

## · 临床研究 ·

# 益肾活血解毒汤对原发性高血压患者同型半胱氨酸含量和凝血功能的影响

何佳,程晓昱

(安徽中医药大学第一附属医院,安徽合肥 230031)

**[摘要]**目的 观察益肾活血解毒汤对原发性高血压患者同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)含量及凝血功能的影响。方法 选取60例原发性高血压患者,随机分为研究组和对照组各30例。两组患者均接受常规降压方案,研究组患者加用益肾活血解毒汤,连服2周。观察两组患者治疗前后24 h动态血压(24-hour ambulatory blood pressure, 24hABP)、HCY和凝血功能[D-二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)]。结果 两组患者治疗后24 h平均收缩压和平均舒张压均较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),但两组治疗前后24 h平均收缩压和平均舒张压差值的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者治疗后TT、APTT均较治疗前显著延长( $P < 0.05$ ),Fib、D-D、HCY显著降低( $P < 0.05$ ),且研究组治疗后APTT延长程度和Fib、D-D、HCY降低程度显著大于对照组( $P < 0.05$ )。结论 在有效降压基础上加用益肾活血解毒汤可以更好地改善血液高凝状态、降低HCY。

**[关键词]**益肾活血解毒汤;高血压;同型半胱氨酸;凝血功能

**[中图分类号]**R544.1 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.04.005

高血压可以破坏血管内膜,产生血栓前状态,最终发展为血管疾病。心脑血管疾病是最常见的慢性病,而心脑血管疾病最常见、最主要的危险因素就是高血压<sup>[1]</sup>。2017年中国高血压病的患病人数约2.7亿<sup>[2]</sup>,中青年人群中高血压前期占43.0%<sup>[3]</sup>。最新研究表明,中国心脑血管病的患病率及病死率还在攀升,其病死率居各种病因病死率之首,占居民疾病死亡构成的40%以上<sup>[1]</sup>。在国外,同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)早已被列为是心脑血管疾病的独立危险因素<sup>[4]</sup>。高血压与HCY具有协同作用,二者同时升高可导致心脑血管疾病风险增加10.3倍<sup>[5]</sup>。降低原发性高血压患者的血压及HCY水平可显著减少心脑血管意外事件,提高患者的生存质量,降低疾病带来的身心及经济负担,刻不容缓。中国发布的最新高血压指南中提升血压的管理以及个体化诊疗方案的地位,这与中医倡导的辨证论治原则和因人制宜、因地制宜思想是一致的。中

药在高血压患者血压综合管理方面有着明显优势。本研究旨在观察益肾活血解毒法对原发性高血压患者平均血压、HCY含量及凝血功能的影响,意在拓展该法在原发性高血压患者内环境治理方面的优势。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 依据《内科学》原发性高血压的诊断标准<sup>[6]</sup>,符合1级高血压[收缩压(systolic blood pressure, SBP)140~159 mmHg和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP)90~99 mmHg]、2级高血压[SBP 160~179 mmHg和(或)DBP 100~109 mmHg]或3级高血压[SBP $\geq$ 180 mmHg和(或)DBP $\geq$ 110 mmHg]。

1.1.2 中医证候诊断标准 符合《中医内科学》眩晕的诊断标准<sup>[7]</sup>,辨证为气虚血瘀证或肾气亏虚夹瘀证。

1.2 纳入标准 ①符合原发性高血压的中医诊断标准及西医诊断标准;②依从性好;③签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①妊娠期或哺乳期女性;②存在抗凝治疗的禁忌证;③既往曾行大型外科手术;④癌症或其他疾病减少预期寿命;⑤未控制的感染或败血症;⑥心肺肝肾等其他脏器严重疾病;⑦继发性高血压。

1.4 一般资料 选取2017年2月至2018年2月就诊于安徽中医药大学第一附属医院干部病房心内

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81373774);安徽省卫生和计划生育委员会中医药领军人才培养对象专项项目(中医药发展秘[2018]23号);安徽中医药大学青年基金项目(2015fy002)

**作者简介:**何佳(1980-),女,硕士,主治医师

**通信作者:**程晓昱(1963-),女,硕士,主任医师,硕士研究生导师,17511463@qq.com

科的患者60例,随机分为对照组及研究组,每组30例。对照组男18例,女12例;平均年龄(74.10±13.35)岁;吸烟者11例;并发脑梗死25例,并发2型糖尿病15例,并发稳定型心绞痛10例,并发陈旧型心肌梗死1例。研究组男16例,女14例;平均年龄(70.97±13.62)岁;吸烟者13例;与对照组对应的并发症分别是26、12、13、2例。两组患者性别、年龄、吸烟率以及并发症比较,差异均无统计学意义(性别: $\chi^2=0.271, P=0.602$ ;年龄: $t=0.899, P=0.372$ ;吸烟率: $\chi^2=0.278, P=0.598$ ;并发脑梗死: $\chi^2=0.000, P=1.000$ ;并发2型糖尿病: $\chi^2=0.606, P=0.436$ ;并发稳定型心绞痛: $\chi^2=0.635, P=0.426$ ;并发陈旧型心肌梗死: $\chi^2=0.000, P=1.000$ ),具有可比性。

## 2 方法

2.1 治疗方法 两组入院时均行常规降压治疗,包括单用或联用钙离子拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、利尿剂等。研究组加用益肾活血解毒汤[连翘20g,丹参、肉苁蓉各15g,牡丹皮、葛根、杜仲各12g,仙茅10g,淫羊藿8g,水蛭6g。由安徽中医药大学第一附属医院制剂科制成悬液,真空包装,每包150mL;或对应剂量的复方颗粒(由四川新绿色药业科技有限公司生产),每剂分成2份,每次1份,水冲服,每份150mL],根据患者个体差异适当调整个别药物剂量。每次1剂,每日2次。两组患者均治疗2周。

2.2 HCY含量、凝血功能和24h动态血压检测 两

组患者治疗前及治疗2周后,分别于清晨采集静脉血,检测HCY含量和凝血功能[D-二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)];采用美国迪姆动态血压检测仪DMS-ABP Version 1.0检测24h动态血压(24-hour ambulatory blood pressure, 24hABP),包括24h平均收缩压(24-hour mean systolic blood pressure, 24hMSBP)、24h平均舒张压(24-hour mean diastolic blood pressure, 24hMDBP)。

2.3 不良反应观察 治疗前后,分别于清晨采集两组患者静脉血,检测肝功能和肾功能;晨起后留取大便中间标本,行大便隐血(fecal occult blood, FOB)检查。

2.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。连续型变量采用“均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )”进行统计学描述。同组治疗前后均数比较采用两个独立样本 $t$ 检验,两组治疗前后差值比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。采用双侧检验,显著性水准为 $\alpha=0.05$ 。

## 3 结果

3.1 两组患者治疗前后24hABP比较 两组患者治疗前24hMSBP、24hMSDP比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );与治疗前比较,两组患者治疗后24hMSBP、24hMSDP均显著降低( $P<0.05$ );两组治疗前后24hMSBP、24hMSDP差值比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组患者治疗前后24hABP比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	24hMSBP/mmHg			24hMSDP/mmHg		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	166.17±7.54	129.70±8.84*	36.47±10.61	94.10±8.92	67.77±5.66*	26.33±10.16
研究	30	162.13±11.55	128.27±12.10*	33.86±15.80	97.37±8.65	67.13±5.94*	30.24±11.19

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

3.2 两组患者治疗前后HCY含量和凝血功能比较 治疗前两组患者PT、TT、Fib、APTT、D-D、HCY比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );与治疗前比较,对照组患者治疗后PT、TT、APTT显著延长( $P<0.05$ ),Fib、HCY水平显著降低( $P<$

0.05),研究组患者治疗后TT、APTT显著延长( $P<0.05$ ),Fib、D-D、HCY显著降低( $P<0.05$ );研究组治疗后APTT延长程度和Fib、D-D、HCY降低程度显著大于对照组( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组患者治疗前后HCY含量和凝血功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	PT/s			TT/s			Fib/(g/L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	10.58±0.97	11.07±1.25*	0.49±0.87	17.75±1.97	18.52±1.96*	0.77±0.85	2.91±0.58	2.74±0.49*	0.17±0.29
研究	30	10.98±1.22	11.03±0.99	0.04±1.70	17.88±0.98	18.40±1.49*	0.52±1.00	2.77±0.59	1.77±0.44*	1.00±0.40#
组别	n	APTT/s			D-D/(mg/L)			HCY/( $\mu$ mol/L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	27.09±2.06	27.66±2.22*	0.57±0.87	0.65±0.23	0.69±0.33	-0.04±0.24	20.61±7.18	18.79±5.18*	1.82±4.67
研究	30	28.02±3.46	30.91±3.04*	2.89±3.92#	0.63±0.24	0.37±0.17*	0.26±0.25#	18.64±8.43	11.27±3.40*	7.37±6.78#

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

3.3 两组不良反应观察 对照组患者治疗前后 FOB 均未见异常; 研究组患者治疗前 FOB 均为阴性, 口服 2 周益肾活血解毒汤后 1 例患者 FOB (+), 后经复查也为阴性。两组患者治疗前后肝功能和肾功能均无明显异常。

#### 4 讨论

高血压是常见的慢性病, 其可以使大小血管顺应性降低, 促使动脉硬化的进程, 破坏血管内膜完整性, 降低血管壁的免疫力, 增加血液黏度, 导致血液处于高凝状态, HCY 升高, 是发生脑卒中及心肌梗死等危重血管病的首要因素。最新研究表明, 中国 18 岁以上者高血压患病率为 23.2%<sup>[1]</sup>。由于患病基数增大, 且存在“三高”(高患病率、高致残率、高病死率)、“三低”(低知晓率、低控制率、低治愈率)现象, 中国高血压患者心脑血管意外事件导致的致残率也逐年增加, 由于高血压而致残者已经达到 600 万<sup>[1]</sup>。因此, 不仅要使血压控制达标, 还要减少其并发症发生率。

高血压属于中医学“眩晕”范畴, 是由“风”“火”“痰”“瘀”“虚”引起清窍失养所致, 其中病机以“虚”居多, 夹火、夹痰、夹瘀亦兼有之<sup>[7]</sup>。前期研究发现, 高血压患者气血耗伤, 血液运化失常, 瘀血内生; 肾乃气之根, 久而肾气亏虚, 而瘀久则可化热, 热邪炼瘀为毒, 导致热毒和瘀血相互兼夹的特殊病机<sup>[8-10]</sup>。根据这一本虚标实的复杂病机, 安徽中医药大学第一附属医院心内科胡业彬主任医师创立益肾活血解毒法, 自拟益肾活血解毒方, 采用该方治疗气虚血瘀或肾气亏虚夹瘀的高血压患者。方中仙茅、淫羊藿、杜仲补肾助阳, 为君药; 丹参祛瘀滞, 入脏腑, 走心经, 与破血逐瘀的水蛭共为臣药; 配以牡丹皮、葛根、连翘, 清热毒、祛瘀血, 且能消除部分补肾药的温燥之弊, 共为佐药; 肉苁蓉润肠通便, 排瘀热毒而不伤津液, 协助君药温阳之功, 为使药。前期研究发现, 益肾活血解毒法可改善动脉粥样硬化状态血管内皮功能, 抑制炎症反应, 降低血液高凝状态<sup>[11-15]</sup>。

本研究发现, 两组患者治疗后 24hMSBP、24hMSDP 均较治疗前明显下降, 但两组治疗前后 24hMSBP、24hMSDP 差值的差异均无统计学意义, 说明益肾活血解毒汤不能明显增加血压下降幅度。PT 是外源性凝血系统有无异常的主要指标, TT 主要反映纤维蛋白原转变成 Fib 的时间, APTT 是内源性凝血指标<sup>[16]</sup>, Fib 是血液中含有最高的凝血因子, 可作为底物在凝血酶的作用下转变为 Fib, D-D 是栓塞事件发生的独立敏感性指标<sup>[17-18]</sup>。两组患者治疗后 TT、APTT、Fib 均较治疗前明显变化( $P <$

0.05), 再次证实血压降至正常可以改善血液高凝状态; 治疗后研究组 PT 较对照组并无明显延长, 而研究组治疗后 APTT 延长程度, Fib、D-D 降低程度明显大于对照组, 说明在降压获益基础上, 益肾活血解毒汤通过抑制内源性凝血功能降低高血压患者血黏度, 改善血液高凝状态, 并不额外增加外源性凝血系统的凝血时间。HCY 一直是脑卒中发生的危险因素, 高 HCY 血症常与高血压合并出现, 目前通过口服叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 取得的临床效果并不理想<sup>[19-20]</sup>。本研究证实, 在降低 HCY 方面, 加用益肾活血解毒汤比单纯降压获益大。

综上所述, 益肾活血解毒汤可降低血液黏度, 降低 HCY, 且患者的依从性好。临床用药安全性监测结果显示, 患者口服益肾活血解毒汤 2 周后, 肝、肾功能均未见异常, 消化道也无明显出血倾向。今后将延长临床观察时间, 增加观察例数, 进一步探究益肾活血解毒汤的多靶点作用机制并验证其安全性。

#### 参考文献:

- [1] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019(1):1-44.
- [2] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1):1.
- [3] 刘冰, 李卫, 胡泊, 等. 中国 35~45 岁人群高血压前期检出率及影响因素分析[J]. 中华高血压杂志, 2010, 18(2):187-192.
- [4] The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis[J]. JAMA, 2002, 288(16):2015-2022.
- [5] 金洪. H 型高血压患者对称动态动脉硬化指数特点分析[J]. 中国热带医学, 2013, 13(4):518-519, 522.
- [6] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:251.
- [7] 王永炎. 中医内科学[M]. 5 版. 上海:上海科学技术出版社, 1997:301-306.
- [8] 周群, 张星星, 任薇, 等. 益气活血法对慢性阻塞性肺疾病急性加重血瘀证患者凝血-纤溶功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(4):711-713.
- [9] 何佳, 姚淮芳, 程晓昱, 等. 探讨同型半胱氨酸、非高密度脂蛋白胆固醇与高血压患者中医证型关系的研究[J]. 中医药学报, 2018, 46(5):111-114.
- [10] 曹迎, 曲志成, 姚卫海, 等. 脓毒症“凝血障碍-血瘀证-活血化瘀”体系研究进展[J]. 北京中医药, 2016, 35(11):1091-1095.
- [11] 刘伟, 何佳. 益肾活血解毒汤对早期动脉粥样硬化家兔 CD36 表达及 CD40/CD40L 途径的影响[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(3):424-427.
- [12] 范建岭, 王勇, 胡业彬, 等. 益肾活血解毒汤对动脉粥样硬化家兔血脂、内皮功能及高敏 C-反应蛋白的影响

- [J]. 安徽中医药大学学报, 2012, 31(5): 53-56.
- [13] 谭辉, 尹婷婷, 王键, 等. 气虚血瘀证脑缺血再灌注病证结合大鼠模型的建立与评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(7): 832-837.
- [14] 何佳, 汪健, 胡业彬. 益肾活血解毒汤联合调脂药对冠心病合并 2 型糖尿病患者 PAF 及 CD40/CD40L 的影响[J]. 中国中医急症, 2017, 26(10): 1857-1859.
- [15] 张静, 周晋华, 李崇慧. 益气养阴活血中药对非小细胞肺癌患者化疗后凝血功能及近期疗效的影响[J]. 中医药导报, 2018, 24(19): 60-61, 64.
- [16] 温菲, 唐雯, 靳茜茜, 等. 内源性凝血在脓毒症凝血紊乱中的作用及研究进展[J]. 青岛大学学报(医学版), 2018, 54(3): 375-378.
- [17] 黄国尉, 王鸿利, 张颖琪, 等. 血浆 D-二聚体检测及其临床应用[J]. 中华医学检验杂志, 1995, 18(2): 71-74.
- [18] 苏雷, 胡玲, 刘妙玲, 等. 银杏叶治疗对老年肿瘤患者血液高凝状态及血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平、血小板计数影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(19): 5392-5394.
- [19] 彭慧, 陈苏, 王四坤, 等. 叶酸联合 Vit B<sub>12</sub> 治疗对高血压合并高同型半胱氨酸血症患者血生化指标及颈动脉硬化影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(18): 2205-2208.
- [20] 张国领, 张林, 刘桂萍. 高同型半胱氨酸血症的临床研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(20): 29-32.

(收稿日期: 2019-04-13; 编辑: 姚实林)

## Effect of Yishen Huoxue Jiedu Decoction on the Level of Homocysteine and Coagulation Function in Patients with Primary Hypertension

HE Jia, CHENG Xiao-yu

(The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of Yishen Huoxue Jiedu Decoction on the level of homocysteine (HCY) and coagulation function in patients with primary hypertension. **Methods** A total of 60 patients with primary hypertension were randomly divided into observation group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the control group were given conventional antihypertensive treatment alone, and those in the observation group were given Yishen Huoxue Jiedu Decoction for two consecutive weeks in addition to the treatment in the control group. The two groups were observed in terms of 24-hour ambulatory blood pressure (24hABP), HCY, and coagulation function [D-dimer (D-D), fibrinogen (Fib), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), and thrombin time (TT)] before and after treatment. **Results** Both groups had significant reductions in mean 24-hour systolic and diastolic blood pressure after treatment ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference in the degree of reduction between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, both groups had significant increases in TT and APTT and significant reductions in Fib, D-D, and HCY ( $P < 0.05$ ), and the observation group had significantly greater increases of APTT and reductions of Fib, D-D and HCY than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Yishen Huoxue Jiedu Decoction combined with effective antihypertensive treatment can improve blood hypercoagulability and reduce HCY.

**[Key words]** Yishen Huoxue Jiedu Decoction; Hypertension; Homocysteine; Coagulation function