

• 药物与临床 •

前列地尔联合尼可地尔对不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入术后的影响

刘强¹, 孙旻², 王世锋², 刘磊¹

【摘要】目的 探讨前列地尔联合尼可地尔对不稳定型心绞痛(UAP)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后的影响。
方法 选取2018年1—9月大连市第三人民医院收治行择期PCI的UAP患者105例,按照入院顺序进行编号并采用随机数字表法分为前列地尔组、尼可地尔组和联合用药组,每组35例。在常规治疗基础上,前列地尔组患者于PCI前48 h和PCI后给予前列地尔注射液,尼可地尔组患者于PCI前48 h和PCI后给予尼可地尔片,联合用药组患者于PCI前48 h和PCI后给予前列地尔注射液联合尼可地尔片;3组患者均连续治疗1周。比较3组患者用药前及PCI后24 h心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌红蛋白(Mb)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,用药前及PCI后1周左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD),并观察3组患者治疗期间药物不良反应发生情况及PCI后4周内主要心血管不良事件(MACE)发生情况。
结果 (1)3组患者用药前cTnI、Mb、CK-MB和hs-CRP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合用药组患者PCI后24 h cTnI、Mb、CK-MB和hs-CRP水平低于前列地尔组、尼可地尔组($P<0.05$)。(2)3组患者用药前LVEF、LVEDD比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合用药组患者PCI后1周LVEF高于前列地尔组、尼可地尔组,LVEDD短于前列地尔组、尼可地尔组($P<0.05$)。(3)3组患者治疗期间药物不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(4)3组患者PCI后4周内MACE发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。
结论 前列地尔联合尼可地尔可有效改善UAP患者PCI后心功能,减轻患者心肌损伤程度及炎性反应,且未增加药物不良反应及MACE发生风险。

【关键词】 心绞痛, 不稳定型; 经皮冠状动脉介入术; 前列地尔; 尼可地尔; 心功能; 心肌损伤; 主要心血管不良事件

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.018

刘强, 孙旻, 王世锋, 等. 前列地尔联合尼可地尔对不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入术后的影响 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27 (6) : 86-89. [www.syxnf.net]

LIU Q, SUN M, WANG S F, et al. Impact of alprostadol combined with nicorandil on postoperative unstable angina pectoris patients treated by percutaneous coronary intervention [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (6) : 86-89.

Impact of Alprostadol Combined with Nicorandil on Postoperative Unstable Angina Pectoris Patients Treated by Percutaneous Coronary Intervention LIU Qiang¹, SUN Min², WANG Shifeng², LIU Lei¹

1. Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Dalian, Dalian 116033, China

2. Department of Cardiology, the Third People's Hospital of Dalian, Dalian 116033, China

Corresponding author: LIU Qiang, E-mail: liuqiang86425@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of alprostadol combined with nicorandil on postoperative unstable angina pectoris (UAP) patients treated by percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 105 UAP patients underwent selective PCI were selected in the Third People's Hospital of Dalian, and they were divided into alprostadol group, nicorandil group and combination group according to the admission sequence number and random number table method, with 35 cases in each group. Based on conventional treatment, patients in alprostadol group, nicorandil group and combination group received alprostadol injection, nicorandil tablets and alprostadol injection combined with nicorandil tablets 48 hours before PCI and after PCI, respectively; all of the three groups continuously treated for 1 week. cTnI, Mb, CK-MB and hs-CRP before medication and 24 hours after PCI, LVEF and LVEDD before medication and 1 week after PCI, incidence of adverse drug reactions during treatment and incidence of MACE within 4 weeks after PCI were compared in the three groups. **Results**

(1) No statistically significant difference of cTnI, Mb, CK-MB or hs-CRP was found in the three groups before medication ($P>0.05$), while cTnI, Mb, CK-MB and hs-CRP in combination group were statistically significantly lower than those

in alprostadil group and nicorandil group 24 hours after PCI ($P<0.05$)。⑵ No statistically significant difference of LVEF or LVEDD was found in the three groups before medication ($P>0.05$)；1 week after PCI, LVEF in combination group was statistically significantly higher than that in alprostadil group and nicorandil group, respectively, while LVEDD in combination group was statistically significantly shorter than that in alprostadil group and nicorandil group, respectively ($P<0.05$)。⑶ No statistically significant difference of incidence of adverse drug reactions was found in the three groups during treatment ($P>0.05$)。⑷ No statistically significant difference of incidence of MACE was found in the three group within 4 weeks after PCI ($P>0.05$)。

Conclusion Alprostadil combined with nicorandil can effectively improve the cardiac function in postoperative UAP patients treated by PCI, reduce the myocardial injury degree and inflammatory reaction, without increasing risk of adverse drug reactions and MACE。

[Key words] Angina, unstable; Percutaneous coronary intervention; Alprostadil; Nicorandil; Cardiac function; Myocardial injury; Major adverse cardiac events

目前,经皮冠状动脉介入术(PCI)是不稳定型心绞痛(UAP)患者最有效的治疗手段,但近年来随着PCI在UAP中的广泛应用,其给患者带来的心肌损伤越来越受到关注。研究表明,PCI后有10%~40%的患者可能发生不可逆的心肌损伤,严重影响患者预后^[1-2]。因此,探索降低PCI后心肌损伤发生率和损伤程度的方法尤为重要。前列地尔和尼可地尔是目前临床用于保护心肌细胞的常见药物,但国内大多数研究是关于单独使用尼可地尔对UAP患者PCI后心肌功能的保护作用^[3-4]。本研究旨在探讨前列地尔联合尼可地尔对UAP患者经PCI后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)经冠状动脉造影检查显示冠状动脉狭窄≥75%且符合择期行PCI的指征;(2)年龄≤75岁。排除标准:(1)美国纽约心脏病协会(NYHA)分级IV级或左心室射血分数(LVEF)<40%者;(2)近3个月内发生过急性心肌梗死(AMI)、心肌炎或心脏瓣膜疾病者;(3)无法耐受氯吡格雷、阿司匹林、他汀类药物等UAP常

规治疗药物者;(4)近30d内服用过前列地尔或尼可地尔或对本研究药物过敏或存在用药禁忌证者;(5)合并严重肝肾功能不全、急性感染、血液系统疾病、甲状腺疾病、自身免疫性疾病和恶性肿瘤等者。

1.2 一般资料 选取2018年1—9月大连市第三人民医院收治行择期PCI的UAP患者105例,均符合2012年美国心脏病学会基金会(ACCF)/美国心脏协会(AHA)联合发布的《不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死治疗指南》^[5]中的UAP诊断标准。按照入院顺序进行编号并采用随机数字表法将所有患者分为前列地尔组、尼可地尔组和联合用药组,每组35例。3组患者性别、年龄、吸烟史、基础疾病、病变部位、冠状动脉病变支数、植入支架数量比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表1),具有可比性。本研究经大连市第三人民医院医学伦理委员会审核批准,所有患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 治疗方法 所有患者均于入院确诊为UAP后按照《不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死治疗指南》^[5]中的方

表1 3组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information in the three groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	吸烟史 [n (%)]	基础疾病 [n (%)]		
					高血压	糖尿病	高脂血症
前列地尔组	35	20/15	56.7±4.3	18 (51.4)	19 (54.3)	8 (22.9)	17 (48.6)
尼可地尔组	35	19/16	56.9±5.1	16 (45.7)	17 (48.6)	10 (28.6)	15 (42.9)
联合用药组	35	21/14	56.3±6.2	17 (48.6)	17 (48.6)	9 (25.7)	15 (42.9)
χ^2 (F) 值		0.233	0.323 ^a	0.359	0.305	0.299	0.308
P值		0.890	0.705	0.836	0.859	0.861	0.857
组别	病变部位 [n (%)]				冠状动脉病变支数 [n (%)]		
	左主干	左前降支	回旋支	右冠状动脉	单支	双支	三支
前列地尔组	16 (45.7)	18 (51.4)	12 (34.3)	10 (28.6)	21 (60.0)	9 (25.7)	5 (14.3)
尼可地尔组	17 (48.6)	20 (57.1)	13 (37.1)	9 (25.7)	24 (68.6)	7 (20.0)	4 (11.4)
联合用药组	15 (42.9)	21 (60.0)	13 (37.1)	11 (31.4)	25 (71.4)	6 (17.2)	4 (11.4)
χ^2 (F) 值	0.230	0.542	0.082	0.280	1.162		0.647
P值	0.891	0.763	0.960	0.869	0.884		0.958

注:^a为F值

案进行常规治疗，包括抗凝、抗血小板聚集、调节血脂和稳定动脉斑块、扩张血管、降低心肌耗氧量、营养心肌等，常规治疗正常实施后给予PCI。前列地尔组患者于PCI前48 h和PCI后给予前列地尔注射液（哈药集团生物工程有限公司生产，生产批号：20180602）10 μg，静脉推注，1次/d；尼可地尔组患者于PCI前48 h和PCI后给予尼可地尔片（中外制药株式会社生产，生产批号：16G040Z）5 mg/次，3次/d；联合用药组患者于PCI前48 h和PCI后给予前列地尔注射液联合尼可地尔片治疗，用法用量同前列地尔组和尼可地尔组。3组患者均连续治疗1周。

1.4 观察指标 （1）3组患者分别于用药前及PCI后24 h采集肘静脉血，检测心肌肌钙蛋白I（cTnI）、肌红蛋白（Mb）、肌酸激酶同工酶（CK-MB）和超敏C反应蛋白（hs-CRP）水平。（2）3组患者分别于用药前及PCI后1周进行超声心动图检查，记录LVEF、左心室舒张末期内径（LVEDD）。（3）观察3组患者治疗期间药物不良反应发生情况。（4）观察3组患者PCI后4周内主要心血管不良事件（MACE）发生情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析，计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，包括年龄、cTnI、Mb、CK-MB、hs-CRP、LVEF、LVEDD，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t检验，组内比较采用配对t检验；计数资料分析采用 χ^2 检验，包括性别、吸烟史、基础疾病、病变部位、冠状动脉病变支数、植入支架数量、药物不良反应发生率、MACE发生率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 cTnI、Mb、CK-MB 和 hs-CRP 水平 3组患者PCI后24 h cTnI、Mb、CK-MB 和 hs-CRP 水平高于用药前，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。3组患者用药前cTnI、Mb、CK-MB 和 hs-CRP 水平比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。PCI后24 h 3组患者cTnI、Mb、CK-MB 和 hs-CRP 水平比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；其中联合用药组患者cTnI、Mb、CK-MB 和 hs-CRP 水平低于前列地尔组、尼可地尔组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，见表2）。

2.2 LVEF 和 LVEDD 3组患者用药前LVEF、LVEDD比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。PCI后1周3组患者LVEF、LVEDD比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；其中联合用药组患者LVEF高于前列地尔组、尼可地尔组，LVEDD短于前

表2 3组患者用药前及PCI后24 h cTnI、Mb、CK-MB 和 hs-CRP 水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）
Table 2 Comparison of cTnI, Mb, CK-MB and hs-CRP in the three groups before medication and 24 hours after PCI

组别	例数	cTnI (μg/L)		Mb (μg/L)		CK-MB (U/L)		hs-CRP (mg/L)	
		用药前	PCI后24 h	用药前	PCI后24 h	用药前	PCI后24 h	用药前	PCI后24 h
前列地尔组	35	0.03 ± 0.01	0.17 ± 0.02 ^{ab}	32.04 ± 1.48	93.04 ± 1.99 ^{ab}	15.59 ± 0.72	31.64 ± 1.80 ^{ab}	1.92 ± 0.06	9.48 ± 0.34 ^{ab}
尼可地尔组	35	0.03 ± 0.01	0.18 ± 0.02 ^{ab}	32.30 ± 2.17	93.10 ± 2.09 ^{ab}	15.52 ± 0.63	31.46 ± 1.57 ^{ab}	1.93 ± 0.07	9.20 ± 0.21 ^{ab}
联合用药组	35	0.03 ± 0.01	0.09 ± 0.02 ^a	31.93 ± 1.95	80.12 ± 3.13 ^a	15.72 ± 0.70	19.28 ± 0.86 ^a	1.96 ± 0.14	7.33 ± 0.27 ^a
F值		0.021	201.400	0.359	322.837	0.769	802.513	1.915	609.291
P值		0.979	<0.01	0.699	<0.01	0.466	<0.01	0.153	<0.01

注：cTnI=心肌肌钙蛋白I，Mb=肌红蛋白，CK-MB=肌酸激酶同工酶，hs-CRP=超敏C反应蛋白，PCI=经皮冠状动脉介入术；与用药前比较，^a $P < 0.05$ ；与联合用药组比较，^b $P < 0.05$

列地尔组、尼可地尔组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，见表3）。

2.3 药物不良反应 治疗期间，前列地尔组患者出现注射部位发红1例、胃肠道不适2例，药物不良反应发生率为8.6%；尼可地尔组患者出现头晕头痛2例、失眠1例，药物不良反应发生率为8.6%；联合用药组患者出现注射部位发红2例、胃肠道不适2例、失眠1例，药物不良反应发生率为14.3%。3组患者治疗期间药物不良反应发生率比较，差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.812$, $P = 0.666$ ）。

2.4 MACE PCI后4周内，前列地尔组MACE发生率为14.3%，尼可地尔组为11.5%，联合用药组为2.9%；3组患者PCI后4周内MACE发生率比较，差异无统计学意义（ $\chi^2 = 2.874$, $P = 0.238$ ，见表4）。

表3 3组患者用药前及PCI后1周LVEF和LVEDD比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison of LVEF and LVEDD in the three groups before medication and 1 week after PCI

组别	例数	LVEF (%)		LVEDD (mm)	
		用药前	PCI后1周	用药前	PCI后1周
前列地尔组	35	58.54 ± 2.17	61.14 ± 2.66 ^a	55.85 ± 3.75	51.24 ± 2.70 ^a
尼可地尔组	35	58.26 ± 2.67	61.61 ± 3.33 ^a	56.89 ± 4.33	51.62 ± 3.13 ^a
联合用药组	35	58.01 ± 2.67	65.21 ± 3.22	56.21 ± 3.25	50.46 ± 3.42
F值		0.386	18.255	0.680	3.463
P值		0.681	<0.01	0.509	0.035

注：LVEF=左心室射血分数，LVEDD=左心室舒张末期内径；与联合用药组比较，^a $P < 0.05$

表4 3组患者PCI后4周内MACE发生情况〔n (%)〕

Table 4 Incidence of MACE in the three groups within 4 weeks after PCI

组别	例数	再发心绞痛	因心血管疾病住院	急性心肌梗死	血管重建	心源性死亡
前列地尔组	35	4 (11.4)	1 (2.9)	0	0	0
尼可地尔组	35	3 (8.6)	1 (2.9)	0	0	0
联合用药组	35	1 (2.9)	0	0	0	0

3 讨论

UAP是介于稳定型心绞痛（SAP）和AMI之间的临床综合征，大多由SAP进展而来，但其具有独特的病理机制和预

后。UAP作为冠心病的一种不稳定状态,如果得不到良好治疗,病情长期迁延不愈,则可能进展为AMI或发生更为严重的心血管不良事件,因此其潜在危险性可能高于SAP,且其一直受到临床工作者的高度重视。PCI可有效解除冠状动脉狭窄,促进冠状动脉再通,改善心肌细胞供血情况,故可在UAP患者进展为AMI前及时发现病变血管并实施干预,以减少甚至避免由于管腔狭窄、闭塞造成的心肌缺血和坏死,尽可能维持正常心脏功能^[6]。但有研究发现,部分UAP患者在PCI后存在心肌损伤或心功能下降情况,进而影响PCI效果^[7-8],这可能是由于PCI术中推动小斑块等操作使微血管结构改变或痉挛,导致血流灌注异常,还可能由于血管再通后缺血再灌注损伤所致。

目前国内外对PCI后心肌损伤的防治方案主要是于PCI前后给予保护心肌药物,其中较为常用的是前列地尔和尼可地尔^[9]。前列地尔又称为前列腺素E1,其可通过增加环磷酸腺苷含量而舒张血管平滑肌,从而扩张血管,改善冠状动脉血流和心肌细胞缺血状态,并减少血小板聚集,抑制血栓形成;此外,其可在缺血再灌注损伤时减少自由基引发的脂质过氧化反应^[10]。尼可地尔是一种新型的血管扩张药物,其具有近似硝酸酯类药物特点,如激活鸟苷酸环化酶、降低胞质内Ca²⁺水平、扩张体循环静脉和冠状动脉、降低心脏前负荷、增强心肌细胞收缩力及增加冠状动脉灌注,此外还可拮抗血小板聚集、改善微循环、减少冠状动脉无复流发生。另外,尼可地尔同样可减少自由基生成,在一定程度上防止缺血再灌注损伤^[11]。林崇强等^[12]研究表明,PCI前采用尼可地尔预处理可有效降低UAP患者PCI后心肌损伤标志物和炎性因子水平,具有一定心肌保护作用。

本研究结果显示,PCI后24 h 3组患者cTnI、Mb、CK-MB和hs-CRP水平高于用药前,且联合用药组患者cTnI、Mb、CK-MB和hs-CRP水平低于前列地尔组、尼可地尔组,说明PCI后24 h UAP患者存在一定程度心肌损伤和炎性反应,而前列地尔联合尼可地尔可有效减轻UAP患者PCI后心肌损伤程度及炎性反应,与杨燕茹^[13]研究结果相符;可能是因为前列地尔联合尼可地尔可发挥协同保护作用。本研究结果显示,PCI后1周联合用药组患者LVEF高于前列地尔组、尼可地尔组,LVEDD短于前列地尔组、尼可地尔组,说明前列地尔联合尼可地尔可有效提高UAP患者PCI后心脏泵血能力,改善患者心功能。本研究结果还显示,3组患者治疗期间药物不良反应发生率比较无统计学差异,3组患者PCI后4周内MACE发生率比较无统计学差异,说明前列地尔联合尼可地尔未增加药物不良反应及MACE发生风险。

综上所述,前列地尔联合尼可地尔可有效改善UAP患者PCI后心功能,减轻患者心肌损伤程度及炎性反应,且未增加药物不良反应及MACE发生风险,但目前前列地尔联合尼可地尔的最佳剂量、频率及疗程尚未统一,仍需今后进一步深入研究。

参考文献

- [1] EJIRI K, MIYOSHI T, KOHNO K, et al. Protective effect of remote ischemic preconditioning on myocardial damage after percutaneous coronary intervention in stable angina patients with complex coronary lesions—subanalysis of a randomized controlled trial [J]. Circ J, 2018, 82 (7): 1788–1796. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1000.
- [2] NAPODANO M, DARIOL G, AL MAMARY A H, et al. Thrombus burden and myocardial damage during primary percutaneous coronary intervention [J]. Am J Cardiol, 2014, 113 (9): 1449–1456. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.01.423.
- [3] 马永东. 不稳定型心绞痛PCI术后经尼可地尔治疗后对患者炎症因子水平以及心肌损伤标志物的影响[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7 (8): 83–84. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2019.08.057.
- [4] 蒋端. 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]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6 (28): 88. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2018.28.067.
- [5] 2012 Writing Committee Members, JNEID H, ANDERSON J L, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. Circulation, 2012, 126 (7): 875–910. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318256f1e0.
- [6] DUCROCQ G, STEG P G, VAN'T HOF A, et al. Utility of post-procedural anticoagulation after primary PCI for STEMI: insights from a pooled analysis of the HORIZONS-AMI and EUROMAX trials [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2017, 6 (7): 659–665. DOI: 10.1177/2048872616650869.
- [7] 孙烈俊, 李利元. 冠心病患者PCI手术围术期心肌损伤发生的影响因素探析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6 (2): 56. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2018.02.043.
- [8] 任进平. 冠心病患者PCI围术期心肌损伤的影响因素[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21 (11): 5–7, 11. DOI: 10.7619/jcmp.201711002.
- [9] 皮淑芳, 郑刚, 刘迎午, 等. 尼可地尔对老年急性ST段抬高型心肌梗死患者介入术后心功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20 (9): 923–926. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2018.09.007.
- [10] 郭舜奇, 王文亮, 罗燕华, 等. 前列地尔对改善急性心肌梗死PCI术后无复流现象的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2018, 34 (16): 2761–2765.
- [11] MIYOSHI T, EJIRI K, KOHNO K, et al. Effect of remote ischemia or nicorandil on myocardial injury following percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: A randomized controlled trial [J]. Int J Cardiol, 2017, 236: 36–42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.028.
- [12] 林崇强, 刘涛, 廖望, 等. 尼可地尔对不稳定型心绞痛PCI术后病人心肌损伤标志物和炎性因子水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16 (5): 570–573.
- [13] 杨燕茹. 前列地尔和尼可地尔对行PCI术患者心肌损伤保护作用的探讨[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.

(收稿日期: 2019-03-09; 修回日期: 2019-06-20)

(本文编辑: 刘新蒙)