

# 口服 $\alpha$ -硫辛酸对超重或肥胖患者脉搏波速度和卧位血压影响的随机、双盲、安慰剂对照、交叉试验研究

黄永迪 李农 张卫国 胡晓娟 王倩 王琛琛 许睿伟 严恺 侯雪雁  
娜尔克孜 王晓玲 严卫丽

**【摘要】** 目的 探讨超重或肥胖患者口服抗氧化剂 $\alpha$ -硫辛酸(ALA)对臂踝脉搏波速度(baPWV)、卧位收缩压(sSBP)和卧位舒张压(sDBP)的影响,为超重或肥胖相关心血管疾病的预防提供理论依据。方法 采用随机、双盲、安慰剂对照和交叉试验设计。按照入选标准(20~60岁汉族、BMI $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>和未服用任何抗氧化剂等)纳入研究对象103人(男性63人、女性40人)。采用分层区组随机化设计方法将研究对象随机分到ALA组(52人)或安慰剂组(51人)进行为期8周的干预,剂量为1200 mg/d。经过4周洗脱期后,两组干预措施交换再干预8周。基线测量包括问卷调查、人体测量、血压测量、脉搏波速度、卧位血压、血液生化指标的检测。两阶段起始和终末均采用统一的检测方法和同一批调查员。采用Stata 11.0软件进行混合效应模型分析。结果 ALA组和安慰剂组人体测量指标和生化指标的基线水平均衡可比( $P>0.05$ )。经口服ALA 8周后,ALA组baPWV降低( $-33.03 \pm 130.70$ )cm/s,安慰剂组升高( $5.66 \pm 139.89$ )cm/s,两组差异无统计学意义( $P=0.078$ )。ALA组sSBP降低( $-4.09 \pm 9.18$ )mm Hg,安慰剂组降低( $-2.32 \pm 8.16$ )mm Hg,两组差异无统计学意义( $P=0.067$ );ALA组sDBP降低( $-1.29 \pm 6.55$ )mm Hg,安慰剂组降低( $-0.48 \pm 6.63$ )mm Hg,但两组差异无统计学意义( $P=0.595$ )。混合效应模型分析结果显示,在控制了试验顺序、阶段等因素后,两组间baPWV、sSBP和sDBP的差异均无统计学意义。结论 ALA 1200 mg/d口服8周,不能明显降低动脉硬化和卧位血压水平。

**【关键词】**  $\alpha$ -硫辛酸; 超重或肥胖; 臂踝脉搏波速度; 卧位血压; 心血管危险因素

**The effect of oral alpha-lipoic acid in overweight/obese individuals on brachial-ankle pulse wave velocity and supine blood pressure: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial** HUANG Yong-di<sup>1</sup>, LI Nong<sup>2</sup>, ZHANG Wei-guo<sup>1</sup>, HU Xiao-juan<sup>2</sup>, WANG Qian<sup>1</sup>, WANG Chen-chen<sup>1</sup>, XU Rui-wei<sup>1</sup>, YAN Kai<sup>1</sup>, HOU Xue-yan<sup>1</sup>, Naerkeze<sup>1</sup>, WANG Xiao-ling<sup>2</sup>, YAN Wei-li<sup>1</sup>. 1 Department of Epidemiology & Statistics, School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011 China; 2 People's Hospital of Kelamayi, Xinjiang Uygur Autonomous Region; 3 Georgia Prevention Institution, Medical College of Georgia, Augusta, United States

Corresponding author: YAN Wei-li, Email: 01.weili@gmail.com

This work was supported by a grant from the Kelamayi Science and Technology Bureau of Xinjiang Uygur Autonomous Region (No. SK2009-09).

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of oral alpha-lipoic acid (ALA) supplement on brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), supine systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in overweight/obese individuals. An 8-week double-blind, randomized, placebo-controlled and cross-over trial with a 4-week washout between cross-over periods. **Methods** Sixty-three males and 40 females aged 22-57 years old who met the inclusion criteria as (1) Han ethnicity; (2) 20-60 years old; (3) BMI $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> and having at least one of the following risk factors: borderline hypertension (130 mm Hg $\leq$ SBP $<$ 140 mm Hg and/or 85 mm Hg $\leq$ supine DBP $<$ 90 mm Hg), dyslipidemia (fasting total cholesterol  $\geq 5.2$  mmol/L or HDL-C $<$ 1.04 mmol/L),

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.03.020

作者单位: 830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室(黄永迪、张卫国、王倩、王琛琛、许睿伟、严恺、侯雪雁、娜尔克孜、严卫丽); 克拉玛依市人民医院(李农、胡晓娟); 美国佐治亚州医学院预防医学研究所(王晓玲)

黄永迪、李农同为第一作者

通信作者: 严卫丽, Email: 01.weili@gmail.com

or impaired fasting glucose ( $6.1 \text{ mmol/L} \leq \text{fasting glucose} < 7.0 \text{ mmol/L}$ ); (4) Not on any antioxidant vitamin supplement. They were randomly assigned to Group 1 or Group 2 in a 1 : 1 ratio balanced for gender. Group 1 received 8 weeks ALA (1200 mg/day) followed by 4-week washout period and followed by another 8 weeks placebo; while Group 2 received 8 weeks placebo (1200 mg/day) followed by 4-week washout period, and followed by ALA treatment for 8 weeks. BaPWV and supine blood pressure were measured at the beginning of 1<sup>st</sup> phase and 2<sup>nd</sup> phase and at the endpoint of the whole trial. Mixed effect linear regression model was performed to compare the change of baPWV and supine blood pressure between ALA group and placebo group. **Results** BaPWV decreased  $-33.03 \text{ cm/s} \pm 130.70 \text{ cm/s}$  for ALA group and increased  $5.66 \text{ cm/s} \pm 139.89 \text{ cm/s}$  for placebo group, supine systolic blood pressure decreased  $-4.09 \text{ mm Hg} \pm 9.18 \text{ mm Hg}$  for ALA group and  $-2.32 \text{ mm Hg} \pm 8.16 \text{ mm Hg}$  for placebo group. Supine diastolic blood pressure decreased  $-1.29 \text{ mm Hg} \pm 6.55 \text{ mm Hg}$  for ALA group and  $-0.48 \text{ mm Hg} \pm 6.63 \text{ mm Hg}$  for placebo group. These three mix-effect models did not show significant effect of ALA treatment after adjustment on baseline values, sex, age, treatment sequence or period. **Conclusion** The current trial did not provide evidence that oral intake of ALA for 8 weeks had significant effects on lowering baPWV, supine systolic blood pressure or supine diastolic blood pressure.

**[Key words]** Alpha-lipoic acid; Overweight/obesity; Brachial-ankle pulse wave velocity; Supine blood pressure; Cardiovascular risk factors

心血管病(CVD)已成为威胁人类健康的主要疾病,大量研究表明肥胖是CVD主要危险因素<sup>[1-3]</sup>。有学者研究发现肥胖与氧化应激独立相关<sup>[4-6]</sup>。近年研究表明,高水平的氧化应激是导致CVD重要原因之一<sup>[7-9]</sup>,而肥胖患者体内增高的氧化应激状态可否通过补充抗氧化剂减轻其体内氧化应激水平,从而在一定程度上保护血管结构和功能,降低肥胖相关CVD的发生。 $\alpha$ -硫辛酸(ALA)是一种强效的抗氧化抑制剂,具有多种抗氧化功能,包括螯合金属、清除ROS、重新产生内皮抗氧化剂(维生素E和C)的能力和修复氧化损伤组织<sup>[10]</sup>。研究显示,ALA能够改善代谢综合征患者的血管内皮功能和降低炎症反应因子的水平<sup>[11]</sup>。近年来,国内外学者将ALA应用于糖尿病周围神经疾病治疗,效果显著<sup>[12-19]</sup>。本研究探讨能否通过服用ALA降低肥胖相关CVD发生的危险因素水平。流行病学研究及相关临床试验表明,动脉僵硬度增加是CVD疾病的独立危险因素,与CVD的死亡率独立相关<sup>[20,21]</sup>。脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV)是反映动脉壁硬度的良好指标,应用PWV对CVD进行早期评估很有价值<sup>[22,23]</sup>,是目前临床上评价动脉僵硬度的指标之一。

本研究通过使用ALA对超重或肥胖患者进行为期8周的干预,观察干预前后超重或肥胖患者臂踝脉搏波速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)、卧位收缩压(supine SBP, sSBP)和卧位舒张压(sDBP)的变化水平,为服用抗氧化剂降低超重或肥胖人群CVD危险因素水平的作用提供理论依据。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选择2009年5—10月在克拉玛依市人民医院体检中心健康体检的汉族人群为研究人群。

1. 入选标准: 年龄20~60岁, 汉族, BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ , 且未服用任何抗氧化剂者。并至少有下列条件之一的心血管危险因素: ①临界血压  $130 \text{ mm Hg} \leq \text{SBP} < 140 \text{ mm Hg}$  和/或  $85 \text{ mm Hg} \leq \text{DBP} < 90 \text{ mm Hg}$  ( $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$ ); ②血脂异常[空腹总胆固醇(TC)  $\geq 5.2 \text{ mmol/L}$  或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)  $< 1.04 \text{ mmol/L}$ ]; ③空腹血糖(FBG)  $\leq 6.1 \text{ mmol/L}$  至  $< 7.0 \text{ mmol/L}$ 。

2. 排除标准: ①孕妇、哺乳期妇女或生育年龄未节育的育龄期妇女; ②有高血压病史及糖尿病、冠状动脉心脏病、癌症或肝脏疾病等; ③不能理解检测、拒绝参加及有精神病史者。

结果初筛347人,符合入选标准和排除条件166人,最终签署知情同意书加入本研究103人(男性63人,女性40人)。

### 二、研究方法

1. 试验设计: 本研究采用随机、双盲、对照、交叉试验设计。应用分层区组随机化设计(blocked randomization)方法,以签署知情同意书的先后顺序号为序列号,按照性别分层,以同性别2人为一区组,利用Excel软件将研究对象随机地分配到A组和B组,使两组男女比例均衡。之后,随机决定其中一组为ALA组,另一组为安慰剂组。由课题负责人产生随机化序列,2名调查员分别负责研究对象的登记和指派。试验采用双盲法,即只有课题负责人知道分组信息。

2. 干预措施: 本研究使用的ALA由美国MRI公司(MRI, San Francisco, CA 94107)提供,其市场销

售商品名为 Glucotize (<http://www.GLUCOTIZE.net>)。经过沟通该公司专门为本研究生产 300 mg 片剂 ALA 以及安慰剂,两者外形、颜色、气味、规格均相同。干预剂量为 1200 mg/d,每日分 2 次口服,早晚餐前 30 min 各服 2 片,干预时间为 8 周。期间以电话方式询问药物服用情况。ALA 组先口服 ALA (1200 mg/d) 8 周,经过 4 周洗脱期后,再服用安慰剂 8 周;安慰剂组先口服安慰剂 8 周,经过 4 周洗脱期后,再服用 ALA (1200 mg/d) 8 周。每人均能够服用 ALA 8 周。

本研究遵循赫尔辛基宣言和我国临床试验管理规范、法规。研究方案先后得到美国佐治亚医学院伦理委员会和新疆医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准同意。研究对象自愿签署知情同意书后方可开始收集研究数据。

3. 基线、中期随访和终点资料收集:研究对象接受 4 次检查,分别在服药前(知情同意签署后、基线)、第 8 周末(第一阶段末)、第 12 周末(洗脱期末)和第 20 周末(观察终点)。基线调查包括一般情况(人口学、社会经济学、个人史和家族史)、膳食(24 h 膳食回顾和食物频率调查)、人体测量(身高、体重、腰围、臀围)、血压、脉搏波速度、卧位血压、血液生化指标检查。第 8 周末、第 12 周末、第 20 周末调查项目包括人体测量、血压测量及脉搏波速度、卧位血压、血液生化检查。第 8 周末、第 20 周末添加服用 ALA 状况调查问卷。第 20 周末添加服用 ALA 后膳食和行为改变调查问卷。所有调查员均经过统一培训,考核合格后方可参加本研究。各指标均采用统一方法和固定调查员检测。

(1) 一般情况调查:包括年龄、性别、民族、职业、经济收入、受教育程度;高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症、肥胖及脑卒中的个人史及家族史、家系成员患病与治疗情况;饮食及运动情况。采用问卷调查方式,由研究对象自行填写。

膳食调查分别采用食物频率法和 24 h 膳食回顾法,由调查员询问研究对象并负责填写。食物频率调查问卷采用全国第四次中国居民营养与健康状况调查问卷<sup>[24]</sup>,并添加了新疆当地饮食。通过食物频率法收集调查对象过去 3 个月内各种食物消费频率、消费量及调味品消费数据;24 h 膳食回顾法对研究对象前一天个人食物摄入量调查。根据问卷原始资料,依据“中国食物成分表(2004)”<sup>[25]</sup>计算人均每日各种食物、营养素及热能的摄入量及三大营养物质产热比例。采用中国疾病预防控制中心营养与食

品安全所研制的营养计算器 2.1 计算营养素的摄入量,评估研究对象抗氧化维生素的摄入水平。

在两次服药阶段结束时进行 ALA 服用状况调查并回收剩余药片。通过问卷了解试验期间研究对象副反应的发生情况。依据剩余药片的数量了解研究对象的依从性。在试验结束时进行膳食和行为调查,了解试验期间研究对象膳食和行为的改变情况。

(2) 人体测量:受检者空腹、脱鞋、穿轻薄衣服,测量身高、体重、腰围和臀围。体重计为常州市武进衡器有限公司 RGZ-120 型,每次称量之前调零。腰围测量取脐上 1 cm 的水平周长,皮肤应与皮尺接触,测量 2 次取平均值。臀围取臀部最大水平周长,测量 2 次取平均值。体重、身高、腰围和臀围的读数精确至 0.5 kg 或 0.5 cm。BMI= 体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>。

血压测量参照美国心脏协会(AHA)推荐方法,采用统一购置的水银柱台式血压计,由经培训的调查员测量右上臂坐位血压,研究对象在测压前静坐 5 min,SBP 和 DBP 分别取柯氏音第一音和第五音时血压读数,间隔 30 s,连续测 3 次取平均值。

baPWV 和卧位血压测量采用日本科林公司全自动动脉硬化测定仪(BP-203RPE-II 型,VP-1000),探头频率为 5 MHz,测量气囊的宽度为 10 cm,长度为 40 cm,由新疆医科大学第一附属医院一名专业人员操作。检查前静坐休息 5 min,标准仰卧位,双手手心向上置于身体两侧,检查前记录受检者的年龄、性别、身高、体重。将四肢血压袖带缚于上臂及下肢踝部,上臂袖带气囊标志处对准肱动脉,袖带下缘距肘窝横纹 2~3 cm,下肢袖带气囊标志处位于下肢内侧,袖带下缘距内踝 1~2 cm。连接好 I 导联心电图(ECG)电极,并将一个心音图(PCG)传感器放置在心电图胸导联 V2 的位置上,4 个袖带同时充放气,并监测 ECG 和 PCG。心音采集装置放于受检者胸骨左缘第四肋间,左右腕部都夹好心电采集装置。baPWV 采样点之间的距离是根据受试对象身高自动计算的。从胸骨上切迹到上臂的路径长度(Lb)是用体表测量方法获得的,用公式表示:  $Lb = 0.2195 \times \text{受检者身高}(\text{cm}) - 2.0734$ 。从胸骨上切迹到脚踝的路径长度(La)用公式表示:  $La = 0.8129 \times \text{受检者身高}(\text{cm}) + 12.328$ 。上臂波形的波峰和脚踝波形的波峰之间的时间间隔被定义为上臂和脚踝间的时间间隔( $\Delta T_{ba}$ )。baPWV 的计算公式是:  $baPWV = (La - Lb) / \Delta T_{ba}$ 。取左右两侧 baPWV 的均值进行统计分析。取右侧卧位血压值进行统计分析。

(3) 血样采集和指标测定:嘱咐研究对象在检查前空腹至少 8 h,清晨采集静脉血,非抗凝(6 ml)及 EDTA-K2 抗凝(6 ml)血液样本。基线调查包括口服 75 g 葡萄糖负荷试验(OGTT),2 h 后重复抽取静脉血。将采集非抗凝血样当天进行 FBS、餐后 2 h 血糖(OGTT2h)、TC、TG、HDL-C 测定,试剂、校准品和质控品由上海复兴长征医学科学有限公司生产,仪器为日本东芝公司生产 TBA120-FR 全自动生化分析仪。空腹胰岛素(FINS)和餐后 2 h 胰岛素(2hINS)采用美国贝克曼库尔特公司生产 ACCESS II 全自动化学发光仪测定,试剂、校准品和质控品为该公司生产配套试剂。以上血液生化监测项目均在采血当日在克拉玛依市人民医院检验中心进行测定。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FBS(mmol/L) × FINS(μIU/ml)/22.5。

EDTA-K2 抗凝(6 ml)血样在室温静置 1 h,采集 3 h 内在 2000 r/min 条件下离心 15 min,将血浆分装于 200 μl EP 管后,置 -20 °C 冰箱保存,1 周内转至深低温冰箱冻存用于其他研究指标的测定。

三、统计学分析

使用 Microsoft Access 建立数据库,双人双遍录入后比对纠错,采用 Stata 11.0 软件进行统计分析。统计分析采用 PP 分析策略和 ITT 分析策略。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,不满足正态分布的资料进行正态性转换;基线资料的比较采用两独立样本 *t* 检验;采用混合效应模型分析方法,控制试验顺序、阶段、基线水平、性别和年龄因素对两组间主要疗效进行比较。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

本研究采用 PS(power and sample size program) 程序估计本研究的把握度。若假定干预 8 周后 ALA 组与安慰剂组各指标平均值的差异为 0.2 个标准差,则在 0.01 显著性水平下,基于本研究干预组和对照组各 103 人,把握度可以达到 80% 以上。

本临床试验已在 <http://clinicaltrials.gov> 注册(编号 NCT00994513)。

结 果

一、一般情况

将研究对象按照分层区组随机化设计方法分配到两组,其中 ALA 组 52 人,安慰剂组 51 人,两组男女比例均衡。在研究过程中有 4(男女各 2) 人因严重过敏反应退出试验,脱落 19(男 14,女 5) 人,失访率为 22.3%(图 1)。

二、两组基线资料比较

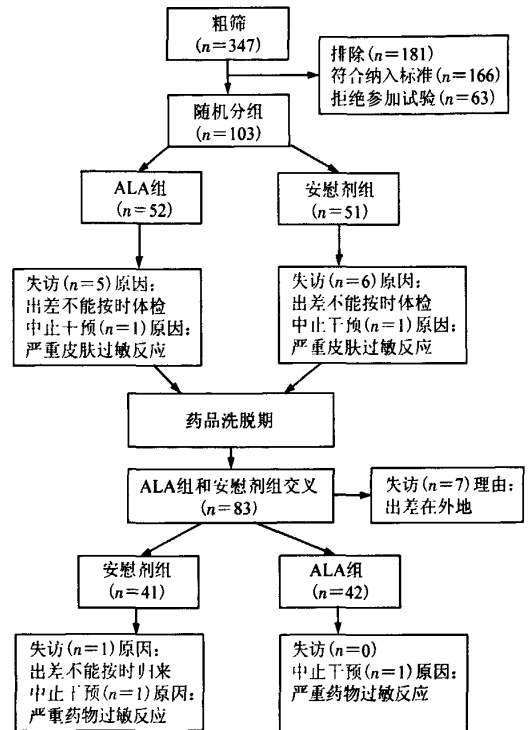


图 1 交叉试验研究流程图

两组人体测量指标和生化指标基线水平比较显示,年龄、性别、身高、体重、BMI、腰围、臀围、baPWV、sSBP、sDBP、TC、TG、FBS、OGTT2h、FINS、INS2h、HDL-C 和 HOMA-IR 呈均衡分布,具有可比性(表 1)。

表 1 ALA 组和安慰剂组基线水平( $\bar{x} \pm s$ )比较

指标	ALA 组(n=52)	安慰剂组(n=51)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	42.12 ± 7.59	41.76 ± 6.84	0.246	0.806
性别(男/女)	32/20	31/20	0.006	0.937
身高(cm)	167.33 ± 1.12	167.96 ± 1.04	-0.414	0.680
体重(kg)	80.12 ± 11.03	80.99 ± 8.93	-0.442	0.660
BMI(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	28.53 ± 2.53	28.70 ± 2.59	0.355	0.723
臀围(cm)	103.93 ± 4.95	104.00 ± 4.67	-0.077	0.939
腰围(cm)	95.05 ± 8.72	96.01 ± 7.10	-0.607	0.546
baPWV(cm/s) <sup>b</sup>	1438.60 ± 197.55	1382.66 ± 178.47	-1.595	0.114
sSBP(mm Hg)	131.12 ± 11.91	130.88 ± 12.41	0.097	0.923
sDBP(mm Hg) <sup>c</sup>	80.65 ± 7.39	79.98 ± 7.16	-0.471	0.639
TC(mmol/L)	5.18 ± 0.79	5.43 ± 1.05	-1.377	0.172
TG(mmol/L) <sup>d</sup>	2.16 ± 1.23	2.24 ± 1.45	-0.042	0.967
FBS(mmol/L)	5.44 ± 0.77	5.31 ± 0.79	0.831	0.408
OGTT2h(mmol/L) <sup>e</sup>	7.75 ± 2.23	7.24 ± 1.98	1.199	0.233
FINS(μIU/ml) <sup>f</sup>	9.07 ± 6.39	8.46 ± 5.45	0.401	0.689
INS2h(μIU/ml) <sup>g</sup>	55.73 ± 45.35	50.65 ± 42.52	0.536	0.593
HDL-C(mmol/L)	1.31 ± 0.30	1.23 ± 0.30	1.338	0.184
HOMA-IR <sup>h</sup>	2.19 ± 1.57	1.98 ± 1.36	0.641	0.523

注:<sup>a</sup>平方倒数变换; <sup>b</sup>相反数变换; <sup>c</sup>平方根倒数变换; <sup>d</sup>平方根变换

三、两组膳食基线水平比较

两组膳食基线水平比较显示,能量、脂肪、蛋白质和碳水化合物三大营养素以及抗氧化营养素维生素A、C、E及硒、锌、锰均衡分布,具有可比性(表2)。

表2 ALA组和安慰剂组抗氧化营养素基线水平( $\bar{x} \pm s$ )比较

营养素	ALA组(n=52)	安慰剂组(n=51)	P值
能量(kcal)*	3096.85±1155.46	3230.45±1175.19	0.496
蛋白质(g)*	114.34±49.97	129.76±62.51	0.195
脂肪(g)*	138.30±67.82	137.07±71.93	0.924
碳水化合物(g)*	375.27±164.89	392.27±173.48	0.588
维生素A( $\mu\text{gRE}$ )*	1681.17±1321.02	1861.16±1414.45	0.314
维生素C(mg)*	211.17±133.47	237.78±127.00	0.151
维生素E(mg)*	76.33±55.48	69.12±45.41	0.758
锌(mg)*	20.76±9.98	28.01±32.21	0.165
硒( $\mu\text{g}$ )*	53.48±26.67	56.79±26.32	0.400
锰(mg)*	19.17±21.92	25.65±39.60	0.849

注: \*变量进行log变换; †变量进行平方根倒数变换

四、采用PP策略对baPWV和卧位血压进行混合效应模型分析

将基线、年龄、性别、处理因素、顺序和阶段作为自变量,分别把baPWV、sSBP和sDBP的差值(即服药后水平减去服药前水平)作为因变量进行混合效应模型分析。结果见表3。

通过服药前后的差值可看出,ALA组baPWV、sSBP和sDBP降低趋势大于安慰剂组。混合效应模型分析结果显示,baPWV、sSBP和sDBP混合效应模型的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在混合效应模型中,控制了试验顺序、阶段等因素后,两组间baPWV、sSBP和sDBP的差异均无统计学意义。

五、采用ITT策略对baPWV和卧位血压进行混合效应模型分析

将基线、年龄、性别、处理因素、顺序和阶段作为自变量,分别把baPWV、sSBP和sDBP的差值(即服药后水平减去服药前水平)作为因变量进行混合效应模型分析。结果见表4。

通过服药前后的差值可看出,ALA组的baPWV、sSBP和sDBP降低趋势大于安慰剂组。混合效应模型分析结果显示,baPWV、sSBP和sDBP混合效应模型的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在混合效应模型中,控制了试验顺序、阶段等因素后,两组间baPWV、sSBP和sDBP的差异均无统计学意义。

使用PP、ITT策略对baPWV和卧位血压进行混合效应模型分析的结果一致。

六、不良事件

不良反应发生率ALA组为21.8%,安慰剂组为19.3%,两组差异无统计学意义( $P = 0.443$ )。不良反应主要是皮肤过敏和胃肠道反应,其他依次是头痛、尿频、急躁、睡眠质量降低和体重增加。

讨论

本研究是国内首个研究口服抗氧化剂预防超重或肥胖人群CVD危险因素作用的双盲临床试验。既往有过一些大规模临床试验中使用维生素E、C等抗氧化剂单独或联合干预CVD的研究报道<sup>[26-29]</sup>,但这些研究均以CVD事件或死亡率为观察终点,多为阴性结果。考虑到有限的干预时间可能不足以产生对重大心血管事件或者死亡的显著影响,本研究采用较少的强抗氧化剂ALA,以baPWV、sSBP和sDBP等较心血管事件发生更早、更为敏感的指标作为观察终点。结果显示,通过为期8周ALA干预,

表3 采用PP策略对baPWV和卧位血压进行混合效应模型分析

指标	ALA组 (n=82)	安慰剂组 (n=77)	P值						
			基线	年龄	性别	处理	顺序	阶段	模型
$\Delta\text{baPWV}(\text{cm/s})$	-33.03±130.70	5.66±139.89	<0.001	0.218	0.027	0.078	0.668	0.719	<0.001
$\Delta\text{sSBP}(\text{mm Hg})$	-4.09±9.18	-2.32±8.16	<0.001	0.140	0.466	0.067	0.148	0.157	<0.001
$\Delta\text{sDBP}(\text{mm Hg})$	-1.29±6.55	-0.48±6.63	<0.001	0.020	0.003	0.595	0.110	0.578	<0.001

注:  $\Delta$ 值=服药后水平-服药前水平; 均数表示为( $\bar{x} \pm s$ )

表4 采用ITT策略对baPWV和卧位血压进行混合效应模型分析

指标	ALA组 (n=103)	安慰剂组 (n=103)	P值						
			基线	年龄	性别	处理	顺序	阶段	模型
$\Delta\text{baPWV}(\text{cm/s})$	-26.30±117.23	4.23±120.78	<0.001	0.122	0.023	0.110	0.744	0.890	<0.001
$\Delta\text{sSBP}(\text{mm Hg})$	-3.25±8.35	-1.74±7.13	<0.001	0.988	0.494	0.143	0.290	0.356	<0.001
$\Delta\text{sDBP}(\text{mm Hg})$	-1.03±5.86	-0.36±5.72	<0.001	0.123	0.004	0.545	0.124	0.790	<0.001

注: 同表3

ALA 组动脉硬化、sSBP 和 sDBP 较安慰剂组都出现一定程度降低,但差异无统计学意义。我们认为出现该结果的原因可能是:首先考虑样本量可能不足。研究显示,组内变异大而组间差异小,远超出样本量预算时的估计水平,例如 baPWV, ALA 组组内差异为 130.70,安慰剂组为 139.89,而组间均数差异仅为 38.69,这时如果要发现两组间的差异就需要更大的样本量。根据样本含量公式推算,在显著性水平为 0.01、把握度为 80%的条件下,样本量达到 384 例时,才能显著发现两组 baPWV 的差别。其次考虑可能是服药时间不够长。在 ALA 相关临床研究中,研究对象口服 ALA 600 mg/d,服用时间为 12 周或更长<sup>[18,30]</sup>,而本研究服药剂量虽然是其 2 倍,但服药时间却仅有 8 周,这可能影响了 ALA 效果的充分发挥。研究对象依从性对试验效果也有一定影响。由于考虑到研究对象可能因客观因素未能够按时服药,本研究将漏服次数小于总服药次数(112 次)的 10%,也就是 <12 次的研究对象认为依从性较好,其中 ALA 组依从性较好的研究对象有 63.22%,安慰剂组有 65.06%。大部分研究对象的依从性较好,但如果能够达到 85%~90% 其效果会更理想。

本研究存在不足。服药期间经历了节假日,可能使受检者膳食结构发生变化,较平时有所不同,在一定程度上影响了指标的变化,是不利于观察指标降低的因素之一。

截止目前,世界范围内涉及抗氧化性剂在肥胖患者中作用的研究较少。且研究对象并非单纯肥胖而是肥胖合并高血压或者糖尿病患者,研究结果均显示补充抗氧化性维生素可显著降低氧化应激水平及改善血糖和胰岛素代谢<sup>[31-33]</sup>。Manning 等<sup>[31]</sup>研究发现超重人群服用维生素 E 3 个月后,其血浆脂质过氧化物浓度显著低于安慰剂组,氧化应激水平得到改善。对超重 2 型糖尿病患者进行  $\beta$  胡萝卜素、维生素 E 和维生素 C 联合干预 12 周后,硫代巴比妥酸反应产物(TBARS)的水平从 78 nmol/L 下降到 33 nmol/L<sup>[32]</sup>。Roussel 等<sup>[33]</sup>发现在超重 2 型糖尿病患者中补充锌 6 个月后其 TBARS 的水平较安慰剂组多下降了 15%。该类研究在国内尚未见报道。本研究虽未观察到抗氧化性剂 ALA 的显著效果,但可以看到以 1200 mg/d 口服 ALA 8 周,ALA 组动脉硬化、sSBP 和 sDBP 的改善程度大于安慰剂组。

[本研究为新疆维吾尔自治区克拉玛依市科技局资助项目(SK2009-09)]

## 参 考 文 献

- [1] Eckel RH, Barouch WW, Ershow AG. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on the Pathophysiology of Obesity-Associated Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2002, 105(24):2923-2928.
- [2] Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, et al. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am J Cardiol*, 2002, 90(7):697-701.
- [3] Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation*, 2006, 113(6):898-918.
- [4] Block G, Dietrich M, Norluk EP, et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol*, 2002, 156(3):274-285.
- [5] Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*, 2002, 288(16):2008-2014.
- [6] Keaney JF, Larson MG, Vasan RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(3):434-439.
- [7] Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension*, 2003, 42(6):1075-1081.
- [8] Zalba G, San JG, Moreno MU, et al. Oxidative stress in arterial hypertension: role of NAD(P)H oxidase. *Hypertension*, 2001, 38(6):1395-1399.
- [9] Puddu P, Puddu GM, Cravcero E, et al. The molecular sources of reactive oxygen species in hypertension. *Blood Press*, 2008, 17(2):70-77.
- [10] Biewenga GP, Haenen GR, Bast A, et al. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol*, 1997, 29(3):315-331.
- [11] Sola S, Mir MQ, Cheema FA, et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation*, 2005, 111(3):343-348.
- [12] Evans JL, Heymann CJ, Goldfine ID, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and fructosamine-lowering effect of a novel, controlled-release formulation of  $\alpha$ -lipoic acid. *Endocr Pract*, 2002, 8(1):29-35.
- [13] Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999, 107(7):421-430.

- [14] Jacob S, Henriksen EJ, Tritschler HJ, et al. Improvement of insulin-stimulated glucose-disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1996, 104(3):284-288.
- [15] Jacob S, Ruus P, Hermann R, et al. Oral administration of rac- $\alpha$ -lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic Biol Med*, 1999, 27(3-4):309-314.
- [16] Konrad T, Vicini P, Kusterer K, et al. Alpha-lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22(2):280-287.
- [17] Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnu KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care*, 1999, 22(8):1296-1301.
- [18] Shen B, Zheng XQ, Liu C, et al. Oral lipoic acid treats diabetic peripheral neuropathy. *Jiangsu Med J*, 2008, 34(3):227-229. (in Chinese)  
沈备, 郑旭琴, 刘超, 等. 口服硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变. *江苏医药*, 2008, 34(3):227-229.
- [19] Chang SJ. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. *Chin J Practical Nerv Dis*, 2009, 12(19):57-58. (in Chinese)  
常胜军.  $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察. *中国实用神经疾病杂志*, 2009, 12(19):57-58.
- [20] Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*, 1999, 100(4):354-360.
- [21] Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 2001, 37(5):1236-1241.
- [22] Hiroyuki S. Brachial-ankle pulse wave velocity. *Intern Med*, 2005, 44(7):688-689.
- [23] Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res*, 2002, 25(3):359-364.
- [24] Wang LD. The Comprehensive Report, China National Nutrition and Health Survey in 2002. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005. (in Chinese)  
王陇德. 中国居民营养与健康状况调查报告之一: 2002 综合报告. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [25] Yang YX. China Food Composition Table 2004. Beijing: Beijing Medical University Press, 2005. (in Chinese)  
杨月欣. 中国食物成分表(2004). 北京: 北京大学医学出版社, 2005.
- [26] Miller ER, Pastor BR, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*, 2005, 142(1):37-46.
- [27] Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 294(1):56-65.
- [28] Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 300(18):2123-2133.
- [29] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2007, 297(8):842-857.
- [30] Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*, 2004, 21(2):114-121.
- [31] Manning PJ, Sutherland WH, Walker RJ. Effect of high-dose vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subjects. *Diabetes Care*, 2005, 28(1):230-231.
- [32] Anderson JW, Gowri MS, Turner J, et al. Antioxidant supplementation effects on low-density lipoprotein oxidation for individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*, 1999, 18(5):451-461.
- [33] Roussel AM, Kerkeni A, Zouari N, et al. Antioxidant effects of zinc supplementation in Tunisians with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*, 2003, 22(4):316-321.

(收稿日期:2010-12-08)

(本文编辑:张林东)