

尼可地尔联合氯吡格雷对急性冠脉综合征患者 PCI 术后血小板活化指标及血清 BNP、MMP-9 的影响

蔡今伦*, 王立中#, 贾耀文, 张建秀(首都医科大学附属北京康复医院心脏康复中心, 北京 100043)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)09-1105-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.09.019

摘要 目的:探讨尼可地尔联合氯吡格雷对急性冠脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后血小板活化指标及血清脑钠肽(BNP)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)的影响。方法:选取2020年8月至2021年10月于该院接受PCI治疗的63例ACS患者作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组31例和观察组32例。对照组患者术前采用常规氯吡格雷治疗方案,观察组患者在对照组基础上联合尼可地尔治疗。比较两组患者术前及术后24h时的血小板活化指标[CD62p、CD63p和血小板聚集率(PAR)]、血流动力学指标[收缩期血流速度峰值(PV)、血浆黏度(PV)和全血黏度(BV)]、血清学指标[BNP、MMP-9和肌酸激酶同工酶(CK-MB)]和心功能指标[左心室舒张末期腔内径(LVEDD)、左心室收缩末期腔内径(LVESD)和左心室射血分数(LVEF)]水平。结果:术后24h时,两组患者CD62p、CD63p、PAR、PV、BV、BNP、MMP-9、LVEDD和LVESD水平均显著低于术前,且观察组患者上述指标水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。术后24h时,两组患者PSV、CK-MB和LVEF水平均显著高于术前;观察组患者PSV、LVEF水平显著高于对照组,但CK-MB水平显著低于对照组,上述差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:尼可地尔联合氯吡格雷可有效抑制ACS患者PCI术后血小板活化情况,促进机体血流动力学改善,同时可有效减轻心肌损伤,改善患者术后心功能,临床应用价值显著。

关键词 急性冠脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗; 氯吡格雷; 尼可地尔; 血小板活化; 心肌损伤

Effects of Nicorandil Combined with Clopidogrel on Platelet Activation Indicators and Serum BNP and MMP-9 in Patients with Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention

CAI Jinlun, WANG Lizhong, JIA Yaowen, ZHANG Jianxiu (Cardiac Rehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of nicorandil combined with clopidogrel on platelet activation indicators and serum brain natriuretic peptide (BNP) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). **METHODS:** A total of 63 patients with ACS who received PCI in the hospital from Aug. 2020 to Oct. 2021 were extracted to be divided into the control group ($n=31$) and the observation group ($n=32$) via the random number table method. The control group was treated with conventional clopidogrel before surgery, and the observation group additionally received nicorandil on the basis of the control group. The platelet activation indicators [CD62p, CD63p, platelet aggregation rate (PAR)], hemodynamic indicators [peak systolic velocity (PSV), plasma viscosity (PV), whole blood viscosity (BV)], serological indicators [BNP, MMP-9, creatine phosphokinase (CK-MB)] and cardiac function indicators [left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular ejection fraction (LVEF)] before surgery and after surgery of 24 h were compared between two groups. **RESULTS:** After surgery of 24 h, the levels of CD62p, CD63p, PAR, PV, BV, BNP, MMP-9, LVEDD and LVESD in two groups were significantly lower than those before surgery, and the above indicators in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After surgery of 24 h, the levels of PSV, CK-MB and LVEF in two groups were significantly higher than those before surgery, and the levels of PSV and LVEF in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the level of CK-MB was significantly lower than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Nicorandil combined with clopidogrel can effectively inhibit platelet activation in patients with ACS after PCI, promote the improvement of hemodynamics, reduce the myocardial injury and improve the postoperative cardiac function of patients, with significant clinical application value.

* 住院医师。研究方向:内科学(心血管病方向)。E-mail:caijinlun123@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:心血管介入方向。E-mail:wanglizhongyangliu@163.com

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)为一类冠状动脉斑块侵袭、破裂导致的临床综合征,患者机体中可形成完全或不完全的闭塞性血栓,继而引发一系列症状^[1]。ACS的发病存在多种高危因素,冠状动脉粥样硬化斑块稳定性差为主要因素,此外,药物滥用、动脉炎和外伤均可能引发该病^[2]。目前,该病高发于高血脂症、高血压和糖尿病患者及老年人群,患者典型症状表现为持续发作或间断发作的胸骨后闷痛,还可出现上腹隐痛、牙痛、呼吸困难、心律不齐和面色苍白等症状^[3-4]。若ACS未及时治疗,可能并发低血压、心力衰竭、休克、心律失常、栓塞或心脏破裂,患者死亡风险高。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)作为ACS的有效治疗手段,可有效改善心肌灌注情况并缓解患者病情,但其可增大支架内血栓形成风险,术前需选择合理的抗凝血药或内皮保护类药物以降低风险^[5-6]。尼可地尔为近年来应用于临床的钾离子通道开放剂,可有效改善冠状动脉血流状态,预防各类心血管不良事件发生^[7]。本研究探究了尼可地尔联合氯吡格雷对ACS患者PCI术后血小板活化情况及内皮损伤的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

将2020年8月至2021年10月于我院接受PCI治疗的63例ACS患者作为研究对象。纳入标准:符合《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》^[8]中的相关诊断标准;经造影检查发现存在1支或多支血管狭窄情况,于我院接受PCI治疗;年龄>18岁;术前检查未发现心肌损伤。排除标准:本次研究前7d内存在抗凝血药、抗血小板药应用史者;存在抗血小板药使用禁忌证者;存在肝肾等重要脏器功能障碍者;本次研究前3个月内存在免疫增强剂或激素类药物应用史者;合并血液系统疾病或恶性肿瘤者;存在心源性休克或心律失常者。采用随机数字表法将患者分为对照组31例和观察组32例。两组患者一般资料相似,具有可比性,见表1。本研究经伦理委员会批准(伦理审查编号:2020bkkyLW004)。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data between two groups

项目	内容	观察组(n=32)	对照组(n=31)	t/χ^2	P		
年龄/(\bar{x}±s,岁)		55.79±6.17	56.02±5.84	0.152	0.880		
性别/例(%)	男性	20(62.50)	18(58.06)	0.129	0.719		
	女性	12(37.50)	13(41.94)				
病变类型/例(%)	不稳定型	22(68.75)	20(64.52)	0.656	0.720		
	非ST段抬高型	7(21.88)	6(19.35)				
	ST段抬高型	3(9.37)	5(16.13)				
合并症/例(%)	高血压	9(28.13)	10(32.26)	0.128	0.721		
	糖尿病	4(12.50)	3(9.68)			0.002	0.964
	高血脂症	13(40.63)	14(45.16)				

1.2 方法

两组患者行PCI术前,均常规口服阿司匹林肠溶片(规格:50mg),1次75mg,1日1次。对照组患者在此基础上口服硫酸氢氯吡格雷片(规格:75mg),1次75mg,1日1次,术

前累积口服量需达到300mg以上。观察组患者在对照组治疗基础上,于术前12h停用低分子肝素,静脉滴注注射用尼可地尔(规格:12mg),剂量为2mg/h。

1.3 观察指标

比较两组患者术前及术后24h时的血小板活化指标、血流动力学指标、血清学指标和心功能指标水平。(1)血小板活化指标:采用流式细胞仪测定CD62p、CD63p水平,采用全自动血流变仪测定血小板聚集率(PAR)。(2)血流动力学指标:采用全自动血流变仪测定血浆黏度(PV)、全血黏度(BV),采用彩色多普勒超声诊断仪测定收缩期血流速度峰值(PSV)。(3)血清学指标:采用酶联免疫吸附试验测定血清脑钠肽(BNP)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平。(4)心功能指标:采用彩色超声心动图仪测定左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)和左心室射血分数(LVEF)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件分析数据,计量资料采用 $\bar{x}±s$ 表述,行t检验;计数资料以例数、百分率(%)表述,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板活化指标水平比较

术后24h时,两组患者的CD62p、CD63p和PAR水平均显著低于术前,且观察组患者显著低于对照组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 血流动力学指标水平比较

术后24h时,两组患者的PSV水平均显著高于术前,且观察组患者显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后24h时,两组患者的PV、BV水平均显著低于术前,且观察组患者显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 血清学指标水平比较

术后24h时,两组患者的BNP、MMP-9水平均显著低于术前,且观察组患者显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后24h时,两组患者的CK-MB水平均显著高于术前,但观察组患者显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 心功能指标水平比较

术后24h时,两组患者的LVEDD、LVESD水平均显著低于术前,且观察组患者显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后24h时,两组患者的LVEF水平均显著高于术前,且观察组患者显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

3 讨论

ACS作为一类急性心脏缺血综合征,其发病与动脉粥样硬化斑块破裂、冠状动脉内皮损伤和血栓形成有关。相关报道指出,在ACS、心绞痛、急性心肌梗死及猝死等患者中多存

表 2 两组患者手术前后血小板活化指标水平比较 ($\bar{x}\pm s, \%$)Tab 2 Comparison of platelet activation indicators between two groups before and after surgery ($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	CD62p		CD63p		PAR	
	术前	术后 24 h 时	术前	术后 24 h 时	术前	术后 24 h 时
观察组 (n=32)	12.74±1.83	6.37±1.05 *	10.81±3.27	5.36±1.17 *	65.49±7.56	35.58±5.61 *
对照组 (n=31)	13.08±1.54	8.42±1.35 *	11.15±2.84	7.42±1.40 *	66.11±7.30	41.39±6.23 *
t	0.797	6.740	0.440	6.345	0.331	3.892
P	0.429	<0.001	0.661	<0.001	0.742	<0.001

注:与同组术前相比, *P<0.05

Note:rs. the same group before surgery, *P<0.05

表 3 两组患者手术前后血流动力学指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 3 Comparison of hemodynamic indicators between two groups before and after surgery ($\bar{x}\pm s$)

组别	PSV/(cm/s)		PV/(mPa·s)		BV/(mPa·s)	
	术前	术后 24 h 时	术前	术后 24 h 时	术前	术后 24 h 时
观察组 (n=32)	12.37±1.46	15.91±1.84 *	8.64±0.57	6.63±0.44 *	2.01±0.07	1.63±0.06 *
对照组 (n=31)	12.51±1.38	14.07±1.45 *	8.69±0.60	7.21±0.53 *	1.98±0.08	1.82±0.10 *
t	0.391	4.399	0.339	4.732	1.585	9.178
P	0.697	<0.001	0.736	<0.001	0.118	<0.001

注:与同组术前相比, *P<0.05

Note:rs. the same group before surgery, *P<0.05

表 4 两组患者手术前后血清学指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 4 Comparison of serological indicators between two groups before and after surgery ($\bar{x}\pm s$)

组别	BNP/(pg/mL)		MMP-9/(ng/mL)		CK-MB/(ng/mL)	
	术前	术后 24 h 时	术前	术后 24 h 时	术前	术后 24 h 时
观察组 (n=32)	511.82±87.54	267.24±47.51 *	15.04±3.71	11.26±1.02 *	10.59±2.31	13.16±2.61 *
对照组 (n=31)	507.63±84.95	341.29±43.62 *	14.96±3.57	12.35±1.16 *	10.64±2.46	16.52±2.85 *
t	0.193	6.438	0.087	3.964	0.083	4.883
P	0.848	<0.001	0.930	<0.001	0.934	<0.001

注:与同组术前相比, *P<0.05

Note:rs. the same group before surgery, *P<0.05

表 5 两组患者手术前后心功能指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 5 Comparison of cardiac function indicators between two groups before and after surgery ($\bar{x}\pm s$)

组别	LVEDD/mm		LVESD/mm		LVEF/%	
	术前	术后 24 h 时	术前	术后 24 h 时	术前	术后 24 h 时
观察组 (n=32)	61.49±6.87	48.53±5.72 *	38.53±7.29	27.19±3.46 *	48.26±5.61	62.69±6.71 *
对照组 (n=31)	61.05±6.94	53.02±5.60 *	39.20±7.33	33.52±3.19 *	48.10±5.76	57.26±6.05 *
t	0.253	3.147	0.364	7.543	0.112	3.376
P	0.801	0.003	0.717	<0.001	0.911	0.001

注:与同组术前相比, *P<0.05

Note:rs. the same group before surgery, *P<0.05

在血小板异常活化,经血小板激活形成的血栓为该类游戏主要发病机制^[9]。为保证 PCI 的治疗效果,降低内皮损伤、血栓形成风险,术前应用抗凝血药、内皮保护药物极为必要。

血小板在体内具备凝血、止血的生理功能,在病理状态下,其活化、聚集可参与促进机体冠状动脉内血栓形成,使心肌供血不足。在生理状态下,血小板作为血液中的组分,可保持未激活、静息的状态,而在机体动脉粥样斑块不稳定性增加并发生纤维帽破裂时,血小板可因部分胶原组分暴露而发生活化,并进一步于破裂斑块部位发生聚集。血小板发生活化、聚集后,可促进局部生物活性物质大量释放,加速形成血管内血栓,从而导致心肌供血不足,引发 ACS。CD62p、CD63p 等血小板膜糖蛋白表达增加为血小板活化状态的重要标志^[10]。CD62p 为血小板 α 颗粒内存在的一类糖蛋白,在活化血小板将伪足伸出时,细胞骨架发生重组,血小板 α 颗粒在融合质膜的过程中暴露 CD62p,亦可使存在于溶酶体中的 CD63p 暴露,暴露后的 CD62p、CD63p 可参与促进氧化代谢产物、血管活性物质的释放,亦可介导激活中性粒细胞,促进血栓形成^[11]。本研究中,

术后 24 h 时,两组患者 CD62p、CD63p、PAR、PV 和 BV 水平均较术前有所降低,PSV 水平均较术前有所升高,其中观察组患者各项指标变化幅度更为显著,提示尼可地尔联合氯吡格雷可有效减轻 ACS 患者 PCI 术后血小板活化状态,有利于改善机体血流动力学。分析其原因,尼可地尔可发挥扩血管、开放钾离子通道 2 种重要作用。一方面,尼可地尔中存在硝酸酯成分,可通过对鸟苷酸环化酶的激活使胞内环鸟苷酸浓度增加,同时使胞浆钙离子浓度降低,血管平滑肌得到松弛,表现出明显的扩血管作用^[12]。另一方面,该药可开放钾离子通道,促进钾离子从胞内流出,同时减少钙离子内流,最终发挥扩张冠状动脉的作用。在上述 2 种作用下,机体血流状态可得到有效改善,血栓形成现象有效减少,继而使血小板活化程度明显降低。

BNP 主要经心室分泌产生,具有利尿、利钠和舒张血管等多项生理功能。相关研究结果发现,频繁的心肌缺血可导致室壁压力增大,即使机体血流动力学未受到影响,BNP 亦可在这种刺激下增大分泌量^[13]。MMP-9 可参与降解细胞外基质中 IV、V 等类型的胶原蛋白,其可通过对组织学屏障的破坏促进

肿瘤浸润转移,常出现于肿瘤转移方面的报道中^[14]。近年来,随着临床对 MMP-9 及其家族成员的研究逐渐深入,发现 MMP-9 可在 ACS、心力衰竭和高血压等多种心血管疾病患者体内呈现活性增加、表达水平升高,认为 MMP-9 的蛋白降解作用可影响动脉粥样硬化斑块支撑结构的稳定性,可加速纤维帽破裂,并促进急性血栓形成^[15]。本研究中,术后 24 h 时,两组患者的 BNP、MMP-9、LVEDD 和 LVESD 水平均有所降低,CK-MB、LVEF 水平均有所升高,观察组患者除 CK-MB 变化幅度小于对照组外,其余指标变化幅度均大于对照组,提示尼可地尔联合氯吡格雷可有效减轻 ACS 患者 PCI 术后血小板活化情况,可促进机体血流动力学改善,同时可有效降低心肌损伤,增加动脉粥样硬化斑块稳定性,亦有助于患者术后心功能的改善。分析其原因,尼可地尔为钾离子通道开放剂,具有三磷酸腺苷敏感性,同时可发挥类硝酸酯作用,通过增进钾离子外流来促进细胞膜超极化,使动作电位时限明显缩短,有效纠正钙超载情况,从而减少血管痉挛,促进血管平滑肌松弛^[16]。基于上述血管松弛作用,尼可地尔可有效减轻全身血流阻力,降低心脏前后负荷,减少心肌耗氧量,在保证心肌缺血改善的同时抑制血管炎症,使受损内皮功能得以有效恢复,从而可显著减轻 ACS 患者 PCI 术后心肌损伤,促进患者术后心功能恢复。

综上所述,对行 PCI 治疗的 ACS 患者术前联合应用尼可地尔、氯吡格雷,可有效减轻其术后血小板活化情况,改善机体血流动力学,同时可降低心肌损伤程度,有助于患者术后心功能恢复。

参考文献

[1] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中国急救医学,2016,36(3):207-214.

[2] RICHARDS J R, BING M L, MOULIN A K, et al. Cannabis use and acute coronary syndrome[J]. Clin Toxicol (Phila), 2019, 57(10): 831-841.

[3] ALLAHWALA U K, DE SILVA K, BHINDI R. Utilizing coronary physiology to guide acute coronary syndrome management: are we there yet? [J]. Future Cardiol, 2019, 15(5): 323-327.

[4] MONTALESCOT G. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: the last nail in the coffin of pre-treatment[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(21): 2460-2462.

[5] 朱便茹,崔树梅,崔国峰. 急性冠脉综合征患者 PCI 术后 Hp

感染相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(19): 2981-2984.

[6] KHAN M S, MEMON M M, USMAN M S, et al. Prasugrel vs. ticagrelor for acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2019, 19(5): 465-476.

[7] 吴媛媛,曹小织,王志清,等. 注射用尼可地尔联合替格瑞洛对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入治疗术后心肌血流灌注的影响[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(4): 343-350.

[8] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南(2019)[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 421-428.

[9] 党瑞红,李晓慧,董莉. 血清血小板活化因子、活化 T 细胞核因子 c1 水平与冠心病、冠状动脉病变严重程度及冠心病类型的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(9): 19-24.

[10] 温军祥,陈红芬,史有奎,等. 血必净注射液对脓毒症患者血小板活化因子 CD62P 和 CD63 的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(19): 88-93.

[11] 刘丽丹,田新玮,刘文萍,等. 拜阿司匹林联合氯吡格雷在急性脑梗塞中的应用对 CD-63、CD62P 和 PAC-1 以及炎性因子、血小板聚集功能的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(3): 332-334,337.

[12] 苏豪,王磊,郑朝阳. 尼可地尔治疗 UAP 的疗效及其对血清炎性因子水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(3): 282-287.

[13] 刘晨杰,姚丽,张力,等. B 型钠尿肽对急性心肌梗死血损伤发挥保护作用的机制[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(3): 1356-1361.

[14] 刘亚捧,张玉文,孙岳,等. 脑肿瘤术后颅内感染危险因素及脑脊液 HBP 和 PCT 与 MMP-9 水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(5): 641-645.

[15] 张驰,李晓怡,杨蓓,等. 联合检测 MMP2 和 MMP9 在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中的临床意义[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(1): 51-56.

[16] 贺素红,卢学敏,胡金涛,等. 尼可地尔联合丹红注射液治疗对经皮冠状动脉介入术后心肌缺血再灌注损伤、氧化应激反应、免疫细胞因子影响的临床观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(19): 2033-2037.

(收稿日期:2022-04-08 修回日期:2022-06-17)

(上接第 1104 页)

[12] 张隆,时莉芳,陈佳,等. 两种术式治疗腰椎间盘突出症的临床对比研究[J]. 中国矫形外科杂志,2020,28(1):10-14.

[13] 任建坤,鲍晓雷,付小兵,等.《诸病源候论》腰痛病候导引法探析[J]. 江西中医学院学报,2010,22(4):22-23.

[14] [明]王肯堂. 倪和宪,点校. 证治准绳:杂病证治准绳[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014:503-504.

[15] 王艳丽,宁宇,丁莹,等. 中医非手术疗法治疗腰椎间盘突出症研究进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(1): 80-83.

[16] 蔡鑫,唐芳,马武开,等. 腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症随机对照试验系统评价与 Meta 分析[J]. 中医杂志, 2021, 62(17): 1504-1508.

[17] 王涵翰,蒋逸涵,闫朝勃,等. 恢刺电针结合康复训练治疗腰椎间盘突出症的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(7): 1054-1059.

[18] 曹柏龙,苗桂珍,杜启明,等. 贺氏管针疗法联合腰背肌康复训练治疗腰椎间盘突出症[J]. 吉林中医药, 2021, 41(6): 817-820.

[19] 李怡良,项南,唐素敏,等. 腰痛宁胶囊联合雷火灸治疗寒湿痹阻型腰椎间盘突出症 40 例疗效观察[J]. 中草药, 2020, 51(21): 5431-5435.

[20] 李敏,黄立. 独活寄生汤结合康复训练治疗腰椎间盘突出症患者的效果观察[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(7): 126-128, 132.

(收稿日期:2022-04-02 修回日期:2022-07-06)