

# 尼可地尔对稳定型心绞痛患者 PCI 术后冠状动脉微循环阻力指数的影响

范永臻 黄河 吴名星 黄浩波 彭辉兵 谢立强 刘元 易文艳 周丽 陈海燕

**【摘要】** 目的:探讨稳定型心绞痛患者口服尼可地尔对冠状动脉微循环阻力指数(IMR)影响。 方法:入选以稳定型心绞痛入院并拟行择期经皮腔内冠状动脉介入术(PCI)的患者 50 例,加拿大心脏病学会的劳力性心绞痛分级 $<IV$ 级。将患者随机分为尼可地尔组( $n=25$ )和对照组( $n=25$ ),在择期 PCI 术前均常规使用双联抗血小板、他汀类药物和其他治疗冠心病相关药物。尼可地尔组口服尼可地尔 5 mg、3 次/d,30 d;对照组口服硝酸异山梨酯 5 mg、3 次/d,30 d。在行 PCI 术后,立刻以压力导丝检测两组患者的 IMR,比较 2 组 PCI 术后 IMR 的差异。 结果:2 组患者间 PCI 术前基线临床特征、术前一般用药情况及 PCI 术中相关参数无显著统计学差异。PCI 术后尼可地尔组 IMR 显著低于对照组,为  $16.89 \pm 4.70$  对  $26.26 \pm 8.63$ ,  $P < 0.001$ ;PCI 术后  $IMR \geq 22$  患者所占比例尼可地尔组显著低于对照组,为 5/25 对 12/25,  $P = 0.036$ 。 结论:对于拟行择期 PCI 术的稳定型心绞痛患者,术前服用尼可地尔可改善冠状动脉微循环。

**【关键词】** 尼可地尔;微循环阻力指数;稳定型心绞痛;经皮腔内冠状动脉介入术

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.06.012

**Impact of nicorandil pre-treatment on index of microcirculatory resistance in patients with stable angina undergoing percutaneous coronary intervention** FAN Yongzhen, HUANG He, WU Mingxing, HUANG Haobo, PENG Huibin, XIE Liqiang, LIU Yuan, YI Wenyan, ZHOU Li, CHEN Haiyan. Department of Cardiology, Xiangtan Central Hospital, Hunan Province 411000, China

**【Abstract】** **Objective:** To assess the impact of nicorandil pre-treatment on the index of microcirculatory resistance (IMR) values in patients with stable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** A total of 50 consecutive patients with stable angina undergoing PCI were enrolled in this study. Patients were randomly assigned to the nicorandil treatment (5 mg, three times a day,  $n=25$ ) or Isosorbide Dinitrate treatment (5 mg, three times a day,  $n=25$ ) groups 30 days before selected PCI. IMR was measured using the intracoronary pressure/temperature sensor-tipped guide after successful PCI. The IMR values were compared between the nicorandil group and control group. **Results:** IMR values were significantly lower in the nicorandil group than in the control group ( $16.89 \pm 4.70$  vs.  $26.26 \pm 8.63$ ,  $P < 0.001$ ). There were 5 patients with  $IMR \geq 22$  in the nicorandil group and 12 patients in the control group ( $P = 0.036$ ). However, the baseline clinical and procedural variables were similar in the nicorandil group and control group. **Conclusion:** In patients undergoing PCI for stable angina, pre-treatment with nicorandil was associated with reduced microvascular dysfunction induced by PCI.

**【Key words】** Nicorandil; Index of microcirculatory resistance; Stable angina; Percutaneous coronary intervention

既往多项研究显示,冠状动脉(冠脉)微循环功能与经皮冠脉介入治疗(PCI)术后患者的远期临床预后及不良心血管事件密切相关<sup>[1-3]</sup>。PCI 术前保护并改善冠脉微循环的药物治疗研究日益受到关注<sup>[2,4]</sup>。

尼可地尔可开放血管平滑肌 ATP 敏感性钾通道(ATP-sensitive potassium channel),扩张冠脉微循环的小血管,改善冠脉微循环功能<sup>[5-6]</sup>。冠脉微循环阻力系数(index of microcirculatory resistance, IMR)能真实反映微循环功能,且不受心外膜动脉狭窄的影响<sup>[7]</sup>,被公认为目前评估冠脉微循环损害程度准确性、敏感性、重复性最好的指标<sup>[8-9]</sup>。然而目前就尼可地尔对冠心病稳定型心绞痛患者 PCI 术后微循环功能影响的研究较少,且既往研究多采用尼可地尔注射用药,而国内以口服用药为主。本研究以 IMR 值评估 PCI 术后冠脉微循环功能,探讨稳定型心绞痛患者术前口服尼可地尔对 PCI 后冠脉微循环的影响。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

入选本院 2013 年 12 月至 2014 年 10 月以稳定型心绞痛入院并拟行择期 PCI 术的患者(加拿大心脏病学会的劳力性心绞痛分级 $\leq$ Ⅳ级)50 例,年龄 18~75 岁,随机分为尼可地尔组( $n=25$ )和对照组( $n=25$ )。所有患者在择期 PCI 术前均常规使用阿司匹林、氯吡格雷双联抗血小板、他汀类药物和其他治疗冠心病的相关药物。尼可地尔组口服尼可地尔 5 mg,3 次/d,30 d;对照组口服硝酸异山梨酯 5 mg,3 次/d,30 d。以靶血管术前冠脉血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)  $\leq 0.8$  作为诊断心肌缺血及 PCI 手术指征的判定标准<sup>[10]</sup>。两组间年龄、性别、高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟史、冠心病家族史、术前肌酐值、左心室射血分数(LVEF)等基线临床资料均无统计学差异,PCI 术前其他用药情况组间无明显差异( $P>0.05$ )。

排除标准:年龄 $>80$ 岁,1 个月前有心肌梗死病史,靶病变血管心肌供血区域有心肌梗死病史,靶病变血管既往有 PCI 史,靶病变血管严重钙化、弥漫、扭曲,靶病变血管为左主干病变、开口病变及慢性闭塞病变、支架内再狭窄病变,PCI 术后靶血管残余狭窄 $>40\%$ ,PCI 术后 TIMI 血流 $<3$ 级,

LVEF $<30\%$ ,左心室肥厚。

### 1.2 方法

冠脉造影、经皮冠脉球囊成形术(PTCA)和支架置入术均按常规方法进行。球囊选择及球囊扩张压力均根据术中患者病变情况决定,支架大小按病变血管近端及远端参照血管内径(1:1)决定。

采用 0.014 英寸专用压力导丝系统测量 FFR 及 IMR。生理盐水充盈导丝套管后,保持压力传感器位置与患者心脏同高,多导生理仪校零。采用 6F 指引导管,将压力感受器放置于指引导管开口,撤出导引针,再次校准。校准后将压力导丝送入靶血管远段,待压力曲线读数稳定后,经肘正中静脉快速输注 ATP 140  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,诱发最大充血状态。大多数患者于给药 90 s 后达到最大充血状态,血压下降 10%~15%。给药过程中应注意观察患者不良反应,如房室传导阻滞、低血压、心悸、呼吸困难、胸闷等。给药结束后继续记录 30 s,取最低 FFR 值为最终测量结果。

PCI 术后在冠脉最大充血状态下,将位于压力导丝头端的感受器放至病变远端血管内,测量远端冠脉血管内压力(distal coronary pressure, Pd),再通过导管向冠脉内快速注射室温生理盐水 3 mL 获得热稀释曲线,重复 3 次,通过热稀释法测量出平均传导时间(transit mean time, Tmn),IMR 值采用公式  $\text{Pd} \times \text{Tmn}$  计算<sup>[11]</sup>。操作过程中应注意尽量将压力导丝的头端感受器送至被检测的冠脉血管远端,注射的盐水必须是室温,且需匀速快速注射。

### 1.3 统计学分析

用 SPSS 17.0 统计软件,正态分布连续变量组间比较采用单因素方差分析或 student  $t$  检验,非正态分布连续变量组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者 PCI 术中相关参数比较

尼可地尔组和对照组靶病变血管部位、置入支架长度、支架直径、支架数量、球囊预扩张、球囊后扩张、术中最大球囊扩张压力、药物洗脱支架和裸支架置入比例等参数均无统计学差异( $P>0.05$ ,见表 1)。

表 1 患者 PCI 术中相关参数比较

	尼可地尔组	对照组	P 值
罪犯血管/例(%)			
前降支	15(60.0)	12(48.0)	0.638
回旋支	3(12.0)	5(20.0)	
右冠	7(28.0)	8(32.0)	
支架长度/mm	23.44±8.29	24.32±8.74	0.601
支架直径/mm	3.00±0.37	3.13±0.31	0.672
支架数量	1.16±0.37	1.12±0.33	0.425
球囊预扩张/例(%)	19(76.0)	18(72.0)	0.500
球囊后扩张/例(%)	11(56.0)	9(36.0)	0.387
最大球囊扩张压力/atm	16.24±1.64	16.08±2.18	0.146
支架选择/例(%)			
药物洗脱支架	20(80.0)	22(88.0)	0.351
裸金属支架	5(20.0)	3(12.0)	0.351

2.2 PCI 术前后各冠脉阻力指标比较

尼可地尔组与对照组相比, PCI 术前、术后 FFR 值均无明显差异, 尼可地尔组 PCI 术后 IMR 值明显低于对照组。在整组数据中, 入选患者总体 PCI 术后 IMR 值与术前 FFR 值( $r = 0.082, P = 0.573$ )、术后 FFR 值( $r = 0.034, P = 0.816$ )均无显著相关性。

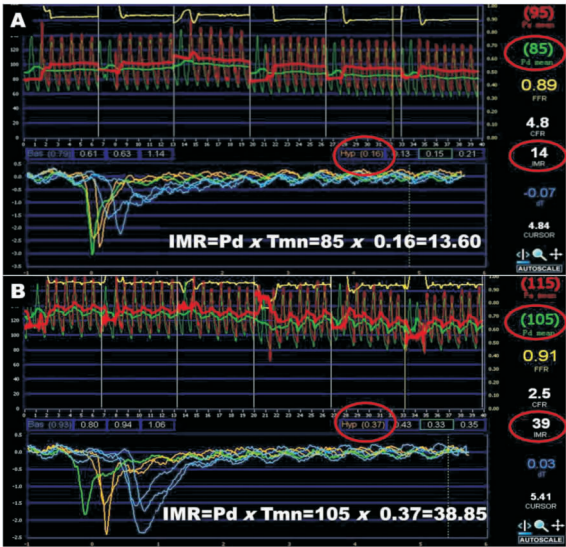
研究表明,  $IMR \geq 22$  可作为判断冠脉微循环功能损害及预测患者远期临床预后的最佳临界点<sup>[7]</sup>。尼可地尔组术后  $IMR \geq 22$  的患者所占比例明显低于对照组(见表 2、图 1)。

表 2 患者 PCI 术前、术后 FFR 值和 PCI 术后 IMR 值比较

	尼可地尔组	对照组	P 值
PCI 术前 FFR	0.70±0.01	0.71±0.02	0.624
PCI 术后 FFR	0.94±0.02	0.95±0.02	0.655
PCI 术后 IMR	16.89±4.70	26.26±8.63	<0.001
Pd/mmHg	77.68±10.72	79.84±12.87	0.341
$IMR \geq 22$ /例(%)	5(20.0)	12(48.0)	0.036

3 讨论

2012 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)公布的 FAME2 试验<sup>[12]</sup>结果显示, 稳定型心绞痛 PCI 结合药物治疗远期效果显著优于单纯药物治疗, 进一步确立了 PCI 对稳定型心绞痛的治疗价值。临床实践中发现, 患者 PCI 后虽然病变冠脉血管已开通、冠脉血流良好, 但是仍有相



注: A 代表尼可地尔组患者成功行 PCI 术后检测 IMR 压力曲线图,  $IMR = Pd \times Tmn = 85 \times 0.16 = 13.6 \approx 14$ ; B 为代表对照组患者成功行 PCI 术后检测 IMR 压力曲线图,  $IMR = Pd \times Tmn = 105 \times 0.37 = 38.85 \approx 39$ 。

图 1 PCI 术后 IMR 值检测图

当一部分患者心绞痛症状未改善、心功能进行性恶化, 提示患者心肌组织无灌注或灌注不良。其原因可能在于 PCI 过程中的球囊扩张、短暂的阻塞病变冠脉、支架释放等必需步骤引起斑块碎片、微血栓等栓塞远端微血管, 而且可能增加血管内皮细胞损伤和心肌细胞水肿, 同时激活交感神经兴奋以及血栓素 A2 和 5-羟色胺等缩血管因子的释放而导致 PCI 术后的微血管痉挛及微循环功能障碍<sup>[13-15]</sup>。微循环功能障碍的稳定型心绞痛患者, 即使心外膜冠脉无明显阻塞, 远期不良心血管事件风险也会明显增加<sup>[16]</sup>。冠脉微循环功能障碍是冠心病远期预后及心血管事件发生的独立预测指标<sup>[17]</sup>。

传统的评估冠脉微循环的方法包括对比增强心脏核磁共振(ccCMR)、正电子发射型计算机断层显像(PET)、心肌对比心脏超声(MCE)及心电图等, 但均有较大局限性, 且只能定性评估, 结果分析的主观因素影响大。2003 年 Fearon 等<sup>[11]</sup>提出了 IMR 的概念, 术者可在介入治疗时直接测定, 操作相对简单, 重复性好, IMR 可量化冠脉微循环功能障碍的严重程度, 测定时不依赖心外膜动脉狭窄程度<sup>[7]</sup>。本研究入选患者的 IMR 与反映心外膜冠脉狭窄血流动力学的 PCI 术前、术后 FFR 值亦无明显相关性。IMR 被认为是目前最敏感、最准确的评估

冠脉微循环损害程度的指标<sup>[18]</sup>。

临床研究表明,稳定型心绞痛患者术前使用尼可地尔可明显降低 PCI 术后心肌酶谱的升高幅度<sup>[19]</sup>。尼可地尔改善冠脉微循环的机制在于开放血管平滑肌 ATP 敏感性钾通道,加速钾离子从细胞内流出,从而减少钙离子内流,扩张微循环动脉血管,同时减轻心脏前负荷及改善微循环功能;还可增加环磷鸟苷(cGMP)合成而扩张微循环血管。

FFR 可评估心外膜冠脉血流及病变严重程度,IMR 反映的是冠脉微循环系统,但这两个指标却可以相互影响。IMR 在 FFR 不同时会有差异;而在微循环病变严重时,FFR 的数值也会被高估。冠脉病变时均存在一定的侧支循环,在考虑到侧支循环对狭窄远端血流的影响的前提下,测量 IMR 数值才会不受冠脉狭窄程度影响,反映的是微循环的病变。本研究两组患者 PCI 术前及术后的 FFR 值均无差异,因此,比较两组 IMR 更具可靠性。

本研究发现,术前口服尼可地尔 30 d 可改善稳定型心绞痛患者 PCI 术后冠脉微循环。然而,由于纳入病例数较少,且观察时间短,未进行长时间随访,口服尼可地尔改善 PCI 术后微循环功能的长期疗效并未得到验证,是本研究的不足之处,我们将继续开展大样本、多中心、长期随访的对照研究。

### 参 考 文 献

- [1] Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction[J]. N Engl J Med, 2007, 356(8): 830-840.
- [2] Fujii K, Kawasaki D, Oka K, et al. The impact of pravastatin pre-treatment on periprocedural microcirculatory damage in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. JACC: Cardiovasc Interv, 2011, 4(5): 513-520.
- [3] 沈卫峰, 朱天奇. 改善急性 STEMI 直接 PCI 时冠脉微循环灌注[J]. 国际心血管病杂志, 2012, 38(6): 326-330.
- [4] Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study[J]. Circulation, 2004, 110(6): 674-678.
- [5] Sugimoto K, Ito H, Iwakura K, et al. Intravenous nicorandil in conjunction with coronary reperfusion therapy is associated with better clinical and functional outcomes in patients with acute myocardial infarction[J]. Circ J, 2003, 67(4): 295-300.
- [6] 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.

- [7] Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, et al. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance[J]. Circulation, 2004, 110(15): 2137-2142.
- [8] Fiarresga A, Selas M, Oliveira E, et al. Invasive assessment of the coronary microcirculation using the index of microcirculatory resistance: Description and validation of an animal model[J]. Rev Port Cardiol, 2014, 33(4): 207-212.
- [9] Ng MK, Yeung AC, Fearon WF, et al. Invasive assessment of the coronary microcirculation superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve [J]. Circulation, 2006, 113(17): 2054-2061.
- [10] Pijls NH, de Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses[J]. N Engl J Med, 1996, 334(26): 1703-1708.
- [11] Fearon WF, Balsam LB, Farouque HO, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation [J]. Circulation, 2003, 107(25): 3129-3132.
- [12] De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2012, 367(11): 991-1001.
- [13] Pepine CJ, Douglas PS. Rethinking stable ischemic heart disease: is this the beginning of a new era? [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(11): 957-959.
- [14] Marzilli M, Merz CNB, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(11): 951-956.
- [15] 周宏林, 陈晓敏, 王胜煌. 冠状动脉慢血流现象研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2009, 36(6): 339-341.
- [16] Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events[J]. Eur Heart J, 2012, 33(6): 734-744.
- [17] Fearon WF, Low AF, Yong AS, et al. Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention[J]. Circulation, 2013, 127(24): 2436-2441.
- [18] Melikian N, Vercauteren S, Fearon WF, et al. Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis [J]. EuroIntervention, 2010, 5(8): 939-945.
- [19] Murakami M, Iwasaki K, Kusachi S, et al. Nicorandil reduces the incidence of minor cardiac marker elevation after coronary stenting[J]. J Interv Cardiol, 2006, 107(1): 48-53.

(收稿: 2015-03-24 修回: 2015-08-12)

(本文编辑: 丁媛媛)