

尼可地尔对急性冠脉综合征患者 PCI 介入治疗后炎症相关指标的影响

张晓东^{1,2)}, 牛楠¹⁾, 刘莹²⁾, 梅佳杰¹⁾, 耿兆红¹⁾, 王虹艳¹⁾

(1)大连医科大学附属第二医院心内科 116023;

2)大连医科大学附属第一医院心力衰竭与结构性心脏病科, 辽宁大连 116011)

[摘要] **目的** 探讨急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后采用尼可地尔治疗对炎症相关指标的影响, 评估其对血管内皮功能的影响。**方法** 将2022年8月至2023年1月于大连医科大学附属第二医院心血管内科行PCI治疗的66例ACS患者作为研究样本, 按照完全随机设计法分成对照组和试验组, 每组33例。对照组行常规疗法, 试验组用尼可地尔治疗。比较2组患者血清中的炎症指标、同型半胱氨酸(hcy)和不良反应情况。**结果** 尼可地尔治疗后, 对照组术后炎症相关因子水平高于试验组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 尼可地尔治疗后Hcy水平低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 试验组不良反应率高于对照组, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 尼可地尔应用在老年ACS患者PCI术后疗效确切, 能优化血管相关炎症指标, 降低同型半胱氨酸水平改善冠状动脉血管内皮功能, 适合进一步推广。

[关键词] 急性冠脉综合征; 炎症指标; 尼可地尔

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)02-0136-05

Effect of Nicorandil on Inflammation-related Markers after PCI Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes

ZHANG Xiaodong^{1,2)}, NIU Nan¹⁾, LIU Ying²⁾, MEI Jiajie¹⁾, GENG Zhaohong¹⁾, WANG Hongyan¹⁾

(1) Dept. of Cardiology, The 2nd Hospital of Dalian Medical University 116023; 2) Dept. of Heart

Failure and Structural Heart Disease, The 1st Hospital of Dalian Medical

University, Dalian Liaoning 116011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of treatment with nicorandil after Percutaneous Coronary Intervention (PCI) in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) on inflammation-related markers, and to assess its effects on vascular endothelial function. **Methods** Sixty-six ACS patients who underwent PCI in the Department of Cardiovascular Medicine of the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University from August 2022 to January 2023 were used as the study sample, and were divided into the control group and the experimental group according to the method of completely randomized design, with 33 cases in each group. The control group was treated with conventional therapy, and the experimental group was treated with nicorandil. Inflammatory indexes, homocysteine (Hcy) and adverse reactions in serum were compared between the two groups. **Results** After nicorandil treatment, the levels of postoperative inflammation-related factors in the control group were higher than that in the experimental group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The levels of Hcy after nicorandil treatment were lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); and the rate of adverse reactions in the experimental group was higher than that in the control group, and

[收稿日期] 2023-11-11

[基金项目] 大连市科技创新基金资助项目(2023JJ13SN047)

[作者简介] 张晓东(1994~), 男, 辽宁沈阳人, 在读博士研究生, 住院医师, 主要从事冠心病介入术后再狭窄的临床与基础研究工作。

[通信作者] 牛楠, E-mail: nn_6581@aliyun.com; 刘莹, E-mail: 18098875801@163.com

there was no statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Nicorandil application in elderly ACS patients after PCI has a definite efficacy, can optimize the vascular-related inflammatory indexes, reduce homocysteine levels to improve coronary vascular endothelial function, and is suitable for further promotion.

[**Key words**] Acute coronary syndrome; Inflammatory indicators; Nicorandil

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是冠状动脉粥样硬化性心脏病中的最严重类型, 也是造成心脑血管疾病人群死亡的最直接原因, 主要因冠脉粥样硬化脂质斑块侵袭或破裂, 同时合并远端冠状动脉血管栓塞与血栓致心肌灌注不足, 继而诱发心肌缺血、缺氧甚至坏死。若 ACS 不能及时救治并早期恢复血运重建, 将并发心力衰竭、室间隔穿孔、恶性心律失常等, 甚至导致患者心脏破裂及猝死等不良的临床结局。临床在治疗 ACS 时常以稳定斑块、抗血栓为重要原则, 而 PCI 术是恢复血运重建的关键手段, 能有效降低心血管不良事件的发生并控制死亡率^[1-2]。但值得注意的是, PCI 术后 ACS 患者常出现支架内再狭窄甚至栓塞、血管内皮炎症反应等情况, 还有可能出现心血管不良事件 (major adverse cardiovascular events, MACE)、导致不可逆心肌受损等, 造成患者严重的预后不良。故防止 ACS 患者 PCI 术后出现心肌损伤、心血管不良事件对改善患者远期心血管预后意义重大^[2-3]。

尼可地尔作为 1 种新型的 ATP 敏感的钾离子通道增敏剂, 除具有保护心肌细胞、扩张血管的功能外, 还有改善微循环、解除冠脉痉挛、增加冠状动脉血流并提高冠状动脉血流灌注的功能。多项研究表明, 尼可地尔在预防 PCI 术后血管微血栓及 MACE 事件的发生起到重要作用^[4-7]。但尼可地尔能否影响 PCI 术后的炎症因子水平进而改善血管内皮功能, 目前相关的临床研究文献较少。为进一步明确尼可地尔在 ACS 患者 PCI 术后对血管内皮功能的改善及血管相关炎性指标的影响, 现将 2022 年 8 月至 2023 年 1 月在大连医科大学附属第二医院心内科行 PCI 术治疗的 66 例 ACS 患者纳为研究对象。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本次共选取 66 例 ACS 老年患者, 均于大连医科大学附属第二医院心血管内科接受 PCI 手术, 病例纳入起始时间为 2022 年 8 月, 结束时间为 2023 年 1 月。遵循完全随机设计法分组 (每组各

33 例), 对照组男女之比为 20 : 13; 年龄 62 ~ 75 岁, 均值 (69.93 ± 7.45) 岁; 病程 11 ~ 23 个月, 平均 (15.64 ± 4.17) 个月。试验组男女之比为 22 : 11; 年龄 63 ~ 74 岁, 均值 (69.88 ± 7.33) 岁; 病程 12 ~ 22 个月, 平均 (15.87 ± 4.09) 个月。经比较 2 组患者基线资料表明, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

纳入标准: (1) 确诊为 ACS 者, 诊断标准与《美国冠心病诊疗指南》^[8] 相符; (2) 所有患者需签署临床知情同意。排除标准: (1) 既往存在 PCI 术史, 有其他抗凝禁忌证者; (2) 对尼可地尔过敏或伴有出血性脑血管疾病者; (3) 患有痴呆症、听力及语言障碍者。所有研究对象签定伦理研究知情同意书, 通过大连医科大学附属第二医院伦理委员会专家组审核通过 2021 年第 121 号。

1.2 研究方法

对照组实施常规疗法: 术前术后给予硫酸氢氯吡格雷, 每日 1 次, 每次 75 mg 口服 (乐普药业有限公司; 国药准字 H20123116) 和阿司匹林肠溶片, 每日 1 次, 每次 100 mg 口服 (江苏平光制药有限公司; 国药准字 H32026317) 双联抗血小板治疗; 调脂稳定粥样斑块予阿托伐他汀钙片 20 mg, 每晚 1 次, 每次 20 mg 口服 (辉瑞制药公司; 国药准字 H20051407); 改善心室重构予 ACEI; 降低心肌耗氧量、稳定心率予 β -受体阻滞剂等。试验组在上述治疗条件下加用尼可地尔治疗, 即术后给予患者尼可地尔片 (广州白云山明兴制药公司; 国药准字 H44024197) 口服治疗, 每日 3 次, 每次 5 mg, 2 组患者合计治疗 30 d。

1.3 观察指标

(1) 2 组炎性指标检测: 该项检测于术前、术后 30 d 进行, 内容如下: 嘱咐患者空腹 8 h, 对其肱静脉血进行抽取, 一般为 10 mL, 完成后放置在 3.2% 柠檬酸钠抗凝管内, 其后在室温下以 1000 r/min 的速度离心 15 min, 明确无溶血后对上层血清液进行提取, 最后放置在 EP 管内, 保存在 -80°C 。通过酶联免疫吸附法对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 和超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平进行检测。(2) 2 组患者 Hcy 水平检测: 治疗前、治疗后 30 d 进行检测, 将抽取的静脉血放置在生化管内, 离心分离血清, 通过高

效液相色谱法对 Hcy 水平进行测定。(3)2 组患者不良反应: 治疗中对患者神经系统症状(头痛及头晕)、胃肠道反应、心悸呼吸困难等表现进行随访, 做好相关记录。

1.4 统计学处理

所有计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料比较采用卡方 χ^2 检验, 采用独立样本 t 检验。所有数据采用统计软件

SPSS 26.0 进行分析及作图。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料分析

2 组患者基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患者基线资料情况比较 [n(%)]

Tab. 1 Comparison of baseline information between the two groups [n(%)]

| 项目 | 对照组(n=33) | 试验组(n=33) | χ^2/t | P |
|---------------|------------------|------------------|------------|-------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 20(60.6) | 22(66.7) | | |
| 女 | 13(39.4) | 11(33.3) | 0.524 | 0.469 |
| 年龄(岁) | 69.93 \pm 7.45 | 69.88 \pm 7.33 | 1.137 | 0.259 |
| 起病时间(月) | 15.64 \pm 4.17 | 15.87 \pm 4.09 | -0.389 | 0.698 |
| 阿司匹林肠溶片 | 33(100.0) | 33(100.0) | - | - |
| 硫酸氢氯吡格雷片 | 33(100.0) | 33(100.0) | - | - |
| 阿托伐他汀钙片 | 33(100.0) | 33(100.0) | - | - |
| ACEI/ARB类药物 | 24(72.7) | 21(63.6) | 0.581 | 0.446 |
| β 受体阻滞剂 | 29(87.9) | 31(93.9) | 0.721 | 0.675 |
| 预扩球囊扩张 | 33(100.0) | 33(100.0) | - | - |
| 后扩球囊扩张 | 26(78.8) | 21(63.6) | 1.726 | 0.189 |
| 支架成功开通 | 33(100.0) | 33(100.0) | - | - |
| TIMI血流3级 | 33(100.0) | 33(100.0) | - | - |

2.2 2 组患者炎性指标分析

和治疗前比较, 2 组患者血清中炎性因子水

平明显降低, 且试验组患者降低更明显, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组患者炎性因子水平相比 ($\bar{x} \pm s$, $n=33$)

Tab. 2 Comparison of the inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=33$)

| 组别 | IL-6(pg/mL) | | TNF- α (pg/mL) | | hs-CRP(mg/L) | |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 4.62 \pm 1.05 | 4.14 \pm 0.28 | 110.52 \pm 2.49 | 10.63 \pm 1.18 | 9.61 \pm 0.32 | 8.05 \pm 0.24 |
| 试验组 | 4.65 \pm 1.02 | 3.26 \pm 0.11 | 110.71 \pm 2.60 | 7.61 \pm 1.20 | 9.74 \pm 0.29 | 4.04 \pm 0.15 |
| t | 0.118 | 16.804 | 0.303 | 10.308 | 1.729 | 81.393 |
| P | 0.907 | <0.001* | 0.763 | <0.001* | 0.089 | <0.001* |

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者 Hcy 水平分析

和治疗前比较, 2 组患者血清中 Hcy 水平明显下降, 且试验组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 2 组患者不良反应分析

试验组共出现 3 例不良反应, 而对照组为

2 例, 2 组患者比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.216$, $P > 0.05$), 见图 1。

3 讨论

ACS 是 1 组由急性心肌缺血缺氧导致的 1 组

表 3 2 组患者治疗前后 Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=33$)Tab.3 Comparison of Hcy levels before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$, $n=33$)

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|----------|------------|------------|----------|----------|
| 对照组 | 12.96±1.20 | 10.90±2.62 | 4.106 | <0.001* |
| 试验组 | 12.90±1.13 | 7.08±2.66 | 11.568 | <0.001* |
| <i>t</i> | 0.209 | 5.877 | | |
| <i>P</i> | 0.835 | <0.001* | | |

与治疗前比较, * $P < 0.05$.

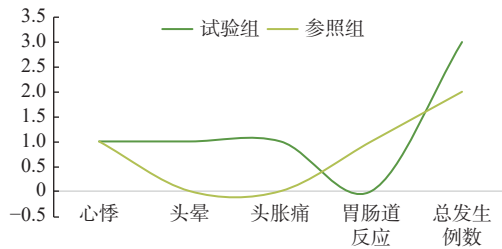
图 1 2 组患者不良反应发生情况(n)

Fig.1 Occurrence of adverse reactions in both groups (cases)

临床心血管综合事件表现, 其病理基础为血管内皮炎性改变、功能损伤, 两者在 ACS 的整个发生与发展中均有所参与^[1, 7]。钱灿等^[9]的研究指出, 重建冠脉血运能预防急性心梗、改善心绞痛发作。ACS 患者行 PCI 术是治疗冠心病的重要手段, 尤其针对冠状动脉重度狭窄患者可改善心肌血供、降低 MACE 事件发生等。近年来, 随着医疗技术的不断提高及国家冠脉支架集中带量采购政策的全面推广, PCI 的普及率、安全性、有效性明显提高, 且患者手术并发症也逐渐减少, 但 PCI 治疗时受术者经验、支架型号、球囊扩张等因素的影响, 会损伤局部血管内皮, 促进炎性因子合成、释放, 导致局部血管炎症反应加重。此外, 术后血栓脱落导致冠脉血管边支血管堵塞或血管远端堵塞, 极可能促使支架内形成血栓甚至发生急性闭塞^[10-12]。

ACS 患者 PCI 术后因冠脉血流再灌注, 会导致大量的自由基在短时间内被释放出来, 降低钙收缩蛋白的反应或造成钙超载, 从而诱发一系列炎症反应。在 ACS 的病程发生、进展中, TNF- α 都有所参与, 并且其水平和患者病情严重程度呈正比。IL-6 能将斑块状态反映出来, 如破裂、炎症等; hs-CRP 则是 1 项能反映机体炎症反应的关键指标, 在心肌细胞遭受损伤时, 血清 IL-6 水平与 hs-CRP 水平将快速增加, 待损伤减轻时, 这两者的水平也会随之下降^[13-14]。故在 ACS 患

者 PCI 术后治疗中, 对上述炎症因子进行检测, 有利于了解患者病情恢复情况。Hcy 为人体内含硫氨基酸的重要的代谢产物, 能通过促使内皮细胞受损, 还能导致平滑肌细胞增生, 其水平能作为 ACS 的重要预测指标^[13, 15-16]。当机体内皮功能失调后, Hcy 水平将显著升高, 使血管内皮依赖性降低; 同时, 其还能和低密度脂蛋白产生作用, 抑制脂质代谢, 促使细胞内胆固醇大量堆积^[13-17]。

在本研究中, 通过分析 2 组患者治疗后的效果不难发现, 试验组 hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 等炎症因子水平控制效果更可观、Hcy 水平明显降低; 另外, 2 组患者均未出现严重副作用 ($P > 0.05$), 表明在 ACS 患者 PCI 术后加用尼可地尔实用性高, 既能有效抑制术后炎症介质释放, 下调 Hcy 水平对改善患者的临床预后有利, 同时进而改善炎症因子介导的血管内皮功能及冠脉微循环障碍, 使血管内细胞凋亡逆转, 发挥出抗氧化、抗炎效果^[17-19]。

综上所述, 行 PCI 术后的 ACS 老年患者采用尼可地尔疗效显著, 能消除炎性介质的影响进而改善冠状动脉血管内皮功能, 降低 Hcy 水平及保证用药安全, 为医生临床用药的选择提供指导, 为临床推广提供科学依据。

[参考文献]

- [1] 刘康, 姜子超, 凌维维, 等. 静脉应用尼可地尔对急性冠脉综合征患者冠脉灌注及临床预后的影响[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(1): 40-44.
- [2] Chen W, Ni M, Huang H, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of coronary microvascular diseases (2023 Edition) [J]. *MedComm*, 2023, 4(6): 438.
- [3] Groenland F T W, Ziedses des Plantes A C, Scoccia A, et al. Post percutaneous coronary intervention physiology in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2023, 49(10): 1013-1019.
- [4] Milasinovic D, Nedeljkovic O, Maksimovic R, et al. Coronary microcirculation: The next frontier in the management of STEMI[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4): 1602.
- [5] 杨月霞, 刘中慧, 王怀新. 尼可地尔对急性ST段抬高型心肌梗死患者Tp-Te间期和Tp-Te/QT以及预后的影响[J]. 临床急诊杂志, 2023, 24(11): 567-572.

- [6] Rao S, Bhardwaj R, Negi P C, et al. No reflow phenomenon in CAD patients after percutaneous coronary intervention: A prospective hospital based observational study[J]. *Indian Heart J*, 2023, 75(2): 156–159.
- [7] 王亚红, 肖红艳, 彭齐. 尼可地尔治疗急性冠脉综合症的疗效及对冠脉微循环血清炎症指标的影响[J]. *河北医学*, 2020, 26(10): 1750–1754.
- [8] Jing T, Wang Y, Li Y, et al. Diagnosis, treatment, and management for chronic coronary syndrome: A systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements[J]. *Int J Clin Pract*, 2023, 12(6): 95–98.
- [9] 钱灿, 诸帆, 厉强. 通心络胶囊联合前列地尔、尼可地尔对急性冠脉综合征患者行PCI术后心肌损伤和血脂水平的影响[J]. *新中医*, 2021, 53(17): 66–69.
- [10] 蒋芳勇, 陈慧生, 黄山松. 他汀联合尼可地尔对急性冠脉综合征患者PCI术后缺血再灌注损伤的作用研究[J]. *黑龙江医药*, 2020, 33(4): 744–746.
- [11] Lu Y, Wang Y, Zhou B. Predicting long-term prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: A prospective nested case-control analysis for county-level health services[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10(6): 129.
- [12] 张晓东. 集采与原研氯吡格雷对冠心病患者PCI术后的疗效及成本对比研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2022.
- [13] 李璇璇. 尼可地尔对老年急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后血管内皮功能及炎性因子的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [14] Rao N D, Lemaitre R N, Sitlani C M, et al. Dietary magnesium, c-reactive protein and interleukin-6: the strong heart family study[J]. *PLoS One*, 2023, 18(12): 296–298.
- [15] Liu Z, Li Y, Cheng F, et al. Homocysteine combined with apolipoprotein b as serum biomarkers for predicting carotid atherosclerosis in the oldest-old[J]. *Clin Interv Aging*, 2023, 18(1): 1961–1972.
- [16] Bouzidi N, Gama H. Relationship between serum interleukin-6 levels and severity of coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 586.
- [17] 王学彬, 司伟, 李敬文, 等. 尼可地尔在急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入治疗后的应用[J]. *世界临床药物*, 2022, 43(11): 1451–1456.
- [18] Tang N, Chen X, Li K, et al. Myocardial perfusion in ST-Segment elevation myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention: Influencing factors and intervention strategies[J]. *Cureus*, 2023, 15(8): 841–842.
- [19] Marano P, Wei J, Merz C N B. Coronary microvascular dysfunction: What clinicians and investigators should know[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(8): 435–446.