

尼可地尔联合阿托伐他汀钙 对冠心病PCI术后患者血管内皮功能及血清炎症反应的影响

王琰, 田二虎, 王志伟, 程江涛, 郭晓艳

河南大学人民医院(河南省人民医院)心内科, 河南 郑州 450003

【摘要】 **目的** 探讨尼可地尔联合阿托伐他汀钙对冠心病经皮冠状动脉介入(PCI)术后患者血管内皮功能及血清炎症反应的影响。**方法** 选择2019年11月至2020年11月在河南省人民医院行PCI术治疗的100例冠心病患者为研究对象,采用随机数表法分为观察组和对照组各50例。对照组患者给予阿托伐他汀钙治疗,观察组患者给予尼可地尔联合阿托伐他汀钙治疗,共治疗12周。比较两组治疗前后的血清内皮素(ET-1)、一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-10 (IL-10)、心肌肌钙蛋白(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平和心血管不良事件发生情况。**结果** 治疗后,两组患者的ET-1均降低,且观察组为(42.13 \pm 3.87) pg/mL,明显低于对照组的(53.13 \pm 4.09) pg/mL,而NO表达水平平均升高,且观察组为(62.18 \pm 4.98) μ mol/L,明显高于对照组的(53.12 \pm 4.37) μ mol/L,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者的TNF- α 、IL-6、CRP表达水平均降低,且观察组分别为(146.41 \pm 18.65) ng/mL、(38.13 \pm 8.33) pg/mL、(3.98 \pm 0.71) mg/L,明显低于对照组的(193.31 \pm 17.44) ng/mL、(46.31 \pm 7.65) pg/mL、(5.67 \pm 0.66) mg/L,而IL-10表达水平升高,且观察组为(421.42 \pm 29.87) ng/mL,明显高于对照组的(387.32 \pm 26.71) ng/mL,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者的cTnI、CK-MB表达水平均降低,且观察组分别为(2.18 \pm 0.41) μ g/L、(7.11 \pm 1.87) U/L,明显低于对照组的(2.87 \pm 0.32) μ g/L、(9.31 \pm 1.65) U/L,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的心血管不良事件发生率为6.00%,明显低于对照组的29.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 尼可地尔联合阿托伐他汀钙可有效改善PCI术后冠心病患者的血管内皮功能,抑制炎症反应,保护心肌细胞,降低心血管不良事件发生率,值得临床推广应用。

【关键词】 冠心病;经皮冠状动脉介入;尼可地尔;阿托伐他汀钙;血管内皮功能;炎症反应;心肌功能

【中图分类号】 R514.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)02-0151-04

Effects of nicorandil combined with atorvastatin calcium on vascular endothelial function and serum inflammatory response in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention. WANG Yan, TIAN Er-hu, WANG Zhi-wei, CHENG Jiang-tao, GUO Xiao-yan. Department of Cardiology, Henan People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effects of nicorandil combined with atorvastatin calcium on vascular endothelial function and serum inflammatory response in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** One hundred patients with coronary heart disease who underwent PCI in Henan People's Hospital from November 2019 to November 2020 were selected as the research objects. They were randomly divided into an observation group and a control group, with 50 patients in each group. The patients in the control group were treated with atorvastatin calcium, and the patients in the observation group were treated with nicorandil combined with atorvastatin calcium for 12 weeks. The changes of serum endothelin (ET-1), nitric oxide (NO), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), interleukin-10 (IL-10), cardiac troponin (cTnI), and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) were compared between the two groups before and after treatment, as well as the incidence of cardiovascular adverse events. **Results** After treatment, ET-1 decreased in both groups, and the expression level of ET-1 in the observation group was (42.13 \pm 3.87) pg/mL, which was significantly lower than (53.13 \pm 4.09) pg/mL in the control group; the expression level of NO increased in both groups, and the level in the observation group was (62.18 \pm 4.98) μ mol/L, which was significantly higher than (53.12 \pm 4.37) μ mol/L in the control group ($P<0.05$). After treatment, the expression levels of TNF- α , IL-6, and CRP in the two groups were decreased, and the levels in the observation group were (146.41 \pm 18.65) ng/mL, (38.13 \pm 8.33) pg/mL, (3.98 \pm 0.71) mg/L, significantly lower than (193.31 \pm 17.44) ng/mL, (46.31 \pm 7.65) pg/mL, (5.67 \pm 0.66) mg/L in the control group. After treatment, the expression levels of IL-10 in the two groups were increased, and the level in the observation group was (421.42 \pm 29.87) ng/mL, which was significantly higher than (387.32 \pm 26.71) ng/mL in the control group ($P<0.05$). After treatment, the expression levels of cTnI and CK-MB in the two groups were decreased, and the levels in the observation group were (2.18 \pm 0.41) μ g/L, (7.11 \pm 1.87) U/L, which were significantly lower than (2.87 \pm 0.32) μ g/L, (9.31 \pm 1.65) U/L in the control group ($P<0.05$). The incidence of cardio-

vascular adverse events in the observation group was 6.00%, which was significantly lower than 29.00% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Nicodil combined with atorvastatin calcium can effectively improve vascular endothelial function in patients with coronary heart disease undergoing PCI, inhibit inflammatory response, protect cardiomyocytes, and reduce the incidence of cardiovascular adverse events, which is worthy of clinical popularization and application.

【Key words】 Coronary heart disease; Percutaneous coronary intervention; Nicorandil; Atorvastatin calcium; Vascular endothelial function; Inflammatory response; Myocardial function

冠心病属于缺血性心脏病,亦称冠状动脉粥样硬化性心脏病,典型症状为胸闷、胸痛,活动后加重,发病率呈全球范围内递增且日趋低龄化,危及患者生命安全^[1]。经皮冠状动脉介入术(PCI)是治疗冠心病的主要方式,其对机体组织产生的损伤小,可快速开通狭窄或堵塞的冠状动脉,促进缺血心肌血供恢复,对挽救濒临死亡的心肌细胞具有积极作用^[2]。但PCI作为机械操作,常损伤患者血管内皮,诱导合成并分泌炎症因子,增加局部炎性反应,进而诱导心血管再狭窄,引发心血管不良事件,不利于患者术后恢复,故有学者推荐术前给予适当药物干预,以促进术后恢复^[3]。阿托伐他汀钙为新型降脂药物,可促进血管内皮功能恢复,保护心肌,在冠心病治疗中具有较好的应用价值^[4]。尼可地尔近年来被广泛用于心血管疾病的治疗中,其属于三磷酸腺苷敏感性钾离子通道开放剂,在扩张冠状动脉的同时不会增加心肌耗氧量,对改善病情有显著效果^[5]。本研究旨在观察

尼可地尔联合阿托伐他汀钙对冠心病PCI术后患者的影响,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年11月至2020年11月在河南省人民医院行PCI术治疗的100例冠心病患者为研究对象。纳入标准:①符合《临床冠心病诊断与治疗指南》^[6]中的诊断标准;②美国纽约心脏协会分级 $< \text{II}$ 级;③患者及其家属知情后签署自愿参与协议。排除标准:①对本次研究药物过敏者;②合并青光眼、严重肝肾疾病者;③血流动力学紊乱的心律失常者;④先天性心脏病、肺心病、心肌病或心包炎患者;⑤合并恶性肿瘤、免疫性疾病者;⑥特殊人群(精神、神经疾病、妊娠和哺乳期妇女)。采用随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组50例。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院医学伦理委员会批准。

表1 两组患者的一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, \text{例}(\%)]$

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)	基础疾病			PCI类型	
		男性	女性			高血压	高血脂	糖尿病	单支血管支架术	多支血管支架术
观察组	50	27 (54.00)	23 (46.00)	50.19±4.11	12.21±2.19	15 (30.00)	23 (46.00)	12 (24.00)	22 (44.00)	28 (56.00)
对照组	50	29 (58.00)	21 (42.00)	50.21±4.76	12.31±2.09	14 (28.00)	20 (40.00)	16 (32.00)	24 (48.00)	26 (52.00)
t/χ^2 值		0.162		0.022	0.234	0.048	0.367	0.794	0.161	
P 值		0.687		0.982	0.816	0.826	0.545	0.373	0.688	

1.2 治疗方法 术后4 h,两组患者均接受阿司匹林(生产厂家:拜耳医药公司;规格:100 mg×30片;国药准字:J20171021)、硫酸氢氯吡格雷片[生产厂家:赛诺菲(杭州)制药有限公司;规格:75 mg×7片;国药准字:J20180029]、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等进行对症治疗。治疗用药方法参考《冠心病合理用药指南》^[7]。对照组患者在上述治疗基础上给予阿托伐他汀钙治疗。阿托伐他汀钙片(立普妥)(生产厂家:辉瑞制药有限公司;规格:20 mg×7片;国药准字:J20171062)每次20 mg,1次/d,连续治疗12周。观察组患者同时给予尼可地尔+阿托伐他汀钙治疗。阿托伐他汀钙片服用方法同上,同时使用尼可地尔片(喜格迈)(生产厂家:Nipro Pharma Corporation Kagamiishi Plant;规格:5 mg×30片;国药准字:J20180074)口服,每次5 mg,3次/d,连续治疗12周。

1.3 观察指标与检测方法 (1)血管内皮功能:采集两组患者治疗前后的空腹静脉血4 mL,以

2 500 r/min的速度离心处理4 min后分离血清,采用免疫法(生产厂家:上海信帆生物科技有限公司)测定内皮素(ET-1);采用化学发光法(生产厂家:济南欧莱博电子有限公司)测定一氧化氮(NO),检测方法按说明书进行。(2)血清炎症因子水平:血清采集同(1),采用酶联免疫吸附法(生产厂家:罗氏产品诊断(上海)有限公司)测定血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10),步骤按试剂盒说明书进行。(3)心肌损伤标志物:血清采集同(1),采用免疫化学发光法(生产厂家:河南正大医疗器械有限公司)测定心肌肌钙蛋白(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)变化,步骤按试剂盒说明书进行。(4)心血管不良事件:统计两组患者的心血管不良事件发生情况。

1.4 统计学方法 应用SPSS21.0软件统计分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间两两比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的血管内皮功能比较 与治疗前比较,两组患者的ET-1均降低,且观察组明显低于对照组,NO升高,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 两组患者治疗前后的血清炎性因子比较 治疗前,两组患者的炎性因子比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的TNF- α 、IL-6、CRP水平均低于治疗前,且观察组明显低于对照组,而IL-10水

表2 两组患者治疗前后的血管内皮功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ET-1 (pg/mL)		NO (μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	87.13 \pm 5.11	42.13 \pm 3.87 ^a	32.13 \pm 3.11	62.18 \pm 4.98 ^a
对照组	50	86.98 \pm 4.89	53.13 \pm 4.09 ^a	33.09 \pm 3.45	53.12 \pm 4.37 ^a
<i>t</i> 值		0.150	13.814	1.461	9.669
<i>P</i> 值		0.881	0.001	0.147	0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

平明显高于治疗后,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后的血清炎性因子比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TNF- α (ng/mL)		IL-6 (pg/mL)		CRP (mg/L)		IL-10 (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	231.54 \pm 25.21	146.41 \pm 18.65 ^a	63.19 \pm 10.21	38.13 \pm 8.33 ^a	8.76 \pm 1.21	3.98 \pm 0.71 ^a	312.12 \pm 31.45	421.42 \pm 29.87 ^a
对照组	50	230.98 \pm 24.66	193.31 \pm 17.44 ^a	63.23 \pm 9.87	46.31 \pm 7.65 ^a	8.69 \pm 1.31	5.67 \pm 0.66 ^a	311.98 \pm 30.98	387.32 \pm 26.71 ^a
<i>t</i> 值		0.112	12.988	0.019	5.114	0.277	12.327	0.022	13.270
<i>P</i> 值		0.911	0.001	0.984	0.001	0.782	0.001	0.982	0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后的心肌损伤标志物比较 治疗前,两组患者的心肌损伤标志物比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的cTnI、CK-MB明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表4 两组患者治疗前后的心肌损伤标志物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	cTnI (μ g/L)		CK-MB (U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	5.12 \pm 0.76	2.18 \pm 0.41 ^a	17.21 \pm 3.11	7.11 \pm 1.87 ^a
对照组	50	5.09 \pm 0.93	2.87 \pm 0.32 ^a	17.34 \pm 3.98	9.31 \pm 1.65 ^a
<i>t</i> 值		0.176	9.381	0.182	6.238
<i>P</i> 值		0.806	0.001	0.856	0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组患者的心血管不良事件比较 观察组患者的总不良反应发生率为6.00%,明显低于对照组的20.00%,差异有统计学意义($\chi^2=4.332$, $P=0.037<0.05$),见表5。

表5 两组患者的心血管不良事件比较(例)

组别	例数	支架内再狭窄	心衰	心绞痛	心源性猝死	合计(%)
观察组	50	1	0	1	1	6.00
对照组	50	2	1	3	4	20.00

3 讨论

PCI是治疗冠心病的重要手段之一,虽可有效缓解病情,但在球囊扩张与植入支架的过程中易诱导内皮损伤,进而导致局部出现炎症反应,引发心肌细胞受损,诱导心脏不良反应,危及患者生命安全。

阿托伐他汀是治疗冠心病的有效药物,具有生物利用度高、吸收快等特点。叶海标等^[8]研究指出,阿托伐他汀钙能够将冠心病患者的血压控制在理想范围内,通过降低血压,进一步降低心脑血管病的风险值,可见阿托伐他汀钙不仅有降脂作用,同时还具抗炎、

保护心血管作用。尼可地尔属于烟酰胺硝酸类药物,被认为是一种新型血管扩张剂,其药效主要是通过激活鸟苷酸环化酶而发挥促进血管扩张的作用^[9]。此外,尼可地尔中所含有的K-ATP可增加钾离子外流,抑制钙内流,从而减少细胞内的钙,进而诱导血管平滑肌松弛和血管舒张^[10]。研究指出,PCI术虽可促进血运重建,亦可诱导血管内皮功能受损,诱导多种细胞因子合成,改善内皮炎症^[11]。NO、ET-1的合成及分泌均来自血管内皮细胞,其中ET-1可促进血管平滑肌细胞增殖,导致心肌缺氧、缺血进一步加重^[12];NO为血管舒张分子,在抑制炎症细胞的同时可减少缺血、缺氧所产生的自由基损伤,为血管内皮保护因子,可抑制冠心病进展^[13]。本研究表明,联合治疗患者的ET-1水平明显低于单纯阿托伐他汀钙治疗患者,而NO水平高于单纯阿托伐他汀钙治疗患者,表明联合治疗可更加有效改善患者的血管内皮功能。资料表明,炎症反应贯穿冠心病整个发病过程,其水平变化可用于评估患者病情严重程度^[14]。CRP为急性期反应蛋白,可提高炎性细胞黏附水平,在冠脉炎症反应中发挥重要作用。TNF- α 为前炎性因子,能够直接损伤VE细胞因子,而IL-10则为炎性抑制因子,对炎性反应具有抑制作用,可发挥保护VE的作用;IL-6的大量分泌可直接刺激肝脏组织产生CRP,直接介导炎症反应造成的组织损伤,可加速炎症反应或细胞坏死,贯穿冠心病的发生、发展^[15]。本研究表明,联合治疗患者的TNF- α 、IL-6、CRP表达水平低于单纯阿托伐他汀钙治疗患者,而IL-10高于单纯阿托伐他汀钙治疗患者,表明联合治疗可显著抑制炎性水平。冠心病患者PCI术后可诱导血浆cTnI、CK-MB水平升高,对患者预后造成不良影响^[16]。CK-MB为肌酸激酶同工酶之

一,主要来自于心肌细胞中,当心肌细胞受到损伤时其表达水平快速升高^[17]。cTnI属于肌钙蛋白的一种,亦存在于心肌细胞中,当患者出现心肌炎或接受心脏手术时,其被释放入血,是评价心肌细胞受损的主要指标,具有较高的敏感性、特异性^[18]。本研究表明,观察组的cTnI、CK-MB表达水平明显低于对照组,表明联合治疗可有效保护患者的心肌细胞,促进疾病转归。从安全性方面看,联合治疗患者心脏不良事件发生率为6.00%,明显低于单纯阿托伐他汀钙治疗患者的20.00%,表明联合治疗具有较高的安全性。

综上所述,尼可地尔联合阿托伐他汀钙可有效保护冠心病PCI术后患者的心肌功能,改善血管内皮功能,抑制炎症反应,减少心脏不良事件发生,建议临床推广应用。

参考文献

- [1] 李英. 尼可地尔治疗冠心病的临床研究进展[J]. 中国处方药, 2018, 16(10): 16-18.
- [2] HIROSE M, TAKEISHI Y, NAKADA T, et al. Nicorandil prevents Galphaq-induced progressive heart failure and ventricular arrhythmias in transgenic mice [J]. PLoS One, 2019, 7(12): 52667-52669.
- [3] 朱媛媛, 贺少辉, 刘美林, 等. 尼可地尔对经皮冠状动脉介入治疗的心绞痛患者的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(10): 95-99.
- [4] 葛晓丽, 靳丽君, 赵静, 等. 阿托伐他汀对CHD患者PCI术后血清hsCRP、IL-17、APN水平及心功能的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(4): 429-433.
- [5] 张月超. 硫酸氢氯吡格雷片联合阿托伐他汀钙对冠心病PCI术后心绞痛患者血清血脂水平、sCD40L及sICAM-1水平的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1200-1203, 1227.
- [6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [7] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(6): 19-108.
- [8] 叶海标, 谢帝标. 阿托伐他汀对冠心病患者血清炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(2): 166-169.
- [9] 李明, 赵鸿彦, 张亚玲, 等. 尼可地尔对不稳定型心绞痛患者PCI术后血管内皮功能及心绞痛再发作的影响[J]. 中国药房, 2019, 30(8): 1100-1105.
- [10] 肖姗姗, 张思雯, 刘吉伟, 等. 尼可地尔对不稳定型心绞痛病人PCI术后血清肌钙蛋白I变化及心功能改善情况的分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(6): 753-756.
- [11] 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症因子水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(5): 570-573.
- [12] HORINAKA S, YABE A, YAGI H, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study [J]. Circ J, 2019, 74(3): 503-509.
- [13] 刘旭武. 瑞舒伐他汀对冠心病急性心肌梗死患者血清炎症因子, 免疫功能及心功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(9): 1281-1283.
- [14] ISHIBUCHI K, OTSUJI S, TAKIUCHI S, et al. Utility and validity of intracoronary administration of nicorandil alone for the measurement of fractional flow reserve in patients with intermediate coronary stenosis [J]. Circ J, 2019, 83(10): 2010-2016.
- [15] 官兵, 苏杨, 韦旭斌, 等. 尼可地尔对梗阻性冠心病患者冠状动脉微循环障碍的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(2): 68-75.
- [16] HWANG J, LEE HC, KIM BW, et al. Effect on periprocedural myocardial infarction of intra-coronary nicorandil prior to percutaneous coronary intervention in stable and unstable angina [J]. J Cardiol, 2018, 62(2): 77-81.
- [17] 穆万丹, 黄丹, 何渝. 氨氯地平阿托伐他汀钙片治疗高血压合并冠心病患者血压水平及心功能的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(6): 641-644.
- [18] SATO S, TAKAHASHI M, MIKAMO H, et al. Effect of nicorandil administration on cardiac burden and cardio-ankle vascular index after coronary intervention [J]. Heart Vessels, 2020, 35(12): 1664-1671.

(收稿日期:2021-04-27)