

补肾方药治疗高血压病伴胰岛素抵抗进展

杨晓忱 熊兴江 王 阶

高血压病是最常见的心脑血管慢性病,也是引发心脑血管风险最主要的危险因素,常与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、肥胖和血脂紊乱等并存,统称为心脏代谢综合征^[1]。随着生活方式和饮食结构的改变,以 IR 为主要病理基础的代谢综合征患病率逐年增加。美国一项调查显示,在 7 400 万例肥胖型高血压患者中,IR 比例高达 50%^[2]。《中国心血管病报告 2011》指出,中国高血压病患者已达 2 亿,血糖异常患者已达 1 亿,约 75% 的糖尿病患者并发高血压病,是与其年龄性别相匹配的非糖尿病患者的 3 倍^[3]。目前高血压病伴 IR 患者为达到目标血压(130/80 mm Hg),都需多种药物联合治疗,并且超过 50% 的患者接受三联疗法血压不能达标。另外,降压西药的不良反应在很大程度上影响了患者的服药依从性^[4]。因此,如何合理降低血压并改善 IR 是当前高血压病领域的热点问题。

1 高血压伴 IR 概述 自 1988 年 Reaven GM 发现原发性高血压病患者中存在 IR 及高胰岛素血症以来^[5],不断有研究证实 IR 是导致高血压患者出现糖耐量异常、脂质代谢紊乱、肥胖和凝血机制异常等共有的病理生理学基础^[6]。在一些前瞻性研究中,将高胰岛素血症作为 IR 的替代标志,其结果证实了 IR/高胰岛素血症与原发性高血压是因果关联的。最引人注目的如 Skarfors ET 等^[7]的研究,通过对 2 130 位男性发生高血压病的危险因素进行 10 年评估,证实肥胖、空腹和葡萄糖负荷后的血浆胰岛素浓度及高血压家族史为高血压病的独立预测因子。Lissner L 等^[8]也报道了同样的结果,通过对 278 位女性随访 12 年并评估期发生高血压病的危险因素,证实了空腹高胰岛素血症可预测正常血压向高血压转变,独立于体重指数和体重增加。

IR/高胰岛素血症与原发性高血压之间的机制较

为复杂,其交互作用引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活、交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)活性升高以及钠离子潴留,进而导致血管功能障碍,乃至血压升高和心血管病危险性增加^[9]。具体机制如下:(1)RAAS:IR 与血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin type 1 receptor, AT₁R)介导的 RAAS 活化有关,该过程可部分抑制血管和骨骼肌组织中胰岛素的作用,抑制血管扩张^[10]。(2)SNS:IR 可引起交感神经活化。Verma S 等^[11]证实交感神经切除术可阻止高胰岛素血症产生高血压。(3)肾脏效应:IR 可提高肾对水钠的重吸收作用,增加血容量及血管通透性,从而产生血管壁间质水肿与钠潴留,而引起血压升高^[12]。(4)血管活性物质:高胰岛素血症时,纤溶酶原激活剂抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor, PAI-1)等血管活性物质异常增加,导致纤溶活性受抑,引起血液高凝状态,血流阻力增加^[13]。(5)跨膜离子转运:高胰岛素血症时钠、钾 ATP 酶活性受抑,并刺激钠与氢、钙与钠的转运使细胞内钙聚集,抑制其调节血管舒张及葡萄糖转运,导致血压升高^[14]。

长期 IR/高胰岛素血症,将进一步导致糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)及空腹血糖调节受损(impaired fasting glucose, IFG),从而诱发糖尿病。高血压病一旦合并糖尿病,不仅使患者心脑血管的风险显著增加 2~3 倍,更易于发生心肌梗死、脑血管意外及周围大血管病,并加速视网膜病变以及肾脏病变的进展,其死亡风险增加 7.2 倍^[15]。因此对于伴有 IR 的高血压患者,选择治疗方案时宜以同时改善 IR 为基本目标。目前用于抗高血压治疗的 6 大类一线药物[血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、 α -受体阻断药、钙离子拮抗剂、利尿剂、 β -受体阻断剂]中常推荐的仍为 ACEI/ARB 类。国外大规模临床研究显示,ACEI/ARB 类制剂可减少新型 2 型糖尿病发生。改善 IR 的降糖药物同样适用于高血压伴 IR 的治疗,备受关注的胰岛素增敏药物如吡格列酮、罗格列酮等,被证实具有改善骨骼肌对葡萄糖代谢作用,有益于血糖控制,并可改善高血压及脂质异常^[16-19]。其他有益于改善高血压伴 IR

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(No. 2003CB517103);国家自然科学基金资助项目(No. 90209011)

作者单位:中国中医科学院广安门医院心血管科(北京 100053)

通讯作者:王 阶, Tel: 010-88001817, E-mail: unigam@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 05. 0637

还包括调脂治疗,降脂药物促进脂质代谢的同时可改善血脂异常患者 IR 症状^[20]。但由于高血压与 IR 之间复杂的作用机制,临床治疗缺乏针对性,导致超过 50% 的患者联合治疗疗效并不理想。寻找安全有效的补充与替代医学治疗已经成为目前关注的焦点^[21]。

传统中医学中虽未有高血压伴 IR 的相关记载,但可根据高血压病出现的症状及合并 IR 时机体对胰岛素敏感性降低等表现,追溯其病因病机与方药证治规律。高血压病属于中医学“眩晕”、“头痛”等范畴,最早见于《黄帝内经》,称之为“眩冒”。IR 临床并无特异性表现,因其可能为糖尿病、肥胖、脂代谢紊乱和高血压的共同病理基础,临床症状也多以上述疾病相关,可归于中医学“消渴”、“肥满”、“头痛”、“眩晕”等范畴。由于现代临床对高血压病的早期诊断,降压西药的早期干预,降压西药的不断优化与广泛运用,使高血压被短期内控制,直接改变了高血压病的自然进程。高血压病的中医学病机演变规律已经发生了变化,既往从肝论治高血压的临床思路已有局限性。研究发现,肾虚为其现代病机关键,是当前中医治疗高血压病面临的新问题,而补肾降压是治疗此病的重要治则治法^[22,23]。形成肾虚证的原因有四:第一,降压西药不良反应导致肾虚;第二,降压西药的治疗作用导致肾虚;第三,年老导致的生理性肾虚;第四,大病、久病及肾导致的病理性肾虚^[24]。同时发现,临床采用补肾方药治疗高血压伴 IR 患者取得了较好疗效,据此推测高血压伴 IR 可能与肾虚关系密切。针对其病因和机制,笔者认为,进行补肾方药防治高血压伴 IR 的研究具有重要意义。

2 补肾方药干预高血压伴 IR 相关研究 针对高血压 IR 相关病理机制,国内已开展多项研究,初步证明了中医药可以通过多成分、多途径、多环节来改善高血压伴 IR 的代谢障碍。近年来,补肾方药治疗高血压伴 IR 取得了一定进展,以下对补肾方药干预高血压伴 IR 相关研究进行综述。

2.1 临床研究 补肾单味药及复方具有降糖、降脂、改善 IR 的作用。单味中药灵芝具有增加毛细血管密度、降低血浆黏度作用,研究证实灵芝可调节高血压患者微循环,改善 IR 及协同降压^[25]。复方对高血压患者症状具有综合调治优势,并且与单用西药降压相比,患者依从性高、副作用低。目前常用的补肾降压复方制剂——杞菊地黄汤、补肾益心片等均可用于高血压病 IR 的治疗。临床研究证实杞菊地黄汤具有改善原发性高血压患者 IR,可提高胰岛素敏感性,并具有降低血压、血脂的作用^[26]。另有研究证实补肾益心

片可提高患者的胰岛素敏感指数,改善 IR,同时可降低血脂^[27]。

2.2 实验研究 高血压伴 IR 的发病机制离不开遗传因素、环境因素与获得性因素三者之间错综复杂的交互作用。这三者之间的相互作用引起 RAAS 激活、SNS 活性增高以及钠离子潴留等,从而导致血管功能障碍,血压升高,增加心血管风险^[28,29]。目前一般采用自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)模型进行研究^[30]。研究表明降压益肾颗粒(鬼针草、何首乌、玄参、福泽泻)对高血压伴 IR 具有确切的改善作用^[31]。

3 述评与展望 高血压伴 IR 等危险因素的相关作用机制及增加心血管风险问题是心血管领域与内分泌领域共同研究的热点。多种药物联合治疗可降压同时平行调节糖代谢,改善 IR,但临床仍有部分高血压伴胰岛素患者效果并不理想。近年来,国内开展了许多中医药对高血压伴 IR 的临床与实验研究,初步揭示了高血压伴 IR 的病因病机、证候分布特征以及常见方药证治规律。复方制剂如半夏白术天麻汤^[32]、复方鬼箭羽汤^[33]、复方丹参饮^[34]、参地降糖颗粒^[35],单味药物及单体如黄芪^[36]、水蛭^[37]、莱菔子^[38]、葛根素^[39]等均对高血压病与 IR 有一定疗效,展现出良好前景。新近的实验研究表明中医药对高血压 IR 模型大鼠胰岛素受体的亲和力及结合容量有一定改善作用,可提高胰岛素敏感性、降低血压和调节血脂,其作用机制可能与抗氧化作用有关^[40]。

课题组在 20 余年的临床实践中,以中药降压为切入点,深入探索高血压病的病因病机与证治规律,发现“补肾降压”是现代中医临床降压新策略^[22,23,41],这与老年高血压患者多需长期服用多种降压药物导致的不良反应(如性功能减退等)有关^[42,43]。同时发现,基于补肾治则治法而形成的经验方“补肾降压方”不仅能有效降压,而且能有效改善肾虚证,提高患者服药依从性。通过文献回顾发现,临床运用补肾方药治疗高血压伴 IR 已经凸显一定优势并得到认可。补肾方药如灵芝、杞菊地黄丸、补肾益心片、降压益肾胶囊等可在一定程度上降压、降糖、降脂(或者协同降压),改善微循环、IR,减少心脑血管事件发生等。但当前临床与实验研究仍存在不少问题,如临床样本量少,对照不合理,证据级别不高,实验机制不清晰,质控不严格等。

在今后的研究工作中,补肾方药治疗高血压伴 IR 的临床研究应着眼于更合理的设计^[44],如足够的样本量、干预时间及临床随访等,重视心脑血管事件和临床

重点事件的结局评价指标^[45,46],应广泛开展多中心、大样本、临床随机对照试验,并严格按照 CONSORT 声明的临床试验规范要求,提高循证医学等级,从而有效证明补肾方药的临床疗效^[47,48]。同时加强与之相关的基础研究,从分子生物学角度探讨补肾方药干预高血压伴 IR 的作用机制,重点研究胰岛素分泌和胰岛素信号通路作用、葡萄糖转运及代谢等作用机制,为补肾方药提供新的靶点,为合理降压、改善 IR 提供循证依据,阐明“补肾降压”这一临床降压新策略的科学内涵^[49,50]。

参 考 文 献

- [1] Rizzo AC, Goldberg TB, Silva CC, et al. Metabolic syndrome risk factors in overweight, obese, and extremely obese Brazilian adolescents [J]. *Nutr J*, 2013, 12(1): 19.
- [2] Aneja A, El-Atat F, McFarlane SI, et al. Hypertension and obesity [J]. *Recent Prog Horm Res*, 2004, 59: 165–205.
- [3] 胡盛寿,孔灵芝主编.中国心血管病报告 2011 [M].北京:中国大百科全书出版社,2012:45–54.
- [4] Girerd X, Bureau JM, Hanon O, et al. Study of the effect of season on the frequency of side effects or antihypertensive agents [J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2002, 95(7–8): 718–722.
- [5] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease [J]. *Diabetes*, 1988, 37(12): 1595–1607.
- [6] Reaven GM, Chen YD. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes [J]. *Diabetes Metab Rev*, 1988, 4(7): 639–652.
- [7] Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle aged men [J]. *J Hypertens*, 1991, 9(3): 217–223.
- [8] Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, et al. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women [J]. *Hypertension*, 1992, 20(1): 797–801.
- [9] Govindarajan G, Whaley-Connell A, Mugo M, et al. The cardiometabolic syndrome as a cardiovascular risk factor [J]. *Am J Med Sci*, 2005, 330(6): 311–318.
- [10] Nagai M, Kamide K, Rakugi H, et al. Role of endothelin-1 induced by insulin in the regulation of vascular cell growth [J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(3): 223–228.
- [11] Verma S, Bhanot S, McNeill JH. Sympathectomy prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension [J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 4(2): 373.
- [12] Lalioti MD, Zhang J, Volkman HM, et al. Wnk4 controls blood pressure and potassium homeostasis via regulation of mass and activity of the distal convoluted tubule [J]. *Nat Genet*, 2006, 38(10): 1178–1183.
- [13] Tsuda K, Kinoshita Y, Nishio I, et al. Hyperinsulinemia is a determinant of membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2001, 14(5 Pt 1): 419–423.
- [14] Haenni A, Lind L, Reneland R, et al. Blood pressure changes in relations to sodium and calcium status in induced hyperinsulinemia [J]. *Blood Press*, 2000, 9(2): 116–120.
- [15] 阎新社. IGT 在 2 型糖尿病一级预防中的意义 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2009, 5(1): 48–49.
- [16] Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2630–2633.
- [17] Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial [J]. *Lancet*, 1999, 353(9153): 611–666.
- [18] Gerstein HC, Bosch J, Pogue J, et al. Rationale and design of a large study to evaluate the renal and cardiovascular effects of an ACE inhibitor and vitamin E in high-risk patients with diabetes. The MICRO-HOPE Study. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes. Heart Outcomes Prevention Evaluation [J]. *Diabetes Care*, 1996, 19(11): 1225–1228.
- [19] Turner R, Holman R, Butterfield J. UKPDS: what was the question? UK Prospective Diabetes Study [J]. *Lancet*, 1999, 354(9178): 600.
- [20] 华毅,张敏,陈志鹏,等.调糖、调脂对高血压伴胰岛素抵抗患者脂蛋白(a)水平治疗对比 [J]. *海南医学*, 2011, 22(6): 3–5.
- [21] Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension [J]. *Lancet*, 2007, 370(9587): 591–603.
- [22] 熊兴江,王阶.论高血压病的中医认识及经典名方防治策略 [J]. *中医杂志*, 2011, 52(23): 1985–1989.
- [23] Wang J, Xiong X. Control strategy on hypertension in Chinese medicine [J]. *Evid Based Com-*

- plement Alternat Med, 2012;284847.
- [24] 杨晓忱,熊兴江,王阶.补肾方药治疗高血压的研究进展[J].中国中药杂志,2013,38(23):1-4.
 - [25] 龙建军,郭秀玲,杨磊,等.灵芝对高血压病胰岛素抵抗干预作用的研究[J].海南医学,2001,12(1):54-55.
 - [26] 彭敏,杨平,刘培中.杞菊地黄汤改善高血压患者胰岛素抵抗的作用[J].中国中医药现代远程教育,2005,9(9):44-45.
 - [27] 李文晞,吴伟,黄衍寿.补肾益心片改善高血压病胰岛素抵抗30例临床观察[J].新中医,2002,34(7):34-35.
 - [28] DiBona GF, Sawin LL. Effect of arterial baroreceptor denervation on sodium balance[J]. Hypertension, 2002, 40(4):547-551.
 - [29] Miyazaki M, Takai S. Tissue angiotensin II generating system by angiotensin-converting enzyme and chymase[J]. J Pharmacol Sci, 2006, 100(5):391-397.
 - [30] Modon CE, Reaven GM. Evidence of abnormalities of insulin metabolism in rats with spontaneously hypertension[J]. Metabolism, 1988, 37(4):303.
 - [31] 严东,钱玉良,唐蜀华.降压益肾颗粒对自发性高血压大鼠胰岛素抵抗的影响[J].实用中医药杂志,2004,20(1):5-6.
 - [32] 吴启锋,温茂祥,兰东辉.半夏白术天麻汤对痰湿壅盛型高血压病胰岛素抵抗及血脂的影响[J].福建中医学院学报,2007,17(2):8-10.
 - [33] 彭利,李忠业,鲍宜桂.复方鬼箭羽汤改善高血压病胰岛素抵抗和血液流变学的临床研究[J].广州中医药大学学报,2007,24(1):14-16.
 - [34] 邢风雷,徐京育.复方丹参饮治疗高血压病合并血脂异常(痰瘀互结型)胰岛素抵抗的临床研究[J].中医药信息,2009,26(4):31-32.
 - [35] 胡振波,姜贺,徐育京.复方丹参饮治疗慢性稳定型心绞痛伴血脂血症的临床观察[J].中医药学报,2009,37(1):31-32.
 - [36] 王凌,李秋贵.参地降糖颗粒对胰岛素抵抗伴高血压模型大鼠胰岛素敏感性的影响[J].中医杂志,2010,51(1):79-81.
 - [37] 刘祥秀,孔德明,张雅丽.单味中药黄芪对胰岛素抵抗并高血压防治作用的实验研究[J].贵阳中医学院学报,2005,27(1):22-25.
 - [38] 梁兴伦,袁爱梅,朱敏洁,等.黄连、水蛭、莱菔子对高血压胰岛素抵抗模型大鼠肝细胞膜胰岛素受体的影响[J].中国老年保健医学,2006,4(3):21-23.
 - [39] 玉从容,吕俊华,王丹.葛根素抗氧化作用与改善胰岛素抵抗综合征模型大鼠胰岛素敏感性、血压和血脂作用的实验研究[J].上海中医药杂志,2006,40(4):53-55.
 - [40] 杨晓忱,熊兴江,张云,等.补肾降压方对自发性高血压大鼠脂联素及胰岛素抵抗的影响[J].世界中西医结合杂志,2013,8(11):1107-1111.
 - [41] Wang J, Xiong XJ, Zhang YQ, et al. Chinese herbal medicine Qiju Dihuang Wan for the treatment of essential hypertension: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013;262685.
 - [42] Buranakitjaroen P, Phoojaroenchanachai M, Saravich S. Prevalence of erectile dysfunction among treated hypertensive males[J]. J Med Assoc Thai, 2006, 86 (Suppl 5):28-36.
 - [43] Baumhäkel M, Schlimmer N, Böhm M, et al. Effect of irbesartan on erectile function in patients with hypertension and metabolic syndrome[J]. Int J Impot Res, 2008, 20(5):493-500.
 - [44] Xiong X, Yang X, Liu Y, et al. Chinese herbal formulas for treating hypertension in traditional Chinese medicine: perspective of modern science[J]. Hypertens Res, 2013, 36(7):570-579.
 - [45] Wang J, Xiong X. Outcome measures of Chinese herbal medicine for hypertension: an overview of systematic reviews[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012;697237.
 - [46] Xu H, Chen KJ. Integrating traditional medicine with biomedicine towards a patient-centered healthcare system[J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(2):83-84.
 - [47] Xu H, Chen KJ. Making evidence-based decisions in the clinical practice of integrative medicine[J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(6):483-485.
 - [48] Wang J, Xiong X. Current situation and perspectives of clinical study in integrative medicine in China[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012;268542.
 - [49] 徐浩,陈可冀.中西医结合防治高血压病的进展、难点与对策[J].世界中医药,2007,2(1):3-5.
 - [50] 陈可冀.关于高血压病的中西医结合研究[J].中国中西医结合杂志,2010,30(5):453.

(收稿:2013-02-21 修回:2014-01-16)