

尼可地尔联合替格瑞洛对冠心病患者 PCI 术后心功能及实验室指标水平的影响

杨 辉

(澄城县医院 陕西渭南 715200)

【摘要】目的：探讨尼可地尔联合替格瑞洛对冠心病患者 PCI 术后心功能及实验室指标水平的影响。**方法：**选择 100 例冠心病 PCI 术后患者为研究对象，时间为 2022 年 3 月至 2023 年 3 月，将受试者根据集中抽样法进行分组，各 50 例，对照组患者单用替格瑞洛治疗，研究组患者则联合尼可地尔治疗，对比两组患者心功能、心肌损伤标志物、炎症因子、N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平以及不良心血管事件发生率。**结果：**治疗后两组患者 LVEF、LEDV 及 LESV 水平较治疗前均明显改善，且相比于对照组则研究组更优 ($P < 0.05$)；治疗后两组患者 LDH、cTNI 与 CK 水平较治疗前均明显降低，且相比于对照组则研究组降低更为明显 ($P < 0.05$)；治疗后两组患者 NT-proBNP 及各炎症因子水平较治疗前均明显降低，且相比于对照组则研究组降低更为明显 ($P < 0.05$)；研究组患者共发生不良心血管事件 2 例，对照组患者共发生不良心血管事件 8 例，占比分别为 4.00%、16.00%，组间相比差异明显 ($P < 0.05$)。**结论：**尼可地尔联合替格瑞洛可有效缓解心肌损伤，抑制机体炎症反应，调节 NT-proBNP 水平，降低不良心血管事件发生率，疗效确切，对冠心病 PCI 术后患者病情恢复具有积极意义。

【关键词】尼可地尔；替格瑞洛；PCI 术；心功能；心肌损伤；炎症因子

冠心病是临床上常见的一种心血管疾病，主要因冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或闭塞所致，随着病情进展则可造成心肌缺血缺氧或坏死，甚至并发心律失常、心力衰竭等，给患者的生命安全造成极大威胁^[1]。经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 是临床治疗冠心病的有效手段，可通过支架植入或球囊扩张改善冠状动脉狭窄，促进血管再通，恢复心肌的血氧供应，但单独手术治疗常难以达到理想的预后效果，且术后不良心血管事件发生率高，故临床上在术后常辅助药物治疗来确保手术效果^[2]。替格瑞洛属于一种抗血小板聚集药物，尽管起效快、作用强，但单独使用效果有限。尼可地尔属于一种硝酸盐的烟酰胺衍生物，在缓解心肌再灌注损伤、保护血管内皮功能、减少不良心血管事件方面作用突出^[3]。为此该研究选择 100 例冠心病 PCI 术后患者为研究对象，探讨尼可地尔联合替格瑞洛的治疗效果，现进行如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 100 例冠心病 PCI 术后患者为研究对象，时间为 2022 年 3 月至 2023 年 3 月，所有患者均伴有明显胸痛症状，首次发病并行 PCI 术，手术耐受性良好，术前未服用影响该研究治疗效果的相关药物，患者及家属对治疗方案表示知情理解，自愿签订同意书；且排除已接受溶栓治疗、恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍、传染性疾病、合并严重瓣膜性心脏病、PCI 治疗禁忌症、存在该研究药物禁忌症或过敏史、凝血功能障碍及临床资料不全者。将受试者根据集中抽样法进行分组，各 50 例，对照组中男 31 例，女 19 例；年龄 50-80 岁，平均 (65.87 ± 7.23) 岁，体重 19-27kg/m²，平均 (22.36 ± 2.18) kg/m²；NYHA 分级：I 级 12 例，II 级 23 例，III 级 15 例；研究组中男 29 例，女 21 例；年龄 48-82 岁，平均 (65.79 ± 7.46) 岁，体重 20-26kg/m²，平均 (22.55 ± 2.34) kg/m²；NYHA 分级：I 级 11 例，II 级 22 例，III 级 17 例。两组患者在上述基本资料方面无差异性 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

所有患者入院后均完成相关检查，术前给予 60-70IU/kg 肝素静脉推注，并根据血管病变及冠脉血流情况给予对症治疗。对照组患者在 PCI 术后口服替格瑞洛片 (AstraZeneca AB, 国药准字 J20130020) 治疗，每次 90mg，每日 2 次。

研究组患者在对照组的基础上于围手术期给予 12-36mg 尼可地尔 (北京四环科宝制药有限公司，国药准字 H20120070) 静脉泵注，维持 2-6h，术后给予尼可地尔片 (天方药业有限公司，国药准字 H41024517) 口服，每次 5mg，每日 3 次，直至出院时停药。

1.3 观察指标

1.3.1 心功能指标比较，采用心脏多普勒超声检查检测左心射血分数 (LVEF)、左室收缩末期容积 (LESV)、左室舒张末期容积 (LEDV) 水平。

1.3.2 各实验室指标水平比较，包括心肌损伤标志物、炎症因子、NT-proBNP 及凝血指标，采集患者空腹状态下外周静脉血液样本 5mL，静

置 30min 后进行离心分离处理，选择贝克曼 AU6800 全自动生化分析仪及 Infinite 200 酶标仪，采用酶联免疫吸附法测定血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、肌酸激酶 (CK) 与肌钙蛋白 I (cTNI)、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平，采用放射免疫比浊法测定 C 反应蛋白 (CRP) 水平；选择 FIA8000 免疫定量分析仪测定血浆 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 水平^[4]。

1.3.3 不良心血管事件比较，统计两组恶性心律失常、心包积液、心力衰竭发生情况。

1.4 统计学方法

统计数据采用 SPSS17.0 软件包予以处理， $P < 0.05$ 表示差异具有显著性，计量数据以 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述，行独立样本 t 检验，计数数据采用 [n (%)] 进行描述，行独立样本 χ^2 检验。

2 结果

2.1 心功能指标水平变化

治疗后两组患者 LVEF、LEDV 及 LESV 水平较治疗前均明显改善，且相比于对照组则研究组更优 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 心功能指标水平变化 ($\bar{x} \pm s$, n=50)

组别	治疗前	LVEF (%)	LEDV (mL)	LESV (mL)
研究组	治疗前	34.56 ± 4.22	167.88 ± 15.47	135.12 ± 12.63
	治疗后	48.73 ± 4.81* [@]	131.92 ± 11.36* [@]	93.58 ± 9.42* [@]
对照组	治疗前	34.63 ± 4.58	168.73 ± 15.68	135.17 ± 12.52
	治疗后	41.74 ± 4.32*	149.54 ± 12.61*	111.36 ± 10.75*

注：组内及组间相比，* $P < 0.05$ ，[@] $P < 0.05$ 。

2.2 心肌损伤标志物水平变化

治疗后两组患者 LDH、cTNI 与 CK 水平较治疗前均明显降低，且相比于对照组则研究组降低更为明显 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 心肌损伤标志物水平变化 ($\bar{x} \pm s$, n=50)

组别	时间	LDH (U/L)	cTNI (μ g/L)	CK (U/L)
研究组	治疗前	283.64 ± 31.72	3.49 ± 0.54	238.62 ± 27.58
	治疗后	159.38 ± 22.16* [#]	2.01 ± 0.32 [#]	130.35 ± 13.92 [#]
对照组	治疗前	283.52 ± 31.83	3.52 ± 0.56	238.57 ± 30.64
	治疗后	181.71 ± 24.55*	2.39 ± 0.43*	165.41 ± 23.48*

注：组内及组间相比，* $P < 0.05$ ；[#] $P < 0.05$ 。

2.3 NT-proBNP 及各炎症因子水平变化

治疗后两组患者 NT-proBNP 及各炎症因子水平较治疗前均明显降低，且相比于对照组则研究组降低更为明显 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 NT-proBNP 及各炎症因子水平变化 ($\bar{x} \pm s$, n=50)

组别	时间	NT-proBNP (pg/mL)	TNF- α (ng/L)	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/mL)
研究组	治疗前	5070.24 ± 275.73	35.75 ± 7.54	60.68 ± 5.43	88.65 ± 16.48
	治疗后	443.16 ± 214.28* [#]	18.42 ± 5.36* [#]	34.62 ± 4.56* [#]	45.74 ± 7.36* [#]
对照组	治疗前	5069.43 ± 271.35	35.68 ± 7.46	60.43 ± 5.61	87.56 ± 14.32
	治疗后	690.75 ± 212.58* [@]	21.52 ± 5.71* [@]	47.28 ± 4.54*	61.88 ± 8.24*

注：组内及组间比较，[@] $P < 0.05$ ，[#] $P < 0.05$ 。

2.4 不良心血管事件发生率

研究组患者发生心包积液 1 例，恶性心律失常 1 例，共发生不良心血管事件 2 例，占 4.00%，对照组患者发生心包积液 3 例，恶性心律失常 3 例，心力衰竭 2 例，共发生不良心血管事件 8 例，占 16.00%，组间相比差异明显

($P < 0.05$)。

3 讨论

PCI 术是目前临床治疗冠状动脉血管病变的有效手段，可通过疏通狭窄、闭塞的冠状动脉恢复心肌的血流灌注以改善心肌缺血缺氧状态，但术中支架植入易损伤血管内皮细胞，使血小板凝聚于粥样硬化斑块破损处，从而促进

血栓形成,还会激活炎症反应通路,不利于预后改善,因此在围手术期临床上常辅助抗血小板及扩张冠脉治疗来提高预后效果^[5-7]。替格瑞洛可选择性地抑制吡啶二磷酸腺苷(ADP)与血小板受体的结合,同时抑制红细胞对腺苷的重吸收,有效改善冠脉血流,且无需肝脏代谢便可直接发挥作用,另外药物在体内代谢后血小板活性可恢复至正常状态,有效避免血小板功能损伤^[8]。尼可地尔属于一种ATP敏感性钾离子通道开放剂,可明显扩张外周静脉及冠状动脉,加速胞内钾离子流程,抑制钙离子内流,见赠冠脉血流量及心肌能量代谢,减轻心脏负荷,另外,尼可地尔还可保护心肌细胞,抑制心肌重建,诱导血管平滑肌松弛,改善血管内皮功能,有效维持心肌细胞膜的稳定性^[9]。还有研究表明,尼可地尔可有效抑制心肌纤维化进程,缓解心室重构,与曲美他嗪联合应用可有效缓解心肌损伤,改善心功能^[10]。在PCI术后联合应用尼可地尔与替格瑞洛可有效减轻心肌再灌注损伤,改善心肌循环及凝血,降低不良心血管事件发生率。该研究结果显示,治疗后两组患者LVEF、LEDV及LESV水平较治疗前均明显改善,且相比于对照组则研究组更优($P < 0.05$);治疗后两组患者LDH、cTnI与CK水平较治疗前均明显降低,且相比于对照组则研究组降低更为明显($P < 0.05$);治疗后两组患者NT-proBNP及各炎症因子水平较治疗前均明显降低,且相比于对照组则研究组降低更为明显($P < 0.05$);研究组患者共发生不良心血管事件2例,对照组患者共发生不良心血管事件8例,占比分别为4.00%、16.00%,组间相比差异明显($P < 0.05$)。综上所述,尼可地尔联合替格瑞洛可有效缓解心肌损伤,抑制机体炎症反应,调节NT-proBNP水平,改善心功能,降低不良心血管事件发生率,疗效确切,对冠心病PCI术后患者病情恢复具有积极意义。

参考文献:

- [1] 朱乾坤,刘珍,朱萍,王健.尼可地尔对冠心病合并T2DM患者PCI术后心绞痛的治疗效果及安全性分析[J].黑龙江医药科学,2023,46(01):112-114.
- [2] 陈思璇.阿司匹林联合替格瑞洛在冠心病经皮冠状动脉介入术后的应用[J].实用中西医结合临床,2022,22(23):96-98+105.
- [3] 许云树,司马祎,莫裕萍.尼可地尔对冠心病患者PCI术后心肌灌注的影响[J].现代实用医学,2022,34(11):1415-1417.
- [4] 牛艺潼.阿托伐他汀联合替格瑞洛在冠心病患者PCI术后中的应用效果[J].中国冶金工业医学杂志,2022,39(04):446-447.
- [5] 方婷,贾慧丰,郭颖强.替格瑞洛和氯吡格雷在冠心病左主干病变患者PCI术后的应用效果比较[J].临床医学研究与实践,2022,7(15):54-57.
- [6] 刘广伟,李娟娟,王俊.替格瑞洛与氯吡格雷对冠心病患者PCI术后炎症细胞因子水平及心血管不良事件的影响[J].当代医学,2022,28(01):176-178.
- [7] 李靓,翟清,杨洋,吴秋香.尼可地尔联合替格瑞洛对冠心病患者PCI术后心功能及血清cTnI、NT-proBNP水平的影响[J].医学综述,2021,27(15):3084-3089.
- [8] 刘雯,王晶晶.瑞舒伐他汀钙联合替格瑞洛在冠心病患者经皮冠脉介入术后的应用效果[J].河南医学研究,2021,30(05):881-883.
- [9] 张冠龙.阿托伐他汀联合替格瑞洛在冠心病患者PCI术后的应用效果[J].慢性病学杂志,2020,21(04):588-590.
- [10] 庞志华,姚朱华.老年冠心病患者经皮冠状动脉介入术后口服尼可地尔的临床疗效[J].中国老年学杂志,2018,38(02):331-333.

利妥昔单抗与硫唑嘌呤在维持治疗抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎疗效的 meta 分析

朱良栋¹ 杨 珣² 谌 霞³

(1.长沙市第一医院 呼吸内科 湖南长沙 412000;

2.重庆市綦江区人民医院 呼吸与危重症医学科 重庆 400800;

3.湖南医药学院第一附属医院 肾内与风湿免疫科 湖南怀化 418000)

【摘要】目的:评估利妥昔单抗与硫唑嘌呤在维持治疗抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)中的有效性和安全性。**方法:**检索The Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网数据库(CNKI)、万方全文数据库,搜集利妥昔单抗与硫唑嘌呤维持治疗AAV的随机对照实验(RCTs),实验组为利妥昔单抗,对照组为硫唑嘌呤,检索时间截至2023年9月。数据分析应用Review Manager 5.4统计软件。**结果:**纳入3篇RCTs,共有400例AAV患者。在AAV维持治疗中,利妥昔单抗与硫唑嘌呤治疗AAV的复发率比较差异有统计学意义[OR=0.31,95% CI: 0.20-0.49,P<0.01]。在安全性方面,利妥昔单抗与硫唑嘌呤治疗AAV发生严重不良事件和严重感染发生率比较差异无统计学意义。**结论:**在维持治疗阶段,利妥昔单抗治疗AAV患者减少复发率优于硫唑嘌呤,严重不良事件和严重感染发生率相当,但需要进行更多长期头对头的RCTs来验证。

【关键词】抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎;利妥昔单抗;硫唑嘌呤;meta分析

ANCA相关性血管炎(AAV)是一种罕见、具有潜在危及生命的全身性自身免疫疾病,可影响多个器官^[1]。它包括肉芽肿性多血管炎、显微镜下多血管炎和嗜酸性肉芽肿性多血管炎^[2]。未进行及时合理治疗的AAV患者,死亡率在2年内达到93%,死亡原因主要肾脏和呼吸衰竭^[3]。AAV的治疗分为诱导缓解、维持缓解两个阶段,足量糖皮质激素联合环磷酰胺是诱导缓解治疗AAV的一线治疗方案^[4]。诱导缓解治疗成功后,仍然超过50%的患者在5年内经历复发,因此,复发仍然是治疗AAV患者面临的重大临床挑战^[5]。硫唑嘌呤是AAV维持治疗常用的有效药物,但复发率较高。近年来一些研究显示利妥昔单抗用于AAV患者的诱导缓解和维持治疗,尤其对复发的患者效果较好,已成为治疗AAV患者重要的药物之一^[6-8]。利妥昔单抗与硫唑嘌呤在维持阶段治疗AAV中哪种药物的临床获益最大仍然没有定论。本研究旨在通过meta分析评估利妥昔单抗与硫唑嘌呤在AAV维持治疗的有效性和安全性,为AAV患者维持治疗药物选择提供进一步的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

(1)随机对照试验(RCTs);(2)研究对象为AAV患者;(3)实验组干预措施:利妥昔单抗;对照组干预措施:硫唑嘌呤。(4)能够提取具有相应95%置信区间(CI)的比值比(OR)。

1.2 排除标准

(1)非RCTs;(2)数据不足、重复出版物和系统综述的研究。

1.3 文献检索策略及数据来源

截至2023年9月,检索The Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网数据库(CNKI)、万方全文数据库。英文检索式为(“Rituximab”OR“CD20 Antibody, Rituximab”OR“Azathioprine”)And (“ANCA-Associated Vasculitis”OR“ANCA”OR“Granulomatosis with polyangiitis”OR“microscopic polyangiitis”OR“eosinophilic granulomatosis with polyangiitis”)。中文检索词

为“利妥昔单抗”“抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎”“肉芽肿性多血管炎”“显微镜下多血管炎”“嗜酸性肉芽肿性多血管炎”。

1.4 数据提取与文献质量评价

由2名研究人员独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧,则通过讨论或者第三名研究人员协商解决。纳入的RCTs采用Jadad量表的质量评价标准进行评定,总分1-5分,1-2分为低质量研究,3-5分为高质量研究。

1.5 统计学方法

应用Review Manager 5.4统计软件进行数据分析,采用 χ^2 检验分析统计纳入研究的异质性,显著水平为 $\alpha = 0.1$ 。若 $I^2 < 50\%$,说明异质性较小,采用固定效应模型,如果 $I^2 \geq 50\%$,说明异质性明显,数据分析采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索出相关文献395篇,剔除85篇重复文献,阅读标题和摘要后再排除310篇文献,包括RCTs、其他干预措施、综述等,在完整阅读全文后排除3篇文章,最终纳入3篇文献^[9-11]。

2.2 纳入研究文献的基本特征

共纳入3篇RCTs,共有400例AAV患者,所有选定研究的质量被评估为中等或高质量研究,纳入研究的基本特征及文献质量评价见表1。

3 Meta分析结果

3.1 复发率

3项RCTs比较了利妥昔单抗与硫唑嘌呤复发率。Meta分析结果显示,异质性无统计学意义($P = 0.61, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型。研究结果显示,两组之间比较差异有统计学意义[OR=0.31,95% CI: 0.20-0.49,P<0.01]。见图1。

3.2 严重不良事件