

## 尼可地尔联合前列地尔注射液治疗顽固性心绞痛的疗效分析

王森,刘玲玲,刘奕,冯春光,韩冰

作者单位:徐州市中心医院心内科,江苏 徐州 221009

**摘要:**目的 探讨尼可地尔联合前列地尔注射液治疗顽固性心绞痛临床疗效。方法 选择2015年12月至2017年4月徐州市中心医院顽固性心绞痛120例,采用简单随机化分组的方式分为尼可地尔组( $n=42$ ),前列地尔注射液组( $n=38$ )以及尼可地尔联合前列地尔注射液组( $n=40$ )。三组病人在常规心绞痛药物治疗基础上,分别加用尼可地尔、前列地尔注射液、尼可地尔联合前列地尔注射液,观察三组病人用药前后心绞痛发作情况及6 min步行试验改善情况。结果 2周治疗后,三组病人心绞痛发作情况及6 min步行试验较用药前均有显著改善,尼可地尔联合前列地尔注射液组在心绞痛有效率上改善较明显(87.50%比57.89%,87.50%比64.29%, $\chi^2=8.681,5.987$ ,均 $P<0.017$ ),6 min步行试验上改善明显( $F=17.614, P<0.001$ ),差异有统计学意义。结论 对于顽固性心绞痛病人,在常规抗心绞痛药物治疗的基础上,联合使用尼可地尔和前列地尔注射液可改善心绞痛发作及提高运动耐量。

**关键词:**心绞痛; 尼可地尔; 前列地尔; 治疗结果

### Clinical effect of nicorandil combined with alprostadil injection in the treatment of intractable angina

WANG Sen, LIU Lingling, LIU Yi, FENG Chunguang, HAN Bing

Author Affiliation: Department of Cardiology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China

**Abstract: Objective** To observe the effects of the nicorandil combined with alprostadil injection in the treatment of intractable angina.

**Methods** One hundred and twenty patients diagnosed by coronary arteriography or tomography angiography in Xuzhou Central Hospital from December 2015 to April 2017 were random allocated into three groups by the simple randomization, including the nicorandil group ( $n=42$ ), the alprostadil injection group ( $n=38$ ), and the nicorandil combined with alprostadil injection group ( $n=40$ ). On the basis of conventional angina pectoris treatment, the nicorandil group was treated with nicorandil, the alprostadil injection group was treated with alprostadil, while the nicorandil combined with alprostadil injection group was treated with nicorandil combined with alprostadil. Changes of angina frequency and 6 minute walking test in these three groups before and after treatment were observed. **Results** After 2 weeks of treatment, the chest pain symptoms and 6 minute walking test in three groups were significantly improved. Effective rate of chest pain symptom and 6 minute walking test were significantly improved in the group of nicorandil combined with alprostadil injection, and the difference was statistically significant (87.50% vs. 57.89%, 87.50% vs. 64.29%,  $\chi^2=8.681, 5.987, P<0.017$ ;  $F=17.614, P<0.001$ ). **Conclusion** On the basis of conventional therapy, the treatment of intractable angina with nicorandil combined with alprostadil can ease the chest pain, and significantly improve exercise tolerance.

**Key words:** Angina pectoris; Nicorandil; Alprostadil; Treatment outcome

随着人口老龄化、生活水平的提高、生活环境以及生活习惯的改变,冠心病(CHD)的发病率和致死率近年逐步增加,严重影响了人民的生活质量以及生命安全,成为最常见的心血管疾病。随着医疗技术及手段发展,心脏冠脉CTA和冠脉造影术的发展,心脏冠状动脉病变部位及严重程度得以明确。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)和冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)成为冠心病病人冠状动脉血运重建的有效方法,但因冠脉血管远端的栓塞事件、边支血管的

闭塞或狭窄,部分病人在PCI术后或CABG术后仍有心绞痛发作。尤其对于2型糖尿病病人,因其常合并串珠样血管病变、多支血管病变和微循环障碍,PCI只能针对部分血管行血运重建治疗,术后仍有部分病人出现静息或劳力性心绞痛发作。而冠状动脉双支或三支病变,由于其心脏不良事件发生率高、病死率高,临床上对这部分人群予以高度关注。目前治疗方法以CABG、PCI及强化药物治疗为主,但这部分人群以老年为主,且部分合并糖尿病,再灌注治疗的疗效有限,部分因血管钙

化严重、认识观念及经济原因等主观或客观原因未能行血运重建治疗,病程中反复发作心绞痛,针对这部分病人,如何强化及优化药物治疗就显得至关重要。目前标准化的冠心病二级预防药物主要为阿司匹林、硝酸酯类、 $\beta$ -受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙拮抗剂、他汀类。

尼可地尔是 ATP 敏感性钾离子通道开放剂且其具有硝酸酯基团,因其改善微循环得到临床越来越广泛的应用<sup>[1]</sup>。前列地尔注射液应用广泛,证实该药剂临床疗效明显且副作用相对较小,应用于不稳定型心绞痛的治疗<sup>[2]</sup>。因此,本研究通过在顽固性心绞痛病人常规药物治疗基础上,加用尼可地尔及前列地尔注射液后观察其临床疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择徐州市中心医院 2015 年 12 月至 2017 年 4 月住院的 120 例病人为研究对象。病人或其近亲属知情同意,本研究符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》的要求。病人通过简单随机化分组的方式分为三组:尼可地尔组(A组)42例,男性 20 例,女性 22 例,年龄(68.94 $\pm$ 7.32)岁。前列地尔注射液组(B组)38例,男性 22 例,女性 16 例,年龄(66.82 $\pm$ 6.27)岁。尼可地尔联合前列地尔注射液组(C组)40例,男性 21 例,女性 19 例,年龄(68.33 $\pm$ 5.46)岁。三组病人年龄、性别比例、高血压、糖尿病、饮酒史、吸烟史、血管病变数及低密度脂蛋白胆固醇水平等一般资料比较差异无统计学

意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。

## 1.2 入选标准与排除标准

**1.2.1 入选标准** (1)年龄范围为 55~80 岁;(2)近 1 年冠脉 CTA 或冠脉造影证实为冠脉严重三支病变或钙化病变的病人,因冠脉血管条件不符合外科搭桥手术条件或年龄、经济等原因,病人拒绝 PCI 或 CABG 等血运重建方法,要求药物保守治疗的;(3)强化及优化常规药物治疗后心绞痛仍有反复发作(每周 $\geq 2$ 次)。

**1.2.2 排除标准** (1)长期服用影响药物疗效确定的其他药物,如格列苯脲、非甾体抗炎药等;(2)心功能 III 级及 IV 级或射血分数(ejection fraction, EF) $<40\%$ 的病人;(3)急性冠脉综合征病人合并肌钙蛋白及心肌酶升高;(4)血压 $\leq 90/60$  mmHg 或血压 $\geq 180/110$  mmHg;(5)严重感染、恶性肿瘤或肝肾功能不全者。

**1.3 研究方法** 收集三组病人性别,年龄,是否有合并高血压、糖尿病等,吸烟史,冠脉病变支数等基本资料;入院后常规检查血、尿常规、肝肾功能、电解质、心肌酶、肌钙蛋白、血糖、血脂、心电图、心脏超声、6 min 步行试验、1 周内心绞痛发作次数、持续时间。三组病人入院后均给予常规治疗,健康宣教:戒烟、适当活动、饮食及生活方式指导。应用双联抗血小板聚集、他汀类、 $\beta$ 受体阻滞药、硝酸酯类、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)等。A 组病人在常规治疗基

表 1 三组顽固性心绞痛病人一般资料比较

项目	A 组(n=42)	B 组(n=38)	C 组(n=40)	F( $\chi^2$ )值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$ )	68.95 $\pm$ 7.32	66.82 $\pm$ 6.17	68.33 $\pm$ 5.46	1.156	0.318
男性/例(%)	20(47.6)	22(57.9)	21(52.5)	(0.845)	0.655
BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	26.36 $\pm$ 2.10	26.43 $\pm$ 2.20	25.58 $\pm$ 2.05	1.958	0.146
TG/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	1.92 $\pm$ 0.49	1.98 $\pm$ 0.45	1.76 $\pm$ 0.50	1.989	0.141
LDL-C/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	1.93 $\pm$ 0.55	1.85 $\pm$ 0.61	1.69 $\pm$ 0.49	2.031	0.136
收缩压/(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	136.40 $\pm$ 12.41	136.61 $\pm$ 12.14	133.35 $\pm$ 9.63	1.010	0.368
舒张压/(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	82.74 $\pm$ 13.53	84.37 $\pm$ 11.83	78.75 $\pm$ 10.65	1.083	0.110
心率/(次/分, $\bar{x}\pm s$ )	71.74 $\pm$ 5.80	72.76 $\pm$ 5.80	70.83 $\pm$ 5.79	1.083	0.342
高血压史/例(%)	27(64.3)	23(60.5)	27(67.5)	(0.413)	0.814
糖尿病史/例(%)	13(30.9)	15(39.5)	15(37.5)	(0.703)	0.704
吸烟/例(%)	10(23.8)	9(23.7)	12(30.0)	(0.544)	0.762
饮酒/例(%)	16(38.1)	10(26.3)	14(35.0)	(1.321)	0.517
冠脉病变支数/例(%)				(0.023)	0.988
双支	29(69.05)	26(68.42)	28(70.00)		
三支	13(30.95)	12(31.58)	12(30.00)		

注: BMI, 体质量指数; TG, 三酰甘油; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇。A 为尼可地尔组; B 为前列地尔注射液组; C 为尼可地尔联合前列地尔注射液组

础上加用尼可地尔(中外制药株式会社,生产批号 14E060Z)每日 3 次,每次 5 mg 口服。B 组病人在常规治疗基础上加用前列地尔注射液(北京泰德制药,生产批号 20151209A,20160505A)10  $\mu\text{g}$  加入生理盐水 100 mL 静脉输注,每日 1 次。C 组在常规治疗基础上加用尼可地尔(中外制药株式会社,生产批号 14E060Z)每日 3 次,每次 5 mg 口服及前列地尔注射液(北京泰德制药,生产批号 20151209A,20160505A)10  $\mu\text{g}$  加入生理盐水 100 mL 静脉输注。2 周内观察三组病人心绞痛发作次数、持续时间及记录心绞痛发作时心电图。2 周后分别行 6 min 步行试验。

**1.4 观察指标** 疗效标准:参考《临床疾病诊断依据治疗好转标准》制定的疗效标准。显效:胸闷、胸痛等心绞痛无发作或发作次数较治疗前减少 80% 以上;有效:心绞痛发作次数较治疗前减少 50%~80%;无效:心绞痛发作次数较治疗前减少不足 50%。总有效人数 = 显效人数 + 有效人数。

**6 min 步行试验:**用于评判病人的运动耐量。在病区 80 m 的直线走廊,两端各放置一把椅子作为标志,要求病人在平直走廊里尽可能快地行走,测定病人 6 min 共行走的距离。试验场地备有血压计、氧气袋、除颤仪等抢救设备。

**1.5 统计学方法** 连续变量采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析及均数的两两比较,组内数据分析采用配对样本  $t$  检验。计数资料用率表示,多组间比较使用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。多组间的整体比较以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义,两两比较以校正后  $P < 0.017$  为差异有统计学意义。所有数据均采用 SPSS 17.0 软件包统计处理。

## 2 结果

**2.1 三组病人有效率结果比较** 三组心绞痛疗效比较,治疗 2 周三组有效率比较,  $\chi^2 = 9.13, P = 0.010$ ,差异有统计学意义。见表 2。

表 2 三组顽固性心绞痛病人有效率比较

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
A 组	42	15	12	15	64.29
B 组	38	12	10	16	57.89
C 组	40	10	25	5	87.50
$\chi^2$ 值					9.13
$P$ 值					0.010

进一步针对三组有效率进行两两比较:A 组和 B 组比较显示,  $\chi^2 = 0.343, P = 0.558 > 0.017$ ,差异

无统计学意义。B 组和 C 组比较显示,  $\chi^2 = 8.681, P = 0.003 < 0.017$ ,差异有统计学意义。A 组和 C 组比较显示,  $\chi^2 = 5.987, P = 0.014 < 0.017$ ,差异有统计学意义。综合上述结果,C 组总有效率高于 A 组和 B 组。

**2.2 三组病人用药前后 6 min 步行试验结果比较** 三组病人治疗前后比较 6 min 步行试验均有显著提高( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 三组顽固性心绞痛病人用药前后 6 min 步行试验结果比较( $m, \bar{x} \pm s$ )

组别	例数	用药前	用药后	$t$ 值	$P$ 值
A 组	42	435.02 $\pm$ 82.99	490.31 $\pm$ 70.34	-11.64	0.001
B 组	38	418.92 $\pm$ 74.55	489.13 $\pm$ 63.76	-12.66	0.001
C 组	40	429.25 $\pm$ 78.19	561.58 $\pm$ 54.65	-13.34	0.001
$F$ 值		0.424	17.614		
$P$ 值		0.655	<0.001		

从表 3 结果看出,三组病人用药后 6 min 步行试验结果有差异。为进一步明确哪两组之间差异有统计学意义,进而行多组间的两两比较,得出结果:A 组和 B 组比较,  $P = 0.934 > 0.017$ ,差异无统计学意义。B 组和 C 组比较,  $P = 0.001 < 0.017$ ,差异有统计学意义。A 组和 C 组比较,  $P = 0.001 < 0.017$ ,差异有统计学意义。综合上述结果,C 组病人用药后 6 min 步行试验结果高于 A 组和 B 组。

## 3 讨论

顽固性心绞痛有客观的心肌缺血证据,心绞痛症状严重,最大限度的内科治疗无效,不适合进行介入或手术治疗或多次治疗无效。临床属于不稳定型心绞痛较重的一种,病人预后一般较差。该病多见于中老年人群,是威胁中老年人群生命的严重疾病。本研究结果显示,与常规治疗加用尼可地尔或前列地尔注射液相比,尼可地尔联合前列地尔注射液治疗可显著提高总有效率,虽观察时间较短,但可以说明联合治疗效果优于单独应用。本研究中,三组病人均未出现低血压,6 例病人静脉滴注前列地尔过程中出现局部静脉炎,5 例病人出现头痛、头晕,可以耐受。三组病人观察期间均未发生急性心力衰竭、室性心动过速、室颤等恶性心血管事件。

尼可地尔的化学名为 N-(2 羟基乙基)烟酰胺硝酸酯,包含烟酰胺和硝酸基两个基因,药理作用具备硝酸酯样作用且为 ATP 敏感性钾离子通道开放剂。被激活的 mito-KATP 通道抑制钙离子流入胞浆内,减轻心脏前负荷,减轻缺血对心肌造成的

损害<sup>[3]</sup>。尼可地尔是一类烟酰胺衍生物,与硝酸盐具备相同的方式诱导一氧化氮的生成,从而扩张血管。Holzmann S<sup>[4]</sup>在1983年发现尼可地尔可以通过类硝酸盐作用使冠脉血管扩张;在随后的临床研究中,尼可地尔对稳定型心绞痛的临床疗效逐渐被证实,并推荐可用于心绞痛的一线治疗药物<sup>[5]</sup>。前列地尔的活性成分是前列腺素 E1,具有抑制血栓形成、抗血小板聚集、扩张微血管、改善微循环等生理学和药理学作用<sup>[6]</sup>。本研究显示,针对顽固性心绞痛病人,尼可地尔联合前列地尔注射液在预防心绞痛发作及活动耐量改善方面均显示出明显效果。原因可能有以下几个方面:(1)冠脉微血管阻力增加,进而引起微循环障碍是造成心肌缺血的重要因素之一,尼可地尔不但能扩张大的冠状动脉,而且在较低浓度时即可通过KATP通道开放作用诱导小冠状动脉扩张,减轻微循环阻力,从而改善冠脉灌注<sup>[7-8]</sup>;Dolegowska等<sup>[9]</sup>通过研究表明,前列地尔对抑制血管收缩和促进血管扩张方面发挥良好效应。房文通等<sup>[10]</sup>通过动物实验发现前列地尔通过活化内皮型一氧化氮合酶,促进血管内皮细胞分泌一氧化氮,进而作为血管舒张因子扩张血管。尤其对于顽固性心绞痛病人,多合并冠脉微循环异常,两者联合使用在改善小冠脉及微循环供血方面发挥重要作用。(2)相比较硝酸酯类药物的耐药性,尼可地尔具备较低的耐药率,取决于KATP通道开放剂活性<sup>[11-12]</sup>;同时前列地尔具有细胞保护作用,已有文献报道<sup>[13]</sup>,前列地尔可以保护内皮细胞,心肌缺血时更为明显,可以稳定细胞器膜,防止心肌缺血再灌注损伤,促进缺血心肌功能恢复。(3)前列地尔作为前列腺素 E1 的脂微球剂,具有高效生物活性,因其制药工艺的特殊性,具有靶向性高、作用时间长等药理特性;尼可地尔具有与他汀类药物不同作用机制的抗动脉粥样硬化的作用<sup>[14]</sup>。

既往多个国内外研究均证明尼可地尔及前列地尔注射液分别在心绞痛中的治疗效果<sup>[15-16]</sup>,但很少有联合两种药物针对顽固性心绞痛的治疗。在本研究中,可以看到两者联合使用组病人6 min步行试验均有改善,提示活动耐量较前改善,与两者均能扩张冠脉及改善冠脉微循环供血有关,为顽固性心绞痛提供一种安全有效的治疗方案。

由于各种原因的限制,本研究随访时间相对较短,对于两者联合使用对病人远期心绞痛发作及心血管事件等相关指标需要进一步随访评价。

## 参考文献

- [1] 王喆,宋德明,郑元喜,等. 冠状动脉慢血流治疗的研究进展[J]. 安徽医药,2017,21(9):1566-1569.
- [2] 彭洪炉,马丹,程文华. 前列地尔联合曲美他嗪治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(20):2482-2484.
- [3] MARINOVIC J, LJUBKOVIC M, STADNICKA A, et al. Role of sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel in oxidative stress-induced apoptosis: mitochondrial connection [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(3):H1317-H1325.
- [4] HOLZMANN S. Cyclic GMP as possible mediator of coronary arterial relaxation by nicorandil (SG-75) [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1983, 5(3):364-370.
- [5] HANAI Y, MITA M, HISHINUMA S, et al. Systematic review on the short-term efficacy and safety of nicorandil for stable angina pectoris in comparison with those of  $\beta$ -blockers, nitrates and calcium antagonists [J]. Yakugaku Zasshi, 2010, 130(11):1549-1563.
- [6] 谭健强,冯清. 前列地尔注射液治疗冠心病心绞痛的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(10):1172.
- [7] KAWATA T, MIMURO T, ONUKI T, et al. The K(ATP) channel opener nicorandil: effect on renal hemodynamics in spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats [J]. Kidney Int Suppl, 1998, 67:S231-S233.
- [8] 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.
- [9] DOLEGOWSKA B, PIKULA E, SAFRANOW K, et al. Metabolism of eicosanoids and their action on renal function during ischaemia and reperfusion: the effect of alprostadil [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2006, 75(6):403-411.
- [10] 房文通,李宏建,周聊生,等. 前列地尔对离体血管内皮的作用及其机制[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(7):573-577.
- [11] TSUTAMOTO T, KINOSHITA M, HISANAGA T, et al. Comparison of hemodynamic effects and plasma cyclic guanosine monophosphate of nicorandil and nitroglycerin in patients with congestive heart failure [J]. Am J Cardiol, 1995, 75(16):1162-1165.
- [12] TAIRA N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators [J]. Am J Cardiol, 1989, 63(21):18J-24J.
- [13] MODIG J, SAMUELSSON T, SANDIN R. Volume substitution and treatment with prostaglandin E1 in a porcine model of endotoxaemia-induced pulmonary and cardiovascular failure [J]. Acta Chir Scand, 1987, 153(3):165-170.
- [14] IZUMIYA Y, KOJIMA S, KOJIMA S, et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris [J]. Atherosclerosis, 2011, 214(2):415-421.
- [15] 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.
- [16] 戴榕,周军,冷沁. 老年冠心病心绞痛患者急性发作期前列地尔临床用药研究[J]. 安徽医药,2016,20(2):378-379.

(收稿日期:2017-06-17,修回日期:2018-12-13)