

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.09.032

替罗非班联合尼可地尔对急诊 PCI 患者心功能和短期预后的影响 *

武晓玲¹ 姜义卿² 郑 群¹ 扈晓霞¹ 袁兰所¹

(1 哈励逊国际和平医院心血管内科 河北 衡水 053000; 2 哈励逊国际和平医院普外二科 河北 衡水 053000)

摘要 目的:探讨急诊 PCI 患者在联合使用替罗非班和尼可地尔后对心功能和短期预后的影响。**方法:**入选 98 例接受急诊 PCI 的 AMI 患者随机分为对照组(n=49)和联合治疗组(n=49)。对照组单纯给予替罗非班治疗,联合治疗组在对照组基础上给予尼可地尔 5 mg tid 口服治疗。观察记录两组患者治疗 8 周前后 LVEF、NT-proBNP 水平,并随访 MACE 事件发生情况。**结果:**两组患者在治疗前 LVEF 及 NT-proBNP 水平比较没有统计学差异($P>0.05$)。在治疗 8 周后联合治疗组和对照组 LVEF 及 NT-proBNP 水平均较治疗前水平明显改善($P<0.05$)。治疗 8 周后联合治疗组患者 LVEF 及 NT-proBNP 水平明显优于对照组患者($P<0.05$)。经过 8 周的治疗,联合治疗组再次发生心绞痛事件(6.12% VS 24.49%, $P=0.025$)、恶性心律失常(2.04% VS 16.33%, $P=0.036$)和心力衰竭事件(2.04% VS 18.37%, $P=0.020$)明显低于对照组。**结论:**替罗非班联合尼可地尔可进一步改善急诊 PCI 患者心功能及短期预后,值得临床推广。

关键词:尼可地尔;替罗非班;急诊 PCI;心功能;预后

中图分类号:R542.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)09-1750-04

Effect of Nicorandil Combined with Tirofiban on Cardiac Function and Short-Term Prognosis of Patients with Acute Myocardial Infarction undergoing Primary PCI*

WU Xiao-ling¹, JIANG Yi-qing², ZHENG Qun¹, HU Xiao-xia¹, YUAN Lan-suo¹

(1 Internal Medicine-Cardiovascular Department, Hengshui, Hebei, 053000, China;

2 Department of general surgery, Harrison international Heping Hospital, Hengshui, Hebei, 053000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of nicorandil combined with tirofiban on cardiac function and short-term prognosis of patients with acute myocardial infarction (AMI) undergoing primary PCI (pPCI). **Methods:** A total of 98 AMI patients with pPCI were enrolled and divided into combination therapy group (receiving nicorandil and tirofiban, n=49) and control group (receiving tirofiban only, n=49). Left ventricular ejection fraction (LVEF), NT-proBNP and short-term major adverse cardiovascular events were recorded and analyzed after 8 weeks' therapy. **Results:** There were no statistical significance achieved of LVEF and NT-proBNP before treatment ($P>0.05$). Compared to that before enrolled, LVEF and NT-proBNP were improved in both groups after 8 weeks' therapy ($P<0.05$). LVEF and NT-proBNP were improved in combination therapy group, compared to control group after 8 weeks' therapy ($P<0.05$). Rates of angina pectoris (6.12% VS 24.49%, $P=0.025$), malignant arrhythmia (2.04% VS 16.33%, $P=0.036$) and heart failure (2.04% VS 18.37%, $P=0.020$) of combination therapy group were lower compared to control group during 8 weeks' therapy. **Conclusion:** Nicorandil combined with tirofiban has more pronounced effect for improving cardiac function and short term prognosis of pPCI patients, worth clinical promotion.

Key words: Nicorandil; Tirofiban; Primary PCI; Heart Failure; Short-term prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R542.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)09-1750-04

前言

急性心肌梗死(AMI)是心血管内科最常见的急症之一,具有病情变化快、病死率高等特点。作为 AMI 最严重的并发症之一的心力衰竭,往往是导致 AMI 患者预后变差的关键性因素。心肌缺血预处理的机制之一是三磷酸腺苷介导的钾离子通道开放。尼可地尔是心血管内科最常用的具有硝酸酯类作用的钾

通道开放剂,已有的实验证实尼可地尔在冠心病患者中具有改善内皮功能和心肌保护作用^[1]。而替罗非班是临床上最长用的糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂,具有改善急诊经皮冠脉介入治疗(PCI)患者冠脉血流,改善 AMI 患者预后的作用^[2]。本研究旨在探讨替罗非班联合尼可地尔对急诊 PCI 患者心功能和短期预后的影响,为 AMI 的治疗提供新的思路。

* 基金项目:河北省科技进步基金项目(20161237)

作者简介:武晓玲(1985-),硕士,住院医师,研究方向:心血管内科,电话:18832858080, E-mail: wu441133454@163.com

(收稿日期:2017-07-31 接受日期:2017-09-01)

1 资料与方法

1.1 患者选择

选取 2015 年 4 月~2017 年 4 月在我院心血管内科接受急诊 PCI 的 AMI 患者 98 例,随机分成联合治疗组(n=49)和对照组(n=49)。入选标准符合急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断标准^[3]:(1)年龄 <75 岁;(2)持续至少 20 分钟以上的典型心绞痛症

状,且心绞痛发病 12 小时内入院;(3)心电图表现相邻两个以上导联 ST 段抬高 ≥ 1 mm,或出现新的左束支传导阻滞或出现 AMI 的典型动态演变;(4)心肌坏死标志物升高。排除标准:(1)出现脑出血、消化道出血等出血表现;(2)既往使用过替罗非班或尼可地尔;(3)出现对治疗药物过敏;(4)休克、严重的肝肾功能不全等。两组患者临床基本资料方面比较没有统计学差异(P 均大于 0.05)。(见表 1)。

表 1 两组患者基础临床资料比较

Table 1 Comparison of basic clinical data between the two groups

Items	Control group(n=49)	Combination therapy group(n=49)	t/ χ^2	P
male n(%)	36(73.47%)	32(65.31%)	0.432	0.511
age (year)	59.33 $\pm$ 11.42	61.62 $\pm$ 12.08	0.964	0.337
smoker n(%)	33(67.35%)	30(61.22%)	0.178	0.673
combined diabetes n(%)	11(22.45%)	14(28.57%)	0.215	0.643
combined hypertension n(%)	19(38.78%)	21(42.86%)	0.042	0.837
combined cerebrovascular disease n(%)	3(6.12%)	5(10.20%)	0.136	0.712

1.2 方法

1.2.1 研究方法 对照组患者在急诊 PCI 时给予替罗非班 10 μ g/kg 分 10 分钟缓慢静推,随后以 0.075 μ g/kg/min 微量泵入持续至术后 36 h。联合治疗组在对照组治疗基础上,使用尼可地尔 5 mg tid 口服。尼可地尔组可根据患者血压和临床症状调整口服记录为 5 mg bid。所有患者的心肌梗死、高血压、糖尿病基础药物治疗(包括抗血小板、抗凝、他汀、降压药、降糖药物等)由床位医生决定使用。所有患者在治疗前和治疗后 8 周检测血浆 NT-proBNP 水平、心脏彩超左室射血分数(LVEF)水平,治疗 8 周内观察记录主要心血管不良事件(MACE)。MACE 主要包括:心源性死亡、恶性心律失常(室颤、室速、多形性室早、引起血流动力学紊乱的阵发性室上性心动过速等)、再次发作心绞痛、心力衰竭(LVEF 低于 40%)、再次发生 AMI。本研究已经通过本院伦理委员会批准,并与患者签署临床试验知情同意书。

1.2.2 观察指标 血浆 NT-proBNP 检测:采用美国 Biosite 公司提供的 Triage 干式快速定量法测定,所有操作流程严格按照

使用说明书进行。心脏超声检查采用美国 GE 公司 VIVID 7 心脏超声诊断仪进行,所有入选患者均由 2 名有经验的心脏超声专业医师进行心脏超声检查,主要记录每位患者 LVEF 水平。

1.3 统计学分析

所有数据采用 SPSS 18.0 进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用百分比表示。计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法,P<0.05 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后心功能比较

两组患者在治疗前 LVEF 及 NT-proBNP 水平比较没有统计学差异(P>0.05)。在治疗 8 周后联合治疗组和对照组 LVEF 及 NT-proBNP 水平均较治疗前水平明显改善(P<0.05)。而治疗 8 周后联合治疗组患者 LVEF 及 NT-proBNP 水平明显优于对照组患者(P<0.05)。详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后心功能比较

Table 2 Comparison of cardiac function before and after treatment between the two groups

items		Control group(n=49)	Combination therapy group(n=49)	t	P
LVEF (%)	Before treatment	41.05 $\pm$ 7.32	40.62 $\pm$ 7.94	0.279	0.781
	After 8 weeks' treatment	44.10 $\pm$ 6.91*	48.75 $\pm$ 7.46*	3.201	0.002
NT-proBNP (ng/L)	Before treatment	1173.03 $\pm$ 105.34	1194.35 $\pm$ 136.30	0.866	0.389
	After 8 weeks' treatment	670.49 $\pm$ 89.40*	442.51 $\pm$ 78.83*	13.389	<0.001

Note: compared with before treatment within groups, *P<0.05.

2.2 两组患者治疗后 MACE 发生率的比较

经过 8 周的治疗,联合治疗组再次发生心绞痛事件(6.12% VS 24.49%,P=0.025)、恶性心律失常(2.04% VS 16.33%,P=0.

036)和心力衰竭事件(2.04% VS 18.37%,P=0.020)明显低于对照组。详见表 3。

表 3 两组患者治疗后 MACE 发生率的比较

Table 3 Comparison of the incidence of MACE during 8 weeks' treatment between the two groups

Items	Control group(n=49)	Combination therapy group (n=49)	χ^2	P
Cardiac death n(%)	1(2.04%)	0	--	--
Malignant arrhythmia n(%)	8(16.33%)	1(2.04%)	4.407	0.036
New attack of angina pectoris n(%)	12(24.49%)	3(6.12%)	5.038	0.025
Heart failure n(%)	9(18.37%)	1(2.04%)	5.459	0.020
New attack of AMI n(%)	0	0	--	--

3 讨论

根据《中国心血管病报告 2015》,2014 年中国心血管病的死亡率已经超过恶性肿瘤等其他疾病并跃居首位,其中 AMI 死亡率城市为 55.32/10 万,农村为 68.6/10 万^[4]。实施急诊 PCI 是救治 AMI 患者的最有效方案,根据国家卫计委 PCI 网络数据库信息,2014 年我国 PCI 数量已经超过 50 万例。得益于急诊 PCI 的广泛开展和胸痛中心的逐步建设,AMI 患者中接受急诊 PCI 患者比例明显升高,但仍有相当部分接受急诊 PCI 患者,在住院期间心功能进一步恶化,甚至发生恶性心律失常、心源性猝死等心血管事件^[5]。这些恶性心血管事件已经严重危害 AMI 患者的救治成功率,究其原因,急诊 PCI 术后无复流的发生、炎症、氧化应激反应、内皮功能障碍都是影响心肌再灌注治疗的关键问题^[6]。在实施急诊 PCI 球囊扩张过程中,冠状动脉病变处的斑块和血栓因物理扩张形成的包含各种复杂成分的微血栓是形成冠脉无复流至关重要的因素^[7]。由各种微血栓和纤维蛋白原激活的血小板,会在冠脉内发生聚集并促进进一步的凝血反应,并引起冠脉远端的微循环障碍,并最终发生无复流。无复流的发生严重影响了心肌细胞再灌注治疗,并最终影响心功能的恢复和 AMI 患者的预后^[8]。如何预防无复流的发生,如何在开通梗塞相关血管的同时能够让心肌细胞得到有效的灌注,如何进一步改善接受急诊 PCI 的 AMI 患者的心功能和预后等诸多问题再次以成为心血管医师关注的焦点。传统预防无复流的治疗方案包括强化抗血小板聚集治疗、强化他汀类药物治疗和冠脉内注射血管活性药物(如硝酸甘油、硝普钠、地尔硫卓、维拉帕米等)^[9]。本研究正是尝试在强化抗血小板治疗基础上(双联抗血小板基础上联合替罗非班)联合尼可地尔进一步改善急诊 PCI 患者心功能和预后的研究。替罗非班是一种强有力的 IIb/IIIa 受体拮抗剂,而 IIb/IIIa 受体的激活是血小板激活的最后通路,抑制血小板的激活才能有效减少无复流的发生^[10]。已有的研究发现替罗非班可以改善 AMI 患者 PCI 术后 TIMI 血流分级和心肌灌注分级,是以一种可以改善急诊 PCI 术后患者心功能和预后的药物^[2,11]。

尼可地尔同时具有硝酸酯类结构和烟酰胺结构,具有 K 通道开放的作用^[12]。国内学者发现,尼可地尔不仅具有硝酸异山梨酯样的缓解心绞痛作用,还具有模拟心肌缺血后适应,这样的双重作用使得尼可地尔在抗心肌缺血抗心绞痛方面广泛应用^[13]。尼可地尔的这种双重作用的主要来源是尼可地尔一方面可以激活血管平滑肌细胞鸟苷酸环化酶,产生类似硝酸酯类

扩张冠状动脉增加冠脉血流的作用;另一方面,尼可地尔还具有促进线粒体 K 通道开放,并阻止细胞基质中的钙离子内流,从而降低线粒体内钙离子浓度,预防线粒体钙超载发生^[14,15]。AMI 发生后心肌细胞死亡有两个途径,包括细胞凋亡和细胞坏死。两个途径中,线粒体钙超载起来很重要作用^[16]。基于这些理论,大量的研究还证实尼可地尔具有调节中性粒细胞功能、消除自由基、改善血管内皮功能、延缓心肌细胞凋亡等作用^[17]。同时,尼可地尔对外周血管的扩张作用也逐渐被发现,这种作用可以降低心脏收缩的前后负荷,降低心肌氧耗。有学者在次理论基础上发现临床应用尼可地尔可以有效预防 AMI 患者冠脉无复流的发生,改善该类患者的心功能预后^[18]。国外研究者通过心脏 MRI 扫描发现,尼可地尔可以降低 AMI 患者心肌梗死区域^[19]。

本研究发现,与单纯实用替罗非班比较,替罗非班联合尼可地尔进一步改善了急诊 PCI 术后患者心功能。替罗非班和尼可地尔分别从抗血小板抗血栓方面和扩张冠状动脉方面对急诊 PCI 患者冠脉血流改善,进一步改善心肌灌注额心功能。此外,尼可地尔还能起到预防线粒体内钙超载,保护血管内皮功能,保护心肌细胞等功能。因此替罗非班和尼可地尔联合使用具有协同作用,进一步改善 AMI 患者急诊 PCI 术后心功能。替罗非班联合尼可地尔可以明显降低 AMI 患者 PCI 术后心绞痛和心力衰竭的发生率,这很可能和尼可地尔具有硝酸酯样作用有关。尼可地尔的硝酸酯类样作用,不仅具有扩张冠状动脉,还具有扩张外周动脉,降低心脏前后负荷,降低心肌氧耗的作用。尼可地尔联合替罗非班对心功能的改善也是心力衰竭发生率降低的重要原因之一。另外,替罗非班联合尼可地尔治疗还进一步降低了恶性心律失常的发生,这与黄正新等人的研究一致^[20]。尼可地尔具有的扩张冠状动脉、保护缺血心肌和抗氧自由基等作用是其降低恶性心律失常发生的病理生理基础。而替罗非班降低恶性心律失常的发生主要理论基础是仍然是其强大的抗血小板、改善冠脉血流的作用。

综上所述,替罗非班联合尼可地尔对接受急诊 PCI 的 AMI 患者的心功能及短期心血管事件具有较好的改善作用,两种药物联合使用的优势明显。本研究的住院不足之处在于 1.单中心小样本研究,仅为接受急诊 PCI 患者改善心功能和预后提供一种治疗思路;2.并没有观察尼可地尔和替罗非班在临床使用中的副作用,例如出血、血压降低、消化道溃疡等发生情况;3.缺乏对尼可地尔和替罗非班联合使用分子生物学机制的探讨研究。而尼可地尔联合替罗非班在 AMI 患者中应用的不良反应

和远期的心血管事件,尼可地尔和替罗非班联合使用最佳的使用剂量和使用时机,以及如何使用尼可地尔联合替罗非班对AMI患者进行个体化治疗等诸多问题,仍有待更多的大样本研究。

参考文献(References)

- [1] Chen Z, Chen X, Li S, et al. Nicorandil improves myocardial function by regulating plasma nitric oxide and endothelin-1 in coronary slow flow[J]. *Coronary Artery Disease*, 2015, 26(2): 114
- [2] Kaymaz C, Keleş N, N Ö, et al. The effects of tirofiban infusion on clinical and angiographic outcomes of patients with STEMI undergoing primary PCI [J]. *Anatolian Journal of Cardiology*, 2015, 15(11): 899-906
- [3] 沈卫峰,张奇,张瑞岩.2015年急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南解析[J].*国际心血管病杂志*, 2015, 42(4): 217-219
Shen Wei-feng, Zhang Qi, Zhang Rui-yan. Analysis of the guideline of diagnosis and treatment of acute st-segment elevation myocardial infarction in 2015[J]. *International Journal of Cardiovascular Disease*, 2015, 42(4): 217-219
- [4] 隋辉,陈伟伟,王文.《中国心血管病报告2015》要点解读[J].*中国心血管杂志*, 2016, 21(4): 259-261
Sui Hui, Chen Wei-wei, Wang Wen. Interpretation of Chinese cardiovascular disease report 2015 [J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Medicine*, 2016, 21(4): 259-261
- [5] Guo R Y, Wu Y F, Zhao W, et al. Impact of the time from symptoms onset to thrombolysis on in-hospital major adverse cardiovascular event rate in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2016, 44(2): 128
- [6] 崔其峰,刘彬.急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入术后冠脉无复流的影响因素[J].*贵阳医学院学报*, 2015, 40(11): 1272-1275
Cui Qi-feng, Liu Bin. Influential Factors for Angiographic No Reflow Phenomenon of Coronary Artery of Patents with Acute Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention [J]. *Journal of Guiyang Medical College*, 2015, 40(11): 1272-1275
- [7] 李少辉,王海昌,张英梅,等.血小板与淋巴细胞比率对急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后无复流的预测价值[J].*现代生物医学进展*, 2016, 16(17): 3268-3271
Li Shao-hui, Wang Hai-chang, Zhang Ying-mei, et al. Prediction of the Platelet-to-lymphocyte Ratio on No-reflow Phenomenon after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(17): 3268-3271
- [8] 陈宇,白保强,李耀征,等.急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗后无复流现象的相关危险因素分析[J].*中国现代药物应用*, 2016, 10(20): 75-76
Chen Yu, Bai Bao-qiang, Li Yao-zheng, et al. Risk Factors Analysis of No-reflow Phenomenon on Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary PCI [J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2016, 10(20): 75-76
- [9] Gupta S, Gupta M M. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Indian Heart Journal*, 2016, 68(4): 539-551
- [10] Kaymaz C, Keleş N, Özdemir N, et al. The effects of tirofiban infusion on clinical and angiographic outcomes of patients with STEMI undergoing primary PCI [J]. *Anatolian Journal of Cardiology*, 2015, 15(11): 899-906
- [11] 汪雁博,谷新顺,范卫泽,等.冠状动脉内联合注射替罗非班和山莨菪碱对ST段抬高心肌梗死患者溶栓早期PCI心肌灌注改善作用的评价[J].*临床心血管病杂志*, 2015, 31(12): 1344-1349
Wang Yan-bo, Gu Xin-shun, Fan Wei-ze, et al. Additive Benefit of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition and Adjunctive Anisodamine during Early Coronary Intervention Following Thrombolysis on Myocardial Perfusion in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction[J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2015, 31(12): 1344-1349
- [12] 魏香兰.尼可地尔的临床应用现状及研究进展[J].*中国卫生标准管理*, 2016, 7(17): 93-95
Wei Xiang-lan. Progress in Clinical Application and Research Progress of Nicorandil [J]. *China Health Standard Management*, 2016, 7(17): 93-95
- [13] 刘通,冯力,袁勇,等.尼可地尔在急性前壁心肌梗死患者中的药物后适应作用[J].*临床心血管病杂志*, 2014, 30(11): 976-979
Liu Tong, Feng Li, Yuan Yong, et al. Postconditioning Effects of Nicorandil Treatment on Patients with Acute Anterior Myocardial Infarction[J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2014, 30(11): 976-979
- [14] Niwano S, Hirasawa S, Niwano H, et al. Cardioprotective effects of sarcolemmal and mitochondrial K-ATP channel openers in an experimental model of autoimmune myocarditis. Role of the reduction in calcium overload during acute heart failure [J]. *Int Heart J*, 2012, 53(2): 139-145
- [15] Zhang W, Meng Z. GW25-e3233 Effects and mechanisms of Nicorandil anatomic no reflow after myocardial ischemia/reperfusion in rats[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, 64(16): C221-C221
- [16] 叶璐,杨双强.Sirtuin3减少心肌细胞钙超载时细胞色素C的释放并抑制细胞凋亡[J].*细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(8): 1031-1035
Ye Lu, Yang Shuang-qiang. Sirtuin 3 Inhibits Cardiomyocyte Apoptosis by Reducing Cytochrome C Release in Myocardiac H9c2 Cells with Calcium Overload[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2015, 31(8): 1031-1035
- [17] Ye Z, Qiang S, Lang L. The clinical effect of nicorandil on perioperative myocardial protection in patients undergoing elective PCI: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(7): 45117
- [18] 周红君,袁伟.尼可地尔对老年急性ST段抬高型心肌梗死患者BNP水平与冠脉血流影响的研究[J].*东南大学学报(医学版)*, 2016, 35(3): 405-409
Zhou Hong-jun, Yuan Wei. The Impact of Nicorandil on BNP level and Coronary Blood Flow Condition of Elderly Patients with Acute ST Segment Myocardial Infarction[J]. *Journal of Southeast University*, 2016, 35(3): 405-409
- [19] Yamada K, Isobe S, Ishii H, et al. Impacts of nicorandil on infarct myocardium in comparison with nitrate: assessed by cardiac magnetic resonance imaging[J]. *Heart & Vessels*, 2015, 31(9): 1430-1437
- [20] 黄正新,王先宝,刘映峰.尼可地尔对急性心肌梗死患者冠状动脉介入术后心功能及临床预后的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(4): 544-547
Huang Zheng-xin, Wang Xian-bao, Liu Ying-feng. Effects of Nicorandil on Cardiac Function and Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2016, 32(4): 544-547