

【循证研究】

## 尼可地尔辅助治疗ST段抬高心肌梗死疗效的Meta分析

李炯侠<sup>1</sup>, 郭延丽<sup>2</sup>, 董泰玮<sup>2</sup>, 白 杨<sup>3</sup>, 李 敏<sup>2</sup>, 李小伟<sup>2</sup>, 卫培峰<sup>2, 3\*</sup>

1. 三二〇一医院, 陕西 汉中 723000

2. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

3. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000

**摘要:** **目的** 系统性评价冠状动脉内注射尼可地尔治疗ST段抬高心肌梗死(STEMI)的临床及预后效果。**方法** 计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普期刊中文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Web of Science、Wiley Online Library、Embase和PubMed数据库, 纳入冠状动脉内注射尼可地尔治疗STEMI的随机对照临床研究(RCTs), 检索时间为建库至2020年10月。采用Revman 5.3评价纳入研究的方法学质量, Stata 12.0软件进行Meta分析。**结果** 共纳入12篇RCTs, 934名患者。Meta分析结果显示: 试验组治疗STEMI患者术后TIMI血流分级 $\leq 2$ 发生率[OR=0.53, 95%CI=(0.4, 0.71)], 校正TIMI帧数[WMD=-8.93, 95%CI=(-13.18, -4.67)], 左室射血分数[SMD=0.65, 95%CI=(0.42, 0.88)], 左室舒张末期径[WMD=-5.56, 95%CI=(-7.75, -3.38)], 主要不良心血管事件[OR=0.54, 95%CI=(0.4, 0.72)], 再灌注心律失常[OR=0.55, 95%CI=(0.33, 0.91)], 心力衰竭发生情况[OR=0.4, 95%CI=(0.19, 0.86)]均显著小于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 现有的临床证据表明接受PCI的STEMI患者手术期间冠状动脉内单独注射尼可地尔能改善患者冠脉血流量, 保留患者的心脏收缩功能, 还可以降低主要不良心血管事件的发生率。

**关键词:** 尼可地尔; ST抬高心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗(PCI); Meta分析

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)06-1320-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.030

## Meta-analysis of clinical effect of nicorandil in adjuvant treatment of ST segment elevation myocardial infarction

LI Jiongxia<sup>1</sup>, GUO Yanli<sup>2</sup>, DONG Taiwei<sup>2</sup>, BAI Yang<sup>3</sup>, LI Min<sup>2</sup>, LI Xiaowei<sup>2</sup>, WEI Peifeng<sup>2, 3\*</sup>

1. 3201 Hospital, Hanzhong 723000, China

2. College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

3. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

**Abstract:** **Objective** To systematically evaluate the clinical and prognostic effects of intracoronary injection of nicorandil in the treatment of ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** Full-text Database of CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, Web of Science, Wiley Online Library, Embase and PubMed databases were searched by computer from the establishment of the database to October 2020. Revman 5.3 was used to evaluate the quality of the methodology included in the study, and Stata12.0 software was used for Meta-analysis. **Results** A total of 12 articles of RCTs and 934 patients were included. The results of Meta analysis showed that the incidence of TIMI flow grade  $\leq 2$  in patients with STEMI after treatment in the trial group[OR = 0.53, 95%CI = (0.4, 0.71)], corrected TIMI frames [WMD = -8.93, 95%CI = (-13.18, -4.67)], left ventricular ejection fraction [SMD = 0.65, 95%CI = (0.42, 0.88)], left ventricular end-diastolic dimension [WMD = -5.56, 95%CI = (-7.75, -3.38)], the main adverse cardiovascular events [OR = 0.54, 95%CI = (0.4, 0.72)], reperfusion arrhythmias [OR = 0.55, 95%CI = (0.33, 0.91)], heart failure

收稿日期: 2020-12-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81303243); 陕西秦岭中草药应用开发工程技术研究中心资助项目(2008ZDGC-32)

第一作者: 李炯侠, 女, 副主任医师, 研究方向是心血管内科疾病, 危急重症的救治。Tel: 15891163665 E-mail: 295078889@qq.com

\*通信作者: 卫培峰, 男, 博士, 教授, 研究方向为中药药性理论与中药新药临床。E-mail: 647537629@qq.com

[OR = 0.4, 95%CI = (0.19, 0.86)] were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Existing clinical evidence shows that intracoronary injection of nicorandil alone during PCI can improve coronary blood flow, preserve cardiac systolic function, and reduce the incidence of major adverse cardiovascular events in STEMI patients.

**Key words:** Nicorandil; ST elevation myocardial infarction; PCI; coronary injection

心血管疾病是一个发病率不断增加、社会负担加重的全球性健康问题。典型ST段抬高心肌梗死(STEMI)的心电图表现为ST段弓背向上抬高,出现心肌的透壁或近壁型缺血,冠状动脉侧支没有血流且心外膜动脉完全闭塞<sup>[1-2]</sup>。目前,治疗STEMI的首选方法是直接经皮冠状动脉介入治疗(PCI)<sup>[3]</sup>。尽管患者接受PCI后心外膜血流恢复,但依然有相当比例的患者术后出现心绞痛、无复流或慢复流等现象<sup>[4]</sup>。尼可地尔(2-烟酰胺乙基硝酸酯)是一种三磷酸腺苷(ATP)敏感型钾离子通道开放剂,临床上常被用于治疗因心外膜冠状动脉狭窄、冠状动脉痉挛和微血管功能障碍而出现症状的慢性稳定型心绞痛等<sup>[5]</sup>。它是通过血管平滑肌细胞内的环鸟苷-3',-5'-单磷酸(CGMP)信号通路的NO激活而介导的,从而使外周静脉和冠状动脉血管扩张<sup>[6]</sup>。在一些患者中,由于血管舒张反应,会出现轻微的压力感受型反射性心动过速。

在20世纪80年代末进行的几项小型安慰剂对照研究中,尼可地尔被证明可以显著减少心绞痛发作的频率和提高运动能力<sup>[7-8]</sup>。尼可地尔处方药事件监测(PEM)研究中13 260名患者的真实数据证实了其令人满意的安全性<sup>[9]</sup>。然而,与其他几种抗心绞痛药物不同,尼可地尔不影响心脏传导或收缩能力。尽管尼可地尔在许多国家(加拿大、日本、欧洲)被用于治疗稳定型心绞痛,但目前其在美国还没有获得许可<sup>[10]</sup>。因10%患者报告使用尼可地尔后出现副作用,使其临床应用受到限制<sup>[11]</sup>。为了阐明冠状动脉内注射尼可地尔对接受PCI的STEMI患者临床疗效的潜在益处及安全性,使用循证医学的方法对其进行评价。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入标准

**1.1.1 文献类型** 纳入研究均为随机对照临床试验研究(RCTs),语言为中文或英文。

**1.1.2 研究对象** 临床确诊为ST段抬高的心肌梗死患者。

**1.1.3 干预措施** 试验组与对照组均行PCI治疗;试验组患者再灌注时冠状动脉内注射尼可地尔,对照组采用其他药物治疗。

**1.1.4 评价指标** 主要结局指标:①心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级 $\leq 2$ <sup>[12]</sup>,TIMI血流分级分为3级:0级(无灌注)、1级(渗透而无灌注)、2级(部分灌注);②校正TIMI帧数(CTFC);③左室射血分数(LVEF);④左室舒张末期内径(LVEDD);⑤主要不良心血管事件(MACE)发生率。次要结局指标:⑥再灌注心律失常发生率,⑦心力衰竭发生率。

### 1.2 文献排除标准

(1)治疗组中尼可地尔与其他药物联合动脉给药;(2)重复发表的论文;(3)非RCT研究;(4)非ST段抬高心肌梗死患者。

### 1.3 文献检索

以“ST段抬高心肌梗死”“尼可地尔”“经皮冠状动脉介入治疗”“心肌梗死”“冠心病”“随机对照研究(RCT)”为中文检索词,计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普期刊中文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM);以acute ST-segment elevation myocardial infarction、STEMI、primary percutaneous coronary intervention、myocardial infarction、PCI、Nicorandil、RCT为英文检索词,计算机检索Wiley Online Library、Embase、Web of Science和PubMed。检索时限均为建库至2020年10月1日。同时纳入文献中符合本研究纳入标准的参考文献。

### 1.4 数据提取和质量评估

纳入文献由两名评审员和第3名评审员独立执行。首先,根据纳入排除标准进行检索,然后,阅读标题、摘要,全文进行筛选。其次,提取数据包括患者年龄、性别、人数、用药方案、疗程、结局指标等。最后,对纳入研究进行质量评估,根据Cochrane协作网偏倚风险评价工具<sup>[13]</sup>面量化纳入研究的质量。

### 1.5 统计分析

采用Revman 5.3和Stata 12.0软件进行Meta分析。连续性数据若单位统一采用加权平均差(WMD)为效应指标,若单位不一则采用标准化均数差(SMD)为效应指标;分类资料使用比值比OR为效应指标,各效应量均给出其点估计值和

95% 置信区间 (95%CI)。异质性采用  $Q$  检验和 Higgins I-squared 检验, 当  $P > 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$  时, 各研究间统计学异质性小, 则采用固定效应模型; 当  $P < 0.1$ 、 $I^2 \geq 50\%$  时, 提示各研究间存在较大统计学异质性, 采用随机效应模型。若存在明显临床异质性的研究, 则进行亚组分析或回归分析。发表偏倚通过 Egger 回归不对称检验进行评估。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献基本特征和质量评价

共检索 431 篇文献, 剔除 153 篇重复文献。阅读标题、摘要, 根据纳入与排除标准删除文献 178 篇。阅读全文, 排除文献 89 篇。经过层层筛选, 最终纳入文献 12 篇 RCTs, 共有 934 名患者。对照组给药方法有 2 种, 方法 1: PPCI 治疗, 术前  $po$  阿司匹林

肠溶片、氯吡格雷、阿托伐他汀, 术中动脉鞘内注入肝素, 术后常规用药; 方法 2: 接受冠状动脉造影和 PCI 治疗, 术前  $po$  阿司匹林肠溶片、氯吡格雷、阿托伐他汀,  $iv$  肝素, 冠状动脉内注射硝酸甘油, 术后均行常规治疗。纳入研究基本特征见表 1。12 项研究均为中文发表, 发表年份为 2016 至 2020 年, 6 项研究报告随访时间, 时限为 3~8 个月。2 项研究在经冠状动脉内注射尼可地尔后分别仍以 4 mg/h 经外周静脉持续泵入 24 h 和以 2 mg/h 速度经外周静脉持续泵入 12 h。1 项研究在经冠状动脉内注射尼可地尔后仍口服尼可地尔片。纳入文献质量评价见图 1、2。

### 2.2 Meta 分析结果

#### 2.2.1 TIMI 血流分级 $\leq 2$ 发生率 共 11 篇文

表 1 纳入研究基本特征  
Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	n/例	性别 女/男	平均年龄/岁	疗程/ 月	干预措施	评价指标
武彩虹 <sup>[14]</sup>	试验	59	61/57	72.31±6.12	6	TRA 后冠脉注射尼可地尔 4 mg+生理盐水 10 mL 混合液	①③⑤
2020	对照	59				方法 1	
李海良 <sup>[15]</sup>	试验	45	40/51	58.33±9.51	8	IRA 后冠脉注射尼可地尔 2 mg+10 mL 生理盐水混合液	①⑤
2020	对照	46		57.64±8.2		方法 1	
肖文强 <sup>[16]</sup>	试验	44	43/45	55±3	6	冠脉给予尼可地尔 2 mg+10 mL 生理盐水混合液	①④⑤
2019	对照	44		56±4		方法 1	
张源坤 <sup>[17]</sup>	试验	30	26/34	68.28±1.41	—	冠脉注射尼可地尔 2 mg+10 mL 生理盐水混合液	②⑤⑦
2019	对照	30		67.85±1.63		方法 2	
皮淑芳 <sup>[18]</sup>	试验	51	32/68	60~85	6	冠脉注射尼可地尔 4 mg, 静脉持续泵入 24 h	①③⑤⑦
2018	对照	49				冠状动脉内注射生理盐水 8 mL, 静脉持续泵入 24 h	
张惠 <sup>[19]</sup>	试验	43	28/59	56.8±14.7	3	冠脉注射尼可地尔 2 mg+10 mL 生理盐水混合液	①③⑤
2018	对照	44				方法 2	
梁娟 <sup>[20]</sup>	试验	40	37/43	65.6±3.4	—	冠脉注射尼可地尔 6 mg+10 mL 生理盐水混合液	①③④⑤
2018	对照	40				方法 1	
刘珊珊 <sup>[21]</sup>	试验	42	39/45	63.8±6.4	—	冠脉注射尼可地尔 6 mg, 术毕静脉泵注 12 h	①③④⑤
2018	对照	42		65.4±5.8		方法 1	
杨建军 <sup>[22]</sup>	试验	43	—	高龄	—	尼可地尔配合 PCI	①③④⑤
2018	对照	46				PCI	
宋炳慧 <sup>[23]</sup>	试验	54	49/61	54.74±11.14	—	冠脉注射尼可地尔 2 mg+10 mL 生理盐水混合液	①③⑤⑦
2016	对照	56		57.18±11.24		方法 2	
赵勇 <sup>[24]</sup>	试验	57	55/60	72±6.7	6	冠脉注射尼可地尔 2 mg	①③④⑤
2020	对照	58		72.6±5.4		方法 1	⑦
李娜 <sup>[25]</sup>	试验	60	50/51	62.1±3.1	6	冠脉注射尼可地尔 4 mg, 术后 $po$ 尼可地尔片每次 5 mg, 1 日 3 次	①
2020	对照	61		60.6±3.13		方法 1	

①-TIMI  $\leq 2$  发生率; ②-CTFC; ③-LVEF; ④-LVEDD; ⑤-MACE 发生率; ⑥-再灌注心律失常; ⑦-心力衰竭

①-incidence of TIMI  $\leq 2$ ; ②-CTFC; ③-LVEF; ④-LVEDD; ⑤-incidence of MACE; ⑥-reperfusion arrhythmias; ⑦-heart failure

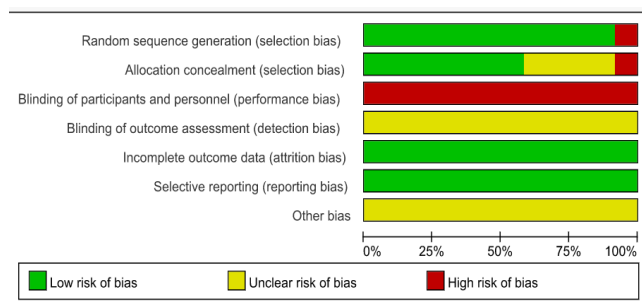


图1 Cochrane 偏倚风险图

Fig. 1 Cochrane risk of bias graph

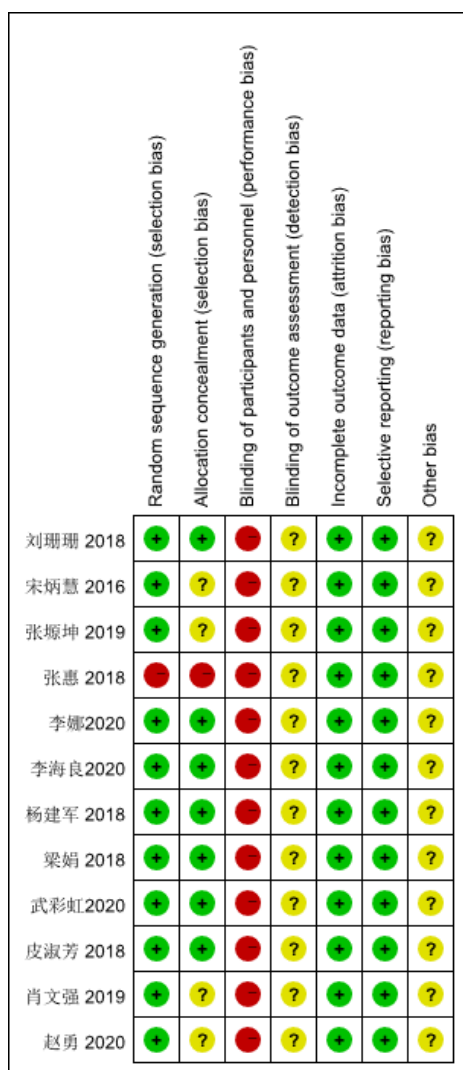


图2 Cochrane 偏倚风险总结

Fig. 2 Cochrane bias risk summary

献<sup>[14-16, 18-25]</sup>纳入TIMI血流分级 $\leq 2$ 的发生率。异质性检验显示,各项研究间无显著异质性( $I^2=38.6\%$ ,  $P>0.05$ ),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图3。结果显示与对照组相比,试验组改善了PCI术后TIMI $\leq 2$ 的发生率[OR=0.53, 95%CI=(0.4, 0.71),  $P<0.05$ ]。Egger's检验未发现发表偏倚( $P>0.05$ )。

**2.2.2 LVEF** 共10篇文献<sup>[14, 17-25]</sup>纳入LVEF数据。异质性检验显示,各项研究间呈现较大异质性( $I^2=89.3\%$ ,  $P<0.05$ )。进行敏感性分析发现有3篇研究<sup>[17, 19, 26]</sup>对异质性影响较大,推测可能测量时间不同对合并效应量产生影响,剔除后,各项研究间异质性较小( $I^2=45.4\%$ ,  $P>0.05$ ),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图4。结果显示,试验组LVEF升高相比对照组更显著[SMD=0.65, 95%CI=(0.42, 0.88),  $P<0.05$ ]。Egger's检验未发现发表偏倚( $P>0.05$ )。

**2.2.3 MACE** 共11篇文献<sup>[14-21, 23-24]</sup>纳入MACE发生率。异质性检验显示,各项研究间无显著异质性( $I^2=0.0\%$ ,  $P>0.05$ ),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图5。结果显示,与对照组相比,冠状动脉内注射给药发生不良心血管事件的概率显著降低[OR=0.54, 95%CI=(0.4, 0.72),  $P<0.05$ ]。Egger's检验未发现发表偏倚( $P>0.05$ )。

**2.2.4 再灌注心律失常** MACE中4项研究<sup>[17, 18, 23-24]</sup>纳入再灌注心律失常发生率。异质性检验显示,各项研究间无显著异质性( $I^2=0.0\%$ ,  $P>0.05$ ),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图6。结果显示,与对照组相比,冠状动脉内注射给药发生再灌注心律失常的概率显著降低[OR=0.55, 95%CI=(0.33, 0.91),  $P<0.05$ ]。

**2.2.5 心力衰竭发生率** MACE中4项研究<sup>[14, 17, 19, 24]</sup>纳入心力衰竭发生率。异质性检验显示,各项研究间无显著异质性( $I^2=0.0\%$ ,  $P>0.05$ ),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图7。结果显示,与对照组相比,冠状动脉内注射给药心力衰竭发生率显著降低[OR=0.4, 95%CI=(0.19, 0.86),  $P<0.05$ ]。

**2.2.6 CTFC** 共6项文献<sup>[17-20, 22-23]</sup>纳入CTFC。异质性检验显示,各项研究间存在较大异质性( $I^2=92.9\%$ ,  $P<0.05$ )。进行敏感性分析,发现有2篇研究<sup>[17, 20]</sup>对异质性影响较大,剔除后,异质性检验显示异质性较小( $I^2=0.0\%$ ,  $P>0.05$ ),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图8。结果显示,与对照组相比,冠状动脉内注射给药尼可地尔CTFC存在显著差异[WMD=-13.26, 95%CI=(-14.61, -11.92),  $P<0.05$ ]。采用Meta回归探讨异质性来源,结果显示均对合并效应量没有影响,推测可能是由于医生测量CTFC的时间不同而造成的。

**2.2.7 LVEDD** 共5项文献<sup>[16, 20-22, 24]</sup>纳入LVEDD。异质性检验显示各项研究间存在较大异质性( $I^2=$

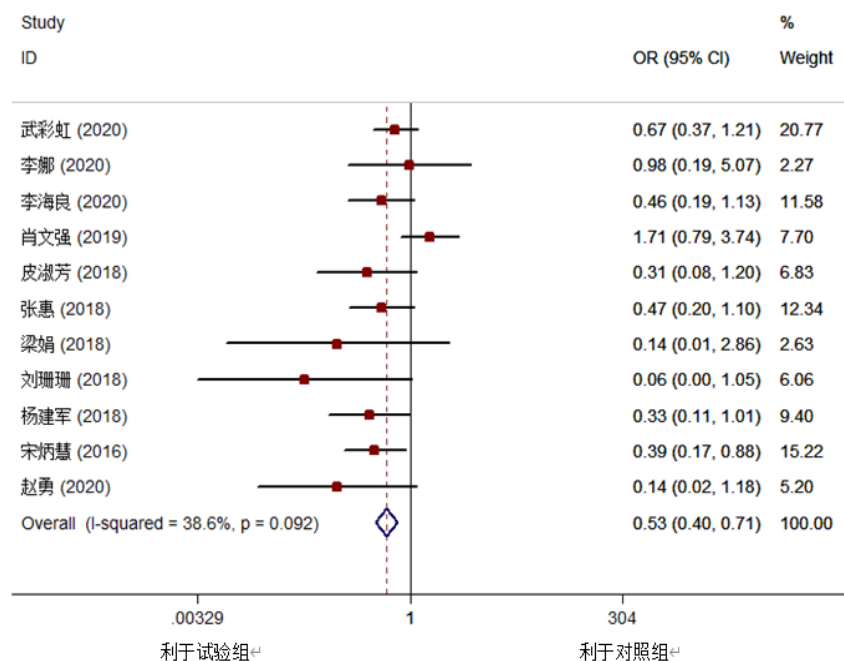


图3 两组PCI术后TIMI≤2的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in TIMI ≤ 2 after PCI between two groups

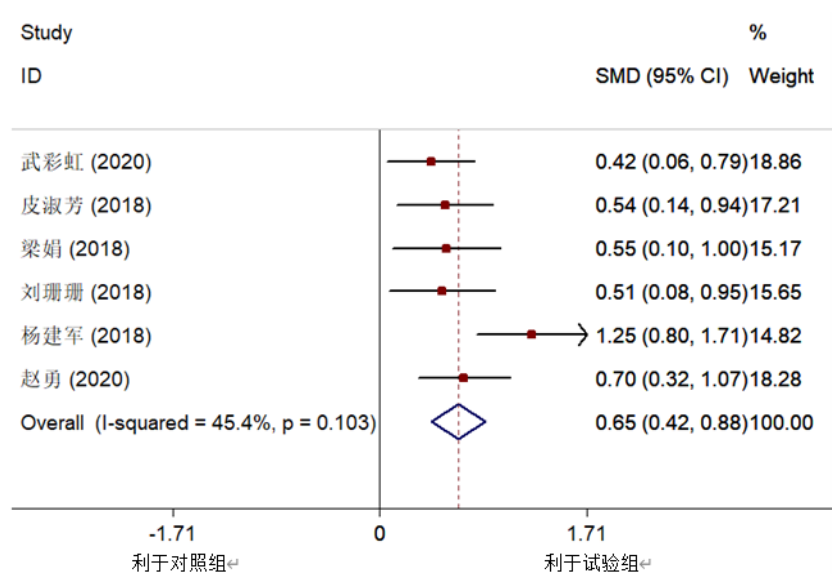


图4 2组改善LVEF的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in LVEF between two groups

82.2%,  $P < 0.05$ )。进行敏感性分析,发现有2篇研究<sup>[21, 24]</sup>对异质性影响较大,剔除后,异质性检验显示异质性较小( $I^2 = 0.0\%$ ,  $P > 0.05$ ),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图9。结果显示,与对照组相比,冠状动脉内注射给药尼可地尔LVEDD存在显著差异[WMD = -7.37, 95%CI = (-8.78, -5.96),  $P < 0.05$ ]。采用Meta回归探讨异质性来源,结果显示均对合并效应量没有影响。推测可能是由于医生测量CTFC的时间不同而造成的。

### 2.3 证据质量评级

采用GRADEpro软件进行证据质量评价,结果见表2。对于结局指标再评价,除去不良反应事件中具体指标如心绞痛、全因死亡、再发心肌梗死、靶血管再次血运重建等发生率显示推荐指数较低外,其余指标再评价均显示试验组治疗效果优于对照组。即推荐使用STEMI患者接受经PCI围手术期冠脉单独注射尼可地尔的治疗措施。

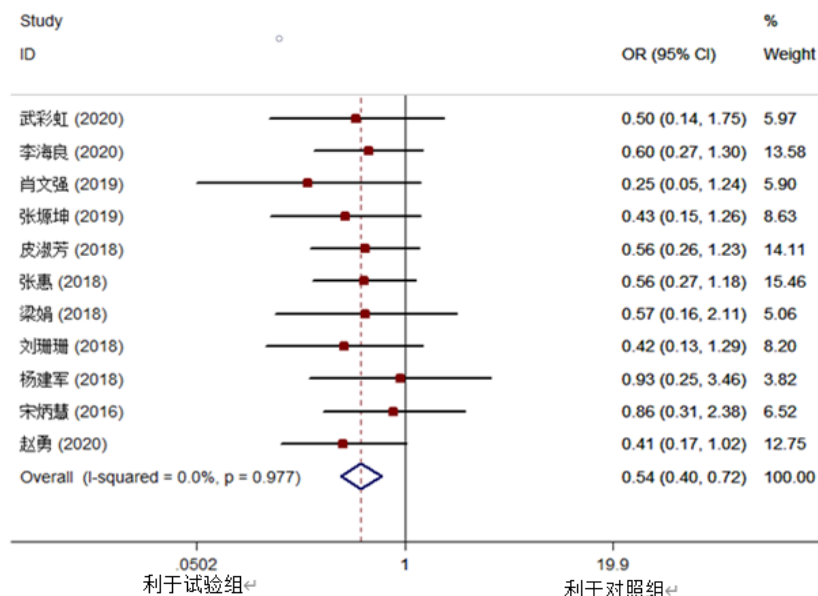


图5 2组改善MACE的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in improvement of MACE between two groups

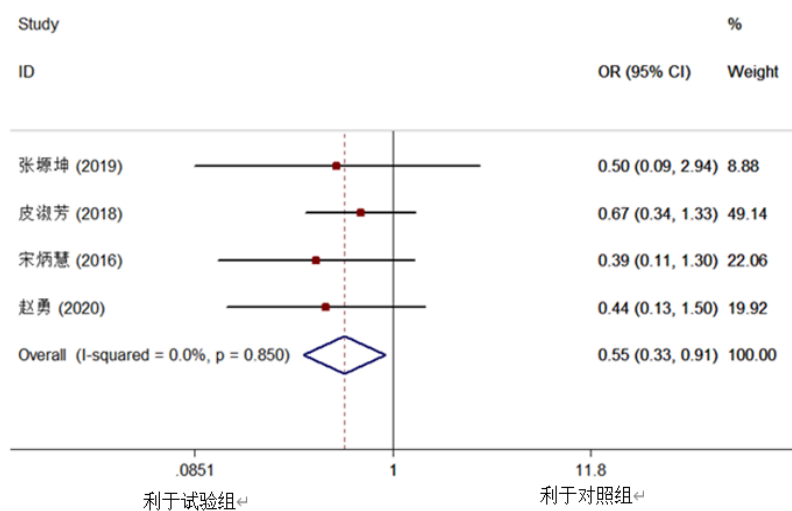


图6 2组改善再灌注心律失常的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in improvement of reperfusion arrhythmia between two groups

### 3 讨论

#### 3.1 本研究依据及临床意义

2016年,我国超过66万名冠心病患者接受介入治疗。在ST段抬高心肌梗死患者中,直接经皮冠状动脉介入治疗的比例为38.9%。经皮冠状动脉介入治疗已成为心肌梗死患者冠状动脉血运重建最重要的手段。因此,鼓励进行额外的药物治疗以减少PCI术后并发症、改善患者的预后一直受到临床医生的重视。

尼可地尔是一种具有双重作用机制的治疗冠心病心绞痛的药物,属于ATP敏感型钾离子通道开放剂<sup>[27]</sup>。近年来,尼可地尔的使用有所下降,主要

是由于直接经皮冠状动脉介入治疗时抗血小板治疗的增加和尽量避免使用冠状动脉血管扩张剂药物<sup>[28]</sup>。然而,经医疗科学技术不断发展进步,发现尼可地尔有助于降低缺血性心脏病患者的全因死亡率和心血管事件,还可以减少心肌损伤和PCI术后不良反应的发生率<sup>[29]</sup>,使得再一次掀起了研究此药的热潮。1项临床研究表明,直接PCI后冠状动脉内注射尼可地尔显著降低了微血管阻力指数,从而改善了来自经胸多普勒和心室功能的冠脉血流储备<sup>[30]</sup>。还有研究表明<sup>[31]</sup>,尼可地尔、单硝酸异山梨酯和硝酸异山梨酯通过减少心肌耗氧量和增加心肌流量的机制对PCI患者的益处已得到充分证实。

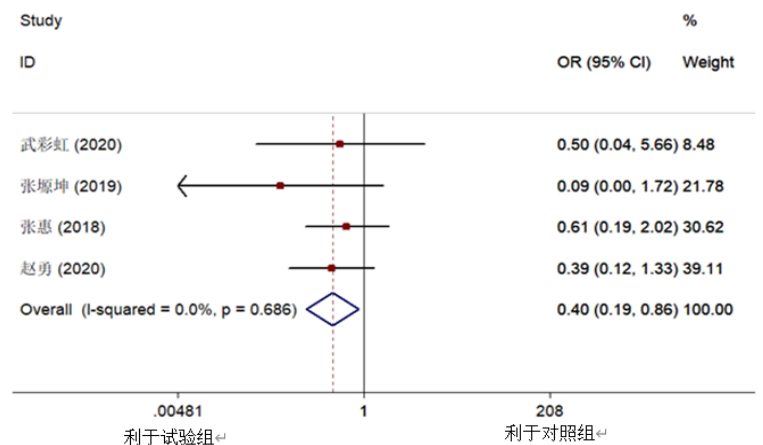


图7 2组改善心力衰竭的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in improvement of heart failure between two groups

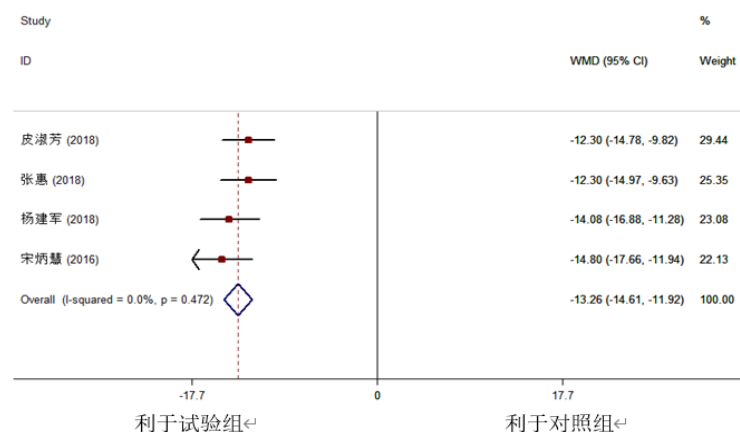


图8 2组改善CTFC的Meta分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in improvement of CTFC between two groups

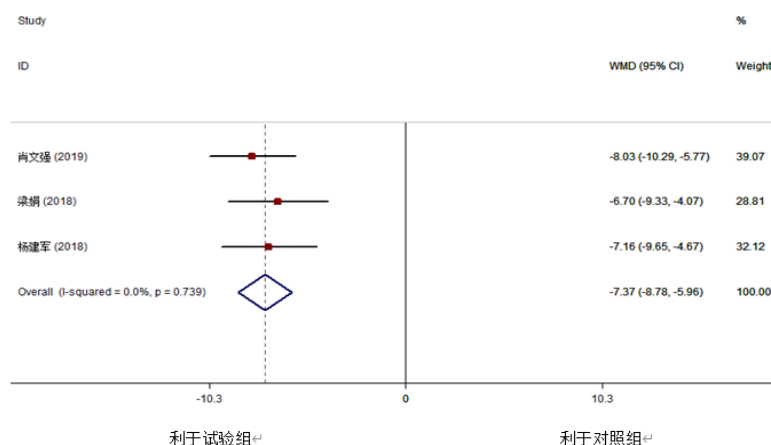


图9 2组改善LVEDD的Meta分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in improvement of LVEDD between two groups

此外,尼可地尔在改善冠脉微循环和心功能方面比单硝酸异山梨酯和硝酸异山梨酯的效果更佳,尤其对缺血性心肌病患者(左心室射血分数 $<40\%$ )<sup>[32]</sup>。王志清等<sup>[33]</sup>研究发现,硝酸甘油不能降低

术后即刻CTFC,改善无复流或慢复流,以及院内再灌注心律失常。还有1项研究显示山茛菪碱和尼可地尔都可以减少无复流或缓慢复流的发生,并降低PCI术后峰值CK-MB和cTnI水平;若将2种药物联

表2 证据质量评价结果

Table 2 Result of evidence quality evaluation

结局指标	证据质量评价等级
TIMI血流分级 $\leq 2$	高
左室射血分数	中等
主要不良心血管事件	高
再灌注心律失常	高
心力衰竭	高
心绞痛	低
全因死亡	低
再发心肌梗死	低
靶血管再次血运重建	低
ST段回落	低
CTFC	中等
LVEDD	中等

合使用,可以产生协同作用,改善患者的心功能<sup>[34]</sup>。但是尼可地尔还没有被广泛使用。随着尼可地尔被列入2018年我国医保药品清单,我国患者才逐渐享受到它的好处。

也有许多实验研究探索尼可地尔的病理生理机制。冠状动脉阻力可以通过代谢调节来调节,如血压和血流调节、神经调节和血管扩张物质调节。这些机制都依赖于血管平滑肌上的ATP敏感性钾通道来调节冠状动脉平滑肌张力。因此,尼可地尔可通过ATP敏感性钾通道调节冠状动脉的代谢和自我调节反应,从而减轻PCI术后冠状动脉无复流或缓慢复流。在大鼠冠状动脉微栓死模型中,尼可地尔可能通过激活Nrf/HO-1信号通路保护心肌而发挥抗炎、抗氧化和抗凋亡作用<sup>[3-36]</sup>。到目前为止,接受直接PCI的STEMI患者冠状动脉内注射尼可地尔的疗效仍众说纷纭,促使笔者进行这项Meta分析。

### 3.2 研究结果分析

ST段抬高心肌梗死具有复杂的病理生理机制、个体并存和并发症,如无复流和心肌再灌注损伤,可能会削弱PCI的治疗效果。因此,需要额外的药物治疗以改善患者的预后。本文共纳入12项研究,共934名患者。结果显示,与对照组相比,接受直接PCI的STEMI患者围手术期冠状动脉内注射尼可地尔可以降低TIMI的发生率和降低CTFC,这表明尼可地尔显著改善了这些患者的冠脉血流量。此外,尼可地尔保留了这些患者的心脏收缩功能,与对照组相比,冠状动脉内注射尼可地尔治疗的患者LVEF显著增加和LVEDD显著降低就证明了这一

点。重要的是,在短期和长期随访中,尼可地尔显著降低了接受直接PCI的STEMI患者再灌注心律失常、心力衰竭的恶化或再住院的风险和MACE的发生率。综上所述,这些结果提示冠状动脉内单独注射尼可地尔可以改善接受直接PCI的STEMI患者的冠脉血流量、心脏收缩功能和临床预后。

同时,研究也本存在局限性。(1)每项纳入研究中相对较小的样本量可能影响了分析的统计能力。本文纳入研究中患者冠状动脉内单独注射尼可地尔的剂量存在不同、患者的平均年龄段在50~60、60~70、70~80岁、干预时机不同以及随访时间等存在差异,这些可能导致了异质性。(2)STEMI患者使用尼可地尔时,冠状动脉内和静脉内给药均可行,但因文章纳入研究数量限制,冠状动脉内给药直接将药物以较高的浓度输送到靶血管是否比其他类型的给药更有效的预防和治疗STEMI患者的临床效果仍存在争议。(3)这篇Meta分析中的大多数试验没有详细报告随机序列产生的方法以及分配隐藏,因此可能会纳入一些高风险偏倚的试验。(4)纳入12项研究均来自中文文献,尼可地尔对其他国家STEMI患者的潜在疗效需要确定。

### 3.3 结论

患者使用尼可地尔有利于减少再灌注心律失常、心力衰竭等主要不良心血管事件的发生率,同时,改善了这些患者的冠脉血流量,保留了这些患者的心脏收缩功能。然而,受纳入研究数量和质量限制,我们的研究结果应该在未来大样本、高质量的随机对照实验中得到更好的证实。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] O'Gara P T, Kushner F G, Ascheim D D, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2013, 82(1): E1-E27.
- [2] 龚艳君, 霍 勇. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)解读 [J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(12): 1057-1061.
- Gong Y J, Huo Y. Interpretation of guidelines for diagnosis and treatment of acute ST segment elevation myocardial infarction (2019) [J]. Chin Res Inst Cardiovasc Dis, 2019, 17(12): 1057-1061.

- [3] Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(4): 1202-1209.
- [4] William C, Dion S, David J C, et al. Usefulness of transient and persistent no reflow to predict adverse clinical outcomes following percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(4): 478-485.
- [5] 李展鸽, 韩薇薇, 张峻瑞, 等. 尼可地尔在急性心肌梗死中的研究进展 [J]. *广州医药*, 2018, 49(1): 105-109.  
Li Z G, Han W W, Zhang J R, et al. Research progress of nicorandil in acute myocardial infarction [J]. *Guangzhou Med*, 2018, 49(1): 105-109.
- [6] Kukovetz W R, Holzmann S, Pösch G. Molecular Mechanism of Action of Nicorandil [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, 20(Suppl 3): S1- S7.
- [7] Kinoshita M, Nishikawa S, Sawamura M, et al. Comparative efficacy of high-dose versus low-dose nicorandil therapy for chronic stable angina pectoris [J]. *Am J Cardiol*, 1986, 58(9): 733-738.
- [8] Hayata N, Araki H, Nakamura M. Effects of nicorandil on exercise tolerance in patients with stable effort angina: a double-blind study [J]. *Am Heart J*, 1986, 112(6): 1245-1250.
- [9] Dunn N, Freemantle S, Pearce G, et al. Safety profile of nicorandil--prescription-event monitoring (PEM) study [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 1999, 8(3): 197-205.
- [10] Tarkin J M, Kaski J C. Nicorandil and Long-acting Nitrates: Vasodilator Therapies for the Management of Chronic Stable Angina Pectoris [J]. *Eur Cardiol*, 2018, 13 (1): 23-28.
- [11] Witchitz S, Darmon J Y. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1995, 9(Suppl 2): 237-243.
- [12] 陈国雄, 邹金林, 王红娜, 等. 冠脉内联合应用尼可地尔与替罗非班对急性心肌梗死急诊PCI患者心肌灌注的影响及安全性评价 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019(10): 1312-1313.  
Chen G X, Zou J L, Wang H N, et al. Effect and safety evaluation of intracoronary combined use of nicorandil and tirofiban on myocardial perfusion in emergency PCI patients with acute myocardial infarction [J]. *Chin J Emerg Med*, 2019(10): 1312-1313.
- [13] Wiley: New Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [M/OL]. (2019-09-20) [2021-02-10]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119536604>.
- [14] 武彩虹, 张 婕, 沈晓霞, 等. 尼可地尔对老年ST段抬高型急性心肌梗死患者PCI术后血流动力学、心功能及临床预后的影响 [J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(5): 675-679.
- Wu C H, Zhang J, Shen X X, et al. Effects of nicorandil on hemodynamics, cardiac function and clinical prognosis in elderly patients with ST segment elevation acute myocardial infarction after PCI [J]. *J Trop Med*, 2020, 20(5): 675-679.
- [15] 李海良. 急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术中冠状动脉注射尼可地尔对无复流的影响 [J]. *首都食品与医药*, 2020, 27(1): 80.  
Li H L. Effect of intracoronary injection of nicorandil on no-reflow in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction [J]. *Food Med Capit*, 2020, 27 (1): 80.
- [16] 肖文强. 预防性冠状动脉内注射尼可地尔对急性ST段抬高型心肌梗死介入治疗后心肌血流灌注及预后的影响 [J]. *实用医技杂志*, 2019, 26(5): 629-630.  
Xiao W Q. Effect of prophylactic intracoronary injection of nicorandil on myocardial perfusion and prognosis after interventional therapy in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction [J]. *J Pract Med Technol*, 2019, 26(5): 629-630.
- [17] 张堰坤. 尼可地尔对急性ST段抬高型心肌梗死老年患者介入术后血流灌注及预后的影响 [J]. *临床研究*, 2019, 27(4): 69-71.  
Zhang Y K. Effect of nicorandil on blood perfusion and prognosis in elderly patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after interventional therapy [J]. *Clin Res*, 2019, 27(4): 69-71.
- [18] 皮淑芳, 郑 刚, 刘迎午, 等. 尼可地尔对老年急性ST段抬高型心肌梗死患者介入术后心功能的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(9): 923-926.  
Pi S F, Zheng G, Liu Y W, et al. Effect of nicorandil on cardiac function in elderly patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. *Chin J Geriatric Cardiovasc Cerebrovasc Dis*, 2018, 20(9): 923-926.
- [19] 张 惠, 刘璟霞. 冠状动脉内注射尼可地尔对急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入术中无复流的疗效及安全性 [J]. *中国心血管杂志*, 2018, 23(3): 247-250.  
Zhang H, Liu X X. Efficacy and safety of intracoronary injection of nicorandil in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction during emergency percutaneous coronary intervention [J]. *Chin J Cardiovasc*, 2018, 23(3): 247-250.
- [20] 梁 娟, 赵 宇, 严旭东. 急性ST段抬高型心肌梗死介入治疗时冠状动脉内注射尼可地尔的疗效及安全性分析 [J]. *中国医师进修杂志*, 2018, 41(3): 261-264.  
Liang J, Zhao Y, Yan X D. Analysis of the efficacy and safety of intracoronary injection of nicorandil during percutaneous coronary intervention in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction [J]. *Chin J Physic Further Edu*, 2018, 41(3): 261-264.

- [21] 刘珊珊, 李敬, 饶芳, 等. 尼可地尔对ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后无复流现象、心肌再灌注损伤及心功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(9): 15-19.  
Liu S S, Li J, Rao F, et al. Effects of nicorandil on no-reflow phenomenon, myocardial reperfusion injury and cardiac function in patients with ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. J Pract Cardiac, Cerebrovasc Pulmona Vasc Dis, 2018, 26(9): 15-19.
- [22] 杨建军, 李晓霞. 高龄STEMI患者PCI术中应用尼可地尔的作用[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(12): 5602-5608.  
Yang J J, Li X X. Effect of nicorandil in elderly patients with STEMI during PCI [J]. Genom Appl Biol, 2018, 37 (12): 5602-5608.
- [23] 宋炳慧, 陈宏, 王书清, 等. 冠脉内注射尼可地尔对STEMI患者急诊PCI术的有效性及其安全性分析[J]. 中国临床研究, 2016, 29(1): 20-23.  
Song B H, Chen H, Wang S Q, et al. Efficacy and safety of intracoronary injection of nicorandil in emergency PCI in patients with STEMI [J]. Clin Res China, 2016, 29(1): 20-23.
- [24] 赵勇, 张建国, 沈彬, 等. 尼可地尔对急诊ST段抬高型心肌梗死行急诊冠脉介入治疗对无复流的影响[J]. 中国社区医师, 2020, 36(14): 53-54.  
Zhao Y, Zhang J G, Shen B, et al. Effect of emergency percutaneous coronary intervention on no-reflow in patients with emergency ST segment elevation myocardial infarction treated with nicorandil [J]. Chin Comm Physician, 2020, 36(14): 53-54.
- [25] 李娜, 马舟涌, 李颖佳, 等. 尼可地尔对急性ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后的临床效果观察[J]. 中国临床实用医学, 2020(1): 51-52.  
Li N, Ma Z Y, Li Y J, et al. Clinical effect of nicorandil on patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. Chin Clin Pract Med, 2020(1): 51-52.
- [26] 宋炳慧, 魏冬梅, 宋晓光, 等. 通心络胶囊联合尼可地尔治疗急性ST段抬高型心肌梗死患者的疗效[J]. 世界临床医学, 2016, 10(9): 24.  
Song B H, Wei D M, Song X G, et al. Efficacy of Tongxinluo capsule combined with nicorandil in the treatment of acute ST segment elevation myocardial infarction [J]. World Clin Med, 2016, 10(9): 24.
- [27] Gvishiani M, Gabunia L, Makharadze T, et al. Nicorandil efficacy in the treatment of ischemic heart disease (review) [J]. Georgian Med News, 2018(280/281): 152-155.
- [28] Tarkin J M, Kaski J C. Nicorandil and Long-acting Nitrates: Vasodilator Therapies for the Management of Chronic Stable Angina Pectoris [J]. Eur Cardiol, 2018, 13 (1): 23-28.
- [29] Ye Z L, Su Q, Li L. The clinical effect of nicorandil on perioperative myocardial protection in patients undergoing elective PCI: a systematic review and Meta-analysis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 45117.
- [30] Kostic J, Djordjevic-Dikic A, Dobric M, et al. The effects of nicorandil on microvascular function in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary PCI [J]. Cardiovasc Ultrasound, 2015, 13: 26.
- [31] Ikeda N, Yasu T, Kubo N, et al. Nicorandil versus isosorbide dinitrate as adjunctive treatment to direct balloon angioplasty in acute myocardial infarction [J]. Heart, 2004, 90(2): 181-185.
- [32] Kasama S, Toyama T, Hatori T, et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy [J]. Am Heart J, 2005, 150(3): 477.
- [33] 王志清, 陈梅贤, 刘东林, 等. 预防性冠状动脉内注射尼可地尔对急性ST段抬高型心肌梗死介入治疗后心肌血流灌注及预后的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(1): 26-33.  
Wang Z Q, Chen M X, Liu D L, et al. Effect of prophylactic intracoronary injection of nicorandil on myocardial perfusion and prognosis after interventional therapy in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction [J]. Chin J Cardiovasc Dis, 2017, 45(1): 26-33.
- [34] Chen F X L W. Intracoronary administration of anisodamine and nicorandil in individuals undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute inferior myocardial infarction: A randomized factorial trial [J]. Exp Ther Med, 2015, 3(10): 1059-1065.
- [35] He W, Su Q, Liang J, et al. The protective effect of nicorandil on cardiomyocyte apoptosis after coronary microembolization by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway in rats [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496(4): 1296-1301.
- [36] Zhao J L, Yang Y J, Chen J L, et al. Nicorandil reduces myocardial no-reflow by protection of endothelial function via the activation of KATP channel [J]. Clin Chim Acta, 2006, 374(1/2): 100-105.

[责任编辑 李红珠]