DOI:10.16016/j.1000-5404.1991.06.018

硫氮䓬酮对冠心病心肌缺血的疗效观察

邱 建 倪廷枢 杨万军 刘焕仪 （第三军医大学西南医院 心内科） 630038

提 要 本文观察硫氮䓬酮(DT)135～240mg/d对26例冠心病心肌缺血的疗效，发现DT显著降低休息时、运动2、4、6 min心率、血压和二项乘积，增加运动耐量，延迟运动诱发心绞痛，改善缺血性ST段下移和PEP/LVET，预防心绞痛发作。对冠心病合并高血压者疗效更明显，认为DT能改善心肌缺血，特别适用于冠心病伴高血压者。

关键词 冠心病；心肌缺血；硫氮䓬酮

硫氮䓬酮（Diltiazem，DT）是国内应用渐多的钙离子拮抗剂，已经证实对心绞痛疗效显著[1][2]，用运动试验评价其对冠心病心肌缺血的疗效国内报道较少，本文总结DT对26例冠心病心肌缺血的疗效。

1 对象与方法

1.1 病例选择

18例心肌梗塞（MI）后心肌缺血；8例有冠心病易患因素和心绞痛史，运动试验阳性者作为对象。男19例，女7例，平均年龄59（46～72）岁。按WHO标准，12例伴有高血压。

1.2 检查步骤与方法

患者入院后停用钙拮抗剂、β-受体阻滞剂、洋地黄类药物7～10d，硝酸甘油12h，进行卧式踏车运动试验和心机械图检查，然后用日本田边制药厂生产的盐酸硫氮䓬酮135～240mg/d，分3～4次口服，10～12d复查上述检查。

1.2.1 卧式踏车运动试验：运动方案、运动终点和阳性条件参照石毓澍的介绍[3]。运动中每分钟测血压1次，每2 min记录V2、V4、V5和Ⅰ、Ⅱ、aVF、aVL心电图，记录心绞痛出现时间。运动停止后记录立即、1、2、3、4、6、8 min上述导联心电图，用龙胆紫标记胸前导联电极位置以便重复。ST段下移在J点后0.08s处量取，将水平和下斜型下移1 mm以上导联的ST段下移相加为总ST段下移。

1.2.2 心机械图：用RM-6000型八导生理记录仪同步记录Ⅰ导联心电图、心音图、心阻抗微分图和颈动脉搏动图，计算PEP/LVET。

1.3 统计分析

数据用均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，用药前、后配对t检验，组间比较用未配对t检验，方差不齐者用Welch t检验处理。

2 结果

2.1 DT对心绞痛的疗效

停药期间7例有自发性心绞痛，发作次数＞7次/周，其中2例为变异性心绞痛，每天发作3～4次伴有ST段抬高。8例有劳力性心绞痛（上2～3楼时出现）。运动试验中16例诱发典型心绞痛。用DT135～240mg/d，10d～12d后，自发性心绞痛5例无症状，劳力性心绞痛上3楼均无症状。2例变异性心绞痛用DT240mg/d，7d后发作次数减少，用360mg/d，3 d后无心绞痛发作。服药后13例运动试验仍诱发心绞痛，8例运动终点时无心绞痛发作。

2.2 用DT前、后运动试验对比（见表1）

26例中，3例在观察过程中出现窦性停搏伴交界性心律，其余23例做了2次运动试验。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表1 23例冠心病心肌缺血用药前、后运动试验对比

Tab. 1 Comparison of exercise test before and after dilitazem treatment in 23 cases of CHD with myocardial ischemia

	Before treatemnt				After treatment			
	HR (b/min)	SP (kPa)	DP (kPa)	HR-BP product ($\times 10^2$)	HR (b/min)	SP (kPa)	DP (kPa)	HR-BP product ($\times 10^2$)
Resting	80.1 ±9.9	20.2 ±3.36	11.71 ± 1.59	16.18 ± 0.33	75.1 ± 8.9*	18.69± 2.81$^{\Delta}$	10.79 ±1.32*	14.04 ±0.25*
Exercise 2'	108.7 ± 14.8	22.49 ± 3.21	12.13 ± 1.73	24.45 ± 0.48	99.6 ±12.2*	21.09 ±2.81*	11.52 ±1.41*	21.01 ±0.34*
Exercise 4'	113.9 ± 16.6	23.71 ± 3.60	12.92 ± 1.96	27.00 ± 0.60	106.2 ± 13.5*	22.20 ±3.80*	11.92 ±1.35*	23.58 ±0.51*
Exercise 6' ($n=16$)	119.4 ± 18.5	24.61 ± 3.55	13.12 ± 2.53	29.39 ± 0.36	114.0 ± 15.3$^{\Delta}$	23.10 ±3.20*	12.24 ±2.15*	26.33 ±0.49*
End of exercise	121.0 ± 19.8	24.79 ± 4.12	13.17 ± 2.13	29.99 ± 0.82	123.3 ± 21.2	24.45 ± 4.35	12.60± 1.91*	30.15 ± 0.92
Time of anginal attack (min)	5.43 ±1.54				7.84 ±2.30*			
Exercise tolerance (min)	6.08 ±1.94				8.18 ±2.27*			
Total ST depression (min)	3.19 ±0.25				2.56 ±1.68*			

CHD: Coronary heart diseaes; SP: Systolic pressure; DP: Diastolic pressure

$^{\Delta}$, * Comparison between before and after treatment $P<0.05$ and $P<0.01$ respectively

2.3 对MI后心肌缺血与非梗塞性心肌缺血疗效对比

DT对MI后心肌缺血和无MI史的心肌缺血疗效相近(见表2)。

表2 对MI后心肌缺血和非梗塞性心肌缺血疗效对比

Tab. 2 Comparison of the therapeutic effect of post-MI and non-MI patients with myocardial ischemia

	Post-MI group ($n=16$)		Non-MI group ($n=7$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
No. of anginal cases*	12	11	4	2
Time of anginal attack*	5.40±1.68	7.34±2.29$^{\Delta\Delta}$	5.90±1.80	8
ST depression at end of exercise (mm)	3.62±2.3	3.03±1.83$^{\Delta\Delta}$	2.28±0.91	1.54±1.52$^{\Delta}$
Exercise tolerance (min)	5.63±1.83	7.31±2.27$^{\Delta\Delta}$	7.13±1.90	9.57±1.81$^{\Delta\Delta}$
PEP/LVET	0.49±0.06	0.42±0.06$^{\Delta\Delta}$	0.42±0.046	0.37±0.07$^{\Delta\Delta}$

* Induced by exercise, $^{\Delta}$, $^{\Delta\Delta}$ Comparison between before and after treatment $P<0.05$ and $P<0.01$ respectively

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.4 DT对冠心病和冠心病合并高血压病疗效对比（见表3）

表3 冠心病合并高血压组与无高血压组疗效对比

Tab.3 Comparison of the therapeutic effect of CHD with hypertension group and non-hypertension group

	Hypertension group (n=12)		Non-hypertension group (n=11)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Resting HR (b/min)	79.10±9.10	74.30±8.80$^{\Delta\Delta}$	81.30±10.90	76.10±9.30$^{\Delta\Delta}$
SP (kPa)	22.80±2.09	20.56±2.44$^{\Delta\Delta}$	17.36± 1.75	16.65±1.47$^{\Delta\Delta}$
DP (kPa)	12.87±1.09	11.47±1.07$^{\Delta\Delta}$	10.15± 0.96	10.04±1.19$^{\Delta}$
HR-BP product($\times 10^2$)	18.04±0.19	15.28±0.22$^{\Delta\Delta}$	14.11± 0.19	12.67±0.14$^{\Delta\Delta}$
Exercise Induced angina (min)	6.11±1.67	7.88±1.40$^{\Delta\Delta}$	4.82± 1.31	8.49±4.28$^{\Delta\Delta}$
Tolerance (min)	6.25±2.08	8.19±2.28$^{\Delta\Delta}$	5.36± 1.55	7.79±2.54$^{\Delta\Delta}$
ST depression at end point (mm)	3.71±1.53	2.46±1.16$^{\Delta\Delta}$	3.23± 2.61	2.67±2.22$^{\Delta}$
PEP/LVET	0.47±0.05	0.38±0.09$^{\Delta\Delta}$	0.46± 0.08	0.43±0.07$^{\Delta\Delta}$

$^{\Delta}$, $^{\Delta\Delta}$ Comparison of before and after treatment $P<0.05$ and $P<0.01$ respectively

DT还显著降低运动2、4、6 min冠心病和冠心病合并高血压病组的收缩压、舒张压，和二项积(均$P<0.01$)，但其差值相比，除合并高血压组运动2 min收缩压和舒张压下降更明显外（$t=3.03$和2.48，$P<0.01$和0.05），其余时相点各项指标均无显著差别。

2.5 副作用

本组3例出现窦性停搏伴交界性心律，停药后口服阿托品0.6mg，8 h内恢复窦性心律。2例P—R间期延长，减量后消失。

3 讨 论

3.1 DT对冠心病心肌缺血的疗效

本文观察到DT135～240mg/d治疗10～12d后，5例自发性心绞痛得到控制，劳力性心绞痛者可耐受的活动量增加。16例运动诱发心绞痛者，用DT治疗后3例运动终点时无心绞痛，其余13例虽仍诱发心绞痛，但其发作时间从用药前的5.43±1.54min延长到7.84±2.30min，DT显著改善运动终点时ST段下移，显著增加运动耐量，提示DT对治疗冠心病心肌缺血和心绞痛有显著疗效。这与先前报道一致[1][2][4][5]。

DT改善心肌缺血的机理尚未完全明了[5]。本文观察到，DT显著降低安静、运动2、4、6 min心率、收缩压、舒张压和二项积，二项积是可靠的反映心肌耗氧量的指标[9]，提示DT降低安静和运动各时相点的心肌氧耗量。本文注意到，到达运动终点时心率、收缩压、二项积与用药前无显著差别，但心绞痛发作例数减少，ST段下移程度减轻。在同一二项积水平，用DT后心肌缺血改善，提示其能增加缺血区血供。已有资料支持DT能扩张缺血区血管[7]，改善侧支循环，阻断交感神经兴奋引起的冠状动脉收缩[8]。所以我们认为DT

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

改善心肌缺血可能与其改善缺血区氧的供需平衡有关。

3.2 DT对MI后心肌缺血的疗效

DT对MI后心肌缺血的疗效报道较少，最近研究表明，可减少梗塞后心绞痛和再梗塞的发生[6]。国内李清朗等[1]观察到DT对梗塞后心绞痛疗效较非梗塞性心绞痛差。本组观察到，18例MI后心肌缺血用DT后运动耐量增加，PEP/LVET和运动终点时缺血性ST段下移显著改善，虽然12例运动诱发心绞痛者用药后11例仍诱发心绞痛，但其发作时间从5.40±1.68min提高到7.34±2.29min。MI后心肌缺血组的改善程度与非MI性心肌缺血无显著差别，提示DT可改善MI后心肌缺血，其疗效与非梗塞性心肌缺血相近。

3.3 DT对冠心病合并高血压病的疗效

高血压是冠心病的危险因素，一般降压药物降压后常引起反射性心率增加，增加氧耗量。DT既能改善心肌缺血、降低心肌耗氧量，又能降低血压，是治疗冠心病合并高血压的理想药物。本文观察到应用DT 135～240mg/d、10d～12d，12例心肌缺血合并高血压者平静、运动2、4、6 min收缩压和舒张压、心率和二项积均显著降低，与心肌缺血未合并高血压组对比，平静和运动2 min收缩压和舒张压下降更明显，合并高血压组平静收缩压平均下降2.24kPa，舒张压下降1.4kPa。12例中9例血压下降到正常范围。虽然合并高血压组与无高血压组对比，运动耐量、运动诱发心绞痛时间，ST段缺血性下移用DT后改善程度无显著差异，但PEP/LVET在合并高血压组较无高血压组改善明显，提示DT用于冠心病合并高血压是适宜的，当与其他降压药合用时，应考虑其降压作用的影响。

3.4 副作用

在观察期间，3例出现窦性停搏伴交界性心律，2例出现P—R间期延长。3例窦性停搏者中，1例为下壁合并后壁MI，伴有窦房结功能低下，用DT 180mg/d，4d后出现。另2例为日剂量240mg时出现，停用DT服阿托品0.6mg后8 h内均恢复，其中1例经食道心房调搏测得窦房结恢复时间为1.93s，其余2例无窦房结功能不全。2例服药期间出现P—R间期延长者剂量均为240mg/d，减为135 mg/d后，P—R间期恢复正常。我们认为DT治疗冠心病心肌缺血时，剂量180mg/d对无窦房结功能不全者较安全，超过180mg/d时，房室传导阻滞和窦性停搏发生率明显增加。

参考文献

1. 李清朗 顾复生 那开宪，等。硫氮䓬酮治疗冠心病心绞痛50例疗效观察。中华内科杂志 1984；23：321
2. 陈灏珠 杨学义 沈 超，等。冠心病心绞痛短、中、长期硫氮䓬酮治疗。上海医学 1987；10（5）：277
3. 石毓澍 张鸿修。冠心病。第二版，天津：天津科学技术出版社，1986：80～85
4. Schroeder JS, Feldman RL, Giles TD, et al. Multiclinic controlled trail of diltiazem for Prinzmetal's angina. Am J Med 1982; 72:227
5. Cinquegrana G, Spinelli L, Meccariello P, et al. Diltiazem and stable effert angina: the role of reduced myocardial oxygen requirement. Cur Therap Res 1988; 43:648
6. Gibson RS, Young PM, Boden WE, et al. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the multicenter diltiazem reinfarction study. Am J Cardiol 1987; 60:203
7. Dash H, Copenhaver GL, Ensminger S. Improvement in reginal wall motion and left ventricular relaxation after administration of diltiazem in patients with coro-

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

nary artery disease. Circulation 1985; 72:353
8. Hossack KF, Brown BG, Stewart DK, et al. Diltiazem-induced blokade of sympathetically mediated constriction of normal and diseased coronary artery lack of epicardial dilatory effect in humans. Circulation 1984; 70:465
9. Nelson RR, Gobel FL, Jorgensen CR, et al. Hemodynamic predictres of myocardial oxygen comsumption during static dynamic exercise. Circulation 1974; 50:1179

(收稿: 1990-08-13; 修回: 1991-06-07)

Observations on therapeutic effects of diltiazem on coronary myocardiai ischemia

Qiu Jian, Ni Tingshu, Yang Wanjun, et al. (Department of Cardiology, Southwest Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630038)

Abstract The therapeutic effects of diltiazem in the dosage of 135～240 mg/d on 26 cases with coronary myocardial ischemia were observed. It was found that diltiazem could markedly slow down the heart rate and decrease the blood pressure of the patient when he was at rest and 2, 4 and 6 minutes after he underwent exercise test. It could also increase exercise tolerance, delay an exercise-induced anginal attack, improve the ischemic depression of ST segment, and PEP/LVET. Eventually it could prevent the patient from anginal attacks. The therapeutic effects of diltiazem would be more apparent in those cases of myocardial ischemia accompanied with hypertension.

Key words: coronary disease/DT; myocardial infarction; diltiazem

---

别嘌呤醇致红皮病型药疹一例

郭华阳 李文维 (第三军医大学大坪医院 皮肤科) 630042

患者，男，55岁，因痛风复发再次服用别嘌呤醇，10d后双上下肢出现皮疹，痒，自行外用“大黄冰片酊”治疗无明显好转且皮疹渐增多。至20d时 (0.3g/d，共6.0g) 皮疹遍布全身伴发热而入院。既往无药敏及肝肾疾病史。

入院检查：T38℃，P110次/min，R22次/min，Bp 19/12kPa。系统检查无重要发现。皮肤科检查：全身弥漫性鲜红斑，肿胀明显，面部及躯干有少许渗液。全身有较密集之红丘疹，无明显脱屑。实验室检查：WBC 10.4×10^9/L，N0.70，E0.04，L0.26，RBC、Hb、尿常规及肾功均正常，GPT63*，LDH 762*，AKP18.8*，γ-GT197*，ADA25*。

(下转585页)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net