

[文章编号] 1007-3949(2004)12-01-0077-03

•临床研究•

苯扎贝特联合降压治疗对高血压合并高甘油三酯血症患者胰岛素抵抗和血压的影响

苏 工¹, 叶 平¹, 黄泽峰², 薛 兰³, 张 诚¹

(1. 中国人民解放军总医院老年心内科, 北京市 100853;

2. 中国人民解放军总政治部机关门诊部, 北京市; 3. 中国人民解放军总后勤部门门诊部, 北京市)

[关键词] 内科学; 苯扎贝特对胰岛素抵抗和血压的影响; 放射免疫测定法; 高血压; 高甘油三酯血症; 胰岛素抵抗

[摘要] 用随机、对照的方法观察苯扎贝特联合降压治疗对高甘油三酯血症合并高血压患者胰岛素抵抗和血压的影响。择选 58 例高甘油三酯血症伴原发性高血压患者, 随机分为苯扎贝特组和对照组, 通过血压、血脂、空腹血糖、胰岛素浓度及胰岛素敏感性指数等的变化, 来观察苯扎贝特对高甘油三酯血症合并高血压患者胰岛素抵抗和血压的影响。结果显示苯扎贝特组在治疗后舒张压降低较对照组显著; 血甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平明显降低, 高密度脂蛋白胆固醇显著升高, 空腹血糖及胰岛素浓度在治疗后明显降低, 胰岛素敏感性指数明显升高。说明苯扎贝特可能通过改善血脂代谢紊乱, 对患者的胰岛素抵抗有良性影响, 并且可能在降压药物的基础上, 对患者舒张压有额外降低作用。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Effects of Bezafibrate on Insulin Resistance and Blood Pressure in Hypertensive Patients with Hypertriglyceridemia

SU Gong, YE Ping, HUANG Ze-Feng, XUE Lan, and ZHANG Cheng

(General Hospital of Chinese People Liberation Army, Beijing 100853, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Hypertriglyceridemia; Insulin Resistance; Bezafibrate; Blood Pressure

[ABSTRACT] **Aim** To investigate changes of insulin resistance after lipid-lowering treatment by bezafibrate in hypertensive patients with hypertriglyceridemia using calcium channel blockers (nifedipine). **Methods** Fifty-eight hypertensive hypertriglyceridemic patients were enrolled in study. In random order, patients of group A (30 patients) were treated with bezafibrate, nifedipine and dietary control, and those of group B (28 patients) received placebo, nifedipine and dietary control during 8 weeks. The changes of blood pressure (BP), serum lipid, the levels of plasma glucose and insulin had been examined and compared between two groups. **Results** The bezafibrate-treated group had a greater reduction in diastolic BP, levels of plasma glucose and insulin, and had a increase in insulin sensitive index. **Conclusion** Bezafibrate maybe improve the patients' insulin resistance by adjusting dyslipidemia, and maybe extra lower the patients' diastolic BP.

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是指组织对胰岛素的敏感性降低^[1]。研究发现, IR 常与高血压、肥胖、血糖、血脂代谢异常并存, 并可能对高血压、各种脂蛋白代谢异常以及冠心病的发生发展起着负面作用^[2]。因此, 改善患者 IR 可能对高血压及其他心血管疾患的控制有着重要的影响。苯扎贝特是目前临床上常用的一种贝特类降脂药物, 本研究正是通过随机、对照的方法, 观察苯扎贝特在降压治疗的基础上对原发性高血压合并高甘油三酯血症患

者胰岛素抵抗和血压的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择 2000 年至 2002 年在我院就诊的中老年高血压合并高甘油三酯血症患者 58 名, 男性 38 例, 女性 20 例, 年龄 40~79 岁, 平均 60.3 ± 9.9 岁。测量收缩压在 140~180 mmHg、舒张压在 90~110 mmHg 范围内 ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$)。近 1~2 个月内未服用任何调脂药物, 正常饮食情况下空腹甘油三酯 (triglyceride, TG) $\geq 2.26 \text{ mmol/L}$ (200 mg/dL)。排除合并糖尿病、炎症、癌症、哮喘、肝肾功能不全、严重的心脏疾患 (心肌梗死、不稳定型心绞痛、心力衰竭)、血液病及继发性高血压的患者。

[收稿日期] 2003-07-28 [修回日期] 2004-01-07

[作者简介] 苏工, 医学硕士, 主治医师, 研究方向为高血压、血脂与动脉粥样硬化; 联系电话为 010-66937588, E-mail 为 sg_15@sohu.com。叶平, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化。黄泽峰, 医学学士, 住院医师, 从事心血管专业工作。

1.2 分组及治疗方法

将患者随机分为两组,治疗8周。苯扎贝特组30例,给予调脂饮食+长效硝苯地平(商品名伲福达,黄河制药厂产品;20 mg/次,每日2次)+苯扎贝特(商品名阿贝他,江苏先声制药公司产品;200 mg/次,每日3次);对照组28例,给予调脂饮食+长效硝苯地平(20 mg/次,每日2次)+安慰剂。入选病人如果近期或正在服用影响血压或血脂药,需要2周的清除期,之后再进入检测治疗阶段。

1.3 血压的测量

分别在治疗前及治疗8周后测量血压。患者在23℃左右的室内清醒安静休息10 min,坐位测量右侧肱动脉收缩压及舒张压,连续测量4次,间隔5 min,取后3次平均值为记录结果。

1.4 实验室检测

在治疗前及治疗8周后使用宝灵曼公司生产的检测试剂盒及日立747型全自动生物化学分析仪测定空腹血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和尿酸,使用SN-695B智能放射免疫γ测量仪(上海核能研究所日环光电仪器有限公司产品)测定空腹胰岛素浓度和降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)。

表1. 两组治疗前后血压变化的比较

Table 1. Changes of patients' blood pressures

分 组	n	收缩压 (mm Hg)			舒张压 (mm Hg)		
		0 周	8 周	降幅	0 周	8 周	降幅
对照组	28	153.7±9.5	142.0±10.7 ^a	11.8±7.0	79.6±11.3	74.4±8.3 ^a	5.2±3.1
苯扎贝特组	30	155.9±11.9	142.6±7.7 ^c	13.3±7.7	83.9±9.0	76.8±8.2 ^b	7.1±3.2 ^d

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.001$, c: $P < 0.0001$, 与0周比较; d: $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.3 血脂、胰岛素抵抗、尿酸和降钙素基因相关肽的变化

苯扎贝特组在治疗后血TG下降38% ($P < 0.001$), TC下降10.8% ($P < 0.05$), LDLC下降13% ($P < 0.05$), HDLC升高8% ($P < 0.05$), 血糖($P < 0.05$)、胰岛素水平($P < 0.01$)明显下降, 胰岛素敏感指数则明显升高($P < 0.05$), 同时, 尿酸明显下降($P < 0.05$), CGRP明显升高($P < 0.05$)。对照组血TG、TC、LDLC水平也略有下降, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 血糖、胰岛素水平和尿酸均无明显变化($P > 0.05$), CGRP在治疗后有明显升高($P < 0.05$), 但升高幅度与苯扎贝特组无明显差异($P > 0.05$)。

放射免疫试剂盒由301医院东亚放射免疫研究所提供。

1.5 胰岛素抵抗的确定

用空腹血糖浓度与空腹血胰岛素浓度乘积的倒数衡量胰岛素抵抗^[3], 以胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI)表示: $ISI = 1 / (\text{空腹血糖浓度} \times \text{空腹胰岛素浓度})$ 。

1.6 统计学方法

数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用STATA 4.0软件包对所得数据分别进行 t 检验、 χ^2 检验、相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

2 结果

2.1 基本资料分析

两组间年龄、性别构成比、吸烟者比例、治疗前的收缩压和舒张压以及血脂水平均无显著差异(P 均 > 0.05)。

2.2 血压的变化

8周后苯扎贝特组收缩压下降8.7% ($P < 0.001$), 舒张压下降8.5% ($P < 0.01$)。对照组收缩压下降7.6% ($P < 0.0001$), 舒张压下降6.5% ($P < 0.05$)。苯扎贝特组的收缩压下降幅度大于对照组, 但差异不显著($P > 0.05$); 而舒张压下降水平却明显大于对照组($P < 0.05$) (表1, Table 1)。

05) (表2, Table 2)。

2.4 血压、血脂与胰岛素敏感指数的相关性分析

相关分析显示, 苯扎贝特组ISI的变化与TG的降低呈负相关($r = -0.48$, $P < 0.01$), 与DBP的下降也呈负相关($r = -0.36$, $P < 0.05$), TG的变化与DBP的降低呈正相关性($r = 0.51$, $P < 0.005$)。而多因素线性回归分析发现, TG与DBP独立相关($R^2 = 0.42$, $P < 0.01$)。

2.5 不良反应

苯扎贝特组与对照组治疗前后肝、肾功能变化无显著差异, 头晕及恶心等胃肠道不适反应发生率两组相比也无明显差异($P > 0.05$)。

表 2. 治疗前后两组血脂和胰岛素抵抗等指标的变化

Table 2. Changes of plasma lipid and other factors in two groups

指 标	苯扎贝特组		对照组	
	0 周	8 周	0 周	8 周
TG (mmol/L)	3.04 ± 0.76	1.85 ± 0.64 ^c	2.85 ± 0.61	2.61 ± 0.54
TC (mmol/L)	5.81 ± 1.03	5.18 ± 0.84 ^a	5.55 ± 0.80	5.41 ± 0.93
LDLC (mmol/L)	2.84 ± 0.54	2.47 ± 0.58 ^a	2.77 ± 0.59	2.60 ± 0.62
HDLc (mmol/L)	1.15 ± 0.21	1.24 ± 0.28 ^a	1.05 ± 0.35	1.10 ± 0.29
血糖 (mmol/L)	5.00 ± 0.63	4.70 ± 0.53 ^a	4.86 ± 0.65	4.78 ± 0.71
胰岛素 (mu/L)	17.35 ± 5.21	15.04 ± 3.88 ^b	17.14 ± 4.81	16.12 ± 5.25
ISI	1.28 ± 0.38	1.45 ± 0.40 ^a	1.32 ± 0.46	1.37 ± 0.54
尿酸 (μmol/L)	350.3 ± 29.0	332.9 ± 24.1 ^a	343.0 ± 28.8	337.0 ± 23.3
CGRP (ng/L)	8.57 ± 3.37	10.07 ± 3.25 ^a	8.26 ± 3.06	9.83 ± 4.05 ^a

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, c: $P < 0.0001$, 与 0 周比较。

3 讨论

苯扎贝特是一种人工合成的过氧化体增殖物激活型受体 α 的激活物。苯扎贝特可通过对过氧化体增殖物激活型受体 α 的激活, 影响参与脂质代谢的酶类、蛋白质的基因转录活性, 从而增强脂蛋白脂酶的脂解活性, 达到降脂疗效^[4,5]。本研究显示, 苯扎贝特组治疗后血 TG、TC、LDLC 下降, HDLC 升高, 而对照组在低脂饮食控制下, 血 TG、TC、LDLC 水平也略有下降, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 证明苯扎贝特能明显改善患者的血脂代谢紊乱。

大量研究发现, 脂质代谢紊乱可能是导致胰岛素抵抗的机制之一^[6,7]。有研究证明, 胰岛素水平与极低密度脂蛋白-TG 分泌速度及血浆 TG 水平存在显著的相关性^[8]。本研究中, 两组对象基础血压、血脂水平相似, 给予相同的降压治疗, 排除了降压药物对 IR 影响的组间差异。治疗前两组的空腹血糖、胰岛素水平无明显差别 ($P > 0.05$), 治疗 8 周后, 苯扎贝特组的空腹血糖、胰岛素水平明显降低, 胰岛素敏感指数显著升高, 对照组的空腹血糖、胰岛素浓度和胰岛素敏感指数变化均不明显。这说明促福达可能对 IR 的影响并不明显, 而苯扎贝特则可在降压药物的基础上, 对患者的 IR 有明显的改善作用。苯扎贝特组 ISI 与血 TG 的变化呈负相关性, 说明 IR 的改善与 TG 水平下降密切相关。苯扎贝特可增强肝脏对脂肪酸的 β 氧化作用, 促使脂肪酸从周围组织 (如骨骼肌、脂肪组织等) 向肝内转移, 减少脂肪酸合成, 降低 TG 向周围组织转运, 使组织内脂肪酸的水平降低, 减少高脂肪酸对胰岛素的抑制作用, 增强胰岛素对葡萄糖的处理能力, 从而改善了 IR^[9]; 骨骼肌内 TG 含量与 IR 及肥胖的发生密切相关, 血浆 TG

水平的降低, 使骨骼肌内 TG 的含量减少, 也相应地改善了 IR^[10]。另外, 贝特类药物还可降低对 IR 有负面作用的肿瘤坏死因子 α 的水平, 因此也有人认为贝特类药物还可能通过减少肿瘤坏死因子 α 来增强胰岛素的作用^[9,11]。

胰岛素抵抗在高血压病的发生、发展中有重要作用, Reaven 提出胰岛素水平是独立于肥胖的促使高血压发生的危险因素^[2]。IR 导致高血压的机理尚不明确, 可能的解释有: ①增加肾小管对钠、水的重吸收, 增加血压对摄入钠盐的敏感性; ②增加血管对醛固酮和血管紧张素 II 的反应性; ③刺激生长激素的生成, 导致血管平滑肌细胞增生, 损害血管扩张功能; ④刺激交感神经活动; ⑤促使内皮紧张素水平升高等^[12,13]。本研究中, 苯扎贝特组 DBP 下降大于对照组, 而 ISI 与 DBP 的下降密切相关, 说明 IR 的变化可能参与了对血压的影响。多因素相关分析还显示 TG 与 DBP 的下降独立相关, 因此, 苯扎贝特还可能通过降低患者 TG 水平, 使 IR 得到改善, 减轻了 IR 对高血压的不良影响, 从而在降压治疗的基础上对患者的 DBP 产生额外的降低作用。另外, 有研究发现, 苯扎贝特可增强尿钠排泄和利尿作用, 也可能导致血压的下降^[14]。

本研究还显示, 苯扎贝特组治疗后尿酸水平明显下降, CGRP 水平升高, 对照组尿酸水平无明显变化, CGRP 也有明显升高, 且升高幅度与苯扎贝特组无组间差异, 说明苯扎贝特还可能降低患者尿酸水平, 而对 CGRP 无明显影响。需要说明的是, 本研究样本量有限, 如果有更大样本资料, 可能会更好的说明苯扎贝特对患者胰岛素抵抗和血压影响的意义。

[参考文献]

- [1] Douglas JG. Pathogenesis of hypertension. *Drug Benefit Trends*, 2000, **12**: 17-21
- [2] Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1998, **37**: 595-598
- [3] 李光伟, 潘孝仁, Lillioja S, 杨文英. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. *中华内科杂志*, 1993, **32**: 656-660
- [4] 徐成斌, 叶平. 血脂异常的药物治疗. 见: 叶平. *血脂的基础与临床*. 北京: 人民军医出版社, 2002; 430-444
- [5] 许竹梅, 赵水平. ATP 结合盒转运子调节细胞内胆固醇流出及对动脉粥样硬化的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10**: 449-451
- [6] Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 1999, **83**: 25F-29F
- [7] Osei K. Insulin resistance and systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 1999, **84**: 33F-36F
- [8] 田浩明. 胰岛素抵抗与血脂及脂蛋白异常的关系. *辽宁实用糖尿病杂志*, 1999, **1**: 51-55
- [9] Guerre-Millo M, Cervo P, Raspe E, Medsen L, Poulain P, Derudas B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 16 638-642
- [10] Matsui H, Okumura K, Kawakami K, Hibino M, Toki Y, Ito Y. Improved insulin sensitivity by bezafibrate in rats: relationship to fatty acid composition of

- skeletal muscle triglycerides. *Diabetes*, 1997, **46**: 348-353
- [11] 陈愉, 金惠铭. 肥胖、胰岛素抵抗与肿瘤坏死因子和瘦素的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9**: 268-271
- [12] Lithell HO. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and the treatment of hypertension. *Am J Hypertens*, 1996, **9**: 150S-154S
- [13] Piatti PM, Monti LD, Conti M. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are

- potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes*, 1996, **45**: 316-321
- [14] Wilson TW, Alonso-Garcia M, Roman RJ. Effects of lipid-lowering agents in the Dahl salt-sensitive rat. *Hypertension*, 1998, **31**: 225-231
- (此文编辑 曾学清, 胡必利)

•读者•作者•编者•

关于汉字文稿中名词术语使用英文缩写词的规定

当一个多汉字的名词术语在汉字文稿中反复出现时,作者往往喜欢用一个英文缩写词来代替;这样做,既节省篇幅,又避免繁琐重复,为多数期刊所称颂,我刊亦不例外。然而在编辑工作中发现,由于受作者层次和参考文献种类等因素的影响,在使用名词术语的英文缩写时存在以下问题:

同一个英文名词术语,译成的汉文不同,如 derived 这个词,有的译成源性,有的译为衍化,还有的译成衍生;④缩写不规范,英文字母的大小写不一致,如载脂蛋白 (apolipoprotein),缩写为 apo 已不规范,而它却有 Apo 和 apo 两种写法;⑤用法不当,有的用在文题中,有的用作关键词,有的名词术语仅两三个汉字,为图方便,个别作者也用缩写词来代替;而且,第一次出现时,没有汉英对照,只有缩写,这是极不应该的。有鉴于此,为求统一,我刊对汉字文稿中名词术语使用英文缩写词来代替作如下规定,请遵照执行。

1 名词术语在 3 个(含 3 个)汉字内,一律使用汉文;多于 3 个汉字的,才可使用英文缩写词;如胆固醇、脂蛋白、内皮素、高血压、糖尿病、再狭窄等,都只能用汉字;但冠心病、肺心病

等例外。

2 文题、摘要、关键词、正文中的各层次标题、插图和表格标题中的名词术语,不得使用英文缩写词来代替。

3 段首的名词术语可用缩写词时,为了阅读方便,可在缩写词左右加圆括号,左半圆括号之前写出汉字名词术语全称。

4 第一次使用英文缩写词来代替名词术语时,必须按照下列格式来写: 汉文全称(英文全称,缩写词)。如极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)等。

5 英文缩写词在汉字文稿中不用复数。

6 书写时缩写词字母之间不用连字符;若词末有数字,可在数字与左邻字母之间加连字符(用半字线),如 II-1。

7 名词术语的英文缩写词不移行。

8 汉字文稿中不宜过多使用英文缩写词,我刊规定文献综述可用 4~6 个,其它文稿限 4 个内。

以上规定请共同遵照执行。

(胡必利起草、修订)

•资料•

2003 年编辑部特邀审稿专家

白小涓 教授, 中国医科大学附属第一医院
陈胜利 教授, 广州医学院市第一人民医院
邓仲端 教授, 华中科技大学同济医学院
范利 教授, 解放军总医院
韩梅 教授, 河北医科大学
韩萍 教授, 中国医科大学附属第二医院
韩雅玲 教授, 解放军沈阳军区总医院
洪嘉玲 教授, 武汉大学医学院
黄荷凤 教授, 浙江大学医学院妇产科医院
匡希斌 教授, 南华大学附属第二医院
李健斋 教授, 卫生部北京医院
刘国庆 教授, 北京大学医学部
鲁卫星 教授, 北京中医药大学东直门医院
吕传真 教授, 复旦大学华山医院
罗敏 教授, 上海第二医科大学瑞金医院
潘长玉 教授, 解放军总医院

屈伸 教授, 华中科技大学同济医学院
任先达 教授, 暨南大学药学院
王抒 教授, 卫生部北京医院
王贵学 教授, 重庆大学生物工程学院
王拥军 教授, 首都医科大学天坛医院
吴清玉 教授, 协和医科大学阜外心血管病医院
吴宗贵 教授, 第二军医大学长征医院
武阳丰 教授, 协和医科大学阜外心血管病医院
肖波 教授, 中南大学湘雅医院
徐也鲁 教授, 上海第二医科大学
许顶立 教授, 第一军医大学南方医院
杨期东 教授, 中南大学湘雅医院
张锦 教授, 中国医科大学附属第一医院
张梅 教授, 山东大学齐鲁医院
张强 教授, 中国医科大学附属第一医院
郑宏 教授, 协和医科大学阜外心血管病医院