

拉贝洛尔片联合平肝降压方加减对原发性高血压患者高迁移率族蛋白 B1、血红素氧合酶 1 及巨噬细胞清道夫受体 1 的影响[△]

郭晓双^{1*}, 李秋艳^{2#}, 曹文彬², 李岩峰¹, 刘硕然³ (1. 开滦总医院药剂科, 河北 唐山 063001; 2. 唐山市协和医院药剂科, 河北 唐山 063000; 3. 开滦总医院心内科, 河北 唐山 063001)

中图分类号 R932;R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)12-1477-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.12.013

摘要 目的:探讨拉贝洛尔片联合平肝降压方加减对原发性高血压患者高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、血红素氧合酶 1(HO-1)及巨噬细胞清道夫受体 1(MSR1)的影响。方法:选取 2016 年 9 月至 2020 年 9 月开滦总医院收治的 146 例原发性高血压患者作为研究对象,按照随机数字表法分为拉贝洛尔组和联合治疗组,每组 73 例。拉贝洛尔组患者采用拉贝洛尔片进行治疗,联合治疗组患者在采用拉贝洛尔片的基础上采用平肝降压方加减进行治疗。观察两组患者血压、中医证候积分和治疗效果,检测肾功能指标血肌酐、血尿酸、血尿素氮及尿微量白蛋白含量,检测炎症因子白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、超敏 C 反应蛋白和血清指标 HMGB1、HO-1、MSR1 水平。结果:与拉贝洛尔组相比,联合治疗组患者的血压指标、肾功能指标和炎症因子水平,血清指标 HMGB1、HO-1 和 MSR1 水平,以及中医证候积分均明显较低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。联合治疗组患者的总有效率为 95.89%(70/73),明显高于平肝降压组的 84.93%(62/73),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:平肝降压方加减联合拉贝洛尔片可有效改善原发性高血压患者的临床症状、血压水平,降低 HMGB1、HO-1 及 MSR1 水平。

关键词 平肝降压方加减;拉贝洛尔片;原发性高血压;高迁移率族蛋白 B1;血红素氧合酶 1;巨噬细胞清道夫受体 1

Effects of Labetalol Tablets Combined with Modified Pinggan Jiangya Decoction on High Mobility Group Protein B1, Heme Oxygenase 1 and Macrophage Scavenger Receptor 1 in Patients with Essential Hypertension[△]

GUO Xiaoshuang¹, LI Qiuyan², CAO Wenbin², LI Yanfeng¹, LIU Shuoran³ (1. Dept. of Pharmacy, Kailuan General Hospital, Hebei Tangshan 063001, China; 2. Dept. of Pharmacy, Tangshan Xiehe Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 3. Dept. of Cardiology, Kailuan General Hospital, Hebei Tangshan 063001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effects of labetalol tablets combined with modified Pinggan Jiangya decoction on high mobility group protein B1 (HMGB1), heme oxygenase 1 (HO-1) and macrophage scavenger receptors in patients with essential hypertension 1 (MSR1) influence. **METHODS:** A total of 146 patients with essential hypertension admitted to Kailuan General Hospital from Sept. 2016 to Sept. 2020 were selected as the research subjects. They were divided into the labeolol group and the combined treatment group according to the random number table method, with 73 patients in each group. Patients in the labeolol group were treated with labeolol tablets, and patients in the combined treatment group were treated with modified Pinggan Jiangya decoction on the basis of labeolol tablets. Blood pressure, TCM syndrome score and treatment effect of 2 groups were observed, and the contents of renal function indicators such as serum creatinine, serum uric acid, blood urea nitrogen and urinary microalbumin were detected. The levels of interleukin 6, tumor necrosis factor α , hypersensitive C-reactive protein and serum HMGB1, HO-1 and MSR1 were detected. **RESULTS:** Compared with labeolol group, blood pressure indexes, liver function indexes, renal function indexes, inflammatory factor levels, serum HMGB1, HO-1 and MSR1 levels, and TCM syndrome scores in the combined treatment group were significantly lower, with statistical significance ($P<$

[△] 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(No. 20201292)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:guoxiaoshuang2021@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:liqiuyan1885881@163.com

0.05)。The total effective rate of combined treatment group was 95.89% (70/73), which was significantly higher than that of labeolol group (84.93%, 62/73), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$)。CONCLUSIONS: The modified Pinggan Jiangya decoction combined with labetalol tablets can effectively improve the clinical symptoms and blood pressure level, reduce HMGB1, HO-1 and MSR1 levels in patients with essential hypertension。KEYWORDS Modified Pinggan Jiangya decoction; Labetalol tablets; Essential hypertension; High mobility group protein B1; Heme oxygenase-1; Macrophage scavenger receptor-1

高血压是一类慢性非传染性疾病,具有遗传性,同时受药物、吸烟、饮食习惯和精神应激的影响,症状缺乏特异性,常见症状包括头晕、头痛和疲劳等,严重时造成靶器官功能性或器质性损害,易导致脑卒中、心脏病及肾衰竭等致残、致死性疾病,严重危害人类的健康^[1-2]。中医学中并无高血压之病名,但根据该病的主要症状及其发展过程,将其归属于“头痛”“眩晕”和“肝风”等病症范畴;此外,根据《中药新药临床研究指导原则:试行》可将此病分类为肝火亢盛、痰湿壅盛、阴虚阳亢和阴阳两虚4种证型,其中肝火亢盛较为常见^[3-4]。西医对于原发性高血压的治疗常采用药物治疗,常见药物包括利尿剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素Ⅱ受体阻断剂等^[5]。平肝降压方根据张锡纯《医学衷中参西录》中黄连解毒汤、冠心二号加减化裁组方而来,可补益肝肾、滋阴补阳和宁心安神。临床实践证明,确诊高血压后,患者应长期服用降压药,但长期应用会引起不良反应,而基于西药的治疗局限及副作用,中医可发挥自身优势,降压并改善临床症状。高迁移率族蛋白B1(HMGB1)存在于哺乳动物体内各种细胞,可调控细胞基因转录,为促炎因子,可使机体受到损伤。血红素氧合酶1(HO-1)为血红素降解过程中的起始酶,可经过氧化应激与血红素的诱导增加,进而抵抗氧化损伤。巨噬细胞清道夫受体1(MSR1)为编码人类SRA基因,可与脂蛋白结合,

参与脂代谢及炎症反应。近年来,中医在原发性高血压的治疗中积累了较多经验。本研究主要探讨平肝降压方加减联合拉贝洛尔片对原发性高血压患者HMGB1、HO-1及MSR1的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2016年9月至2020年9月开滦总医院收治的146例原发性高血压患者作为研究对象进行前瞻性研究。纳入标准:(1)中医纳入标准,根据《中药新药临床研究指导原则:试行》症状分级量化评分量表,辨证为肝火亢盛型高血压,具有急躁易怒、面红目赤、舌红苔黄、头重足轻、眩晕耳鸣、口干舌燥和脉弦有力等证候;(2)西医纳入标准,符合《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[6]中原发性高血压的诊断标准;经三大类常用抗高血压药(血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体阻断剂和钙通道阻滞剂)治疗,但血压控制不良,患者停止服用药时间>2周。排除标准:合并其他系统严重疾病者;过敏体质者;妊娠期、哺乳期妇女。按照随机数字表法将患者分为拉贝洛尔组和联合治疗组,每组73例。拉贝洛尔组患者年龄21~75岁,联合治疗组患者年龄22~74岁。两组患者的一般资料均衡可比,见表1。本研究所有患者及其家属均知情且同意,已获得医院伦理委员会批准,批准号为(2016)伦审第(42)号。

表1 两组患者的基线资料比较

组别	性别/例(%)		年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程/ ($\bar{x} \pm s$, 年)	体重指数/ ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	吸烟史/ 例(%)	高血压家族史/ 例(%)
	男性	女性					
联合治疗组($n=73$)	35(47.95)	38(52.05)	45.26 $\pm$ 4.17	2.58 $\pm$ 0.35	23.64 $\pm$ 2.17	31(42.47)	33(45.21)
拉贝洛尔组($n=73$)	36(49.32)	37(50.68)	45.23 $\pm$ 4.18	2.56 $\pm$ 0.34	23.65 $\pm$ 2.18	28(38.36)	32(43.84)
χ^2/t	0.027		0.043	0.350	0.028	1.259	0.028
P	0.868		0.965	0.727	0.978	0.262	0.868

1.2 方法

两组患者在治疗期间均需注意适度运动,合理搭配饮食结构,以清淡食物为主,戒烟酒。拉贝洛尔组患者采用采用双盲模拟单药治疗,使用焦糖、苦瓜和麦芽煎煮取汁,制作中药汤剂安慰剂,并服用拉贝洛尔片(江苏迪赛诺制药有限公司,国药准字H32026120,50 mg)进行治疗,1次50 mg,1日2次。联合治疗组患者在使用拉贝洛尔的基础上加用平肝降压方进行治疗,组方:栀子10 g,天麻、钩藤、杜仲、牛膝、柴胡、茯神、白芍、菊花和夏枯草各12 g,夜交藤15 g,石决明、桑寄生各20 g;胸闷、胸痛者加红花、赤芍和薤白各20 g,便秘者加芒硝、生大黄各6 g,乏力者加党参、黄芪各15 g,口苦者加郁金、黄芩和龙胆草15 g(所有中药材由郑州仁济中药房提

供);水煎服,取汁600 ml,分早晚2次口服。两组患者均持续治疗4个月。

1.3 观察指标

(1)血压指标:采用标准水银柱血压计检测患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP)水平,于每日上午8:00—10:00静坐10 min后测量,测量1次后,嘱患者平静休息5~10 min后测量第2次,取平均值。(2)采集两组患者治疗前、治疗中点(治疗2个月)和治疗终点清晨空腹静脉血3 ml,离心10 min(3 000 r/min, $r=5$ cm),分离上层血清,-80℃保存,待用。采集患者检测前24 h内随机尿,使用0.9%氯化钠溶液稀释30倍,保存待用。①肝功能指标:丙氨酸转氨酶(ALT)、丙氨酸转氨酶(ALT)和碱性磷酸酶(ALP)采用济南格利特有限公

司的全自动生化分析仪检测。②肾功能指标:血肌酐(Cr)、血尿酸(UA)、血尿素氮(UN)及尿微量白蛋白(MAU)含量采用上海玉研科学仪器有限公司的全自动生化分析仪检测。③炎症因子水平:采用酶联免疫吸附法检测炎症因子白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。④采用酶联免疫吸附法检测 HMGB1、HO-1 水平;将剩余血细胞使用淋巴细胞分离液获得外周血单个核细胞,加入 TRIzol 试剂 1 ml 吹打混匀得到外周血单个核细胞 TRIzol 混合液,冰上溶解、提取并纯化 RNA,以分光光度计测定 RNA 的质量和浓度,采用逆转录定量聚合酶链反应检测 MSR1 水平, MSR1 上游引物序列为 5'-ACCCATTGCTGTTCAA AV-3',下游引物序列为 5'-GGTGAAGAGTGAGTTATCTG-3';内参 U6 上游引物序列为 5'-TTTGTGCTATTGAAACACATTAAGTAAGG-3',下游引物序列为 5'-TGCTATTGAAACACATTAAGTAAGA-3'。(3)中医证候积分:中医证候积分由经过培训且考核合格的同一研究者,采用访谈的方式在治疗前、治疗中点(治疗 2 个月)和治疗终点时评估,症状体征按症状轻重程度分为无、轻、中及重 4 级且分别计 0、1、3 及 6 分,观察项目分别为舌红苔黄、面红目赤、头痛头晕、少寐多梦和烦躁易怒,计算总分。

1.4 疗效评定标准

显效:患者眩晕、头痛、口赤和便秘等症状完全消失,SBP、DBP 等体征明显改善,SBP 降低>30 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),

DBP 降低>20 mm Hg;有效:患者眩晕、头痛、口赤和便秘等症状部分缓解,SBP、DBP 等体征改善,SBP 降低 10~29 mm Hg、DBP<20 mm Hg;无效:患者眩晕、头痛、口赤和便秘等症状未缓解,DBP、SBP 等未达到上述标准;总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times$ 100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行分析处理,血压指标、肾功能指标等计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;临床疗效等计数资料采用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血压指标水平比较

两组患者 SBP、DBP 水平在治疗前的差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗中点、治疗终点,两组患者的 SBP、DBP 水平明显低于治疗前,且联合治疗组患者明显低于拉贝洛尔组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.2 肾功能指标水平比较

两组患者肾功能指标在治疗前的差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗中点、治疗终点,两组患者的肾功能指标水平均明显低于治疗前,且联合治疗组患者明显低于拉贝洛尔组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 2 两组患者治疗前后 SBP、DBP 水平比较($\bar{x}\pm s$,mm Hg)

组别	SBP			DBP		
	治疗前	治疗中点	治疗终点	治疗前	治疗中点	治疗终点
联合治疗组(<i>n</i> =73)	167.90 $\pm$ 16.82	121.36 $\pm$ 12.14	109.31 $\pm$ 10.95	101.36 $\pm$ 10.32	78.36 $\pm$ 8.04	70.36 $\pm$ 7.54
拉贝洛尔组(<i>n</i> =73)	167.95 $\pm$ 16.92	150.85 $\pm$ 15.11	121.79 $\pm$ 12.18	101.40 $\pm$ 10.40	95.36 $\pm$ 9.26	82.36 $\pm$ 8.24
<i>t</i>	0.018	13.000	6.510	0.023	11.980	9.107
<i>P</i>	0.986	0.001	0.001	0.981	0.001	0.001

表 3 两组患者治疗前后肾功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of renal function indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	Cr/(μ mol/L)			UA/(μ mol/L)			UN/(mmol/L)			MAU/(mg/L)		
	治疗前	治疗中点	治疗终点	治疗前	治疗中点	治疗终点	治疗前	治疗中点	治疗终点	治疗前	治疗中点	治疗终点
联合治疗组(<i>n</i> =73)	91.03 $\pm$ 9.10	84.05 $\pm$ 8.40	81.36 $\pm$ 8.13	305.25 $\pm$ 30.52	274.06 $\pm$ 27.41	259.36 $\pm$ 25.96	6.80 $\pm$ 0.68	6.24 $\pm$ 0.62	5.48 $\pm$ 0.54	7.62 $\pm$ 0.76	6.85 $\pm$ 0.68	5.31 $\pm$ 0.53
拉贝洛尔组(<i>n</i> =73)	91.11 $\pm$ 9.11	89.36 $\pm$ 8.93	88.36 $\pm$ 8.83	305.30 $\pm$ 30.53	298.36 $\pm$ 29.83	284.33 $\pm$ 28.62	6.79 $\pm$ 0.67	6.59 $\pm$ 0.65	6.36 $\pm$ 0.63	7.60 $\pm$ 0.76	7.25 $\pm$ 0.73	6.30 $\pm$ 0.63
<i>t</i>	0.053	3.701	4.952	0.010	5.125	5.521	0.090	3.329	9.061	0.159	3.426	10.270
<i>P</i>	0.958	0.001	0.001	0.992	0.001	0.001	0.929	0.001	0.001	0.874	0.001	0.001

2.3 肝功能指标水平比较

两组患者肝功能指标在治疗前的差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗中点、治疗终点,两组患者的肝功能指标水平均明显低于治疗前,且联合治疗组患者明显低于拉贝洛尔组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

2.4 炎症因子水平比较

两组患者炎症因子水平在治疗前的差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗中点、治疗终点,两组患者的炎症因子水平均明显低于治疗前,且联合治疗组患者明显低于拉贝洛尔组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 5。

表 4 两组患者治疗前后肾功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$,U/L)

Tab 4 Comparison of liver function indicators between two groups before and after($\bar{x}\pm s$,U/L)

组别	AST			ALP			ALT		
	治疗前	治疗中点	治疗终点	治疗前	治疗中点	治疗终点	治疗前	治疗中点	治疗终点
联合治疗组(<i>n</i> =73)	26.58 $\pm$ 2.71	20.01 $\pm$ 2.45	18.62 $\pm$ 1.86	189.36 $\pm$ 18.99	175.16 $\pm$ 17.66	157.62 $\pm$ 15.72	16.38 $\pm$ 1.51	13.09 $\pm$ 1.40	11.09 $\pm$ 1.41
拉贝洛尔组(<i>n</i> =73)	26.60 $\pm$ 2.73	24.64 $\pm$ 2.06	22.36 $\pm$ 2.14	189.05 $\pm$ 18.98	180.36 $\pm$ 18.24	168.15 $\pm$ 17.53	16.40 $\pm$ 1.53	14.87 $\pm$ 1.49	12.75 $\pm$ 1.27
<i>t</i>	0.044	12.360	11.270	0.126	2.246	3.821	0.079	7.439	7.474
<i>P</i>	0.965	0.001	0.001	0.900	0.026	0.001	0.937	0.001	0.001

表5 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 5 Comparison of inflammatory factor levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6/($\mu\text{g/L}$)			TNF- α /(pg/L)			hs-CRP/(mg/L)		
	治疗前	治疗中点	治疗终点	治疗前	治疗中点	治疗终点	治疗前	治疗中点	治疗终点
联合治疗组($n=73$)	112.36 $\pm$ 11.25	88.63 $\pm$ 8.86	60.36 $\pm$ 6.04	24.36 $\pm$ 2.49	10.64 $\pm$ 1.06	2.59 $\pm$ 0.25	12.69 $\pm$ 1.27	6.58 $\pm$ 0.65	2.16 $\pm$ 0.21
拉贝洛尔组($n=73$)	112.40 $\pm$ 11.34	104.65 $\pm$ 10.46	82.28 $\pm$ 8.24	24.39 $\pm$ 2.43	17.66 $\pm$ 1.76	5.20 $\pm$ 0.52	12.71 $\pm$ 1.27	9.11 $\pm$ 0.91	4.28 $\pm$ 0.43
t	0.021	9.985	18.330	0.074	29.190	38.650	0.095	19.330	37.850
P	0.983	0.001	0.001	0.941	0.001	0.001	0.924	0.001	0.001

2.5 血清 HMGB1、HO-1 和 MSR1 水平比较

两组患者血清 HMGB1、HO-1 和 MSR1 水平在治疗前的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗中点、治疗终点,两组患者

的血清 HMGB1、HO-1 和 MSR1 水平均明显低于治疗前,且联合治疗组患者明显低于拉贝洛尔组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表6。

表6 两组患者治疗前后血清 HMGB1、HO-1 及 MSR1 水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 6 Comparison of serum HMGB1, HO-1 and MSR1 levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	HMGB1/(pg/ml)			HO-1/($\mu\text{g/L}$)			MSR1		
	治疗前	治疗中点	治疗终点	治疗前	治疗中点	治疗终点	治疗前	治疗中点	治疗终点
联合治疗组($n=73$)	540.36 $\pm$ 54.04	359.63 $\pm$ 35.93	239.65 $\pm$ 23.97	1.39 $\pm$ 0.14	1.05 $\pm$ 0.10	0.84 $\pm$ 0.08	14.91 $\pm$ 1.49	6.35 $\pm$ 0.63	2.46 $\pm$ 0.24
拉贝洛尔组($n=73$)	540.48 $\pm$ 54.10	410.36 $\pm$ 41.06	290.36 $\pm$ 29.04	1.40 $\pm$ 0.15	1.28 $\pm$ 0.13	1.20 $\pm$ 0.12	14.93 $\pm$ 1.49	9.88 $\pm$ 0.98	4.63 $\pm$ 0.46
t	0.013	7.944	11.510	0.416	11.980	21.330	0.081	25.890	35.730
P	0.989	0.001	0.001	0.678	0.001	0.001	0.935	0.001	0.001

2.6 中医证候积分比较

两组患者中医证候积分在治疗前的差异无统计学意义($P>0.05$);治疗中点、治疗终点,两组患者的中医证候积分均明显高于治疗前,且联合治疗组患者明显高于拉贝洛尔组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表7。

表7 两组患者不同时间点中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)Tab 7 Comparison of TCM syndrome integral between two groups at different time points ($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	中医证候积分		
	治疗前	治疗中点	治疗终点
联合治疗组($n=73$)	19.65 $\pm$ 1.96	14.62 $\pm$ 1.46	12.48 $\pm$ 1.25
拉贝洛尔组($n=73$)	19.63 $\pm$ 1.95	17.05 $\pm$ 1.71	14.01 $\pm$ 1.40
t	0.062	9.234	6.965
P	0.951	0.001	0.001

2.7 临床疗效

联合治疗组患者的总有效率为 95.89% (70/73),明显高于拉贝洛尔组的 83.56% (61/73),差异有统计学意义($P<0.05$),见表8。

表8 两组患者治疗效果比较[例(%)]

Tab 8 Comparison of therapeutic effect between two groups[cases (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
联合治疗组($n=73$)	45 (61.64)	25 (34.25)	3 (4.11)	70 (95.89)
拉贝洛尔组($n=73$)	34 (46.58)	27 (36.99)	12 (16.44)	61 (83.56)
χ^2	3.338	0.119	6.018	6.018
P	0.068	0.730	0.141	0.014

3 讨论

原发性高血压是临床常见疾病,其首要治疗方法为药物治疗,但常用西药均存在不同程度的不良反应,且单一使用西药治疗效果有限^[7]。文献报道,拉贝洛尔是具有 α 、 β 受体阻断功效的抗高血压药,可抑制交感神经兴奋,降低机体多巴胺、肾上腺素等因子的分泌和释放,还可通过扩血管等途径增强降压作用^[8]。

随着科学技术的发展、医疗改革的进步,中医药凭借经济、安全且有效的优势逐渐被接受。中医认为,高血压的病因多为

过度劳累、体质偏盛、饮食失节及情志不畅等,促使机体风火内生、阴阳失调、气血逆乱和脏腑痰瘀交阻,进而导致脾运不顺、浊阴不降、轻窍失养和水谷精微不化,故根据中医辨证论治原则,肝火亢盛型高血压的病机为上实下虚,应以滋补肝肾、清热解毒、清肝除湿和平肝潜阳为基础治疗^[9-10]。平肝降压方加减中,天麻熄风定惊,钩藤清热平肝、熄风止痉,石决明平肝潜阳,三者相须,共为君药,共奏平肝潜阳熄风的功效;桑寄生、牛膝滋补肝肾,共为臣药;夏枯草清肝泻火,白芍养血柔肝敛阴,菊花平抑肝阳、清肝明目,共为佐使药,能增强潜阳滋阴、降低血压的功效^[11-13]。现代药理研究结果表明,白芍、牛膝和桑寄生可通过利尿、镇静及扩血管等多种方式达到降压效果^[14],钩藤可对患者体内 Ca^{2+} 浓度进行调节,使内钙离子的释放受到抑制,且天麻可维持患者血压,使患者的心脏搏动频率减缓,并使外周血管平滑肌细胞得到舒张。研究结果表明,平肝降压方加减具有稳定的降压作用,使心肌纤维化受到抑制,并降低患者血浆内皮素水平,使血管的重构得到延缓,促进肝肾功能的恢复。

研究结果显示,原发性高血压患者体内炎症因子水平显著升高,高血压的发生与炎症因子相互影响,可加速动脉粥样硬化的发生与发展,炎症因子由免疫细胞与相关非免疫细胞分泌^[15]。IL-6、TNF- α 和hs-CRP是临床常用于检测炎症反应的指标,在炎症反应加剧时,上述指标被不断释放,表达水平显著升高,其水平变化与机体炎症反应程度呈正相关^[16]。研究结果发现,hs-CRP是IL-6诱导肝脏合成的急性时相蛋白,其水平在炎症和组织损伤发生后显著升高,且参与血栓形成^[17-18]。本研究中,平肝降压方加减联合拉贝洛尔片可有效降低炎症因子水平,减轻机体炎症反应,延缓疾病进展,原因可能为平肝降压方中药物不仅可降压,也有抑制炎症因子的作用,从而能减轻高血压继发病变,促进早日康复。

研究结果表明,HO-1是氧化应激反应的重要指标,氧化应激反应可促进中性粒细胞炎性浸润,增加蛋白酶分泌,使HMGB1、MSR1表达升高。随着对炎症反应在高血压疾病中的

作用进行深入研究,发现 HMGB1 亦参与原发性高血压的发生发展^[19]。高迁移率蛋白家族是一类低分子量、非组 DNA 结合蛋白,HMGB1 为 HMGB 家族的主要成员之一;研究结果发现,HMGB1 在原发性高血压患者体内的表达水平显著高于健康人群,推测 HMGB1 作为炎症因子参与原发性高血压的病理生理过程^[20]。本研究中,原发性高血压患者的 HMGB1 水平与 SBP、DBP 呈正相关,提示 HMGB1 可能与高血压存在密切关联,与上述研究结果一致。氧化应激在高血压发生发展中的作用被日益重视,HO-1 是氧化应激反应的重要指标之一,其水平升高标志着氧化应激的发生,其对氧化应激反应起着保护作用^[21]。本研究中,经平肝降压方加减联合拉贝洛尔片治疗后,患者 HO-1 水平显著降低,氧化应激反应减弱,使组织损伤得到恢复,进而抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统。研究结果显示,MSR1 由 11 个外显子和 10 个内含子组成,且位于 8 号染色体短臂,其与炎症反应密切相关^[22]。本研究结果显示,患者的 MSR1 水平在治疗前后有显著变化,提示其可能参与原发性高血压的发生发展过程,且 MSR1 高表达是具有预示性的危险因素。

综上所述,平肝降压方加减联合拉贝洛尔片可有效改善原发性高血压患者的血压指标、临床症状,降低 HMGB1、HO-1、MSR1 水平,治疗效果显著。

参考文献

[1] 国家心血管病中心国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室,国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南 2020 版[J]. 中国循环杂志,2021,36(3):209-220.

[2] 国家心血管病中心,国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室,国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南 2020 版[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2021,13(4):26-37.

[3] Guarnier-Lans V, Ramírez-Higuera A, Rubio-Ruiz ME, et al. Early Programming of Adult Systemic Essential Hypertension[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(4):1203.

[4] 张星宇. 中医防治高血压前期的现状与进展[J]. 世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2021,21(16):49-50.

[5] Li B, Zhang Q, Zhang H, et al. Effects of nebivolol versus other antihypertensive drugs on the endothelial dysfunction in patients with essential hypertension[J]. Biosci Rep, 2020,40(5):202-226.

[6] 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.

[7] Lorthioir A,Belmihou I,Fouassier D,et al. Spironolactone in resi-stant essential hypertension[J]. Presse Med,2019,48(12):1431-1438.

[8] 倪鑫梅,陆莉琳. 拉贝洛尔联合硝苯地平治疗原发性高血压临床疗效观察及对患者炎症因子和凝血功能的影响[J]. 中国基层医药,2020,27(10):1168-1172.

[9] 项静,李志宏,张楠. 健脾平肝降压汤联合西药治疗高血压的效果观察[J]. 陕西中医,2016,37(4):426-427.

[10] 张落雁,徐伟刚. 平肝补肾降压方合苯磺酸氨氯地平片治疗原发性高血压疗效分析[J]. 中国中医药科技,2017,24(6):821-822.

[11] 胡聪. 加味平肝降压汤联合天麻钩藤饮治疗阴虚阳亢型原发性高血压的疗效[J]. 实用医学杂志,2018,34(18):3136-3139.

[12] 骆家富,周兆鹏. 清眩平肝降压汤治疗肝阳上亢型原发性高血压的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(14):1752-1754.

[13] 李奎,罗小鹏. 平肝降压汤治疗原发性高血压临床研究[J]. 中医学报,2016,31(7):1053-1055.

[14] 李冀,李想,高彦宇,等. 柴胡-白芍配伍临床应用及现代药理学研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(7):8-12.

[15] 张立芳,李博,周美宁. 炎症因子基因多态性与原发性高血压患者发生脑卒中风险相关性[J]. 心脑血管病防治,2020,20(4):362-365.

[16] 杨义,杨缙,彭艳. 有氧运动联合药物治疗对原发性高血压的疗效及对炎症因子的影响[J]. 基因组学与应用生物学,2018,37(11):4858-4863.

[17] 王伟民. 阿托伐他汀钙联合缬沙坦对原发性高血压血清炎症因子水平及血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(18):2287-2289.

[18] 刘方方,张强,杨丽红,等. 原发性高血压病患者血清超敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸与夜间血压变异性的关系研究[J]. 中国全科医学,2020,23(10):1292-1297.

[19] 龚菲,张赛丹. 原发性高血压高迁移率族蛋白 1 与血管内皮功能的关系[J]. 中国现代医学杂志,2013,23(11):68-72.

[20] 姚应水,郭道遐,杨松,等. 高迁移率族蛋白 1 基因多态性与原发性高血压在汉族人群中的关联性研究[C]//中国心脏大会 2014 论文汇编,2014:2.

[21] 荣惠,谭茗月. 普罗布考对原发性高血压患者血红素氧合酶 1 表达的影响[J]. 临床心血管病杂志,2012,28(6):436-438.

[22] 张敏,韩志君,高明珠,等. 外周血单个核细胞中 MSR1 基因表达增高与原发性高血压易感性关系的研究[J]. 职业与健康,2017,33(11):1489-1491,1495.

(收稿日期:2021-01-19)

(上接第 1476 页)

[21] Hu Y,Zhu Y,Lu NH. Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori in China[J]. Dig Dis Sci,2017,62(5):1146-1154.

[22] Li H,Liang X,Chen Q,et al. Inappropriate treatment in Helicobacter pylori eradication failure: a retrospective study [J]. Scand J Gastroenterol,2018,53(2):130-133.

[23] 叶志邻. 四联疗法对幽门螺旋杆菌消化性溃疡患者溃疡愈合率、幽门螺杆菌消除率及不良反应发生率的影响[J]. 中外医疗,2016,35(34):136-138.

[24] Poonyam P,Chotivitayatarakorn P,Vilaichone RK. High Effective of 14-Day high-dose PPI-Bismuth-Containing quadruple therapy with probiotics supplement for helicobacter pylori eradication: a double blinded-randomized placebo-controlled study [J]. Asian Pac J Cancer Prev,2019,20(9):2859-2864.

[25] 唐丹,袁玲芝,岳纯,等. 基于抗生素使用史的含铋剂四联方案对幽门螺杆菌的根除效果[J]. 中南大学学报:医学版,2018,43(7):772-778.

(收稿日期:2021-04-30)