

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.024

ATP 敏感性钾通道开放剂尼可地尔与二甲双胍
合用对早期 T2DN 的治疗作用王先惠,黎艳,熊瑛[△]

(湖北省武汉市武昌医院肾内科 430063)

[摘要] **目的** 观察腺苷三磷酸(ATP)敏感性钾通道开放剂尼可地尔与经典 2 型糖尿病肾病(T2DN)治疗药物二甲双胍合用,对早期 T2DN 的治疗作用。**方法** 选取 T2DN 患者 30 例,分为对照组 14 例和试验组 16 例。对照组给予二甲双胍每天 3 次,每次 0.25 g,连续 26 周。试验组给予相同剂量二甲双胍合用尼可地尔每天 3 次,每次 5 mg,连续 26 周治疗。2 组患者均在治疗前后分别检测空腹血糖、总胆固醇,三酰甘油,低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、血尿素氮、血肌酐、尿清蛋白、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。**结果** 2 组患者治疗后空腹血糖水平对比差异无统计学意义($P>0.05$);试验组患者治疗后血脂指标低密度脂蛋白水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组患者治疗后肾功能指标血尿素氮、血肌酐、尿清蛋白水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组患者治疗后血清 IL-6、MMP-9 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 二甲双胍联合尼可地尔可延缓 T2DN 病情进展。

[关键词] 糖尿病;腺苷三磷酸敏感钾通道;二甲双胍;尼可地尔**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)12-1659-03

Therapeutic effect of ATP-sensitive potassium channel opener nicorandil combined with metformin in early T2DN

Wang Xianhui, Li Yan, Xiong Ying[△]

(Department of Nephrology, Wuchang Hospital, Wuhan, Hubei 430063, China)

[Abstract] **Objective** To observe the therapeutic effect of ATP sensitive potassium channel opening agent nicorandil combined with classical treatment drug metformin for treating type 2 diabetes nephropathy(T2DN). **Methods** Thirty patients with T2DN were selected and divided into the control group(14 cases) and the experimental group(16 cases). The control group was given metformin 0.25 g, 3 times daily for 26 consecutive weeks. The experiment group was given the same dose of metformin and nicorandil 5 mg, 3 times daily for 26 weeks. The fasting blood glucose, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein(LDL), high density lipoprotein(HDL), blood urea nitrogen, serum creatinine, urine albumin, IL-6 and MMP-9 levels before and after treatment were measured in both groups. **Results** There was no statistically significant difference in fasting blood glucose level after treatment between the control group and the experimental group($P>0.05$); the LDL level after treatment in the experiment group was significantly lower than that in the control group with statistical difference($P<0.05$); blood urea nitrogen, serum creatinine and urine albumin levels after treatment in the experimental group were significantly lower than those in the control group with statistical difference($P<0.05$); the levels of serum IL-6 and MMP-9 after treatment in the experiment group were significantly lower than those in the control group with statistical difference($P<0.05$). **Conclusion** Metformin combined with nicorandil could delay the progression of T2DN.

[Key words] diabetes mellitus; adenosine triphosphate sensitive potassium; metformin; nicorandil

2 型糖尿病(T2DM)患者随着病程发展,多会出现血糖越来越难控制,以及伴发大血管疾病、微血管疾病、神经病变、眼的其他病变、糖尿病足等并发症。在缓解 T2DM 症状的同时,如何选择合适的药物有效预防和治疗其并发症也成为了临床治疗中需要探索的问题。尼可地尔是具有激动腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)敏感的钾通道和类硝酸酯类的药物。尼可地尔作为 ATP 敏感的钾通道激动药物,加强了线粒体 K^+ 内流除极,从而减轻 Ca^{2+} 超载和线粒体缺血,减少了活性氧的产生。尼可地尔是一种尼克酰胺衍生物,能像硝酸酯类如硝酸甘油、二硝酸异山梨酯和单硝酸异山梨酯一样以相同的方式产生一氧化氮(NO)。吴森等^[1]研究发现,尼可地尔可减少高血压肾病尿蛋白及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平^[2],在长期使用尼可地尔治疗慢性心力衰竭的患者中,血液

中基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases, MMP-9)水平显著下降。动物实验表明,尼克地尔对于慢性肾脏疾病大鼠,能明显降低尿蛋白水平,同时缓解肾小球及小管间质性损伤症状。此外,实验证明尼克地尔可以阻断慢性肾脏疾病的氧化应激反应。基于此,本试验拟将尼可地尔与经典 T2DM 治疗药物二甲双胍合用,评价两者对早期 2 型糖尿病肾病(type 2 diabetic nephropathy, T2DN)的治疗作用,为临床用药提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 9 月至 2014 年 6 月在本院就诊的 30 例 T2DN 患者,本试验方案经本院伦理委员会批准,且患者签署知情同意书。患者分为对照组 14 例和试验组 16 例。两组在年龄、BMI、病程指标等一般资料差异无统计学意义

($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 患者一般资料($\bar{x}\pm s$)

组别	男/女	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病程(年)
对照组	7/7	60.5±3.6	30.8±2.4	6.8±3.2
试验组	9/7	61.6±4.5	31.1±2.2	7.3±2.5

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:符合 2012 年国际糖尿病联盟(IDF)糖尿病的诊断标准;年龄大于 50 岁;口服 1 种降糖药物(非胰岛素增敏剂)能够控制血糖在理想范围内;半年内连续 2 次非同日尿清蛋白排泄率(UAE)在 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (30~300 $\text{mg}/24\text{ h}$);入选前 4 周内未接受过包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)及中药在内的药物治疗。排除标准:难治性水肿;肾血管性高血压或其他原因所致肾病;有其他重要脏器功能障碍;有其他严重基础疾病或器质性疾病;对本研究所用药物过敏;妊娠和哺乳期妇女。

1.3 主要药物及试剂和仪器 尼可地尔,规格为 5 mg 片剂,由日本中外制药株式会社生产。盐酸二甲双胍,规格为 0.25 g 片剂,由北京协和制药二厂生产。血糖、血尿素氮、肌酐、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白酶法测定试剂盒、尿微量清蛋白测定试剂盒,均由日本和光纯药工业株式会社生产。IL-6 及 MMP-9 ELISA 试剂盒由 R & D 公司生产,由上海安迪生物科技有限公司提供。主要仪器包括,日本产奥林巴斯(Olympus) AU2700 型全自动生化分析仪,芬兰 Lab-system 公司生产的 Multiskan MK3 酶标仪,湘仪离心机厂生产自动平衡离心机 TDZ5-WS。

1.4 方法

1.4.1 研究方法 所有患者进行糖尿病相关知识教育宣传,及进行饮食和运动疗法。根据患者的标准体质量、体形和劳动强度,计算每天总热量。首先,根据患者的实际情况确定每公斤标准体质量所需热量。一般情况下,成人休息状态下每千克标准体质量需要 104.5~125.4 kJ 热量,轻体力劳动需要 125.4~146.3 kJ,中体力劳动需要 146.4~167.2 kJ,重体力劳动需要 167.2 kJ 以上。然后计算每天总热量,以标准体质量 \times 每千克标准体质量所需热量。并根据膳食平衡原则,合理安排各种营养素的比较,碳水化合物占总热量的 50%~60%,脂肪占总热量的 20%~25%,蛋白质占总热量的 15%~20%。食盐摄入应该控制在 10 g/d 以下。患者运动方法根据自身情况循序渐进、逐步增强。对照组给予二甲双胍每天 3 次,每次 0.25 g。试验组给予相同剂量二甲双胍合并尼可地尔每天 3 次,每次 5 mg。于治疗前和接受治疗 26 周后,采集患者血液和尿液样品进行分析,以评估受试者的治疗疗效。

1.4.2 生化指标检测 受试者采用常规空腹肘静脉血抽取血

样,要求禁食 10 h 于清晨收集,前晚不吸烟、饮酒,不喝咖啡,不做剧烈运动和重体力活动。30 min 内分离血清,应用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪,按试剂盒说明书检测空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、尿素氮、肌酐。血液凝固后分离血清,采用 ELISA 法测定血清 IL-6 及 MMP-9。

1.4.3 尿液指标检测 试验当天勿饮茶或咖啡,避免剧烈运动,清晨嘱患者饮水 300 mL 后排空膀胱,患者解第 1 次尿时即应加防腐剂甲苯 10 mL,此后准确收集 24 h 的尿液,混匀后测尿液总量,取 5 mL 尿液,3 000 r/min 离心沉淀 10 min 取上清液。尿微量清蛋白采用两点终点法,按试剂盒说明书在 Olympus AU2700 全自动生化分析仪设置测定程序进行测定。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。组内比较采用配对 t 检验;组间比较采用随机成组 t 检验。采用 Pearson 分析法分析 IL-6、MMP-9 水平与蛋白尿之间的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组与对照组空腹血糖比较 2 组患者治疗后空腹血糖水平均显著低于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组患者治疗后空腹血糖水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组治疗前后空腹血糖的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前(mmol/L)	治疗后(mmol/L)
对照组	14	8.1±0.8	5.5±0.5 ^a
试验组	16	8.3±0.5	5.6±0.4 ^a

^a: $P<0.05$,与治疗前比较。

2.2 试验组与对照组血脂的比较 治疗 26 周后,2 组患者治疗后总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白水平均显著低于同组治疗前,高密度脂蛋白水平均显著高于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组患者治疗后低密度脂蛋白水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组患者治疗后总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3 试验组与对照组肾功能的比较 试验组患者治疗后血尿素氮、血肌酐、尿清蛋白水平均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组患者治疗后血尿素氮、血肌酐、尿清蛋白水平与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);试验组患者治疗后血尿素氮、血肌酐、尿清蛋白水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 各组治疗前后血脂的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	总胆固醇(mmol/L)		三酰甘油(mmol/L)		低密度脂蛋白(mmol/L)		高密度脂蛋白(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	14	6.0±0.3	5.2±0.6 ^a	2.5±0.5	2.1±0.3 ^a	3.5±0.5	2.9±0.6 ^a	1.7±0.3	2.8±0.3 ^a
试验组	16	5.8±0.4	5.4±0.3 ^a	2.4±0.6	1.9±0.4 ^a	3.9±0.6	2.3±0.4 ^{ab}	1.7±0.4	3.0±0.2 ^a

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与同时时间点对照组比较;总胆固醇正常值 3.10~5.70 mmol/L;三酰甘油正常值 0.56~1.70 mmol/L;低密度脂蛋白正常值 1.57~5.76 mmol/L;高密度脂蛋白正常值 0.65~1.50 mmol/L。

表 4 治疗前后肾功能的变化(±s)

组别	n	血尿素氮(mmol/L)		血肌酐(μmol/L)		尿清蛋白(mg/24 h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	14	7.0±1.0	6.9±1.0	84.9±2.5	83.5±2.6	158±63	150±66
试验组	16	6.2±0.4	5.2±0.8 ^{ab}	82.4±2.9	78.2±3.0 ^{ab}	152±60	45±18 ^{ab}

^a: P<0.05, 与治疗前比较; ^b: P<0.05, 与同时点对对照组比较; 血尿素氮正常值 2.86~8.20 mmol/L; 血肌酐正常值 44~133 μmol/L。

2.4 试验组与对照组血清 IL-6、MMP-9 水平的比较 治疗 26 周后, 试验组患者治疗后血清 IL-6、MMP-9 水平均显著低于同组治疗前, 差异有统计学意义(P<0.05); 对照组患者治疗后血清 IL-6、MMP-9 水平与治疗前比较差异无统计学意义(P>0.05); 试验组患者治疗后血清 IL-6、MMP-9 水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表 5。

表 5 治疗前后血清 IL-6、MMP-9 水平的变化(±s)

组别	n	IL-6(pg/mL)		MMP-9(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	14	1.74±0.28	1.70±0.29	599.3±74.0	595.3±55.5
试验组	16	1.65±0.08	1.15±0.12 ^{ab}	613.0±28.6	430.0±57.4 ^{ab}

^a: P<0.05, 与治疗前比较; ^b: P<0.05, 与同时点对对照组比较。

3 讨论

本研究选择 T2DN 患者, 给予经典治疗糖尿病药物二甲双胍单用或合用 ATP 敏感的钾通道开放剂尼克地尔, 观察临床疗效差异。研究发现, 对照组和试验组患者治疗后空腹血糖均显著下降, 且 2 组患者治疗后空腹血糖水平对比差异无统计学意义(P>0.05), 提示二甲双胍单用即可有效控制血糖, 尼克地尔并无协同降糖的作用。二甲双胍已在临床应用超过 40 年, 被证明可有效降低血糖, 具有改善胰岛素抵抗的重要作用。二甲双胍能有效提高肝脏细胞中胰岛素受体酪氨酸激酶的活性, 进一步增强患者胰岛素受体和胰岛素结合的能力^[3-5]。研究表明, 二甲双胍能够通过阻断糖异生而抑制肝糖元的输出, 同时它也能促进外周组织对糖的摄取利用。同时, T2DN 患者血糖升高的过程中还有线粒体中氧化呼吸链复合体的参与, 而肝细胞的线粒体摄取二甲双胍后, 可抑制呼吸链复合体-1, 抑制脂肪酸合成酶的活性, 抑制肝脏糖异生, 继而减少糖异生^[6-7]。

本文研究结果提示, 对照组患者在接受治疗后, 脂质代谢情况也有所好转, 其中总胆固醇下降了 13%, 三酰甘油下降了 16%, 低密度脂蛋白下降了 17%, 高密度脂蛋白上升了 39%。以往研究发现, 二甲双胍能显著改善脂肪的合成速率, 可以降低三酰甘油, 降低游离脂肪酸的生成, 并且加速其脂质的代谢^[7]。脂肪组织中的脂肪分解是影响脂质代谢及游离脂肪酸水平的重要因素, 二甲双胍在改善脂质代谢、降低游离脂肪酸的同时, 也影响脂肪分解。2 组患者治疗后总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白水平比较差异无统计学意义(P>0.05), 但试验组患者治疗后低密度脂蛋白水平显著低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。结果提示, 尼克地尔可协同二甲双胍改善脂质代谢。动物实验表明, 尼克地尔的降血脂机制可能通过一氧化氮/环鸟苷酸系统(NO/cGMP)和线粒体 ATP 敏感的钾通道, 抑制氧化应激的作用^[8-9]。

试验组患者治疗后血尿素氮、血肌酐、尿清蛋白水平均显

著低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 提示试验组患者肾功能有明显改善。试验组患者治疗后血清 IL-6、MMP-9 水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。动物研究表明, 糖尿病小鼠比非糖尿病小鼠 IL-6 水平升高, 而且 IL-6 介导了肾小球基底膜变薄。以上结果提示, 在糖尿病小鼠的肾脏, IL-6 产生增多^[10-12], 高水平 IL-6 在肾小管损伤中可能具有重要作用。尼克地尔对 T2DN 患者的肾功能保护作用, 可能与抑制 IL-6 水平相关。长期高血糖形成的糖基化产物增多, 加速激活了单核/巨噬细胞和外周血淋巴细胞, 诱导 IL-6 mRNA 表达上调, 使得患者血清中 IL-6 水平上升。目前, 临床此方面的用药还很少^[13-15], 本研究应用尼克地尔作为治疗方案, 明显降低 IL-6 和 MMP-9 水平, 提示其可延缓 T2DN 病情进展, 但其具体的机制仍然需要后续研究。

综上所述, 二甲双胍能有效降低 T2DN 患者血糖并改善脂质代谢紊乱, 但对 T2DN 患者肾功能损伤无保护效应。二甲双胍与尼克地尔联合用药后, 能显著降低 T2DN 患者血尿素氮, 血肌酐和尿清蛋白水平。试验组经尼克地尔药物治疗后, 尿清蛋白下降明显, 同时 IL-6、MMP-9 也显著下降。本研究显示, 尼克地尔对 T2DN 患者的肾脏保护作用可能与其有效降低 IL-6 和 MMP-9 水平相关。二甲双胍与尼克地尔联合应用, 可有效延缓 T2DN 患者病程, 研究结果为临床治疗提供了的新思路。

参考文献

- [1] 吴森, 陈漠水, 邢波, 等. 尼克地尔对高血压肾病尿蛋白及 HSCRp、IL-6 的影响[J]. 现代预防医学, 2012, 39(13): 3429-3430.
- [2] 杜庆夫, 李艳华. 格列美脲联合二甲双胍治疗不同病程 2 型糖尿病患者疗效观察[J]. 海南医学, 2014, 25(4): 552-553.
- [3] Tamura Y, Tanabe K, Kitagawa W, et al. Nicorandil, a K(atp) Channel opener, alleviates chronic renal injury by targeting podocytes and macrophages[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(3): F339-349.
- [4] 徐丰博, 刘惠兰. 糖尿病肾病及其相关因子的研究进展[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2011, 9(5): 3-10.
- [5] 汉吉洪. 糖尿病肾病患者血清 Hcy、MMP-9、IL-6 及 TNF-α 的变化及意义[J]. 中国实用医药, 2012, 7(16): 9-10.
- [6] Tang Y, Long CL, Wang RH, et al. Activation of SUR2B/Kir6.1 subtype of adenosine triphosphate-sensitive Potassium Channel improves pressure overload-induced cardiac remodeling via protecting endothelial function[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2010, 56(4): 345-353.
- [7] Tanabe K, Lanaspa MA, Kitagawa W, (下转第 1665 页)

- of China; a study of 10 012 cases from a nationwide working group[J]. *Oncologist*, 2013, 18(10): 1101-1107.
- [3] Chen Z, Ding J, Pang N, et al. The Th17/Treg balance and the expression of related cytokines in Uygur cervical cancer patients[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8(1): 61.
- [4] 姜淑清, 土送爱, 周俊兰, 等. 新疆策勒县妇女病现状调查与分析[J]. *中国妇幼保健*, 2006, 21(4): 524-526.
- [5] 袁敏, 程静新, 刘雅歆, 等. 新疆南部维吾尔族 HPV16 阳性宫颈鳞癌 microRNA 筛选及功能分析[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2015, 40(7): 701-709.
- [6] 刘艳波, 蔡莲莲, 王宗敏, 等. 白细胞介素 6 在子宫颈癌组织中的表达及其与血管生成的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2005, 40(3): 56-58.
- [7] Valle-Mendiola A, Weiss-Steider B, Rocha-Zavaleta L, et al. IL-2 enhances cervical cancer cells proliferation and JAK3/STAT5 phosphorylation at low doses, while at high doses IL-2 has opposite effects[J]. *Cancer Invest*, 2014, 32(4): 115-125.
- [8] Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): e218-e228.
- [9] Moudgil KD. Interplay among cytokines and T cell subsets in the progression and control of immune-mediated diseases[J]. *Cytokine*, 2015, 74(1): 1-4.
- [10] Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines[J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 34(3): 130-136.
- [11] Astry B, Venkatesha SH, Moudgil KD. Involvement of the IL-23/IL-17 axis and the Th17/Treg balance in the pathogenesis and control of autoimmune arthritis[J]. *Cytokine*, 2015, 74(1): 54-61.
- [12] Park NJ, Kang DH. Inflammatory cytokine levels and breast cancer risk factors; racial differences of healthy Caucasian and African American women[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2013, 40(5): 490-500.
- [13] 李国昌, 杨军, 陈志刚, 等. 中国汉族、维吾尔族、哈萨克族人群中细胞因子的表达与 CYP2D6 基因多态性[J]. *中国药理学杂志*, 2005, 40(17): 1330-1332.
- [14] 蒋建华, 普雄明. 维、汉寻常型银屑病患者血清白介素 2、6 及干扰素 γ 含量测定[J]. *皮肤病与性病*, 2002, 24(2): 3-4.
- [15] 岳明明, 苗蕾, 姚华, 等. 汉族及维吾尔族居民高尿酸血症影响因素分析[J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(6): 701-703.
- [16] Benedict KF, Lauffenburger DA. Insights into proteomic immune cell signaling and communication via data-driven modeling[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013, 363: 201-233.
- [17] 姚立丽, 战英杰, 李贺月, 等. 新疆地区汉族和维吾尔族宫颈癌临床流行病学分析[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(35): 5749-5752.
- [18] Wang HL, Xu H, Lu WH, et al. In vitro and in vivo evaluations of human papillomavirus type 16 (HPV16)-derived peptide-loaded dendritic cells (DCs) with a CpG oligodeoxynucleotide (CpG-ODN) adjuvant as tumor vaccines for immunotherapy of cervical cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(1): 155-162.
- [19] Heeren AM, Koster BD, Samuels S, et al. High and inter-related rates of PD-L1(+)CD14(+) Antigen-Presenting cells and regulatory T cells mark the microenvironment of metastatic lymph nodes from patients with cervical cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(1): 48-58.
- [20] Piersma SJ. Immunosuppressive tumor microenvironment in cervical cancer patients[J]. *Cancer Microenviron*, 2011, 4(3): 361-375.
- [21] 姜波. 宫颈癌患者外周血中 IL-6、IL-8 和 IL-17 的表达及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(10): 1509-1511.
- (收稿日期: 2015-11-08 修回日期: 2015-12-10)
- (上接第 1661 页)
- et al. Nicorandil as a novel therapy for advanced diabetic nephropathy in the eNOS-deficient mouse[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(9): F1151-1160.
- [8] 仝凌, 张虹. 尼可地尔与单硝酸异山梨酯治疗稳定型心绞痛合并糖尿病的疗效比较[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(11): 1330-1331.
- [9] 章萌, 邢艳秋, 张森, 等. 尼可地尔对 2 型糖尿病心脏病大鼠心肌的保护作用[J]. *山东医药*, 2013, 53(18): 24-27.
- [10] 张玉卓, 贺兆发, 高艳辉, 等. 尼可地尔对冠心病合并 2 型糖尿病不完全血运重建术后的疗效观察[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(12): 2299-2302.
- [11] 刘丽华. 钾离子通道开放剂尼可地尔与糖尿病研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2012, 33(5): 632-634.
- [12] 王春燕, 任保军. 疏血通注射液联合尼克地尔治疗 2 型糖尿病合并不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(10): 1186-1187.
- [13] 卫瑞芳. 尼可地尔对不稳定型心绞痛合并 2 型糖尿病患者心肌保护作用的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [14] 王朝辉, 韩东岳, 王之虹, 等. 腹部推拿结合二甲双胍对肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(24): 6874-6875.
- [15] 翟丽敏, 叶山东. 二甲双胍的抗炎作用及其糖尿病肾脏保护作用[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2014, 34(5): 334-336.
- (收稿日期: 2015-11-16 修回日期: 2015-12-08)