

尼可地尔防治缺血性心肌病的临床观察

赵红娟, 郑云龙, 苏丹霞, 梁普博 (广东省农垦中心医院心血管内科, 广东湛江 524002)

摘要: **目的** 观察尼可地尔防治急性非ST段抬高性心肌梗死(NSTEMI)患者发生早期缺血性心肌病(ICM)的价值。**方法** 80例未行介入治疗的NSTEMI患者随机分为对照组和观察组, 两组均予内科常规治疗, 观察组还加用尼可地尔片治疗。比较两组住院期间心肌坏死、心绞痛、心律失常发作情况和出院6个月心脏结构和功能。结果 两组患者入院第7天肌酸激酶同工酶(CKMB)、肌钙蛋白I(CTnI)、氮末端-脑钠肽前体(NT-ProBNP)、高敏-C反应蛋白(hs-CRP)等指标分别较本组入院24、48 h时改善, 且以观察组改善更明显(均 $P<0.05$)。出院6个月, 观察组左房舒张末内径(LAEDD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左心射血分数(LVEF)、E/A、NT-ProBNP、6 min步行距离的改善情况均较对照组明显(均 $P<0.05$)。观察组住院期间和出院6个月心绞痛发作次数、持续时间、心律失常发作情况及6个月内因心绞痛或心衰发作再住院率均少于对照组(均 $P<0.05$); 而不良反应并无明显增加($P>0.05$)。**结论** 尼可地尔片不仅可改善NSTEMI患者近期心绞痛、心律失常和心肌坏死等指标, 还可改善此类患者的心肌结构及远期疗效, 对ICM早期防治起到一定作用。

关键词: 尼可地尔; 缺血性心肌病; 急性非ST段抬高性心肌梗死

中图分类号: R 541.4

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)05-0548-04

Clinical observation of the prevention and treatment of ischemic cardiomyopathy with nicorandil: 40 cases

ZHAO Hong-juan, ZHENG Yun-long, SU Dan-xia, LIANG Pu-bo (Cardiovascular Department, Guangdong Nongken Central Hospital, Zhanjiang 524002, China)

Abstract: **Objective** To explore the value of nicorandil in the early prevention and treatment of ischemic cardiomyopathy (ICM) in patients with acute non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI). **Methods** Eighty NSTEMI patients without interventional therapy were randomly divided into Control Group and Observation Group. Both groups received routine medical treatment while the Observation Group was additionally administered with nicorandil tablets. The attack of myocardial necrosis, angina and arrhythmia as well as the cardiac structure and function at 6 months after discharge were compared between the two groups. **Results** On the 7th day after admission, both groups had improvement in the creatine kinase isoenzyme (CKMB), cardiac troponin I (CTnI), N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) compared with those at the 24h and 48h after admission, and the Observation Group had more significant improvement ($P<0.05$ for all). 6 months after discharge, the Observation Group had the improvement in the left atrium diastolic diameter (LAEDD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), E/A, NT-ProBNP and 6-minute walking distance more significant than the Control Group ($P<0.05$ for all). The Observation Group had the incidence and duration of angina, attack of arrhythmia, and the rehospitalization rate within 6 months due to angina and arrhythmia less than the Control Group ($P<0.05$ for all); however, there was no significant increase in the adverse reactions ($P>0.05$). **Conclusion** Nicorandil tablets can not only improve the near-term indicators of angina, arrhythmia and myocardial necrosis in patients with NSTEMI, but also improve the cardiac structure and long-term efficacy of such patients. It may play a certain role in the early prevention and treatment of ICM.

Key words: nicorandil; ischemic cardiomyopathy; acute non-ST-segment elevation myocardial infarction

缺血性心肌病(ICM)是指由于冠脉弥漫性严重狭窄或冠脉慢性完全闭塞所导致的心肌功能不足, 并

且引发代谢障碍性疾病, 是心力衰竭的主要病因之一^[1-2]。尼可地尔对心肌梗死早期临床症状和缺血性心肌病引起的心衰治疗有效。本研究通过观察尼可地尔在急性非ST段抬高性心肌梗死患者中的近期和远期疗效, 探索尼可地尔对缺血性心肌病的早期预

收稿日期: 2018-07-11; 修订日期: 2018-09-30

作者简介: 赵红娟(1979-), 女, 硕士, 主治医师。

防价值。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选择2015年3月–2017年3月入住我院的急性非ST段抬高性心肌梗死且未行介入治疗的患者,排除肿瘤患者、既往有心衰病史、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾功能不全、精神病史及不愿入选者。入选80例,所有入组者均签署知情同意书,并经我院医学伦理委员会批准。80例随机分为对照组和观察组,每组40例。两组患者入院时年龄、性别、高血压和糖尿病患病率、糖化血红蛋白水平、血脂水平、用药情况等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组患者入院时基本资料比较

项目	对照组 ($n=40$)	观察组 ($n=40$)
男性/例(%)	23(57.5)	24(60.0)
年龄/岁	70.3 $\pm$ 9.2	71.8 $\pm$ 8.0
体质量指数/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	25.91 $\pm$ 1.18	25.89 $\pm$ 0.92
吸烟/例(%)	20(50.0)	22(55.0)
高血压/例(%)	29(72.5)	33(82.5)
糖尿病/例(%)	18(45.0)	21(52.5)
脑梗死/例(%)	9(22.5)	13(32.5)
实验室指标($\bar{x}\pm s$)		
空腹血糖/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.59 $\pm$ 0.48	5.67 $\pm$ 0.40
总胆固醇/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	6.15 $\pm$ 0.43	6.02 $\pm$ 0.54
甘油三酯/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	3.32 $\pm$ 0.49	3.20 $\pm$ 0.41
HDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.17 $\pm$ 0.19	1.12 $\pm$ 0.19
LDLC/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.98 $\pm$ 0.54	2.88 $\pm$ 0.67
同型半胱氨酸/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	15.58 $\pm$ 3.87	15.47 $\pm$ 2.90
肌钙蛋白I/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	3.96 $\pm$ 0.91	3.69 $\pm$ 0.71
CKMB/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	170.2 $\pm$ 16.9	166.3 $\pm$ 18.1
用药情况/例(%)		
阿司匹林肠溶片	40(100.0)	40(100.0)
替格瑞洛片	40(100.0)	40(100.0)
阿托伐他汀钙片	40(100.0)	40(100.0)
单硝酸异山梨酯缓释片	39(97.5)	38(95.0)
酒石酸美托洛尔片	32(80.0)	34(85.0)
盐酸贝那普利片/厄贝沙坦片	33(82.5)	35(87.5)

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组按照常规予以内科药物治

疗,包括注射用依诺肝素钠40 mg皮下注射,每天2次,连用7 d;阿司匹林肠溶片首次300 mg负荷,之后每天100 mg;替格瑞洛片首次180 mg,之后每天2次,每次90 mg;阿托伐他汀钙片20~40 mg每晚1次;单硝酸异山梨酯缓释片每天30~60 mg;盐酸贝那普利片5~20 mg/d或厄贝沙坦片75~300 mg/d和酒石酸美托洛尔片每天2次,每次6.25~25.00 mg等,并治疗高血压病、糖尿病等基础疾病。观察组在对照组基础上加用尼可地尔片每天3次,每次10 mg,或酌情调整剂量。

1.2.2 观察指标 观察两组患者:(1)入院24、48 h和入院第7天的肌酸激酶同工酶(CKMB)、肌钙蛋白I(CTnI)、氮末端-脑钠肽前体(NT-ProBNP)、高敏-C反应蛋白(hs-CRP)等指标;(2)入院第7天、出院6个月左房舒张末内径(LAEDD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左心射血分数(LVEF)、E/A、NT-ProBNP水平和6 min步行距离;(3)观察入院7 d内和出院6个月内心绞痛、心律失常发作情况、因心绞痛或心衰发作再住院率;药物不良反应发生情况(包括:头痛、低血压、消化道不适等)。所有入组者出院后每2个月电话随访1次,出院6个月时心内科门诊随访。

1.3 统计学处理

采用SPSS21.0统计学软件,采用独立样本 t 检验、 χ^2 检验、确切概率法和重复测量方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 住院期间相关指标

两组患者入院第7天CKMB、CTnI、NT-ProBNP、hs-CRP等指标较同组入院24、48 h时明显改善,且以观察组更显著(均 $P<0.05$),见表2。

2.2 心脏结构和功能情况

观察组出院6个月LAEDD、LVEDD、LVEF、E/A、NT-ProBNP、6 min步行距离均较对照组明显改善(均 $P<0.05$),见表3。

2.3 心绞痛、心律失常和不良反应发生情况

观察组入院7 d和出院6个月心绞痛发作次数、持续时间、心律失常及6个月内因心绞痛或心衰发作再住院率均少于对照组($P<0.05$),见表4。

3 讨论

目前,ICM在临床上心衰的常见病因。有研究显示:心肌梗死后2 a心力衰竭的发病率为10%,

表2 两组患者住院期间相关指标比较

($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

指标	对照组	观察组
CKMB/(U·L ⁻¹)		
入院24 h	292.80±22.74	242.10±22.36
入院48 h	256.00±24.09	196.40±19.45
入院7 d	24.60±3.04 ^a	16.30±2.12 ^{ab}
CTnI/(μg·L ⁻¹)		
入院24 h	6.15±0.97	5.02±0.61
入院48 h	5.55±1.12	3.63±0.63
入院7 d	2.70±0.65 ^a	1.46±0.37 ^{ab}
NT-ProBNP/(ng·L ⁻¹)		
入院24 h	3 200.12±146.23	3 153.13±141.32
入院48 h	3 016.22±159.21	2 776.48±167.29
入院7 d	2 001.70±284.16 ^a	1 368.60±230.61 ^{ab}
hs-CRP/(μg·L ⁻¹)		
入院24 h	30.80±2.78	26.60±2.41
入院48 h	28.20±2.25	22.50±1.96
入院7 d	11.10±1.79 ^a	9.30±2.16 ^{ab}

与同组入院24 h比较: ^a $P<0.05$;与同期对照组比较: ^b $P<0.05$

表3 两组患者心脏结构和功能情况比较

($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

指标	对照组	观察组
LAEDD/mm		
入院7 d	33.40±1.27	32.90±1.52
出院6个月	32.60±0.84	30.80±1.62 ^a
LVEDD/mm		
入院7 d	54.90±1.66	53.70±1.16
出院6个月	53.40±1.35	49.70±1.34 ^a
LVEF/%		
入院7 d	47.6±2.7	45.5±2.6
出院6个月	49.6±2.2	51.6±2.0 ^a
E/A		
入院7 d	0.92±0.13	0.86±0.04
出院6个月	1.10±0.13	1.25±0.05 ^a
NT-ProBNP/(ng·L ⁻¹)		
入院7d	2001.7±284.2	1368.6±230.6
出院6个月	687.0±115.1	396.7±76.9 ^a
6 min步行距离/m		
入院7 d	425.20±15.77	492.10±12.12
出院6个月	510.00±29.78	585.30±13.45 ^a

与同期对照组比较: ^a $P<0.05$

表4 两组患者心绞痛、心律失常和不良反应发生情况比较

指标	对照组 ($n=40$)	观察组 ($n=40$)	P值
心绞痛发作/次			
入院7 d	14.00±1.63	6.90±1.10	<0.05
出院6个月	6.67±2.87	4.12±1.70	<0.05
心绞痛持续时间/s			
入院7 d	475.80±27.34	238.7±15.19	<0.05
出院6个月	225.00±23.69	132.10±13.32	<0.05
心律失常发作/次			
入院7 d	11.40±2.46	4.44±3.02	<0.05
出院6个月	9.80±2.57	4.20±1.55	<0.05
心律失常持续时间/min			
入院7 d	64.26±6.13	43.75±8.35	<0.05
出院6个月	38.84±9.00	18.86±5.08	<0.05
6个月内心绞痛或心衰再住院/例(%)	12(30.0)	4(10.0)	<0.05
不良反应/例(%)			
入院7 d	29(72.5)	30(75.0)	>0.05
出院6个月	21(52.5)	18(45.0)	>0.05

6.5 a为40%以上^[3]。ICM导致心功能障碍的发生机制为心肌梗死后心肌细胞的损失或大范围心肌长期慢性缺血、心室负荷增加、多种神经内分泌因子激活,通过一系列复杂的分子和细胞机制,导致心肌结构、功能和表型发生变化,最终导致心室重塑。在ICM的发展过程中,既存在不可逆的心肌细胞坏死或凋亡,也可能存在可逆的心肌细胞“顿抑”或“冬眠”。心肌顿抑后可以转化为冬眠心肌,如果持续不能恢复灌注,冬眠心肌可能进一步坏死、凋亡而失去活性。20%~50%的缺血性心肌病患者存在相当数量的存活冬眠心肌。因此,通过早期血运重建挽救冬眠心肌,可在阻止和逆转心室重塑方面起到决定性作用。但血运重建仅能恢复较大的狭窄冠脉的血流,对细小冠脉病变及细小冠脉的功能障碍不能起到有效作用。那么怎么通过改善细小冠脉功能、改善心肌的微循环,从而减少和延缓ICM的发生,值得临床医师和科研工作者思考。尼可地尔是一种ATP敏感性钾通道(KATP)开放剂,既有硝酸盐类药物样作用,又有ATP敏感性钾通道开放作用,它的双重作用一方面减轻了心肌前负荷(硝酸酯样作用扩张静脉容量血管),另一方面也减轻了心脏后负荷和增加冠脉供血(钾通道开放剂作用扩张动脉和冠

脉血管)。因此,国内外有尼可地尔治疗心肌梗死早期临床症状和治疗ICM所引起的心衰的报道,但它是否可早期预防ICM的发生发展,目前少见报道。

本研究显示尼可地尔可减少急性非ST段抬高患者心肌坏死,减少心绞痛和心律失常的发生,改善此类患者近期疗效,与Yamada等^[4]的研究报道一致。其减少心肌坏死可能与尼可地尔通过磷脂酰肌醇-3-羟激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路的活化减少冠状动脉微血栓,从而减少冠状动脉微血栓引起的细胞凋亡有关^[5-6];减少心绞痛可能与尼可地尔通过线粒体KATP通道开放,对心肌细胞产生的直接的心脏保护,起到药物性缺血预适应的作用有关,除此之外也可能与其快速协调细胞代谢状态与膜的兴奋性,减少了氧自由基产生,保护线粒体膜结构并且增加ATP的生成等,显著改善心脏的能量代谢有关。减少心律失常可能是其通过心肌缺血的改善,及降低QTd、QTcd来实现^[7]。本研究进一步显示尼可地尔可改善急性非ST段抬高患者的心肌结构及远期疗效,而不良反应并无显著增加,与朱长祝等^[8-10]在显性心衰中的研究结果一致。产生此结果的原因可能与尼可地尔在心肌梗死早期减少冠脉微血栓、减少心律失常的发生,保存较多存活心肌和长期应用尼可地尔减少了心绞痛、心衰和心律失常的发生,从而减少RASS系统激活和由此导致恶性循环及尼可地尔对心肌代谢产生的直接有利影响有关,但是本研究也显示出院6个月时LAEDD、LVEF、E/A较对照组改善不明显,这可能与选取的测量指标不够敏感、观察周期相对较短和样本量较小有关,有待临床进一步研究来证实。

综上所述,尼可地尔片不但可以改善急性非ST段抬高性心肌梗死患者近期心绞痛、心律失常和心肌坏死等指标,而且可改善此类患者的心肌结构及远期疗效,可能对ICM早期防治起到一定作用,

且不良反应无明显增加,值得临床应用。

参考文献:

- [1] 王凤霞. 缺血性心肌病的治疗[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2013(35): 205.
- [2] 王国宏. 干细胞治疗缺血性心肌病研究进展[J]. 中国医刊, 2013, 48(2): 11-14.
- [3] 姜琳. 缺血性心肌病的血运重建治疗[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(6): 677-681.
- [4] 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, 2016, 31(9): 1430-1437.
- [5] Su Q, Li L, Zhao J, Sun Y, Yang H. Effects of nicorandil on PI3K/Akt signaling pathway and its anti-apoptotic mechanisms in coronary microembolization in rats[J]. Oncotarget, 2017, 8(59): 99347-99358.
- [6] Wu H, Ye M, Yang J, et al. Nicorandil protects the heart from ischemia/ reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum response-induced apoptosis through pi3k/akt signaling pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(6): 2320-2332.
- [7] Wang Y P, Zhang Y, Sun Y R, et al. Effect of nicorandil on ventricular arrhythmia in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction underwent emergent percutaneous coronary intervention treatment[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2017, 45(8): 701-705.
- [8] 朱长祝, 何九龙. 尼可地尔治疗缺血性心肌病对心功能的影响[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2014(11): 18-19.
- [9] 姚峰, 刘波, 刘敏, 等. 尼可地尔治疗慢性缺血性心肌病患者心力衰竭的临床疗效观察[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(1): 30-32.
- [10] 王洪. 尼可地尔对缺血性心肌病患者心功能的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2015, 40(10): 1354-1356.