index

原发性高血压发病机制不清, 患者易发生心肌梗死、脑卒中、主动脉瘤、慢性肾功能衰竭等多种并发症^[1], 因此积极降压治疗对延长患者的生存周期、提高生活质量至关重要。目前临床上降压药物主要以西药为主, 主要有钙通道阻滞剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和肾上腺素受体阻断剂等^[2], 其中钙离子通道阻滞剂通过选择性地阻断电压依赖性钙离子通道松弛血管平滑肌, 降低外周血管阻力, 最终降低收缩压和舒张压^[3]。硝苯地平属于钙离子通道阻滞剂之一, 单独采用硝苯地平治疗原发性高血压的临床疗效在 80% 左右^[4-5]。虎杖叶胶囊主要组分为虎杖叶, 可用于治疗肝阳上亢型高血压^[6]。本研究选取南阳市中心医院心血管内科就诊的 160 例肝阳上亢型原发性高血压患者作为研究对象, 采用虎杖叶胶囊联合硝苯地平缓释片治疗原发性高血压, 探讨临床疗效、安全性和相关机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月 1 日—2019 年 12 月 1 日于南阳市中心医院心血管内科就诊的 160 例肝阳上亢型原发性高血压患者作为研究对象。患者均对本研究的内容均知情同意。其中男 85 例, 女 75 例; 年龄 49~61 岁, 平均年龄 (54.28 ± 6.33) 岁; 病程 6~10 年, 平均病程 (8.54 ± 2.29) 年; 收缩压 146~172 mmHg (1 mmHg = 133 Pa), 平均 (153.84 ± 20.11) mmHg; 舒张压 98~114 mmHg, 平均 (104.82 ± 12.26) mmHg。

纳入标准: (1) 原发性高血压诊断符合中国高血压防治指南 (2018 年修订版)^[1]; 肝阳上亢型辨证诊断标准符合《中药新药临床研究指导原则》中

的标准, 主症为眩晕、头痛、急躁易怒, 次症为面红、目赤、口干口苦等^[7]。(2) 年龄 > 18 岁, 近 1 个月内未使用降压药物干预者; (3) 治疗期间未失访且临床资料完善; (4) 知情同意且签订知情同意书者。

排除标准: (1) 继发性高血压患者; (2) 妊娠、哺乳期患者; (3) 合并有严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、急慢性感染性疾病、精神病患者等。

1.2 药物

硝苯地平缓释片 (II) 由青岛黄海制药有限责任公司生产, 规格 20 mg/片, 产品批号 20190322、20190418。虎杖叶胶囊由云南海沛药业有限公司生产, 规格 0.4 g/粒, 产品批号 20180520、20190225。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 80 例。对照组男 45 例, 女 35 例; 年龄 49~60 岁, 平均年龄 (55.02 ± 7.22) 岁; 病程 6~10 年, 平均病程 (8.11 ± 2.34) 年; 收缩压 146~172 mmHg, 平均收缩压 (152.57 ± 18.44) mmHg; 舒张压 98~113 mmHg, 平均舒张压 (103.16 ± 11.48) mmHg。对照组中男 40 例, 女 40 例; 年龄 49~61 岁, 平均年龄 (53.95 ± 6.05) 岁; 病程 6~9 年, 平均病程 (8.69 ± 2.18) 年; 收缩压 147~170 mmHg, 平均收缩压 (154.25 ± 20.69) mmHg; 舒张压 99~114 mmHg, 平均舒张压 (105.23 ± 14.67) mmHg。两组患者的性别、年龄、病程等基线资料相比较无显著差异, 具有可比性。

对照组口服硝苯地平缓释片 (II), 1 片/次, 2 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服虎杖叶胶囊, 2 粒/次, 2 次/d。两组均治疗 3 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

显效：舒张压降低 10 mm Hg 以上，并达到正常范围；舒张压虽未降正常，但降低超过 20 mm Hg 或以上。有效：舒张压降低少于 10 mm Hg，但达到正常范围；舒张压较治疗前下降 10~19 mm Hg，但未达到正常范围；收缩压较治疗前下降 30 mm Hg 以上，需具备其中 1 项。无效：未达以上标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 中医症候积分 比较两组患者治疗前后主症中眩晕、头痛、急躁易怒得分情况。症状根据严重程度分为无、轻度、中度和重度。眩晕：轻度为头晕眼花，时作时止，中度为视物旋转，不能行走，重度为眩晕欲仆，不能站立；头痛：轻度为轻微头痛，时作时止，中度为头痛可忍，持续不止，重度为头痛难忍，上冲额顶；急躁易怒：轻度为心烦急躁，中度为心烦急躁，遇事易怒，重度为烦躁易怒，不能自止。无、轻度、中度和重度得分分别为 0、2、4、6 分^[7]。

1.5.2 血压降低值 使用 HEM-741C 欧姆龙电子血压计测量血压变化，比较两组患者治疗后收缩压和舒张压的降低值。

1.5.3 动脉脉搏传导速度 两组患者均在安静状态下休息 5 min，然后使用法国 Complior SP 自动脉搏测速仪检测两组患者治疗前后颈 - 股动脉脉搏传导速度 (cfPWV)、踝 - 肱动脉脉搏传导速度

(baPWV)。

1.5.4 血清血管内皮细胞功能指标 血清内皮素 (ET) 水平采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法检测，ELISA 试剂盒购买于上海酶联生物科技有限公司；一氧化氮 (NO) 水平采用硝酸还原酶法检测。

1.6 不良反应观察

详细记录两组治疗期间消化道症状、神经系统症状、过敏反应等发生情况。

1.7 统计学分析

利用统计软件 SPSS 19.0 处理数据，计数资料以百分数表示，采用 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验。

2. 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，与对照组 (80.00%) 相比，治疗组总有效率 (92.50%) 显著升高，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，结果见表 1。

2.2 两组中医症候积分比较

治疗后，两组眩晕积分、头痛积分、急躁易怒积分均显著下降 ($P < 0.05$)，且治疗组中医证候积分明显低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，结果见表 2。

2.3 两组血压降低值比较

治疗后，与对照组相比，治疗组收缩压和舒张压降低值均显著升高，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，结果见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 80 | 40 | 24 | 16 | 80.00 |
| 治疗 | 80 | 47 | 27 | 6 | 92.50* |

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组中医症候积分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 80$)

Table 2 Comparison on the scores of TCM syndrome between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 80$)

| 组别 | 眩晕积分 | | 头痛积分 | | 急躁易怒积分 | |
|----|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 4.12 ± 0.53 | 3.08 ± 0.16* | 4.85 ± 1.07 | 3.64 ± 0.77* | 3.88 ± 0.41 | 2.73 ± 0.39* |
| 治疗 | 4.23 ± 0.52 | 2.52 ± 0.12*▲ | 4.79 ± 1.35 | 3.15 ± 0.46*▲ | 3.85 ± 0.24 | 1.81 ± 0.27*▲ |

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组收缩压和舒张压降低值比较 ($\bar{x} \pm s, n = 80$)

Table 3 Comparison on the reduction of systolic and diastolic blood pressure between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 80$)

| 组别 | 收缩压降低值/mm Hg | 舒张压降低值/mm Hg |
|----|--------------|--------------|
| 对照 | 34.22±6.46 | 25.98±5.14 |
| 治疗 | 43.96±7.23* | 32.02±6.33* |

与对照组比较: * $P < 0.05$ (1 mm Hg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs control group (1 mm Hg=133 Pa)

2.4 两组 cfPWV、baPWV 水平比较

治疗后, 两组患者 cfPWV 和 baPWV 均显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组 cfPWV 和 baPWV 明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 结果见表 4。

2.5 两组血清血管内皮细胞功能指标比较

治疗后, 两组 ET 水平显著降低, NO 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 ET 水平降低更为明显, NO 水平升高更加明显 ($P < 0.05$), 结果见表 5。

2.6 两组不良反应发比较

两组的不良反应主要为恶心呕吐、面部潮红、四肢无力为主。对照组不良反应发生率为 12.50%, 而治疗组不良反应发生率为 13.75%, 两组不良反应发生率相比无显著差异, 结果见表 6。

表 4 两组 cfPWV 和 baPWV 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 80$)

Table 4 Comparison on the levels of cfPWV and baPWV between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 80$)

| 组别 | 观察时间 | cfPWV/(m·s ⁻¹) | baPWV/(m·s ⁻¹) |
|----|------|----------------------------|----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 17.45±3.05 | 20.17±3.29 |
| | 治疗后 | 15.39±2.25* | 16.69±1.66* |
| 治疗 | 治疗前 | 18.19±2.84 | 19.69±2.87 |
| | 治疗后 | 14.07±1.86*▲ | 15.22±1.45*▲ |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组血清 ET 和 NO 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 80$)

Table 5 Comparison on the serum levels of ET and NO between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 80$)

| 组别 | 观察时间 | ET/(pg·mL ⁻¹) | NO/(pg·mL ⁻¹) |
|----|------|---------------------------|---------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 47.45±7.05 | 20.17±3.29 |
| | 治疗后 | 25.39±4.25* | 36.69±7.66* |
| 治疗 | 治疗前 | 48.19±6.84 | 19.69±2.87 |
| | 治疗后 | 14.07±5.86*▲ | 40.22±8.45*▲ |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 恶心、呕吐/例 | 面部潮红/例 | 四肢无力/例 | 皮肤过敏反应/例 | 发生率/% |
|----|-----|---------|--------|--------|----------|-------|
| 对照 | 80 | 4 | 2 | 2 | 2 | 12.50 |
| 治疗 | 80 | 3 | 2 | 3 | 3 | 13.75 |

3 讨论

目前高血压已经成为全球性的公共卫生健康问题。研究显示^[8], 2012~2015 年我国 18 周岁以上居民高血压粗患病率为 27.9%, 且患病率随着患者的年龄的升高而增加, 同时我国儿童、青少年高血压患病率从 1991 年 4.4% 增长至 2015 年 13.1%^[9]。高血压分为原发性和继发性高血压两种类型, 在临床上以原发性高血压较为常见, 原发性高血压与遗传、免疫炎症、饮食环境等多种因素有关, 但具体发病机制尚不清楚^[1]。

硝苯地平缓释片是指南中推荐治疗原发性高血压的一线药物, 能通过抑制钙离子内流进而松弛血管平滑肌, 最终起到扩张血管、降低血压作用^[1],

长期应用还可逆转或改善患者的心室肥厚, 提高心脏功能^[10]。由于原发性高血压发病机制的复杂性, 单独采用西药的疗效有限, 目前在临床上多采用中药制剂联合西药治疗, 能显著提高疗效, 且不增加不良反应的发生风险。虎杖叶胶囊是常用的治疗高血压的中药制剂之一。因此, 本研究对原发性高血压患者采用虎杖叶胶囊联合硝苯地平缓释片治疗, 取得了显著的效果。

本研究发现, 治疗后治疗组总有效率、收缩压、舒张压降低值均优于对照组, 提示虎杖叶胶囊能显著提高单独采用硝苯地平缓释片治疗原发性高血压的临床疗效。本研究中纳入的原发性高血压患者为肝阳上亢型, 主症为眩晕、头痛和急躁易怒, 治疗

后治疗组3种主症得分均明显低于对照组,说明虎杖叶胶囊联合硝苯地平能显著改善患者临床症状。

动脉脉搏传导速度是反映血管弹性的一项指标,即单位时间内脉搏沿动脉壁传导的距离。与非高血压相比,高血压患者血管弹性水平较差,血管弹性水平与高血压导致的多脏器损伤有关^[11-12],因此时刻监测血管弹性水平对预防高血压患者出现多种并发症意义重大。根据动脉硬化时由心脏输出的血液产生的波动传导速度会加快这一原理,可以通过cfPWV、baPWV水平了解血管的僵硬度和弹性水平。本研究结果发现,治疗后两组患者cfPWV、baPWV均显著降低,且治疗组降低更为显著,提示虎杖叶胶囊联合硝苯地平对改善血管弹性水平具有一定的作用。

近年来研究认为,血管内皮细胞功能紊乱与高血压发病机制密切相关。血管内皮细胞除了完成血液和组织液物质交换外,还能通过分泌多种活性物质如ET、NO等参与血管张力调节^[13]。高血压患者血管内皮功能异常,血清中ET分泌增多,而NO分泌减少^[14]。ET不仅具有强烈的缩血管效应,还能诱导炎症和刺激血管平滑肌增生,参与冠状动脉粥样硬化的发生发展^[15];NO则通过刺激平滑肌细胞中环鸟甘酸的分泌降低钙离子内流,从而扩张血管;此外NO还具有抑制平滑肌增殖、抗血栓的形成、拮抗ET缩血管效应等多种生理功能^[16]。本研究发现,治疗后,治疗组血清ET水平显著低于对照组,而NO水平显著高于对照组,提示虎杖叶胶囊联合硝苯地平降压机制可能与改善血管内皮细胞功能有关。两组患者不良反应发生率无显著差异,提示虎杖叶胶囊联合硝苯地平的安全性较高。

综上所述,虎杖叶胶囊联合硝苯地平缓释片治疗肝阳上亢型原发性高血压安全有效,可降低血压和中医症候积分,改善血管弹性水平,其降压机制可能与改善血管内皮细胞功能有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [2] 李为民,刘滨,张晓伟.高血压药物治疗新进展[J].中国实用内科杂志,2009,29(9):789-791.
- [3] Caballero-Gonzalez F J. Calcium channel blockers in the management of hypertension in the elderly [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015, 12(3): 160-165.
- [4] 李慧婷,贺继忠.依那普利联合硝苯地平缓释片治疗原发性高血压的疗效及对血清氧化应激指标的影响[J].药物评价研究,2018,41(10):1831-1834.
- [5] 赵丽,韩林.牛黄降压片联合硝苯地平治疗原发性高血压的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(5):942-945.
- [6] 赵乃伟.虎杖叶胶囊治疗肝阳上亢型高血压的临床研究[J].中医药信息,2016,33(5):96-98.
- [7] 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,2002:73-77.
- [8] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: Results from the China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344-2356.
- [9] 马淑婧,羊柳,赵敏,等.1991-2015年中国儿童青少年血压水平及高血压检出率的变化趋势[J].中华流行病学杂志,2020,41(2):178-183.
- [10] 李育鹏,郑小天,吕键.硝苯地平对原发性高血压患者内皮功能和左心室肥厚的影响[J].临床合理用药杂志,2009,2(16):6-7.
- [11] 孙宁玲.血管弹性功能应作为高血压亚临床损害评估的一个重要靶点[J].中国循环杂志,2008,23(3):161-163.
- [12] Zhang Y, Lacolley P, Protogerou A D, et al. Arterial stiffness in hypertension and function of large arteries [J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(4): 291-296.
- [13] 刘颖,刘颜,王立立,等.血管内皮细胞功能障碍及修复与高血压关系探讨[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(7):769-771.
- [14] 张欢欢,韩冰,廉银珠,等.不同水平高血压患者血清Klotho蛋白、NO、ET-1的表达水平及相关性[J].中国老年学杂志,2015,35(3):596-599.
- [15] Saleh L, Danser J A, van den Meiracker A H. Role of endothelin in preeclampsia and hypertension following antiangiogenesis treatment [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25(2): 94-99.
- [16] Gkaliagkousi E, Douma S, Zamboulis C, et al. Nitric oxide dysfunction in vascular endothelium and platelets: role in essential hypertension [J]. *J Hypertens*, 2009, 27(12): 2310-2320.

【责任编辑 解学星】