

尼可地尔联合伊伐布雷定对冠脉微循环障碍患者心绞痛症状、内皮功能的影响

林芳芳, 赵一霖

(郑州市第三人民医院 心内科, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 探讨对冠脉微循环障碍患者进行药物联合治疗的作用。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 4 月郑州市第三人民医院冠脉微循环障碍患者 120 例, 采用随机分配法按照 1:1 分配原则, 将患者分为两组且人数各为 60 例, 对照组采用尼可地尔, 观察组在此基础上联合伊伐布雷定, 对其结果进行分析。**结果** 两组患者心绞痛症状相关指标、血管内皮功能标志物水平、心率变化情况治疗后比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组总有效率 (95.00%) 较高, 不良事件发生率 (3.33%) 较低 ($P<0.05$)。**结论** 对冠脉微循环障碍的患者采用两种药物联合的方式进行治疗, 能够缓解其临床症状、内皮功能以及心功能, 提高临床治疗效果, 减少不良事件的发生。

关键词: 尼可地尔; 伊伐布雷定; 冠脉微循环障碍; 心绞痛症状; 内皮功能

中图分类号: R541.4

冠状动脉微循环系统是由冠状动脉微血管构成的, 其中主要包括微动脉、毛细血管以及微静脉, 其作用主要是调节心肌的血流灌注, 在心肌供血方面起着重要作用。冠脉微循环障碍是指当微循环系统受到一种或多种不良因素影响出现异常时的微循环改变, 主要表现为微血管中血行不畅, 血流瘀滞, 流态改变等, 引发该疾病的原因可能为冠脉微血管病变、阻塞冠脉微循环以及冠脉微循环痉挛等, 冠状动脉微循环障碍直接影响冠心病的发生、发展、治疗和预后^[1-2]。该疾病具有临床发病率较高的特点, 且由于出现障碍的部位为微血管, 采用临床上的造影检查的诊出率较低, 故需要引起临床重视。临床上对于该疾病的治疗主要采用尼可地尔片, 该药物主要用于治疗冠心病、心绞痛, 能够在一定程度上扩张冠状动脉, 但由于该药物的疗效具有一定局限性^[3-4]。故有学者提出采用联合用药的方式对患者进行治疗, 本研究将采用尼可地尔联合伊伐布雷定进行治疗, 采集郑州市第三人民医院收治的 120 例冠脉微循环障碍患者为研究对象, 对其结果进行分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 4 月郑州市第三

人民医院为冠脉微循环障碍患者 120 例, 采用随机分配法按照 1:1 分配原则, 将患者分为两组且人数各为 60 例。观察组男 35 例, 女 25 例, 年龄 42~77 岁, 平均 (59.68 ± 5.38) 岁, 病程 3~16 个月, 平均 (9.67 ± 2.86) 个月; 对照组男 38 例, 女 22 例, 年龄 45~72 岁, 平均 (58.92 ± 5.75) 岁, 病程 2~17 个月, 平均 (9.38 ± 2.49) 个月。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①经临床检查确诊为冠脉微循环障碍, 微循环阻力指数 (index of microcirculation resistance, IMR) >25 , 造影检查未发现明显狭窄; ②年龄 ≥ 18 岁; ③患者及家属知情且签署同意书。**排除标准:** ①合并患有其他心血管疾病的患者; ②自身免疫系统严重障碍的患者; ③哺乳期、妊娠期的患者; ④肝肾功能严重损伤的患者; ⑤认知障碍的患者。

1.3 方法

两组患者均进行常规给药, 主要包括他汀类降脂药、血管紧张素 II 受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、阿司匹林等药物治疗, 按照医嘱服用一定的剂量。

对照组在此基础上采用尼可地尔进行治疗,

患者口服尼可地尔片（生产厂家：西安汉丰药业有限责任公司，批准文号：国药准字 H61022860，规格：5 mg × 45 片）一天两次，一次一片。连续服用 3 周。

观察组在对照组基础上联合伊伐布雷定进行治疗，口服盐酸伊伐布雷定片（生产厂家：Les Laboratoires Servier Industrie 法国施维雅药厂，批准文号：H20150217，规格：5 mg × 14 片）一天两次，一次一片。连续服用 3 周。

1.4 观察指标

1.4.1 两组患者心绞痛症状相关指标比较 观察并记录患者的心绞痛发作次数、持续时间，对患者采用运动平板检查，计算并记录患者的 ST 段压低程度。

1.4.2 两组患者组血管内皮功能标志物水平变化比较 采集患者空腹静脉血 3 mL，对其进行离心 3 000 转，半径 10 cm，采用硝酸盐还原酶法（试剂盒由上海泽叶生物科技有限公司提供）检测患者的一氧化氮（nitric oxide, NO）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）及脂质过氧化物丙二醛（malondialdehyde, MDA）水平，采用酶联免疫吸附法（ELISA）（试剂盒由上海初态生物科技有限公司提供）测定内皮素-1（endothelin-1, ET-1）

水平。

1.4.3 两组患者心率变化情况比较 主要包括静息心率（resting heart rate, RHR）、最大运动量心率（exercise heart rate, EHR）。

1.4.4 两组患者治疗效果比较 显效：患者临床症状有明显改善，心绞痛发作频率以及持续时间减少 ≥ 75%；有效：患者临床症状有所改善，心绞痛发作频率以及持续时间减少 30%~74%；无效：患者临床症状未发生改变，心绞痛发作频率以及持续时间减少 < 30%。总有效人数 = (总人数 - 无效人数) / 总人数 × 100%。

1.4.5 两组患者不良事件发生率比较 主要包括：心率失常、心功能恶化、脑卒中等。

1.5 统计学方法

相关数据以 Excel 整理、归纳，以 SPSS 20.0 处理。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 *t* 检验，计数资料以百分率 (%) 表示，采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者心绞痛症状相关指标比较

两组患者心绞痛症状相关指标比较，治疗前差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗后，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者心绞痛症状相关指标比较 (*n* = 60, $\bar{x} \pm s$)

组别	心绞痛发作次数/(次/周)		持续时间/min		ST段压低程度/mm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	5.26 ± 1.36	2.01 ± 0.26 [†]	6.93 ± 0.86	4.53 ± 0.56 [†]	2.25 ± 0.34	0.98 ± 0.24 [†]
对照组	5.30 ± 1.42	3.56 ± 0.31 [†]	6.87 ± 0.82	5.64 ± 0.53 [†]	2.20 ± 0.31	1.37 ± 0.27 [†]
<i>t</i>	0.158	29.674	0.391	11.151	0.842	8.362
<i>P</i>	0.875	< 0.001	0.696	< 0.001	0.402	< 0.001

注：†与治疗前比较，*P* < 0.05。

2.2 两组患者血管内皮功能标志物水平变化比较

两组患者血管内皮功能标志物水平变化比较，

治疗前差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗后，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者血管内皮功能标志物水平变化比较 (*n* = 60, $\bar{x} \pm s$)

组别	NO/(μmol/L)		ET-1/(ng/L)		SOD/(U/L)		MDA/(nmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32.95 ± 3.46	38.59 ± 4.59 [†]	60.84 ± 6.48	49.58 ± 5.36 [†]	40.52 ± 4.21	58.46 ± 7.28 [†]	5.69 ± 0.59	4.71 ± 0.28 [†]
对照组	32.72 ± 3.35	44.81 ± 4.58 [†]	61.27 ± 6.24	55.47 ± 5.24 [†]	41.08 ± 4.53	50.39 ± 6.45 [†]	5.57 ± 0.51	5.04 ± 0.24 [†]
<i>t</i>	0.354	7.430	0.370	6.087	0.701	6.427	1.192	6.931
<i>P</i>	0.724	< 0.001	0.712	< 0.001	0.484	< 0.001	0.236	< 0.001

注：†与治疗前比较，*P* < 0.05。

2.3 两组患者心率变化情况比较

两组患者心率变化情况比较，治疗前差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者心率变化情况比较 ($n=60, \bar{x} \pm s, \text{次/min}$)

组别	RHR		EHR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	72.89±2.94	64.82±2.41 [†]	122.78±3.64	102.83±3.89 [†]
对照组	72.75±2.71	68.25±2.36 [†]	123.12±3.47	111.67±3.28 [†]
<i>t</i>	0.271	7.877	0.524	13.457
<i>P</i>	0.787	<0.001	0.601	<0.001

注：†与治疗前比较， $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗效果比较

观察组总有效率较对照组高，差异有统计学意义 ($\chi^2=4.227, P=0.040$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗效果比较 [$n=60, n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	17(28.33)	40(66.67)	3(5.00)	57(95.00)
对照组	15(25.00)	35(58.33)	10(16.67)	50(83.33)

2.5 两组不良事件发生率比较

观察组不良事件发生率 (3.33%) 较对照组 (13.33%) 低，差异有统计学意义 ($\chi^2=3.927, P=0.048$)。见表 5。

表 5 两组不良事件发生率比较 [$n=60, n(\%)$]

组别	心率失常	心功能恶化	脑卒中	总发生
观察组	1(1.67)	1(1.67)	0(0.00)	2(3.33)
对照组	3(5.00)	3(5.00)	2(3.33)	8(13.33)

3 讨论

冠脉微循环系统作为冠状动脉的主要阻力血管，也是将心肌内血液进行流通的网络结构，其主要作用在于将血液与心肌细胞进行物质交换，控制心肌血液及代谢。该系统发生故障的原因可能与内皮功能紊乱等病理因素以及生活习惯相关，且冠脉微循环障碍是导致心肌缺血发病的潜在原因，也是导致患者发生冠心病的首要机制，从而造成心血管疾病患者预后不良^[5-6]。临床上对于该疾病主要采用药物治疗的方法。其中最具有代表性的药物为尼可地尔，该药物是一种硝酸酯类药物，其药理学作用机制主要为阻止细胞内钙离子游离，增加细胞膜的通透性，增加其机体内钾离

子含量，在一定程度上能够对冠状血管进行扩张，增加其冠状动脉血流速度以及流量，抑制其冠状动脉产生痉挛^[7]。有研究指出，冠状微循环障碍的患者采用尼可地尔药物治疗，能够促进血管平滑肌松弛，对其微血管产生扩张的作用，能够减少心血管事件的发生，但由于单一使用药物治疗的疗效未能达到预期标准。故本研究将尼可地尔与伊伐布雷定进行联合，对其效果进行分析^[8-9]。

伊伐布雷定属于窦房结选择性抑制药，该药物在禁食状态下，能够迅速被机体吸收，药物浓度达峰时间约为 1 h，主要是通过能减慢心率来降低心肌氧耗，从而对患者的心功能进行改善。且伊伐布雷定是一种窦房结 If 电流选择特异性抑制剂，能够使心肌耗氧量减少，显著提高冠心病患者生活质量^[10-11]。

本研究中观察组的心绞痛症状相关指标、血管内皮功能标志物水平、心率变化情况、治疗效果与对照组相比，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结果显示，对冠状微循环障碍患者采用两种药物联合的方式进行治疗的效果较为显著，分析其原因为，伊伐布雷定对窦房结产生作用，减缓了其细胞动作电位舒张期去极化曲线的斜率，对其心绞痛发作有一定的缓解作用，延长心肌舒张时间，能够有效改善血清纤溶系统功能，减少心肌耗氧量，调节患者的心功能，从而保护内皮功能。伊伐布雷定通过对患者机体内的环核苷门控通道进行抑制，进而降低心率，同时还能不影响其他心肌的收缩功能，该药物与尼可地尔进行联合使用，可有效提高其治疗有效率。有研究指出^[12]，伊伐布雷定与常用的心绞痛治疗药物 B 受体阻断剂不同，该药物不会引发心动过缓等不良反跳现象。这与本研究中观察组的不良事件发生率低于对照组 ($P<0.05$) 的结果相符。

综上所述，对冠状微循环障碍的患者采用两种药物联合的方式进行治疗，能够缓解其临床症状、内皮功能以及心功能，提高临床治疗效果，减少不良事件的发生，值得临床进行推广。

参考文献

- 代玉涵, 韩孝宇, 朱爱红, 等. ST 段抬高型心肌梗死患者应用阿利西尤单抗治疗的疗效及对血脂、冠状动脉微循环的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(1): 41-43.
- 孙震, 陈天宇, 乐扬, 等. 重组人尿激酶原与替罗非班联用病灶内或冠脉内给药对 ST 段抬高型心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗患者术后心肌微循环、血管内皮功能和血清心肌酶指

- 标的影响[J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 835-842.
- [3] 李永慧, 王小玲, 郭周威, 等. 替罗非班联合尼可地尔早期应用对急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入术后再灌注损伤及心功能的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(9): 1317-1321.
- [4] 陈国雄, 邹金林, 袁晓旭, 等. 替罗非班、尼可地尔联合肾上腺素冠脉内给药对急性ST段抬高型心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入患者心肌灌注及短期预后的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(7): 826-830.
- [5] 尹培永, 熊婷, 吴文虎. 逍遥通脉汤联合西药治疗气滞血瘀型冠心病稳定型心绞痛的疗效及对冠脉微循环、血管内皮功能的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(7): 90-93.
- [6] 毛美娇, 赵英利, 邓兵, 等. 疏血通注射液对急性STEMI患者PCI术后冠脉微循环及血清ICAM-1、TNF- α 、hs-CRP水平的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(5): 7-13.
- [7] 韩孝宇, 代玉涵, 朱爱红, 等. 尿激酶原联合尼可地尔术前冠状动脉灌注对ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后心功能和炎症反应及预后的影响[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(5): 408-413.
- [8] 高刺丽, 田兴中, 赵春晓. 血府逐瘀丸联合尼可地尔治疗冠心病稳定型心绞痛心血液流变学临床疗效及对患者血液流变学的影响[J]. 河北中医, 2023, 45(3): 392-395.
- [9] 黄静静, 陈浩, 李霖睿, 等. 麝香保心丸联合冠脉内注射尼可地尔对STEMI患者PPCI术后心肌血流灌注及近期预后的影响[J]. 药学实践杂志, 2022, 40(1): 79-83.
- [10] 梁妍, 陈俊先, 张芝帅, 等. 伊伐布雷定联合比索洛尔在老年慢性射血分数降低心力衰竭合并慢性阻塞性肺疾病中的应用价值[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(4): 781-784.
- [11] 赵海双, 王晓民, 张晓敬. 伊伐布雷定联合他汀类药物对经皮冠状动脉介入治疗后患者疗效、心功能、冠状动脉血流、心肌损伤标记物表达的影响[J]. 岭南心血管病杂志, 2023, 29(2): 124-129, 143.
- [12] 李颖珂. 伊伐布雷定片对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者经皮冠状动脉介入治疗术后心功能及血流介导性舒张功能一氧化氮内皮素水平的影响[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(23): 3857-3860.

(龚仪 编辑)