

临床研究

尼可地尔对心脏 X 综合征的疗效及对血管内皮功能的影响

贺学魁, 董静, 赵运, 马淑慧, 赵英娟

摘要

目的: 观察尼可地尔治疗心脏 X 综合征的临床疗效及其对血管内皮功能的影响。

方法: 对 140 例心脏 X 综合征患者按照随机数字表随机分组, 对照组 70 例给予常规抗心绞痛药物治疗, 尼可地尔组 70 例在常规治疗基础上加用尼可地尔口服。患者均行静息心肌核素扫描(ECT)和平板运动试验检查, 检测治疗前后(随访 3 个月)血浆内皮素(ET-1)、血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及一氧化氮(NO)水平变化。

结果: 尼可地尔组和对照组患者治疗后心绞痛发作频率和 ECT 阳性率均较治疗前降低($P<0.05$)。尼可地尔组治疗后心电图平板运动试验可疑阳性率及阳性率较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后尼可地尔组较对照组心电图平板运动试验可疑阳性率及阳性率明显降低, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。血清学指标结果显示: 治疗后对照组、尼可地尔组的 ET-1、hs-CRP 水平较治疗前均下降, 而 NO 水平均上升, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05); 治疗后两组间比较 ET-1、hs-CRP 和 NO 水平差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

结论: 尼可地尔通过抑制炎症因子、改善血管内皮功能机制来改善微血管性心绞痛症状, 提高运动耐量, 且疗效显著。

关键词 微血管性心绞痛; 尼可地尔; 血管内皮功能

Efficacy of Nicorandil for Treating the Patients With Cardiac Syndrome X and Its Impact on Vascular Endothelial Function

HE Xue-kui, DONG Jing, ZHAO Yun, MA Shu-hui, ZHAO Ying-juan.

Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Shaanxi Traditional Chinese Medicine University, Xianyang (712000), Shaanxi, China

Corresponding Author: HE Xue-kui, Email: 15353362118@163.com

Abstract

Objective: To observe the clinical efficacy of nicorandil for treating the patient with cardiac syndrome X (CSX) and its impact on vascular endothelial function.

Methods: A total of 140 CSX patients were randomly divided into 2 groups: Control group, the patients received conventional anti-angina therapy and Nicorandil group, based on conventional anti-angina therapy, the patients received additional oral nicorandil treatment. $n=70$ in each group. All patients received resting emission computed tomography (ECT) and treadmill exercise ECG stress test (TET). Blood levels of endothelin (ET-1), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and nitric oxide (NO) were examined before and 3 months after treatment.

Results: Compared with pre-treatment condition, the attack frequency of angina pectoris and positive rate of ECT were decreased after treatment in both groups, $P<0.05$; in Nicorandil group, the suspicious positive rate and positive rate of TET were reduced after treatment, $P<0.05$. Compared with Control group, Nicorandil group had the much lower suspicious positive rate and positive rate of TET after treatment, $P<0.05$. Blood tests indicated that compared with pre-treatment condition, ET-1 and hs-CRP were decreased, NO was increased after treatment in both groups, all $P<0.05$; blood levels of ET-1, hs-CRP and NO were different between 2 groups after treatment, all $P<0.05$.

Conclusion: Nicorandil could inhibit inflammatory factors, elevate endothelial function and therefore improve micro

作者单位: 712000 陕西省咸阳市, 陕西中医药大学第二附属医院 心血管内科(贺学魁、董静、赵运、马淑慧); 延安大学咸阳医院 内分泌科(赵英娟)
作者简介: 贺学魁 副主任医师 学士 主要从事冠心病、心律失常和糖尿病心肌病基础及临床研究 Email: 15353362118@163.com

通讯作者: 贺学魁

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 07-0676-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.07.013

vascular angina symptoms, increase exercise tolerance obviously.

Key words Micro vascular angina; Nicorandil; Vascular endothelial function

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:676.)

心脏 X 综合征(CSX)是指具有典型的心绞痛症状、心电图或平板运动试验阳性但冠状动脉造影正常并除外冠状动脉痉挛的一组临床症候群^[1]。CSX 好发于女性,其中绝经前后的女性占发病人数的 60%~70%^[2,3],其预后相对良好,但频发胸痛使患者运动耐量和生活质量下降,反复的检查和治疗增加患者心理及经济负担,若治疗不及时会增加患者不良心血管事件发生的风险。CSX 患者存在冠状动脉微小血管解剖上或功能上的异常,且内皮依赖性舒张因子如一氧化氮(NO)减少,内源性收缩因子血浆内皮素(ET-1)减少,在心肌耗氧量增加的情况下冠状动脉不能相应舒张来增加血流量,导致心绞痛症状频繁发作。目前 CSX 的治疗以缓解心绞痛症状为主,包括硝酸酯类、 β 受体阻滞剂和钙拮抗剂等药物治疗,但疗效并不理想。尼可地尔具有类硝酸酯和钾离子通道激动特性的双重作用机制,冠状动脉选择性和持续时间优于硝酸甘油,能够舒张各种直径的冠状动脉和改善缺血区域的微循环^[4]。本文在常规药物治疗基础上加用尼可地尔,观察该药治疗 CSX 的临床疗效及其对患者血管内皮功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2015-04 至 2016-04 期间我院心血管内科诊断为 CSX 的患者为研究对象,共入选 140 例患者。患者按照随机数字表随机分为对照组 70 例,给予 β 受体阻滞剂、硝酸酯类药物、钙拮抗剂等常规抗心绞痛药物。尼可地尔组 70 例,在常规治疗基础上加用尼可地尔口服(喜格迈,日本中外制药株式会社,5 mg/片,5 mg/次,3 次/d)。CSX 的诊断标准^[5]: (1)有典型的心绞痛症状;(2)有心肌缺血的客观依据,心电图显示心肌缺血或心电图平板运动试验阳性(ST 段水平或下斜型下移 ≥ 0.1 mV)或心电图显示心肌缺血;(3)冠状动脉造影显示冠状动脉正常或管腔轻度狭窄(心外膜冠状动脉管壁不规则或管腔狭窄 $\leq 20\%$)。排除标准:(1)变异型心绞痛、风湿

性心脏病、肺源性心脏病、先天性心脏病、瓣膜性心脏病、高血压性心脏病、心肌病等引起的心绞痛;(2)胸膜、胃肠道、肋间神经痛等疾病引起的非心源性胸痛。变异型心绞痛(冠状动脉痉挛)的排除:依据患者安静时出现的心绞痛症状,发作时心电图一过性 ST 段抬高和对硝酸盐、钙拮抗剂治疗有较好反应的临床表现,即可怀疑变异型心绞痛,无典型夜间心绞痛发作及发作时心电图 ST 段抬高仍不能除外冠状动脉痉挛者可在冠状动脉造影检查时行过度换气试验进一步排除变异型心绞痛。两组患者基线临床资料详见表 1,患者以中年女性多见,两组在年龄、女性比例、冠心病易患因素等方面比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

表 1 两组患者基线临床资料比较[例(%)]

项目	对照组 (n=70)	尼可地尔组 (n=70)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	49.0 \pm 10.3	47.0 \pm 9.6
女性	47 (67.1)	51 (72.3)
高血压	26 (37.1)	30 (42.8)
高脂血症	24 (34.3)	19 (27.1)
糖尿病	7 (10.0)	9 (12.9)
吸烟	15 (21.4)	17 (24.3)
冠心病家族史	6 (8.5)	5 (7.1)

1.2 研究方法

(1)患者治疗前均行静息心肌核素扫描(ECT)和平板运动试验检查。平板运动试验采用 Bruce 方案,运动中监测心率和 ST-T 变化,每 2 min 记录一次心电图,达到亚极量负荷后使预期最大心率保持 1~2 min 再终止运动,运动终止后每 2 min 记录一次心电图,至少观察 6 min。心电图平板运动试验阳性判断标准:运动中或运动后在 R 波占优势的导联上出现 ST 段水平或下斜型下移 ≥ 0.1 mV 持续 2 min,或在原来 ST 段下移的基础上再下移 ≥ 0.1 mV 并持续 ≥ 2 min。(2)同时检测血浆 ET-1、血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及 NO(清晨空腹静脉采取外周血,hs-CRP 采用免疫比浊法在特种蛋白分析仪 BN-II 全自动分析获取,ET-1 采用酶联免疫吸附法、NO 采用硝酸还原酶法测定)。

随访:持续治疗 3 个月后随访患者,观察心绞痛发作频率、ECT 和平板运动试验心电图改善情况,并比较 ET-1、hs-CRP 及 NO 水平的变化。

1.3 统计分析

采用 SPSS19.0 统计学软件处理数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料以例数和百分比表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后心绞痛发作频率、ECT 和心电图平板运动试验变化比较(表 2)

治疗前尼可地尔组和对照组患者在心绞痛发作频率、ECT 阳性率、心电图平板运动试验可疑阳性率及阳性率比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 具有可比性。

治疗后(随访 3 个月): 140 例患者共失访 18 例, 其中对照组 12 例, 尼可地尔组 6 例。尼可地尔组和对照组患者治疗后心绞痛发作频率和 ECT 阳性率均较治疗前降低 (P 均 < 0.05)。对照组治疗后心电图平板运动试验可疑阳性率及阳性率较治疗前虽有下降, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 尼可地尔组治疗后心电图平板运动试验可疑阳性率及阳性率较治疗前明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后尼可地尔组较对照组心电图平板运动试验可疑阳性及阳性率明显降低, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

表 2 两组患者治疗前后心绞痛发作频率、ECT 及平板运动试验心电图变化比较[例(%)]

组别	例数	心绞痛发作频率 (次/月, $\bar{x} \pm s$)	ECT 阳性	心电图平板运动 试验可疑阳性	心电图平板 运动试验阳性
对照组	58				
治疗前		6.5 \pm 1.6	57 (81.4)	29 (41.4)	33 (47.1)
治疗后		4.9 \pm 1.7 ^a	39 (67.2) ^a	22 (37.9)	25 (43.1)
尼可地尔组	64				
治疗前		6.4 \pm 1.6	55 (78.6)	27 (38.6)	34 (48.6)
治疗后		3.6 \pm 1.8 ^{ab}	26 (40.6) ^{ab}	19 (29.7) ^{ab}	21 (32.8) ^{ab}

注: ECT: 静息心肌核素扫描。^a 对照组 12 例、尼可地尔组 6 例失访。与同组治疗前比较 ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较 ^b $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后血清学指标比较(表 3)

治疗前尼可地尔组和对照组 ET-1、hs-CRP 及 NO 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后对照组、尼可地尔组的 ET-1、hs-CRP 水平较治疗前均下降, 而 NO 水平均上升, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 且治疗后两组间比较 ET-1、hs-CRP 和 NO 水平差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

表 3 两组患者治疗前后实验室指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	内皮素-1 (ng/L)	高敏 C 反应蛋白 (mg/L)	一氧化氮 (mol/L)
对照组	58			
治疗前		124.7 \pm 13.4	8.1 \pm 1.8	38.2 \pm 5.4
治疗后		79.5 \pm 9.7 ^a	5.6 \pm 0.8 ^a	57.8 \pm 4.7 ^a
尼可地尔组	64			
治疗前		125.0 \pm 12.6	8.3 \pm 0.7	39.3 \pm 7.0
治疗后		57.7 \pm 11.3 ^{ab}	3.3 \pm 1.1 ^{ab}	85.1 \pm 6.7 ^{ab}

注: ^a 对照组 12 例、尼可地尔组 6 例失访。与同组治疗前比较 ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较 ^b $P < 0.05$

3 讨论

冠状动脉狭窄性病变是心血管常见的疾病, 然而 10%~30% 发生典型心绞痛的患者行冠状动脉造影显示无狭窄或仅有轻度的冠状动脉狭窄^[6, 7], Kemp 于 1973 年首先将此类患者命名为 CSX, 由于患者通常在劳力下诱发心绞痛且心电图平板运动试验阳性, 但冠状动脉造影正常, 也称微血管型心绞痛。随着冠状动脉造影技术的广泛开展, CSX 患者逐渐增多, 此类患者虽然整体预后良好, 但心绞痛症状反复发作严重影响患者生活质量, 且目前常规药物治疗难以取得满意效果。尼可地尔作为新型的血管扩张剂, 其相对硝酸酯类药物优势在于能改善血管内皮功能, 且尼可地尔对直径为 100~200 μm 的微血管扩张作用明显, 可以缓解冠状动脉微血管性心绞痛, 从而降低患者心血管事件的发生率和改善患者预后。本试验所有 CSX 患者治疗前后均行 ECT 和心电图平板运动试验检查, 治疗后尼可地尔组心绞痛发作频率、ECT 阳性率和平板运动试验心电图阳性率均低于对照组, 表明尼可地尔在常规药物治疗基础上进一步减少胸痛发作频率, 增加了 CSX 患者冠状动脉血流储备能力, 从而提高运动耐量和改善运动时诱发的心肌缺血。

CSX 患者胸痛的主要病理生理基础是微血管功能紊乱, 其机制可能与冠状动脉血流储备能力下降、雌激素的缺乏以及精神因素有关^[8], 近年来发现该病可能与内皮功能异常、炎症反应密切相关, 而炎症反应与血管内皮功能异常又是微循环障碍的重要发病机制之一。炎症反应是影响血管内皮功能的重要因素, 研究证实炎症反应可损伤血管内皮, 导致微血管内皮功能异常, 使血管内皮舒缩功能异常, 进而影响冠状动脉微循环^[9]。hs-CRP 作为机体炎症反应的敏感标志物, 已被确认为心血管事件的独立预测因子。

血管缩舒功能依赖于内皮细胞产生的收缩和舒张因子之间的比例平衡,其中 ET-1 是内源性收缩因子,NO 是血管内皮依赖性舒张因子,因此降低冠状动脉内 C 反应蛋白和 ET-1 水平、提高 NO 水平能有效保护血管内皮功能,阻止 CSX 的发生和缓解 CSX 患者心绞痛症状。国内研究发现微血管性心绞痛患者外周血 NO 含量降低,ET-1 含量升高,表明患者存在血管内皮功能障碍^[10]。CSX 患者微血管内皮功能受损,此时血浆中血管内皮功能保护因子减少,危险因素增加,因此检测血管内皮分泌的相关细胞因子来评估血管内皮功能,从而早期干预影响血管内皮功能的因素。

CSX 的机制尚未完全明确,治疗上仍以缓解心绞痛症状为主,目前常用的包括硝酸酯类药物、 β 受体阻滞剂、钙拮抗剂以及激素替代等药物治疗,但疗效并不理想。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)可以改善患者内皮功能和减少心绞痛发作的次数,其机制可能与 ACEI 减少血管紧张素 II 的释放和缓激肽的降解有关。他汀类药物可以改善 CSX 患者内皮依赖性血管舒张,从而让患者从中获益,Zhang 等^[11]研究指出对于 CSX 患者联用他汀类及钙拮抗剂优于单一药物使用,考虑与二者联用显著提升了 NO 水平及减少 ET-1 的释放有关。近年来改善心肌细胞能量代谢的药物如曲美他嗪、辅酶 Q10、尼可地尔日益受到重视,尼可地尔作为一种新型 K^+ -ATP 通道开放剂选择性作用冠状血管,能通过增加增强内皮型 NO 合成酶的活性来增加 NO 水平,达到舒张冠状动脉的作用。它也能够通过激活细胞内鸟苷酸环化酶促使环鸟苷酸细胞水平升高,从而达到松弛血管平滑肌的目的,另外尼可地尔通过一系列作用可有效拮抗二磷酸腺苷(ADP)所诱导的血小板聚集性而对降低血液黏滞度、改善缺血区域微循环具有重要临床价值^[12]。笔者选择尼可地尔干预 CSX 患者,结果显示,尼可地尔组患者经过 3 个月连续治疗后 ET-1、hs-CRP 水平显著降低,NO 水平明显上升,表明尼可地尔具有抑制炎症反应和调节血管

内皮功能的作用,且明显改善患者心绞痛症状和提高运动耐量。

总之,CSX 作为发病机制尚未完全明确的一种疾病,其临床治疗还在探索中。尼可地尔作为新型抗心绞痛药物,其类硝酸酯和钾离子通道激动特性的双重作用机制能够有效扩张不同直径的冠状动脉,尤其是有效扩张冠状动脉微血管,增加心肌供氧量和冠状动脉血流储备能力,不仅有效降低 CSX 患者胸痛发作频率,提高运动耐量和改善运动时诱发的心肌缺血,同时还抑制血管内皮炎症反应,保护血管内皮细胞,使血管内皮功能得到明显改善。

参考文献

- [1] 邓鹤秋. 心脏 X 综合征的发病机制及治疗. 岭南心血管病杂志, 2008, 14: 387-391.
- [2] Arthur HM, Campbell P, Harvey PJ, et al. Women, cardiac syndrome X and microvascular heart disease. Can J Cardiol, 2012, 28: s42-s49.
- [3] Chou AY, Saw J. Basis for sex-specific expression of Takotsubo cardiomyopathy, cardiac syndrome X and spontaneous coronary artery dissection. Can J Cardiol, 2014, 30: 738-746.
- [4] Hirohata A, Yamamoto K, Hirose E, et al. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: a randomised study. Euro Intervention, 2014, 9: 1050-1056.
- [5] 高展, 高润霖, 陈纪林, 等. 心脏 X 综合征患者长期随访研究. 中华心血管病杂志, 2004, 32: 483-485.
- [6] Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac syndrome X: update 2014. Cardiol Clin, 2014, 32: 463-478.
- [7] Singh M, Singh S, Arora R, et al. Cardiac syndrome X: current concepts. Int J Cardiol, 2010, 142: 113-119.
- [8] 黄山, 王大新. 心脏 X 综合征的诊治进展. 心血管病防治知识, 2015, 2: 140-142.
- [9] 赵洋, 张金国. 心脏 X 综合征与血管内皮功能的相关性研究进展. 医学综述, 2013, 19: 132-134.
- [10] 袁玉香, 丛培玲, 孙晓斐, 等. 贝那普利、地尔硫草对心脏 X 综合征患者内皮功能的影响. 临床荟萃, 2008, 23: 9-12.
- [11] Zhang X, Li Q, Zhao J, et al. Effects of combination of statin and Calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X. Coron Artery Dis, 2014, 25: 40-44.
- [12] 刘永泉, 刘宁. 尼可地尔在冠心病治疗中的临床应用进展. 临床和实验医学杂志, 2009, 8: 132-133.

(收稿日期: 2016-07-26)

(编辑: 梅平)