

引文格式:

蒋志铭, 苗芬, 黄园, 等. 限食辟谷试验干预观察和基于比例风险回归模型的限食降压的预后估计 [J]. 集成技术, 2020, 9(4): 25-35.

Jiang ZM, Miao F, Huang Y, et al. Effects of a fasting bigu trial and prognosis estimation of blood pressure reduction based on the proportional hazards model [J]. Journal of Integration Technology, 2020, 9(4): 25-35.

# 限食辟谷试验干预观察和基于比例风险回归模型的 限食降压的预后估计

蒋志铭<sup>1,2</sup> 苗芬<sup>1</sup> 黄园<sup>3</sup> 李焯<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(中国科学院深圳先进技术研究院 深圳 518055)

<sup>2</sup>(中国科学院大学 北京 100049)

<sup>3</sup>(深圳市中航健康时尚集团股份有限公司 深圳 518000)

**摘 要** 随着人们物质生活水平的提高及生活方式的改变, 高血压等慢性病的患病率呈快速增长趋势。多项动物和人体试验研究表明, 一定程度限制摄入热量(限食干预)正在成为一种可有效控制体重、降低肥胖率、改善血压的治疗方法。该研究报告了一项在中国进行的 149 人限食辟谷试验, 受试人群在连续 5 天的限食干预后体重、身体质量指数、腰围等生理指标对比基线值均出现显著下降 ( $P < 0.001$ )。其中, 处于高血压状态的受试者(包括 2 级和 1 级高血压)在干预后收缩压和舒张压的下降幅度分别为 11.2 mmHg (95% 置信区间为 7.5~14.9 mmHg,  $P < 0.001$ ) 和 7.2 mmHg (95% 置信区间为 4.7~9.7 mmHg,  $P < 0.001$ ), 正常血压的受试者收缩压和舒张压均未出现明显变化。在此基础上, 该研究进一步通过比例风险回归模型实现对个体进行限食干预后降压效果的预后估计, 并绘制出直观方便、易于使用的列线图, 模型经内部重采样 1 000 次校正后的一致性指数(C-index)为 0.891。

**关键词** 限食; 辟谷; 高血压; 比例风险回归模型; 列线图

中图分类号 R 544.1 文献标志码 A doi: 10.12146/j.issn.2095-3135.20200521001

收稿日期: 2020-05-21 修回日期: 2020-06-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(61771465); 深圳科技计划项目(20180703145202065); 中国人民解放军总后勤部重大项目(AWS13C008); 中国科学院战略先导科技专项项目(XDB38040200)

作者简介: 蒋志铭, 硕士研究生, 研究方向为高血压敏感因素挖掘及相关分析; 苗芬, 博士, 副研究员, 研究方向为健康信息学、医学大数据分析及无袖带血压建模; 黄园, 博士, 研究方向为运动人体科学; 李焯(通讯作者), 博士, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为可穿戴传感与健康大数据分析技术, E-mail: ye.li@siat.ac.cn。

## Effects of a Fasting Bibu Trial and Prognosis Estimation of Blood Pressure Reduction Based on the Proportional Hazards Model

JIANG Zhiming<sup>1,2</sup> MIAO Fen<sup>1</sup> HUANG Yuan<sup>3</sup> LI Ye<sup>1</sup>

<sup>1</sup>( Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China )

<sup>2</sup>( University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China )

<sup>3</sup>( Shenzhen Catic Wellness Group Co., Ltd., Shenzhen 518000, China )

**Abstract** With the improvement of people's material lives and changes in lifestyles, the prevalence of chronic diseases such as hypertension has shown a rapidly growing trend. Numerous animal and human fasting trials have reported that fasting has been emerging as an effective tool to control weight and lower blood pressure, having a profound health benefit. In a fasting trial involving 149 participants in China, the subjects' body weight, BMI (body mass index) and waist circumference all significantly decreased from baseline after 5 consecutive days of fasting intervention ( $P < 0.001$ ). The magnitude of systolic and diastolic blood pressure (BP) reduction in subjects with hypertension was  $-11.2$  mmHg ( $-14.9$  to  $-7.5$  mmHg, 95% CI (confidence intervals),  $P < 0.001$ ) and  $-7.2$  mmHg ( $-9.7$  to  $-4.7$ , 95% CI,  $P < 0.001$ ) after 5-day fasting intervention, respectively. No significant reduction occurred in systolic and diastolic BP of participants with normal BP. Then we implemented a further assessment of antihypertensive effects during the period of fasting trial by developing an easy-to-use nomogram based on proportional hazards regression, and the nomogram in our study achieved a bootstrap-corrected concordance index (C-index) of 0.891.

**Keywords** fasting; bigu; hypertension; proportional hazards model; nomogram

### 1 引 言

在当今社会物质生活越来越丰富的时代背景下, 大部分国家和地区对于食物的获取难度和成本越来越低, 人们不再困扰于数千年来一直伴随人类社会的饥饿、灾荒及营养不足等问题<sup>[1]</sup>。但新的公共健康问题也随之而来, 研究表明<sup>[2]</sup>越来越低成本的食物获取正在改变着人们的饮食习惯和生活方式。这促使全球人类肥胖率激增以及伴随肥胖的并发症在全球范围内普遍流行, 其中最常见的病症之一是高血压<sup>[3]</sup>。目前高血压已经成为全世界心脑血管疾病最主要的危险因素之一<sup>[4-5]</sup>且患病率增长速度惊人。据估计到 2025 年, 世界范围内高血压的患病率将增加 60%, 患者数量将达

到 15 亿<sup>[6]</sup>。尽管已经存在多种有效抗高血压药物, 但大多数患者的血压控制仍然不理想。有研究证实 50%~80% 服用处方药物的高血压患者依从性较低<sup>[7]</sup>。

1997 年, Weindruch 等<sup>[8]</sup>的一项研究发现限制动物摄入热量可有效控制其体重、血压及血糖, 从而延长了动物的寿命, 自此以限制热量为基础的限食疗法逐渐兴起。限食不是新的概念, 在中外历史中均有通过限食或禁食以达到养生保健和净化身心的相关记载。中国古代的限食法起源于道家的“辟谷”疗法, 即“不食五谷”之意<sup>[9]</sup>。此后国内外多项动物和人体研究表明, 一定程度的限食对健康有多方面的益处, 包括减轻体重和改善血压等<sup>[10-12]</sup>。作为一种基于饮食管理的干

预方法, 目前限食疗法已经形成 4 类主流干预方案: (1) 限制总摄入热量, 具体干预措施为每日摄入热量减少 15%~40%<sup>[13-14]</sup>; (2) 限时喂养法, 干预措施为将每日进食时间段限制为 4~12 h (如仅允许在 8:00~16:00 进食)<sup>[15-16]</sup>; (3) 间歇限食或隔日限食, 前者指的是一种限食时间与自由进食时间按照一定比例交替进行的限食模式<sup>[17]</sup>, 后者指全天限食和次日随意进食轮换进行的限食模式<sup>[18]</sup>; (4) Rangan 等<sup>[19]</sup>与 Wei 等<sup>[20]</sup>提出的模拟禁食方案, 以高脂低糖类食物作为代餐并结合间歇性限食方案来限制摄入热量。

近年来国内对于限食疗法和辟谷疗法的研究也逐渐增多, 张一铭等<sup>[21]</sup>基于“饥饿源于菌群”的理论基础开展“柔性辟谷”干预试验, 12 名肥胖状态的受试者出现体重减轻、血压降低的干预效果; 郭建红与燕晓雯<sup>[22]</sup>对 10 名健康受试者开展了基于养生气功和水果代餐的辟谷干预试验, 受试者的体重和血脂在干预后有效降低。但以上试验的样本量相对较少, 也未能比较不同状态人群在干预效果上的差异, 同时缺少对个体干预效果的预估方法。

本文报告是一项纳入 149 名受试者的限食辟谷试验, 对辟谷干预前后受试者生理指标的变化进行研究, 同时通过亚组分析对比不同人群在辟谷干预前后降压效果的差异。在此基础上进一步尝试根据辟谷干预时长与受试者降压效果之间的关系建立多因素回归模型, 并对模型结果实现了可视化的解释。

## 2 材料与方法

### 2.1 对象和流程

本试验面向社会招募对限食辟谷有兴趣的志愿者, 按照纳入和排除标准最终接收了 155 名志愿者作为受试人群参与试验。此试验共持续 5 天, 受试者完全按照规定日程进行活动和休息,

并且仅在规定的时间内以代餐方式进食。所有参与者中, 最终有 6 名受试者由于个人日程安排冲突, 在商议后退出, 其余 149 人均完成了连续 5 天的限食辟谷试验。试验期间对受试者的不良反应和主观感觉进行每日问卷调查, 并详细记录所有细节。

受试者在限食辟谷的 5 天里, 每日 24 h 活动流程如图 1 所示。其中代餐的组成为辟谷丹和蔬菜汤, 辟谷丹的成分包括牛肉、莲子、山药、白茯苓等, 蔬菜汤的成分为青菜和水。代餐按照受试者每日正常摄入热量的 40%~70% 计算其代餐食用量, 并在规定时间进食。其中, 受试者每日正常摄入热量的测定基于 Harris-Benedict 公式, 通过其年龄、性别、身高、体重以及活动系数进行估算, 且活动系数由受试者的职业性质确定。受试者每天早上起床后在空腹状态下完成各项指标的测量采集。整个实验过程符合中国科学院深圳先进技术研究院人体实验伦理道德规范(审批编号为 SIAT-IRB-200115-H0409)。

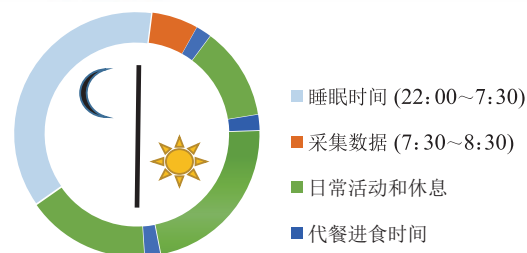


图 1 受试者每日 24 h 日程安排

Fig. 1 24 hours daily schedule flowchart of participants

### 2.2 数据采集及设备说明

每名受试者的数据采集包括以下几个方面: (1) 性别、年龄等基本信息及是否有高血压、糖尿病、高血脂等临床病史记录; (2) 每日在数据采集时段测量受试者的体重、身体质量指数 (Body Mass Index, BMI)、体脂率、心率、舒张压和收缩压等指标。试验过程中数据采集所使用的设备均为标准医疗器械, 其中采用三合一采集器 (粤械注准 20172211115) 对心率进行测量; 采

用欧姆龙公司生产的 HEM-7012 型电子血压计(国械注准 20082201855)对血压进行测量;采用欧姆龙公司生产的 V-BODY-HBF-370 型身体脂肪测量器(苏械注准 20112210223)对体重和体脂率进行测量。

### 2.3 数据分析方法

试验中考虑到受试者的个体差异,对每名受试者从初始血压状态和初始体型状态两个维度进行重新分组:(1)按照最新血压分级标准<sup>[23]</sup>,将受试人群分为 2 级高血压人群(收缩压 $\geq 140$  mmHg 或舒张压 $\geq 90$  mmHg)、1 级高血压人群(收缩压 $\geq 130$  mmHg 或舒张压 $\geq 80$  mmHg)和正常血压人群(受试者中无低血压患者);(2)按照中国肥胖分级标准<sup>[24]</sup>将受试人群分为肥胖体型人群(BMI $\geq 28$ )、偏重体型人群( $24 \leq \text{BMI} < 28$ )和正常体型人群( $18.5 \leq \text{BMI} < 24$ )。

数据统计分析中连续变量以均数 $\pm$ 标准差的形式表示。干预前后的各项指标先用 Kolmogorov-Smirnov 方法进行正态性检验,满足正态分布时配对比较采用双侧配对样本  $t$  检验,不满足正态分布时采用非参数 Wilcoxon 秩和检验。由于过程中存在多重比较,通过 Bonferroni 方法来控制假阳性率。每日血压数据属于重复测量资料采用重复测量方差分析,不同时间点之间的两两比较采用 Bonferroni 方法。以上统计学检验水准均设为 0.05,采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行统计分析。

在对受试者辟谷期间特征指标变化进行差别检验的基础上,进一步对受试者的血压(收缩压和舒张压)变化与辟谷进行天数之间的关系进行分析。受试者具有多个特征指标作为相关因素对降压结果产生影响,可作为一项关注干预时间与干预结果的的多因素生存分析。通过 R 软件(3.6.1 版本)建立比例风险回归模型(又称 Cox 回归模型),并绘制列线图(Nomogram)直观展示结果以便于理解和使用。同时,采用内部重采样方

法以一致性指数(C-index)作为评测指标评估模型的性能及稳健性<sup>[25]</sup>。其中,比例风险模型(Cox 回归)是一种半参数模型,优势在于可同时考虑多种相关因素的影响且对生存函数的分布类型有较高的容忍度,核心公式为:

$$h(t, X_i) = h_0(t) \exp(\beta X_i)$$

其中,  $h(t, X_i)$  表示第  $i$  个体在干预时间为  $t$  时的风险率;  $X_i$  表示对于第  $i$  个个体的协变量向量;  $\beta$  为对  $X_i$  的回归系数向量;  $h_0(t)$  为不受协变量影响时的基准风险率。模型输入的初始协变量包含受试者的年龄、性别(以男性为“1”,女性为“0”的分类变量输入)、体重、BMI、腰围、心率、体脂率、收缩压、舒张压、血压状态(2 级高血压、1 级高血压、正常分别以“2”、“1”、“0”的分类变量输入)和体型状态(肥胖、偏重、正常分别以“2”、“1”、“0”的分类变量输入)。根据赤池信息准则(Akaike Information Criterion, AIC)对协变量进行筛选,选取 AIC 统计量最小的模型作为最终结果<sup>[26]</sup>。

列线图是一种将复杂的模型结果转化为通过简单运算即可理解的直观形式的方法<sup>[27-28]</sup>。其原理是将模型中所得到的各影响因素的贡献度(风险系数)根据各因素对应的取值范围进行刻度化,从而使每项相关因素的取值转换成分数,通过计算分数总和得到个体的预测值。对于试验中的干预结果,截止事件定义为:受试者的收缩压和舒张压相比基线值的下降幅度比达 5% 以上,且在辟谷期间收缩压和舒张压均未出现反弹。

## 3 结果与分析

### 3.1 受试者各项指标变化

本试验 149 名受试者(男性 79 人、女性 70 人,年龄 18~68 岁)各项特征指标的基线值和进行 5 天限食辟谷干预后的变化如表 1 所示。受试者在限食辟谷干预期间体重下降了 3.4 kg(95%

置信区间为 3.2~3.5 kg, 对比基线值  $P<0.001$ , 如图 2(a)); BMI 降低了 1.2 kg/m<sup>2</sup>(95% 置信区间为 1.1~1.2 kg/m<sup>2</sup>, 对比基线值  $P<0.001$ , 如图 2(b)); 腰围降低了 3.9 cm(95% 置信区间为 3.6~4.3 cm, 对比基线值  $P<0.001$ , 如图 2(c)). 在干预期间男性体脂率的显著降低(对比基线值  $P=0.002$ )可以部分解释体重下降, 而女性在干

预前后的体脂率变化无统计学意义(对比基线值经过 Bonferroni 方法校正后  $P=1.000$ ).

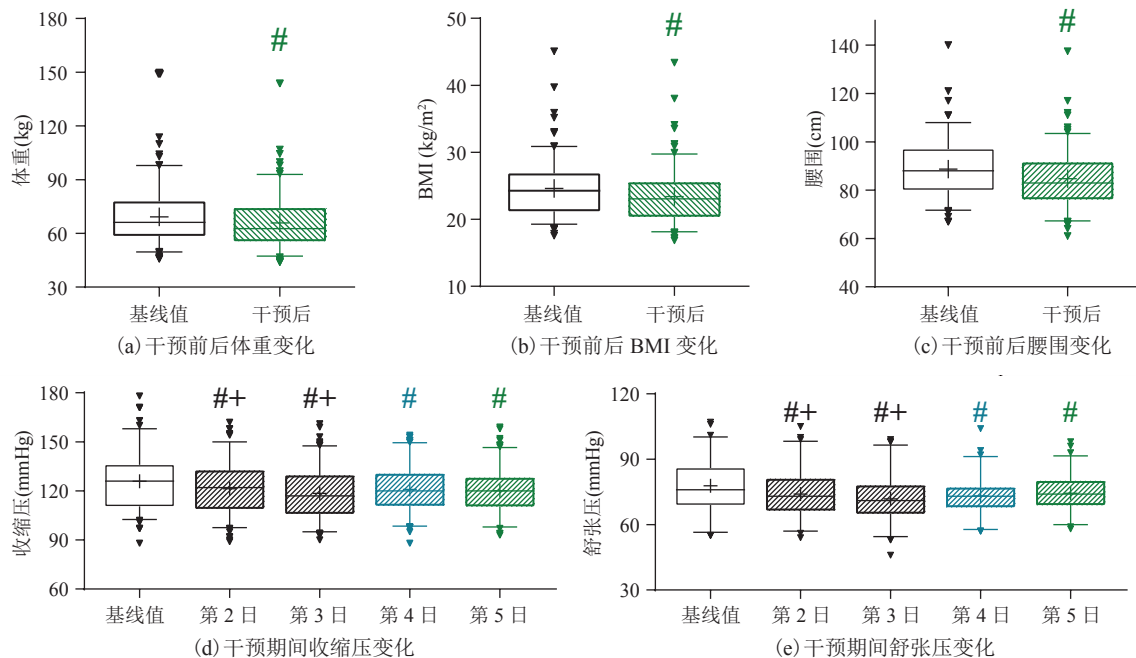
对于干预期间受试者每日的舒张压和收缩压测量值的差异进行检验, 从两个维度进行考察: (1) 开始进行辟谷后受试者的每日测量值与基线值进行对比; (2) 受试者每日测量值与前 1 日测量值进行对比. 辟谷干预期间受试者的收缩压

表 1 受试者特征在辟谷前后的变化

Table 1 Baseline of characteristics and changes after fasting intervention

受试者特征指标	基线值	5 天限食干预后	<i>P</i> 值
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.6±4.2	23.4±4.0	<0.001*
体重 (kg)	69.3±15.8	65.8±15.1	<0.001*
腰围 (cm)	88.7±11.7	84.7±11.7	<0.001*
心率 (bpm)	74.1±10.3	83.2±12.1	<0.001*
收缩压 (mmHg)	125.9±17.9	120.1±13.8	<0.001*
舒张压 (mmHg)	77.8±10.9	74.4±8.1	<0.001*
体脂率 (%)	28.6±6.6	27.8±6.4	0.004*
男性体脂率 (%)	25.1±6.0	23.7±5.3	0.002*
女性体脂率 (%)	31.7±5.5	31.5±4.9	1.000

注: 共 149 名受试者(男性 79 人、女性 70 人, 年龄 18~68 岁); \*经过 Bonferroni 方法校正  $P<0.05$



#: 对比基线值  $P<0.05$ ; +: 对比前 1 日测量值  $P<0.05$

图 2 限食干预下各特征的变化

Fig. 2 Changes of characteristics under the influence of fasting intervention

和舒张压变化和检验结果如图 2(d)和图 2(e)所示。在辟谷的前 3 日,受试者的收缩压和舒张压在两个维度(与基线值对比、及与前 1 日测量值对比)上均呈现下降,具有统计学意义(对比基线值  $P < 0.001$ ,对比前 1 日  $P < 0.05$ )。从第 3 天开始受试者的收缩压和舒张压较前 1 日没有明显变化( $P > 0.05$ ),但相较基线值仍显著下降( $P < 0.001$ )。

不同血压状态和不同体型状态受试者的限食降压效果对比结果如表 2 和表 3 所示。2 级高血压人群在干预前后的收缩压和舒张压下降幅值最大,其收缩压和舒张压分别下降了 15.7 mmHg (95% 置信区间为 10.7~20.7 mmHg)和 9.9 mmHg (95% 置信区间 6.6~13.2 mmHg);1 级高血压人群的收缩压和舒张压也均有显著下降,分别降低了 6.4 mmHg (95% 置信区间 1.3~13.2 mmHg)

和 4.3 mmHg (95% 置信区间为 0.9~7.7 mmHg),如图 3(a)和 3(b)所示。整体上,在 5 天辟谷干预后所有处于高血压状态的受试者(包括 1 级和 2 级)的收缩压和舒张压分别降低 11.2 mmHg (95% 置信区间为 8.2~14.2 mmHg)和 7.2 mmHg (95% 置信区间为 5.2~9.2 mmHg)。而正常血压的受试者在干预前后舒张压和收缩压均未出现显著变化(收缩压对比基线值  $P = 0.389$ ;舒张压对比基线值  $P = 0.936$ )。对于不同体型状态的人群,肥胖、偏重、正常人群在干预前后其收缩压和舒张压均显著下降,如图 3(c)和 3(d)所示。

### 3.2 基于比例风险回归模型对降压效果的预后估计

Cox 比例风险回归模型经过逐步迭代优化后,最终选择包括年龄、血压状态、体脂率、BMI 和舒张压在内的 5 个变量,模型结果详见表 4 所示。图 4 所示为根据模型结果绘制出的列

表 2 不同血压状态受试者在干预前后的血压变化

Table 2 Changes in blood pressure of subjects with different blood pressure status after fasting intervention

血压分级	血压指标	血压测量值 (mmHg)		P 值
		基线值	5 天限食干预后	
2 级高血压	收缩压	150.1±11.1	134.4±12.1	<0.001*
	舒张压	90.9±8.5	81.0±8.2	<0.001*
1 级高血压	收缩压	130.7±8.7	124.3±9.0	0.005*
	舒张压	82.0±6.4	77.7±6.5	0.005*
正常血压	收缩压	112.8±9.3	111.8±9.3	0.389
	舒张压	70.0±5.8	69.9±5.7	0.936

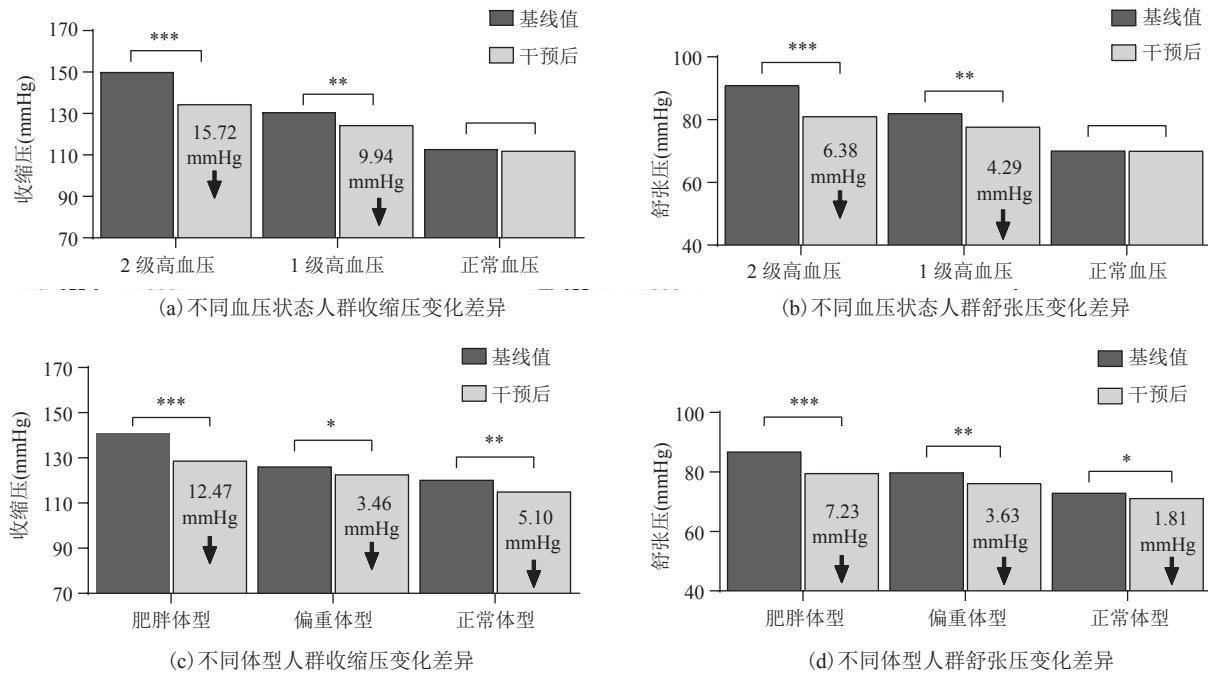
注:2 级高血压组 36 人,1 级高血压组 34 人,正常血压组 79 人; \*多因素重复测量方差分析, Bonferroni 方法用于时点间比较  $P < 0.05$

表 3 不同体型状态受试者在干预前后的血压变化

Table 3 Changes in blood pressure of subjects with different obesity status after fasting intervention

体型状态	血压指标	血压测量值 (mmHg)		P 值
		基线值	5 天限食干预后	
肥胖	收缩压	141.1±16.5	128.6±13.7	<0.001*
	舒张压	86.7±9.7	79.5±8.9	<0.001*
偏重	收缩压	126.0±16.4	122.6±14.3	0.037*
	舒张压	79.7±8.4	76.1±7.3	0.009*
正常	收缩压	120.1±16.0	115.0±14.9	0.004*
	舒张压	72.9±8.6	71.1±7.8	0.043*

注:肥胖组 26 人,偏重组 54 人,正常组 69 人; \*多因素重复测量方差分析, Bonferroni 方法用于时点间比较  $P < 0.05$



注: \*表示  $P < 0.05$ ; \*\*表示  $P < 0.01$ ; \*\*\*表示  $P < 0.001$

图 3 不同亚组的受试者在干预前后的血压变化

Fig. 3 Changes in blood pressure of subjects in different subgroups before and after fasting intervention

表 4 Cox 比例风险模型结果

Table 4 Results of Cox proportional hazards model

因素	$\beta$ 值	HR 值	统计量	HR 值 95% 置信区间	
				下限	上限
年龄	0.072 7	1.075 5	1.93*	1.012 3	1.138 7
血压状态	-0.881 7	0.414 1	2.31**	0.194 6	0.881 2
体脂率	-0.167 1	0.846 1	1.73*	0.741 6	0.950 6
BMI	-0.185 7	0.830 6	1.84*	0.724 8	0.941 8
初始舒张压	-0.546 4	0.579 1	2.54**	0.378 3	0.876 3

注:  $\beta$  值表示协变量的系数值; HR 值表示风险比; Wald 统计量的检验值 \* $P < 0.1$ , \*\* $P < 0.05$

线图, 实现对模型结果的可视化解释。个体可根据以上 5 个纳入特征的基线值经过简单计算后预估其通过限食辟谷干预的方式在 3 天、4 天、5 天内达到有效降压的可能性。各变量在列线图的含义及对应分数说明如表 5 所示。

由于截止事件定义为取得降压效果(收缩压和舒张压降幅比均超过 5% 且试验期间未反弹), 模型结果中的生存率应解释为未取得降压效果的风险率(即干预后降压失败率)。如图 4 所

示, 个体的每项特征值可对应为各变量轴上的相应点, 以该点作垂线对应至最上方的单项分数轴得到个体在该特征上的得分, 对各特征得分求和得到总分轴上的对应点, 再垂直往下对应 3 天、4 天和 5 天干预后降压失败率, 即分别得到个体通过 3 天、4 天、5 天限食辟谷干预后有效降压的可能性(没有降压失败即达到有效降压的效果)。在列线图中, 3 天、4 天和 5 天干预降压失败率轴上越往左则代表成功率越高(失败率越

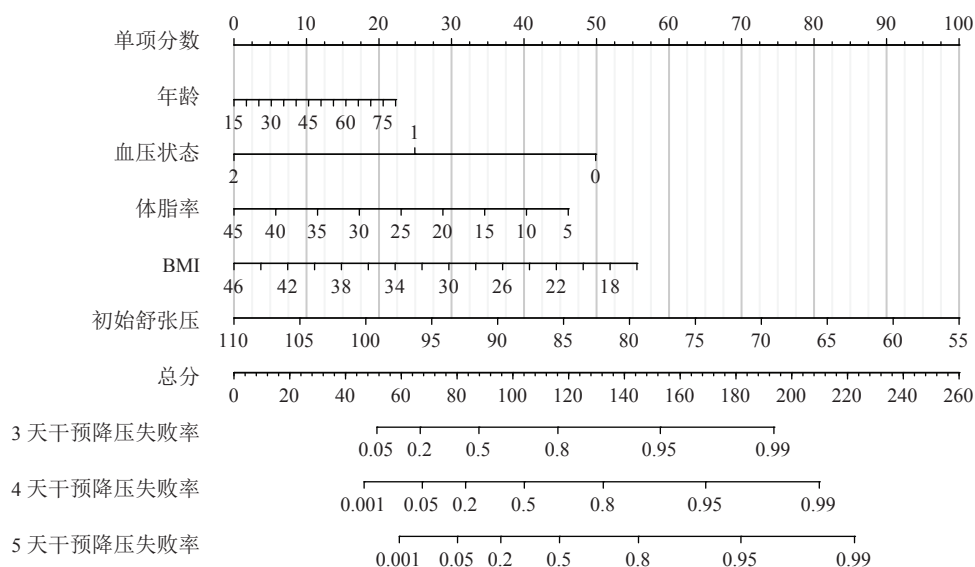


图4 预估受试者通过限食干预有效降压可能性的列线图

Fig. 4 Nomogram for predicting the likelihood of subjects' blood pressure reduction by fasting intervention

表5 列线图变量说明

Table 5 Description of nomogram variables

变量名称	变量说明	变量对应分数*
年龄	年龄(岁)	1.7/5岁(15岁=0)
高血压状态	“2”、“1”、“0”对应2级高血压、1级高血压、正常血压	-25/1(“2”=0)
体脂率	体脂率(%)	-5.8/5%(45%=0)
BMI	身体质量指数 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-7.5/4 kg/m <sup>2</sup> (46 kg/m <sup>2</sup> =0)
初始舒张压	舒张压 (mmHg)	-9/5 mmHg (110 mmHg=0)

注: \*15岁在年龄影响因素上得0分,此基础上每增加5岁,列线图中得分增加1.7分;2级高血压、1级高血压和正常血压在列线图得分分别为0、25、50分;45%在体脂率影响因素上得0分,此基础上每降低5%列线图中得分增加5.8分;46 kg/m<sup>2</sup>在BMI影响因素上得0分,此基础上每降低4 kg/m<sup>2</sup>列线图中得分增加7.5分;110 mmHg在舒张压影响因素上得0分,此基础上每降低5 mmHg列线图中得分增加9分

低)。模型在未校正前的一致性指数为0.902,对模型采用Bootstrap方法内部重采样1000次校正后的一致性指数为0.891。

#### 4 讨论与分析

目前已有的限食试验<sup>[13-14,22]</sup>在干预方案和干预强度上差异较大,尚无统一的标准。本试验考虑到受试人群在年龄及BMI上分布范围较大,因此基于个体正常摄入量确定其代餐食用量的方

案不但可对个体差异给予足够的关注,也有助于量化干预强度,但该方法在未来的推广中还需要进一步的普及。试验中以辟谷丹和蔬菜汤作为代餐,在成分上与Wei等<sup>[20]</sup>提出的模拟禁食方案中高脂低糖类代餐相似。其主要目的是降低热量摄入的同时有更持久的裹腹感以提高受试者的依从度。对比国内外的多项限食研究<sup>[18,20,22]</sup>结果,限食辟谷干预降压原理可以从以下几个方面解释:(1)限制进食直接降低盐摄入量<sup>[20,22]</sup>,受试者血液渗透压降低使得血管中一部分水分流失;(2)限



食一段时间后受试者的摄入量低于消耗量使得体重会明显减轻, 有研究验证<sup>[29]</sup>超重和肥胖是导致高血压的重要因素, 降压效果与体重减轻量之间在一定程度上呈正相关; (3) 体重减轻的一部分原因是由于体内脂肪的消耗<sup>[18,20]</sup>, 血管平滑肌中脂肪减少可缓解血管硬化, 增加血管弹性而降低血压。

研究结果表明, 5 天的限食辟谷干预能对受试者的体重、BMI、腰围等特征指标起到有效的干预效果, 这一试验结果与国内多项限食研究<sup>[12,21-22]</sup>的结果相一致, 进一步积累了证据。处于高血压状态的受试者在干预后能有效改善血压状况, 而正常血压受试者在干预前后血压未出现明显下降。这一结果对比验证了此前针对高血压患者的限食干预研究<sup>[12]</sup>中显著降压的效果和针对健康人群限食干预研究<sup>[22]</sup>中血压未明显变化的现象。受试人群的收缩压和舒张压均从限食的第 3 天开始趋于稳定, 有研究<sup>[30]</sup>针对这一现象从生理机制上提出解释, 当限食时间超过 2 天时人体会减少分泌促生长信号, 并激活相应的细胞保护机制阻止血压进一步下降。以上两项研究结果在一定程度上为限食辟谷干预降压的可行性和安全性积累了依据。研究中基于 Cox 比例风险回归模型绘制的列线图反映了一般规律, 即本身处在高血压状态的体脂率、BMI 和舒张压基线值较高的个体更有可能达到预期的降压效果, 而年龄增长是限食辟谷降压的不利因素。此外, 相同刻度点在 3 天、4 天和 5 天干预降压失败风险轴上逐渐向右移, 表明随着禁食时间的延长达到有效降压的可能性也更高。此结果具有一定的临床意义, 对限食降压疗法感兴趣的志愿者可通过列线图预估干预效果, 有助于限食干预的推广以及对不适合进行限食干预的人群进行筛选、排除。

本研究存在两方面的局限性: 首先, 由于受试者人数及测量天数的限制, 对模型的检验还缺少一个独立的测试集以评估模型的区分能力。后

续将继续组织相关试验, 建立外部验证集检验模型。其次, 由于人员和设备的限制, 在干预结束后没有进行长期跟进, 不能评估受试者在干预结束回归正常生活后降压效果的时间维持情况。此外, 对是否可能实现在正常生活和 5 天限食辟谷干预之间周期性切换的干预方案设计, 还有待进一步的评估和探究。

## 5 结 论

本研究验证了 5 天限食辟谷干预对受试者生理指标的干预效果, 受试者的体重、BMI、腰围三项指标较基线明显下降, 具有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。对不同血压状态的受试人群在限食辟谷干预后降压效果的分析显示, 处于高血压状态的受试者(包括 2 级和 1 级高血压)在干预前后收缩压和舒张压的下降幅度分别为 11.2 mmHg (95% 置信区间为 7.5~14.9 mmHg,  $P < 0.001$ ) 和 7.2 mmHg (95% 置信区间为 4.7~9.7 mmHg,  $P < 0.001$ ), 而血压正常的受试者收缩压和舒张压均未出现明显下降。同时, 基于 Cox 比例风险回归模型建立了受试者在限食辟谷干预下降压效果预后估计的列线图。这提供了一种直观方便、易于使用的限食干预效果预估方法, 模型内部重采样 1 000 次校正后的一致性指数为 0.891。综上所述, 限食辟谷是一种基于饮食管理的控制体重、防治高血压的有效方式。但对其更完善的试验研究和更全面的循证验证以及干预方案的优化设计仍需要进一步的研究。

## 参 考 文 献

- [1] Francesco AD, Germanio CD, Bernier M, et al. A time to fast [J]. *Science*, 2018, 362(6416): 770-775.
- [2] Mattson MP, Allison DB, Fontana L, et al. Meal frequency and timing in health and disease [J].

- Proceedings of the National Academy of Sciences, 2014, 111(47): 16647-16653.
- [3] Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990-2015 [J]. JAMA, 2017, 317(2): 165-182.
- [4] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data [J]. The Lancet, 2005, 365(9455): 217-223.
- [5] Egan BM, Sutherland SE, Rakotz M, et al. Improving hypertension control in primary care with the measure accurately, act rapidly, and partner with patients protocol: results at 6 and 12 months [J]. Hypertension, 2018, 72(6): 1320-1327.
- [6] Kumara WN, Perera T, Dissanayake M, et al. Prevalence and risk factors for resistant hypertension among hypertensive patients from a developing country [J]. BMC Research Notes, 2013, 6(1): 373.
- [7] Elliott WJ. What factors contribute to the inadequate control of elevated blood pressure? [J]. The Journal of Clinical Hypertension, 2008, 10(S1): 20-26.
- [8] Weindruch R, Sohal RS. Caloric intake and aging [J]. New England Journal of Medicine, 1997, 337(14): 986-994.
- [9] 郭建红. 辟谷养生术与其他限食疗法比较探讨 [J]. 中国民间疗法, 2011, 19(2): 5-7.
- [10] Cabo RD, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease [J]. New England Journal of Medicine, 2019, 381(26): 2541-2551.
- [11] Mattson MP, Moehl K, Ghena N, et al. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health [J]. Nature Reviews Neuroscience, 2018, 19(2): 63.
- [12] 刘宝祥, 王风芹. 对高血压患者采用热量限制干预的临床效果 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(17): 3198-3199.
- [13] Martin CK, Bhapkar M, Pittas AG, et al. Effect of calorie restriction on mood, quality of life, sleep, and sexual function in healthy nonobese adults: the CALERIE 2 randomized clinical trial [J]. JAMA Internal Medicine, 2016, 176(6): 743-752.
- [14] Ravussin E, Redman LM, Rochon J, et al. A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity [J]. The Journals of Gerontology: Series A, 2015, 70(9): 1097-1104.
- [15] Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK, et al. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: a randomized controlled trial [J]. European Journal of Sport Science, 2017, 17(2): 200-207.
- [16] Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, et al. Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome [J]. Cell Metabolism, 2020, 31(1): 92-104.
- [17] Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity [J]. Obesity, 2016, 24(9): 1874-1883.
- [18] Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans [J]. Cell Metabolism, 2019, 30(3): 462-476.
- [19] Rangan P, Choi I, Wei M, et al. Fasting-mimicking diet modulates microbiota and promotes intestinal regeneration to reduce inflammatory bowel disease pathology [J]. Cell Reports, 2019, 26(10): 2704-2719.
- [20] Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease [J]. Science Translational Medicine, 2017, 9(377): eaai8700.
- [21] 张一铭, 袁丽伟, 巩文静, 等. 柔性辟谷技术对肥胖人群代谢指标的改善作用 [J]. 中国食物与营养, 2019, 25(5): 62-66.
- [22] 郭建红, 燕晓雯. 辟谷养生对 10 例健康受试者生

- 理生化指标的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2): 201-204.
- [23] Carey RM, Whelton PK. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2018, 168(5): 351-358.
- [24] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重与肥胖症预防与控制指南 [J]. *营养学报*, 2004, 26(1): 1-4.
- [25] Harrell FE, Califf RM, Pryor DB, et al. Evaluating the yield of medical tests [J]. *JAMA*, 1982, 247(18): 2543-2546.
- [26] Lubsen J, Pool J, Van der Does E, et al. A practical device for the application of a diagnostic or prognostic function [J]. *Methods of Information in Medicine*, 1978, 17(2): 127-129.
- [27] Rosner B, Prineas RJ, Loggie JMH, et al. Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height, sex, and age, in the United States [J]. *The Journal of Pediatrics*, 1993, 123(6): 871-886.
- [28] Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(8): 1364-1370.
- [29] Feng RN, Zhao C, Wang C, et al. BMI is strongly associated with hypertension, and waist circumference is strongly associated with type 2 diabetes and dyslipidemia, in northern Chinese adults [J]. *Journal of Epidemiology*, 2012, 22(4): 317-323.
- [30] Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications [J]. *Cell Metabolism*, 2014, 19(2): 181-192.