

异汉防己甲素治疗高血压临床研究

贵阳医学院附属医院(贵阳 550001) 董会英* 姚 淙

内容提要 采用自身交叉对比试验,以尼群地平做对照,研究异汉防己甲素对高血压病的作用。结果显示:异汉防己甲素对轻、中度及各期高血压病降压疗效肯定。顿服异汉防己甲素 0.2g 后 30 分钟血压下降,持续 8 小时,4 小时下降最明显。日服 0.3~0.6g 4 周显效 62%(31/50),有效 22%(11/50),与尼群地平相比,总有效率无显著性差异。异汉防己甲素轻度减慢心率,不影响糖、脂代谢,能明显改善心功能,副作用少而轻。其降压作用可能与阻滞血管平滑肌细胞膜钙通道有关。

关键词 异汉防己甲素 高血压病 心功能

异汉防己甲素(Isoletrandrone, 异甲素, IT) 属双苄基异喹啉类生物碱,由贵州中草药十大功劳中提取,为汉防己甲素的光学异构体,动物实验^[1]证实它有降血压作用。本文采用自身交叉对比试验,以尼群地平(Nitrendipine, NTP) 作对照,研究异甲素对高血压病的降压作用及对其心率、糖脂代谢、左心功能的影响。

材料与方法

一、研究对象

随机选择确诊高血压病 50 例,男 27 例,女 23 例,年龄 40~74 岁(平均 54.4 岁)。高血压病 I 期 16 例,II 期 30 例,III 期 4 例,轻度 28 例,中度 18 例,重度 4 例。住院病人 21 例,门诊 29 例。高血压病诊断按 WHO 标准。

二、研究方法

1. 所有病人停服一切心血管系统药物和镇静剂,口服安慰剂 2 周,以最后 3 天血压均值作为基础血压值。随机分为两组, A 组服尼群地平 4 周,安慰剂 2 周,异甲素 4 周, B 组先服异甲素,后服尼群地平。异甲素每日 0.3~0.6g, 尼群地平每日 10~40mg。住院病人顿服异甲素 0.2g 或尼群地平 10mg, 连续观察 24 小时急性效应。以异甲素治疗阶段为治疗组, 尼群地平治疗阶段为对照组。异甲素由贵阳制药厂生产, 尼群地平由石家庄市新华制药厂生产, 安慰剂由天津力生制药厂生产。

2. 降压疗效评定:按郑州会议标准^[2]。

3. 心功能测定:观察 30 例不伴冠心病者治疗前后左心功能变化。采用日产 ALOKA SSD-880 型超声诊断仪,探头直径 2.5cm,探查频率 2.5MHz, X 轴扫描速度 50mm/s, 同步描记心电图。检查前病人卧床休息 30min, 戒烟 24 小时, 取平卧位或左侧卧位, 由不了解病人情况的人员按国家标准草案规定^[3] 检查。一项指标测 3 次取均值记录。不同检查操作者之间及同一操作者 15 次重复测量值间变异系数为 2.06~5.36%。同期选 24 例年龄 40~68 岁(平均 53.7 岁)的健康人做对照。

测量指标:每搏量(SV)、心脏指数(CI)、射血分数(EF)、平均左室周径向心缩短率(mVcf)、收缩期室壁增厚率($\Delta T\%$)、二尖瓣前叶 E 峰下降枝斜率(MVV)、左室快速充盈分值(RFF)、左室平均壁应力(mWS)、等容舒张期(IVR)、室间隔舒张末厚度(IVSTd)、左室后壁舒张末厚度(PWTd)、左室舒张末内径(Dd)、左室心肌重量指数(LVWI)、总外周血管阻力(TPR)、动脉顺应性(C)、心率(HR)。

4. 实验室检查:服药前一天摄胸片、查眼底、心电图。每一阶段服药当天检查血、尿常规, 抽取空腹静脉血测血糖、脂、尿酸、肝功能、肾功能及电解质。4 周治疗结束后复查所有指标。

5. 统计方法:两阶段用药前基础血压、心率值用方差分析比较其齐同性。治疗前后各项

*现在河南省平顶山市第一人民医院

观察指标之差别用配对 t 检验或 t' 检验, 各变量间关系用直线相关分析, 降压疗效比较用配对卡方检验。所有测值均以均值±标准差 ($\bar{x} \pm S$) 表示。

结 果

一、对血压、心率的影响

表 1 口服异甲素、尼群地平24h及近期血压、心率变化比较(n=50)

	SBP		P	DBP		P	HR		P
	异甲素	尼群地平		异甲素	尼群地平		异甲素	尼群地平	
	kPa(mmHg)	kPa(mmHg)		kPa(mmHg)	kPa(mmHg)		bpm	bpm	
0'	22.9±1.6 (171.5±12.1)	23.7±2.1 (177.8±15.8)	<0.01	13.4±0.9 (100.4±7.0)	13.5±0.8 (101.3±6.1)	>0.5	73±10.2	72.6±10.4	>0.1
15'	-1.9%	-5.3%**	<0.01	-1.9%	-4.3%**	<0.05	-2.3%*	+2.5%*	<0.05
30'	-3.6%*	-10.1%***	<0.001	-4.5%*	-9.4%***	<0.001	-4.2%**	+4.8%***	<0.01
60'	-7.0%***	-13.4%***	<0.001	-6.5%***	-12.5%***	<0.001	-5.2%***	+8.3%***	<0.001
2h	-7.1%***	-18.2%***	<0.001	-8.6%***	-15.8%***	<0.001	-3.3%***	+9.1%***	<0.001
3h	-8.7%***	-18.4%***	<0.001	-9.7%***	-16.7%***	<0.001	-1.9%**	+7.4%***	<0.001
4h	-10.3%***	-19.7%***	<0.001	-10%***	-17.7%***	<0.001	-4.1%*	+7.3%**	<0.01
6h	-7.1%***	-18.2%***	<0.001	-8.0%***	-16.3%***	<0.001	-3.0%*	+6.1%**	<0.01
8h	-3.7%*	-14.8%***	<0.001	-4.4%**	-13.3%***	<0.001	-2.2%	+4.1%*	<0.01
12h	-3.1%	-10.8%***	<0.001	-3.0%	-9.6%***	<0.01	-0.3%	+1.1%	>0.1
24h	+0.1%	-3.5%**	<0.05	-0.8%	-3.3%	>0.05	+2.2%	+0.8%	>0.1
基础值	22.7±1.4 (170.3±10.6)	23.0±2.2 (172.5±16.3)	>0.05	13.6±0.7 (101.7±5.3)	13.7±1.0 (102.5±7.5)	>0.1	76.4±9.5	77.7±10.1	>0.05
wk 1	-7.2%***	-11.4%***	<0.001	-5.5%***	-11.2%***	<0.001	-0.7%	+5.9%***	<0.001
wk 2	-10.9%***	-16.5%***	<0.001	-9.8%***	-14.7%***	<0.001	-1.6%*	+4.8%***	<0.001
wk 3	-13.3%***	-17.3%***	<0.001	-12.2%***	-16.2%***	<0.001	-3.7%**	+7.3%***	<0.001
wk 4	-14.2%***	-19.3%***	<0.001	-12.4%***	-17.8%***	<0.001	-3.9%**	+6.9%***	<0.001

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

4周内, 血压持续下降, 与基础值相比, 均有显著性差别($P < 0.001$)。异甲素对轻、中度及 I、II、III期病人均有效。42例有效病人中有31例血压降至正常。心率从第2周开始明显减慢。尼群地平治疗有效47例中38例血压降至正常, 病人心率从第1周末即有明显加速。两药降压总有效率差别无统计学意义($X^2 = 3.2$, $P > 0.05$)。

3. 降压疗效与剂量的关系: 异甲素治疗第1周, 日服0.3g有效14例, 第2周日服0.45g有效24例, 第3周日服0.6g有效38例, 第4周日服0.6g有效42例。有效病例数与服用剂量间相关系数 $r = 0.9509$ ($P < 0.05$), 有效剂量平均

1. 急性作用: 从表1可看出, 异甲素降压作用起效较快, 持续时间较长, 顿服0.2g后4h作用最强。异甲素降压幅度低于尼群地平($P < 0.05 \sim 0.001$), 两种药物的急性降压作用曲线基本平行。异甲素减慢心率, 服药后2h作用最强。

2. 近期疗效: 表2、3显示异甲素治疗

为日服0.46g(0.3~0.6g)。

二、对左室心功能的作用: 从表3可见高血压病人与正常人相比, 各项心功能指标均有明显减退。异甲素治疗4周后, 收缩功能、舒张功能均有明显改善, 解剖结构指标无明显变化。

三、对血、尿常规及血生化指标的影响: 口服异甲素治疗4周对血糖、脂、尿酸、电解质、血浆蛋白、血红蛋白、白细胞数及尿蛋白均无明显影响($P > 0.05$)。血尿素氮、肌酐有明显降低, 前者治前 $[5.1 \pm 1.5(14.2 \pm 4.2), \text{mmol/L}(\text{mg/dl})]$, 下同]与治后 $[4.7 \pm 1.3(13.2 \pm 3.6)]$ 相比, $P < 0.05$; 后者治前 $[101.7 \pm 38.0$

表 2 口服异甲素及尼群地平近期疗效比较

	显效	有效	无效	总有效
轻度 异甲素 (n=28)	23	2	3	25(89.28%)
尼群地平	27	1	0	28(100%)
中度 异甲素 (n=18)	8	9	1	17(94.44%)
尼群地平	15	2	1	17(94.44%)
重度 异甲素 (n=4)	0	0	4	0(0%)
尼群地平	2	0	2	2(50%)
I 期 异甲素 (n=16)	15	1	0	16(100%)
尼群地平	15	1	0	16(100%)
II 期 异甲素 (n=30)	15	10	5	25(83.33%)
尼群地平	26	3	1	29(96.67%)
III 期 异甲素 (n=4)	1	0	3	1(25%)
尼群地平	1	1	2	2(50%)
异甲素组 (n=50)	31	11	8	42(84%)
尼群地平组 (n=50)	44	3	3	47(94%)
P 值	<0.05	<0.05	>0.1	>0.05

(1.15 ± 0.43) 与治疗后 [83.1 ± 31.8 (0.6 ± 0.36)] 相比, $P < 0.001$ 。异甲素对 SGPT、TFT 无影响。

四、症状改善情况: 本文 50 例病人, 治疗前症状以头痛、头晕、失眠最多见。异甲素治疗后, 随着血压的逐步下降, 这些症状多减轻或消失。

五、不良反应: 异甲素治疗后有 1 例病人出现面色潮红, 在服药后 1 h 出现, 继续服药后自行消失。其它不良反应有头晕、头痛等, 均较轻, 与对照组相比, 发生率较低。尼群地平不良反应较多, 以面色潮红最常见, 持续 3 ~ 28 天, 大多持续 1 周自行消失。两药无 1 例出现体位性低血压, 无 1 例不良反应严重而中断治疗。

表 3 口服异甲素对左心室功能的作用

	正常人 (n=24)	治疗前 (n=21)		治疗后 (n=21)	r ₁
HR(bpm)	71.8 ± 9.7	69.5 ± 12.5		68.0 ± 12.3	
SV(ml)	86.4 ± 10.2	$75.7 \pm 25.1^{**}$	0.2922	$80.6 \pm 23.9^{\Delta\Delta}$	-0.3083
CI(L/min/m ²)	3.85 ± 0.69	$3.26 \pm 1.10^*$	0.2461	3.45 ± 1.16	-0.3419
EF(%)	81.3 ± 4.7	$65.6 \pm 11.9^{***}$	0.1311	$72.8 \pm 9.7^{\Delta\Delta\Delta}$	-0.2601
mVcf(周边/s)	1.46 ± 0.15	$1.24 \pm 0.28^{**}$	0.4724*	$1.39 \pm 0.27^{\Delta\Delta}$	-0.1712
$\Delta T\%IVST$	128.6 ± 37.2	$61.0 \pm 38.3^{***}$	-0.075	$83.5 \pm 37.2^{\Delta\Delta\Delta}$	-0.4070
$\Delta T\%PWT$	124.3 ± 29.1	$62.8 \pm 30.5^{***}$	-0.1537	$83.1 \pm 37.8^{\Delta\Delta\Delta}$	-0.6587 $\Delta\Delta$
MVV(mm/s)	98.6 ± 8.9	$47.0 \pm 9.4^{***}$	0.4521*	$65.2 \pm 11.7^{\Delta\Delta\Delta}$	-0.4587 Δ
RFF(%)	70.66 ± 5.3	$43.8 \pm 15.5^{***}$	-0.4880*	$65.5 \pm 7.3^{\Delta\Delta\Delta}$	-0.8062 $\Delta\Delta$
mWS(mmHg)	174.6 ± 22.8	$267.0 \pm 64.6^{***}$	0.4677*	$192.5 \pm 32.1^{\Delta\Delta\Delta}$	0.4883 Δ
IVR(ms)	28.8 ± 6.6	$81.9 \pm 13.2^{***}$	0.4715*	$56.2 \pm 17.8^{\Delta\Delta\Delta}$	0.4054 Δ
IVSTd(mm)	8.0 ± 1.4	$11.5 \pm 1.2^{***}$	0.4985*	11.5 ± 1.7	0.1016
PWTd(mm)	8.2 ± 1.0	$11.0 \pm 1.1^{***}$	0.6793***	11.1 ± 1.0	0.0030
Dd(mm)	47.0 ± 1.2	$49.4 \pm 5.0^*$	0.2532	49.1 ± 4.8	0.1023
LVWI(g/m ²)	90.2 ± 22.3	$156.1 \pm 39.0^{***}$	0.6700***	$154.2 \pm 38.$	0.1361
TPR(dyne · s · cm ⁻⁵)	1245 ± 261	$2094 \pm 542^{***}$	0.6089**	$1659 \pm 471^{\Delta\Delta\Delta}$	0.6149 $\Delta\Delta$
C	1.78 ± 0.3	$1.08 \pm 0.4^{***}$	-0.4438*	$1.47 \pm 0.49^{\Delta\Delta\Delta}$	-0.4409 Δ

注: 病人与正常人比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; Δ 病人治疗前后对比 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$
 r_1 心功指标与MBP相关系数, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; r_2 心功指标变化值与 Δ MBP 相关系数, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$

讨 论

一、资料的可比性: 本实验采取自身交叉对比试验, A、B两组两阶段用药前基础血压进行方差分析, $P > 0.05$, 说明两组资料具有可比性。

二、降压疗效与服药量: 本观察证实异甲素有明显的降压作用。它起效较快, 作用时间较长, 与目前国际上公认的较理想抗高血压药尼群地平相比, 异甲素降压幅度较小, 但总有效率差异无统计学意义。本文异甲素治疗有效剂量范围为每日 0.3 ~ 0.6g, 平均 0.46g, 按公斤体

重计算为5~12.6(平均9.1)mg/kg。4周治疗期,随剂量增加,有效病例亦相应增加,二者相关系数 $r=0.9509(P<0.05)$,说明异甲素治疗有明显的量-效关系。大鼠试验⁽⁴⁾证明日服异甲素10mg/kg 3个月可致肝、肾功能损害。本文病例服药量与此相比,短期治疗未发现肝、肾功能损害,但长期服用能否引起肝、肾功能异常,需进一步研究证实。我们认为服药量最好不要超过每日0.6g(10mg/kg),且应从小剂量开始。

三、降压机制:目前基础研究尚未阐明异甲素的降压机制。本文研究结果显示异甲素治疗后未出现安眠、鼻塞、利尿及肠蠕动障碍等现象,血压明显下降时心率稍减慢,未见体位性低血压。因此异甲素的作用与交感神经抑制剂、噻嗪类利尿剂及肼苯哒嗪血管扩张剂等药物的作用似无类似之处。动物实验⁽⁵⁾表明,相同剂量时异甲素对血压、心率及心肌收缩力的抑制作用与汉防己甲素相似。现已知这两种药均属双苄基异喹啉类生物碱,分子式相同,旋光性不同。汉防己甲素已被证实是一种植物性钙通道阻滞剂⁽⁵⁾。本文资料显示,口服异甲素后外周血管阻力显著下降达21%,动脉顺应性显著增加达36%,左室泵血功能及心肌收缩功能明显改善。由于短期降压治疗引起外周血管结构上改变的可能性很小,而心肌收缩力并未受到抑制,因此考虑异甲素的降压作用是由于扩张外周血管所致。另外,异甲素治疗使心率减慢不伴有其他迷走神经兴奋的表现,提示对心率的抑制作用并非兴奋迷走中枢所致,可能是刺激了心脏迷走神经,或减慢了窦房结舒张期钙离子内流,或增加了钾离子外流而改变了窦房结的自律性所致。综上所述,我们推测异

甲素可能是一种植物性钙通道阻滞剂。

四、对左心功能的改善作用:21例获清晰图象的高血压病患者,异甲素治疗前与正常人相比,各项心功能指标均有明显异常,其中11例病程>5年,左室壁增厚超出95%正常值上限,收缩、舒张功能均有异常。10例病程<5年,左室壁厚度正常,只有舒张功能异常。直线相关分析显示舒张功能指标、血管功能及部分收缩功能指标与平均动脉压(MBP)中度相关。

异甲素治疗4周后,随着血压稳步下降,左心功能明显改善。RFF、mWS、EF、 $\Delta T\%$ 、TPR及C恢复正常。 ΔRFF 与 ΔMBP 高度负相关($r=-0.8062, P<0.01$), ΔMVV 、 ΔIVR 、 ΔmWS 、 ΔTPR 、 ΔC 、 $\Delta T\%$ 与 ΔMBP 中度相关,说明血压与心功能变化关系较密切。

五、症状改善及不良反应:本文结果表明异甲素对高血压常见症状有明显减轻及消除作用。异甲素治疗无严重不良反应,对血、尿常规及各项血生化指标均无明显影响。不良反应发生率明显低于尼群地平,短期治疗不损伤肝、肾功能,不影响糖、脂代谢,对造血系统无不良影响。

参 考 文 献

1. 查力,等。异防己碱与汉防己碱降压作用比较研究。贵阳医学院学报1988; 13(2):218。
2. 心血管病流行病学及人群防治汇报讨论会。常见心血管病流行病学研究及人群防治工作1979~1985年规划。中华心血管病杂志1979; 7:81。
3. 人体各部位超声探测方法和正常值统一标准(草案)。中华物理医学杂志1980; 2(3):283。
4. 朱延伟,等。异汉防己甲素毒性研究。中华劳动卫生职业病杂志1985; 3(1):34。
5. 方达超,等。粉防己碱抗钙作用的研究。中华医学杂志1983; 63(12):772。

《实用儿科外治手册》出版

由陕西中医学院儿科副教授苗晋编著的《实用儿科外治手册》一书已由陕西科技出版社出版发行。该书是国内第一部中医儿科外治法专著,其参考了解放以来公开发行的医学期刊100余种,并结合作者的临床

经验,介绍了儿科76种常见病证的外治法,收载简便廉验的处方近700首。是儿科医护人员及乡村医生的必备之书。全书15万余字,每本3.10元,欲购者可汇款至陕西中医学院苗晋收,邮政编码:712083。务请在“汇款留言”栏内正楷写清购书人姓名、地址及邮政编码,款到即寄。

(赵明)

in group 1 was markedly higher than the normal. In both of them, the lipid metabolism was abnormal and the content of cAMP in plasma was significantly lower than the normal. The marked effects were achieved on the cases which received one course of treatment (1 month) by acupuncture, the total effective rate being 84.8%. The acupuncture brought about not only antiobesity effect but biphasic changes on the blood pressures and Y value as well, that is, acupuncture raised the blood pressures and Y value of the patients in group 1 but reduced the blood pressures and Y value of the patients in group 2. In addition, acupuncture brought about good regulation effect on lipid metabolism and plasma cAMP of patients. This suggests that the regulation effect of acupuncture on plasma cAMP of patients with simple obese might be an important link by which antiobesity effect may be achieved.

Key Words simple obese, sthenia of liver-Yang, cyclic nucleotide, acupuncture and moxibustion, vegetative nervous function

(Original article on page 83)

Clinical Study of Hypertension Treated with Isotetrandrine

Dong Hui-yi(董会奕), Yao Cong(姚 淙)

Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang (550001)

The antihypertensive effect of isotetrandrine (IT) has been studied, in 50 cases with hypertension with the cross-over experiment controlled with nifedipine (NTP). The results of the study demonstrate that the antihypertensive efficacy of IT to the mild and moderate or phase I, II, III hypertension cases was definite. After ingestion of the single dose 0.2 g of IT, BP fell at 30 min, the maximal fall in BP was observed at 4h and duration of the action was sustained for 8 hours. After administration of daily dose 0.3~0.6 g of IT for 4wk, the total response rate of all patients was 84%. Compared with NTP, the total response rate difference was not significant. During treatment, the heart rate was slightly decreased, the blood lipids and glucose were not influenced, the left ventricular functions were obviously improved, and the adverse effects were fewer and milder. The antihypertensive mechanism of it may be associated with the blocking calcium channel.

Key Words isotetrandrine, hypertension, cardiac function

(Original article on page 87)

Effects of Chronoacupuncture Na Ja Fa(纳甲法) on Gastric Acid Secretion, Plasma Gastrin and Prostaglandin E_1 in Patients with Peptic Ulcer Disease

Cheng Xia(程 霞), Yang Jie-bin(杨介宾), et al

Acupuncture Department of Chengdu College of TCM, Chengdu (610075)

Observations on gastric acid secretion, plasma gastrin and prostaglandin E_1 in patients with peptic ulcer disease were made after giving acupuncture with Na Ja Fa. The relationship between the chosen points and their effects was also discussed so as to provide more evidence to evaluate and practice the traditional chronoacupuncture more accurately. The results of this experiment were: (1) The gastric acid output of patients with peptic ulcer disease was decreased, while the plasma gastrin and prostaglandin E_1 were increased after puncturing with Na Ja Fa. This reveals that the decrease of acid output was not caused by the change of plasma gastrin, however the plasma prostaglandin E_1 may be involved in this process. (2) By using points on Stomach and Spleen meridians, there was a better inhibiting effect in acid output than treating the points of other meridians. This showed that using chronoacupuncture should include choosing points according to differentiation and only by laying stress on the relative specialization of the actions of these points one could expect improvement in efficiency. (3) There were no obvious differences between the standard opening points and the group of points which changed to opening points by Dr Shan Yu Tang(单玉堂). This proves that these two groups of points do have some similar functions and are both effective for clinical use.