

冠脉内注射尼可地尔对 STEMI 患者急诊 PCI 术的有效性及其安全性分析

宋炳慧, 陈宏, 王书清, 魏冬梅, 陈禹含

齐齐哈尔市第一医院心内一科, 黑龙江 齐齐哈尔 161005

摘要: **目的** 探讨冠脉内注射尼可地尔对改善急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者 PCI 术中无复流的有效性、安全性及对术后心功能的影响。**方法** 选择 110 例 STEMI 行 PCI 术中出现无复流患者, 根据出现无复流后冠脉内给药分成观察组 56 例 (冠脉内注射尼可地尔 2 mg) 和对照组 54 例 (冠脉内注射硝酸甘油 200 μ g), 根据冠脉内注入药物 5 min 后出现复流血管的冠脉造影结果评估术中靶血管的 TIMI 血流分级, 计算靶血管校正的 TIMI 帧数 (CTFC) 以评价 PCI 后的靶血管血流速度, 观察术中低血压、出血及恶性心律失常发生率, 术后 ST 段回落率, 术后 1 周左心室射血分数 (LVEF), 术后 3 个月内主要心血管不良事件 (MACE) 发生率情况。**结果** 观察组 TIMI 血流 3 级比例明显高于对照组, 而 CTFC 明显低于对照组 (P 均 < 0.05); 观察组 ST 段完全回落率、术后 1 周 LVEF 均明显高于对照组, 而术中恶性心律失常发生率明显低于对照组 (P 均 < 0.05)。两组低血压、出血并发症发生率比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。术后 3 个月内 MACE 发生率观察组低于对照组, 但差异无统计学意义。**结论** 冠脉内注射尼可地尔能有效改善 STEMI 患者 PCI 术中出现无复流后的冠状动脉血流, 改善心功能, 降低术中恶性心律失常的发生, 且安全性较高。

关键词: ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 尼可地尔; 硝酸甘油; 无复流; 心律失常

中图分类号: R 542.2⁺2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)01-0020-04

Efficacy and safety of intracoronary nicorandil injection for emergency PCI treatment in STEMI patients

SONG Bing-hui*, CHEN Hong, WANG Shu-qing, WEI Dong-mei, CHEN Yu-Han

* Department of First Division of Cardiology, Tsitsihar First Hospital, Tsitsihar, Heilongjiang 161005, China

Corresponding author: CHEN Hong, E-mail: sbh_1216@163.com

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of intracoronary nicorandil on slow flow/no-reflow in percutaneous coronary intervention (PCI) procedure and the effect on postoperative heart function in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** A total of 110 STEMI patients undergoing emergency PCI with no-reflow were randomly divided into observation group ($n = 56$, intracoronary 2 mg nicorandil) and control group ($n = 54$, intracoronary 200 μ g nitroglycerin). According to angiography result of reflow-vessel 5 minutes after intracoronary injection of drugs, thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) blood flow grade of target vessel was observed. The corrected TIMI Frame Count (CTFC) was calculated for assessing coronary blood flow velocity of target vessel after PCI. The incidence of intraoperative hypotension, hemorrhage and malignant arrhythmia, the postoperative ST segment resolution rate, the left ventricular ejection fraction (LVEF) one week after procedure and the incidence of major adverse cardiac events (MACE) three months after procedure were observed. The aforementioned indexes were compared between two groups. **Results** The proportion of TIMI flow grade 3 in observation group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$), and CTFC in observation group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). The ST segment resolution rate after procedure and LVEF one week after procedure in observation group were all significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$), while the incidence of intraoperative malignant arrhythmia in observation group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidences of hypotension and hemorrhage between two groups (all $P > 0.05$). The incidence of MACE three months after procedure in observation group was lower than that in control group, but there was no significant difference in two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The intra-

coronary nicorandil injection can effectively improve coronary artery blood flow after arising no-reflow in emergency PCI and heart function and decrease intraoperative malignant arrhythmia in STEMI patients, therefore it has a good efficacy and safety.

Key words: ST segment elevation myocardial infarction; Percutaneous coronary artery intervention; Nicorandil; Nitroglycerin; No-reflow; Cardiac arrhythmia

随着经皮冠脉介入治疗(PCI)的广泛应用,术中并发症的预防、识别和紧急处理受到越来越多临床医生的关注。其中无复流(no-reflow)是恶性心律失常、心力衰竭、心源性猝死等主要心血管并发症的重要预测因素,影响患者的长期预后。本研究通过冠脉内注射尼可地尔后降低无复流而改善患者心功能,降低患者术中恶性心律失常的发生,探讨其对 STEMI 患者急诊 PCI 术的临床有效性及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2014 年 5 月至 2015 年 6 月齐齐哈尔市第一医院收治的行急诊 PCI、梗死相关动脉术前 TIMI 1 级、PCI 术中出现无复流的患者 110 例,年龄 40 ~ 75 (49.3 ± 10.4) 岁。随机分为观察组(56 例)和对照组(54 例)。入选病例均符合 2001 年 12 月中华医学会心血管病分会提出的急性 STEMI 诊断标准。包括:(1)缺血性胸痛的临床病史;(2)心电图的动态演变;(3)心肌生化标志物的动态升高。满足上述任意两项即可诊断。所有患者在症状发作 12 h 内入院,床边心电图符合急性前壁 STEMI,自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者术前尽早予以阿司匹林及氯吡格雷各 300 mg 嚼服,阿托伐他汀钙 40 mg 口服,诊断性造影结束 PCI 治疗开始前,常规经动脉鞘管注射普通肝素(按 80 U/kg 补齐总量);术中出现无复流现象时,观察组于冠脉内注射尼可地尔(生理盐水 10 ml 稀释 2 mg 尼可地尔,30 ~ 60 s 冠脉注入),对照组于冠脉内注射硝酸甘油 200 μg,最大剂量依据术中血压情况而定。

1.3 观察指标 观察出现复流冠脉内注射药物后 5 min 冠脉造影图像,评估梗死相关血管 TIMI 血流分级,PCI 后靶血管血流采用校正 TIMI 血流帧数(corrected TIMI frame count,CTFC)评估。CTFC 的测量:计算造影剂从病变相关血管开口处完全显影到其远端分支显影所需要的显影帧数,前降支的帧数除以 1.7 为校正后的帧数。记录术前和术后 18 导联心电图,计算 ST 段完全回落率,测定术后 1 周心功能(LVEF)、N 末端前体 B 型利钠肽(NT-proBNP),记录术后 3 个月内主要心血管不良事件(MACE),包括新

发心肌梗死、梗死后心绞痛、卒中、再次血运重建术、死亡等。记录术中恶性心律失常、低血压及出血并发症发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组在性别、年龄、高血压、糖尿病、吸烟史、发病距球囊扩张时间、介入治疗部位、置入支架数量及平均住院天数方面差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。见表 1。

2.2 ST 段完全回落率、恶性心律失常发生率、低血压、出血并发症比较 观察组 ST 段完全回落率明显高于对照组($P < 0.05$),恶性心律失常发生率明显低于对照组($P < 0.05$);两组 MACE、低血压、出血发生率比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

2.3 TIMI 血流比较 冠脉内注射药物后首次及 PCI 结束前末次冠状动脉造影的 TIMI 3 级血流获得率观察组均高于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3、表 4。

2.4 两组患者 CTFC 比较 未用药前 CTFC 帧数两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。两组患者冠状动脉内注射药物后首次及 PCI 结束前末次 CTFC 帧数均减少,但观察组均低于对照组(P 均 < 0.01)。见表 5。

2.5 心脏彩超 LVEF、NT-proBNP 比较 与对照组比较,观察组术后 1 周 LVEF、NT-proBNP 明显改善(P 均 < 0.05)。两组室壁运动异常节段恢复率无明显差异($P > 0.05$)。见表 6。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	观察组($n=56$)	对照组($n=54$)	P 值
男/女	30/26	31/23	0.336
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.18 ± 11.24	54.74 ± 11.14	0.096
血管再通时间(h, $\bar{x} \pm s$)	4.00 ± 2.16	4.12 ± 2.18	0.568
CK-MB(U/L, $\bar{x} \pm s$)	99.6 ± 81.82	106.1 ± 74.48	0.452
CK(U/L, $\bar{x} \pm s$)	1689.4 ± 824.45	1761.9 ± 951.78	0.378
平均住院天数(d)	10	12	0.766
吸烟[例(%)]	62(62.0)	60(54.5)	0.725
高血压病[例(%)]	48(48.0)	42(38.2)	0.742
高脂血症[例(%)]	22(22.0)	25(22.7)	0.549
2 型糖尿病[例(%)]	21(21.0)	29(26.3)	0.557

表 2 两组 ST 段完全回落率、MACE 发生率、低血压、出血发生率、恶性心律失常发生率比较 例(%)

组别	例数	ST 段完全回落	MACE	低血压	出血	恶性心律失常
观察组	56	48(85.7)	8(14.3)	7(12.5)	2(3.6)	4(7.1)
对照组	54	38(70.4)	9(16.7)	9(16.7)	4(7.4)	10(18.5)
χ^2 值		4.257	0.278	0.186	0.235	4.321
P 值		0.049	0.705	0.687	0.543	0.044

表 3 两组患者注射药物后首次冠状动脉造影 TIMI 血流分级比较 例(%)

组别	例数	TIMI 0	TIMI 1	TIMI 2	TIMI 0~2	TIMI 3
观察组	56	5(8.9)	4(7.1)	8(14.3)	17(30.3)	39(69.6)
对照组	54	9(16.7)	7(12.96)	13(24.1)	29(53.7)	25(46.3)
χ^2 值						4.893
P 值						0.044

表 4 两组患者注射药物后末次冠状动脉造影 TIMI 血流分级比较 例(%)

组别	例数	TIMI 0	TIMI 1	TIMI 2	TIMI 0~2	TIMI 3
观察组	56	3(5.4)	4(7.1)	5(8.9)	10(17.9)	46(82.1)
对照组	54	6(11.1)	8(14.8)	11(20.4)	25(46.3)	29(53.7)
χ^2 值						8.843
P 值						0.007

表 5 两组患者 CTFC 比较 (帧, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	未用药物前	用药后首次	PCI 后末次
观察组	56	82.0 ± 14.3	37.6 ± 7.1	26.5 ± 6.5
对照组	54	81.6 ± 13.7	48.3 ± 9.4	41.3 ± 8.6
t 值		0.323	6.263	9.581
P 值		0.676	0.000	0.000

表 6 两组术后 1 周 LVEF、血清 NT-proBNP 及室壁运动异常节段恢复率的影响

组别	例数	LVEF(%)	NT-proBNP (pg/ml)	室壁运动异常节段恢复率(%)
观察组	56	48 ± 4	276.74 ± 39.24	13.18
对照组	54	44 ± 2	347.74 ± 46.77	12.77
P 值		0.035	0.045	0.65

3 讨论

急诊 PCI 手术是目前改善心肌梗死后血流灌注和患者预后的最主要的手段,然而,研究证实仍有一部分患者缺血损伤心肌未得到有效的灌注,表现为造影剂停滞和心电图 ST 段未回落以及持续性胸痛的无复流的现象,目前无复流的发生机制包括微血管内皮损伤、炎症反应和氧化应激、细胞钙超载和微血管痉挛及栓塞等^[1]。无复流发生率在直接 PCI 患者中为 30%,且临床证实它是心肌梗死、住院死亡率及远期死亡率的独立预测因素。Fu 等^[2]的研究显示,冠脉内注射维拉帕米(100~200 μg)可使 84% 的造影无复流患者的 TIMI 血流分级恢复到 3 级,并且可减少

手术中的心血管不良事件。目前硝酸甘油单独或联合维拉帕米是较经典的预防冠脉痉挛的方法,然而硝酸甘油有可能导致头痛发生率增加,维拉帕米导致血压降低及心律失常发生率增加,限制了其应用。本文主要研究冠脉内注射尼可地尔通过降低无复流发生率,改善心脏微循环而预防心力衰竭及恶性心律失常的发生,尼可地尔有独特的扩张血管的双重作用机制,可通过激活血管平滑肌细胞的鸟苷酸环化酶,使胞浆内的环鸟苷酸(cGMP)升高而产生强有力的舒张血管作用,是目前被认可的用于治疗“无复流”的最重要药物之一^[3],产生类硝酸酯样作用,具有 ATP 敏感的 K⁺ 通道开放作用,能扩张外周动脉和舒张冠脉微小血管,另外,尼可地尔对血压、心率影响作用小,更易被临床接受。类硝酸酯样作用主要是通过其代谢产物一氧化氮(NO)依赖的方式激活鸟苷酸环化酶,cGMP 的生成增加^[4]。

尼可地尔有独特的抗心肌缺血作用,其一方面有增加 K⁺ 从细胞内流出的作用,扩张微小冠状动脉,增加冠状动脉血流;另一方面可模仿心肌缺血预适应(ischemic preconditioning, IPC)^[5],实验和临床研究证实 IPC 可以减少缺血对心肌的损伤,其中线粒体 K⁺ 通道开放起关键作用,尼可地尔可通过开放线粒体 K⁺ - ATP 通道起到药物预适应作用,保护心肌细胞和减少心血管事件的发生。本研究中观察组 ST 段完全回落率高于对照组,观察组术后 1 周 LVEF、NT-proBNP 与对照组比较差异显著,而恶性心律失常发生率低于对照组,近期的一项荟萃分析纳入了 14 个临床随机研究,共入选了 1 680 例患者,结果显示,在急性心肌梗死直接 PCI 前给予尼可地尔可明显改善冠状动脉血流,抑制室性心律失常,进一步改善左室功能^[6]。PCI 伴随着心肌损伤,由于斑块的不稳定,在不稳定型心绞痛中 PCI 心肌损伤发生率会更高。任何轻微的心肌损伤都可能伴随着重要心血管不良事件的增加^[7]。在急性心肌梗死后长期应用尼可地尔能使全因死亡相对风险下降 43%^[8]。

在有效的时间窗内通过直接 PCI 开通梗死相关血管,恢复冠脉血流是治疗 STEMI 的最佳方案^[9-10]。术后部分 TIMI 血流分级 3 级的患者仍存在心肌微循环堵塞。Niccoli 等^[11]在 REOPEN-AMI 试验将影像学微循环堵塞定义为 TIMI 血流 < 2 级或 TIMI 血流 3 级但心肌灌注分级 < 2 级。而且, Ito 等^[12]在 60 例 STEMI 患者发现与硝酸甘油比较,经冠脉使用尼可地尔可显著降低微循环阻力指数(IMR),改善心肌灌注分级。同时, Hirohata 等^[13]亦发现在择期行 PCI 的稳定性心绞痛患者,PCI 术前经静脉使用尼可地尔可显

著降低术后 IMR。本研究中两组患者 CTFC 比较未用药前差异无统计学意义,冠状动脉内注射药物后首次及 PCI 结束前末次 CTFC 帧数均减少,但尼可地尔组均低于对照组。提示尼可地尔可抵抗血管成形术相关的心肌损伤程度,防治缺血再灌注损伤,减少心肌梗死面积,降低无复流的发生率。

综上所述,冠脉内注射尼可地尔可以起到预防无复流的效果,减少术中出现低血压及恶性心律失常的发生,且安全性较高,而且在提高 LVEF 和减少术后不良反应方面,均可获得较好的效果。由于本研究样本量小,观察期短,尼可地尔对于急性心肌梗死患者的远期心血管事件发生风险及预后尚需更大规模试验进一步论证。

参考文献

- [1] Zimarino M, Affinito V. The prognosis of periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. Cardiovascular Revasc Medicine, 2013, 14(1): 32-36.
- [2] Fu Q, Lu W, Huang YJ, et al. Verapamil reverses myocardial no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 67(3): 911-914.
- [3] Berg R, Buhari C. Treating and preventing no reflow in the cardiac catheterization laboratory [J]. Curr Cardiol Rev, 2012, 8(3): 209-214.
- [4] Zimarino M, Affinito V. The prognosis of periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2013, 14(1): 32-36.
- [5] Hausenloy DJ. Cardioprotection techniques: preconditioning, postconditioning and remote conditioning (basic science) [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(25): 4544-4563.
- [6] Wu M, Huang Z, Xie H, et al. Nicorandil in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e78231.
- [7] Tricoci P, Leonardi S, White J, et al. Cardiac troponin after percutaneous coronary intervention and 1-year mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome using systematic evaluation of biomarker trends [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(3): 242-251.
- [8] Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction [J]. J Cardiol, 2012, 59(1): 14-21.
- [9] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. Eur Heart J, 2012, 33(20): 2569-2619.
- [10] O' Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): e78-e140.
- [11] Niccoli G, Rigattieri S, De Vita MR, et al. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction) [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6(6): 580-589.
- [12] Ito N, Nanto S, Doi Y, et al. Beneficial effects of intracoronary nicorandil on microvascular dysfunction after primary percutaneous coronary intervention: demonstration of its superiority to nitroglycerin in a cross-over study [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2013, 27(4): 279-287.
- [13] Hirohata A, Yamamoto K, Hirose E, et al. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: a randomized study [J]. EuroIntervention, 2014, 9(9): 1050-1056.

收稿日期: 2015-09-06 修回时间: 2015-10-14 编辑: 周永彬