

# 尼可地尔对冠状动脉慢血流患者冠状动脉贮备功能的影响

邹 玮, 陈小林, 余泽洪, 汤立军, 冼伟进, 王晓霞, 郑劲松

(江门市人民医院心内科, 广东省江门市 529051)

[关键词] 冠状动脉慢血流; 尼可地尔; 冠状动脉贮备功能

[摘要] **目的** 探讨尼可地尔治疗对冠状动脉慢血流患者冠状动脉贮备功能的影响。**方法** 选择冠状动脉造影正常但存在冠状动脉慢血流的患者 44 例, 所有患者随机分为治疗组和对照组, 对照组(20 例)予常规治疗, 治疗组(24 例)在常规治疗基础上加用尼可地尔 5 mg, 每天 3 次, 治疗期为 6 个月。利用腺苷负荷超声记录左前降支远端血流频谱评价冠状动脉储备功能。**结果** 经过 6 个月尼可地尔的治疗后, 治疗组静息冠状动脉血流速度较对照组和治疗前无明显差别( $26.37 \pm 5.39$  cm/s 比  $24.72 \pm 4.35$  cm/s,  $26.37 \pm 5.39$  cm/s 比  $24.61 \pm 6.18$  cm/s, 均  $P > 0.05$ ), 最大冠状动脉扩张状态较对照组和治疗前明显增加( $73.69 \pm 9.84$  cm/s 比  $55.97 \pm 7.62$  cm/s,  $73.69 \pm 9.84$  cm/s 比  $51.29 \pm 9.72$  cm/s, 均  $P < 0.05$ ), 而冠状动脉血流储备功能较对照组和治疗前明显增加( $2.79 \pm 0.53$  比  $1.99 \pm 0.47$ ,  $2.79 \pm 0.53$  比  $2.08 \pm 0.44$ , 均  $P < 0.05$ )。**结论** 长期尼可地尔治疗可以有效改善冠状动脉慢血流患者冠状动脉贮备功能。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Effects of Nicorandil on Coronary Flow Reserve in Patients with Coronary Slow Flow

ZOU Yi, CHEN Xiao-Lin, YU Ze-Hong, TANG Li-Jun, XIAN Wei-Jin, WANG Xiao-Xia, and ZHENG Jing-Song

(Department of Cardiology, The People's Hospital of Jiangmen City, Jiangmen, Guangdong 529051, China)

[KEY WORDS] Slow Coronary Flow; Nicorandil; Coronary Flow Reserve

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the impact of nicorandil on coronary flow reserve (CFR) in patients with slow coronary flow. **Methods** A total of 44 patients with coronary slow flow but normal coronary angiography were included in this study, patients were divided into nicorandil group (5 mg/d for 6 months,  $n = 24$ ) and control group ( $n = 20$ ),

Doppler coronary flow velocity and Doppler reserve measurement of distal left anterior descending were recorded at rest and adenosine measurement of distal left anterior descending were recorded at rest and adenosine infusion induced hyperemia state, CFR was calculated by the ratio of maximal hyperemia and baseline peak diastolic coronary flow velocity (HCFV and BCFV) before and after nicorandil treatment. **Results** 6 months later, compared with control group and nicorandil group before treatment, 6 months nicorandil treatment was associated with no difference of BCFV ( $26.37 \pm 5.39$  cm/s vs  $24.72 \pm 4.35$  cm/s,  $P > 0.05$ ;  $26.37 \pm 5.39$  cm/s vs  $24.61 \pm 6.18$  cm/s,  $P > 0.05$ ), increased HCFV ( $73.69 \pm 9.84$  cm/s vs  $55.97 \pm 7.62$  cm/s,  $P < 0.05$ ;  $73.69 \pm 9.84$  cm/s vs  $51.29 \pm 9.72$  cm/s,  $P < 0.05$ ), and increased CFR ( $2.79 \pm 0.53$  vs  $1.99 \pm 0.47$ ,  $P < 0.05$ ;  $2.79 \pm 0.53$  vs  $2.08 \pm 0.44$ ,  $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Coronary flow reserve could be significantly improved by nicorandil therapy in patients with coronary slow flow.

冠状动脉慢血流现象(coronary slow flow phenomenon, CSF)是指除外严重的冠状动脉狭窄、痉挛、气体栓塞、溶栓治疗后、冠状动脉成形术后等, 在冠状动脉造影中没有发现冠状动脉存在明显病变, 而远端血流灌注延迟的现象<sup>[1]</sup>。临床上患者可

以出现心绞痛甚至急性冠状动脉综合症的症状。该病的发病机制尚未完全阐明, 目前仍无特殊有效的治疗方法。本文用尼可地尔治疗 CSF 患者, 观察尼可地尔对 CSF 患者冠状动脉储备功能(coronary flow reserve, CFR)的影响。

[收稿日期] 2011-07-28

[作者简介] 邹玮, 硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病和冠状动脉慢血流基础和临床, 电话为 0750-3887208, E-mail 为 zy9272003@yahoo.com.cn。陈小林, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病和高血压的防治。余泽洪, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病介入治疗。

1 对象和方法

1.1 研究对象

入选 2009 年 10 月至 2011 年 3 月在本院心内科住院时冠状动脉造影发现的 CSF 患者 44 例,随机分为治疗组和对照组,对照组 20 例予常规治疗。治疗组 24 例在常规治疗基础上加用尼可地尔(Nicorandil,商品名喜格迈,默克雪兰诺制药公司)5 mg,每天 3 次,治疗 6 个月。两组均排除未控制的高血压、糖尿病、高脂血症、心功能不全、凝血功能异常或其它器质性全身性疾病患者。冠状动脉血流缓慢的诊断依据由矫正的心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction,TIMI)血流计帧法评价,冠状动脉 3 支血管平均 TIMI 帧数 >27 帧定义为冠状动脉慢血流。所有入选者均征得患者同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组予以常规治疗,包括给予阿司匹林 100 mg,每天 1 次,及对症处理等;治疗组在常规治疗基础上加用尼可地尔 5 mg,每天 3 次。出院后随访,半年后复查。所有患者在研究起点和终点行常规超声心动图和负荷超声检测冠状动脉储备功能。

1.3 实验室检查

所有患者住院期间常规检查血糖、血脂、肝肾功能、凝血功能,如凝血酶原时间、激活部分凝血活酶时间等。

1.4 冠状动脉造影检查

冠状动脉造影检查和矫正的 TIMI 血流分级方法。数字减影动脉造影术采用美国 GE Advantx-LCV-DOX,以 Judkins 法多方位造影(25 帧/秒)。测量造影剂自左前降支开口至心尖分叉处、左回旋支开口至远端分叉处、右冠状动脉的开口至后侧支分出第一支血管处的帧数。三者的均值为该患者的校正的 TIMI 帧数。

1.5 常规超声心动图和负荷超声检测

所有患者均在治疗起点和终点时做常规超声心动图和负荷超声检测。检查前停用  $\beta$  受体阻滞剂、钙拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂 48 h,停用茶碱类药物和双嘧达莫至少 24 h,12 h 内避免进食含咖啡因的饮料和食物,空腹 4 h。记录两组患者静息状态下的心率、血压及左前降支远端血流频谱,然后利用输液微泵经静脉持续注入腺苷注射液 30 mL(90 mg),注射速度 140  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,持续 6 min。CFR 为注射腺苷后舒张期最大峰值血流速度与静息状态舒张期峰值血

流速度的比值。选取显像稳定、频谱曲线轮廓清晰完整的舒张期参数进行测量,取 3 个心动周期的平均值。

1.6 统计学处理

所有数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。参数输入计算机,采用 SPSS 10.0 for Windows 统计软件进行统计学分析。组间比较用  $t$  检验(组间均数比较)和  $\chi^2$  检验(率的比较)。

2 结果

2.1 临床基本资料

两组年龄、性别、肥胖、凝血功能、高脂血症、心力衰竭、糖尿病、吸烟史、高血压病等临床基本资料均无统计学意义( $P > 0.05$ ;表 1)。

表 1. 两组临床基本资料单因素分析  
Table 1. The univariate analysis of the baseline characteristics of the two groups

项 目	治疗组 ( $n = 24$ )	对照组 ( $n = 20$ )	$P$ 值
年龄(岁)	61.5 $\pm$ 10.8	62.3 $\pm$ 11.6	>0.05
男/女(例)	15/9	13/8	>0.05
体质指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	22.8 $\pm$ 4.7	23.2 $\pm$ 5.5	>0.05
吸烟(例)	10	8	>0.05
高血压(例)	16	13	>0.05
糖尿病(例)	9	8	>0.05
心力衰竭(例)	8	6	>0.05
高脂血症(例)	17	14	>0.05
凝血酶原时间(s)	0.95 $\pm$ 0.16	0.96 $\pm$ 0.19	>0.05
激活部分凝血活酶时间(s)	30.7 $\pm$ 4.8	29.5 $\pm$ 5.3	>0.05
药物治疗			
$\beta$ 受体阻滞剂	11	10	>0.05
$\text{Ca}^{2+}$ 拮抗剂	8	7	>0.05
血管紧张素转化酶抑制剂	13	11	>0.05
他汀类	7	6	>0.05
硝酸酯类	8	8	>0.05

2.2 常规超声心动图各指标比较

左心室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic diameter,LVDD)、左心室质量指数(left ventric-

ular mass index, LVMI)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、二尖瓣舒张早期和晚期峰值血流速度比值 (ratios of peak velocities of E wave versus peak velocities of A waves, E/A), 治疗组尼可地尔治疗前后各指标比较以及与对照组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ; 表 2)。

2.3 负荷超声心动图各指标比较

与对照组比较, 治疗组治疗前静息状态下冠状动脉舒张期峰值血流速度 (baseline peak diastolic

coronary flow velocity, BCFV) 和最大冠状动脉扩张状态下舒张期最大峰值血流速度 (maximal hyperemia peak diastolic coronary flow velocity, HCFV) 差异无统计学意义。治疗组在治疗半年后与对照组比较 BCFV 无明显差异 ( $P > 0.05$ ; 表 2), HCFV、CFR 则明显增高 (均  $P < 0.05$ ); 治疗组治疗半年后较治疗前 BCFV 无明显差异 ( $P > 0.05$ ; 表 2), HCFV 和 CFR 则明显增高 (均  $P < 0.05$ )。

表 2. 两组患者超声心动图指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. The comparison of echocardiographic indices of the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	治疗组 (n = 24)		对照组 (n = 20)	
	治疗前	治疗半年后	治疗前	治疗半年后
LVDD (mm)	44. 83 $\pm$ 6. 19	43. 26 $\pm$ 7. 25	43. 31 $\pm$ 5. 88	44. 64 $\pm$ 6. 36
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	93. 53 $\pm$ 16. 62	92. 38 $\pm$ 15. 97	94. 65 $\pm$ 17. 82	95. 43 $\pm$ 16. 84
LVEF	57. 23% $\pm$ 8. 28%	58. 36% $\pm$ 7. 84%	58. 31% $\pm$ 9. 37%	56. 94% $\pm$ 7. 73%
E/A	1. 15 $\pm$ 0. 33	1. 18 $\pm$ 0. 26	1. 02 $\pm$ 0. 35	1. 12 $\pm$ 0. 26
BCFV (cm/s)	24. 61 $\pm$ 6. 18	26. 37 $\pm$ 5. 39	25. 65 $\pm$ 6. 72	24. 72 $\pm$ 4. 35
HCFV (cm/s)	51. 29 $\pm$ 9. 72	73. 69 $\pm$ 9. 84 <sup>ab</sup>	52. 36 $\pm$ 7. 69	49. 25 $\pm$ 8. 37
CFR	2. 08 $\pm$ 0. 44	2. 79 $\pm$ 0. 53 <sup>ab</sup>	2. 04 $\pm$ 0. 51	1. 99 $\pm$ 0. 47

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组同期比较; b 为  $P < 0.05$ , 与本组治疗前比较。

3 讨 论

冠状动脉慢血流现象并不罕见。Mangieri 等<sup>[1]</sup>曾报道有 7% 临床诊断冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的患者行冠状动脉造影发现有慢血流现象, Goel 等<sup>[2]</sup>报道在日常冠状动脉造影中冠状动脉慢血流患者约 1%。Beltrame 等<sup>[3]</sup>报道慢血流现象可以导致心肌缺血、急性冠状动脉综合征甚至急性心肌梗死的发生。所以临床上应该对 CSF 患者引起足够重视。

冠状动脉循环传统分为心外膜血管和阻力血管 ( $< 400 \mu\text{m}$ ), 在没有明显心外膜血管狭窄的情况下阻力血管是调节心肌灌注的决定性因素<sup>[4]</sup>。尽管 CSF 现象的病理生理机制目前尚未阐明, 但目前有多项研究证实微血管功能异常是导致 CSF 现象的主要原因<sup>[4,6]</sup>。Mangieri 等<sup>[1]</sup>对 CSF 患者进行心肌活检, 发现细胞水肿、线粒体异常、糖原成分减少、毛细血管损伤和微血管管腔变小。推测以上改变使远端血管阻力增加, 从而导致血流减慢。有多项资料证实 CSF 患者冠状动脉储备功能降低<sup>[4,8]</sup>, 可能与以下机制有关: (1) 微血管功能失调, 调节冠

状动脉舒缩的神经紧张性升高, 导致微血管阻力增加<sup>[9]</sup>; (2) 冠状动脉粥样硬化的早期阶段, 微血管内散在的粥样斑块使心内膜下的冠状动脉血管阻力增加<sup>[10]</sup>; (3) 内源性血管舒缩因子分泌异常, 血管内皮功能失调, 导致微血管阻力增加<sup>[11]</sup>。

在我们的研究中, CSF 患者经过半年尼可地尔的治疗后, 与其治疗前和对照组比较, 常规超声心动图指标未见明显变化, BCFV 未见明显变化, 但 HCFV 增加, CFR 明显改善。CFR 作为冠状动脉供血的早期评价指标, 与微血管结构和内皮功能关系密切。尼可地尔是具有独特双重作用机制的三磷酸腺苷敏感性钾通道 (ATP-sensitive potassium channel, KATP) 开放剂, 具有类硝酸酯作用和 KATP 通道开放作用。类硝酸酯作用主要扩张大冠状动脉, 而冠脉血流更多的是受尼可地尔的钾离子通道开放作用介导。钾离子通道开放主要扩张直径  $100 \sim 200 \mu\text{m}$  的微小阻力血管。尼可地尔对微小血管扩张可以有效增加冠状动脉血流由大冠状动脉向微小冠状动脉的流动, 从而增加冠状动脉血流, 改善 CFR。在没有冠状动脉大血管病变的前提下, 毛细血管在充血期间作为冠状动脉血流抵抗的主要作

用会点,故 CFR 的改变主要取决于冠状动脉微血管的调节作用。Sadamatsu 等<sup>[12]</sup>研究中发现在 CSF 患者中冠状动脉内注射尼可地尔,可明显改善 TIMI 血流,其作用优于二硝酸异三梨酯。Kawai 等<sup>[13]</sup>发现在冠状动脉介入治疗前静注尼可地尔可有效减少冠状动脉慢血流和无复流的发生。其机制可能是尼可地尔对微小血管的扩张作用,可以有效改善微血管痉挛和缺血区的血流供应,可以防止微血管栓塞,从而改善 CFR,缓解冠状动脉慢血流的发生。

尼可地尔改善 CSF 患者的冠状动脉储备功能的另一个重要机制是改善内皮功能失调,改善冠状动脉微血管的反应<sup>[14]</sup>。李建军等<sup>[15]</sup>认为 CSF 现象是一种新型的冠状动脉炎症性疾病,可能是冠心病的一种新的发病机制。Barutcu 等<sup>[16]</sup>发现在 CSF 患者中 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)明显增高,CRP 是机体非特异性炎症反应的敏感指标,可直接导致血管及其内皮细胞的促炎症状态,并参与该过程。Ishibashi 等<sup>[14]</sup>发现尼可地尔可显著降低 CRP,减少氧化应激损伤,改善血管内皮功能。尼可地尔能通过多种途径阻止淋巴细胞和单核细胞的生长,减少斑块中的炎症细胞,降低巨噬细胞的数量,抑制炎症反应,降低炎症介质水平,从而稳定斑块,减少早期小血管的粥样硬化,改善血管内皮依赖性舒张功能,从而改善 CSF 患者的 CFR。

对 CSF 患者的长期治疗中,传统的抗缺血治疗作用是有限的。我们的研究证实了长期尼可地尔的治疗可明显改善 CSF 患者的冠状动脉储备功能。其机制可能通过抗炎作用、改善血管内皮功能和冠状动脉微循环,从而对冠状动脉慢血流有治疗作用。

#### [参考文献]

- [1] 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(2): 375-381.
- [2] Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, et al. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X[J]. Angiology, 2001, 52(8): 507-514.
- [3] Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(2): 57-62.
- [4] Erdogan D, Caliskan M, Gullu H, et al. Coronary flow re-

serve is impaired in patients with slow coronary flow[J]. Atherosclerosis, 2007, 191(1): 168-174.

- [5] Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, et al. Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow[J]. Clin Cardiol, 2007, 30(9): 475-479.
- [6] 樊瑛,杨树森,于江波,等. 阿托伐他汀对冠状动脉血流缓慢患者冠状动脉血流储备的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(2): 143-146.
- [7] Fineschi M, Bravi A, Gori T. The "slow coronary flow" phenomenon: Evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances[J]. Internat J Cardiol, 2008, 127(3): 358-361.
- [8] Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, et al. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow[J]. Cardiology, 2008, 110(1): 39-44.
- [9] Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, et al. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon[J]. Am Heart J, 2003, 146(1): 84-90.
- [10] Camsari A, Ozcan T, Ozer C, et al. Carotid artery intima-media thickness correlates with intravascular ultrasound parameters in patients with slow coronary flow[J]. Atherosclerosis, 2008, 200(2): 310-314.
- [11] Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow[J]. Coron Artery Dis, 2003, 14(2): 155-161.
- [12] 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.
- [13] Kawai Y, Hisamatsu K, Matsubara H, et al. Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon[J]. Eur Heart J, 2009, 30(7): 765-772.
- [14] Ishibashi Y, Takahashi N, Tokumaru A, et al. Effects of long-term nicorandil administration on endothelial function, inflammation, and oxidative stress in patients without coronary artery disease[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 51(3): 311-316.
- [15] Li JJ, Wu YJ, Qin XW. Should slow coronary flow be considered as a coronary syndrome? [J]. Med Hypotheses, 2006, 66(5): 953-956.
- [16] Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N, et al. Increased high sensitive CRP level and its significance in pathogenesis of slow coronary flow [J]. Angiology, 2007, 58(4): 401-407.

(此文编辑 曾学清)