

依那普利与二甲双胍联合治疗肥胖性高血压的临床观察

冉群钗 夏碧桦 韩敏珍

(贵阳医学院第二附属医院心血管内科 贵州 凯里 556000)

摘要 目的 肥胖与高血压的发生、发展密切相关,肥胖人群更容易发生高血压,而目前我国肥胖和高血压的发生率大幅上升,至今仍无针对肥胖性高血压的指南。研究表明,二甲双胍有改善代谢以外的降压作用,ACEI有降压以外的改善代谢作用。本研究的目的是观察二甲双胍联合依那普利对肥胖性高血压患者血压、体重指数(BMI)、腰围及血脂的影响效果。方法:76例诊断为肥胖性高血压的患者随机分成观察组和对照组,观察组38例患者给予二甲双胍+依那普利治疗,对照组38例患者给予依那普利治疗,观察期为24周,并于治疗前及治疗24周后测定血脂(TG、TC、HDL-C、LDL-C)、BMI、腰围(WC)变化。每2周门诊随访并记录血压。结果:①经24周治疗后,两组患者血压(MDBP、MSBP)均明显降低($P<0.05$),且二甲双胍+依那普利观察组的降压作用明显优于依那普利对照组($P<0.05$);②观察组的体重指数(BMI)、腰围(WC)、血脂水平(TC、TG、HDL-C、LDL-C)较治疗前显著下降($P<0.05$),而对照组较治疗前无明显变化($P>0.05$)。结论:二甲双胍+依那普利对肥胖性高血压患者不仅具有良好的降压效果作用而且能降低BMI、WC及血脂水平。是肥胖性高血压较理想的治疗方案。

关键词 二甲双胍;依那普利;肥胖性高血压

中图分类号:R544.1 R589.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)19-3691-03

Enalapril Combination with Metformin Therapy of Obesity-Associated Hypertension

RAN Qun-chai, XIA Bi-hua, HAN Min-zhen

(Second Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Department of Cardiology, GuiZhou Kaili 556000)

ABSTRACT Objective: Occurrence of obesity and hypertension, the development is closely related to obesity are more likely to high blood pressure, and the incidence of obesity and hypertension increased in our country significantly. There still no guidelines for obesity hypertension, studies have shown that metformin has antihypertensive effect other than to improve the metabolic, ACEI, there is relief to improve the metabolism outside. The purpose of this study was to observe metformin enalapril on blood pressure, obesity, hypertension, body mass index (BMI), waist circumference and lipids. **Methods:** 76 patients diagnosed as obesity-associated hypertension were randomly divided into treatment group and control group, 38 cases were treated with observation metformin + enalapril; control group, 38 patients given enalapril treatment, observation period was 24 weeks. Before treatment and after treatment the lipids (TG, TC, HDL-C, LDL-C), BMI, waist circumference (WC) change were measured. Outpatient follow-up every 2 weeks and record blood pressure. **Results:** ① After 24 weeks of treatment, metformin + enalapril antihypertensive effect of the observation group was significantly better than enalapril group ($P<0.05$); ② observation group's body mass index (BMI), waist circumference (WC), Lipid levels decreased significantly compared with before treatment ($P<0.05$), while the control group, no significant change compared with before treatment ($P>0.05$). **Conclusion:** Metformin + enalapril in obesity-associated hypertension patients not only has good anti-hypertension effects and can reduce the BMI, WC and lipid levels.

Key words: Metformin; Enalapril; Obesity-associated hypertension

Chinese Library Classification(CLC): R544.1, R589.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)19-3691-03

前言

随着我国社会经济的发展,高血压、肥胖在我国的发病率大幅上升^[1]。多项研究提示,肥胖人群更容易发生高血压,超过50%的肥胖患者血压升高。以各种肥胖指标(体重指数、腰围等)评定的肥胖程度均与血压水平有较好的相关性。高血压男性和女性分别有75%和65%的个体直接原因是超重和肥胖。肥胖对高血压的影响不仅存在于西方发达国家人群中^[2],同样存

在于我国人群中。我国研究表明,超重和肥胖组的平均收缩压及舒张压均显著高于体重正常组及体重偏低组。以往肥胖只作为高血压的危险因素,而最近研究显示血压只是高血压相关疾病链中的一个重要或关键环节,肥胖可通过损害心血管导致血压升高。这一类与肥胖有明确因果关系,又排除了内分泌疾病、肾病和大动脉炎等继发性高血压可能,通过减肥又有助于血压控制的高血压,可称之为肥胖性高血压^[3]。而关于肥胖性高血压的治疗,目前国际上仍无明确的治疗指南。目前各国高血压指南均将ACEI作为高血压合并糖尿病的一线用药,但对于高血压合并非糖尿病肥胖者尚无推荐用药。ESC/ESH 2007 高血压指南中指出,对于代谢综合征人群,ACEI类药物是推荐的

作者简介:冉群钗(1973-),女,主治医师,主要从事心内科介入及心血管疾病的临床诊治研究

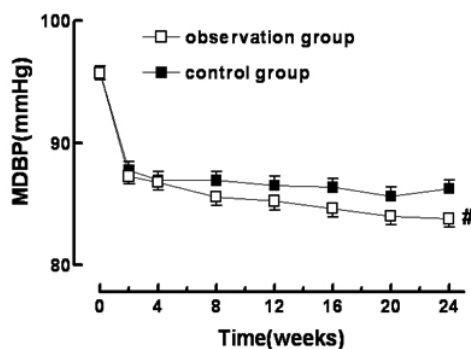
(收稿日期:2011-04-15 接受日期:2011-05-10)

高血压一线用药,但对于高血压合并非糖尿病肥胖者并未特殊指明推荐用药^[4]。由于西布曲明、噻唑烷类药物可能具有的一些心血管副作用,这些药物能否用于肥胖相关高血压患者的长期干预治疗尚有顾虑。而二甲双胍作为一个使用多年的降糖药物,其降低心血管危险的益处和长期治疗的安全性已为多项大型临床试验证实^[5]。部分研究者尝试将传统的降压药与二甲双胍联合使用,对糖尿病、代谢综合征进行综合干预,取得了较好的疗效:比较一致的是对代谢指标有良性的改善作用^[6,7]。部分研究提示二甲双胍可能具有增强降压效果的作用^[8],其它研究则未能显示二甲双胍的降压效果^[12]。但这些研究有的例数太少,有的为开放试验^[6,9]均有一定的局限。因此,如果采用二甲双胍与 ACEI,是否具有对肥胖相关高血压的最佳治疗效果?这一假设尚待设计严谨的临床试验所证实。为证实以上研究猜想,我们以随机对照的办法进行了临床观察,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2009 年 5 月至 2010 年 10 月至我科门诊就诊及住院的肥胖性高血压患者 76 例。高血压诊断按照 WHO/ISH 1999 年标准,选择高血压 1、2 级(SBP<179mmHg, DBP<109mmHg)合并肥胖的患者[按照 2004 年中华医学会糖尿病学分会建议代谢综合征(MS)诊断标准中^[10],BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ 和(或)腰围 $\geq 90\text{cm}$ (男性) $\geq 85\text{cm}$ (女性)。其中男患者 37 例,女性患者共 39 例。随机分为观察组和对照组。观察组患者 38 例,其中男性 19 例,女性 19 例,年龄 39~67 岁,平均(52.48 ± 8.34)岁,对照组患者 38 例,其中男性 18 例,女性 20 例,年龄 38~65 岁,平均(51.16 ± 7.58)岁。



全部患者肝、肾功能及血电解质正常,无严重心肺功能不全,排除其他内分泌疾病所致的高血压、糖尿病。重度、恶性高血压有其他并发症患者及孕妇、哺乳期妇女除外。两组病例在年龄、病史、血压、BMI、WC 等方面比较差异无显著性($P > 0.05$)。

1.2 方法

2 周内曾接受降压治疗患者,立即停用或逐渐减量至停止使用当前降压药物。在接受本次研究的治疗前先进行基线检查,包括肝、肾功能,电解质,血脂,血糖,血压, BMI, WC 等。观察组患者给予依那普利 5~10 mg+二甲双胍 500 mg, 1 次/d;对照组患者给予依那普利 5~10 mg, 1 次/d,疗程均为 24 周。

患者在开始接受治疗后每 2 周随访 1 次,测定血压,记录收缩压(SBP)及舒张压(DBP),以平均收缩压(MSBP)及平均舒张压(MDBP)进行比较,治疗前后测定 BMI、WC 及血脂(包括 TC、TG、HDL-C、LDL-C)水平。血压测定方法统一在患者休息 10 min 后,采用标准袖带,水银柱血压计平行测量两次。

1.3 统计学方法

计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,各组间均数比较采用非配对 t 检验,计数资料的比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义,以 prism 3.0 软件进行制图。

2 结果

2.1 两种干预方式降压疗效比较

从图 1 可知,两种方法均可显著降低肥胖性高血压患者的血压,但无论是平均收缩压还是平均舒张压,经 24 周治疗后,观察组,即二甲双胍+依那普利的降压作用均明显优于依那普利对照组($P < 0.05$)。

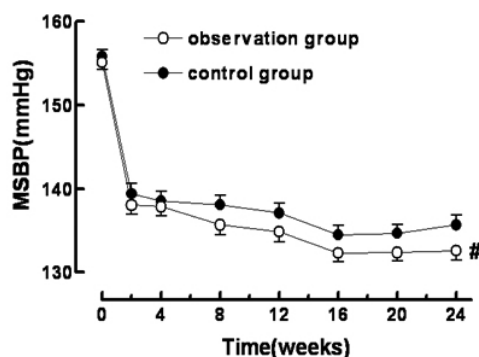


Fig 1 The antihypertensive effects of two methods

Compared to the control group, # $P < 0.05$

2.2 两种干预方式对体重指数(BMI)与腰围(WC)的影响

从表 1 结果可知,经 24 依那普利+二甲双胍治疗后,观察组患者的 BMI 与 WC 较治疗前显著下降,经统计学比较 $P < 0.05$;而单纯依那普利对肥胖性高血压患者的 BMI 及 WC 改善不明显,经统计学比较 $P > 0.05$,提示依那普利+二甲双胍不但显著降低血压,还具有改善肥胖相关指标的作用。

2.3 两种干预方式对肥胖性高血压患者血脂水平的影响

从表 2 可知,依那普利+二甲双胍观察组在治疗 24 后, TG、TC、LDL-C 水平显著下降 $P < 0.05$, HDL-C 显著上升,与治

疗前比较 $P < 0.05$;而单纯依那普利对照组以上指标均无显著变化,治疗前后比较 $P > 0.05$ 。从而可知,依那普利+二甲双胍不但具有良好的降压作用,还可显著改善脂质代谢。

2.4 不良反应

在为期 24 周的研究过程中,观察组中有 7 例患者在服药后出现恶心、纳差等胃肠道不适症状,随后我们叮嘱患者二甲双胍于进食时同时服用后,症状缓解。所有患者于治疗 24 周后复查肝、肾功能等未见异常,提示该治疗方案安全性良好。

Tab 1 The effects of two methods on BMI and WC ($\bar{x} \pm s$)

Groups	N	BMI(kg/m ²)		WC(cm)	
		Before therapy	After therapy	Before therapy	After therapy
Observation	38	31.24± 3.45	28.48± 2.62***	96.89± 4.26	93.57± 3.84***
Control	38	30.89± 3.28	29.93± 3.19	95.77± 3.81	95.29± 3.31

Compared to before therapy, *P<0.05, **P<0.01; compared to control group, #P<0.05, ##P<0.01

Tab 2 The effects of two methods on Lips levels($\bar{x} \pm s$)

Groups	N		TG	TC	HDL-C	LDL-C
			(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)
Observation	38	Before therapy	4.23± 0.72	6.38± 1.26	0.91± 0.33	4.58± 0.38
		After therapy	3.83± 0.61*	5.61± 1.37*##	1.08± 0.31*##	4.38± 0.37*##
Control	38	Before therapy	4.19± 0.83	6.47± 1.32	0.92± 0.29	4.65± 0.47
		After therapy	4.08± 0.76	6.28± 1.29	0.93± 0.23	4.63± 0.46

Compared to before therapy, *P<0.05, **P<0.01; compared to control group, #P<0.05, ##P<0.01.

3 讨论

脂质代谢异常、肥胖、高血压等均是心血管疾病的危险因素和重要的致病因素，而且以上因素常同时出现。另一方面，肥胖又是血压升高的重要因素，多项研究提示，血压与 BMI 呈显著正相关^[11]。目前我国心血管疾病的防治形势相当严峻，据报道，至 2030 年我国心血管疾病的发病率与死亡率将上升 75%。而高血压又是致死性心血管疾病，如脑卒中的第一位危险因素。如能有效防治肥胖就能从源头上大幅降低高血压的发病率，从而预防心脑血管疾病的发生与发展。目前临床并无针对肥胖性高血压的治疗指南，一般治疗常单用降压药处理，忽略对肥胖的干预。近年研究发现与血压调节有密切关系的肾素-血管紧张素系统(RAS)在脂肪组织中高度表达，与肥胖性高血压的发生相关。过量分泌的 RAS 系统对肥胖性高血压具有诱导作用^[12]。提示拮抗 RAS 可能在肥胖性高血压的治疗中有重要的作用，而近年的临床及实验研究亦提示，ACEI 和 ARB 具有降压以外的改善代谢的作用^[13,14]。除 RAS 外，胰岛素抵抗是与肥胖性高血压关系最密切的因素^[15]。而具有 60 余年应用历史的二甲双胍具有显著的减肥、改善糖、脂代谢从而改善胰岛素抵抗的作用^[6,7,16]。因此，有人认为其具有改善代谢以外的降压作用。我们的研究提示，血管紧张素转换酶抑制剂依那普利和具有改善糖脂代谢作用的二甲双胍联合应用可显著降低患者的血压，降低 BMI 及 WC，改善患者的脂质代谢，疗效显著优于单纯的降压药物治疗，且安全性良好。

4 结论

二甲双胍与依那普利联合治疗肥胖性高血压不仅具有良好的降压效果，还能降低肥胖的相关指标，如降低 BMI、WC 等，及改善脂质代谢，降低血脂水平，值得进一步深入研究及进行临床推广应用。

参考文献(References)

[1] A comparison of three diagnostic criterions for metabolic syndrome applied In a Chinese population aged 35-64 in 11 provinces[J]. Chin J

Epidemiol, 2007, 28(1): 83-86
[2] Sharabi Y, Grotto I, Huerta M, et al. Susceptibility of the influence of weight on blood pressure in men versus women: lessons from a large-scale study of young adults [J]. Am J Hypertens. 2004; 17 (5 Pt 1): 404-408
[3] Zhu Zhiming. ARB treatment of obesity-associated hypertension: in basic and clinical [J].Diabetes World 2009, 3(1):21
[4] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. J Hypertens. 2007; 25(6): 1105-1187
[5] Nasr CE, Hoogwerf BJ, Faiman C, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus[J]. Cleve Clin J Med. 1999; 66(4): 247-253
[6] Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin[J]. Diabetes Obes Metab. 2006; 8(4): 456-465
[7] Charles MA, Eschwege E, Grandmottet P, et al. Treatment with metformin of non-diabetic men with hypertension, hypertriglyceridaemia and central fat distribution: the BIGPRO 1.2 trial [J]. Diabetes Metab Res Rev. 2000; 16(1): 2-7
[8] Manzella D, Grella R, Esposito K, et al. Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: effect of metformin administration[J]. Am J Hypertens. 2004; 17(3): 223-227
[9] Snorgaard O, Kober L, Carlsen J. The effect of metformin on blood pressure and metabolism in nondiabetic hypertensive patients[J]. J Intern Med. 1997; 242(5): 407-412
[10] Chinese Medical Diabetes Metabolic Syndrome Study Group. Chinese Diabetes credits recommendations of the metabolic syndrome[J]. Chin J Diabetes 2004, 12(3):156-161
[11] Pausovfi Z, Deslauriers B, GaudetD. et al. Role of tumor necrosis factor- { alpha } gene locus in obesity and obesity2associated hypertension in French Canadians [J]. Hypertension, 2000, 36: 14 -19

(下转第 3690 页)

施,除了矫正畸形外,还需根据术前判断的肌张力和肌力的情况而决定手术矫正的力度,进一步修正一期手术残留问题,但是如果肌张力仍在IV级以上需先进性外周神经缩窄术并术后康复治疗六个月以上,且肌张力在III级以下时实施矫形术。

3.4 系统康复治疗的意义

有学者提出“三分治疗,七分康复”的见解^[8],总结治疗脑瘫的宗旨是:增加肌力,纠正异常姿势,回归家庭和社会。可见,手术与康复密不可分,两种疗法互为提供治疗条件,也互为弥补不足。在两期手术间与术后要想使患者恢复到最佳的功能状态,这有待于长期综合的功能锻炼,在康复过程中应主要按Bobath神经促进技术的原理进行,重点阻止原始反射,加强患者各肌群肌力的提高,促进正常反射发育,发展正常的自主反应和运动能力,通过游戏和锻炼等方式发展患者的功能,使患者在进食、更衣、排泄等日常生活能够自理,预防关节痉挛和变形,从而达到康复。

4 结论

综合应用SPR、外周神经缩窄术、下肢矫形术和系统康复治疗的分段梯度疗法能够实现降低肌张力,缓解肌痉挛、矫正畸形和功能康复训练重建功能相结合是治疗目的,系统的实施该疗法可尽可能的减少每项技术的缺点,进一步提高伴有下肢畸形的痉挛性脑性瘫痪的改善率。

参考文献(References)

- [1] 易斌,曹旭,金朝晖.选择性脊神经后根切断术对脑瘫患者肢体功能改善的作用[J].中国康复医学杂志,2003,18(4):207-209
Yi Bin, Cao Xu, Jin Zhao-hui. Functional outcome following selective posterior rhizotomy and analysis of the complications[J]. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2003, 18(4): 207-209
- [2] 樊振勇.选择性脊神经后根切断术中电生理监测的可靠性[J].国外医学.物理医学与康复学分册,2003.23(2):89-91

Fan Zhen-yong. Selective dorsal rhizotomy in the reliability of electrophysiological monitoring [J]. Neural Injury and Functional Reconstruction, 2003.23(2):89-91

- [3] 廉永云,金玉花,李伟奇.选择性脊神经后根切断术结合下肢矫形术治疗痉挛性脑性瘫痪[J].中国临床康复,2004,8(33):7433-7435
Lian Yong-yun, Jin Yu-hua, Li Wei-qi. Treatment of spastic cerebral palsy by selective posterior rhizotomy combined with orthopaedic operation of lower extremities[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2004, 8(33): 7433-7435
- [4] Stanger M, Oresic S. Rehabilitation approaches for children with cerebral palsy: overview. J Child Neurol 2003; 18 suppl 1: S79-88
- [5] 刘小林,朱家恺,程钢,等.2 选择性脊神经后根切断术治疗痉挛性脑瘫的疗效评价标准[J].中华显微外科杂志,1995,18(2):134-137
Liu Xiao-lin, Zhu Jia-kai, Cheng Gang, et al. Selective dorsal rhizotomy for treatment of spastic cerebral palsy Response Evaluation Criteria [J]. Chinese Journal of Microsurgery, 1995, 18(2): 134-137
- [6] Mu XH, Xu L, Xu SG, Cao X. Application of exercise therapy on rehabilitation after selective posterior rhizotomy (SPR) in children with cerebral palsy. Zhongguo Gu Shang, 2009 Sep; 22(9): 674-676
- [7] Delues SC, Echols K, Law CR, et al. Intensive pediatric constraint induced therapy for children with cerebral palsy: randomized, controlled, crossover trial[J]. J Child Neuro, 2006, 21 (11): 931-938
- [8] 欧阳春红.康复训练提高痉挛型脑性瘫痪选择性脊神经后根切断术疗效[J].中国临床康复,2003,7(27):3751
OUYANG Chun-hong. Rehabilitation training to improve spastic cerebral palsy after selective dorsal rhizotomy effects [J]. Chinese Journal of Microsurgery, 2003, 7(27): 3751
- [9] 马若飞,齐有为.小儿脑瘫的治疗和评估标准探讨 [J].现代康复,1999,3(2):176-177
Ma Ruofei, Qi Youwei. The treatment of children with cerebral palsy and evaluation criteria [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 1999, 3(2): 176-177

(上接第3693页)

- [12] Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system [J]. Hypertension, 2005, 45(3): 356-362
- [13] Negro R, Formoso G, Hassan H. The effects of irbesartan and telmisartan on metabolic parameters and blood pressure in obese, insulin resistant, hypertensive patients [J]. J Endocrinol Invest, 2006, 29(11): 957-961
- [14] Sugimoto K, Qi NR, Kazdova L, et al. Telmisartan but not valsartan

increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis[J]. Hypertension, 2006, 47(5): 1003-1009

- [15] Scholze J, Grimm E, Herrmann D, et al. Optimal treatment of obesity-related hypertension: the 8 Hypertension-Obesity-Sibutramine (HOS) study[J]. Circulation, 2007, 115(15): 1991-1998
- [16] Zhang Congwu, Mo Wenmei, Pan Weizhong. Metformin treatment of obesity and insulin resistance in patients with hypertension [J]. Zhejiang Clinical Medical Journal, 2007, 9(11): 1528