

卡托普利增加高血压病患者胰岛素敏感性的作用

毛 威 叶世益 叶 武 姜丽丽 黄兆铨 秦南屏 黄元伟¹(杭州 310006 浙江省中医院心内科;¹杭州 310006 浙江医科大学附属第一医院心内科)

摘要 对 26 例高血压病(EH)病人进行的口服葡萄糖耐量试验(OGTT)和胰岛素释放试验(IRT)表明,与对照组相比,至少在部分 EH 病人中存在着胰岛素抵抗(ISR)和高胰岛素血症(HIS),且短期服用(4~6WK)卡托普利(Cap)即能改善 EH 和冠心病(CHD)患者的 ISR 和 HIS,增加机体对胰岛素(INS)的敏感性。

关键词 高血压病;胰岛素抵抗;高胰岛素血症;血管紧张素转换酶抑制剂;卡托普利

Increasing effect of captopril on insulin sensitivity in patients with essential hypertension

Mao Wei(Mao W), Yie Siyi(Yie SY), Yie Wu(Yie W)(*Zhejiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006*)

ABSTRACT The oral glucose tolerance test(OGTT) and insulin releasing test(IRT) which are taken in the 26 patients with essential hypertension(EH) indicated that insulin resistance(ISR) and secondary high insulin concentration(HIS) exist in the parts of patients with EH at least. Captopril(Cap, 12.5mg bid~tid) can improve ISR and HIS in EH patients after short-term administration(4~6WK), in other words, Cap can increase the insulin sensitivity of the EH patients.

KEY WORDS essential hypertension, insulin resistance, high insulin serum, captopril, angiotensive converting enzyme inhibitor

高血压病多伴有胰岛素抵抗,即胰岛素敏感性降低,这一点已逐渐取得临床及基础医学工作者的共识^[1,2]。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)以往多用于高血压的治疗,它在改善 EH 和非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者的胰岛素抵抗方面的作用也已见报

道^[2],但是也有报道认为 ACEI 不能改善 EH 合并 NIDDM 病人的 ISR^[3]。本实验采用上海施贵宝公司生产的 ACEI 制剂开搏通片(Cap,卡托普利)对此作了一些探讨,试图证明 Cap 在改善 EH 患者 ISR 方面的作用。

1 对象与方法

1.1 对象:(1)正常对照组 15 例,健康志愿者(男 11 例,女 4 例),平均年龄 52 ± 6.5 a。所有对象均无器质性病变,常规肝、肾功能及血糖检查正常。(2)EH 组 26 例,门诊及住院的非糖尿病病例(男 16 例,女 10 例),平均年龄 54 ± 9.7 a。所有病例均符合 WHO 的 EH 诊断标准,均已排除继发性所致可能,且均为轻、中度高血压患者($DBP \leq 114$ mmHg)。其中 EH I 期 16 例,II 期 10 例。99mTc 心肌灌注显像和(或)踏车运动试验均阴性。上述两组一般特征见表 1[二组之间年龄、性别、体重指数(BMI)间的差异均无显著性($P > 0.05$)]。

表 1 二组间一般特征比较($\bar{x} \pm s$)

参数	对照组(15例)	EH组(26例)
BMI	21.92 ± 2.40	22.05 ± 3.89
SBP	16.91 ± 1.50	8.46 ± 0.34 ^{*1}
DBP	9.76 ± 0.85	13.18 ± 1.66 ^{*2}
TCH	4.99 ± 0.67	5.10 ± 1.22
TG	1.24 ± 0.34	1.93 ± 1.56
HDL	1.47 ± 0.25	1.28 ± 0.29

注:EH组与对照组比较:^{*1} $P < 0.01$

1.2 方法:(1)所有对象停用降压药物 2WK,空腹一夜(12h)后饮水糖水(75g 葡萄糖加水 200ml),分别抽取空腹及服糖后 0.5,1,2,3h 的肘静脉血,离心取血清,分别进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)和胰岛素释放试验(IRT)。氧化酶法测血糖(SG),剩余血清 -20℃ 保存,集中测定胰岛素(Ins)浓度。Ins 浓度采用放射免疫双抗法,放免试剂盒由北京中国原子能科学研究院提供,其批内 CV5.7%,批间 CV11.3%,分别计算 SG、Ins 的曲线下面积(AUCSG、AUCIns),曲线下面积由计算机计算求得,另计算 Ins 敏感性指数(AUCSG/AUCIns)及空腹 Ins 和空腹 SG 乘积的倒数($1/SG_{0h} \times Ins_{0h}$)。此外,常规进行胆固醇(TCH)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)及血压(BP)测定。(2)EH 组病例进行方法(1)后,予卡托普利(Cap,上海旋贵宝公司的开搏通)口服,剂量为(12.5mg bid-tid),实验期内除不服用其它降压和降糖药物(包括利尿剂)外,其他治疗及饮食均不做特殊规定,服药 4 ~ 6WK 后所有对象再行 OGTT 及 IRT,并测定 TCH、TG、HDL 及 BP,具体同(1)。(3)以空腹或服糖后 2h Ins 超过正常对照组的第 75 百分位数定义为高胰岛素血症(HIS),即空腹 Ins 大于 24miu/L 或 Ins 2h 大于 89miu/L;以空腹 SG < 140mg/dl 或服糖后 2h SG < 200mg/dl 但高于正常定义为糖耐量异常(IGT)。(4)统计方法:各组间差异用单因素方差分析,

EH 组病例治疗前后的比较用配对 t 检验,数据不呈正态分布时行数据转换,方差不齐时用秩和检验,率之间的比较用 χ^2 检验。统计程序采用 SPSSPC + 4.0 和 Foxbase + 2.0 软件进行处理。

2 结果

2.1 二组间 IGT、HIS 发生率的比较(见表 2)。根据 SG 的变化,对照组 15 例中无 1 例 IGT,与 EH 组 4 例 IGT 比较有显著差异($P < 0.05$)。根据 Ins 变化,对照组无 HIS,明显低于 EH 组(68%)($P < 0.01$)。

表 2 二组间 IGT、HIS 发生率的比较

参数	对照组(15例)	EH组(26例)
IGT	0	4(15%) ^{*1}
HIS	0	18(68%) ^{*2}

注:EH组与对照组比较,^{*1} $P < 0.05$;^{*2} $P < 0.01$

2.2 二组间 OGTT 和 IRT 结果的比较(见表 3)。与对照组比较,EH 组空腹 SG 及 Ins 明显高于对照组($P < 0.01$),OGTT 及 IRT 曲线下面积(AUCSG、AUCIns)也大于对照组($P < 0.05$)。且 Ins 敏感性指数(AUCSG/AUCIns)较对照组显著降低($P < 0.01$)。

表 3 二组间 OGTT 和 IRT 结果的比较($\bar{x} \pm s$)

参数	对照组(15例)	EH组(26例)
SG(mmol/L)		
0h	4.34 ± 0.72	5.06 ± 0.93 ^{*1}
1/2h	7.19 ± 1.34	7.54 ± 1.91
1h	7.41 ± 1.69	8.39 ± 2.40
2h	5.20 ± 0.74	7.23 ± 2.57 ^{*2}
3h	3.83 ± 0.61	5.30 ± 1.98 ^{*2}
AUCSG(mmol/L·h)	16.71 ± 2.48	20.82 ± 5.56 ^{*2}
Ins(miu/L)		
0h	9.39 ± 1.68	19.17 ± 8.23 ^{*1}
1/2h	57.51 ± 26.27	105.43 ± 38.25 ^{*3}
1h	67.60 ± 41.9	124.55 ± 40.99 ^{*3}
2h	29.81 ± 19.89	70.90 ± 51.58 ^{*1}
3h	15.05 ± 6.56	34.91 ± 36.30 ^{*2}
AUCIns(miu/L)	129.64 ± 55.26	293.49 ± 104.42 ^{*3}
AUCSG/AUCIns	0.13 ± 0.04	0.07 ± 0.05 ^{*1}

注:EH组与对照组比较,^{*1} $P < 0.01$;^{*2} $P < 0.05$;^{*3} $P < 0.001$

2.3 服用 Cap 后 EH 组 OGTT、IRT 测定的变化(见表 4)。服药后 EH 组空腹 SG 及糖负荷后各点 SG 均较服药前降低($P < 0.05$);服药后空腹及服糖后 3h Ins 下降未达显著水平($P > 0.05$),糖负荷后其余各点 Ins 浓度均较服药前显著下降($P < 0.05$),AUCSG 和 AUCIns 服药后也有显著下降($P < 0.01$),说明 EH 病人服用 Cap

后其糖耐量和 HIS 均有显著改善,但 Ins 敏感性指数

AUCSG/AUCIns 的增高未达显著水平($P > 0.05$)。

表 4 服药后 EH 组 OGTT 和 IRT 测定的变化($\bar{x} \pm s$)

参数	时间(h)					AUC
	0	1/2	1	2	3	
SG(mmol/L)						
服药前	5.11 ± 0.93	7.54 ± 1.91	8.39 ± 2.40	7.23 ± 2.57	5.30 ± 1.97	20.82 ± 5.56
服药后	4.68 ± 0.76 ^{*1}	6.71 ± 1.47 ^{*1}	7.74 ± 2.41 ^{*2}	6.60 ± 2.39	4.84 ± 1.69 ^{*2}	19.09 ± 5.35 ^{*3}
Ins(μiu/L)						
服药前	19.17 ± 8.23	61.43 ± 38.25	74.55 ± 40.99	70.90 ± 51.58	34.91 ± 36.30	292.49 ± 104.42
服药后	19.01 ± 9.88	48.51 ± 31.53 ^{*3}	65.70 ± 39.76 ^{*2}	56.21 ± 39.21 ^{*2}	25.70 ± 21.98	231.66 ± 101.18 ^{*2}
AUCSG/aucIns						
服药前	0.07 ± 0.05					
服药后	0.08 ± 0.05					

注:服药前后比较^{*1} $P < 0.001$;^{*2} $P < 0.05$;^{*3} $P < 0.01$

3 讨论

3.1 ISR、HIS 及其测定的方法:胰岛素抵抗(ISR)通常是指机体组织细胞对 Ins 促进 SG 摄取作用的敏感性下降,使正常或高于正常水平的 Ins 只能引起低于正常的生物效应,临床上常出现继发性的胰岛高血糖素血症(HIS)。目前测定 ISR 常用的方法有(1) Euglycemic insulin clamp technique (EICT), 正常血糖胰岛素钳夹技术^[5]。(2)在进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的同时测定胰岛素释放试验(IRT)曲线,以 OGTT 和 IRT 两条曲线下面积的比值(AUCSG/AUCIns)间接反映 Ins 的敏感性^[6]。(3)空腹 Ins 与空腹 SG 乘积的倒数($1/SG_{0h} \times Ins_{0h}$)^[7]。本实验采用方法(2),即 AUCSG/AUCIns 对 ISR 进行评价。

3.2 Cap 与 ISR、HIS:Cap 属血管紧张素转移酶抑制剂,既往多用于高血压病人的降压治疗,近几年资料显示它还有增加机体对 Ins 的敏感性,降低 ISR 的作用^[2-4]。对 EH 病人的研究说明,短期(4~6WK)服用 Cap 即能降低病人的空腹 SG,并改善其糖耐量,而且能降低病人糖负荷后各点的 Ins 浓度,减小 IRT 曲线下面积,说明能降低 EH 病人的 HIS,但空腹 Ins 及糖负荷后 3h 的 Ins 浓度降低则不明显,Ins 敏感性指数(AUCSG/AUCIns)的升高同样未达显著水平($P > 0.05$),此或由本文 Cap 服用的剂量较小所致。以上结果与国内文献的报道基本一致^[2,4]

但 ISR 与 EH 间的关系已越来越被关注,而 Cap 降

低 HIS、改善 ISR、提高 Ins 敏感性的作用已引起越来越多医务工作者的兴趣,本实验研究证实 Cap 能改善 EH 病人的 ISR,增加病人对 Ins 的敏感性,但其长期疗效尚需进一步观察,作用的确切部位、机理等一系列问题尚有待进一步探讨。

参考文献

- 1 Swislacki A. Insulin resistance and hypertension. *Am J Med Sci*, 1990, 300:104.
- 2 苗志林,等. 高血压患者及其正常血压子女胰岛素分泌功能及药物干预的观察. *中华心血管病杂志*, 1993, 21(5):279.
- 3 Giordano M, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca^{2+} channel antagonists, and alpaadrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. *Diabetes*, 1995, 44(6):665.
- 4 Velasco Cornejo IF, et al. Hypertension in obese patients with heart hypertrophy. Effect of captopril on insulin sensitivity and growth hormone. *Arc Bras Cardiol*, 1995, 64(2):1215.
- 5 DeFronzo RA, et al. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979, 237:214.
- 6 Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73:695.
- 7 李光伟,等. 检测人类胰岛素敏感性的一项新指数. *中华内科杂志*, 1993, 32:656.

收稿日期:1997-01-30