

不同医院内流行菌株所携带耐药质粒差异和所用方法学不同有关^[9]。由于阴沟肠杆菌高产 AmpC 酶有较好的表型指示性,本文比较耐药谱分析与改良三维法的符合率为 66%。

3.3 金属酶测定 至今对金属酶测定 NCCLS 未提出推荐方法,本文采用 AB Biodisk 公司的最新产品亚胺培南/亚胺培南+EDTA_s 试条测试 71 株耐亚胺培南的铜绿假单胞菌,金属酶阳性率为 18.3%,远低于吕火祥等报告的 EDTANa 协同法为 80.2%,PCR 法为 63%,相差甚远^[9],这与方法学不同直接有关。

表 5 100 株非发酵革兰阴性杆菌产金属酶调查

细菌名称	亚胺培南敏感性	株数	金属酶 %
铜绿假单胞菌	耐药	71	(13/71) 18.3
铜绿假单胞菌	敏感	19	(0/19) 0
嗜麦芽窄食单胞菌	耐药	7	(7/7) 100
鲍曼不动杆菌	耐药	3	(3/3) 100

3.4 无论是超广谱 β 内酰胺酶 ESBLs,还是高产去阻遏的 AmpC 酶或金属酶,虽然酶的性质有差异,但均可使产酶株成为多重耐药菌,对抗感染造成严重障碍,寻找简便、正确在实效性好的方法仍是我们临床细菌工作者的重要任务。NCCLS 已推荐了 ESBLs 的检测方法(双纸片确认)。由于 AmpC 酶具

有极好的表型指示性,所以耐药谱分析方法可正确推测 60%~70% 的菌株的产酶特性。有文献报导用巯基化合物 2-MBrcaptopropionit 检测金属酶效果会更好^[8]。

参考文献

[1] National Committee for clinic laboratory standards. performance standards for antimicrobial susceptibility testing: ninth informational supplement [s], NCCLS document m-100-s10,2000,19:29 ~ 75.
[2] Coudron PE, Molcond ES, Thomson KS, Occurrence and detection of AmpC β lactamases among Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and proteas ,micrabilis isolates at a veterans medical center.J cli microbiol, 2000, 38:1791~1796.
[3] 陈东科,张秀珍,胡云建.三维法检测 β-内酰胺酶的影响因素探讨及改进. 全国检验医学细菌鉴定和药敏试验学术研讨会论文集, 2002,122~124.
[4] 穆斯林,何孔贤,周昭彦.超广谱 β 内酰胺酶细菌下呼吸道感染的监测及危险因素分析. 中华医院感染学杂志,2002,12(2): 94~96.
[5] 周志惠,李兰娟,俞云松等.两种检测阴沟肠杆菌 AmoC 酶方法的比较.中华检验医学杂志,2002,25(2): 88~90.
[6] 余丹阳,刘又宁.AmpC 酶和超广谱 β 内酰胺酶在阴沟肠杆菌中的表达及其耐药性的影响. 中华医学杂志,2002,2(19): 1355~1358.
[7] 吕火祥,孙明洪,刘建栋等.协同过筛检测金属 β 内酰胺酶的研究.中华检验医学杂志,2002,25(4): 232~235.
[8] Yoshichika A, Nachiros, keigos, et al. Convenient test for screening metallo β -lactamases producing gram - negative bacteria by thiol compounds, J clin microbiol 2000,38:40~43.

苯扎贝特对高血压合并高甘油三酯血症患者胰岛素抵抗的影响

苏工 叶平 薛兰 黄泽峰 张诚 (中国人民解放军总医院 北京 100853)

摘要:目的 本研究用随机、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的影响。方法 选择 58 例高甘油三酯血症伴原发性高血压患者随机分为两治疗组:苯扎贝特组(A 组,长效硝苯地平+饮食控制+苯扎贝特)30 例,对照组(B 组,长效硝苯地平+饮食控制+安慰剂)28 例。通过对治疗前后血压、血脂、空腹血糖、胰岛素浓度及胰岛素敏感性指数(ISI)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的影响。结果 A 组在治疗后舒张压降低较 B 组显著;血甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)水平明显降低,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)显著升高,空腹血糖及胰岛素浓度在治疗后明显降低,ISI 明显升高。结论 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,并且可能对患者舒张压有额外降低作用。

关键词:苯扎贝特;高血压;高甘油三酯血症;胰岛素抵抗

中图分类号:R972.6 文献标识码:A 文章编号:1672-3384(2003)-03-0016-04

Effects of Bezafibrate on insulin resistance in Hypertensive Patients with Hypertriglyceridemia
(Su Gong, Ye Ping Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To investigate changes of insulin resistance after lipid-lowering treatment by bezafibrate in hypertensive patients with hypertriglyceridemia using calcium channel blockers (nifedipine). PATIENTS AND 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 have been examined and compared with 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 (ISI). **CONCLUSIONS** Bezafibrate maybe improve the patients' insulin resistance by adjusting dyslipidemia.

KEY WORDS: bezafibrate; hypertension;; hypertriglyceridemia; insulin resistance

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,观察苯扎贝特对原发性高血压合并高甘油三酯血症患者胰岛素抵抗的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择 2000~2002 年在我院就诊的中老年高血压合并高甘油三酯血症患者共 58 名,血压控制在<180/90mmHg, 血甘油三酯 (TG) ≥2.26mmol/L (200mg/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、不稳定性心绞痛、心力衰竭)、血液病及继发性高血压的患者。

1.2 方法

1.2.1 将患者随机分为两组 苯扎贝特组(A 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; 20mg, 2 次/ d)+苯扎贝特(商品名: 阿贝他, 江苏先声制药有限公司产品; 200mg, 3 次/ d); 对照组(B 组, 28 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; 20mg, 2 次/ d)+安慰剂。入选病人如果近期或正在服用影响血压或血脂的药物, 需要 2 周的清除期, 之后再进入检测治疗阶段。

1.2.2 血压的测量 入选患者分别在药物治疗前及治疗 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血压, 连续测量 4 次, 间隔 5 min, 取后 3 次平

均值为记录结果。

1.2.3 实验室检测 在药物治疗前及治疗 8 周后检测空腹血糖、胰岛素浓度、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、谷丙转氨酶(GPT)、尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)。生化指标使用宝灵曼公司生产的检测试剂盒及日立 747 型全自动生化分析仪测定, 空腹胰岛素浓度使用 SN-695B 智能放免 γ 测量仪 (上海核所日环光电机有限公司)测定, 放免试剂盒由 301 医院东亚放免研究所提供。

1.3 胰岛素抵抗的确定

用李光伟等提出的空腹血糖浓度(FPG)与空腹胰岛素浓度(FPI)乘积的倒数衡量 IR, 并用来表示胰岛素敏感指数 (ISI)^[3]:

$$ISI = FPG^{-1} \cdot FPI^{-1}$$

1.4 统计方法

数值以均数±标准差来表示, 应用 STATA4.0 软件包对所得数据分别进行 t 检验、χ² 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、舒张压以及血脂水平均无显著差异(P>0.05)。

2.2 血压的变化

见表 1。8 周后 A、B 两组的收缩压和舒张压均有明显的下降, A 组 SBP 下降 12.4%(P<0.001); DBP 下降 10%(P<0.01)。B 组 SBP 下降 11%(P<0.001); DBP 下降 8%(P<0.05)。A 组的 SBP 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 B 组(P<0.05)

表 1 两组治疗前后的血压变化的比较

组别	SBP (mmHg)			DBP (mmHg)		
	0 周	8 周	降幅	0 周	8 周	降幅
A 组 (n=30)	155.93 ± 11.89	136.56 ± 7.70**	17.03 ± 5.75	83.91 ± 9.01	75.8 ± 8.20*	7.88 ± 3.25 #
B 组 (n=28)	153.69 ± 9.55	135.95 ± 10.66**	15.79 ± 7.04	79.64 ± 11.30	73.42 ± 8.27*	5.87 ± 4.06

与 0 周比较, * P<0.05, ** P<0.001; 与 B 组比较, # P<0.05

2.3 血脂和胰岛素抵抗的变化

如表 2 所示, A 组在治疗后血 TG 下降 39% ($P<0.0001$)、TC 下降 10.8% ($P<0.05$)、LDL-c 下降 13% ($P<0.05$), HDL-c 升高 8% ($P<0.05$)。B 组血 TG、TC、LDL-c 水平也略有下降, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 8 周后 A 组的血糖 ($P<0.05$)、胰岛素水平 ($P<0.01$) 明显下降, 胰岛素敏感指数则明显升高 ($P<0.05$), 说明 A 组治疗后胰岛素抵抗有了明显的改善。B 组的这几项指标在治疗前后变化均无明显差异 ($P>0.05$)。

2.4 血压、血脂与 ISI 变化的相关性分析

相关分析显示, A 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 ($r=-0.36, P<0.05$), 而多因素线性回归分析发现, TG 是 DBP 的独立影响因素 ($R^2=0.42, P<0.01$)。

2.5 不良反应

A 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与 B 组相比也无明显差异。

3 讨论

苯扎贝特组治疗后血 TG、TC、LDL-c 下降, HDL-c 升高, 而对照组在低脂饮食控制下, 血 TG、TC、LDL-c 水平也略有下降, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。这也证明了苯扎贝特能明显地改善患者血脂代谢紊乱。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 (PPAR α) 的激活物。苯扎贝特可通过对 PPAR 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。PPAR α 的激活还可增强载脂蛋白 AI (apoAI)、A1 型 ATP 结合盒和 B 类 I 型清道夫受体的表达, 增强胆固醇的逆向转运, 在降低血 TG 的同时提高 HDL-c 水平。同时它还能增加脂肪组织中甘油三酯的分解, 抑制肝脏摄取游离

脂肪酸, 减少 VLDL 的合成和分泌, 它还可以抑制细胞内胆固醇的合成, 增强细胞表面 LDL 受体活性, 有利于胆固醇进入细胞内代谢, 因此也可轻度降低 TC 和 LDL-c 水平^[4]。

大量研究发现, IR 在高血压及高脂血症中经常存在^[5,6]。脂质代谢紊乱可能是导致 IR 的机制之一^[5]。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^[7]。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 ($P<0.05$)、胰岛素水平 ($P<0.01$) 明显降低, 胰岛素敏感指数显著升高 ($P<0.05$), 对照组的空腹血糖、胰岛素浓度和胰岛素敏感指数均无明显变化 ($P>0.05$)。结果显示促福达对 IR 的影响并不明显, 而苯扎贝特则可能对患者的 IR 有改善作用。苯扎贝特组 ISI 与血 TG 的变化还呈负相关性, 说明 IR 的改善与 TG 水平下降密切相关。苯扎贝特对 IR 的影响机制可能是: 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, 减少了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^[8]; 血浆 TG 水平的降低, 使与 IR 和肥胖的发生密切相关的骨骼肌内的 TG 的含量减少, 也相应地改善了 IR^[9]。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 TNF α 的水平, 因此也有人认为贝特类药物还可能通过减少 TNF α 来增强胰岛素的作用^[10]。

IR 在高血压病的发生、发展的研究中也越来越受到重视, Reaven 及 Hoffman 均提出胰岛素水平是独立于肥胖的促使发生高血压的 (下转 48 页)

表 2 治疗前后两组血脂、胰岛素抵抗的变化

	A 组		B 组	
	0 周	8 周	0 周	8 周
TG (mmol/L)	3.04 ± 0.76	1.85 ± 0.64***	2.85 ± 0.61	2.61 ± 0.54
TC (mmol/L)	5.81 ± 1.03	5.18 ± 0.84*	5.55 ± 0.80	5.41 ± 0.93
LDLc (mmol/L)	2.84 ± 0.54	2.47 ± 0.58*	2.77 ± 0.59	2.60 ± 0.62
HDLc (mmol/L)	1.15 ± 0.31	1.24 ± 0.28*	1.05 ± 0.35	1.10 ± 0.29
GLU (mmol/L)	5.00 ± 0.63	4.70 ± 0.53*	4.86 ± 0.65	4.78 ± 0.71
INS (μ U/L)	17.35 ± 5.21	15.04 ± 3.88**	17.14 ± 4.81	16.12 ± 5.25
ISI	0.0128 ± 0.0038	0.0145 ± 0.0040*	0.0132 ± 0.0046	0.0137 ± 0.0054

与 0 周比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.0001$

且不能加入甲硝唑、万古霉素、庆大霉素、托普霉素、硫酸奈替米星或氨茶碱(药物相互作用)。但是,盐酸头孢吡肟可以同上述抗生素分开应用。

12.2 肌肉注射

如上述方法溶解后在 20~25℃(68~77°F)可保存 24h 以上,在 2~8℃(36~46°F)冰箱中可保存 7d,但需

用如下溶液溶解:灭菌注射用水;0.9%氯化钠注射液;5%葡萄糖注射液;0.5%或 1.0%的盐酸利多卡因注射液。(非口服用药应在用药前仔细检查性状。)

与其他头孢菌素类药物类似,盐酸头孢吡肟粉末及其溶液的颜色会随着保存条件而变暗,但只要按推荐方法保存,药物的特性不受影响。

表 13 头孢吡肟混合液的稳定性

头孢吡肟浓度	混合液浓度	静滴液	稳定时间	
			20~25℃	2~8℃
40mg/mL	阿米卡星 6mg/mL	NS、D5W	24h	7d
40mg/mL	氨苄西林 1mg/mL	D5W	8h	8h
40mg/mL	氨苄西林 10mg/mL	D5W	2h	8h
40mg/mL	氨苄西林 1mg/mL	NS	24h	48h
40mg/mL	氨苄西林 10mg/mL	NS	8h	48h
4mg/mL	氨苄西林 40mg/mL	NS	8h	8h
4~40mg/mL	磷酸氯林可霉素 0.25~6mg/mL	NS、D5W	24h	7d
4mg/mL	肝素 10~50 u/mL	NS、D5W	24h	7d
4mg/mL	氯化钾 10~40mEq/L	NS、D5W	24h	7d
4mg/mL	茶碱 0.8mg/mL	D5W	24h	7d
1~4mg/mL	na	含有电解质和钙的 4.25% Aminosyn II 液	8h	3d
0.125~0.25mg/mL	na	含 4.25%葡萄糖的 Inpersol 液	24h	7d

注:NS:0.9%氯化钠注射用水 D5W:5%葡萄糖注射用水;na:不能用

(郭秀娥、周筱青 译自 PDR 第 52 版 张秀珍 校)

(上接 18 页)

危险因素^[2]。IR 导致高血压的机理尚不明确,可能的解释有: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;增加血管对醛固酮和血管紧张素 II 的反应性;增加细胞内钙的储积;刺激生长激素的生成,导致血管平滑肌细胞增生;刺激交感神经活动;损害血管扩张功能^[1];促使 ET 水平升高,而 ET 使血管收缩,组织血液灌注减少,加重组织细胞对胰岛素诱导的葡萄糖摄取的障碍,又产生 IR,引起恶性循环,共同导致高血压的发生和发展^[11]。本研究中,苯扎贝特组 DBP 下降大于对照组,而 IR 与 DBP 的下降密切相关,说明其变化可能参与了对血压的影响。多因素相关分析还显示 TG 是独立影响血压的因素,因此,苯扎贝特还可能通过降低患者 TG 水平,使 IR 得到改善,对患者的 DBP 产生额外的降低作用。

参考文献

[1] Douglas JG. Pathogenesis of hypertension. Drug Benefit Trends, 2000; 12(Suppl A): 17~21
[2] Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1998; 37(12): 595~598
[3] 李光伟,潘孝仁,Lillioja S 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新

指数. 中华内科杂志,1993,32(10):656~660
[4] 徐成斌,叶平. 血脂异常的药物治疗. 见:叶平主编. 血脂的基础与临床. 北京:人民军医出版社,2002:430~444
[5] Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol, 1999, 83(9B): 25F~29F
[6] Osei K. Insulin resistance and systemic hypertension. Am J Cardiol, 1999; 84(1A):33J~36J
[7] 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(4):51~55
[8] Guerre-Millo M, Gervois P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. J Biol Chem, 2000; 275(22):16638~16642
[9] Matsui H, Okumura K, Kawakami K, et al. Improved insulin sensitivity by bezafibrate in rats: relationship to fatty acid composition of skeletal-muscle triglycerides. Diabetes, 1997; 46(3): 348~353
[10] Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest, May, 1995, 95(5): 2409~2415
[11] Piatti PM, Monti LD, Conti M. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. Diabetes, 1996; 45(3):316~321