

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.15.026

尼可地尔治疗冠状动脉介入术后心绞痛对血脂、脂联素及丙二醛水平的影响

何亚磊,蔡叶锐[△],普永红,康玉华,高任熊
(云南省第三人民医院心内科,昆明 650011)

摘要:目的 探讨尼可地尔应用于经冠状动脉介入(PCI)术后心绞痛患者治疗中的效果,并分析其对血脂、脂联素、丙二醛的影响。**方法** 将2016年4月至2017年4月该院收治的96例行PCI术治疗冠心病患者作为研究对象,按照随机数字表法分为研究组48例和对照组48例。对照组PCI术后常规给予基础治疗,研究组在对照组基础上联合应用尼可地尔治疗。比较2组患者治疗2周后的临床疗效及治疗6个月后的血脂、脂联素、丙二醛、肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)变化情况,并记录治疗后6个月内的不良事件及预后情况。**结果** 经过2周的治疗后,研究组总有效率为93.8%,明显高于对照组的79.2%($\chi^2=4.360, P=0.037$);治疗6个月后,研究组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显高于对照组,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)明显低于对照组,差异有统计学意义($t=7.843, 4.249, 11.944, 12.689$, 均 $P=0.000$);治疗6个月后,研究组脂联素明显高于对照组,丙二醛、cTnI、CK-MB明显低于对照组,差异有统计学意义($t=7.753, 7.273, 3.701, 6.163$, 均 $P=0.000$);治疗后6个月内,研究组的心力衰竭、心包积液、心律失常、复发心肌梗死及再次入院治疗等不良事件发生率明显低于对照组($\chi^2=6.350, 3.899, 5.314, 8.659, 8.349$, $P=0.012, 0.048, 0.021, 0.003, 0.004$)。**结论** 尼可地尔应用于PCI术后心绞痛患者疗效确切,能够明显改善血脂水平,降低脂联素、丙二醛水平,减轻心肌损伤,有助于患者的预后。

关键词:尼可地尔; 心绞痛; 血脂; 脂联素; 丙二醛

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)15-2279-04

Effects of nicorandil on blood lipid, adiponectin and malondialdehyde levels in patients with angina pectoris after percutaneous coronary intervention

HE Yalei, CAI Yerui[△], PU Yonghong, KANG Yuhua, GAO Renxiong

(Department of Internal Medicine-Cardiovascular, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650011, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of nicorandil on the treatment of patients with angina pectoris after percutaneous coronary intervention (PCI), and analyze its effect on blood lipid, adiponectin and malondialdehyde. **Methods** A total of 96 patients with angina pectoris after PCI were selected from April 2016 to April 2017, and were divided into the study group (48 cases) and control group (48 cases). The patients of control group were treated with basic treatment. Based on the treatment of control group, the patients of study group were treated with nicorandil. The patients of 2 groups were all treated for 2 weeks in a row. Compare the clinical efficacy after 2 weeks of treatment, adverse events within 6 months after treatment, prognosis and changes of the levels of blood lipids, adiponectin, malondialdehyde, troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) of two groups before and after 6 months of treatment. **Results** After 2 weeks of treatment, the total effective rate of the study group was 93.8%, which was significantly higher than 79.2% of the control group ($\chi^2=4.360, P=0.037$). After 6 months of treatment, the levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in the study group were significantly higher than those in the control group, and the levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC) in the study group were significantly lower than those in the control group ($t=7.843, 4.249, 11.944, 12.689$; all $P=0.000$). After 6 months of treatment, the level of adiponectin in the study group was significantly higher than that in the control group, and the levels of malondialdehyde, cTnI, CK-MB in the study group were significantly lower than those in the control group ($t=7.753, 7.273, 3.701, 6.163$; all $P=0.000$). Within the treatment for 6 months, there were heart failure, pericardial effusion, arrhythmia, recurrent myocardial infarction, re-admission treatment and other adverse events occurred in both two groups, and the incidence rate of the study

group was significantly lower than those of the control group ($\chi^2 = 6.350, 3.899, 5.314, 8.659, 8.349; P = 0.012, 0.048, 0.021, 0.003, 0.004$). **Conclusion** Nicorandil in the treatment of angina pectoris after PCI can obtain the exact effect, significantly improve blood lipid level, reduce adiponectin, malondialdehyde levels, and also can reduce myocardial injury and improve the prognosis of patients.

Key words: nicorandil; angina pectoris; blood lipids; adiponectin; malondialdehyde

近年来,随着经冠状动脉介入(PCI)技术和抗血小板药物的不断发展,PCI解决了血管闭塞或狭窄局部问题,成为冠心病再血管化的重要方法^[1]。同时因血栓脱落致使边支血管闭塞或血管远端栓塞,造成血管供血不足或再次狭窄,引发心绞痛及心肌损伤。临床研究显示,约1/3冠心病患者择期行PCI术后出现严重心肌损伤^[2]。因此,如何防治PCI术后心绞痛的发生,是提高患者预后的重要手段。尼可地尔是硝酸盐烟酰胺衍生物,作为钾离子通道开放剂可扩张微血管,松弛血管平滑肌,改善心肌灌注,减轻心肌损伤,具有抗心绞痛作用。有报道称,尼可地尔能够改善微循环,降低心肌损伤,有效减少心绞痛发作次数^[3]。目前临床上对于PCI术后应用尼可地尔治疗心绞痛罕有报道。鉴于此,本研究应用尼可地尔治疗PCI术后心绞痛患者,观察临床效果,并探讨对血脂、脂联素、丙二醛的影响,旨在为临床治疗提供参考,现将治疗经验总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2016年4月至2017年4月本院收治的96例行PCI术治疗冠心病患者作为研究对象,均有心绞痛症状。纳入标准:(1)入选患者均符合中华医学会心血管病学分会相关诊断标准^[4];(2)经冠状动脉造影证实;(3)患者及家属同意本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)对相关药物过敏者,如对造影剂、阿司匹林或氯吡格雷等过敏;(2)严重肝肾功能异常者;(3)支架内再狭窄及非缺血性胸痛患者;(4)凝血功能障碍及血液系统疾病者;(5)急性心肌梗死和原发性心肌病者。按照随机数字表法分为研究组和对照组,每组48例,研究组男27例,女21例;年龄51~74岁,平均(63.5±11.2)岁;体质指数(BMI)22~28 kg/m²,平均(25.3±2.6)kg/m²;病变血管支数为单支的14例,双支25例,三支9例;植入支架数1~4枚,平均(2.5±1.3)枚;心绞痛类型包括稳定型心绞痛(SA)9例,不稳定型心绞痛(UA)13例,ST段抬高型心肌梗死(STEMI)15例,非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)11例;合并疾病包括高血压14例,高血脂18例,糖尿病16例,冠状动脉损伤程度Gensini评分31~56分,平均(44.6±13.5)分;有吸烟史者16例;有饮酒史者22例。对照组男25例,女23例;年龄52~74岁,平均(64.2±10.6)岁;体质指数(BMI)21~27 kg/m²,平均(25.4±2.4)kg/m²;病变血管支数为单支的15例,双支23例,三支10例;植入支架数1~4枚,平均(2.7±1.1)枚;心绞痛类

型包括SA 10例,UA 15例,STEMI 12例,NSTEMI 11例;合并疾病包括高血压17例,高血脂19例,糖尿病12例;冠状动脉损伤程度Gensini评分32~54分,平均(43.7±12.7)分;有吸烟史18例,有饮酒史25例。2组患者性别、年龄、体质量、病变血管支数、心绞痛类型及合并疾病等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核批准后进行。

1.2 治疗方法 对照组PCI术后常规给予氯吡格雷、硝酸酯类、阿司匹林、低分子肝素、 β 受体阻滞剂、血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)等基础治疗。研究组在对照组基础上联合应用尼可地尔(华润双鹤药业股份有限公司,生产批号20160315)治疗,每次5 mg,每天3次。2组患者均连续治疗2周后对其临床效果进行比较,并于治疗6个月后再对患者的血脂及相关指标变化情况进行比较。

1.3 观察指标 2组患者分别于治疗前、治疗6个月后再采用湘仪离心机仪器有限公司生产台式低速离心机L400,以1 500 r/min高速离心30 min,分离血浆取上层液,标记患者编号、组别及时间,置于-70℃冰箱保存待检,所有标本进行统一检测。(1)采用化学修饰酶法检测高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)水平;(2)采用放射免疫法检测脂联素、丙二醛水平,免疫荧光定量法检测肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平;(3)记录2组患者治疗后6个月内的不良事件发生情况。

1.4 疗效评价 疗效评价参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[5],显效:患者心绞痛症状明显改善,发作频率减少 $>75\%$,心功能改善 >2 级;有效:患者心绞痛症状有所改善,发作频率减少 $>50\%$,心功能改善 >1 级;无效:患者心绞痛症状无改善或恶化,发作频率减少 $<50\%$,心功能未改善。显效率=(显效例数+有效例数)/每组总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理 采用SPSS22.0统计学软件包对数据进行处理,呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后采用配对 t 检验,计数资料用率表示,率的比较采用 χ^2 检验,等级资料采用非参数秩和检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 经过2周的治疗之后,研究组总有效率为93.8%,对照组为79.2%,研究组

总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
研究组	48	25(52.1)	20(41.7)	3(6.2)	45(93.8)
对照组	48	21(43.8)	17(35.4)	10(20.8)	38(79.2)
U/χ^2			2.172		4.360
<i>P</i>			0.041		0.037

2.2 2 组患者治疗前后血脂水平变化情况 治疗 6 个月后, 2 组患者的 HDL-C 水平明显提高, LDL-C、

TG、TC 水平明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组治疗 6 个月后比较, 研究组的 HDL-C 水平明显高于对照组, LDL-C、TG、TC 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后脂联素、丙二醛、cTnI、CK-MB 比较 治疗 6 个月后, 2 组患者的脂联素水平明显提高, 丙二醛、cTnI、CK-MB 水平明显降低 ($P < 0.05$); 与对照组治疗 6 个月后比较, 研究组的脂联素水平明显高于对照组, 丙二醛、cTnI、CK-MB 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 2 组患者治疗前后血脂水平变化情况 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	<i>n</i>	时段	HDL-C	LDL-C	TG	TC
研究组	48	治疗前	0.47 ± 0.19	5.63 ± 1.35	3.75 ± 0.74	7.18 ± 0.56
		治疗后	2.31 ± 0.51	4.42 ± 0.87	2.21 ± 0.52	5.37 ± 0.53
对照组	48	治疗前	0.45 ± 0.17	5.65 ± 1.41	3.69 ± 0.71	7.23 ± 0.63
		治疗后	1.54 ± 0.45	5.21 ± 0.95	3.43 ± 0.48	6.85 ± 0.61
<i>t/P</i> 研究组内			23.423/0.000	5.219/0.000	11.797/0.000	16.264/0.000
<i>t/P</i> 对照组内			15.699/0.000	1.793/0.038	2.102/0.019	3.002/0.002
<i>t/P</i> 治疗后组间			7.843/0.000	4.249/0.000	11.944/0.000	12.689/0.000

表 3 2 组患者治疗前后脂联素、丙二醛、cTnI、CK-MB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时段	脂联素 (ng/L)	丙二醛 (mmol/L)	cTnI (μg/L)	CK-MB (μg/L)
研究组	48	治疗前	2.53 ± 0.53	8.73 ± 1.16	9.46 ± 1.27	372.35 ± 6.85
		治疗后	3.66 ± 0.58	5.65 ± 1.10	3.34 ± 1.15	9.74 ± 3.12
对照组	48	治疗前	2.47 ± 0.55	8.69 ± 1.22	9.28 ± 1.32	370.67 ± 6.11
		治疗后	2.75 ± 0.57	7.39 ± 1.24	4.19 ± 1.10	15.18 ± 5.26
<i>t/P</i> 研究组内			9.964/0.000	13.348/0.000	24.748/0.000	333.759/0.000
<i>t/P</i> 对照组内			2.449/0.008	5.178/0.000	20.523/0.000	305.487/0.000
<i>t/P</i> 治疗后组间			7.753/0.000	7.273/0.000	3.701/0.000	6.163/0.000

2.4 2 组患者不良事件发生及预后情况 治疗后 6 个月内, 研究组的心力衰竭、心包积液、心律失常、复发心肌梗死及再次入院治疗等不良事件发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 2 组患者不良事件发生及预后情况 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	心力衰竭	心包积液	心律失常	复发 心肌梗死	再次 入院治疗
研究组	48	2(4.2)	1(2.1)	3(6.3)	0(0.0)	2(4.2)
对照组	48	7(14.6)	4(8.3)	8(16.7)	4(8.3)	5(16.7)
χ^2		6.350	3.899	5.314	8.659	8.349
<i>P</i>		0.012	0.048	0.021	0.003	0.004

3 讨 论

冠心病患者由于冠状动脉粥样硬化导致血管腔阻塞而引起心肌缺血、缺氧, 致使冠状动脉与心肌供

血失衡, 心肌代谢紊乱, 最终会引发心绞痛。对于心绞痛患者, 临床治疗主要以减轻心肌氧耗量, 改善冠状动脉血供, 逆转动脉粥样硬化病程, 预防心脏不良事件发生为主^[6]。尼可地尔作为一种 ATP 敏感性钾离子通道开放剂, 主要由有机硝酸酯和 N-(2-羟乙基) 烟酰胺结构连接合成, 具有良好的心绞痛治疗作用。巴晓红等^[7] 的动物模型研究发现, 尼可地尔能够通过钾离子通道和一氧化氮级联反应起到抑制缺血再灌注的作用, 改善心脏功能。临床一项多中心双盲试验证实, 尼可地尔具有双重作用, 在降低心脏前后负荷的同时, 还能够通过钾通道的开放进一步改善冠状动脉微循环, 减少心肌梗死面积, 提高心肌收缩力, 发挥心肌保护作用^[8]。宾建国^[9] 研究结果证实, 急性心肌梗死患者 PCI 术后应用尼可地尔可抑制氧自由基 (OFR) 等对缺血性心肌细胞的再灌注损伤。本研究

结果表明,研究组的总有效率(93.8%)明显高于对照组(79.2%),提示 PCI 术后心绞痛患者应用尼可地尔能够提高临床疗效,减轻临床症状,推测其原因可能是由于尼可地尔通过激活机体细胞鸟苷酸环化酶,以提高细胞内环磷酸鸟苷,同时抑制钙内流,松弛血管平滑肌,从而有效降低心肌氧耗,增加冠脉血流等^[10]。

脂联素作为脂肪因子,具有抵抗动脉粥样硬化和炎症反应的双重作用,长期的低脂联素血症会提高发生冠状动脉病变的风险。陈美姬等^[11]研究发现,尼可地尔可提高机体脂联素水平,改善动脉斑块作用。本研究结果发现,治疗 6 个月后,研究组血清脂联素水平明显高于对照组,提示尼可地尔在降低动脉粥样硬化斑块,改善缺血区微循环方面具有良好的表现。丙二醛为脂质过氧化物代谢产物,能够反映机体内脂质过氧化速度及机体 OFR 清除能力。临床研究发现,心绞痛患者机体内丙二醛、LDL-C、TG、TC 水平升高,HDL-C 水平降低可进一步加重缺血心肌细胞再灌注损伤,增大心血管不良事件风险^[12]。本研究还发现,治疗后研究组丙二醛、血脂水平明显降低,提示尼可地尔应用于 PCI 术后心绞痛患者治疗能够降低血液黏稠度,舒张冠状动脉微血管,改善微循环,这与尼可地尔发挥硝酸酯类药物扩张血管作用有关^[13]。进一步研究发现,PCI 术后心绞痛患者在应用尼可地尔治疗 6 个月后,其 CK-MB、cTnI 水平明显降低,提示尼可地尔对于 PCI 术后心肌损伤具有一定阻断作用,其作用机制可能与通过缺血预适应对心脏起到保护作用有关^[14]。临床试验证实,尼可地尔能够通过开放线粒体上的钾离子通道起到预适应作用,从而减少缺血对心肌的损伤,达到保护心肌细胞,降低心血管事件发生的目的^[15],这与本研究结论相一致。

综上所述,尼可地尔能够改善 PCI 术后心绞痛患者的临床症状,减轻心肌损伤,改善血脂水平,降低脂联素、丙二醛水平,有利于患者的预后。

参考文献

- [1] NAWA T, NISHIGAKI K, KINOMURA Y, et al. Continuous intravenous infusion of nicorandil for 4 hours before and 24 hours after percutaneous coronary intervention protects against contrast-induced nephropathy in patients with poor renal function[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 195: 228-234.
- [2] 林勇, 胡绚, 张建兴, 等. 二维斑点追踪技术评价冠心病患者 PCI 术后左室心肌运动功能改变的价值[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(11): 1787-1790.
- [3] JOLLY S S, CAIRNS J, YUSUF S, et al. Design and rati-

onale of the TOTAL trial: a randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI alone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI [J]. *Am Heart J*, 2014 167(3): 315-321.

- [4] 中华医学会, 上海市医学会, 中华医学会心血管学会, 等. 中华医学会第 17 次全国心血管大会暨第 9 届东方心脏病学会议消息[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2015, 58(3): 348.
- [5] 王东海, 董波. 冠心病心绞痛中医各证型治疗疗效分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(4): 512-513.
- [6] YASUKOCHI Y, NAKAHARA T, KOIKE A, et al. Radiation-induced skin ulcer and rib fractures following percutaneous coronary intervention (PCI): a case of right back skin ulcer and adjacent rib fractures after single PCI [J]. *J Dermatol*, 2015 42(5): 508-510.
- [7] 巴晓红, 唐欣. 尼可地尔与前列地尔预处理对大鼠心肌缺血再灌注脂质过氧化反应的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(22): 6350-6351.
- [8] 贺学魁, 董静, 赵运, 等. 尼可地尔对心脏 X 综合征的疗效及对血管内皮功能的影响[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(7): 676-679.
- [9] 宾建国. 尼可地尔预处理对内皮素 1 刺激的大鼠心脏成纤维细胞增殖的影响及机制探讨[J]. *山东医药*, 2014, 54(3): 26-28.
- [10] 韩红彦, 贾海珍, 周琦, 等. 尼可地尔对不稳定型心绞痛患者 PCI 术后的心肌保护作用[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(1): 16-19.
- [11] 陈美姬, 梁伟杰, 李健豪, 等. 尼可地尔对抗高糖引起的 H9c2 心肌细胞损伤和炎症反应[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(12): 1657-1666.
- [12] 杨晓龙, 程佳, 黄金娜, 等. 尼可地尔治疗顽固性心绞痛的临床研究[J]. *河北医药*, 2014, 44(5): 705-707.
- [13] SERIZAWA K, YOGO K, TASHIRO Y, et al. GATA-4 transcription factor regulates cardiac COX-2 expression induced by nicorandil in left ventricle of rats[J]. *Pharmacol*, 2014, 93(3/4): 129-136.
- [14] TRECHOT F, BATA B, PETITPAIN N, et al. All-cause mortality and cardiovascular events with nicorandil in patients with IHD: systematic review and meta-analysis of the literature[J]. *Int Wound J*, 2014, 176(3): 238-239.
- [15] 张颖, 孙畅, 陈文华, 等. 尼可地尔、谷氨酰胺、美托洛尔单独及联合使用抗大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(5): 337-342.

(收稿日期: 2018-02-10 修回日期: 2018-04-19)