

尼可地尔辅助治疗对稳定型心绞痛患者 心功能、斑块稳定性及血管内皮功能的影响

余秋实,王志权,马志强,刘宁,朱启明

(中国人民解放军第一六一医院心内科,武汉 430010)

[摘要] **目的** 研究尼可地尔辅助治疗对稳定型心绞痛患者心功能、斑块稳定性及血管内皮功能的影响。**方法** 选取482例稳定型心绞痛患者,根据随机数字表法将患者分为2组,对照组和研究组各241例。对照组患者给予酒石酸美托洛尔片、阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀钙片联合治疗,研究组在对照组的基础上给予尼可地尔辅助治疗。治疗3个月,比较两组患者的临床总有效率、不良反应发生率、心脏指数(CI)、左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短分数(LVFS)、血清中五聚素-3(PTX3)、脂蛋白相关的磷脂酶A2(Lp-PLA2)的水平以及血浆中内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)水平等。**结果** 研究组患者的总有效率为90.04%,显著高于对照组的78.01% ($P < 0.05$);治疗后研究组CI、LVEF、LVFS水平分别为 $(2.97 \pm 0.54) \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 、 $(66.34 \pm 7.56)\%$ 、 $(35.67 \pm 4.82)\%$,均高于对照组的 $(2.75 \pm 0.48) \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 、 $(63.26 \pm 7.34)\%$ 、 $(33.78 \pm 4.53)\%$ ($P < 0.05$)。治疗后研究组血清中PTX3、Lp-PLA2水平分别为 $(2.17 \pm 0.24) \mu\text{g/L}$ 、 $(18.63 \pm 4.64) \mu\text{g/L}$,均低于对照组的 $(2.62 \pm 0.28) \mu\text{g/L}$ 、 $(38.97 \pm 4.98) \mu\text{g/L}$,均 $P < 0.05$ 。治疗后研究组血浆ET-1水平为 $(102.51 \pm 12.47) \text{ ng/L}$,显著低于对照组的 $(116.84 \pm 13.14) \text{ ng/L}$, $P < 0.05$;NO水平为 $(78.51 \pm 5.26) \mu\text{mol/L}$,显著高于对照组的 $(51.63 \pm 4.92) \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$ 。研究组的不良反应发生率为1.24%,与对照组的0.83%比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 尼可地尔辅助治疗对稳定型心绞痛患者具有较好的临床疗效,可改善患者的心功能、血管内皮功能,并可提升斑块稳定性,安全性较好。

[关键词] 心绞痛;内皮,血管;斑块,动脉粥样硬化

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.01.018

Effect of nicorandil adjuvant treatment on heart function, stability of plaque and vascular endothelial function in patients with stable angina pectoris of coronary heart disease Yu Qiushi, Wang Zhiquan, Ma Zhiqiang, Liu Ning, Zhu Qiming (Department of Cardiology, the 161th Hospital of PLA, Wuhan 430010, China)

Corresponding author: Zhu Qiming, Email: lxsntl@163.com

[Abstract] **Objective** To study the effect of nicorandil adjuvant treatment on heart function, stability of plaque and vascular endothelial function in patients with stable angina pectoris of coronary heart disease. **Methods** 482 patients with stable angina pectoris of coronary heart disease were selected, and all patients were randomly divided into control group and study group with 241 cases in each group according to the random number table method. The patients in the control group were collectively treated with Metoprolol Tartrate Tablets, Aspirin Enteric-coated Tablets and Atorvastatin Calcium Tablets. The patients in the study group were given nicorandil adjuvant treatment on the basis of the control group. Both of the patients in the two groups were treated for 3 months. Some indexes of the patients in the two groups were compared, including the clinical total effective rate, the incidence of adverse reactions, cardiac index (CI), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular fractional shortening (LVFS), the levels of serum pentraxin-3 (PTX3) and lipoprotein associated phospholipase A 2 (Lp-PLA2), and the levels of plasma endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO). **Results** The total effective rate of the patients in the study group was 90.04%, which was significantly higher than that in the control group 78.01% ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CI, LVEF and LVFS of patients in the study group were $(2.97 \pm 0.54) \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, $(66.34 \pm 7.56)\%$, $(35.67 \pm 4.82)\%$, which were

基金项目:湖北省卫生计生西医类一般项目(WJ2015Z048)

作者简介:余秋实,主治医师,Email:aaa8575864@163.com

通信作者:朱启明,副主任医师,Email:lxsntl@163.com

respectively higher than those in the control group (2.75 ± 0.48) $L \cdot \min^{-1} \cdot m^{-2}$, (63.26 ± 7.34)% and (33.78 ± 4.53)% , $P < 0.05$; the levels of serum PTX3 and Lp-PLA2 in the study group were (2.17 ± 0.24) $\mu\text{g/L}$, (18.63 ± 4.64) $\mu\text{g/L}$, which were respectively lower than those in the control group (2.62 ± 0.28) $\mu\text{g/L}$, and (38.97 ± 4.98) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$); the level of ET-1 in the study group was (102.51 ± 12.47) ng/L , which was lower than that in the control group (116.84 ± 13.14) ng/L ($P < 0.05$); the level of NO of patients in the study group was (78.51 ± 5.26) $\mu\text{mol/L}$, which was higher than that in the control group (51.63 ± 4.92) $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the difference between the incidences of adverse reactions of patients in the study group and the control group, which were 1.24% and 0.83%. **Conclusion** Nicorandil adjuvant treatment has good clinical curative effect to the patients who have stable angina pectoris of coronary heart disease. It can improve heart function and vascular endothelial function of patients, and improve the stability of plaque with good safety.

[**Keywords**] Angina Pectoris; Endothelium, vascular; Plaque, atherosclerotic

治疗稳定型心绞痛的主要是缓解心绞痛症状、预防发生不稳定型心绞痛和急性心肌梗死,临床上常用 β 受体阻滞剂、阿司匹林、他汀类药物来治疗心绞痛,起到改善心脏功能、抗血小板、调脂等作用,但其临床疗效仍不太理想^[1-2]。尼可地尔是一种ATP敏感的钾离子通道开放剂,具有扩张冠脉血管、持续性增加冠状动脉血流量、抑制血小板聚集、抑制冠状动脉痉挛、防止血栓形成等作用,适用于各种类型的心绞痛^[3]。本研究通过探讨尼可地尔辅助治疗对稳定型心绞痛患者心功能、斑块稳定性及血管内皮功能的影响,以进一步明确尼可地尔辅助治疗的临床价值,为临床治疗稳定型心绞痛提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2012年5月到2017年5月期间在我院接受治疗的稳定型心绞痛患者482例。根据随机数字表法将所有患者随机分为对照组和研究组各241例。其中对照组中,男138例,女103例;年龄范围39~71岁,年龄(56.8 ± 8.6)岁;加拿大心血管学会分级(CCS): I级83例, II级134例, III级24例;病程范围1~9年,病程(5.35 ± 1.26)年;合并疾病:高血压22例,糖尿病11例。研究组中,男132例,女109例;年龄范围36~72岁,年龄(57.7 ± 8.3)岁;CCS分级: I级80例, II级138例, III级23例;病程范围1~10年,病程(5.42 ± 1.29)年;合并疾病:高血压20例,糖尿病12例。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)所有患者均符合中华医学会心血管病学分会制定的《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[4]中的相关诊断标准;(2)病历资料完整;(3)患者均符合药物治疗的适应证,即非顽固性心绞痛,患者对研究药物不过敏,对

于可行药物治疗和手术者,在告知治疗方案的利弊后患者倾向于药物治疗。排除标准:(1)合并有恶性肿瘤者;(2)近期出现过急性心肌梗死者;(3)合并肝肾功能不全者;(4)合并感染者;(5)凝血功能障碍者;(6)严重心律失常者;(7)服药依从性不高者;(8)在治疗期间未能听从医嘱,运动量过大、睡眠时间过少、饮食无规律者。

1.3 治疗方法 对照组患者给予常规的联合用药进行治疗,酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司生产),25毫克/次,2次/天;阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司生产),100毫克/次,1次/天;阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司生产),20毫克/次,1次/天。

研究组在对照组治疗的基础上给予尼可地尔辅助治疗,尼可地尔片(中外制药株式会社生产),5毫克/次,3次/天。若患者在治疗过程中心绞痛发作,及时给予硝酸甘油舌下含服。两组患者均连续治疗3个月。叮嘱患者在治疗期间尽量减少不必要的运动,保证充足的睡眠时间,饮食清淡,同时吩咐家属监督患者的日常行为。

1.4 疗效评价 在治疗3个月后对所有患者的治疗效果进行评估,具体标准如下^[5]:若患者在治疗后心绞痛症状基本消失,发作次数少于治疗前的80%则可判定为显效;若患者在治疗后心绞痛症状有所改善,发作次数少于治疗前的50%则可判定为有效;无效:若患者在治疗后心绞痛症状和发作次数均无明显改善,甚至加重则可判定为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 观察指标 于治疗前、治疗3个月后采用彩色多普勒超声检测仪(美国ATL公司,型号:APOGEE800)检测心脏指数(CI)、左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短分数(LVFS);于治疗前、治

疗3个月后的清晨抽取所有患者的空腹静脉血6 mL,采用双抗夹心酶联免疫分析法检测血清五聚素-3(PTX3)、脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)的水平和血浆内皮素-1(ET-1)的水平,硝酸还原酶法测定一氧化氮(NO)水平,相关试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司,所有操作步骤均根据相关试剂盒说明书进行。治疗期间患者需每周前来医院进行复诊,对于路程较远不便前来者由医务人员致电沟通,了解患者的治疗情况,记录在治疗过程中出现的不良反应。

1.6 医学伦理学 患者及其家属均知晓本次研究,且在知情同意书上签字确认。中国人民解放军第一六一医院伦理委员会已批准本次研究。

1.7 统计学处理 采用SPSS19.0软件分析数据,计数资料以率(%)的形式表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的疗效比较 研究组患者的总有效率为90.04%,显著高于对照组的78.01%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者的疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	241	146(60.58)	42(17.43)	53(21.99)	188(78.01)
研究组	241	167(69.29)	50(20.75)	24(9.96)	217(90.04)
χ^2 值					12.999
P 值					<0.001

2.2 两组患者的心功能指标比较 治疗前两组患者的CI、LVEF、LVFS比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者的CI、LVEF、LVFS水平均明显升高,且研究组高于对照组($P < 0.05$)。见表

表2 两组患者的心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CI(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)		LVEF(%)		LVFS(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	241	2.58 ± 0.41	2.75 ± 0.48 ^a	61.02 ± 8.10	63.26 ± 7.34 ^a	31.42 ± 4.36	33.78 ± 4.53 ^a
研究组	241	2.56 ± 0.43	2.97 ± 0.54 ^a	60.29 ± 8.15	66.34 ± 7.56 ^a	31.06 ± 4.65	35.67 ± 4.82 ^a
t 值		0.523	4.727	0.986	4.538	0.877	4.436
P 值		0.601	<0.001	0.325	<0.001	0.381	<0.001

注:CI为心脏指数,LVEF为左室射血分数,LVFS为左室短轴缩短分数;与治疗前比较,^a $P < 0.05$

2。

2.3 两组患者的斑块稳定性及血管内皮功能比较 治疗前两组患者血清中的PTX3、Lp-PLA2以及血浆中ET-1、NO水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者血清中的PTX3、Lp-PLA2以及血浆中的ET-1水平均显著降低,且研究组低于对照组($P < 0.05$),治疗后两组患者血浆中的NO水平升高,且研究组高于对照组($P < 0.05$)。见表3,4。

2.4 两组患者不良反应的比较 治疗过程中两组患者均未出现明显的不良反应,其中对照组出现2例轻微恶心,不良反应发生率为0.83%(2/241),研究组出现2例轻微恶心,1例头晕,不良反应发生率为1.24%(3/241)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

3 讨论

本研究结果显示,研究组患者的总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),说明与常规用药相比,采用尼可地尔辅助治疗稳定型心绞痛患者具有更好的临床疗效。CI是衡量单位体表面积下心脏泵出的血容量,正常成年人的CI值为3.0~3.5 L·min⁻¹·m⁻²,反映心功能状态。LVEF和LVFS是衡量心肌收缩能力的指标,心肌收缩能力越强两指标的数值越大。本研究结果显示,治疗后两组的CI、LVEF、LVFS水平均明显升高,且研究组高于对照组($P < 0.05$)。这说明尼可地尔辅助治疗稳定型心绞痛患者可显著改善患者的心功能。

尼可地尔属于硝酸酯类化合物,可激活胞质鸟苷酸环化酶,能够抑制钙离子流入细胞,增加细胞膜对钾离子的通透性,促进钾离子流出,起到舒张血管平滑肌和扩张冠状动脉的作用,进而增加冠状动脉血流量^[6-7]。尼可地尔还可以提升心肌细胞对缺血

表3 两组患者的斑块稳定性比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	例数	PTX3		Lp-PLA2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	241	2.92 ± 0.33	2.62 ± 0.28 ^a	59.57 ± 7.65	38.97 ± 4.98 ^a
研究组	241	2.96 ± 0.36	2.17 ± 0.24 ^a	59.18 ± 7.39	18.63 ± 4.64 ^a
<i>t</i> 值		1.272	18.943	0.569	46.390
<i>P</i> 值		0.204	<0.001	0.570	<0.001

注:PTX3为五聚素-3,Lp-PLA2为脂蛋白相关的磷脂酶A2;与治疗前比较,^a*P*<0.05

表4 两组患者的血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ET-1(ng/L)		NO($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	241	143.54 ± 15.63	116.84 ± 13.14 ^a	40.36 ± 6.97	51.63 ± 4.92 ^a
研究组	241	141.38 ± 16.24	102.51 ± 12.47 ^a	41.35 ± 5.92	78.51 ± 5.26 ^a
<i>t</i> 值		1.488	12.280	1.681	57.938
<i>P</i> 值		0.137	<0.001	0.094	<0.001

注:与治疗前比较,^a*P*<0.05;ET-1为内皮素-1,NO为一氧化氮

的耐受性、减少冠状动脉痉挛,对心脏起到保护作用,进而改善患者的心功能^[8]。PTX3是一种急性期反应蛋白,参与了机体的炎症过程,其水平与斑块的稳定性密切相关。Lp-PLA2主要通过巨噬细胞和泡沫细胞分泌,在不稳定斑块患者血清中表达量明显增加。ET-1主要由血管内皮细胞产生,是一种血管收缩因子,具有强大的收缩血管功能。NO是一种由血管内皮细胞分泌的内源性血管舒张因子,与ET-1共同参与血管张力的调节。本研究结果显示,治疗后研究组患者血清中的PTX3、Lp-PLA2水平和血浆中的ET-1水平均低于对照组(*P*<0.05),血浆中NO水平显著高于对照组(*P*<0.05)。这说明尼可地尔辅助治疗稳定型心绞痛患者可增加患者斑块的稳定性,改善患者的血管内皮功能。在方玲^[9]的研究中,尼可地尔可显著改善心绞痛患者的血管内皮功能,与本研究结果一致。另有研究显示,尼可地尔可有效抑制炎症反应,这可能也是其能够稳定斑块、改善血管内皮功能的机制之一^[10]。另外,本研究还显示,两组患者均未出现严重不良反应,这说明两种治疗方案均有较好的安全性。

综上所述,尼可地尔辅助治疗心绞痛患者具有较好的临床疗效,并且对患者的心功能、血管内皮功能起到较好的保护作用,并有利于保持斑块稳定性,不良反应率低,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 林新铎,唐俊明,杨建业,等. 通心络联合倍他乐克治疗冠心病心绞痛的 Meta 分析[J]. 中国临床保健杂志,2017,20(2):166-169.
- [2] TANAKA N, TAKAHASHI Y, ISHIHARA H, et al. Usefulness and safety of intracoronary administration of nicorandil for evaluating fractional flow reserve in japanese patients[J]. Clin Cardiol, 2015, 38(1):20-24.
- [3] 赵明明,王海蓉,熊峰,等. 尼可地尔治疗不稳定型心绞痛疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志,2014,6(2):131-135.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(3):195-206.
- [5] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 北京:人民军医出版社,1987:31.
- [6] WU M, HUANG Z, XIE H, et al. Nicorandil in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e78231.
- [7] 罗碧辉,吴平生,曾昭华,等. 尼可地尔与硝酸酯类药物对稳定型心绞痛疗效的 Meta 分析[J]. 中国全科医学,2013,16(33):3939-3943.
- [8] TARKIN J M, KASKI J C. Vasodilator therapy: nitrates and nicorandil[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2016, 30(4):367-378.
- [9] 方玲. 尼可地尔片对冠心病心绞痛患者血栓前状态及血管内皮功能的影响[J]. 血栓与止血学,2016,22(2):137-139,143.
- [10] ZHAO A P, DONG Y F, LIU W, et al. Nicorandil inhibits inflammasome activation and toll-like receptor-4 signal transduction to protect against oxygen-glucose deprivation-induced inflammation in BV-2 cells[J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20(2):147-153.

(收稿日期:2018-02-20)