

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.04.013

❖ 临床研究 ❖

探讨尼可地尔联合替格瑞洛在 PCI 中安全性及对冠脉微循环障碍的影响

李保强¹, 黄斌², 农玉梅¹

(崇左市人民医院, 1. 药学部; 2. 心血管内科, 广西 崇左 532200)

【摘要】目的: 探究尼可地尔联合替格瑞洛在经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 患者中的安全性及冠脉微循环障碍的影响。**方法:** 根据治疗方式不同, 将 90 例 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者分为观察组 ($n=45$) 和对照组 ($n=45$)。对照组术前给予阿司匹林 300 mg、替格瑞洛 180 mg, 术后给予阿司匹林 100 mg/d、替格瑞洛 180 mg/d; 观察组患者在此基础上术后给予尼可地尔片口服, 5 mg/次, 3 次/d。对比两组患者围术期冠脉微循环障碍、左心功能、氧化应激变化、不良事件发生情况。**结果:** 术后 7 d, 两组患者的开始灌注时间 (AT)、曲线上升斜率 (β)、灌注峰值强度 (PI)、振幅 (A)、左心室收缩末期容积指数 (LVESVI)、左心室舒张末期容积指数 (LVEDVI)、血清丙二醛 (MDA) 及脂质过氧化物 (LPO) 水平均较术前降低 ($P<0.05$), 且观察组 AT、 β 、PI 与 A 高于对照组 ($P<0.05$), 而 LVEDVI、LVESVI、MDA 及 LPO 血清水平低于对照组 ($P<0.05$)。术后 7 d, 两组患者的 LVEF、血清超氧化物歧化酶 (SOD) 浓度均升高 ($P<0.05$), 且观察组高于对照组 ($P<0.05$)。观察组住院期间不良事件总发生率低于对照组 ($P<0.05$)。**结论:** 尼可地尔联合替格瑞洛可有效缓解 PCI 患者术后冠脉微循环障碍, 促进患者心功能恢复, 降低机体应激反应, 具有一定的安全性。

【关键词】 皮冠状动脉介入治疗; 尼可地尔; 替格瑞洛; 冠脉微循环; 安全性

【中图分类号】 R969.1; R542.22 **【文献标志码】** A

The safety of nicorandil combined with ticagrelor in patients with PCI and its effect on coronary microcirculation disorders

LI Bao-qiang¹, HUANG Bin², NONG Yu-mei¹

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Chongzuo People's Hospital, Chongzuo 532200, Guangxi, China)

【Abstract】Objective: To explore the safety of nicorandil and ticagrelor combined therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) and its effect on coronary microcirculation disorders. **Methods:** A total of 90 patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) were selected and divided into observation group ($n=45$) and control group ($n=45$) according to different treatment methods. The control group received aspirin 300 mg and ticagrelor 180mg orally before operation, and aspirin 100mg/d and ticagrelor 180 mg/d after operation. The observation group was additionally given nicorandil tablets orally after operation, 5 mg/ time, 3 times/day. The perioperative changes of coronary microcirculation disorders, left heart function, oxidative stress, and incidence of adverse events were compared between the two group. **Results:** Between the two groups ($P>0.05$). 7 days after surgery, the levels of beginning perfusion time (AT), curve ascending slope (β), peak perfusion intensity (PI), amplitude (A), left ventricular end-systolic volume index (LVESVI), left ventricular end-diastolic volume index (LVEDVI), serum malondialdehyde (MDA) and lipid peroxides (LPO) in the two groups were decreased compared with those before surgery ($P<0.05$), and the levels of AT, β , PI and A in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$), and the serum levels of LVEDVI, LVESVI, MDA and LPO were lower than those of control group ($P<0.05$). 7 days after surgery, the concentrations of LVEF and serum SOD in the two groups were increased ($P<0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). The total incidence of adverse events in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Nicorandil combined with Tigrenol can effectively alleviate the coronary microcirculation disorder in patients after PCI, promote the recovery of patients' cardiac function, and reduce the stress response of the body, with a certain degree of safety.

【Key words】 Percutaneous coronary intervention; Nicorandil; Tegrelo; Coronary microcirculation; Security

急性冠状综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 包含不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗

死和 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI 三种类型,其中以 STEMI 最为严重。STEMI 患者存在冠状动脉急剧供血不足、心肌严重损伤问题,严重威胁患者生命安全^[1]。STEMI 临床治疗方式包括静脉药物溶栓治疗、经皮冠状动脉介入治疗 (PCI)、重建心肌运系统,但仍旧存在部分患者 PCI 后心肌微循环不能完全恢复^[2]。研究^[3]表明,尼可地尔具有三磷酸腺苷敏感性钾 (K^+ -ATP)、类硝酸酯通道开放功能,可以有效扩张心外膜下冠状动脉及其微血管,改善术后心肌微循环障碍^[4]。同时替格瑞洛是一种高效的抗血小板聚集抑制剂,可调节机体凝血功能。本研究对行尼可地尔、替格瑞洛联合治疗的 STEMI 患者相关参数进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 6 月崇左市人民医院收治的接受 PCI 治疗的 90 例 STEMI 患者,根据治疗方式不同分为观察组 ($n=45$) 和对照组 ($n=45$)。纳入标准:(1)患者符合 STEMI^[5] 的临床诊断标准,同时为首次接受 PCI 治疗;(2)患者对此次研究所采用的药物无过敏反应;(3)患者自愿参与此次研究。排除标准:(1)患者存在出血风险;(2)患者合并有严重的肝肾功能障碍;(3)患者此前接受过溶栓治疗。本研究经医院伦理委员会允许。两组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	观察组 ($n=45$)	对照组 ($n=45$)	χ^2/t 值	P 值
性别			1.800	0.180
男	33(73.33)	27(60.00)		
女	12(26.67)	18(40.00)		
Killip 分级			3.675	0.299
I 级	25(55.56)	29(64.44)		
II 级	8(17.78)	11(24.44)		
III 级	10(22.22)	4(8.89)		
IV 级	2(4.44)	1(2.22)		
既往存在心肌梗死史	0	3(6.67)	3.103	0.078
合并症				
糖尿病	11(24.44)	16(35.56)	1.323	0.250
高血压	27(60.00)	21(46.67)	1.607	0.205
血脂异常	30(66.67)	26(57.78)	0.756	0.384
既往发生脑卒中	1(2.22)	3(6.67)	0.262	0.609
年龄(岁)	64.38 \pm 5.62	60.75 \pm 10.95	1.978	0.051

1.2 治疗方法

(1)对照组:给予替格瑞洛治疗。患者术前口服阿司匹林肠溶片(石药集团欧意药业有限公司;批号:H20153035)300 g + 替格瑞洛片(AstraZeneca

AB;批号:HJ20171079)180 mg。同时根据患者的情况给予阿托伐汀钙片、硝酸异山梨酯片、美托洛尔、胰岛素注射等,术前静脉推注肝素钠注射液(马鞍山丰原制药有限公司;批号:H34020442)50~70 IU/kg,行常规 PCI,术中根据患者冠状动脉血流、病情发展情况给予血栓抽吸、硝酸甘油注射等其他措施。术后给予阿司匹林 100 mg/d、替格瑞洛 180 mg/d,直至患者出院。(2)观察组:给予尼可地尔 + 替格瑞洛治疗。在对照组的基础上,术后给予患者口服尼可地尔尼片(哈药集团制药六厂;批号:H23022646),3次/d,1片/次,患者出院后停用。

1.3 观察指标

(1)术前、术后 7 d,对患者行静脉心肌声学造影 (MCE) 检查,检测其心肌非梗死/梗死区、心肌非缺血区/缺血区造影剂的开始灌注时间 (AT)、灌注峰值强度 (PI)、曲线早期下降斜率 (β)、振幅 (A)。(2)术前及术后 7 d,对所有的患者进行心脏彩超 (飞利浦 CX50) 检查,测定左心室射血分数 (LVEF)、左心室收缩末期容积指数 (LVESVI) 及左心室舒张末期容积指数 (LVEDVI) 大小。(3)术前及术后 7 d,采集所有患者晨起空腹状态下外周静脉血 5 mL,后经离心、取上层清液低温放置 (-80°C),采用生化分析仪 (博科 BK-400) 检测血清超氧化物歧化酶 (SOD)、脂质过氧化物 (LPO)、丙二醛 (MDA) 浓度。(4)观察记录两组患者住院期间不良事件的发生情况,并计算总发生率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件进行数据处理与分析。计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者围术期心肌微循环指标比较

术前,两组患者 AT、PI、A、 β 比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 7 d,两组患者 AT、PI、A、 β 均下降,且观察组各指标均高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者左心功能比较

术前,两组患者 LVEF、LVEDVI、LVESVI 比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 7 d,两组患者的 LVEF 升高,LVEDVI、LVESVI 降低;且观察组 LVEF 高于对照组,LVEDVI、LVESVI 均低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者围术期心肌微循环指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	AT (s)		PI (dB)		A (dB)		β	
	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d
观察组 (n=45)	2.60 ± 0.53	2.34 ± 0.27 *	6.25 ± 0.57	4.80 ± 0.26 *	18.69 ± 2.14	15.06 ± 1.33 *	0.59 ± 0.10	0.36 ± 0.08 *
对照组 (n=45)	2.56 ± 0.82	2.19 ± 0.11 *	6.14 ± 1.02	4.37 ± 0.51 *	19.00 ± 1.86	13.98 ± 0.74 *	0.55 ± 0.12	0.31 ± 0.10 *
t 值	0.275	3451	0.632	5.039	0.733	4.760	1.718	2.619
P 值	0.784	<0.001	0.529	<0.001	0.465	<0.001	0.089	0.010

* P < 0.05, 与同组术前比较。

表 3 两组患者左心功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF (%)		LVEDVI (mL/m ²)		LVESVI (mL/m ²)	
	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d
观察组 (n=45)	52.30 ± 10.24	62.34 ± 5.29 *	63.04 ± 7.55	43.65 ± 9.04 *	32.01 ± 4.33	20.75 ± 4.32 *
对照组 (n=45)	50.43 ± 6.84	57.60 ± 7.11 *	64.00 ± 10.91	48.50 ± 2.35 *	33.62 ± 8.26	24.20 ± 5.19 *
t 值	1.019	3.588	0.485	3.483	1.158	3.427
P 值	0.311	<0.001	0.629	<0.001	0.250	<0.001

* P < 0.05, 与同组术前比较。

2.3 两组患者氧化应激比较

术前, 两组患者氧化应激指标比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。术后 7 d, 两组患者血清 SOD

浓度均升高 (P < 0.05), 血清 LPO、MDA 水平均降低 (P < 0.05), 且观察组 SOD 水平高于对照组 (P < 0.05)。见表 4。

表 4 两组患者围术期氧化应激水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD (μ/mL)		MDA (nmol/L)		LPO (mg/L)	
	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d
观察组 (n=45)	72.15 ± 17.04	129.06 ± 8.54 *	11.05 ± 1.98	5.19 ± 1.03 *	7.35 ± 1.90	2.31 ± 0.51 *
对照组 (n=45)	69.03 ± 10.68	120.31 ± 10.50 *	12.10 ± 3.04	8.65 ± 2.11 *	8.06 ± 2.04	4.28 ± 1.07 *
t 值	1.041	4.337	1.941	9.885	1.708	11.149
P 值	0.301	<0.001	0.055	<0.001	0.091	<0.001

* P < 0.05, 与同组术前比较。

2.4 两组患者住院期间不良事件发生情况对比

观察组不良事件总发生率为 26.67%, 低于对

照组的 46.67%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.876$, P = 0.049)。见表 5。

表 5 两组患者住院期间不良事件对比 [n(%)]

组别	术后 2 h 再灌注心律失常	心功能恶化	支架内血栓	脑卒中	靶血管再次血运重建	合计
观察组 (n=45)	4(8.89)	8(17.78)	0	0	0	12(26.67)
对照组 (n=45)	7(15.56)	12(26.67)	0	2(4.44)	0	21(46.67)

3 讨论

PCI 患者术后血管造影显示患者心外膜冠状动脉梗阻已解除, 但心肌微循环血流仍不能完全恢复, 称之为无复流事件 (no-reflow phenomenon, NRP)^[6]。NRP 的发生率为 5% ~ 60%, 术后 NRP 及慢复流是导致手术效果不佳 (梗死面积不能有效控制、临床症状无法缓解) 的重要诱因, 会增加术后左心室重构不良、早期梗死以及晚期心力衰竭风险^[7]。然而, 研究^[8]表明, ACS 患者普遍存在心肌微循环障碍, 严重影响患者预后, 改善心肌微循环功能状况对于 PCI 患者而言十分重要。尼可地尔是首个应用于临床的三磷酸腺苷敏感性钾 (ATP sensitive potassium, K⁺ - ATP) 通道开放剂, 具有 K⁺ - ATP、类硝酸

酯通道开放功能。临床中常用于治疗各类型心绞痛, 可有效减少心血管不良事件的发生风险^[9], 本研究采用尼可地尔联合替格瑞洛处理。

MCE 是将含有微小气泡的溶液快速注入冠状动脉微循环, 使感兴趣区返回型号强度大于周围组织回声, 提高血液的回声强度, 可精确评估心肌血管灌注的强度以及范围。本研究结果显示, 观察组患者术后 7 d 心肌微循环指标 PI、A、AT、 β 水平降低幅度小于对照组, 提示联合治疗对于患者心肌微循环的改善作用更佳。这是因为对于 STEMI 患者 PCI 术后心肌缺血再灌注时, 细胞内钙离子超载, 同时生理性 pH 迅速恢复, 此时心肌损伤面积可能会达到最终梗死面积的 50%。而尼可地尔可使 K⁺ - ATP 通道激活, 减轻细胞内钙离子超载情况, 从而减少氧

自由基的形成^[10-11]。与此同时,尼可地尔对于心率、心脏传导、心肌收缩并无影响,且能扩张直径在 100 μm 以下的微血管,减轻微循环阻力。多项研究^[12]也表明,围术期使用尼可地尔起效快、可以准确到达病变位置,具有改善冠状动脉血流的效果。与此同时,替格瑞洛是一种 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,具有抗血小板功能,可以调节机体凝血系统功能^[13]。无需肝脏代谢激活,可以直接与二磷酸腺苷进行可逆性结合。与氯吡格雷相比,具有可逆性、吸收迅速、不存在药物抵抗等优点^[14]。两种药物从不同层面共同改善 PCI 患者术后心肌功能,从而可提高手术效果。负荷剂量的替格瑞洛并不会增加出血事件发生率,早期抗凝对于改善心肌血供也具有重要意义。

氧化应激、心肌微循环障碍是相互影响的,相互形成的恶性循环会促进病情的恶化。这是因为心肌缺血缺氧、疼痛刺激会激活机体的氧化应激反应,从而会加重血管内皮细胞损伤,促进血液高凝,进一步加重心肌损伤,氧化应激、炎症反应是诱发 ACS、促进病情发展的重要因素,有效控制氧化应激对于 ACS 临床治疗具有重要意义。SOD 是机体最佳的自由基清除剂,保护组织免受过氧化和自由基损伤,调节机体代谢;MDA 是机体膜脂过氧化的毒性物质,血清浓度可反应膜脂过氧化程度;LPO 是带有过氧基的脂质,由不饱和脂肪酸链经自由基/活性氧作用生成,在多种生理生化反应、免疫应答、新陈代谢中均具有重要作用。而在本研究中,观察组患者术后 7 d,血清 SOD 较对照组升高,MDA、LPO 降低,提示该组患者机体氧化应激程度改善程度更佳。

本研究中,观察组患者住院期间不良事件发生率仅为 26.67%,低于对照组的 46.67%。该组患者不良心血管事件发生率降低,与患者心肌梗死血管灌注的有效改善有密切关系。吴媛媛等^[15]关于尼可地尔、替格瑞洛联合应用于 PCI 手术患者的研究中,设置了 4 个分组,分别接受替格瑞洛、氯吡格雷、尼可地尔联合氯吡格雷、尼可地尔联合替格瑞洛治疗,其中尼可地尔联合替格瑞洛在降低术后无复流的效用最佳,有效促使患者术后 4 h 内 ST 段回落。

综上,尼可地尔、替格瑞洛联合应用于 PCI 患者,可在一定程度上改善其冠脉微循环障碍,且具有较高的安全性,值得在临床中推广应用。

参考文献

[1] 孙雪梅,张春来,吕焯辉,等.替格瑞洛联合替罗非班在急性冠脉综合征患者 PCI 术中的应用价值[J].中国现代医学杂志,

2018,28(19):117-122.

- [2] 李平,李芳君,刘永刚.利用 GRACE 评分评估氯吡格雷与替格瑞洛在 PCI 患者术后抗栓治疗效果[J].中国医院药学杂志,2017,37(24):2482-2485.
- [3] Pranata R,Vania R,Alkatiri AA,et al. Nicorandil reduces the incidence of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography/intervention-systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials including GRADE qualification[J]. Cardiovascular Revascularization Medicine,2020,21(9):1121-1127.
- [4] Sato S,Takahashi M,Mikamo H,et al. Effect of nicorandil administration on cardiac burden and cardio-ankle vascular index after coronary intervention[J]. Heart and Vessels,2020,35(12):1664-1671.
- [5] 金玫.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2010,38(8):675-690.
- [6] Sinha SK,Kumar P,Sharma AK,et al. Perforated balloon technique mediated intracoronary delivery of nicorandil to treat coronary no-reflow phenomenon:a novel pharmacological solution to precarious situation[J]. American Journal of Cardiovascular Disease,2021,11(5):544-554.
- [7] 陈韦,张明雪.化痰祛痰颗粒对急性心肌梗死 PCI 术后无复流患者心功能及心血管事件的影响[J].辽宁中医杂志,2021,48(8):106-109.
- [8] 陈文山,姬劲锐,魏小云,等.早期应用 PCSK9 抑制剂对非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者 PCI 后炎症水平和微循环功能的影响[J].中国动脉硬化杂志,2022,30(7):601-605.
- [9] Wang ZD,Li H,Liu M,et al. Effect of intravenous application of nicorandil on area of myocardial infarction in patients with STEMI during the perioperative stage of PCI[J]. Clinical Hemorheology and Microcirculation,2021,77(4):411-423.
- [10] Liang XW,Li P,Xie WC,et al. CoO nanoparticles combined with MRI:analysis of no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after PCI and the effect of coronary nicorandil[J]. Cellular and Molecular Biology,2022,68(3):390-401.
- [11] Huang D,Wu HX,Zhou J,et al. Intravenous nicorandil during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-Elevation myocardial infarction;Rationale and design of the clinical efficacy and safety of intravenous nicorandil (CLEAN) trial[J]. American Heart Journal,2022,244(11):86-93.
- [12] 陈国雄,邹金林,袁晓旭,等.替罗非班、尼可地尔联合肾上腺素冠脉内给药对急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入患者心肌灌注及短期预后的影响[J].中华急诊医学杂志,2021,30(7):826-830.
- [13] 贾雨婷,蔡芸,王瑾,等.替格瑞洛临床研究现状分析[J].中国临床药理学杂志,2019,35(2):171-176.
- [14] 周金和.替格瑞洛联合波立维治疗急性冠状动脉综合征的临床疗效研究[J].川北医学院学报,2018,33(6):923-925.
- [15] 吴媛媛,曹小织,王志清,等.注射用尼可地尔联合替格瑞洛对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入治疗术后心肌血流灌注的影响[J].中国循环杂志,2019,34(4):343-350.

(收稿日期:2022-10-09

修回日期:2022-11-05)