

益气化聚方联合常规疗法治疗代谢综合征 高血压病的临床研究

陈 煜¹ 符德玉² 傅晓东¹ 何燕铭³ 王文健¹

摘要 目的 研究益气化聚方联合常规疗法对代谢综合征高血压病患者血压幅度、血压变异性和其他心血管危险因子的影响。**方法** 43 例代谢综合征高血压病患者,随机分为治疗组(基础治疗+益气化聚方)22 例与对照组(基础治疗+安慰剂)21 例,疗程为 12 周。治疗前后测量形体学指标;检测血糖,包括空腹和餐后 2 h 血糖(2 hour postprandial plasma glucose, 2 h PPG)、糖化血红蛋白 A1c(fasting glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹胰岛素(fasting plasma insulin, FPI)、稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)和血脂等;进行 24 h 动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)。**结果** 治疗组治疗后形体学检测指标和血糖水平(除 HbA1c 外)较治疗前明显降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),且在腰围、腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)、2 h PPG、FPI 和 HOMA-IR 方面低于对照组($P < 0.05$);与治疗前比较,治疗组治疗后各时段平均血压幅度、血压变异性及各时段血压负荷有改善($P < 0.01$, $P < 0.05$),且部分指标优于对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** 益气化聚方联合常规治疗能更好地控制代谢综合征高血压病患者的血压幅度、血压变异性和血压负荷,同时能有效降低患者的其他心血管病风险。

关键词 代谢综合征;高血压病;动态血压监测;血压变异性;血压负荷;益气化聚方

Effect of Yiqi Huaju Recipe Combined with Routine Therapy in Treating Hypertension Patients with Metabolic Syndrome: a Clinical Study CHEN Yi¹, FU De-yu², FU Xiao-dong¹, HE Yan-ming³, and WANG Wen-jian¹ 1 Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai (200040), China; 2 Department of Cardiology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200437), China; 3 Department of Endocrine, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200437), China

ABSTRACT Objective To investigate the therapeutic effect of Yiqi Huaju Recipe (YHR) combined with routine therapy on the blood pressure, the blood pressure variability and other cardiovascular risk factors in hypertension patients complicated with metabolic syndrome (MetS). **Methods** Totally 43 hypertension patients complicated with MetS were recruited in this study and randomly assigned to the treatment group (22 cases, treated with basic routine treatment + YHR) and the control group (21 cases, treated with basic routine treatment + placebo). The treatment course was 12 weeks. Detected were parameters such as 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist to hip ratio (WHR), homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), fasting glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial plasma glucose (2 h PPG), fasting plasma insulin (FPI), serum lipid, etc. **Results** The anthro-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81001574)

作者单位:1.复旦大学附属华山医院中西医结合科(上海 200040);2.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院心内科(上海 200437);3.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院内分泌科(上海 200437)

通讯作者:陈 煜, Tel: 021-52888221, E-mail: foreveryi1984@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.06.0680

pometric parameters and plasma glucose levels (except HbA1c) were obviously lowered after treatment than before treatment in the treatment group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Besides, better effects were obtained in the WC, WHR, 2 h PPG, FPI and HOMA-IR ($P < 0.05$). The average blood pressure amplitude, the blood pressure variability, and blood pressure load at any time point were more obviously improved in the two groups after treatment than before treatment ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Besides, partial indices were better in the treatment group than in the control group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Conclusions YHR combined with routine therapy exhibited better effect on reducing the blood pressure amplitude, the blood pressure variability, and the blood pressure load in hypertension patients complicated with MetS. It could also effectively decrease the risk of other vascular disease.

KEYWORDS metabolic syndrome; hypertension; ambulatory blood pressure monitoring; blood pressure variability; blood pressure load; Yiqi Huaju Recipe

高血压病是引起心、脑、肾等靶器官损伤的重要原因,特别是代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)患者,由于还伴有多种其他心脑血管病的危险因素,其产生的后果就更为严重。有报导称, MetS 高血压病患者比无 MetS 的高血压病患者心血管病风险高出 1 倍^[1]。在高血压病合并 MetS 3 种或更多组分疾病的人群中,与不伴有 MetS 组分疾病的人群比较,其心血管事件发生上升 3 倍,脑血管事件发生上升 2.59 倍^[2]。因此对 MetS 患者血压控制达标的要求更为严格,如对合并糖尿病或微量白蛋白尿症患者的 高血压病患者,理想的血压应低于 130/80 mmHg;此外,在控制血压的同时,还要降低其他心血管病危险因素。但目前临床 MetS 高血压病患者的治疗并不满意,一是由于达标要求高,很多患者的血压未能很好控制,尤其在中心性肥胖人群中,血压达标的难度则更大^[3];二是降压药物的主要作用局限于对血压的控制,对患者伴有的其他心血管危险因素的影响较小。本课题组前期在中医学理论的指导下,运用益气化聚方治疗 MetS,能综合性地降低多种心血管病风险^[4,5]。本研究是对血压仍未达标的代谢综合征高血压病患者,不管其是否应用降压药物,在维持原有治疗的基础上,加载中药益气化聚方,观察这一中西医结合的治疗方案能否有效控制代谢综合征患者的血压及改善患者的其他心血管危险因素。

资料与方法

1 诊断标准 代谢综合征诊断标准参照 2007 年《中国成人血脂异常防治指南》^[6],具备以下两项或更多者:(1)中心性肥胖:腰围男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 85 cm;(2)血 TG ≥ 1.70 mmol/L (150 mg/dL);(3) HDL-C < 1.04 mmol/L (40 mg/dL);(4)空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 6.1 mmol/L

(110 mg/dL),或餐后 2 h 血糖(2 h postprandial plasma glucose, 2 h PPG) ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dL),或有糖尿病史。高血压病诊断标准参照《美国 JNC7 高血压治疗指南》^[7],24 h 动态血压监测(arterial blood pressure monitoring, ABPM)的高血压标准:清醒时 BP $> 135/85$ mmHg,睡眠时 BP $> 120/75$ mmHg;或随机 2 次 $\geq$ 诊室血压达到 SBP ≥ 140 mmHg,和(或)DBP ≥ 90 mmHg。

2 纳入标准及排除标准 纳入标准:(1)符合代谢综合征及高血压病诊断标准;(2)年龄 18 ~ 65 岁;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)高血压危象;(2)SBP > 180 mmHg,和(或)DBP > 110 mmHg;(3)继发性高血压,如原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、皮质醇增多症等;(4)继发性肥胖,如垂体性肥胖、甲状腺功能低下性肥胖、库欣综合征等,以及药物导致肥胖,如口服避孕药、激素治疗等;(5)严重心、肝、肾疾病患者,妊娠及哺乳期妇女,精神疾病患者,肿瘤患者。

3 一般资料 根据《临床试验》中样本量计算公式^[8,9],考虑 10%脱失比例,推算本研究样本量为 44 例,本研究实际收集 43 例患者,均为 2011 年 12 月—2012 年 10 月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院高血压专科门诊收治,按照随机数字表法分为治疗组(22 例)与对照组(21 例)。两组患者的一般资料、基础用药、24 h 动态血压及诊室血压治疗前比较(表 1),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4 主要试剂及仪器 FPG、2 h PPG、TG、TC 试剂盒(批号:209191,203066,207143)由上海景源公司提供;HDL-C 试剂盒(批号:802REJ)由日本积水公司提供;LDL-C 试剂盒(批号:C805RJJ)由日本积水公司提供。糖化血红蛋白(fasting glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)试剂盒(批号:1109201)

表 1 两组一般资料比较

项目	治疗组(22 例)	对照组(21 例)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	48.73 $\pm$ 9.44	48.90 $\pm$ 8.92
性别(男/女)	14/8	14/7
高血压分级		
1 级(例)	16	13
2 级(例)	6	8
降压药物		
未应用药物(例)	2	1
钙离子拮抗剂类(例)	12	11
钙离子拮抗剂类 + ACEI/ARB 类(例)	8	9
糖尿病(例)	5	6
降糖药物		
胰岛素类(例)	1	1
双胍类(例)	2	3
α 糖苷酶抑制剂类(例)	2	2
降脂药物		
他汀类(例)	3	4
贝特类(例)	0	0

由希森美康公司提供。以上全部采用日立公司 7600 型全自动生化分析仪检测。空腹胰岛素(fasting plasma insulin, FPI)用德国西门子公司 CENTAUR XP 全自动化学发光免疫分析仪检测。动态血压监测采用美国 Suntech Medical Oscar 2tm 动态血压监测系统。

5 治疗方法 健康教育:要求两组患者控制饮食和适当运动。患者若入组前已应用降压、降糖药物治疗,则维持不变,且按原服用方法。治疗期间,严格控制两组患者已服用的降压药品种和剂量以及其他合并用药。治疗组加载益气化聚方治疗,成分为黄芪、黄连、生蒲黄、泽泻、茵陈等组成,由上海中医药大学附属岳阳医院制剂室制成颗粒剂(上海宝隆药业,批号:110501),每袋含生药 17.5 g。服法:开水溶解后口服,早、晚各 1 次,每次 1 袋,疗程为 12 周。对照组加用安慰剂,内含与益气化聚方相同成分的中药,但剂量仅为治疗用药的 1/20,加赋形剂和调味剂制成与治疗用药色泽、口味相近的颗粒剂(上海宝隆药业,批号:110601),服法与治疗组相同。

6 观察指标及方法

6.1 形体学检测 治疗前后测量形体学指标:身高、体重、腰围、臀围,计算 BMI、腰臀比(waist-to-hip rate, WHR)。

6.2 血液样品采集与检测 治疗前后所有受试者禁食 12 h,次日凌晨 8:00 采集空腹静脉血,测定 FPG、FPI、HbA1c 和血脂(TC、TG、HDL-C、LDL-C)。

计算稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR),公式 $HOMA-IR = FPG(\text{mmol/L}) \times FPI(\text{mU/L}) / 22.5$ 。空腹采血后进食 70 g 葡萄糖,2 h 后采取餐后静脉血测定 2 h PPG。FPG、2 h PPG、TG、TC、HDL-C 采用酶法测定;LDL-C 采用清除法测定。HbA1c 采用高效液相色谱法测定。FPI 采用化学发光法测定。

6.3 动态血压监测 动态血压监测系统对患者进行 24 h 动态血压监测。监测期间患者不限制活动,将袖带置于非主要活动的手臂,于上午 8:00 开始,白昼每 30 min,夜间每 45 min 记录血压 1 次,共记录 24 h。由动态血压数据分析软件进行编辑分析后得出报告。有关动态血压监测项目的定义:(1)白昼时段:7:00 ~ 21:59,夜间时段:22:00 ~ 6:59;(2)平均血压:相关时段血压数据的平均值;(3)血压变异性(blood pressure variability, BPV):相关时段血压均值的标准差。(4)血压负荷:24 h 中,录得 $SBP \geq 140 \text{ mmHg}$ 和 $DBP \geq 90 \text{ mmHg}$ 的次数占总记录次数的百分比。根据以上定义,可获得各个时段[24 h、白昼(d)和夜间(n)]的 SBP、DBP、平均动脉压(MBP)、收缩压变异性(SBPv)、舒张压变异性(DBPv)、平均动脉压变异性(MBPv)、收缩压负荷(SBPp)和舒张压负荷(SBPp)。

质量监控:每位受试者在开始记录动态血压之前,先将 24 h ABPM 单次记录值与同时记录的水银血压计读数相核对,校准误差($< 3 \text{ mmHg}$)后方可进行监测。动态血压监测有效数据标准:(1)有效血压读数为 $SBP 70 \sim 260 \text{ mmHg}$, $DBP 40 \sim 150 \text{ mmHg}$;脉压 $20 \sim 120 \text{ mmHg}$;(2)24 h 中有效血压读数的频次达到总监测频次 $> 90\%$ 。无效记录由血压数据分析软件自动剔除,不作为统计数据。未达到动态血压监测有效数据标准的受试者判定此次动态血压监测无效,告知受试者休息 1 天后再行 1 次血压监测,至完成有效动态血压监测为止。

6.4 安全性指标 检测血、尿常规,肾功能,电解质以及心电图。

7 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用 t 检验,并根据研究目的运用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后形体学检测结果比较(表 2) 两组治疗前各项形体学指标比较,差异无统计学意义

($P > 0.05$) ; 与本组治疗前比较, 治疗后治疗组体重、BMI、腰围、臀围、WHR 均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$) ; 与对照组比较, 治疗后治疗组的腰围、WHR 明显降低($P < 0.05$)。

2 两组治疗前后 FPG、2 h PPG、HbA1c、FPI、HOMA-IR 及血脂比较(表 3) 两组治疗前各指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 FPG、2 h PPG、FPI、HOMA-IR 均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较, 治疗组 2 h PPG、FPI、HOMA-IR 明显降低($P < 0.05$)。两组治疗前后血脂比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

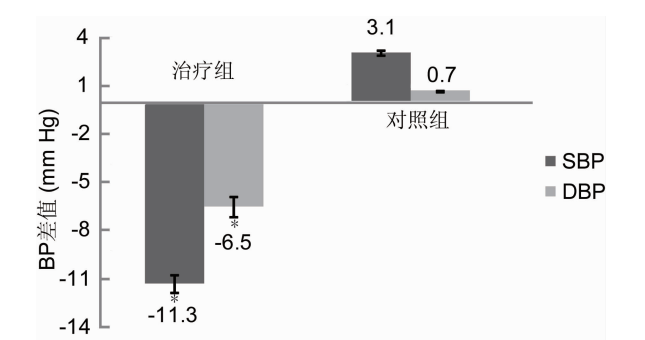
3 两组各时段平均血压幅度比较(表 4, 图 1) 与本组治疗前比较, 对照组治疗后各时段的平均血压幅度差异无统计学意义($P > 0.05$) ; 治疗组 24 h SBP、24 h DBP、24 h MBP、dSBP、dDBP、dMBP、nSBP 均较治疗前降低($P < 0.05$, $P < 0.01$) , 其中白昼血压水平下降较夜间明显。与对照组比较, 治疗组 24 h SBP、24 h DBP、24 h MBP、dSBP、dDBP、dMBP 均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。两组治疗后 24 h 平均血压差值比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

4 两组各时段的血压变异性比较(表 5, 图 2) 与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 24 h SBPv、24 h DBPv、24 h MBPv、dSBPv、dDBPv、dMBPv、nDBPv 均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$) , 其中白昼 BPV 减小较夜间更明显 ; 与治疗前比较, 对照组 dSBPv、dDBPv 升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较, 治疗组 24 h SBPv、24 h DBPv、24 h MBPv、

表 4 两组治疗前后各时段平均血压幅度比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(22 例)		对照组(21 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
24 h SBP	141.27 $\pm$ 14.28	129.95 $\pm$ 11.86 ** Δ	138.43 $\pm$ 15.86	141.57 $\pm$ 13.80
24 h DBP	85.77 $\pm$ 10.44	79.27 $\pm$ 7.15 ** Δ	87.67 $\pm$ 11.56	88.33 $\pm$ 9.29
24 h MBP	104.23 $\pm$ 11.14	96.23 $\pm$ 8.05 ** Δ	104.29 $\pm$ 12.59	105.92 $\pm$ 9.98
dSBP	144.14 $\pm$ 13.17	132.18 $\pm$ 11.96 ** Δ	143.62 $\pm$ 14.98	145.81 $\pm$ 12.21
dDBP	88.50 $\pm$ 10.70	81.00 $\pm$ 6.80 ** Δ	92.67 $\pm$ 12.71	92.33 $\pm$ 9.04
dMBP	107.05 $\pm$ 10.66	98.14 $\pm$ 7.87 ** Δ	108.38 $\pm$ 11.96	109.76 $\pm$ 8.87
nSBP	131.23 $\pm$ 15.69	124.59 $\pm$ 13.66 *	127.90 $\pm$ 21.84	132.81 $\pm$ 17.41
nDBP	76.64 $\pm$ 10.48	74.86 $\pm$ 9.48	79.33 $\pm$ 14.60	80.71 $\pm$ 11.34
nMBP	94.95 $\pm$ 11.37	91.36 $\pm$ 10.21	95.57 $\pm$ 16.64	98.20 $\pm$ 12.59

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.01$



注: 与对照组比较, * $P < 0.01$

图 1 两组治疗前后 24 h 平均血压差值的比较

dSBPv、dDBPv、dMBPv、nDBPv、nMBPv 明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组比较, 治疗组 24 h 血压变异性差值下降明显, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 两组治疗前后体重、BMI、腰围、臀围、WHR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	体重 (kg)	BMI (kg/cm ²)	腰围 (cm)	臀围 (cm)	WHR
治疗	22	治疗前	82.76 $\pm$ 8.44	29.03 $\pm$ 3.46	101.02 $\pm$ 6.40	107.14 $\pm$ 6.55	0.951 $\pm$ 0.056
		治疗后	78.50 $\pm$ 8.59 **	27.52 $\pm$ 3.44 **	96.34 $\pm$ 6.69 ** Δ	105.43 $\pm$ 5.50 *	0.913 $\pm$ 0.044 ** Δ
对照	21	治疗前	83.33 $\pm$ 15.03	29.37 $\pm$ 3.78	102.19 $\pm$ 8.67	107.45 $\pm$ 6.38	0.945 $\pm$ 0.058
		治疗后	83.12 $\pm$ 15.04	29.30 $\pm$ 3.94	102.29 $\pm$ 9.12	107.95 $\pm$ 6.69	0.947 $\pm$ 0.045

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 两组治疗前后 FPG、2 h PPG、HbA1c、FPI、HOMA-IR 及血脂比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FPG	2 h PPG	HbA1c	FPI	HOMA-IR	TC	TG	HDL-C	LDL-C
			(mmol/L)	(mmol/L)	(%)	(mU/L)		(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)
治疗	22	治疗前	6.36 $\pm$ 1.69	8.69 $\pm$ 3.74	6.05 $\pm$ 0.97	21.09 $\pm$ 13.10	6.01 $\pm$ 4.05	5.23 $\pm$ 1.18	2.37 $\pm$ 1.05	1.11 $\pm$ 0.27	3.55 $\pm$ 1.02
		治疗后	5.97 $\pm$ 1.17 *	7.06 $\pm$ 2.74 * Δ	5.85 $\pm$ 0.93	14.97 $\pm$ 8.72 ** Δ	4.07 $\pm$ 2.80 ** Δ	4.91 $\pm$ 0.78	2.29 $\pm$ 1.33	1.16 $\pm$ 0.25	3.43 $\pm$ 0.88
对照	21	治疗前	7.08 $\pm$ 2.57	9.78 $\pm$ 4.93	6.45 $\pm$ 1.39	22.33 $\pm$ 15.75	6.50 $\pm$ 4.15	5.00 $\pm$ 1.16	2.58 $\pm$ 2.08	1.13 $\pm$ 0.32	3.32 $\pm$ 1.13
		治疗后	6.85 $\pm$ 2.47	9.72 $\pm$ 4.04	6.51 $\pm$ 1.34	22.42 $\pm$ 12.78	6.63 $\pm$ 4.02	5.08 $\pm$ 0.95	3.26 $\pm$ 2.82	1.11 $\pm$ 0.30	3.26 $\pm$ 0.98

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

项目	治疗组(22 例)		对照组(21 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
24 h SBPv	17.51 ± 4.57	13.89 ± 2.72 ** ^{ΔΔ}	17.32 ± 3.41	18.56 ± 4.60
24 h DBPv	13.84 ± 3.99	10.83 ± 1.99 ** ^{ΔΔ}	13.64 ± 2.53	14.57 ± 4.09
24 h MBPv	14.23 ± 3.82	11.05 ± 2.07 ** ^{ΔΔ}	14.17 ± 2.94	14.94 ± 4.22
dSBPv	15.75 ± 4.28	12.52 ± 2.94 ** ^{ΔΔ}	14.09 ± 3.19	17.26 ± 5.70 *
dDBPv	12.46 ± 4.44	10.35 ± 2.22 * ^Δ	11.32 ± 3.35	13.41 ± 5.02
dMBPv	12.57 ± 4.13	10.11 ± 2.38 * ^{ΔΔ}	11.53 ± 3.44	13.69 ± 5.18 *
nSBPv	13.62 ± 4.40	13.74 ± 4.90	14.83 ± 5.07	16.31 ± 6.39
nDBPv	11.55 ± 3.71	9.41 ± 2.91 * ^Δ	12.15 ± 4.16	12.69 ± 4.83
nMBPv	11.27 ± 4.58	10.17 ± 3.32 ^Δ	12.39 ± 4.14	13.48 ± 5.14

Group	SBP Variability (mm Hg)	DBP Variability (mm Hg)
治疗组 (Treatment Group)	-3.6*	-3*
对照组 (Control Group)	1.2	0.9

图2 两组治疗前后24 h 血压变异性差值的比较

6 HOMA-IR 与动态血压监测参数的相关性分析
(表7) 经 Pearson 相关性分析,发现本研究中 MetS

7 安全性评价 治疗组中有2例患者出现皮肤过敏,继续服药症状自行缓解后,仍能坚持完成治疗,其余患者均未见明显不良反应,治疗后血、尿常规、肝肾功能、电解质、心电图检查均未出现异常。

高血压患者是 **MetS** 的高发人群,同样 **MetS** 患者也是高血压的高危人群^[10,11]。相关研究表明,随着 **MetS** 组份的增加而上升,高血压导致的心血管病风险和心血管病病死率也显著升高^[12]。因此,重视对 **MetS** 的高血压患者的防治,对于降低心血管疾病的风险具有特别重要的意义。本研究中 43 例患者,除个别病例外,都已经应用降压药物治疗,但血压仍未达标。由于各种原因,相当多的高血压病患者的治疗并不理想,即使在美国,也仅有 36.8% 的高血压患者血压得到很好的控制^[13],而在中国的一项流行病学调查中,规律服药的高血压患者血压达标率也仅为 26.77%^[14],更何况对 **MetS** 高血压患者,不但要控制血压,还要同时降低患者伴有的其他心血管风险,而目前的治疗多局限于对单一组份疾病的控制,缺乏综合性的干预措施,这是化学药物治疗的薄弱环节,而多环节、多途径的调节作用则是中医药的优势。

全国名中医传承指导老师王文健教授结合现代医学对 MetS 的认识,以中医学理论分析了 MetS 的病因和病理机制,认为胰岛素抵抗相当于中医学的“脾虚不化”,即不能把吸收的糖分和脂肪等营养物质转化成精气(能量),糖分和脂肪等蓄积在体内,不但引起血脂、血糖、血压升高和内脏的脂肪浸润,还会转化

组别	例数	时间	24 h SBPp	24 h DBPp	dSBPp	dDBPp	nSBPp	nDBPp
治疗	22	治疗前	58.18 ± 26.03	42.14 ± 29.49	53.36 ± 26.79	43.41 ± 31.08	67.77 ± 33.14	34.27 ± 31.13
		治疗后	37.77 ± 27.61 ** Δ	23.82 ± 19.02 ** ΔΔ	30.23 ± 28.07 ** ΔΔ	22.73 ± 18.68 ** ΔΔ	54.14 ± 33.90 *	24.64 ± 23.65 Δ
对照	21	治疗前	55.04 ± 31.94	51.52 ± 30.46	52.67 ± 31.71	54.29 ± 33.65	60.00 ± 37.43	44.52 ± 33.01
		治疗后	59.43 ± 25.22	49.57 ± 26.87	56.52 ± 22.81	50.71 ± 27.07	66.76 ± 33.10	46.52 ± 31.80

表7 HOMA-IR 与动态血压血压监测参数的相关性分析

[illegible]

成邪热、湿浊、瘀血的病理因子损伤靶器官,影响血脉运行,出现高血压等病症。基于这样的理论认识,王文健教授创制了益气化聚的治疗方剂用于 MetS 患者的治疗,本方中黄芪甘温补中,推动枢机,助脾散精,为君药;生蒲黄行血分药而兼行气分,上者可清,下者可利,滞者可行,为臣药;黄连清热、泻火、燥湿;泽泻利水、渗湿、泄热,助黄连清热,热随湿去,邪去则清气得升,浊气得降,两者共为佐药;茵陈平肝泻火,清湿浊泻热滞,更能发陈致新,为使药。结果表明,该方在提高胰岛素敏感性的同时,能改善患者的形体学指标和糖代谢、脂代谢,减轻内脏的脂肪浸润,抑制炎症因子和促进纤溶活性,取得了很好的疗效^[4,5]。中医学认为“治病必求于本”,伴 MetS 的高血压病患者,其“脾虚不化”及由此引起的郁热、湿浊、瘀血为本,血管调节功能的损伤和高血压是标。本研究目的就是在维持患者原有降压、降糖等化学药物治疗的基础上,通过加载益气化聚方,观察中西医结合治疗能否在降低 MetS 多种心血管风险的同时,更好地控制血压。

结果表明,治疗组经过 12 周的治疗,24 h 以及白昼时段的血压水平都有降低($P < 0.01$);夜间时段的 SBP 下降明显($P < 0.05$),而夜间的 DBP 和 MBP 变化不显著。对照组在治疗前后各个时段的血压水平均无明显变化。治疗后治疗组的 24 h 和白昼血压水平明显低于对照组($P < 0.01$)。说明在降压治疗的基础上加载益气化聚方能进一步降低 MetS 伴高血压患者的血压幅度。治疗组白昼的降压作用优于夜间,这可能与患者白昼的血压较正常值升高的幅度较大,而夜间血压高出正常值的幅度较小有关。

此外,高血压引起的靶器官损伤不仅取决于血压升高的幅度,也取决于 BPV。BPV 可独立预测相关靶器官损害及心血管病的发病风险^[15,16],与卒中、心肌梗死等心脑血管终点事件发生率呈正相关^[17];有报道称, MetS 患者因存在多种心血管危险因素而更容易引起 BPV 升高^[18]。目前针对高血压的治疗还是以降低血压幅度为目标,尚未充分重视对 BPV 的控制。ASCOT-BPLA 相关研究曾报道钙离子拮抗剂能减小收缩压变异性,较 β 受体阻滞剂降低 26%,较 ACEI 制剂降低 13%,较利尿剂降低 11%($P < 0.01$)^[19-21]。但另有研究认为钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂均不能降低 BPV^[22,23]。以上不一致的研究结果至少说明迄今尚无获得广泛认可的控制血压变异性的药物。本文的观察对象,除了治疗组和对照组中分别有 2 例和 1 例患者未应用降压药物作为基础治疗外,其余患者均已应用钙离子拮抗剂,部分还联合了 ACEI/

ARB。笔者的研究表明,治疗组在治疗后 24 h 的 SBP、DBP 以及动脉压的变异性都有明显降低($P < 0.01$),而对照组治疗后的变化无统计学意义($P > 0.05$);治疗后治疗组的以上 3 项指标低于对照组($P < 0.01$)。治疗后治疗组夜间 DBPv 有降低($P < 0.05$),且低于对照组;而对照组夜间血压变异性的差异无统计学意义。以上结果表明,不管钙离子拮抗剂对血压的变异性是否有影响,加载中药益气化聚方后,治疗组血压的变异性明显降低,提示中西医结合对 MetS 伴高血压患者的治疗能弥补当前单独应用抗高血压药物治疗的不足。

血压的负荷能反映患者血压超出正常阈值的频度,同样也是高血压心血管风险的独立信号^[24],有研究发现,血压负荷的升高与心、肾靶器官的损伤发生密切相关^[25]。本研究中,治疗后对照组各项血压负荷参数的差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗组治疗后 24 h 和白昼各项血压负荷明显降低($P < 0.01$),与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗组夜间的收缩压负荷也有明显下降($P < 0.05$)。以上结果说明加载益气化聚方后,能减少患者血压超出正常阈值的频度,对靶器官具有一定的保护作用。

MetS 是集聚了多种心血管危险因子的临床症候群,对血压的控制只是减少心血管风险的措施之一,理想的干预应该是综合性的,特别要减少胰岛素抵抗和中心性肥胖等代谢源性的风险。课题组在前期工作中已观察到益气化聚方具有这方面的疗效。本文的结果再次证实,加载益气化聚方治疗后,治疗组的空腹和餐后血糖,空腹胰岛素水平,以及反映胰岛素抵抗程度的 HOMA-IR 指数都有明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

血压变异性与交感神经活性变化、阻力血管结构重塑、压力反射敏感性减退等因素有关^[26]。在 MetS 患者中,除了常见引起血压升高的因素外,胰岛素抵抗在其中扮演了重要角色。胰岛素抵抗既能直接增强交感神经活性,促进肾小管钠的重吸收,提高心输出量和增加外周血管阻力,又可影响机体自主神经功能,刺激去甲肾上腺素和血管紧张素 II 的生成,间接兴奋交感神经,增强血管的应激反应,引起血压升高和 BPV 增大^[27-31]。本文通过 Pearson 相关性分析,也证实 MetS 的高血压状态,与 HOMA-IR 存在显著正相关;并且在 24 h 动态血压监测中发现,白昼的血压水平与 HOMA-IR 的相关程度较高,而加载中药治疗也恰恰是对白天的血压参数的疗效更为明显。这提示益气化聚方对 MetS 患者血压参数的改善与提高患者的胰岛

素敏感性有一定的内在联系,具体机制有待进一步研究。

综上所述,本文在以化学药物治疗 MetS 伴高血压的患者的基础上,加载中药益气化聚方干预,结果表明,中西医结合的治疗能进一步降低患者血压的幅度,减小血压的变异性和血压负荷;能降低代谢综合征患者的中心性肥胖和胰岛素抵抗这两种代谢源性的心血管风险,能减低血糖水平。加载益气化聚方后对血压变异性和负荷的改善,以及对 MetS 多个组分疾病的综合性干预作用,是中西医结合治疗的优势。

参 考 文 献

- [1] Scholze J, Alegria E, Ferri C, et al. Epidemiological and economic burden of metabolic syndrome and its consequences in patients with hypertension in Germany, Spain and Italy: a prevalence-based model [J]. BMC Public Health, 2010, 10: 529.
- [2] Andreadis EA, Tsourous GI, Tzavara CK, et al. Metabolic syndrome and incident cardiovascular morbidity and mortality in a Mediterranean hypertensive population[J]. Am J Hypertens, 2007, 20(5): 558-564.
- [3] Obesity in Asia Collaboration. Is central obesity a better discriminator of the risk of hypertension than body mass index in ethnically diverse populations [J]. J Hypertens, 2008, 26(2): 169-177.
- [4] 何春燕,王文健,李玢,等. 益气散聚方治疗代谢综合征肥胖高危人群的临床研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3): 263-267.
- [5] 娄少颖,刘毅,马宇滢,等. 益气散聚方治疗非酒精性脂肪性肝病随机对照临床试验[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(8): 793-798.
- [6] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.
- [7] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. the seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure[J]. Hypertension, 2003, 42(6): 1206-1252.
- [8] 金丕焕,邓伟主编. 临床试验[M]. 上海:复旦大学出版社, 2004: 83-84.
- [9] Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [J]. Hypertension, 2003, 42(3): 239-246.
- [10] Zhang X, Sun Z, Zhang X, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Han and Mongolian rural population with hypertension[J]. J Int Med Res, 2007, 35(5): 597-599.
- [11] Cheung BM, Wat NM, Man YB, et al. Relationship between the metabolic syndrome and the development of hypertension in the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study-2 (CRISPS2) [J]. Am J Hypertens, 2008, 21(1): 17-22.
- [12] Ho JS, Cannaday JJ, Barlow CE, et al. Relation of the number of metabolic syndrome risk factors with all-cause and cardiovascular mortality [J]. Am J Cardiol, 2008, 102(6): 689-692.
- [13] Ong KL, Cheung BM, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004 [J]. Hypertension, 2007, 49(1): 69-75.
- [14] Li W, Lu WL, Wang Y, et al. Association between blood pressure control and risk factor in community hypertensive patients [J]. Chin J Public Health, 2012, 28(2): 154-156.
- [15] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension [J]. Lancet, 2010, 375(9718): 895-905.
- [16] Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects [J]. Hypertension, 2007, 50(2): 325-332.
- [17] Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension [J]. J Hypertens, 1987, 5(1): 93-98.
- [18] Ilevleva GI, Teslia EF, Biktimirova DM, et al. Parameters of 24-hour arterial pressure in patients with metabolic syndrome [J]. Klin Med (Mosk), 2009, 87(6): 15-18.
- [19] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial

- [J]. Lancet, 2005, 366(9489): 895-906.
- [20] Aalbers J. Reduced blood pressure variability in ASCOT-BPLA trial favors use of amlodipine/perindopril combination to reduce stroke risk[J]. Cardiovasc J Afr, 2010, 21(2): 115.
- [21] Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, et al. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2010, 375(9718): 906-915.
- [22] Clement DL, De Buyzere M, Duprez DD. Influence of drugs on blood pressure variability[J]. J Hypertens, 1994, 12(8): S49-S53.
- [23] Mancia G, Casadel R, Mutti E, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment[J]. Am J Med, 1989, 87(6B): 64S-69S.
- [24] Mulè G, Nardi E, Andronico G, et al. Relationships between 24-h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension[J]. Blood Pressure Monit, 2001, 6(3): 115-123.
- [25] Falqui V, Viazzi F, Leoncini G, et al. Blood pressure load, vascular permeability and target organ damage in primary hypertension[J]. J Nephrol, 2007, 20(12): S63-S67.
- [26] Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice[J]. Hypertension, 1993, 21(4): 510-524.
- [27] 陈煜, 王文健. 胰岛素抵抗和原发性高血压的关系及中医药干预[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(12): 1114-1118.
- [28] Miura Y, Matsui H. Triphenyltin impairs a protein kinase A (PKA)-dependent increase of cytosolic Na^+ and Ca^{2+} and PKA-independent increase of cytosolic Ca^{2+} associated with insulin secretion in hamster pancreatic beta-cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2006, 216(3): 363-372.
- [29] Ievers C, Schneider HJ, Stalla GK. Insulin-like growth factor-1 in plasma and brain: regulation in health and disease[J]. Front Biosci, 2008, 13(2): 85-99.
- [30] Usukura M, Zhu A, Yoneda T, et al. Effects of a high-salt diet on adipocyte glucocorticoid receptor and 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase 1 in salt-sensitive hypertensive rats[J]. Steroids, 2009, 74(12): 978-982.
- [31] Wang XL, Zhang L, Youker K, et al. Free fatty acids inhibit insulin signaling-stimulated endothelial nitric oxide synthase activation through up-regulating PTEN or inhibiting Akt kinase[J]. Diabetes, 2006, 55(8): 2301-2310.

(收稿:2013-04-06 修回:2014-02-25)

第十八次全国儿科中西医结合学术会议征文通知

由中国中西医结合学会儿科专业委员会主办、贵州省人民医院承办的第十八次全国儿科中西医结合学术会议拟于2014年8月15—17日在贵州省贵阳市召开,届时将邀请儿科全国知名专家进行专题报告,并进行学术论文交流。现将征文要求通知如下。

征文内容 (1)中西医结合及中医、西医儿科的临床论著、实验研究和专题综述;(2)临床儿科疑难、重症、少见病例报道;(3)中西医结合药理或诊断研究;(4)儿科中西医结合理论及方法研究等;(5)对儿科中西医结合工作的建议等。

征文要求 (1)尚未公开发表的学术论文,具有科学性、先进性和实用性;(2)稿件应为全文并附400~800字摘要,摘要必须包括目的、方法、结果和结论四要素;(3)稿件中请注明作者单位、通信地址、邮政编码、电子邮箱及电话等联系信息;(4)一律采用Microsoft Word文档投稿;(5)稿件或意向参会者的信息,请发至电子邮箱:cuiyuxia1969@163.com。(6)征文截止日期:2014年6月30日。

联系方式 联系人:贵州省人民医院儿科 崔玉霞,电话:0851-5923907;手机:13985105620,电子邮箱:cuiyuxia1969@163.com。