

## 病例报告

第 5 卷第 2 期 – 2017 年 5 月  
DOI: 10.19080/JOCCT.2017.05.555660

J Cardiol & Cardiovasc Ther 版  
©所有权利均由 PR Raghavan 保留

# 代谢综合征患者收缩压和舒张压控制 Metadichol® 是一种新型纳米乳剂脂质



PR 拉加万\*

Nanox Inc., 美国

提交时间: 2017 年 4 月 10 日; 发布时间: 2017 年 5 月 10 日

\*通讯作者: PR Raghavan, Nanox Inc., PO Box 131, Chappaqua, NY 10514, USA

### Abstract

Metadichol®, [1] 一种纳米制剂，一种长链醇的混合物，存在于大米和甘蔗等许多食物中，来自甘蔗工业的废物。它是一种可再生资源。文献中的大多数临床数据是：非纳米制剂片剂或胶囊，尚未显示出任何疗效。

鉴于其安全性，我们对患有血脂异常、肥胖和高血压等其他并发症的糖尿病高血压患者进行了一项小型开放标签试点研究。他们都没有服用任何高血压药物。

我们在一项每天@20mg 的开放标签研究中对患者进行了为期 60 周的研究表明，除了 CRP、VLDL、HDL、甘油三酯和腰围减少以及胰岛素抵抗降低外，还有可能改善收缩压和舒张压。有趣的是，维生素 C 水平翻了一番。该研究表明，与现有疗法相比，它有很大的改善，并且没有轻微或严重的副作用。

**Keywords:** 梅塔迪科尔;VDR; 反向激动剂; 蛋白酶激动剂; 心血管疾病; 收缩舒张期; CRP; 高密度脂蛋白 (HDL); 低密度脂蛋白; 白蛋白; 球蛋白; 维生素 C; 吉洛; 泊利原素; TNF  $\alpha$ ; PAI-1; MCP-1 系列

## 介绍

矛盾的是，尽管抗高血压药物治疗取得了巨大进步，但未控制的高血压人数仍在继续上升。美国心脏协会 2017 年的一项新研究 [2] 预测，如果不加以控制，到 2035 年，心血管疾病 (CVD) 将成为最昂贵和最普遍的杀手，将给国家的金融和医疗保健系统带来沉重的经济和健康负担。根据这项研究，在未来二十年里，患有 CVD 的美国人人数将上升到

一三一.二 占美国总人口的 45%，成本预计将达到 1.1 万亿美元。高血压药物有很多，但长期使用和多种药物使用确实会随着时间的推移导致副作用。需要一种安全、廉价的替代品来替代现有药物。Metadichol 是一种长链脂质醇 (C-26、C-28 和 C-30) 的纳米乳剂，通常称为甘蔗原素。它与 VDR 结合，已被证明在 HVR 中起作用 [1,3-5]。

### 开放标签研究

14 名患者被纳入非随机、开放、单组研究，以评估 Metadichol 在印度班加罗尔一家医院代谢综合征受试者中的安全性和有效性。剂量为每天 20 毫克。大多数患者还服用了抗糖尿病药物二甲双胍和噬菌体。没有患者服用高血压药物。

### 诊断和纳入的主要标准

研究人群包括 18 岁的男性或未怀孕的女性患者，这些患者之前被诊断出患有各种疾病。所有患者在筛选前都提供了参与研究的书面知情同意书。

患者信息表详细说明了调查所涉及的程序（目的、方法、潜在风险、

预期的好处），研究者向每位患者解释了这些。患者签署了同意书，表明信息已被披露和理解。然后，让患者有时间考虑所提供的信息，然后再签署知情同意书并注明日期，以表明他们完全理解这些信息，并自愿参加研究。患者获得了一份知情同意书的副本以供他们参考。知情同意书的原始副本保存在调查员中心记录的机密文件中。

从研究中排除的标准包括怀孕或哺乳期女性、任何干扰研究或使患者处于不可接受风险的严重和不受控制的医疗状况。只有满足所有纳入标准且不符合任何排除标准的患者才会被纳入研究。

SUMMARY CONCLUSIONS						
As planned, 14 patients enrolled from single center completed the clinical study. All the 14 subjects were included for MITT, PP and safety analysis.						
Demography						
Gender		N	Mean	Std. Deviation		
Female	Age (Yrs)	8	49.50	11.69		
Male	Age (Yrs)	6	48.00	14.76		
Female			Male			
	N	Mean	Std.Dev	N	Mean	Std. Dev
Age (Yrs)	8	49.50	11.70	6	48.00	14.77
Height cm	8	153.31	4.64	6	171.17	9.26
Weight kg	8	63.01	12.39	6	73.50	22.13
Waist cm	8	97.75	10.18	6	94.50	16.60
Hipcm	8	105.13	9.57	6	94.17	8.84
BMI	8	26.63	3.75	6	24.65	4.97

## 安全结果

Metadichol 耐受性良好，无不良事件发生率和良好的依从性证实了这一点。研究期间生命体征均在正常范围内。治疗组的任何就诊均无临床意义的异常发现。在研究期间发现所有受试者的体格检查均正常。在任何一次就诊中均未发现有临床意义的异常发现。

使用 SAS 的 JMP 软件进行单向方差分析表明，即使在没有对照的情况下，以下生物标志物也显著  $<0.05$ 。这些是：

- 一) 收缩压和舒张压
- 二) hs-CRP (高敏 C 反应蛋白)
- 三) 实验性的 VLDL
- 四) 维生素C
- 五) A/G 比值和球蛋白 f)
- 甘油三酯/HDL 比率

g) e-GFR 是肾功能的生物标志物。

## 结果讨论

作为本次交流主题的关键生物标志物是收缩压、舒张压 CRP、VLDL 以及 A/G 比率和球蛋白。表1，图1和图2以及表2和3显示了收缩压和舒张压的描述性统计数据的变化。最显着的结果是 3 周内血压恢复正常。

表 1:

生物标志物	涨跌幅 (%)	p 值	单位
收缩压	-20.13	0.0002	mm 梅柱
舒张压	-14.2	0.01	mm 梅柱
VLDL	-58.7	0.00065	毫克/分升
甘油三酯比值 (mmol/mmol)	-34	0.04	毫克/分升
hs-CRP	-47.2	0.045	毫克/分升
维生素C	100	0.00062	毫克/分升

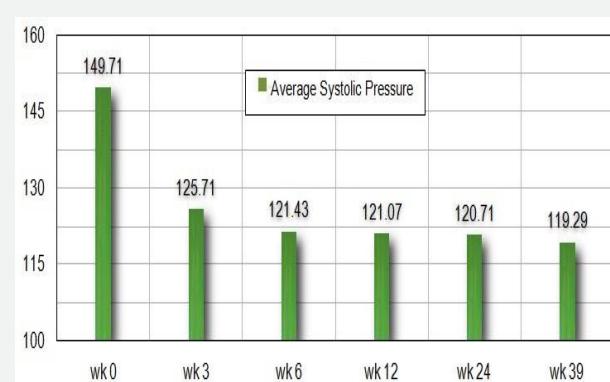


Figure 1: Average systolic pressure.



Figure 2: Average diastolic pressure.

表 2: 平均收缩压。

方差分析 (单因子)							
描述统计学							
组	样本量	和	意味着	方差			
一个	14.00	2,096	149.71	320,120			
B	14.00	1,760	125.71	223,600			
C	14.00	1,700	121.43	208,000			
D	14.00	1,695	121.07	207,125			
E	14.00	1,690	120.71	205,500			
F	14.00	1,670	119.29	201,900			
总	84.00		126.32	311.43			
方差分析							
变异来源	d.f.	不锈钢	女士	F	p 值	F 暴击	欧米茄广场
组之间	5.00	9,520.5	1,904.1	9.10	0.00	2.33	0.33
组内	78.00	16,327.8	209.3				
总	83.00	25,848.3					

表 3: 平均舒张压。

方差分析 (单因子)							
描述统计学							
组	样本量	和	意味着	方差			
一个	14	1,223	87.36	109,083			
B	14	1,150	82.14	95,100			
C	14	1,116	79.71	90,296			
D	14	1,070	76.43	82,700			
E	14	1,080	77.14	83,800			
F	14	1,050	75.00	79,700			
总	84		79.63	96.71758			
方差分析							
变异来源	d.f.	不锈钢	女士	F	p 值	F 暴击	欧米茄广场
组之间	5	1,454.63	290.926	3.45238	0.00718	2.332	0.127
组内	78	6,572.93	84.268				
总	83	8,027.560					

Nesri 等人 [6] 发现，每周补充 50,000i 单位维生素 D 持续 12 周，对 2 型糖尿病患者的血压水平有有益影响。最近的另一项研究 [7] 也显示，使用 2000 IU 维生素 D 后，收缩压下降了 10 毫米，舒张压下降了 6 毫米。鉴于 Metadichol 与维生素 D 结合，结果并不奇怪。效果远不止于此。更显着的是它对脂质 VLDL 以及炎症标志物 CRP 和维生素 C 水平增加的影响。Lieffard 等 [8] 表明，维生素 D 水平较高与 C 反应蛋白水平较低有关。

Metadichol 作为反向激动剂与维生素 D 受体 (VDR) 结合。它是当今已知的唯一已知的 VDR 反向激动剂。骨化三醇 (1,25-二羟基维生素 D) 是

VDR 的天然配体，起激动剂的作用。Metadichol 是一种反向激动剂，但更有可能是一种 Protean 激动剂。蛋白酶激动剂在同一个受体上充当阳性和阴性激动剂，具体取决于存在的组成型活性的程度。如果没有组成型活性，激动剂将是活性激动剂。当存在组成型活性时，Protean 激动剂将是反向激动剂 [9]。除了 VDR 结合外，Metadichol 还与其他核受体 (如 PPAR  $\gamma$ ) 具有交叉反应性 [10]，这可能解释了其对多种生物标志物的活性。

更引人注目的是维生素 C 水平翻了一番。众所周知，我们的祖先有一个功能基因 GULO，可以将葡萄糖转化为维生素 C [11]。人类曾经被造

维生素 C 通过产生四种酶在肝脏中，这些酶将循环中的糖转化为抗坏血酸（维生素 C）。今天，人类只制造将葡萄糖（糖）转化为抗坏血酸所需的四种酶中的 3 种。在过去几代人的某个时候，一次进行性突变使葡萄糖酸内酯氧化酶的基因失活，随着突变的进展，维生素 C 的合成在人类中逐渐结束。今天，人类对维生素 C 的需求是由外源来源满足的。这导致 L-gulonolactone 酶失活 [12]。

制造维生素 C 的哺乳动物可以比身体成熟年龄多活 8-10 倍。没有这种能力的哺乳动物很难达到 3-4 倍。研究人员认为，鸟嘌呤内酯氧化酶在人体中的重新安装将延长人类的寿命 [13,14]。

一项为期 12-16 年的研究表明，与维生素 C 循环水平低的男性相比，血清维生素 C 水平最高的男性死于任何原因的风险降低了 57% [15]。在 45-79 岁的男性和女性中，维生素 C 摄入量仅增加 50 毫克就足以将相对全因死亡率降低 20% [16]。

2001 年发表的另一项研究也证实，维生素 C 循环水平正常至高的成人全因死亡率降低了 25-29% [17]。

由于维生素 C 是一种抗氧化剂，可以减少 C 反应蛋白 (CRP) ——一种可以支持 CVD 进展的物质 [18]。事实上，在一项针对主动和被动吸烟者的研究中，补充维生素 C (每天 515 毫克) 导致血浆 CRP 降低 24%。抗坏血酸刺激免疫系统，可以帮助免疫力低下的人 [19,20]。低血清 25(OH)D 水平与显著升高的极低密度脂蛋白相关 [21]。

当今的药物研究方法是一把锁和钥匙，药物充当选择性的“钥匙”，适合特定药物靶标的“锁”。鉴于药物的许多副作用并克服它，寻找高选择性配体一直是药物发现界的方法。这并没有带来任何切实的好处。许多有用的药物通过调节多种蛋白质而不是单个靶标起作用。抗精神病药物通常在 5-羟色胺和多巴胺受体的整个家族中表现出广泛的活性。Sutent 和 Gleevec 等蛋白激酶抑制剂已经证明，它们的抗癌作用很可能是由于它们对多种信号激酶的作用 [22]。

Yıldırım 等人 [23] 认为，每把锁有很多钥匙比打开许多锁的一把钥匙更常见。他们的假设基于使用网络生物学的药物作用的现有数据，为我们如何改进复杂疾病的药物发现提供了见解。针对许多疾病状态的药物可能需要多种活动才能同时发挥作用

通过观察，扰动的生物网络比单个目标更重要。Andrew Hopkins [24] 强调并倡导了这种方法。

有效的药物通过调节多种蛋白质而不是单个靶标起作用。Metadichol 就是这样做的。它似乎是通过优化多种活性、平衡药物样特性和消除不良的脱靶效应来运作的。Metadichol 表现出的逆/活性导致它作用于多个靶标，VDR、PPAR  $\gamma$ ，以及抑制 TNF- $\alpha$ 、MCP-1、PAI-1 等细胞因子，以及我们在大鼠研究中显示的维生素 C 水平的内源性增加 [1]。鉴于 Metadichol 的作用范围和广度，结果表明它模仿了 1,25, 二羟基维生素 D3 的作用，但没有继发于钙血症的毒性作用，这限制了其作为药物的使用 [25]。Metadichol 是第一个可以同时调节多个靶点的智能分子的例子，这可能为成功治疗许多这些具有挑战性的疾病铺平道路 [26-31]。

## 结论

本研究的结果表明，Metadichol 具有更好的安全性和有效性比，各种生物标志物水平的改善，尤其是收缩压和全渗血压以及 CVD 标志物，如 CRP 和 VLDL。它有可能成为克服高血压以及与 CVD 糖尿病和脂质紊乱相关的标志物的有效方法。Metadichol 的粒径小于 60nm，具有作为抗高血压和抗炎分子的潜力，具有广泛的活性，特别是考虑到其成分（长链脂肪醇）通常每天都存在于食物中，即使在高达 5000mg/kg 的剂量下也显示出任何毒性 [31-33]。Metadichol 可以用作预防性营养补充剂，作为处方药的更便宜且非常有效的替代品，处方药对高血压和许多其他慢性疾病基本上无效，并且有许多副作用会增加医疗保健费用。

## 引用

1. Raghavan PR (2015) 美国专利: 8,722,093 (2014), 9,034,383 (2015) 和 9,006,292 (2015)。
2. 心血管疾病：美国代价高昂的负担。到 2035 年的预测。美国心脏协会，第 1-16 页。
3. Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, Wilson PW, Tangpricha V (2008) 最佳状态减弱了美国白人收缩压的年龄相关升高：第三次全国健康和营养检查调查的结果。美国临床营养学杂志 87 (1) : 136-141。
4. Lind L, Hänni A, Lithell H, Hvarfner A, Sørensen OH, et al. (1995) 维生素 D 与中年男性的血压和其他心血管危险因素有关。美国高血压杂志 8 (9) : 894-901。
5. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J (1997) 正常血压男性骨化三醇与血压的关联。高血压 30 (5) : 1289-1294。
6. Nasri H, Behradmanesh S, Ahmadi A, Rafieian-Kopaei M (2014) 口服维生素 D (胆钙化醇) 替代疗法对血液的影响

- 2型糖尿病患者的压力;一项随机、双盲、安慰剂对照临床试验。肾病学与透析3(1): 29-33。
- 七. Al-Dujaili EA, Munir N, Iniesta RR (2016) 维生素D补充剂对健康参与者心血管疾病危险因素和运动表现的影响:一项随机安慰剂对照初步研究。Ther Adv Endocrinol 7(4): 153-165。
- 八. Liefhaar MC, Ligthart S, Vitezova A, Hofman A, Uitterlinden AG 等人。(2015) 维生素D和C反应蛋白:孟德尔随机化研究。公共科学图书馆一号10(7): e0131740。
- 九. Neubig RR (2007) 缺失的环节:Protean激动的机制。分子药理学71(5): 1200-1202。
- 十. Raghavan PR, 未发表的结果。
- 十一. Inai Y, Ohta Y, Nishikimi M (2003) 人类无功能L-gulono-γ-内酯氧化酶基因的整个结构-负责坏血病的基因-及其上重复序列的进化。营养科学维生素醇杂志(东京)49(5): 315-319。
- 十二. Burns JJ (1959) L-抗坏血酸的生物合成;坏血病的基本缺陷。美国医学杂志26(5): 740-748。
- 十三. Cowley G, Church V (1992) 用维生素C活得更久:一项新的研究发现,多一点越好。《新闻周刊》,第60页。
- 十四. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA (1992) 美国人口样本的维生素C摄入量和死亡率。流行病学3(3): 194-202。
- 十五. Loria CM, Klag MJ, Caulfield LE, Whelton PK (2000) 美国成年人的维生素C状况和死亡率。美国临床营养学杂志72(1): 139-145。
- 十六. Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, et al. (2001) 血浆抗坏血酸与EPIC-Norfolk前瞻性研究中男性和女性死亡率的关系:一项前瞻性人群研究。柳叶刀357(9257): 657-663。
- 十七. Simon JA, Hudes ES, Tice JA (2001) 美国成年人血清抗坏血酸与死亡率的关系。J Am Coll Nutr 20(3): 255-263。
- 十八. Block G, Jensen C, Dietrich M, Norkus EP, Hudes M, et al. (2004) 主动和被动吸烟者的血浆C反应蛋白浓度:抗氧化剂补充剂的影响。J Am Coll Nutr 23(2): 141-147。
- 十九. Jurascak SP, Guallar E, Appel LJ, Miller ER (2012) 维生素C补充剂对血压的影响:随机对照试验的荟萃分析。美国临床营养学杂志95(5): 1079-1088。
- 二十. Nicol M (1993) 维生素和免疫力。过敏免疫学25(2): 70-73。
- 二十一. Lupton JR, Faridi KF, Martin SS, Sharma S, Kulkarni K 等人(2016) 缺乏的血清25-羟基维生素D与致动脉粥样硬化脂质谱相关:超大型脂质数据库(VLDL-3)研究。临床脂质杂志10(1): 72-81。
- 二十二. Roth BL, Sheffler DJ, Kroese WK (2004) 魔术霰弹与魔术子弹:治疗情绪障碍和精神分裂症的选择性非选择性药物。Nat Rev药理学Discov 3(4): 353-359。
- 二十三. Yildirim MA, Goh KI, Cusick ME, Barabasi AL, Vidal M (2007) 药物靶点网络。国家生物技术25(10): 1119-1126。
- 二十四. Hopkins AL (2008) 网络药理学:药物发现的下一个范式。自然化学生物学4(11): 682-690。
- 二十五. Plum LA, DeLuca HF (2010) 维生素D、疾病和治疗机会。Nat Rev药理学Discov 9(12): 941-955。
- 二十六. Raghavan PR (2017) 通过抑制Bcat-1基因使用Metadichol®延长寿命。老龄化科学杂志。5: 174。
- 二十七. Raghavan PR (2016) Metadichol®对寨卡病毒的体外抑制。一种新型纳米乳剂脂质。J Immunol Tech 感染疾病5: 4。
- 二十八. Raghavan PR (2016) Metadichol®(一种新型纳米乳剂脂质)对登革热和其他包膜病毒的抑制。治疗结果科学杂志。8(31): 19-25。
- 二十九. Raghavan PR (2010) 1型病例报告。糖尿病。治疗结果科学杂志2(8-9): 24。
- 三十. Raghavan PR (2016) Metadichol和2型糖尿病A病例报告。治疗结果科学杂志8(32): 5-10。
- 三十一. Alemán CL, Más R, Hernández C, Rodeiro I, Cerejido E, et al. (1994) 一项为期12个月的Sprague Dawley大鼠口服甘蔗原素口服毒性研究。毒理学杂志70(1): 77-87。
- 三十二. Alemán CL, Más Ferreiro R, Noa Puig M, Rodeiro Guerra I, Hernández Ortega C, et al. (1994) 泊烷醇对Sprague-Dawley大鼠的致癌性:一项为期24个月的研究。Teratog Carcinog诱变剂14(5): 239-249。
- 三十三. Alemán CL, Puig MN, Elías EC, Ortega CH, Guerra IR, et al. (1995) 泊利醇对小鼠的致癌性:一项为期18个月的研究。食品化学毒理学33(7): 573-578。



本作品采用 Creative Commons Attribution 4.0 License 进行许可  
DOI: [10.19080/JOCCT.2017.05.555660](https://doi.org/10.19080/JOCCT.2017.05.555660)

Your next submission with Juniper Publishers  
will reach you the below assets

- Quality Editorial service
- Swift Peer Review
- Reprints availability
- E-prints Service
- Manuscript Podcast for convenient understanding
- Global attainment for your research
- Manuscript accessibility in different formats  
(**PDF, E-pub, Full Text, Audio**)
- Unceasing customer service

Track the below URL for one-step submission

<https://juniperpublishers.com/online-submission.php>