

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[△]

李明^{1*}, 赵鸿彦², 张亚玲³, 赖金川¹[1.四川省医学科学院/四川省人民医院(东院)心内科,成都 610101;2.遵义医科大学附属医院心内科,贵州遵义 563099;3.四川省医学科学院/四川省人民医院(东院)肾内科,成都 610101]

中图分类号 R969.4;R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1100-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.17

摘要 目的:观察尼可地尔对不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后血管内皮功能及心绞痛再发作的影响。方法:选取2016年1月—2018年3月四川省人民医院(东院)收治的不稳定型心绞痛患者195例,按随机数字表法分为对照组(97例)和观察组(98例)。两组患者均行PCI术,于术后皮下注射依诺肝素钠注射液,并予单硝酸异山梨酯缓释片、阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片、阿托伐他汀钙片等基础治疗;观察组患者在对照组治疗的基础上,加服尼可地尔片5 mg, tid。两组患者均连续治疗6个月。观察其手术前后血管内皮功能相关指标[血管扩张功能(FMD)、内皮素1(ET-1)、一氧化氮(NO)]、心肌损伤标志物[心肌肌钙蛋白I(cTn I)、肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)]和炎症因子[超敏C反应蛋白(hs-CRP)]水平,并记录心绞痛再发作、心血管不良事件(MACE)以及不良反应发生情况。结果:对照组、观察组分别有6、4例患者脱落。术前1天,两组患者血管内皮功能相关指标、心肌损伤标志物、炎症因子水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后1天,两组患者FMD、NO水平均显著降低,ET-1、cTn I、CK-MB水平均显著升高($P<0.05$)。术后1、6个月,两组患者FMD、NO水平均显著升高,且观察组显著高于对照组;ET-1、cTn I、CK-MB、hs-CRP水平均显著降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。观察组患者心绞痛再发作发生率及发作次数、发作持续时间,心绞痛Ⅲ级患者的比例以及MACE总发生率均显著低于、少于或短于对照组($P<0.05$);两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:加用尼可地尔可进一步改善不稳定型心绞痛患者的血管内皮功能,缓解其心肌损伤和炎症反应水平,减少PCI术后心绞痛再发作和MACE的发生,且不影响常规治疗的安全性。

关键词 尼可地尔;经皮冠状动脉介入治疗;不稳定型心绞痛;血管内皮功能;心肌损伤;炎症因子;心绞痛再发作

Effects of Nicorandil on Vascular Endothelial Function and Angina Pectoris Recurrence in Patients with Unstable Angina Pectoris after Percutaneous Coronary Intervention

LI Ming¹, ZHAO Hongyan², ZHANG Yaling³, LAI Jinchuan¹[1. Dept. of Cardiology, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital (Eastern Hospital), Chengdu 610101, China; 2. Dept. of Cardiology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563099, China; 3. Dept. of Nephrology, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital (Eastern Hospital), Chengdu 610101, China]

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of nicorandil on vascular endothelial function and angina pectoris recurrence in patients with unstable angina pectoris after percutaneous coronary intervention (PCI). METHODS: Totally 195 patients with unstable angina pectoris were collected from Sichuan Provincial People's Hospital during Jan. 2016-Mar. 2018, and then divided into control group (97 cases) and observation group (98 cases) according to random number table. Both groups received PCI, and then given basic treatment as Enoxaparin sodium injection, Isosorbide mononitrate sustained-release tablets, Aspirin enteric-coated tablets, Clopidogrel sulfate tablets and Atorvastatin calcium tablets after PCI. Observation group additional received Nicorandil tablet 5 mg, tid, on the basis of control group. Both groups were treated for 6 months. The levels of vascular endothelial function related indexes (FMD, ET-1, NO), myocardial injury markers (cTn I, CK-MB) and inflammatory factors (hs-CRP) were observed before and after PCI. The recurrent angina pectoris, the occurrence of MACE and ADR were recorded. RESULTS: 6 patients of control group and 4 patients of observation group withdrew from the study. One day before operation, there was no significant difference in the levels of vascular endothelial function, myocardial injury markers or inflammatory factors between 2 groups ($P>0.05$). One day after operation, the

[△] 基金项目:贵州省科学技术基金项目(No.黔科合J字LKZ[2012]26号);四川省医学科学院/四川省人民医院苗圃科研课题(No.2014034)

* 主治医师,硕士。研究方向:冠心病诊疗。E-mail:lmjy4788@126.com

levels of FMD and NO in both groups decreased significantly, while the levels of ET-1, cTn I and CK-MB increased significantly ($P<0.05$). The levels of FMD and NO were increased significantly in the 1st and 6th months after surgery, and the observation group was significantly higher than the control group; the levels of ET-1, cTn I, CK-MB and hs-CRP were decreased significantly, and the observation group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). The incidence and times of recurrent angina pectoris, duration, the proportion of grade III angina pectoris and total incidence of MACE in observation group were significantly lower, less or shorter than control group ($P<0.05$). There was no statistical significance in total incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Additional use of nicorandil can improve vascular endothelial function, relieve the myocardial injury and inflammatory response, reduce the occurrence of recurrent angina pectoris and MACE after PCI and doesn't influence the safety of routine treatment.

KEYWORDS Nicorandil; Percutaneous coronary intervention; Unstable angina pectoris; Vascular endothelial function; Myocardial injury; Inflammation factor; Recurrent angina pectoris

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是重建冠状动脉血运的重要方法,其手术创伤小,临床疗效显著,已广泛应用于急性冠状动脉综合征(ACS)患者的临床治疗^[1]。但由于动脉粥样硬化所致的潜在问题(如血管破裂、再狭窄等)仍未解决,且PCI术中存在球囊扩张或支架植入导致的机械挤压、支架对局部组织的刺激等,容易造成血管内皮细胞受损,从而诱导炎症因子的合成与分泌,加重局部血管炎症反应,促进血栓形成,使得患者局部冠状动脉出现再狭窄的风险增高^[2]。因此,患者PCI术后需进行适当的药物治疗以减轻局部炎症反应、改善血管内皮功能,进而预防冠状动脉出现再狭窄和心血管不良事件(MACE)的发生。尼可地尔是三磷酸腺苷(ATP)敏感性钾离子通道开放剂,同时具有类似硝酸酯类药物的作用,可扩张冠状动脉但不增加心肌耗氧量,对各型心绞痛的治疗效果显著,是临床常用的心绞痛治疗药物^[3-4]。然而目前关于该药是否具有心肌保护作用尚存有争论:Hwang J等^[5]和Kim JH等^[6]研究发现,尼可地尔对不稳定型心绞痛患者的心肌酶并无显著影响;而Kim SJ等^[7]和Shehata M^[8]却发现,该药可显著降低患者PCI术后的心肌酶水平。但上述研究均未进一步分析尼可地尔对患者PCI术后血管内皮功能及心绞痛再发等情况的影响。为此,本研究以不稳定型心绞痛患者为对象,考察尼可地尔对其PCI术后血管内皮功能、心肌损伤情况、炎症因子水平、心绞痛再发及MACE

发生的影响,以期为临床最佳治疗方案的筛选提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:1)符合《2007年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏病学会(AHA)不稳定型心绞痛/非ST段抬高心肌梗死指南》中不稳定型心绞痛的诊断标准^[9];2)冠状动脉造影显示至少1处冠状动脉狭窄,需接受PCI治疗;3)患者或其家属签署了知情同意书,且能配合本次治疗并坚持复查、随访。

排除标准:1)对本研究所用药物过敏者;2)存在尼可地尔禁忌证(如青光眼、严重肝肾疾病)者;3)伴有可引起血流动力学紊乱的心律失常及纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为IV级者;4)恶性肿瘤、精神疾病患者;5)年龄<18岁或>80岁者;6)妊娠期或哺乳期妇女。

脱落标准:1)失访者;2)主动撤回知情同意书者。

1.2 研究对象

本研究经医院医学伦理委员会审核通过后,选取2016年1月—2018年3月四川省人民医院(东院)收治的不稳定型心绞痛患者195例,按随机数字表法分为对照组(97例)和观察组(98例)。两组患者性别、年龄、高血压、高血脂、糖尿病、饮酒史、吸烟史、家族史、PCI类型等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	男性/女性,例	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	高血压,例(%)	高血脂,例(%)	糖尿病,例(%)	饮酒史,例(%)	吸烟史,例(%)	家族史,例(%)	PCI类型,例(%)	
										单支血管支架术	多支血管支架术
对照组	97	75/22	64.61±5.28	71(73.20)	48(49.48)	29(29.90)	19(19.59)	39(40.21)	27(27.84)	52(53.61)	45(46.39)
观察组	98	76/22	65.47±6.37	73(74.49)	50(51.02)	26(26.53)	19(19.39)	40(40.82)	29(29.59)	54(55.10)	44(44.90)

1.3 治疗方法

两组患者均成功施行PCI手术[支架为Firebird冠脉雷帕霉素洗脱支架,由上海微创医疗器械(集团)有限公司提供],术后病变血管管径均恢复正常,残余狭窄<20%。对照组患者于PCI术后给予依诺肝素钠注射液(法国Sanofi-Aventis France公司,注册证号:H20150076,规格:0.6 mL:6 000 AxIU)85 IU/kg, q12 h,皮下注射,

连续6 d;同时给予基础治疗:单硝酸异山梨酯缓释片(鲁南贝特制药有限公司,批准文号:国药准字H19991039,规格:40 mg)40 mg, qd, po+阿司匹林肠溶片(意大利Bayer S. p. A公司,注册证号:H20160684,规格:100 mg)100 mg, qd, po+硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,批准文号:国药准字H20056410,规格:75 mg]75 mg, qd, po+阿托伐他汀钙片(爱尔兰

Pfizer Ireland Pharmaceuticals 公司,注册证号:H20120351,规格:20 mg)20 mg, qd, po+琥珀酸美托洛尔缓释片(瑞典 AstraZeneca AB 公司,注册证号:H20140777,规格:47.5 mg)47.5 mg, qd, po,连续治疗6个月。观察组患者在对照组治疗的基础上,加用尼可地尔片(吉林省九阳药业有限公司,批准文号:国药准字H22024090,规格:5 mg)5 mg, tid, po,连续治疗6个月。

1.4 观察指标

1.4.1 血管内皮功能相关指标 分别于术前1天以及术后1天、1个月、6个月时检测两组患者血管内皮功能相关指标。①肱动脉血流介导的血管扩张功能(FMD):患者检测前禁食24 h,并停用血管扩张药物,取仰卧位,手掌心向上,使用3500型彩色多普勒超声诊断仪(日本 Aloka 公司,探头频率:7.5 MHz)检测。②内皮素1(ET-1)和一氧化氮(NO):采用3.2%枸橼酸钠抗凝管收集两组患者晨起空腹外周静脉血适量,分离血浆,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)以 SuPerMax 3100 型酶标仪(上海闪谱生物科技有限公司)进行检测,相应试剂盒均由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.4.2 心肌损伤标志物和炎症因子 分别于术前1天以及术后1天、1个月、6个月时检测两组患者心肌损伤标志物和炎症因子。取“1.4.1②”项下患者血浆样品适量,并以同样的方法检测血浆心肌损伤标志物[心肌肌钙蛋白 I (cTn I)和肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)]和炎症因子[超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)],相应试剂盒均由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.4.3 心绞痛再发作及 MACE 发生情况 所有患者均每月门诊随访1次,共随访6个月,记录其心绞痛再发作情况及严重程度、再发作次数、发作持续时间,并记录治疗期间 MACE(包括死亡、非致命性心肌梗死和再次血运重建等)的发生情况。心绞痛严重程度分级参照加拿大心血管学会(CCS)分级标准^[9]——I级:可进行一般体力活动(如行走、爬楼等),但情绪紧张、快速或持续用力可诱发心绞痛;II级:日常体力活动稍受限,在正常情况下以一般速度平地行走200 m以上或登1层楼以上时的体力活动受限,情绪激动可诱发心绞痛,或仅在睡醒后数小时内发作;III级:日常体力活动明显受限,以一般速度平地步行100~200 m或登1层楼即可诱发心绞痛;IV级:轻微活动或休息时即可出现心绞痛发作症状。

1.4.4 不良反应 记录两组患者治疗期间不良反应(包括恶心、厌食等)的发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落情况

随访期间,对照组、观察组分别有6、4例患者脱落,

最终共有185例患者完成本研究。

2.2 两组患者手术前后血管内皮功能相关指标水平比较

术前1天,两组患者 FMD、ET-1、NO 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。术后1天,两组患者 FMD、NO 水平均较同组术前1天显著降低,ET-1 水平显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。术后1、6个月,两组患者 FMD、NO 水平均较同组术前1天显著升高,且观察组显著高于对照组;ET-1 水平则较同组术前1天显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者手术前后 FMD、ET-1、NO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of FMD, ET-1 and NO levels between 2 groups before and after PCI ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	FMD, %	ET-1, ng/L	NO, $\mu\text{mol/L}$
对照组	91	术前1天	9.81 ± 1.52	121.32 ± 15.68	48.29 ± 5.62
		术后1天	8.23 ± 1.25*	143.42 ± 15.62*	41.62 ± 4.02*
		术后1个月	12.51 ± 2.45*	91.33 ± 11.82*	59.72 ± 5.62*
		术后6个月	15.82 ± 2.51*	65.53 ± 9.44*	68.29 ± 7.76*
观察组	94	术前1天	8.92 ± 1.42	122.47 ± 17.82	48.82 ± 5.91
		术后1天	7.05 ± 1.41*	137.53 ± 14.38*	42.38 ± 4.95*
		术后1个月	15.62 ± 2.61**	75.59 ± 12.72**	69.82 ± 5.79**
		术后6个月	20.31 ± 2.68**	53.92 ± 9.02**	88.18 ± 7.82**

注:与同组术前1天比较,* $P < 0.05$;与同期对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. the same group 1 day before PCI, * $P < 0.05$; vs. control group at the same time, ** $P < 0.05$

2.3 两组患者手术前后心肌损伤标志物和炎症因子水平比较

术前1天,两组患者 cTn I、CK-MB、hs-CRP 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。术后1天,两组患者 cTn I、CK-MB 水平均较同组术前1天显著增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而 hs-CRP 水平较同组术前1天比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后1、6个月,两组患者 cTn I、CK-MB、hs-CRP 水平均较同组术前1天显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

2.4 两组患者术后心绞痛再发作及 MACE 发生情况比较

治疗期间,观察组患者术后心绞痛再发作发生率及发作次数、发作持续时间以及心绞痛 III 级患者的比例均显著低于、少于或短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的 MACE 主要包括非致命性心肌梗死和再次血运重建,观察组患者 MACE 总发生率为 2.13%,显著低于对照组的 9.89%,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

2.5 不良反应

治疗期间,对照组有3例患者出现恶心,2例出现厌食症状,不良反应总发生率为5.49%;观察组有2例患者

表3 两组患者手术前后心肌损伤标志物和炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of myocardial injury markers and inflammatory factors between 2 groups before and after PCI($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	cTn I, $\mu\text{g/L}$	CK-MB, U/L	hs-CRP, mg/L
对照组	91	术前1天	9.73 ± 1.92	16.91 ± 3.78	10.63 ± 1.38
		术后1天	13.81 ± 1.74*	21.49 ± 4.62*	10.99 ± 1.83
		术后1个月	6.81 ± 2.73*	13.84 ± 3.81*	7.82 ± 1.76*
		术后6个月	4.93 ± 1.78*	9.63 ± 2.79*	4.71 ± 1.32*
观察组	94	术前1天	9.62 ± 1.69	16.88 ± 3.63	10.91 ± 1.17
		术后1天	12.93 ± 1.66*	20.06 ± 4.72*	10.89 ± 1.68
		术后1个月	4.71 ± 1.05**	7.77 ± 2.69**	5.62 ± 0.75**
		术后6个月	2.13 ± 0.99**	3.73 ± 1.02**	3.16 ± 0.98**

注:与同组术前1天比较, * $P < 0.05$;与同期对照组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. the same group 1 day before PCI, * $P < 0.05$; vs. control group at the same time, # $P < 0.05$

表4 两组患者术后心绞痛再发及MACE发生情况比较

Tab 4 Comparison of angina pectoris recurrence and the occurrence of MACE between 2 groups after PCI

组别	n	心绞痛再发			MACE总发生例(%)
		心绞痛再发例(%)	平均发作次数($\bar{x} \pm s$), 次	平均持续时间($\bar{x} \pm s$), min	
对照组	91	17(18.68)	11.3 ± 4.1	3.2 ± 1.3	12(13.19)
观察组	94	7(7.45)*	5.4 ± 1.8*	1.9 ± 1.1*	4(4.26)*

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

出现恶心, 2例出现厌食症状, 不良反应总发生率为4.26%。两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。此外, 两组患者治疗期间均未见其他严重不良反应发生。

3 讨论

ACS是由于冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭, 继发完全或不完全闭塞性血栓形成, 使冠状动脉闭塞或狭窄造成心肌缺血缺氧而导致的一类临床综合征, 包括不稳定型心绞痛、ST段抬高型心肌梗死和非ST段抬高型心肌梗死^[10]。ACS临床治疗的主要目的在于恢复冠状动脉大血管和微血管的血运功能, 改善患者心肌缺血缺氧状态^[11]。随着PCI技术的快速发展和高生物相容性支架材料的广泛应用, 患者冠状动脉血运功能得到了明显的改善^[1]。相较于单纯的溶栓治疗, PCI能够有效增加ACS患者冠状动脉的开放率, 预防心力衰竭, 改善其预后^[1, 12]。但约有50%的ACS患者在PCI术后仍无法获得充足的供血, 其原因可能与血运重建不完全、血管再狭窄、支架内血栓形成、支架牵张痛、微血管功能障碍等因素有关^[13]。因此在PCI术后进行积极的药物治疗, 对缓解患者症状、改善其预后具有重要意义。

PCI术后常规治疗方案包括抗凝药、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞药等, 但仍有部分患者因血管再

灌注而导致心肌损伤, 而目前临床尚无有效的解决办法^[14]。尼可地尔是ATP敏感性钾离子通道开放剂, 可通过扩张冠状动脉减轻血管阻力, 从而降低PCI术后微血管功能障碍的发生率^[15]。除此之外, 尼可地尔还可通过舒张外周动静脉、降低心脏前后负荷来保护心肌细胞免受缺血缺氧损害^[2]。有研究指出, 该药主要通过以下两种机制发挥抗心绞痛作用: (1) 作为ATP敏感性钾离子通道开放剂, 其可通过血管平滑肌细胞的超极化和L型电压门控钙通道的闭合来扩张冠状微血管和外周阻力动脉; (2) 其具有NO供体的作用, 可参与烟酰胺/烟酸途径的脱硝基过程以促进NO的产生, 后者可作用于血管平滑肌细胞内的环鸟腺苷(cGMP)信号通路, 促进外周及冠状动脉血管舒张^[16]。基于上述药理作用机制, 本研究分析了尼可地尔对不稳定型心绞痛患者PCI术后血管内皮功能、心肌损伤标志物、炎症因子等的影响。

相关研究指出, PCI会一定程度地导致患者血管内皮细胞损伤, 导致多种细胞因子合成, 诱发血管内皮炎症反应的发生^[1]。因此, 有必要在治疗过程中对血管内皮功能相关指标进行监测。其中, FMD可用以评估内皮依赖性血管舒张功能, 其水平高低可间接反映ACS患者的血管内皮功能, 且其检测具有无创性、精确性和可重复性等优点^[17]。ET-1和NO由血管内皮细胞合成、分泌, 其中ET-1是较强的血管收缩剂, 可促进血管平滑肌细胞增殖, 诱发冠状动脉痉挛, 加重心肌缺血缺氧, 是血管损伤的标志物之一, 也是促进ACS病情进展的主要因素^[18-19]; NO是血管舒张分子, 可抑制损伤时炎症细胞的黏附、减少缺血缺氧产生的自由基损伤, 是血管内皮细胞的保护因子, 可延缓ACS的进展^[20]。本研究结果显示, 与术前1天比较, 术后1天两组患者FMD、NO水平均显著降低, ET-1水平显著升高; 术后1、6个月, 两组患者FMD、NO水平均降低, 且观察组显著高于对照组; ET-1水平显著降低, 且观察组显著低于对照组。这提示尼可地尔对不稳定型心绞痛患者的血管内皮功能具有一定的保护作用。

有研究表明, 冠心病患者PCI术后可能出现血浆cTn I、CK-MB水平升高, 导致其不良预后^[21]。cTn I为肌钙蛋白的一种亚型, 主要存在于心肌细胞中, 当患者接受心脏手术或发生急性心肌梗死、心肌炎等疾病时, cTn I被释放入血, 导致其血浆浓度升高, 是心肌受损程度的评价指标之一, 具有较高的灵敏度和特异性^[22]。CK-MB为肌酸激酶的同工酶之一, 主要来自于心肌细胞, 当心肌细胞损伤后被大量释放入血, 其血浆浓度明显升高^[22]; 此外有研究指出, 检测患者围手术期CK-MB水平可为临床提供其心肌损伤程度及术后复发、死亡风险等相关预后信息^[23]。本研究结果显示, 两者患者术后1天血浆中cTn I、CK-MB水平均较术前1天显著升高, 提示PCI可能导致患者心肌受损; 术后1、6个月, 两组患

者血浆 cTn I、CK-MB 水平较术前 1 天显著降低,且观察组显著低于对照组,提示两组患者的心肌损伤得以缓解,且加用尼可地尔的效果更明显。hs-CRP 作为一种急性时相反应蛋白,相关研究显示其与 ACS 的发生密切相关,且参与该病变的炎症反应过程^[2]。因此,本研究对患者手术前后血浆 hs-CRP 水平进行了比较。结果显示,术后 1、6 个月,两组患者 hs-CRP 水平较术前 1 天显著降低,且观察组显著低于对照组,提示两组患者体内炎症因子水平有所降低、血管内炎症反应得以缓解,且加用尼可地尔的效果更优。

随访结果显示,观察组患者术后心绞痛再发发生率及发作次数、发作持续时间以及心绞痛Ⅲ级患者的比例均显著低于、少于或短于对照组,观察组患者 MACE 总发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义。此外,两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义。这提示加用尼可地尔可降低不稳定型心绞痛患者 PCI 术后 MACE 的发生率,且不增加不良反应的发生。

综上所述,加用尼可地尔可进一步改善不稳定型心绞痛患者的血管内皮功能,缓解其心肌损伤和炎症反应水平,减少 PCI 术后心绞痛再发作和 MACE 的发生,且不影响常规治疗的安全性。由于本研究纳入的样本量较小、观察周期较短、评价指标较少,故所得结论仍有待于多中心、大样本的研究予以证实。

参考文献

- [1] BANNING AP, BAUMBACH A, BLACKMAN D, et al. Percutaneous coronary intervention in the UK: recommendations for good practice 2015[J]. *Heart*, 2015. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307821.
- [2] 许向东,李宏松.负荷量瑞舒伐他汀对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征早期介入术后患者血管内皮功能的影响[J]. *中国药房*, 2016, 27(8): 1088-1090.
- [3] 牟丽娜,陆芳,韩世飞.尼可地尔联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(14): 1960-1962.
- [4] 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.
- [5] 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*, 2013, 62(2): 77-81.
- [6] KIM JH, JEONG MH, YUN KH, et al. Myocardial protective effects of nicorandil during percutaneous coronary intervention in patients with unstable angina[J]. *Circ J*, 2005, 69(3): 306-310.
- [7] KIM SJ, KIM W, WOO JS, et al. Effect of myocardial protection of intracoronary adenosine and nicorandil injection in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. *Int J Cardiol*, 2012. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.01.011.
- [8] SHEHATA M. Cardioprotective effects of oral nicorandil use in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. *J Interv Cardiol*, 2014, 27(5): 472-481.
- [9] 何奔,金叔宣.2007 年不稳定型心绞痛/非 ST 段抬高心肌梗死指南解读:治疗策略解读[J]. *心血管病学进展*, 2007, 28(6): 844-846.
- [10] MAKKI N, BRENNAN TM, GIOTRA S. Acute coronary syndrome[J]. *J Intensive Care Med*, 2015, 30(4): 186-200.
- [11] 中国医师协会急诊医师分会.2015 中国急诊急性冠状动脉综合征临床实践指南:三:治疗和预后篇[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(2): 108-115.
- [12] 冯玲.ACS 非血运重建患者抗血小板治疗依从性及其影响因素分析[J]. *中国药房*, 2014, 25(30): 2832-2834.
- [13] TEUNISSEN PF, DE WAARD GA, HOLLANDER MR, et al. Doppler-derived intracoronary physiology indices predict the occurrence of microvascular injury and microvascular perfusion deficits after angiographically successful primary percutaneous coronary intervention[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001786.
- [14] HAUSENLOY DJ, YELLON DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 92-100.
- [15] HIROHATA A, YAMAMOTO K, HIROSE E, et al. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: a randomised study[J]. *EuroIntervention*, 2014, 9(9): 1050-1056.
- [16] TARKIN JM, KASKI JC. Vasodilator therapy: nitrates and nicorandil[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(4): 367-378.
- [17] SUGAMATA W, NAKAMURA T, UEMATSU M, et al. Combined assessment of flow-mediated dilation of the brachial artery and brachial-ankle pulse wave velocity improves the prediction of future coronary events in patients with chronic coronary artery disease[J]. *J Cardiol*, 2014, 64(3): 179-184.
- [18] CAROSELLI C, DE ROSA R, TANZI P, et al. Endothelial immunomediated reactivity in acute cardiac ischaemia: role of endothelin 1, interleukin 8 and NT-proBNP in patients affected by unstable angina pectoris[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016, 29(3): 516-522.
- [19] HAMMERMAN SI, KOUREMBANAS S, CONCA TJ, et al. Endothelin-1 production during the acute chest syndrome in sickle cell disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(1): 280-285.
- [20] RUDOLPH TK, FUCHS A, KLINKE A, et al. Prasugrel as opposed to clopidogrel improves endothelial nitric oxide bioavailability and reduces platelet-leukocyte interac-

补肾活血类中药复方制剂治疗绝经后骨质疏松症有效性和安全性的Meta分析[△]

赵思怡^{1*}, 黄帆¹, 冯子桐¹, 方婉仪¹, 孙伟鹏², 陈贵珍³, 许云祥^{1#} (1. 广州中医药大学针灸康复临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 3. 广州中医药大学附属宝安中医院康复科, 广东深圳 518133)

中图分类号 R289.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1105-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.18

摘要 目的: 系统评价补肾活血类中药复方制剂治疗绝经后骨质疏松症的有效性与安全性, 为临床合理用药提供循证参考。方法: 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库, 收集补肾活血类中药复方制剂(试验组)对比钙剂或非钙剂(对照组)治疗绝经后骨质疏松症的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料并采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 提供的偏倚风险评价工具和 Jadad 量表评价文献质量后, 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析, 采用 TSA 0.9 软件进行序贯分析。结果: 共纳入 18 项 RCT, 共计 1 408 例患者。Meta 分析结果显示, 试验组患者总有效率 [RR=1.35, 95% CI(1.17, 1.54), $P<0.000 1$]、骨密度 [SMD=0.24, 95% CI(0.16, 0.32), $P<0.000 1$] 均显著高于对照组, 血钙水平 [SMD=-0.05, 95% CI(-0.09, 0.00), $P=0.033$] 显著低于对照组。两组患者尿肌酐 [SMD=-1.60, 95% CI(-5.94, 2.74), $P=0.470$]、尿钙/尿肌酐比值 [SMD=-0.05, 95% CI(-0.14, 0.04), $P=0.295$]、尿羟脯氨酸/尿肌酐比值 [SMD=-0.16, 95% CI(-1.04, 0.72), $P=0.726$]、丙氨酸转氨酶 [SMD=0.51, 95% CI(-3.26, 4.28), $P=0.790$]、天冬氨酸转氨酶 [SMD=0.23, 95% CI(-5.22, 4.77), $P=0.929$]、碱性磷酸酶 [SMD=-0.22, 95% CI(-0.68, 0.25), $P=0.361$]、血磷 [SMD=-0.02, 95% CI(-0.11, 0.07), $P=0.639$]、尿素氮 [SMD=-0.19, 95% CI(-0.70, 0.31), $P=0.453$]、雌二醇 [SMD=0.62, 95% CI(-0.28, 1.52), $P=0.177$]、白细胞介素 6 [SMD=-1.78, 95% CI(-4.86, 1.30), $P=0.258$]、视觉模拟评分 [SMD=0.55, 95% CI(-1.03, 2.13), $P=0.496$] 比较, 差异均无统计学意义。两组患者均未见严重不良反应发生。序贯分析结果显示, 补肾活血类中药复方制剂治疗绝经后骨质疏松症总有效率证据确切。结论: 补肾活血类中药复方制剂治疗绝经后骨质疏松症的疗效显著, 可改善患者血钙和骨密度, 且安全性较好。

关键词 绝经后骨质疏松症; 补肾活血类中药复方制剂; 疗效; 安全性; Meta 分析; 序贯分析

Meta-analysis of Efficacy and Safety of TCM Compound Preparation for Tonifying Kidney and Activating Blood Circulation in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

ZHAO Siyi¹, HUANG Fan¹, FENG Zitong¹, FANG Wanyi¹, SUN Weipeng², CHEN Guizhen³, XU Yunxiang¹ (1. Acupuncture and Rehabilitation Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2. The First Clinical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 3. Dept. of Rehabilitation, Bao'an TCM Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangdong Shenzhen 518133, China)

- tion in patients with unstable angina pectoris: a randomized controlled trial[J]. *Int J Cardiol*, 2017. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.06.099.
- [21] PANG Z, ZHAO W, YAO Z. Cardioprotective effects of nicorandil on coronary heart disease patients undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. *Med Sci Monit*, 2017. DOI:10.12659/MSM.902324.
- [22] 李硕, 梁晴, 翟秀娟. 急性冠脉综合征患者心肌损伤标志物 cTn I、CK-MB、FIB 表达与意义[J]. *临床输血与检验*, 2018, 20(1): 73-75.
- [23] GOLLOP ND, DHULLIPALA A, NAGRATH N, et al. Is periprocedural CK-MB a better indicator of prognosis after emergency and elective percutaneous coronary intervention compared with post-procedural cardiac troponins? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 17(5): 867-871.

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81473755、81574064); 深圳市科技研发项目

* 本科生。研究方向: 妇科。E-mail: 1192031767@qq.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 中医药防治骨质疏松症。E-mail: xuyx1968@163.com

(收稿日期: 2018-09-05 修回日期: 2019-02-28)

(编辑: 张元媛)