

· 临床研究 ·

应用尼可地尔治疗冠状动脉慢血流现象的疗效及安全性评价

张建明, 朱 锋, 牟华明, 庞小华, 杨建军, 吴中杰, 米 庆
(重庆三峡中心医院心血管内科, 重庆万州 404000)

摘要:目的 评价应用尼可地尔治疗冠状动脉慢血流现象(CSFP)的疗效及安全性。方法 选择 CSFP 患者 60 例, 按照随机、单盲和安慰剂对照的方法分为治疗组 30 例与对照组 30 例; 观察治疗前、后两组临床症状的改善、胸痛发作频率与持续时间变化、6 min 步行实验的改变和校正的血流分级(TIMI)血流计数及下降程度的变化, 以及治疗前、后血常规及肝肾功能指标变化。结果 尼可地尔治疗组改善临床症状有效率优于对照组($P < 0.01$); 尼可地尔治疗后, 胸痛发作频率和持续时间较前减少($P < 0.01$, $P < 0.05$), 6 min 步行实验距离较前显著增加($P < 0.01$), 校正的 TIMI 血流计数较前显著降低($P < 0.01$), 且均优于对照组($P < 0.01$); 患者血常规及肝肾功能检查治疗前、后均在正常范围($P > 0.05$)。结论 尼可地尔治疗 CSFP 现象有较好的疗效且应用安全。

关键词:尼可地尔; 冠状动脉造影; 冠状动脉慢血流现象

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.019

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)24-2869-02

The evaluation of efficacy and safety of nicorandil on coronary slow flow phenomenon

Zhang Jianming, Zhu Feng, Mu Huaming, Pang Xiaohua, Yang Jianjun, Wu Zhongjie, Mi Qing

(Department of Cardiovascular Internal Medicine, Three Gorge Central Hospital, Wanzhou, Chongqing 404000, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect and safety of nicorandil on Coronary Slow Flow Phenomenon(CSFP). Methods The CSFP patients($n=60$) were randomly divided into the control group treated with placebo and the treatment group treated with nicorandil. The changes of the clinical symptoms, the frequency and duration of pectoralgia, the six-minute walk test, and TIMI frame counts were observed before and after treatment. Results The treatment group had a better therapeutic effect than the control group($P < 0.05$). There were significant differences in the frequency and duration of pectoralgia, the six-minute walk test, and TIMI frame counts in treatment group before and after treatment, which were superior to those of control group($P < 0.05$, $P < 0.01$). The blood routine examinations and hepatorenal function were within the normal range before and after treatment. Conclusion Nicorandil has better therapeutic effect and safety on CSFP.

Key words: nicorandil; coronary angiography; coronary slow flow phenomenon

冠状动脉慢血流现象(coronary slow flow phenomenon, CSFP)是指冠状动脉造影未发现冠状动脉病变而远端血流灌注延迟的现象^[1]。CSFP 在因胸痛而行冠脉造影的患者中有较高的发生率^[2], 能造成心绞痛反复发作、心肌缺血、心肌梗死、心律失常, 甚至患者死亡, 已经引起国内外临床医师的广泛关注。本文探讨尼可地尔在治疗 CSFP 中的应用, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照本试验病例纳入和排除标准, 全部观察病例为本院 2011 年 3 月至 2012 年 6 月通过冠状动脉造影确诊为 CSFP 的患者共 60 例, 以随机分层方法、单盲法将受试者随机分为治疗组和对照组。治疗组 30 例, 其中, 男 22 例, 女 8 例, 平均年龄(39.8 ± 10.9)岁; 对照组 30 例, 其中, 男 23 例, 女 7 例, 平均年龄(40.2 ± 11.1)岁。两组患者年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症病史、冠心病家族史等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 采用 Gibson 等^[3]提出的血流分级(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流计数法, 用冠状动脉造影方法记录造影剂充填各支冠状动脉的帧数, TIMI 帧数均以 30 帧/s 校正。其中第 1 帧为造影剂到达某支冠状动脉并占满近端横径, 最后 1 帧为造影剂到达各支冠状动脉的远端标记。由于前降支较回旋支及右冠状动脉长, 将其所得帧数除以 1.7 得出前降支校正的帧数。结果的判读由 2 位经验丰富

的心血管介入医师分析完成。将冠状动脉的平均帧数大于 27 帧/s 定义为 CSFP。所有入选患者均签署知情同意书。

1.3 治疗方案 经冠状动脉造影诊断清楚后, 治疗组给予尼可地尔(片剂, 商品名喜格迈, 默克雪兰诺制药公司, 日本中外制药株式会社)每次 5 mg, 每天 3 次, 连续 6 个月; 对照组给予外形相同的安慰剂 1 片/次, 每天 3 次, 连续 6 个月。疗程结束后复查常规辅助检查及冠脉造影检查。

1.4 观察项目 观察两组患者治疗前、后的胸痛发作频率与持续时间、6 min 步行实验、校正的 TIMI 血流计数和下降程度及血常规和肝肾功能指标的变化。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件对数据进行分析处理, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用成组 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状改善情况 临床症状改善以患者的主观描述为标准, 疗程结束时与入院时症状比较, 标准分为两级。有效: 胸痛症状有明显缓解; 无效: 胸痛症状无明显改善。治疗组 15 例完全缓解, 8 例明显缓解, 总有效率 77.78%; 对照组 0 例症状完全缓解, 7 例明显缓解, 总有效率 23.33%。两组疗效比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 胸痛发作频率与持续时间的比较 治疗前两组胸痛发作

表 1 两组患者治疗前、后胸痛发作频率与持续时间变化的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	组别	n	治疗前	治疗后	差值
发作频率(次/周)	治疗组	30	5.34±2.06	3.78±1.89 $\Delta\Delta$	1.64±0.96
	对照组	30	5.28±2.13	4.93±1.79*	0.78±0.34**
持续时间(min/次)	治疗组	30	6.57±1.92	5.11±2.32 Δ	1.57±0.48
	对照组	30	6.81±1.72	6.17±1.58*	0.76±0.29**

Δ : $P<0.05$, $\Delta\Delta$: $P<0.01$,与同组治疗前比较;*: $P<0.05$,**: $P<0.01$,与治疗组比较。

频率和持续时间比较,差异均无统计学意义($t=-0.11$, $P=0.91$; $t=0.51$, $P=0.61$)。治疗后治疗组胸痛发作频率、持续时间较治疗前减少($t=-3.10$, $P=0.001$; $t=-2.66$, $P=0.01$)。治疗后治疗组胸痛发作频率、胸痛发作时间的变化与对照组比较,差异有统计学意义($t=-4.62$, $P=0.000$; $t=-7.91$, $P=0.000$)。具体情况见表 1。

2.3 6 min 步行实验的比较 治疗组在治疗后 6 min 步行距离显著延长($t=10.38$, $P=0.000$)。治疗组与对照组治疗后 6 min 步行距离比较差异有统计学意义($t=9.47$, $P=0.000$)。可认为治疗组步行距离长于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗前、后 6 min 步行距离的比较($\bar{x}\pm s$,m)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	405±67	559±46 $\Delta\Delta$
对照组	30	412±58	439±52**

$\Delta\Delta$: $P<0.01$,与同组治疗前比较;**: $P<0.01$,与治疗组比较。

表 4 两组患者治疗前、后血常规及肝肾功能指标变化比较($\bar{x}\pm s$)

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
WBC($\times 10^9/L$)	7.53±1.61	7.06±1.63	6.87±1.26	6.84±1.15
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.71±0.67	4.60±0.69	4.64±0.54	4.78±0.78
ALT(U/L)	21.62±7.88	24.14±6.04	23.86±6.63	25.22±7.36
AST(U/L)	26.41±8.13	28.36±7.82	25.45±6.06	26.10±6.78
SCr($\mu\text{mol}/L$)	71.48±11.20	72.14±13.45	73.69±14.06	75.54±13.49
BUN($\mu\text{mol}/L$)	5.42±0.76	5.18±0.83	5.22±0.73	5.47±0.95

3 讨论

早在 1972 年 Tambe 等^[4]首先报道了 CSFP,此后直到冠状动脉造影日益普及的今天,CSFP 一直困扰着心血管医师。CSFP 发生机制目前在医学界尚无统一的认识,认为与代谢异常、血小板与白细胞异常、内皮功能受损相关;认为 CSFP 是一种炎症反应以及冠状动脉粥样硬化的早期表现^[5-12];而 CSFP 是一种微血管病变却得到了大多数研究者的肯定。根据上述各种 CSFP 的可能机制,制定相应药物治疗 CSFP 的方案,对寻求解除该类患者疾苦,并明确其发生机制显得尤为重要。

尼可地尔是 ATP-敏感性钾通道开放剂,能扩张小动脉和大动脉,它的类硝酸酯作用还能扩张静脉,研究表明尼可地尔能扩张微循环,改善 CSFP 患者的症状^[13-14]。Hashimoto 等^[15]发现尼可地尔可通过开放钾离子通道、增加内皮细胞 Ca^{2+} 内流,上调血管内皮对 NO 合酶的表达,使内皮源性 NO 合成增加,抑制内皮细胞凋亡,抑制炎症反应和抗氧化反应,从而改善血管内皮功能。同时,多项研究证实尼可地尔可能通过多种途径减少炎症细胞,抑制炎症反应表达,降低炎症介质水平。

本研究观察了尼可地尔治疗 CSFP 的疗效及安全性,结果证明,治疗组尼可地尔改善临床症状有效率优于对照组;尼可

2.4 校正的 TIMI 血流计数及下降程度的比较 治疗组治疗后校正的 TIMI 血流计数比治疗前显著降低($t=-7.05$, $P=0.000$);治疗组与对照组治疗后校正的 TIMI 血流计数比较差异有统计学意义($t=9.47$, $P=0.000$);治疗组治疗后下降程度显著高于对照组($P=0.000$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前、后校正的 TIMI 血流计数及下降程度的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	差值
治疗组	30	36.35±8.80	21.47±7.49 $\Delta\Delta$	16.12±3.45
对照组	30	37.54±9.32	36.21±8.53	2.37±0.89**

$\Delta\Delta$: $P<0.01$,与同组治疗前比较;**: $P<0.01$,与治疗组比较。

2.5 安全性观察 患者血常规及肝肾功能检查治疗前、后均在正常范围内,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

地尔治疗后,胸痛发作频率和持续时间较前减少且优于对照组,6 min 步行实验距离较前显著增加且优于对照组,校正的 TIMI 血流计数较前显著降低且下降程度优于对照组;患者血常规及肝肾功能检查治疗前、后均在正常范围。因此,尼可地尔治疗 CSFP 患者,有较好的疗效且应用安全。其具体机制尚需进一步研究。

参考文献:

- [1] Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder [J]. *Cardiology*, 2002, 97(4):197-202.
- [2] Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries [J]. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1996, 37(4):375-381.
- [3] Gibson CM, Schomig A. Coronary and myocardial angiograph: angiographic assessment of both epicardial perfusion [J]. *Circulation*, 2004, 109(25):3096-3105.
- [4] Tambe AA, Demany MA, Zimmerman (下转第 2872 页)

3 讨 论

输血是临床常用的治疗措施,而输血科的首要任务是保证输血安全,为临床提供安全有效的血液制品。交叉配血试验的本质是检查不配合性,使供血者与受血者的血液间没有可测得的不相配合的抗原、抗体成分,是保障临床输血安全及时、有效的重要手段^[5-6]。

3.1 正反定型不致解决方案 A、B、O 血型鉴定和交叉配血可受多种因素的干扰,而引起正反定型不符合^[7-8]。在血型鉴定试验中出现正反定型不符时,首先应重新抽取血标本,严格按照操作规程重复试验,在排除人为因素及技术原因后,根据试验结果和临床资料,参照 A、B、O 正反定型不一致分类表,分析可能的原因并采取相应处理措施^[9-10]。因此,本科室对于抗原或抗体减弱的患者采用正确定型后,再配合型输注;对于有器官移植史者可输注洗涤红细胞;对于 A、B、O 亚型者配合型输注;近期有输血史者在询问患者近期输血情况后,再将分离的患者自身红细胞进行正确的定型。

3.2 不规则抗体原因 不规则抗体指的是人类血清中抗-A、抗-B 及抗-AB 以外的其他血型系统产生的抗体,正常情况下不应存在于人类血液系统,是导致输血不良反应、新生儿溶血、疑难配型及血型难以鉴定等输血不良反应及输血相关性疾病的主要原因^[11]。输血前不规则抗体的筛查十分必要,尤其针对有输血史、妊娠史以及长期反复输血的患者^[12-13]。本组 26 例不规则抗体检测阳性患者均有妊娠、器官移植或输血史,选择交叉配血试验对应抗原阴性的血液进行输注,均未发生输血反应。

综上所述,解决疑难配血的关键是分析交叉配血不合的原因,并结合患者病历资料和试验结果,再进一步选择合适的鉴定试验,找到疑难配血的原因,及时为受血者提供合适的血液。

参考文献:

[1] 刘开良,李宁,李碧娟,等.患者红细胞不规则同种抗体分析与临床意义的探讨[J].中国输血杂志,2011,24(9):

787-789.

- [2] 王德付,沈江涛,倪晓丹,等.25 例微柱凝胶法交叉配血不合的回顾性分析[J].检验医学与临床,2011,8(22):2751-2753.
- [3] 姜世辉,周玲.3 种方法在临床交叉配血中的比较[J].国际检验医学杂志,2012,33(17):2121-2122.
- [4] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3 版.南京:东南大学出版社,2006:2246-2264.
- [5] Makarowska-Bojadzieva T, Blagoevska M, Kolevski P, et al. Optimal blood grouping and antibody screening for safe transfusion[J]. Prilozi, 2009, 30(1):119-128.
- [6] 刘怀慧,董予新.几种配血不合的原因分析及相容性输注建议[J].检验医学与临床,2010,7(1):95-96.
- [7] 杨世明,张勇萍,田榆,等.ABO 血型正反定型不符与交叉配血不合的原因及其处理方法[J].细胞与分子免疫学杂志,2011,27(7):812.
- [8] 徐新蓉,龚国富.微柱凝胶法检测 ABO 血型正反定型不符的原因分析与处理[J].检验医学与临床,2012,9(2):226-228.
- [9] 黄慧.ABO 血型正反定型不符与交叉配血不合的原因分析[J].吉林医学,2013,34(5):896-897.
- [10] 于笑难,周雪莹,兰炯采.输血前 3 项试验在疑难配血工作中的应用[J].中国输血杂志,2013,26(1):5-6.
- [11] 顾红.输血前不规则抗体筛查对输血安全的影响[J].河北医学,2012,18(8):1178-1180.
- [12] 李文静,蒋学兵,王燕菊,等.输血前不规则抗体筛查与临床输血安全[J].国际检验医学杂志,2012,33(17):2065-2066.
- [13] 陈富臻,董青松.临床输血前不规则抗体筛查和鉴定的意义[J].国际输血及血液学杂志,2012,35(5):393-395.

(收稿日期:2013-03-15 修回日期:2013-05-08)

(上接第 2870 页)

- HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries a new angiographic finding[J]. Am Heart J, 1972, 84(1):66-71.
- [5] Xia, S, Deng SB, Wang Y, et al. Clinical analysis of the risk factors of slow coronary flow[J]. Heart Vessels, 2011, 26(5):480-486.
- [6] Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow[J]. Acta Cardiol, 2008, 63(5):579-584.
- [7] Celik T, Yuksel UC, Bugan B, et al. Increased platelet activation in patients with slow coronary flow[J]. J Thromb Thrombolysis, 2010, 29(3):310-315.
- [8] Sen N, Basar N, Maden O, et al. Increased mean platelet volume in patients with slow coronary flow[J]. Platelets, 2009, 20(1):23-28.
- [9] Kopetz VA, Penno MA, Hoffmann P, et al. Potential mechanisms of the acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow flow phenomenon-insight from a plasma proteomic approach[J]. Int J Cardiol, 2011, 156(1):84-91.
- [10] Gunes Y, Gumrukcuoglu HA, Akdag S, et al. Vascular endothelial function in patients with coronary slow flow

and the effects of nebivolol[J]. Arq Bras Cardiol, 2011, 97(4):275-280.

- [11] Ari H, Arö S, Erdoğan E, et al. The effects of endothelial dysfunction and inflammation on slow coronary flow[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2010, 38(5):327-333.
- [12] Pekdemir H, Cin VG, Ciöek D, et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS[J]. Acta Cardiol, 2004, 59(2):127-133.
- [13] Sadamatsu K, Tashiro H, Yoshida K, et al. Acute effects of isosorbide dinitrate and nicorandil on the coronary slow flow phenomenon[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2010, 10(3):203-208.
- [14] Akai K, Wang Y, Sato K, et al. Vasodilatory effect of nicorandil on coronary arterial microvessels; its dependency on vessel size and the involvement of the ATP-sensitive potassium channels[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1995, 26(4):541-547.
- [15] Hashimoto M, Shinozuka K, Sasaki T, et al. Nicorandil induced ATP release in endothelial cells of rat caudal artery is associated with increase in intracellular Ca^{2+} [J]. Eur J Pharmacol, 2001, 416(3):179-183.

(收稿日期:2013-03-08 修回日期:2013-04-21)