



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

尼可地尔对经皮冠状动脉介入术后患者肾功能及炎症反应的影响研究

姜明, 王璐璐, 冯春光, 刘奕, 宗斌, 李小莉, 张苗苗

【摘要】 背景 对比剂肾病(CIN)已经成为住院患者发生急性肾损伤的第三位原因。CIN发病机制尚未完全阐明,临床亦无有效的预防药物。近年来有研究发现尼可地尔可以减轻肾脏细胞的氧化应激和炎症反应,最终降低CIN的发病率,但研究结果尚存在争议。**目的** 探讨尼可地尔对经皮冠状动脉介入术后患者肾功能及炎症反应的影响。**方法** 选取2019年7月至2020年2月在徐州市中心医院住院的接受经皮冠状动脉介入术的不稳定型心绞痛或非ST段抬高型心肌梗死患者160例为研究对象。采用随机数字表法将患者分为尼可地尔组和对照组,各80例。对照组患者遵照指南进行常规治疗;尼可地尔组患者除接受常规治疗外,在术前2d到术后3d给予尼可地尔10mg口服,3次/d。比较两组患者CIN发生率,术前、术后血肌酐(Scr)、胱抑素C(CysC)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素6(IL-6)。**结果** 两组患者CIN发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。尼可地尔组患者术后Scr、CysC、hs-CRP、IL-6低于对照组($P < 0.05$)。对照组、尼可地尔组患者术后Scr、CysC、hs-CRP、IL-6分别高于本组术前($P < 0.05$)。**结论** 尼可地尔对于经皮冠状动脉介入术后患者肾功能具有一定保护作用,可减轻患者的炎症反应,但并未发现其可以降低CIN发生率。

【关键词】 心绞痛,不稳定型;非ST段抬高型心肌梗死;肾病;对比剂;经皮冠状动脉介入治疗;尼可地尔;肾功能;炎症反应

【中图分类号】 R 541.4 R 542.22 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.258

姜明, 王璐璐, 冯春光, 等. 尼可地尔对经皮冠状动脉介入术后患者肾功能及炎症反应的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(11): 48-51, 68. [www.syxnf.net]

LOU M, WANG L L, FENG C G, et al. Effect of nicorandil on renal function and inflammatory response in patients after percutaneous coronary intervention [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(11): 48-51, 68.

Effect of Nicorandil on Renal Function and Inflammatory Response in Patients after Percutaneous Coronary Intervention

LOU Ming, WANG Lulu, FENG Chunguang, LIU Yi, ZONG Bin, LI Xiaoli, ZHANG Miaomiao
Department of Cardiology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China

Corresponding author: LOU Ming, E-mail: webboy9@sina.com

【Abstract】 **Background** Contrast-induced nephropathy (CIN) has become the third cause of acute renal injury in hospitalized patients. The pathogenesis of CIN is not yet to be identified, and there are no drugs to effectively prevent and control this disease. In recent years, nicorandil has been found to reduce the oxidative stress and inflammatory response of renal cells, which could reduce the incidence of CIN. But the results are still controversial. **Objective** To investigate the effect of nicorandil on renal function and inflammatory response in patients after percutaneous coronary intervention. **Methods** A total of 160 patients with unstable angina or non-ST elevated myocardial infarction who were hospitalized and underwent percutaneous coronary intervention in Xuzhou Central Hospital from July 2019 to February 2020 were selected as the research objects. The patients were divided into nicorandil group and control group by random number table method, 80 cases in each group. Patients in the control group received routine treatment according to the guidelines. In addition to routine treatment, patients in nicorandil group were given nicorandil 10 mg orally, 3 times a day from 2 days before operation to 3 days after operation. The incidence of CIN, preoperative and postoperative serum creatinine (Scr), cystatin C (CysC), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and interleukin 6 (IL-6) were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the incidence of CIN between the two groups ($P > 0.05$). The postoperative Scr, CysC, hs-CRP and IL-6 in the nicorandil group were lower than

基金项目: 徐州市科技项目应用基础研究计划 (KC18028)

221009 江苏省徐州市中心医院心内科

通信作者: 姜明, E-mail: webboy9@sina.com

those in the control group ($P < 0.05$). Scr, CysC, hs-CRP and IL-6 in the control group and nicorandil group after operation were higher than those before operation, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** Nicorandil has a certain protective effect on the renal function of patients after percutaneous coronary intervention, and can reduce the inflammatory response of patients, but it has not been found to reduce the incidence of CIN.

【Key words】 Angina, unstable; Non-ST elevated myocardial infarction; Nephrosis; Contrast materials; Percutaneous coronary intervention; Nicorandil; Renal function; Inflammatory response

近十几年来,随着冠状动脉介入技术在我国快速发展,每年接受经皮冠状动脉介入术的患者数量迅猛增加,由此对比剂引发的肾损伤即对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)在临床上也越来越常见,目前CIN已经成为住院患者急性肾损伤的第三位原因^[1]。既往循证医学研究显示对于CIN尚无有效的预防药物,目前水化治疗是唯一推荐的药物预防方案^[2]。尼可地尔的化学名为N-(2-羟基乙基)烟酰胺硝酸酯,是首个用于临床的对ATP敏感的钾离子通道开放剂。近年来,国内外学者发现尼可地尔可以减少肾血管内皮素的释放,调节体内前列腺素水平,增加一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成和释放,最终扩张肾血管,减少肾髓质细胞的缺血性损伤和死亡,同时,尼可地尔还可以改善肾脏细胞的氧化应激和炎症反应,最终降低CIN的发病率^[3-5]。但既往相关研究结果较少,多为回顾性研究且结果存在争议^[6]。本研究通过前瞻性随机对照研究来探讨尼可地尔对经皮冠状动脉介入术后患者肾功能及炎症反应的影响,以期探讨尼可地尔是否可以降低CIN发病率以及炎症反应在CIN发病机制中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究是单中心、前瞻性、随机、对照临床研究。选取2019年7月至2020年2月在徐州市中心医院住院的接受经皮冠状动脉介入术的不稳定型心绞痛或非ST段抬高型心肌梗死患者160例为研究对象。诊断标准:(1)临床有典型的心绞痛症状;(2)有典型的缺血性心电图改变:新发或一过性ST段压低 ≥ 0.1 mV,或T波倒置 ≥ 0.2 mV;(3)心肌损伤标志物〔心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)、心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)或肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzyme, CK-MB)〕升高。不稳定型心绞痛需具备上述第1条和第2条诊断标准即可确诊,非ST段抬高型心肌梗死需具备上述3条诊断标准即可确诊^[7]。纳入标准:(1)年龄 > 18 岁;(2)签署知情同意书。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期妇女;(2)对含碘化合物过敏者;(3)造影前24 h应用肾毒性药物者;(4)造影前48 h服用二甲双胍者;(5)伴有感染性发热者;(6)伴有严重肝病〔丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) $>$ 参考范围上限值3倍〕及甲状腺疾病者;(7)正在服用具有磷酸二酯

本文创新点:

(1)本研究纳入患者的Mehran积分 ≥ 10 分,属于对比剂肾病中高危人群,目前尚未见尼可地尔对这类人群影响的研究。(2)本研究所有患者在经皮冠状动脉介入术围术期采用的是水化+对比剂恒温的治疗策略,既往研究没有类似的报道。

酶5阻断作用的药物如枸橼酸西地那非等者;(8)研究者判断患者依从性差,无法按照要求完成本研究者;(9)正在参加其他临床试验者。采用随机数字表法将患者分为尼可地尔组和对照组,各80例。本研究经徐州市中心医院医学科学研究伦理委员会批准(批号:XZXY-LJ-20210331-043)。

1.2 样本量的计算 预实验结果显示,尼可地尔组CIN发生率为4.2%,对照组为18.6%,把握度设为80%,I型错误的概率设为0.05,两组样本量比例设为1:1,计算每组的73例患者,本研究纳入160例患者。

1.3 临床资料收集 所有患者入院后收集其临床资料,包括年龄、性别、血细胞比容、左心室射血分数、对比剂用量、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、Mehran积分、糖尿病发生情况、临床药物〔包括阿司匹林、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、利尿剂、他汀类药物〕使用情况。

1.4 干预措施 对照组患者进行常规治疗;尼可地尔组患者除接受常规治疗外,在术前2 d到术后3 d给予尼可地尔(日本Tohoku Nipro Pharmaceutical Corporation公司生产,批号:19B060Z,规格:5 mg/片)10 mg口服,3次/d。所有患者术前1 h将等渗对比剂碘克沙醇注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,批号:190627D)放入恒定温度为37℃的水浴箱,之后进行经皮冠状动脉造影及经皮冠状动脉介入术。两组患者在术前6 h到术后12 h以 $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速率给予0.9%氯化钠溶液维持水化,对于伴有心力衰竭(左心室射血分数 $< 40\%$)的患者,采用半量水化方案,以上过程由试验者监督完成,尼可地尔由专门的护士负责发放。

1.5 观察指标 (1)比较两组患者CIN发生率。根据目前使用最广泛的欧洲泌尿生殖放射学会的标准:接触

对比剂后 48~72 h 内血肌酐 (serum creatinine, Scr) 上升绝对值 > 500 mg/L 或相对值升高 25% 以上即为发生 CIN^[8]。(2) 比较两组患者术前、术后 Scr、胱抑素 C (Cystatin C, CysC)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白介素 6 (interleukin 6, IL-6)。采集患者清晨空腹静脉血, 采用免疫比浊法, 利用日立 7600 全自动生化仪检测 Scr, 利用上海复星长征医学科学有限公司生产的 CysC 测定试剂盒测定 CysC。采用化学发光法, 利用深圳新产业 MAGLUMI 2000 检测仪检测 hs-CRP。采用酶联免疫吸附试验, 利用武汉赛维尔生物科技有限公司生产的 IL-6 检测试剂盒检测 IL-6。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者年龄、男性占比、血细胞比容、左心室射血分数、对比剂用量、eGFR、Mehran 积分、糖尿病发生率及阿司匹林、 β -受体阻滞剂、ACEI/ARB、利尿剂、他汀类药物使用率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

变量	对照组 (n=80)	尼可地尔组 (n=80)	<i>t</i> (χ^2) 值	<i>P</i> 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.0 ± 3.8	65.5 ± 2.8	-0.97	0.33
男性 [n (%)]	57 (71.3)	56 (70.0)	0.03 ^a	0.86
血细胞比容 ($\bar{x} \pm s$, %)	37.1 ± 2.8	37.0 ± 2.5	0.27	0.79
左心室射血分数 ($\bar{x} \pm s$, %)	42.7 ± 2.0	43.2 ± 2.1	-1.72	0.09
对比剂用量 ($\bar{x} \pm s$, ml)	141.2 ± 27.7	136.6 ± 20.1	1.22	0.23
eGFR ($\bar{x} \pm s$, ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹)	62.6 ± 2.4	62.8 ± 2.6	-0.63	0.53
Mehran 积分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	11.2 ± 0.4	11.1 ± 0.3	0.87	0.39
糖尿病 [n (%)]	24 (30.0)	28 (35.0)	0.46 ^a	0.50
临床药物使用情况 [n (%)]				
阿司匹林	80 (100.0)	80 (100.0)	0 ^a	1.00
β -受体阻滞剂	71 (88.8)	72 (90.0)	0.07 ^a	0.80
ACEI/ARB	70 (87.5)	69 (86.3)	0.06 ^a	0.82
利尿剂	25 (31.3)	27 (33.8)	0.11 ^a	0.74
他汀类药物	64 (80.0)	64 (80.0)	0 ^a	1.00

注: eGFR=估算肾小球滤过率, ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂, ARB=血管紧张素 II 受体拮抗剂; ^a表示 χ^2 值

2.2 两组患者 CIN 发生率比较 尼可地尔组患者 CIN 发生率为 6.3% (5/80), 对照组患者 CIN 发生率为 8.8% (7/80); 两组患者 CIN 发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.36$, $P=0.55$)。

2.3 两组患者术前、术后 Scr、CysC、hs-CRP、IL-6 比较 两组患者术前 Scr、CysC、hs-CRP、IL-6 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 尼可地尔组患者术后 Scr、CysC、hs-CRP、IL-6 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组、尼可地尔组患者术后 Scr、CysC、hs-CRP、IL-6 分别高于本组术前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

3 讨论

CIN 的发病机制复杂, 目前循证医学尚未完全阐明其机制, 现有的研究发现肾髓质缺血缺氧性损伤、对比剂分子对肾小管直接损伤以及氧化应激、炎症反应参与了 CIN 的发生^[9-11]。既往研究表明, 尼可地尔可以减轻肾髓质缺氧及髓质细胞缺血性损伤和死亡, 减轻肾脏细胞的氧化应激和炎症反应, 减少氧自由基的产生, 减轻肾脏由于缺血和再灌注而引起的损伤^[12], 故尼可地尔有可能改善 CIN 病理生理的多个环节, 最终达到降低 CIN 发生率的目的, 目前这一假说已经在小鼠身上得到了证实^[13], 但是在临床研究中对于尼可地尔是否可以降低 CIN 发生率仍有争论^[6]。

本研究结果显示, 尼可地尔组患者术后 Scr、CysC 低于对照组, 对照组、尼可地尔组患者术后 Scr、CysC 分别高于本组术前, 提示尼可地尔组患者术后 Scr、CysC 较对照组升高幅度小, 说明尼可地尔对肾脏具有保护作用, 这与 NAWA 等^[14]的研究结果一致, 其可能的机制是尼可地尔通过减少肾血管内皮素的释放, 调节体内前列腺素水平, 使得 NO 的合成和释放增加, 进而扩张肾血管, 减轻肾髓质的缺血缺氧性损伤^[4]。

hs-CRP 和 IL-6 在炎症级联反应中发挥着重要作用, 也是临床常用的炎症反应标志物。本研究结果显示, 对照组、尼可地尔组患者术后 hs-CRP、IL-6 分别高于本组术前, 说明对比剂会增强机体的炎症反应, 这也支持了 CIN 发病机制中炎症反应这一学说。尼可地尔组患者术后 hs-CRP、IL-6 低于对照组, 提示尼可地尔组患者术后 hs-CRP、IL-6 升高幅度小于对照组, 说明尼可地尔可以抑制机体炎症反应, 促进肾脏受损血管内皮功能的恢复。其可能的机制为: 尼可地尔可以增加内源性 NO 释放量, 有效减轻钙离子超载, 清除自由基, 遏制炎症因子的释放, 减轻氧化应激程度, 改善心肌细胞代谢, 最终达到减轻血管炎症反应的作用^[15-16]。一项前瞻性的随机对照试验纳入了 250 例术前 eGFR < 60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的患者, 随机将其分为尼可地尔组和空白对照组, 尼可地尔组在择期经皮冠状动脉介入术前 1 d 至经皮冠状动脉介入术后 3 d 给予尼可地尔口服 10 mg、3 次/d, 结果显示, 尼可地尔组术后 72 h C 反应蛋白、肿瘤坏死因子及 IL-6 等炎症因子较对照组明显下降 ($P < 0.05$)^[17], 本研究结果与之相似。而

表 2 两组患者术前、术后 Ser、CysC、hs-CRP、IL-6 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of Ser, CysC, hs-CRP, IL-6 between the two groups before and after operation

组别	例数	Ser ($\mu\text{mol/L}$)				CysC (mg/L)				hs-CRP (mg/L)				IL-6 (ng/L)			
		术前	术后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	术前	术后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	术前	术后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	术前	术后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	80	119.3±15.4	138.5±6.3	-11.54	<0.01	1.5±0.4	1.9±0.4	-7.05	<0.01	9.4±0.4	10.4±0.4	-23.59	<0.01	129.4±21.5	155.8±13.9	-11.91	<0.01
尼可地尔组	80	119.8±15.6	132.2±6.2	-6.60	<0.01	1.4±0.3	1.7±0.4	-4.21	<0.01	9.3±0.4	9.8±0.3	-36.96	<0.01	125.5±17.2	143.1±10.9	-7.17	<0.01
t 值		-0.20	6.34			0.21	3.06			1.74	-14.35			1.28	6.44		
P 值		0.84	<0.01			0.84	<0.01			0.09	<0.01			0.20	<0.01		

注: Ser= 血肌酐, CysC= 胱抑素 C, hs-CRP= 超敏 C 反应蛋白, IL-6= 白介素 6

LENZ 等^[18] 研究显示, 大鼠口服尼可地尔 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 8 周后其体内炎性因子 IL-6、白介素 8 (interleukin 8, IL-8) 并没有明显变化, 可见尼可地尔对炎性因子的影响及其机制目前仍存在争议。

本研究结果显示, 两组患者 CIN 发生率比较无统计学差异, 与国内张鹏等^[19] 研究结果不一致, 其可能的原因为: (1) 样本量偏小: 本研究中尼可地尔组 CIN 发生率在数值上更低, 随着样本量的增加, 差异可能有统计学意义。(2) 两组患者入选时平均 Mehran 积分约为 11 分, 平均 eGFR 约为 $62 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 临床上属于中等程度肾功能损伤, 而非重度肾功能损伤人群。(3) 所有患者使用了等渗对比剂碘克沙醇, 而且术前置于恒温箱水浴加温到 $37 \text{ }^\circ\text{C}$, 使得对比剂的黏滞性和渗透毒性降到了最低, 减轻了肾小管的缺血缺氧性损伤。(4) 所有患者术前 6 h 到术后 12 h 采取了标准化的 0.9% 氯化钠溶液静脉水化, 使得对比剂得以稀释, 减轻了对肾脏的损伤。

综上所述, 尼可地尔对于经皮冠状动脉介入术后患者肾功能具有一定保护作用, 可减轻患者的炎性反应, 但并未发现其可以降低 CIN 发生率, 这为将来对 CIN 的发病机制研究提供了一个线索, 提示可以围绕炎性反应这个方向进行更深入的研究, 以明确 CIN 的发病机制。但本研究是单中心临床研究, 样本量较小, 研究只观察了尼可地尔对患者经皮冠状动脉介入术后短期肾功能的保护作用, 而尼可地尔对患者术后长期肾功能的影响以及患者预后的改善情况还不明确。同时, 本研究并未探讨尼可地尔的最佳给药剂量及时间, 临床上仍需要更大样本量的多中心随机对照研究来评估尼可地尔预防 CIN 的作用, 从而为临床预防 CIN 提供更确切的证据。

作者贡献: 娄明进行文章的构思与设计、文章的可行性分析、文献收集与整理, 撰写论文, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理; 冯春光负责论文的修订; 王璐璐负责英文的修订; 刘奕、宗斌、李小莉负责数据的收集和整理; 张苗苗负责统计学处理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] PATTHARANITIMA P, TASANARONG A. Pharmacological

strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 236930. DOI: 10.1155/2014/236930.

[2] SHAMS E, MAYROVITZ H N. Contrast-induced nephropathy: a review of mechanisms and risks [J]. *Cureus*, 2021, 13 (5): e14842. DOI: 10.7759/cureus.14842.

[3] SATO T, SASAKI N, O'ROURKE B, et al. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35 (2): 514-518. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00552-5.

[4] MEHRAN R, DANGAS G D, WEISBORD S D. Contrast-associated acute kidney injury [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (22): 2146-2155. DOI: 10.1056/nejmra1805256.

[5] FAN Y M, FU X H, WANG Y B, et al. Effect of long-term administration of nicorandil on endothelial function of the radial artery in patients with angina undergoing transradial percutaneous coronary intervention [J]. *Angiology*, 2017, 68 (7): 633-639. DOI: 10.1177/0003319716675720.

[6] MA X F, LI X, JIAO Z F, et al. Nicorandil for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36 (2). [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/1755-5922.12316.

[7] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 229-234.

[8] THOMSEN H S, WEBB J A W. *ESUR guidelines on contrast media version 8.1* [M] // THOMSEN H S, WEBB J A W. *Contrast Media. Medical Radiology Diagnostic Imaging. Third Edition*. Berlin: Springer, 2014: 257-274.

[9] 刘文杰, 申强. 对比剂肾病发病机制及其预防策略的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25 (3): 118-120. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.03.031.

LIU W J, SHEN Q. Progress on pathogenesis and prevention strategy of contrast-induced nephropathy [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2017, 25 (3): 118-120. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.03.031.

[10] JEONG B Y, LEE H Y, PARK C G, et al. Oxidative stress caused by activation of NADPH oxidase 4 promotes contrast-induced acute kidney injury [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (1): e0191034. DOI: 10.1371/journal.pone.0191034.

(下转第 68 页)

- 角度探讨地黄梓醇促血管新生作用及分子机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (2): 64-68. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.01.y04.
- ZHOU X, ZHANG W Q, LIU J, et al. Neovascularization promotion effect and molecular mechanism of rehmannia catalpol in terms of regulation of VEGF and its receptors [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (2): 64-68. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.01.y04.
- [6] 周霞, 刘炬, 李丽, 等. 地黄活血生新功效考辨 [J]. 中医文献杂志, 2018, 36 (2): 22-25. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4737.2018.02.008.
- ZHOU X, LIU J, LI L, et al. Textual research on effects of Di Huang (rehmannia glutinosa) by refreshing blood with renewing body [J]. Journal of Traditional Chinese Medicinal Literature, 2018, 36 (2): 22-25. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4737.2018.02.008.
- [7] LIU Y R, LI P W, SUO J J, et al. Catalpol provides protective effects against cerebral ischaemia/reperfusion injury in gerbils [J]. J Pharm Pharmacol, 2014, 66 (9): 1265-1270. DOI: 10.1111/jphp.12261.
- [8] LONGA E Z, WEINSTEIN P R, CARLSON S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20 (1): 84-91. DOI: 10.1161/01.str.20.1.84.
- [9] 翟志永. 强制性运动疗法对大鼠脑缺血再灌注后内源性血管再生和神经再生的影响及其与 nogo-A-RhoA-ROCK 信号通路的关系 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- [10] 高学敏. 中药学 [M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2017.
- [11] 邢立志, 暴春艳. 地黄加工过程中梓醇含量稳定性分析 [J]. 中国民族民间医药, 2009, 18 (4): 4. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8517.2009.04.003.
- [12] 王宏洁, 金亚红, 李鹏跃, 等. 鲜、生、熟地黄药材中 3 种活性成分含量的比较 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33 (15): 1923-1925.
- [13] RUST R, GANTNER C, SCHWAB M E. Pro- and antiangiogenic therapies: current status and clinical implications [J]. FASEB J, 2019, 33 (1): 34-48. DOI: 10.1096/fj.201800640RR.
- [14] PANNEERSELVAN N, RAGUNATHAN M. Targeting expression of adenosine receptors during hypoxia induced angiogenesis—a study using zebrafish model [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 101-112. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.032.
- [15] RUST R, GRÖNNERT L, WEBER R Z, et al. Refueling the ischemic CNS: guidance molecules for vascular repair [J]. Trends Neurosci, 2019, 42 (9): 644-656. DOI: 10.1016/j.tins.2019.05.006.
- [16] 王美玲, 刘华绪. HIF-VEGF-notch 信号通路在血管生成中的作用 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37 (5): 332-336. DOI: 10.12144/zgmfskin202105332.
- WANG M L, LIU H X. Role of HIF-VEGF-Notch signaling pathway in angiogenesis [J]. China journal of Leprosy and Skin Diseases, 2021, 37 (5): 332-336. DOI: 10.12144/zgmfskin202105332.
- [17] 祝慧凤, 万东, 周佳丽, 等. 梓醇促局灶性脑缺血大鼠血管新生观察 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35 (2): 232-236.
- (收稿日期: 2021-08-23; 修回日期: 2021-10-18)
(本文编辑: 崔丽红)

(上接第 51 页)

- [11] KUSIRISIN P, CHATTIPAKORN S C, CHATTIPAKORN N. Contrast-induced nephropathy and oxidative stress: mechanistic insights for better interventional approaches [J]. J Transl Med, 2020, 18 (1): 400. DOI: 10.1186/s12967-020-02574-8.
- [12] YI B, MO S, JIANG Y, et al. Efficacy and safety of nicorandil in preventing contrast-induced nephropathy after elective percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of 1229 patients [J]. J Interv Cardiol, 2020, 2020: 4527816. DOI: 10.1155/2020/4527816.
- [13] SHIMIZU S, SAITO M, KINOSHITA Y, et al. Nicorandil ameliorates ischaemia-reperfusion injury in the rat kidney [J]. Br J Pharmacol, 2011, 163 (2): 272-282. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01231.x.
- [14] 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. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.078.
- [15] SÁNCHEZ-DUARTE S, MÁRQUEZ-GAMIÑO S, MONTOYA-PÉREZ R, et al. Nicorandil decreases oxidative stress in slow- and fast-twitch muscle fibers of diabetic rats by improving the glutathione system functioning [J]. J Diabetes Investig, 2021, 12 (7): 1152-1161. DOI: 10.1111/jdi.13513.
- [16] JIANG X S, WU D, JIANG Z C, et al. Protective effect of nicorandil on cardiac microvascular injury: role of mitochondrial integrity [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 4665632. DOI: 10.1155/2021/4665632.
- [17] ZHANG P, LI W Y, YANG S C, et al. Preventive effects of nicorandil against contrast-induced nephropathy in patients with moderate renal insufficiency undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Angiology, 2020, 71 (2): 183-188. DOI: 10.1177/0003319719841733.
- [18] LENZ M, KAUN C, KRYCHTIUK K A, et al. Effects of nicorandil on inflammation, apoptosis and atherosclerotic plaque progression [J]. Biomedicines, 2021, 9 (2): 120. DOI: 10.3390/biomedicines9020120.
- [19] 张鹏, 张雪, 杨世诚, 等. 尼可地尔对经皮冠状动脉介入治疗中肾功能不全患者对比剂肾病的预防作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39 (6): 357-362. DOI: 10.14109/j.cnki.xyyle.2020.06.08.
- (收稿日期: 2021-08-16; 修回日期: 2021-10-12)
(本文编辑: 崔丽红)