

针箭颗粒改善高血压病胰岛素抵抗的临床研究*

唐蜀华 蒋卫民 陈晓虎 严 冬

内容提要 目的:观察针箭颗粒的降压及改善高血压病(EH)胰岛素抵抗(IR)的作用。方法:将 52 例 EH 患者随机分为治疗组 30 例和对照组 22 例,分别给予针箭颗粒和卡托普利治疗 4 周,观察治疗前后血压、空腹及餐后 2h 血糖、胰岛素(放免法)、胰岛素敏感指数(ISI)和血脂的变化,并与健康对照组 17 名比较。结果:治疗前两组患者空腹胰岛素及餐后 2h 血糖、胰岛素含量明显高于健康对照组($P < 0.01$),ISI 明显低于健康对照组($P < 0.01$),说明存在 IR;治疗后不仅血压明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),而且空腹胰岛素、餐后 2h 血糖、胰岛素均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),ISI 显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),两组 IR 均得到改善,治疗组血脂也有明显改善。结论:针箭颗粒不仅具有确切的降压效应,而且对 EH 所伴有的代谢障碍特别是 IR 具有明确的改善作用。

关键词 高血压病 胰岛素抵抗 针箭颗粒

Clinical Study on Zhenjian Granule in Improving Essential Hypertension and Insulin Resistance TANG Shuhua, JIANG Weimin, CHEN Xiaohu, et al *Cardiovascular Department, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029)*

Objective: To observe the effect of Zhenjian granule (ZJG) on lowering the blood pressure and improving the essential hypertension (EH) and insulin resistance (IR). **Methods:** Fifty-two hypertensive patients were randomly divided into the treated group (30 patients) with ZJG and the control group (22 patients) with captopril for 4 weeks, then the variation of levels of blood pressure, blood glucose, blood insulin (radioimmunoassay), insulin sensitivity index (ISI) and blood lipid before and after treatment were determined, and compared with the normal group (17 healthy subjects). **Results:** Fasting insulin, blood glucose and insulin 2 hours after meal were significantly higher than those of the normal control, but the ISI was significantly lower than that of the normal control ($P < 0.01$), the insulin resistance existed; after treatment, not only the blood pressure obviously lowered ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the fasting insulin, blood glucose and insulin 2 hours after meal obviously lowered ($P < 0.05$, $P < 0.01$), ISI markedly raised ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The IR of both groups was improved, the blood lipid of the treated group was also improved. **Conclusion:** ZJG was effective in reducing blood pressure, it also had significant effect on improving metabolic disorder, particularly on IR in EH patients.

Key words essential hypertension, insulin resistance, Zhenjian granule

原发性高血压病(EH)患者常伴有胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及代偿性高胰岛素血症,这种代谢异常在 EH 发生发展中起重要作用^[1],因此对 EH 患者进行治疗时必须考虑降压药对糖、胰岛素等代谢的影响。许多中药同时具有降压、降糖、调脂等多靶的作用^[2],从而为中医药治疗高血压病 IR 提供了可能性。为此,我们在临床上观察了根据中医学理论及现代药理研究组成的针箭颗粒对高血压病 IR 的影响,现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 选择 1997 年 9 月~1998 年 5 月期间观察的 EH 患者 52 例,均符合 1993 年 WHO/ISH 高血压病诊断标准,采用随机数表法分为针箭颗粒治疗组(简称治疗组)30 例和卡托普利对照组(简称对照组)22 例,所有病例均经临床及实验室检查排除继发性高血压、糖尿病及合并急性心脑血管病等。其中治疗组住院患者 18 例,门诊患者 12 例;男 21 例,女 9 例,体重指数 22.66 ± 1.37 ;年龄 34~67 岁,平均 (40.3 ± 11.4) 岁;病程 2~12 年,平均 (7.9 ± 3.2) 年;高血压 I 期 8 例,II 期 17 例,III 期 5 例;对照组住院患者 10 例,门诊患者 12 例;男 13 例,女 9 例;体重指数

* 江苏省科委资助课题(No. BS98067)

南京中医药大学第一附属医院心内科(南京 210029)

21.98±1.56; 年龄 40~62 岁, 平均(46.1±14.2)岁; 病程 4~16 年, 平均(8.4±2.1)年; 高血压 I 期 4 例, II 期 12 例, III 期 6 例。同时设立血压、血糖正常的健康对照组 17 名, 均来自本院健康体检者, 其中男 11 名, 女 6 名; 体重指数 22.14±1.19; 年龄 41~57 岁, 平均(49.6±6.2)岁。两组患者与健康对照组在性别、年龄、体重指数及两组之间在性别、年龄、体重指数、病程、高血压病分期等方面均经统计学处理无显著性差异, 具有可比性。

2 治疗方法 两组患者治疗前均停用其他降压药 2 周以上后进入观察期, 治疗组予针箭颗粒(由鬼针草、鬼箭羽、玄参、泽泻等组成, 江阴天江制药厂生产, 批号: 970316, 每包 5g, 相当于生药 22.5g), 每次 2 包, 每日 2 次; 对照组予卡托普利(中美合资上海施贵宝制药有限公司出品, 批号: 021101, 每片 12.5mg), 每次 12.5~25.0mg, 每日 2 次, 两组疗程均为 4 周。

3 观察指标

3.1 针箭颗粒的降压作用 给药前 3 天每天(取其平均值作为给药前血压)及给药后 1、2、3、7、14、21、28 天, 停药后第 3 天, 采用袖带式汞柱血压计测量坐位右上臂血压。

3.2 实验室检查 所有观察对象在给药前和给药结束后分别于空腹及餐后 2h 由肘静脉取血 2ml, 测定相应时段血糖值(葡萄糖氧化酶法)、血胰岛素值(放免双抗体法, 北京北方免疫试剂研究所药盒), 并分别计算胰岛素敏感指数(ISI, 等于空腹血糖与胰岛素乘积的倒数, 分析时取其自然对数)⁽³⁾。以酶法(北京生物制品研究所药盒)测定空腹血浆胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), 由 Friedewald 公式求得低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

4 统计学处理 计量资料用 *t* 检验、方差分析(*F* 检验)、*q* 检验等, 某些指标首先进行适当的数据转换, 改善其正态性及方差齐性, 以便进行统计分析。全部资料在微机上应用 Spsspc 软件分析完成。

结 果

1 疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》⁽⁴⁾对降压疗效进行评定。显效: 舒张压(DBP)下降≥10mmHg 并降至正常, 或下降 20mmHg 以上; 有效: DBP 下降虽未达到 10mmHg, 但降至正常, 或下降 10~19mmHg; 无效: 未达到有效标准。

2 针箭颗粒对 EH 患者血压的影响 见图 1。治疗前两组收缩压(SBP)、DBP 之间比较均无显著

较治疗前明显下降 ($P<0.05$), 从 14 天开始下降更加显著 ($P<0.01$), 但停药 3 天后 SBP、DBP 虽仍低于治疗前, 但已无显著性差异; 治疗组虽服药 7 天后 SBP、DBP 较治疗前明显下降 ($P<0.05$), 服药 14 天 DBP、21 天 SBP 较治疗前下降更为显著 ($P<0.01$), 但其降压效应较稳定, 即使停药 3 天后针箭颗粒组 SBP、DBP 较治疗前仍有显著性差异 ($P<0.05$)。

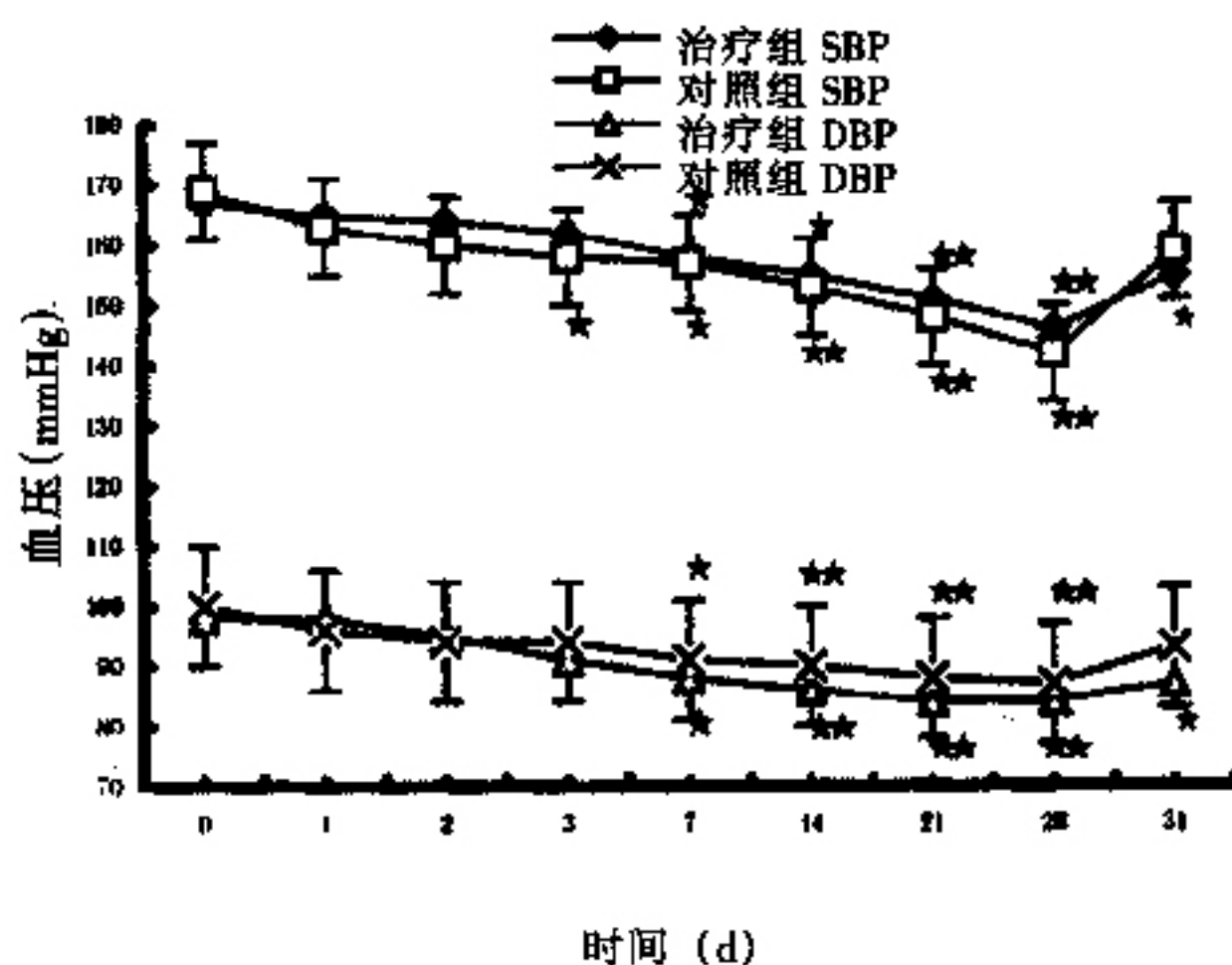


图 1 两组高血压患者治疗前后血压变化比较

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

3 两组降压疗效比较 治疗后治疗组和对照组显效、有效、无效例数分别为 12、11、7 例和 15、4、3 例, 治疗组降压总有效率为 76.7%, 对照组为 86.4%, 两组比较无显著性差异, 但治疗组显效率(40.0%) 低于对照组(68.2%), 两组比较有显著性差异 ($P<0.05$)。

4 两组患者治疗前后血糖、胰岛素及 ISI 变化比较 见表 1。治疗前两组患者空腹胰岛素、餐后 2h 血糖及胰岛素均显著高于健康对照组 ($P<0.01$)、ISI 显著低于健康对照组 ($P<0.01$), 说明 EH 患者存在 IR。治疗后两组患者空腹胰岛素、餐后 2h 血糖及胰岛素较治疗前均明显下降 ($P<0.05$, $P<0.01$), ISI 明显升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), 除空腹胰岛素治疗组尚高于对照组 ($P<0.05$) 外, 其余指标比较均无显著性差异; 治疗前后空腹血糖各组比较均无显著性差异。

5 两组患者治疗前后 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 含量比较 见表 2。治疗前两组患者 TG、LDL-C 含量明显高于健康对照组, HDL-C 明显低于健康对照组 ($P<0.05$, $P<0.01$), 说明 EH 患者与健康对照比较

表 1 两组治疗前后血糖、胰岛素及 ISI 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	空腹血糖(mmol/L)	空腹胰岛素(mU/L)	餐后 2h 血糖(mmol/L)	餐后 2h 胰岛素(mU/L)	ISI
健康对照	17	3.56 ± 1.21	8.52 ± 6.22	4.62 ± 1.32	39.61 ± 18.82	-3.24 ± 1.08
对照	22	疗前	4.47 ± 1.06	19.51 ± 9.18*	7.24 ± 1.64*	86.32 ± 17.16*
		疗后	4.01 ± 0.85	10.87 ± 4.75 ^{△△}	6.32 ± 0.98 [△]	41.27 ± 15.48 ^{△△}
治疗	30	疗前	4.23 ± 1.34	18.13 ± 7.26*	7.32 ± 2.06*	90.27 ± 21.45*
		疗后	3.69 ± 0.98	14.34 ± 5.16 ^{△△△}	6.18 ± 1.48 [△]	46.36 ± 18.15 ^{△△}

注:与健康对照组比较,* $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta\Delta\Delta}P < 0.05$

表 2 两组治疗前后 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 含量比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数		TC	TG	LDL-C	HDL-C
健康对照	17		4.34 ± 0.92	1.24 ± 0.51	3.08 ± 0.87	1.47 ± 0.56
对照	22	疗前	4.67 ± 0.62	1.79 ± 0.63 **	3.68 ± 0.72 *	1.03 ± 0.43 *
		疗后	4.31 ± 0.73	1.50 ± 0.53	3.26 ± 0.58 [△]	1.27 ± 0.37
治疗	30	疗前	4.42 ± 0.83	1.82 ± 0.74 **	3.70 ± 0.81 *	1.08 ± 0.51 *
		疗后	3.94 ± 1.08 [△]	1.39 ± 0.48 ^{△△}	3.27 ± 0.66 [△]	1.43 ± 0.42 ^{△△}

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$

含量较治疗前均明显下降,HDL-C 明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),而对照组除 LDL-C 较治疗前明显下降外($P < 0.05$),其余指标与治疗前比较均无显著性差异,说明改善脂质代谢作用针箭颗粒优于卡托普利。

6 安全性指标检测及不良反应 治疗组 2 例出现轻度恶心,改为饭后服药后,恶心消失。对照组 5 例出现干咳(22.7%),2 例症状较为严重,均经解释后坚持服完疗程。两组患者治疗前后血、尿、便常规检查,肝、肾功能,胸部 X 片及心电图等均未见明显异常变化。

讨 论

多年来研究发现,高血压、肥胖、2 型糖尿病、高脂血症、冠心病及脑血管意外等病理过程常合并存在,1988 年 Reaven 命名为“X 综合征”⁽⁵⁾,其共同病理生理机制可能就是 IR⁽⁶⁾。IR 是指胰岛素在促进葡萄糖摄取和利用方面受损,即一定量的胰岛素产生生物学效应低于预计正常水平,在胰岛 β 细胞功能正常时,可导致代偿性高胰岛素血症⁽¹⁾,高胰岛素通过多种可能机制参与了 EH 的发生和发展,具有高度致动脉粥样硬化作用,从而被认为是独立的心血管病的危险因素^(6,7)。EH 的治疗目的不仅是要控制血压水平,更主要是改善诸代谢紊乱,预防和逆转靶器官的不良重塑,这是降低心血管并发症的发生和病死率的关键⁽⁸⁾。我

胰岛素均明显增高,ISI 明显降低;两组患者 TG、LDL-C 明显高于健康对照组、HDL-C 明显低于健康对照组,说明 EH 患者存在以 IR 为中心的多种物质代谢障碍,与文献报道相符^(5,9)。治疗后,不仅两组血压较治疗前都有明显下降,而且均能明显降低空腹胰岛素和餐后 2h 血糖及胰岛素,升高 ISI,针箭颗粒还能明显降低 TC、TG、LDL-C,升高 HDL-C。说明针箭颗粒与卡托普利一样对 EH 不仅具有确切的降压效应,而且对 EH 同时伴有的 IR 也有明显的改善作用,在调节脂质代谢方面还优于卡托普利。

IR 是现代医学的一个病理概念,古代中医学对此尚无认识,但因为 IR 产生的高胰岛素血症是 2 型糖尿病最早出现的代谢异常,其同时可引起靶器官胰岛素受体下调,进一步发展可造成胰腺功能衰竭,进而发生糖尿病⁽¹⁰⁾,即中医之“消渴”,因此我们认为 IR 在 EH 的病程中可以理解成“消渴”的潜在阶段,而“消渴”的发病病机乃阴虚燥热,同时与肝亦密切相关,“肝脉微小为消瘵”(《灵枢·本脏篇》),肝火在导致“消渴”的病机渐变及最终演变成“消渴”病的过程中也起着重要作用⁽¹¹⁾,这与 EH 阴虚阳亢的基本病机有着一致性。我们的前期研究也表明高血压病 IR 的特点为肝火亢盛、阴虚阳亢⁽¹²⁾,而以鬼针草、鬼箭羽为主药所组成的针箭颗粒剂具有的清肝泻热、滋养肝肾、淡渗利水的作用,可以理解为其改善 IR 可能的中医机理。

- 志 1995;7(1):59—60.
3. 李光伟, 潘孝仁, Lillioja, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. 中华内科杂志 1993;32(10):656—660.
4. 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗高血压病的临床研究指导原则. 第一辑. 1993:28.
5. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595.
6. 叶山东. 胰岛素抵抗的病因及治疗概况. 国外医学内分泌学分册 1995;15(2):77—80.
7. 郝晓红, 卢才义, 王峰, 等. 胰岛素增强内皮素-1 的缩血管作用. 中华心血管病杂志 1997;25(1):64—66.
8. 刘国仗. 高血压治疗中的一些问题. 中华内科杂志 1997;36

- (9):579—580.
9. 王彦昌, 葛太国, 冯培青. 原发性高血压 34 例胰岛素、血糖及血脂的临床观察. 临床心血管病杂志 1995;11(5):303.
10. 杨万松, 黄体钢, 王尉群, 等. 高蔗糖饮食对肾素-依赖性高血压大鼠血浆胰岛素水平的影响. 高血压杂志 1999;7(1):82—85.
11. 邹如政. 糖尿病从肝论治. 中国医药学报 1998;13(1):17—23.
12. 蒋卫民, 唐蜀华, 陈晓虎. 高血压病辨证分型与胰岛素抵抗关系的初步研究. 中医杂志 1999;40(1):45—46.

(收稿:1999-10-08 修回:2000-03-09)

复方丹参滴丸对冠心病高脂血症患者脂蛋白(a)及血脂影响

韩清华¹ 柴晓红² 吕吉元¹

近年来证实血浆脂蛋白(a) [Lipoprotein(a), Lp(a)] 与早期冠心病、脑卒中、心脏术后再狭窄等动脉粥样硬化性疾病关系密切。1997 年 2 月~1998 年 12 月, 我们观察了 58 例冠心病高脂血症患者经复方丹参滴丸治疗后 Lp(a) 和血脂水平变化及心脏事件的发生情况, 现报道如下。

临床资料 冠心病高脂血症患者系在我院及山西省心血管病研究所或其他医院经冠状动脉造影证实并进行血脂测定增高者, 均为住院患者。按 1:1 随机分为两组, 治疗组 30 例, 男 20 例, 女 10 例; 年龄 50~70 岁, 平均 (64.2 ± 0.3) 岁; 病程 8~22 年, 平均 (13.8 ± 0.8) 年。对照组 28 例, 男 18 例, 女 10 例; 年龄 50~68 岁, 平均 (63.8 ± 0.3) 岁; 病程 7~20 年, 平均 (13.2 ± 0.6) 年。两组一般资料比较无显著性差异, 具有可比性 ($P > 0.05$)。另选择健康对照组 37 名, 男 25 名, 女 12 名; 年龄 50~65 岁, 平均 (60.4 ± 0.3) 岁, 其年龄、性别与以上两组患者比较具有可比性 ($P > 0.05$)。

治疗方法 两组患者基础治疗均给予消心痛、维生素 E、阿司匹林等。治疗组同时加用复方丹参滴丸 (天津天士力制药

集团有限公司生产, 批号 960517), 每次 10 丸, 每日 3 次, 两组均以 4 周为 1 个疗程, 在此期间停用其他调脂药物。分别采集健康对照组和两组患者治疗前后清晨空腹静脉血, 用酶法测定血浆总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、甘油三酯 (TG), 用酶联免疫吸附法测定 Lp(a)。统计学方法: 两组均数比较用 t 检验。

结果

1 各组血浆 Lp(a)、TG、LDL-C 及 TG 含量比较 见表 1。治疗后治疗组 Lp(a)、TC、LDL-C、TG 较治疗前及对照组均明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 但 Lp(a)、LDL-C 仍高于健康对照组 ($P < 0.05$), TC、TG 与健康对照组比较无统计学差异。对照组各项指标无明显改善。

2 心脏事件发生情况 治疗组发生心绞痛 2 例, 心律失常 1 例; 对照组发生心绞痛 5 例, 心肌梗塞 1 例, 心律失常 1 例, 心功能不全 1 例, 猝死 1 例。

讨论 近年来, 大量研究证明, 高水平的 Lp(a) 具有双重作用——致动脉粥样硬化和致血栓形成, Lp(a) 是导致冠心病

表 1 各组血浆 Lp(a)、TC、LDL-C 及 TG 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Lp(a) (mg/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)
健康对照	37	122.47 ± 3.47	4.70 ± 0.37	2.75 ± 0.68	1.45 ± 0.68
对照	28	治疗前	$319.8 \pm 207.8^*$	$5.82 \pm 0.91^*$	$4.15 \pm 0.94^*$
		治疗后	$314.8 \pm 188.4^*$	$5.78 \pm 0.87^*$	$4.09 \pm 0.78^*$
治疗	30	治疗前	$326.2 \pm 239.3^*$	$5.84 \pm 1.17^*$	$3.94 \pm 1.13^*$
		治疗后	$169.8 \pm 132.6^{* \Delta \Delta \Delta}$	$4.61 \pm 0.89^{\Delta \Delta \Delta}$	$3.14 \pm 0.69^{* \Delta \Delta \Delta}$
					$1.66 \pm 0.78^{\Delta \Delta}$

注: 与健康对照组比较, $^* P < 0.05$; 与本组治疗前比较, $^{\Delta} P < 0.01$; 与对照组同期比较, $^{\Delta} P < 0.05$; $^{\Delta \Delta} P < 0.01$

重要的独立危险因素。本研究中冠心病患者用复方丹参滴丸治疗 4 周后血浆中 Lp(a) 及血脂水平明显降低, 与复方丹参滴丸降脂、抗凝作用有密切关系; 此外, 复方丹参滴丸能扩张冠状

动脉, 增加冠脉血流量, 钙拮抗及清除氧自由基, 因此用复方丹参滴丸治疗后心脏事件的发生率明显降低。本研究结果表明: 复方丹参滴丸能降低冠心病高脂血症患者血浆中 Lp(a) 和血脂水平, 降低心脏事件的发生率, 可作为冠心病患者的一线用药, 对冠心病的预防和治疗均有重要意义。

(收稿:1999-08-20 修回:2000-03-05)