

瑞舒伐他汀联合尼可地尔治疗冠状动脉慢血流的临床疗效

张 澍, 李 倩, 王雪胜, 黄利军, 黄 涛, 朱继田, 祖雪芹, 谢后田, 高 丽, 黄 伟, 郭 祥

[摘要] **目的:** 观察瑞舒伐他汀联合尼可地尔对冠状动脉慢血流(CSF)的疗效。 **方法:** 收集冠状动脉造影诊断为CSF患者64例, 随机分为对照组和治疗组各32例。对照组予阿司匹林、瑞舒伐他汀, 治疗组在对照组基础上加用尼可地尔, 观察治疗4、12周后2组患者胸痛症状改善程度, 并检测血浆脂联素(APN)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等指标。 **结果:** 治疗4周后2组患者胸痛症状均较用药前改善, 血浆APN水平较用药前升高; 治疗12周后升高更明显, 且治疗组升高程度均大于对照组($P < 0.01$), 2组患者治疗4周后hs-CRP及TNF- α 水平较用药前降低, 治疗12周后降低更明显($P < 0.01$), 且治疗组下降程度均大于对照组($P < 0.01$)。 **结论:** 瑞舒伐他汀联合尼可地尔对缓解CSF患者的胸痛症状疗效显著, 可显著提高CSF患者的血浆APN水平, 降低血浆hs-CRP和TNF- α 水平。

[关键词] 冠状动脉慢血流现象; 瑞舒伐他汀; 尼可地尔

[中图分类号] R 541.4

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.01.010

Clinical effect of the rosuvastatin combined with nicorandil in the treatment of coronary slow flow

ZHANG Shu, LI Qian, WANG Xue-sheng, HUANG Li-jun, HUANG Tao,

ZHU Ji-tian, ZU Xue-qin, XIE Hou-tian, GAO Li, HUANG Wei, GUO Xiang

(Department of Cardiology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou Anhui 234000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of the rosuvastatin combined with nicorandil in the treatment of coronary slow flow (CSF). **Methods:** Sixty-four patients with CSF diagnosed by coronary arteriography were randomly divided into the control group and treatment group (32 cases each group). The control group were treated with aspirin combined with rosuvastatin, the treatment group were additionally treated with nicorandil based on the control group. The improvement of chest pain and the levels of APN, TNF- α and hs-CRP in two groups after 4 and 12 weeks of treatment were measured and recorded. **Results:** After 4 weeks of treatment, the chest pain symptoms and levels of APN in two groups were significantly improved. The levels of APN in two groups increased significantly after 12 weeks of treatment, and the increasing degree of APN in treatment group was higher than that in control group ($P < 0.01$). After 4 weeks of treatment, the levels of hs-CRP and TNF- α in two groups decreased. The levels of hs-CRP and TNF- α in two groups decreased significantly ($P < 0.01$) after 12 weeks of treatment, and the decreasing degree of hs-CRP and TNF- α in treatment group was higher than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusions:** The treatment of coronary slow flow with rosuvastatin combined with nicorandil can ease the chest pain, significantly improve the level of APN and decreased the levels of hs-CRP and TNF- α of patients.

[Key words] coronary slow flow; rosuvastatin; nicorandil

随着冠状动脉造影(CAG)的普及, CAG中出现的冠状动脉慢血流现象(CSF)引起了临床的重视。CSF是指排除严重冠状动脉狭窄、溶栓治疗后, CAG术中气体栓塞、冠状动脉扩张、心肌桥、瓣膜病等诸多因素及病理改变的情况下, 在CAG中未发现冠状动脉存在明显病变, 而冠状动脉血流灌注明显延迟的现象。有报道^[1]称, 疑似心绞痛在CSF患者中所占比例达5.5%。本研究探讨瑞舒伐他汀联合尼可

地尔对CSF患者症状改善的情况, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年6月至2013年12月在我科住院, 经CAG诊断为CSF的患者64例, 其中男38例, 女26例; 年龄36~79岁。所有患者入院时常规行血常规、肝肾功能、电解质、血脂、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、脂联素(APN)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、心肌酶、空腹血糖、糖化血红蛋白、凝血功能和免疫四项检查。排除痛风、外周血管疾病、瓣膜病、先天性心脏病、肺栓塞、心肌病、心力衰竭、肝肺肾功能不全、感染、近期外科手术、肿瘤、结缔组织疾病及近期使用降脂药的患者。所有患者均知情同意并签署执行同意书。随机分为对照组和治疗组各

[收稿日期] 2014-09-10

[基金项目] 安徽省宿州市科技计划项目(2012-39)

[作者单位] 安徽医科大学临床学院宿州市立医院 心血管内科, 安徽 宿州 234000

[作者简介] 张 澍(1961-), 男, 主任医师。

32 例,2 组患者性别、年龄等一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。

1.2 CSF 诊断标准 选择性 CAG 采用 Judkins 法,入路为股动脉或桡动脉,证实无冠状动脉狭窄,任何一支或数支冠状动脉血流符合 CSF 定义,采用校正的 TIMI 帧数(CTFC)计数诊断。CTFC 计算靶血管近端有造影剂染色起至该血管末梢显影所用曝光帧数,采集速度校正为 30 帧/秒,冠状动脉内预先给予硝酸甘油。CTFC 第一帧的判定:造影剂完全或近乎完全充盈冠状动脉起始部并接触到血管壁的两侧,能见到造影剂开始前向运动;最后一帧的判定:造影剂进入到靶动脉末梢的标记性分支。末梢标记性分支为:左前降支为末端分叉处(胡须征、草叉征

或鲸尾征),通常在心尖处,若左前降支包绕心尖,则最接近心尖的分叉为末端标记;左回旋支为钝缘支最长动脉的远端分叉处;右冠状动脉为左心室后支动脉的第一分支。计数时前降支和回旋支选右前斜加足位,右冠状动脉取左前斜加头位。因前降支较长,将前降支的帧数除以 1.7^[2],即为 CTFC。正常造影剂全段染色计数帧数为 14~28 帧,如 CTFC < 14 帧,为快血流现象,相当于“TIMI 血流 3 级”,如 CTFC > 40 帧为慢血流现象,相当于“TIMI 血流 2 级”。

1.3 方法 对照组给予阿司匹林 100 mg,瑞舒伐他汀 10 mg,1 次/天。治疗组在对照组用药基础上加用尼可地尔 5 mg,3 次/天。分别于干预前

表 1 2 组 CSF 患者一般资料比较

分组	n	男	女	年龄/岁	体重指数/ (kg/m ²)	高血压	糖尿病	收缩压/ mmHg	舒张压/ mmHg	白细胞计数/ ×10 ⁹	血肌酐/ (μmol/L)	空腹血糖/ (mmol/L)	ALT/ (U/L)	CK/ (U/L)
对照组	32	20	12	60±6	22.48±1.67	17	8	131±11	75±8	7.93±2.19	87.4±21.34	5.78±0.76	33.65±8.98	86.01±20.67
治疗组	32	18	14	58±8	22.93±1.95	16	5	133±12	74±9	6.88±2.05	85.2±32.34	5.85±0.56	31.25±12.25	87.13±18.67
t	—	0.26 [△]	1.13	0.99	0.06 [△]	0.87 [△]	0.70	0.47	1.98	0.32	0.42	0.89	0.23	
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

△示 χ^2 值

(0 周)和入组干预后 4、12 周末,检测和记录下述指标:血浆 APN、hs-CRP 及 TNF- α 水平及治疗前后胸痛缓解情况。

1.4 疗效判定标准 (1) 显效:胸痛、胸闷基本消失或发作次数和持续时间较用药前减少 > 80%。(2) 有效:胸痛、胸闷发作程度和次数较用药前减少 50%~80%。(3) 无效:胸痛、胸闷发作次数较用药前减少 < 50% 或无变化。(4) 加重:胸痛、胸闷症状加重。并复查血常规、肝肾功能、电解质、血脂、hs-CRP、空腹血糖、糖化血红蛋白,ELISA 法(美国 R&D Systems 公司)检测 APN、TNF- α 。

1.5 统计学方法 采用 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组患者治疗后胸痛症状改善情况 以患者的主观描述为标准,治疗后 4、12 周对照组胸痛控制显效分别为 36% 与 38%,有效为 30% 与 32%,无效为 34% 与 30%,均无加重,总有效率分别为 66% 和 70%;治疗组治疗后 4、12 周胸痛控制显效分别为 45% 与 48%,有效为 38% 与 42%,无效为 17% 与 10%,均无加重,总有效率分别为 83% 和 90%。

2.2 2 组患者治疗前后 APN、hs-CRP 和 TNF- α 水平比较 2 组患者治疗 4 周和 12 周后,血浆 APN 均较治疗前升高,而治疗组较对照组升高更明显($P <$

0.01)。2 组患者治疗 4 周和 12 周后血浆 hs-CRP 与 TNF- α 均较治疗前显著降低,且治疗组均较对照组降低更明显($P < 0.01$)(见表 2)。

表 2 2 组患者治疗前后血浆 APN、hs-CRP 和 TNF- α 水平比较($n_i = 32; \bar{x} \pm s$)

分组	治疗前	治疗 4 周后	治疗 12 周后	F	P	MS _{组内}
APN/(mg/L)						
对照组	2.51±0.62	3.02±0.32**	3.25±0.53**	17.94	<0.01	0.256
治疗组	2.72±0.43	3.53±0.42**	3.75±0.82**	27.33	<0.01	0.345
t	1.57	5.46	2.90	—	—	—
P	>0.05	<0.01	<0.01	—	—	—
hs-CRP/(mg/L)						
对照组	5.15±1.12	3.85±0.54**	3.13±0.84 ^{△△}	44.69	<0.01	0.751
治疗组	5.54±0.63	2.84±0.65**	2.24±0.76 ^{△△}	212.34	<0.01	0.466
t	1.72	6.76	4.44	—	—	—
P	>0.05	<0.01	<0.01	—	—	—
TNF- α /(μg/L)						
对照组	0.52±0.11	0.46±0.06**	0.41±0.07 ^{△△}	14.14	<0.01	0.007
治疗组	0.48±0.08	0.38±0.05**	0.32±0.04 ^{△△}	59.73	<0.01	0.804
t	1.66	5.79	6.31	—	—	—
P	>0.05	<0.01	<0.01	—	—	—

q 检验:与治疗前比较 ** $P < 0.01$;与治疗 4 周后比较 $\Delta \Delta P < 0.01$

2.3 不良反应 仅 2 例患者出现肌肉酸痛,肌酸激酶稍高,未停药,后缓解,未见其他不良反应。

3 讨论

冠状动脉远端微血管血流缓慢在 CAG 时较为常见,其中 1%~5% 患者 CAG 未见病变^[3],临床症状以胸痛为主,出现心肌细胞灌注不良,虽暂未致心肌缺血形成病变,但可能因血管阻力增加而加重冠状动脉循环负担,继而进展为冠状动脉病变。其具体发病机制尚未明确,采用血管内超声对 CSF 患者进行研究^[4]发现,CSF 患者冠状动脉内膜厚度显著增厚。因此有学者^[5]认为,CSF 是冠状动脉粥样硬化的前期表现;也有学者^[6]认为,与脂质代谢紊乱和血小板功能失调以及炎症等有关。

CRP 作为机体非特异性炎症反应的敏感标志物之一,被认为是诊断炎症和冠状动脉疾病的指标^[7]。当 CRP 含量 < 10 mg/L 时,需用新的敏感方法检测出低浓度 CRP,称为 hs-CRP。研究^[8-9]证实,CRP 参与 CSF 发生机制(内皮功能紊乱、冠状动脉早期粥样硬化及炎症)的全过程,干预 CRP 可能对 CSF 患者有益,hs-CRP 也被认为是冠心病预后的良好预测指标。TNF- α 是巨噬细胞、淋巴细胞等产生释放的一种细胞因子,其不仅可对血管内皮细胞直接产生细胞毒作用,且损伤血管内皮,使机体处于高凝状态。APN 是由脂肪细胞合成并分泌的一种蛋白质激素,在能量代谢、胰岛素抵抗、炎症和动脉粥样硬化的形成等生理及病理过程中发挥重要调节作用^[10]。

尼可地尔属他汀类药物,是平滑肌的钾通道开放剂,具有解除冠状动脉痉挛,增加冠状动脉血流量,缓解心绞痛作用。同时,他汀类药物具有的多效性不但可降低血中胆固醇水平,亦具有抗炎、抑制免疫、稳定斑块、改善内皮功能等作用。本研究使用瑞

舒伐他汀联合尼可地尔治疗 CSF,结果显示,CSF 患者经治疗后,胸痛明显改善,APN 水平明显升高,hs-CRP、TNF- α 水平均明显下降,表明瑞舒伐他汀联合尼可地尔疗效显著。但本研究样本量较小,随访时间较短,仍存在不足与局限,有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] HAWKINS BM, STAVRAKIS S, ROUSAN TA, *et al.* Coronary slow flow: prevalence and clinical correlations [J]. *Circ J*, 2012, 76(4):936.
- [2] GIBSON CM, SCHÖMIG A. Coronary and myocardial angiograph: angiographic assessment of both epiardial perfusion [J]. *Circulation*, 2004, 109(25):3096.
- [3] AMIRZADEGAN A, MOTAMED A, DAVARPASAND T, *et al.* Clinical characteristics and mid-term outcom of patians with slow coronary flow [J]. *Acta Cardiol*, 2012, 67(5):583.
- [4] 李军, 马长生. 冠状动脉慢血流现象的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2010, 31(3):356.
- [5] 耿丽丽, 李军, 刘百球, 等. 冠状动脉慢血流临床相关因素和冠状动脉解剖因素分析 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13(11):3631.
- [6] KIM BS, KIM HJ, HAN SW, *et al.* Slow coronary flow is rlated to increased carotid intima-mediathickness but not pulse wave velocity [J]. *Korean Circ J*, 2011, 41(11):666.
- [7] 赵洁, 吴俊, 贾玫, 等. 冠心病患者血液脂蛋白相关磷脂酶 A2 与超敏 C 反应蛋白及 D-二聚体的相关性研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(3):227.
- [8] 林晓明, 陈生晓, 钟春, 等. 不同剂量阿托伐他汀治疗冠心病慢性心力衰竭疗效分析 [J]. *山东医药*, 2014, 54(17):60.
- [9] HEIN TW, SINGH U, VASQUEZ-VIVAR J, *et al.* Human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and uncoupling of eNOS *in vivo* [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(1):61.
- [10] KAPPELLEA PJ, DULLAART RP, VAN BEEK AP, *et al.* The plasma leptin/adiponectin ratio predicts first cardiovascular event in men [J]. *Euro J Inter Med*, 2012, 23(8):755.

(本文编辑 卢玉清)