

## 单硝酸异山梨酯联合尼可地尔治疗 2 型糖尿病合并稳定型心绞痛的临床研究

曾令文<sup>1</sup>, 陈贤胜<sup>2</sup>, 文英郭<sup>1</sup>, 李 春<sup>1</sup>

1. 海南省第二人民医院 急诊科, 海南 五指山 572299

2. 海南省第二人民医院 内科, 海南 五指山 572299

**摘要:** **目的** 探讨单硝酸异山梨酯片联合尼可地尔片治疗 2 型糖尿病合并稳定型心绞痛的临床疗效。**方法** 选取海南省第二人民医院 2014 年 2 月—2015 年 3 月收治的 2 型糖尿病合并稳定型心绞痛患者 90 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 45 例。两组患者均给予常规降血脂、降血糖等基础治疗。对照组口服尼可地尔片, 5 mg/次, 3 次/d; 治疗组在此基础上加服单硝酸异山梨酯片, 20 mg/次, 2 次/d。两组患者均持续治疗 4 周。比较两组患者治疗前后心绞痛疗效和心电图疗效。记录两组患者治疗前后的心绞痛发作次数、持续时间。同时比较两组患者治疗前后血脂、空腹血糖 (FBG)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 水平情况。**结果** 治疗后治疗组的心绞痛治疗有效率为 91.11%, 显著高于对照组的 75.56%, 两组心绞痛有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后治疗组的心电图治疗有效率为 91.11%, 显著高于对照组的 73.33%, 两组心电图治疗有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者的心绞痛发作频率、发作时间较治疗前均显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者的三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 较治疗前均显著降低, 高密度脂蛋白 (HDL-C) 显著升高 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者的 SOD、MDA 水平较治疗前均显著改善 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 单硝酸异山梨酯片联合尼可地尔片治疗 2 型糖尿病合并稳定型心绞痛疗效较好, 可显著降低患者心绞痛发作频率、发作时间, 改善患者预后, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 单硝酸异山梨酯片; 尼可地尔片; 2 型糖尿病; 稳定型心绞痛; 疗效; 血脂; SOD; MDA

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2016)01 - 0054 - 05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.01.013

## Clinical study of isosorbide mononitrate combined with nicorandil in treatment of type 2 diabetic patients with stable angina pectoris

ZENG Ling-wen<sup>1</sup>, CHEN Xian-sheng<sup>2</sup>, WEN Ying-guo<sup>1</sup>, LI Chun<sup>1</sup>

1. Department of Emergency, the Second People's Hospital of Hainan Province, Wuzhishan 572299, China

2. Department of Internal Medicine, the Second People's Hospital of Hainan Province, Wuzhishan 572299, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of Isosorbide Mononitrate Tablets combined with Nicorandil Tablets in treatment of type 2 diabetic patients with stable angina pectoris. **Methods** Patients (90 cases) with stable angina pectoris in the Second People's Hospital of Hainan Province from February 2014 to March 2015 were randomly divided into control group and treatment group, and each group had 45 cases. All patients were given conventional basic treatment with lipid lowering, hypoglycemic, etc. The patients in the control group were *po* administered with Nicorandil Tablets, 5 mg/time, three times daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Isosorbide Mononitrate Tablets on the basis of the control group, 20 mg/d, twice daily. The patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, angina pectoris efficacies and electrocardiogram efficacies were evaluated. And angina pectoris frequency and duration in two groups were recorded. In the same time, the levels of blood lipid, FBG, SOD, and MDA in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, angina pectoris efficacy in the treatment groups was 91.11% which was significantly higher than that (75.56%) of the control group, and electrocardiogram efficacy in the treatment groups was 91.11% which was obviously higher than that (73.33%) of the control group, and there were significant differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, angina pectoris frequency and duration in two groups were obviously decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). These observational indexes in the treatment

收稿日期: 2015-07-22

作者简介: 曾令文 (1978—), 男, 主治医师, 研究方向为心绞痛, 心肌梗死, 糖尿病等。Tel: 13518066068 E-mail: 2247309027@qq.com

group were better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, levels of TG, TC, and LDL-C in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), but levels of HDL-C were obviously increased ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of SOD and MDA in the two groups were significantly improved ( $P < 0.05$ ), and these observational indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Isosorbide Mononitrate Tablets combined with Nicorandil Tablets has the good clinical effect in treatment of type 2 diabetic patients with stable angina pectoris, and can significantly decrease angina pectoris frequency and duration and improve patient outcomes which has a certain clinical application value.

**Key words:** Isosorbide Mononitrate Tablets; Nicorandil Tablets; 2-diabetes mellitus; stable angina pectoris; clinical effect; blood lipid; SOD; MDA

糖尿病是全球性的主要疾病,国际上将11月14日定为世界糖尿病日<sup>[1]</sup>。糖尿病是指以高血糖为特征的代谢性疾病,主要是由于胰岛素分泌缺乏或胰岛素抵抗所致,其长期存在的高血糖容易造成各种组织器官的慢性损害和功能障碍<sup>[2]</sup>。糖尿病患者常伴发有多种并发症,如糖尿病足、糖尿病肾病等,其中心脑血管并发症是引起糖尿病患者致死的主要原因之一。因此对于合并心血管疾病的糖尿病患者进行积极有效的预防治疗具有重要的临床意义。稳定型心绞痛主要病因是冠状动脉出现粥样硬化性病变,形成冠状动脉粥样斑块,引起冠脉狭窄。单硝酸异山梨酯是冠心病心绞痛治疗中的常用药物,具有显著的扩血管作用;尼可地尔是一种钾离子通道开放剂,具有与硝酸酯类药物相似的作用,可显著改善稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛患者的症状,提高患者的生活质量。本研究对单硝酸异山梨酯联合尼可地尔治疗2型糖尿病合并稳定型心绞痛患者的疗效进行了分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取海南省第二人民医院2014年2月—2015年3月收治的2型糖尿病合并稳定型心绞痛患者90例,均符合心绞痛和糖尿病的诊断标准。其中男52例,女38例,年龄43~80岁,平均年龄(65.8±9.2)岁,心绞痛病程0.5~14年,平均病程(7.4±2.8)年。本研究与患者签订知情同意书并报本院医学伦理委员会批准。

**心绞痛纳入与诊断标准** 心绞痛患者的诊断参考美国心脏病协会(ACC)《慢性稳定性心绞痛诊疗指南》<sup>[3]</sup>中稳定性心绞痛诊断标准,结合冠状动脉造影检查至少有一支血管狭窄程度超过50%、具有心绞痛发病史、静息心电图检查呈心肌缺血性改变。

**糖尿病纳入与诊断标准** 糖尿病患者均为2型

糖尿病,诊断依据世界卫生组织(WHO)糖尿病专业委员会制定的诊断标准<sup>[4]</sup>:(1)空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L;(2)随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L;(3)OGTT 2 h血糖值 $\geq 11.1$  mmol/L。上述3点任何一点满足即可诊断。

**排除标准** (1)合并中度以上高血压疾病、严重心律失常、严重的急慢性感染性疾病的患者;(2)合并急性心肌梗死、恶性肿瘤疾病的患者;(3)合并严重的肝肾功能障碍、造血系统疾病的患者;(4)近期并发急性心肌梗死的患者。

### 1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各45例。对照组患者年龄46~78岁,平均年龄(65.3±8.9)岁;男28例、女17例;心绞痛病程0.5~14年,平均病程(7.7±2.9)年,其中初发劳力型心绞痛12例、静息性心绞痛18例、自发性心绞痛10例、恶化劳力型心绞痛5例;纽约心脏病协会(NYHA)的心功能分级:I级30例、II级15例。治疗组患者年龄43~80岁,平均年龄(66.3±9.4)岁;男24例、女21例;心绞痛病程0.5~12年,平均病程(7.1±2.8)年,其中初发劳力型心绞痛15例、静息性心绞痛17例、自发性心绞痛8例、恶化劳力型心绞痛5例;NYHA的心功能分级:I级28例、II级17例。两组患者的年龄、性别等一般资料构成差异均不具有统计学意义。

两组患者均给予常规降血脂、降血糖等基础治疗。对照组口服尼可地尔片(吉林省九阳药业有限公司生产,规格5 mg/片,产品批号C14200215703),5 mg/次,3次/d;治疗组在此基础上加服单硝酸异山梨酯片(鲁南贝特制药有限公司生产,规格20 mg/片,产品批号100812),20 mg/次,2次/d。两组患者均持续治疗4周。

### 1.3 临床疗效判定标准

心电图、心绞痛治疗前后的改善评价标准参考

《冠心病心绞痛及心电图疗效标准》和《我国慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南解读》<sup>[5-6]</sup>。

将心绞痛治疗效果进行分类。显效：同样劳动强度情况下，患者的心绞痛不发作，或者发作次数、程度、时间较治疗前减少 80% 以上；有效：治疗后患者的心绞痛发作次数、程度、时间较治疗前减少 50%~80%；无效：治疗后患者的心绞痛发作次数、程度、时间较治疗前减少 < 50%；加重：治疗后患者的心绞痛发作次数、程度、时间较治疗前增加。

对心电图治疗效果评价。显效：静息心电图恢复正常，或者次级运动耐量试验阳性转为阴性，或者运动耐量上升 2 级以上；有效：次级运动实验心电图由缺血的 ST 段下移回升 0.5 mm 以上但未达到正常水平，或主要导联的 T 波变浅 50% 以上或 T 波由平坦变为直立，运动耐量实验上升 1 级以上；无效：与治疗前心电图表现基本相同；加重：治疗后静息心电图 ST 段下移，T 波倒置、T 波加深，或运动耐量实验下降 1 级以上。

#### 1.4 观察指标

观察并记录两组患者治疗前后的心绞痛发作次数、持续时间的变化情况。

两组患者于清晨空腹状态下抽取静脉血液 3 mL，静置后离心制备血清。采用试剂盒检测血清三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL-C) 和低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平，所用试剂盒均购自北京利德曼生化股份有限公司。采用试剂盒测定超氧化物歧化酶 (SOD) 活力和丙二醛 (MDA) 水平，试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。采用罗氏血糖测试仪及血糖试纸测定空腹血糖 (FBG) 值。比较两组患者治疗前后 TG、TC、HDL-C、LDL-C、SOD、MDA 水平以及 FBG 值的变化情况。

#### 1.5 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无头痛和

血压变化等不良反应发生，比较不良反应率。

#### 1.6 统计学分析

所有数据分析及统计在专业软件 SAS 9.0 软件包中完成。治疗组和对照组的计量指标采用  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用两组独立样本 *t* 检验，组内不同治疗时间比较采用配对 *t* 检验；两组患者的计数资料采用百分率表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验。

### 2 结果

#### 2.1 两组患者心绞痛疗效比较

治疗后治疗组的心绞痛治疗有效率为 91.11%，显著高于对照组的 75.56%，两组心绞痛有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

#### 2.2 两组患者心电图疗效比较

治疗后治疗组的心电图治疗有效率为 91.11%，显著高于对照组的 73.33%，两组心电图治疗有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

#### 2.3 两组患者心绞痛发作频率、持续时间比较

对照组和治疗组治疗前的心绞痛发作频率、持续时间比较差异无统计学意义；治疗后两组患者的心绞痛发作频率、发作时间较治疗前均显著降低 ( $P < 0.05$ )，且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

#### 2.4 两组患者血脂变化比较

治疗前后两组的血脂指标 (TC、TG、HDL-C、LDL-C) 组间比较差异均无统计学意义；治疗后两组患者的 TG、TC、LDL-C 较治疗前均显著降低，HDL-C 显著升高 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

#### 2.5 两组患者 FBG、SOD、MDA 水平变化比较

治疗前后两组的 FBG 水平组间、组内比较差异均无统计学意义；治疗后两组患者的 SOD、MDA 水平较治疗前均显著改善 ( $P < 0.05$ )，且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 5。

表 1 两组患者的心绞痛疗效比较

Table 1 Comparison on angina pectoris efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	有效率/%
对照	45	5	29	7	4	75.56
治疗	45	8	33	3	1	91.11*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组患者的心电图疗效比较

Table 2 Comparison on electrocardiogram efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	有效率/%
对照	45	5	28	10	2	73.33
治疗	45	8	33	3	1	91.11*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group表3 两组患者心绞痛发作频率和持续时间比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )Table 3 Comparison on angina pectoris frequency and duration between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	n/例	发作频率/(次·周 <sup>-1</sup> )		持续时间/min	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	7.9 ± 4.8	3.9 ± 1.3*	13.8 ± 6.2	2.6 ± 1.5*
治疗	45	8.3 ± 5.2	3.0 ± 1.5* <sup>▲</sup>	14.3 ± 6.5	1.9 ± 1.2* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment表4 两组患者血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )Table 4 Comparison on levels of blood lipid between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	观察时间	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	2.49 ± 0.88	5.87 ± 1.18	1.05 ± 0.09	4.05 ± 0.94
	治疗后	1.58 ± 0.74*	4.57 ± 1.39*	1.19 ± 0.10*	2.58 ± 0.76*
治疗	治疗前	2.56 ± 0.79	5.93 ± 1.27	1.02 ± 0.11	3.98 ± 0.81
	治疗后	1.74 ± 0.92*	4.82 ± 1.15*	1.17 ± 0.12*	2.31 ± 0.83*

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs same group before treatment表5 两组患者FBG、SOD、MDA水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )Table 5 Comparison on levels of FBG, SOD, and MDA between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	FBG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	SOD/(U·mL <sup>-1</sup> )	MDA/(nmol·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	5.715 ± 0.95	56.75 ± 10.8	9.65 ± 1.5
	治疗后	5.395 ± 0.96	83.25 ± 12.3*	6.75 ± 1.1*
治疗	治疗前	5.625 ± 0.84	55.35 ± 9.6	9.85 ± 1.3
	治疗后	5.445 ± 1.04	94.25 ± 11.5* <sup>▲</sup>	5.55 ± 0.9* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.6 不良反应

两组患者的主要不良反应为轻度头痛和低血压,其中治疗组有4例患者出现轻度头痛,1例患者出现低血压;对照组有5例患者出现轻度头痛、2例患者出现低血压。治疗组的不良反应率(11.11%)与对照组的不良反应率(15.56%)比较差异无统计学意义。

## 3 讨论

冠心病和糖尿病在全球范围内的患病率均较高,严重影响了人类的生命健康。而糖尿病是冠心

病的等危症,影响着冠心病的发生发展,可能导致心力衰竭或缺血性心肌病的发生。稳定型心绞痛属于冠心病的一种,是指劳力引起的患者心肌缺血,多由冠状动脉粥样硬化引起,主要特点表现为患者前胸出现阵发性压榨性疼痛<sup>[7]</sup>。稳定型心绞痛患者在进行体格检查时通常无明显异常,需要综合实验室检查、心电图检查和其他手段判断。目前稳定型心绞痛的药物治疗主要目的在于降低心绞痛的发作频率和程度,改善其预后,提高患者的生存率<sup>[8]</sup>。

尼可地尔是首个应用于临床的ATP敏感性K<sup>+</sup>

通道开放剂,其通过促进细胞内  $K^+$  外流而引起细胞膜超极化,缩短动作电位时程;通过抑制  $Ca^{2+}$  内流而降低细胞内  $Ca^{2+}$  浓度,导致血管平滑肌松弛而增加冠脉血流。其能够显著扩张微小冠脉而改善微循环,这两种机制共同缓解心绞痛症状。此外,尼可地尔还可以通过拮抗 ADP 诱导的血小板聚集而降低血液的黏稠度,从而改善缺血区的微循环<sup>[9]</sup>。单硝酸异山梨酯也是用于治疗心绞痛的常用药物之一,但其作用机制不同于尼可地尔,其主要通过释放 NO,NO 通过激活鸟苷酸环化酶而增加鸟苷酸的量,鸟苷酸可以通过减少  $Ca^{2+}$  内流而松弛血管平滑肌,减少回心血量而减轻心脏前负荷,还可以通过扩张动脉血管而降低血压,降低心脏后负荷,心脏前后负荷的降低可以缓解心绞痛的症状<sup>[10]</sup>。但是其缺点主要为治疗剂量下容易引起头痛等不良反应并且患者容易出现耐受<sup>[11]</sup>。临床上常联用这两种药物治疗稳定型心绞痛,如刘杲<sup>[12]</sup>对尼可地尔联合单硝酸异山梨酯治疗不稳定型心绞痛的疗效和安全性进行了评价,结果发现与单用单硝酸异山梨酯的对照组比较,尼可地尔联合单硝酸异山梨酯的治疗组治疗总有效率高达 94%,并且心电图治疗有效率达到 74%,不良反应较少。

在本研究中,治疗后两组患者的心绞痛发作频率、发作时间较治疗前均显著降低,治疗组改善更加显著。治疗后治疗组的心绞痛治疗有效率为 91.11%,显著高于对照组的 75.56%。治疗后治疗组的心电图治疗有效率 91.11%,显著高于对照组的 73.33%。治疗后两组患者的 SOD、MDA 水平较治疗前均显著改善,治疗组患者改善效果更加显著。

综上所述,单硝酸异山梨酯联合尼可地尔治疗 2 型糖尿病合并稳定型心绞痛疗效较好,可显著降低患者心绞痛发作频率、发作时间,改善患者预后,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104(1): 1-52.
- [2] Xu Y, Wang L, He J, *et al*. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.
- [3] 卜 军. 2002 年 ACC/AHA 慢性稳定型心绞痛诊疗指南修订纲要 2、难治性的慢性心绞痛治疗及对明确或可疑无症状冠心病患者的诊断与治疗 [J]. *临床心血管病杂志*, 2003, 19(4): 317-319.
- [4] 徐向进, 潘长玉, 田 慧, 等. WHO 及美国糖尿病学会糖尿病诊断标准在老年人人群中应用的分析和评估 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18(5): 357-361.
- [5] 高修仁. 我国慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南解读 [J]. *新医学*, 2007, 38(11): 704-707.
- [6] 夏 伟, 袁东超, 张 哲, 等. 基于数学模型的加拿大心绞痛严重程度分级与理化指标的相关性研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(10): 2366-2368.
- [7] 李 颖, 董耀荣, 黄 楨, 等. 胸痛 3 号方治疗冠心病稳定型心绞痛 30 例临床观察 [J]. *中医药导报*, 2015, 21(3): 14-16.
- [8] 杨茗茜, 张 哲, 袁东超, 等. 冠心病心绞痛中医证候的相关研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(7): 174-178.
- [9] 毛积分, 罗社文, 赵凤翎, 等. 单硝酸异山梨酯对冠心病患者心绞痛及 IL-6 水平的影响 [J]. *中国实用医刊*, 2015, 42(13): 53-55.
- [10] 王 娟, 邓丽娜, 刘 璠, 等. 红花黄色素联合单硝酸异山梨酯对老年不稳定性心绞痛患者超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸和 N 端脑钠肽前体水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 30(11): 3007-3008,3009.
- [11] 王颖彦, 罗懿妮, 黄洋扬, 等. 单硝酸异山梨酯与硝酸甘油治疗心衰的 Meta-分析 [J]. *今日药学*, 2015, 24(4): 249-252.
- [12] 刘 杲. 尼可地尔联合单硝酸异山梨酯治疗不稳定型心绞痛的疗效和安全性 [J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 25(3): 112-114.