

尼可地尔在非体外循环下冠状动脉旁路移植术中对前降支血流灌注的影响

蒋玉洁¹, 杨苏民^{2*}

¹青岛大学医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院心血管外科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月22日

摘要

目的: 本研究旨在探讨尼可地尔输注对于接受非体外循环冠状动脉旁路移植术的患者, 其动脉移植物血流的影响。方法: 总共100名符合条件的患者, 共有100个动脉移植物, 接受了单独的冠状动脉旁路移植手术, 并以1:1的比例随机分配到尼可地尔组或对照组。两组均使用标准的抗心绞痛治疗, 进行左乳内动脉(LIMA)与病变的前降支(LAD)缝合操作, 尼可地尔组(n = 50)的患者在完成LIMA-LAD操作后接受尼可地尔输注, 而对照组(n = 50)的患者则在LIMA-LAD操作后接受生理盐水输注。所有移植物均通过流量仪进行术中血流测量。主要比较了使用尼可地尔或盐水前后左内乳动脉血流变化。结果: 在使用尼可地尔和生理盐水干预前, 尼可地尔组与对照组的LIMA-LAD移植物流量无统计学意义的差异($P > 0.05$)。然而, 在使用尼可地尔和生理盐水干预后, 复测两组的LIMA-LAD移植物流量有显著差异($P < 0.05$), 尼可地尔组的动脉桥流量高于对照组。在尼可地尔组, 使用尼可地尔后复测的LIMA-LAD移植物流量大于使用尼可地尔前的流量, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。相反, 在对照组, 使用生理盐水后复测的LIMA-LAD移植物流量小于使用生理盐水前的流量($P < 0.05$)。结论: 尼可地尔对冠状动脉旁路移植术中前降支的心肌血流灌注有显著影响。

关键词

移植物血流, 尼可地尔, 左乳内动脉, 冠心病

The Effect of Nicorandil on Blood Flow Perfusion in the Left Anterior Descending Artery during Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting

*通讯作者。

文章引用: 蒋玉洁, 杨苏民. 尼可地尔在非体外循环下冠状动脉旁路移植术中对前降支血流灌注的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1396-1406. DOI: 10.12677/acm.2025.1551507

Yujie Jiang¹, Sumin Yang^{2*}¹Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong²Department of Cardiovascular Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao ShandongReceived: Apr. 21st, 2025; accepted: May 13th, 2025; published: May 22nd, 2025

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the effect of nicorandil infusion on arterial graft blood flow in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB). **Methods:** A total of 100 eligible patients with 100 arterial grafts undergoing isolated coronary artery bypass surgery were randomly assigned in a 1:1 ratio to either the nicorandil group or the control group. Both groups received standard anti-anginal therapy and underwent left internal mammary artery (LIMA)-to-left anterior descending artery (LAD) anastomosis. Patients in the nicorandil group (n = 50) received nicorandil infusion after completing the LIMA-LAD anastomosis, while the control group (n = 50) received normal saline infusion post-anastomosis. Intraoperative graft blood flow was measured using a flowmeter. The study primarily compared the changes in blood flow of the left internal mammary artery before and after the administration of nicorandil or saline. **Results:** Baseline LIMA-LAD graft flow showed no statistically significant difference between the nicorandil and control groups before intervention ($P > 0.05$). However, after intervention, significant differences were observed in post-intervention LIMA-LAD graft flow between the two groups ($P < 0.05$), with higher arterial graft flow in the nicorandil group. In the nicorandil group, post-intervention graft flow was significantly increased compared to pre-intervention flow ($P < 0.05$). Conversely, in the control group, post-intervention graft flow decreased compared to pre-intervention flow ($P < 0.05$). **Conclusion:** Nicorandil significantly enhances myocardial blood perfusion in the LAD territory during coronary artery bypass grafting.

Keywords

Graft Blood Flow, Nicorandil, Left Internal Mammary Artery, Coronary Heart Disease

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 介绍

冠状动脉粥样硬化性心脏病是以冠状动脉内膜脂质沉积、斑块形成为核心病理特征, 伴随血管进行性狭窄或闭塞, 最终导致心肌灌注不足的慢性缺血性综合征。作为全球致死致残的首要归因疾病, 世界卫生组织统计显示其每年造成逾 900 万例死亡, 占心血管疾病总负担的 45%以上。随着高脂饮食、静态生活方式等代谢危险因素的蔓延, 叠加人口老龄化进程加速, 冠心病的患病率呈现显著年轻化与全球化上升趋势。这一严峻的流行病学现状不仅加剧了社会医疗资源压力, 更凸显了探索新型防治策略的迫切性。

冠状动脉旁路移植术(CABG)通过移植血管桥重建心外膜冠状动脉至远端缺血心肌的血流灌注, 其核心机制包括直接恢复阻塞区域的血供以及建立“外科侧支循环”, 从而减少心肌梗死(MI)风险并改善患者远期生存率。然而, CABG 术后移植物流动力学稳定性及长期通畅性仍是预后的关键决定因素, 而

这一过程受限于冠脉微循环系统的复杂性[1]。研究表明, 由前小动脉、小动脉及毛细血管构成的冠脉微循环系统[2], 通过动态调节血管张力与血流分布, 在维持心肌氧供需平衡中发挥核心作用[3]。该系统的功能或结构异常统称为冠脉微血管功能障碍(CMD), CMD 可独立导致心肌灌注不足, 其病理机制涉及内皮依赖性舒张功能受损、血管舒缩储备耗竭及微血管痉挛等[4][5]。值得注意的是, 在阻塞性冠心病患者中, CMD 常与心外膜血管病变共存, 并通过以下途径加剧缺血: 1. 无狭窄区域的血流异常: 微循环障碍可引发非狭窄动脉供血区域的心肌缺血; 2. 协同放大效应: CMD 可进一步恶化心外膜狭窄下游的灌注不足, 形成“双重缺血”病理模式[4]。

尼可地尔(Nicorandil)是一种兼具硝酸酯类血管扩张效应与 ATP 敏感钾通道(K^+ -ATP 通道)激活特性的双重机制药物。一方面, 其硝酸酯样作用是通过一氧化氮(NO)-环磷酸鸟苷(cGMP)依赖性信号通路, 选择性扩张静脉容量血管及心外膜冠状动脉, 降低心脏前负荷[6]; 另一方面, 尼可地尔的 K^+ -ATP 通道激活作用通过开放线粒体及细胞膜 K^+ -ATP 通道(mitoK⁺ + ATP/sarcK⁺ + ATP), 舒张外周阻力动脉与冠状动脉微血管, 降低后负荷并改善心肌氧供需平衡[6]-[8]。这种独特的双重机制使尼可地尔能够实现均衡的冠状动脉及外周血管扩张效应, 从而协同减轻心脏前、后负荷, 显著提升心肌灌注压与微循环血流储备[6]。此外, 尼可地尔通过激活线粒体 K^+ -ATP 通道诱导心肌缺血预适应, 其保护作用包括: 抑制线粒体通透性转换孔(mPTP)开放, 减少再灌注性心肌损伤; 调节钙稳态及能量代谢, 降低氧化应激与细胞凋亡; 通过稳定心肌电生理特性, 减轻室性心律失常(如室性心动过速、心室颤动)的严重程度[9]-[12]。

因此, 我们设计了一项随机对照研究来测量尼可地尔在术中动脉移植物流中的作用, 以进一步证明尼可地尔在改善心肌缺血灌注中的作用。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

本前瞻性随机对照试验纳入了 2024 年 2 月至 2024 年 5 月期间在我院接受旁路手术的冠状动脉疾病(CAD)患者。研究方案的设计和实施符合良好临床实践(GCP)的要求及世界医学会赫尔辛基宣言。研究开始前, 已获得当地伦理委员会的批准。

根据美国心脏病学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)制定的冠状动脉旁路外科血运重建适应症, 年龄在 40 至 80 岁之间需要进行冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者有资格参与本研究。简而言之, 共有 100 名患者(76 名男性和 24 名女性; 年龄范围: 46~79 岁)接受了单独的冠状动脉手术, 共使用了 100 个动脉移植植物。所有操作过的移植植物均通过过渡时间血流计(TTFM)进行了术中测量。通过分析血流波形、平均移植植物血流(Qmean)和脉动指数(PI)来确定移植植物通畅性。术前排除标准包括: 射血分数 $\leq 40\%$ 的不良心室功能、静息窦性心动过缓(<55 次/分钟)、左束支传导阻滞、二次手术以及由尼可地尔引起的血流动力学不稳定。术中, 还需排除那些需要超出研究方案设定范围输注研究药物的血流动力学不稳定的患者、非体外循环冠状动脉搭桥手术(OPCAB)、术前或术中需放置主动脉内球囊泵、瓣膜手术、额外的主动脉或非心脏手术等情况。

2.2. 研究方法

符合条件并同意参加研究的患者通过分层随机化法(利用随机数字表)以 1:1 的比例被随机分配到尼可地尔组($n=50$)或对照组($n=50$)。两组均采用了标准的抗心绞痛治疗, 术中麻醉用药均保持一致, 无其他类似伴随药物的治疗。尼可地尔组患者在手术过程中接受了尼可地尔输注(4 ml/h), 而对照组则未接受尼可地尔输注。所有手术均通过正中胸骨切开入路进行, 左内乳动脉(LIMA)在解剖分离状态下于胸膜外采集, 远端 LIMA 与出血控制一起隔离, 并在局部罂粟碱处理下准备移植植物, 同时, 在 LIMA 隔离过程

中, 采用传统切口方法获取单侧大隐静脉移植物(SVG), 然后扩张备用。接下来, 静脉注射 100 U/kg 肝素以维持激活凝血时间(ACT)超过 300 秒。在心脏不停跳情况下, 使用单一胸廓内动脉移植物连接至左前降支(LAD)动脉, 用适当长度的 LIMA 修剪, 并执行 LIMA-LAD 端侧吻合, 检查吻合处是否有血液泄漏。吻合口的通畅性被认为满意的标准是: 血流波形正常且令人满意, 血液填充主要发生在舒张期, DF 值 > 50%, 与冠状动脉血流特征一致, 且 PI 可接受(<5)。未能满足这些标准中的任何一项表明吻合缺陷, 需要立即修正。尼可地尔组在完成 LIMA-LAD 操作后, 使用流量计立即测量移植物血管的流量, 记录下 Qmean 值, 之后静脉泵入尼可地尔, 使用静脉移植物继续完成剩余病变冠脉的血管吻合, 在注射鱼精蛋白前, 复测动脉桥流量。而非尼可地尔组在完成 LIMA-LAD 吻合并测量桥血管流量后泵入生理盐水, 注射鱼精蛋白前, 复测动脉桥流量。研究使用的术中参数包括动脉移植物血流参数和流量计型号。血流动力学参数保持稳定, 血压维持在约 120/80 mmHg; 使用尼可地尔和生理盐水前后分别使用流量探头测量移植物远端(根据其直径)的流量, 并记录 Qmean 值。值得注意的是, 应阻断尼可地尔组和非尼可地尔组的静脉桥之后再测量 LIMA-LAD 流量, 避免竞争血流的干扰。完全止血, 放置引流管, 常规关闭胸部, 术后患者被送往心血管外科重症监护室并连接呼吸机, 监测标准心电图、动脉脉搏氧饱和度、动脉血压和中心静脉压。

术后参数记录如下: 气管插管时间、术后射血分数、重症监护时间、住院时间。

基线数据包括: 年龄、性别、BMI、高血压史、糖尿病、吸烟、饮酒、EuroSCORE 评分、术前射血分数、肺动脉压力、外周动脉疾病、脑血管疾病、既往心肌梗死(MI)和既往行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)。

2.3. 统计分析方法

数据以平均值 $\pm$ 标准差的形式给出。使用 Student's t 检验、Mann-Whitney U 检验和卡方检验评估各组之间人口统计学和临床统计差异的显著性。为了评估两个治疗组间连续变量的差异, 我们对正态分布的变量使用独立样本 t 检验, 而对于非正态分布的变量则使用 Mann-Whitney U 检验, 所使用的软件为 SPSS。P < 0.05 被认为表示存在统计学上的显著差异。

3. 研究结果

3.1. 尼可地尔组和对照组基线数据的特征

如表 1 所示, 在性别、年龄、BMI、高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、术前射血分数、外周动脉疾病、脑血管病史、既往心肌梗死(MI)、既往经皮冠状动脉介入治疗(PCI)、Euroscore 评分、术后射血分数、肺动脉压力、插管时间、重症监护时间和住院天数方面, 尼可地尔组和对照组之间的基线特征均没有统计学上的显著差异(P > 0.05)。

Table 1. Baseline data comparison between groups

表 1. 组间基线数据比较

Number	Preoperative parameters	Nicorandil group	Non-nicorandil group	P
1	Gender	M: 77.53% (69) F: 22.47% (20)	M: 69.66% (62) F: 30.34% (27)	P < 0.05
2	Age	64.56	65.16	P > 0.05
3	BMI	25.12	25.58	P > 0.05
4	Diabetes mellitus	40.45% (36)	43.82% (39)	P > 0.05
5	Hypertension	66.29% (59)	66.29% (59)	P > 0.05

续表

6	Previous myocardial infarction	34.83% (31)	37.08% (33)	$P > 0.05$
7	Previous PCI	10.11% (9)	17.98% (16)	$P > 0.05$
8	Cerebrovascular disease	22.47% (20)	29.21% (26)	$P > 0.05$
9	Smoking	43.82% (39)	34.83% (31)	$P > 0.05$
10	Drinking	29.21% (26)	21.35% (19)	$P > 0.05$
11	Extracardiac arteriopathy	19.10% (17)	29.21% (26)	$P > 0.05$
12	Preoperative LVEF	56.10%	55.85%	$P > 0.05$
13	Pulmonary artery pressure	26.72 mmHg	28.28 mmHg	$P < 0.05$
14	EuroSCORE	6.82 min	7.82 min	$P < 0.05$
15	Number of grafts	3.33 graft	3.27 graft	$P > 0.05$
16	Intubation time	17.36 h	18.06 h	$P > 0.05$
17	ICU time	91.06 h	105.84 h	$P > 0.05$
18	Length of hospital stay	20.96 d	24.08 d	$P < 0.05$
19	Postoperative LVEF	57.16%	57.04%	$P > 0.05$

3.2. 尼可地尔组和对照组在干预前 LIMA-LAD 的流量比较

尼可地尔组患者均优先使用 LIMA 与 LAD 动脉进行吻合,并测量其流量。尼可地尔组共 50 名患者,包括 39 名男性(78%)和 11 名女性(22%)。总共进行了 50 次 LIMA-LAD 移植手术。

对照组共 50 名患者(37 名男性[74%]和 13 名女性[26%]),均使用 LIMA 进行了 50 次 LIMA-LAD 移植手术。

两组的动脉移植植物均通过流量计测量并记录 Qmean 值。比较尼可地尔组和对照组 LIMA-LAD 吻合的 Qmean 值,根据 S-W 检验及直方图可知数据不服从正态分布,采用成组两样本秩和检验结果显示 $Z = -1.620$, $P = 0.105 > 0.05$,结果显示在干预前尼可地尔组的 LIMA-LAD 流量值与对照组无统计学意义的差异($P > 0.05$)。如图 1 所示。

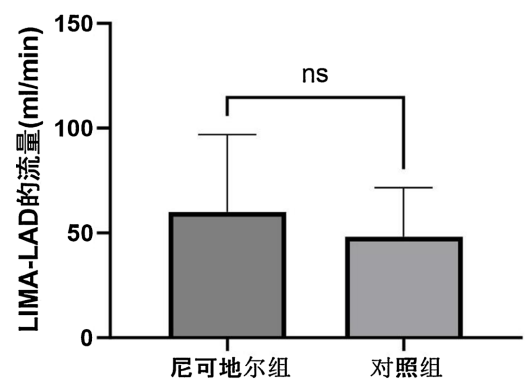


Figure 1. LIMA-LAD graft flow in the two groups
图 1. 两组 LIMA-LAD 的移植植物流量

3.3. 尼可地尔组和盐水组在干预后 LIMA-LAD 的流量比较

尼可地尔组在完成 LIMA-LAD 操作后,记录移植植物流量之后静脉泵入尼可地尔,继续完成剩余病变

冠脉的血管吻合, 在注射鱼精蛋白前, 短暂夹闭静脉桥血管, 复测 LIMA-LAD 动脉桥流量。而非尼可地尔组在完成 LIMA-LAD 吻合并测量桥血管流量后泵入生理盐水, 同样在注射鱼精蛋白前复测 LIMA-LAD 动脉桥流量。

两组在干预后复测的动脉移植物均通过流量计测量并记录 Q_{mean} 值。比较干预后尼可地尔组和对照组 LIMA-LAD 吻合的 Q_{mean} 值, 根据 S-W 检验及直方图可知数据不服从正态分布, 采用成组两样本秩和检验结果显示 $Z = -4.155$, $P < 0.001$, 结果显示在干预后尼可地尔组的 LIMA-LAD 流量值显著高于对照组, 此差距具有统计学意义($P < 0.001$)。如图 2 所示。

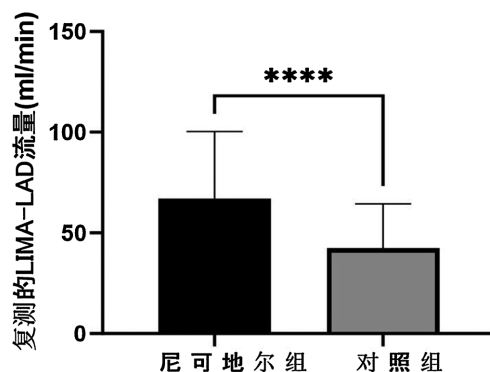


Figure 2. Post-intervention LIMA-LAD graft flow in the two groups

图 2. 两组复测的 LIMA-LAD 移植物流量

3.4. 尼可地尔组在干预前后 LIMA-LAD 的流量比较

根据 S-W 检验及直方图可知数据不服从正态分布, 采用配对样本秩和检验结果显示 $Z = -1.994$, $P = 0.046 < 0.05$, 根据干预前后流量的比较, 使用尼可地尔后 LIMA-LAD 桥流量是高于使用尼可地尔之前, 此差异具有统计学意义($P < 0.05$)。如图 3 所示。

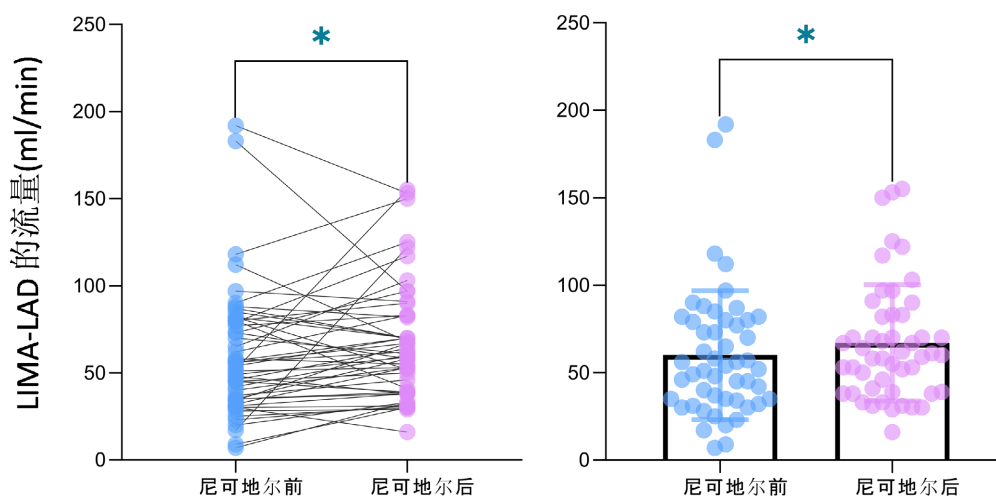


Figure 3. LIMA-LAD graft flow in the nicorandil group before and after medication

图 3. 尼可地尔组用药前后 LIMA-LAD 移植物的流量

3.5. 对照组在干预前后 LIMA-LAD 的流量比较

根据 S-W 检验及直方图可知数据服从正态分布, 采用配对样本 t 检验结果显示 $t = 2.306$, $P = 0.041$

< 0.05 , 使用生理盐水后 LIMA-LAD 桥流量与使用生理盐水之前的桥流量有统计学差异($P < 0.05$), 根据干预前后流量的比较, 使用生理盐水后 LIMA-LAD 的桥流量是低于使用生理盐水之前。如图 4 所示。

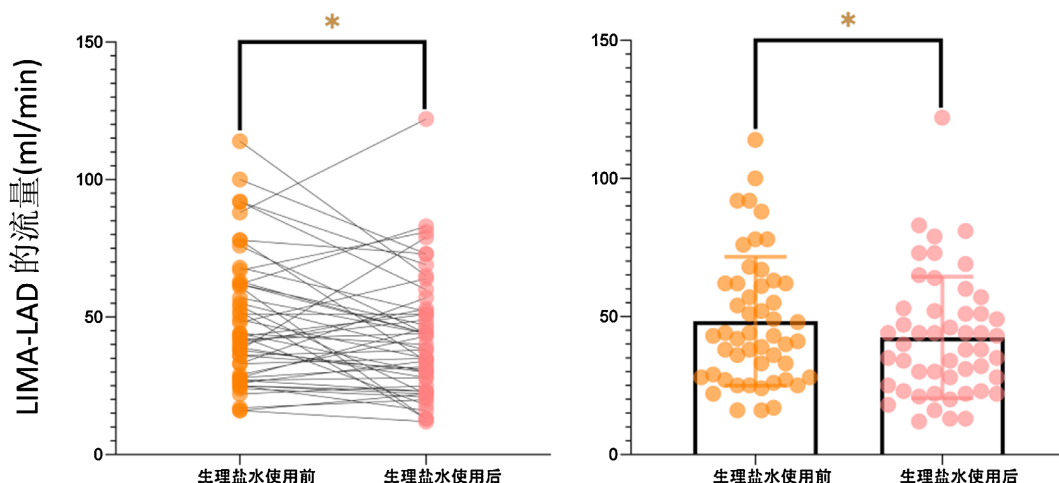


Figure 4. LIMA-LAD graft flow before and after normal saline administration in the control group

图 4. 生理盐水使用前后 LIMA-LAD 移植物的流量

4. 讨论

在冠状动脉搭桥术中, 乳内动脉(IMA)因其卓越的解剖适配性、抗动脉粥样硬化特性及长期通畅率, 被国际指南优先推荐作为前降支血运重建的首选桥血管。IMA-LAD 吻合的血流动力学稳定性不仅直接决定围术期心肌灌注的恢复效率, 更是影响患者远期预后的核心因素, 内皮细胞持续分泌一氧化氮(NO)与前列环素(PGI₂), 赋予血管内源性抗血栓能力, 同时释放的 NO 可协同扩张受体冠状动脉, 缓解远端微血管痉挛, 提升缺血区侧支循环开放效率。

然而, CABG 术后微循环功能障碍(CMD)仍是影响心肌存活的关键因素, 尤其在高危患者(如糖尿病、慢性肾功能不全)中, LIMA-LAD 吻合后的微血管痉挛或微循环栓塞(CME)可诱发局部心肌炎症、恶性心律失常、收缩功能障碍、冠状动脉血流储备降低、心肌细胞凋亡和坏死[13]-[16], 此外, CME 会导致“血流缓慢”、“无复流”或微梗死, 严重影响患者的心脏功能和长期预后, 甚至可能导致死亡。在此背景下, 尼可地尔的双重药理特性为优化 LAD 区域血流提供了协同干预策略, 相关临床研究表明, 围术期应用尼可地尔可进一步改善 LIMA-LAD 区域的心肌血流储备分数(FFR), 并降低术后 30 天微梗死发生率。尼可地尔作为包含 N-[2-(羟乙基)烟酰胺]维生素基团和有机硝酸盐的混合物[10] [17]-[19], 具有类似硝酸盐和 ATP 敏感钾(K-ATP)通道激动剂的特性。一方面, 像硝酸盐一样, 它诱导一氧化氮(NO)或其同系物, 通过激活胞浆鸟苷酸环化酶, 导致环磷酸鸟苷(cGMP)的形成增加, 最终降低血管对钙的敏感性, 从而使血管平滑肌松弛, 扩张了 LIMA 及受体冠状动脉, 降低血管阻力并增加冠状动脉血流量, 维持桥血管与 LAD 的灌注压梯度[6] [20]-[22]。此外, 尼可地尔通过血管平滑肌细胞超极化[23]导致血管舒张, 从而赋予其血管舒张活性[6], 导致全身血管阻力、平均动脉压、肺毛细血管楔压和左心室舒张末期压降低。另一方面, 作为 K⁺-ATP 通道开放剂, 它导致钾离子外流和膜超极化, 缩短动作电位持续时间, 从而减少 Ca²⁺内流, 并抑制肌浆网钙释放。尤其线粒体 K⁺-ATP 通道的开放导致 K⁺进入线粒体的增加, 并抑制细胞膜的去极化, 从而诱导肌细胞松弛和 ATP 保存, 改善血管内皮功能, 显著扩张直径 100~200 μm 的微血管[24], 增加血流量, 缓解心肌缺血[10], 同时抑制钙超载与活性氧(ROS)爆发, 减少再灌注性微梗死面积[25]。尤其对于 AMI 患者, 尼可地尔通过改善微血管功能、缩小梗死面积和增加左心室射血分数来改

善 AMI 后的心脏功能结局。总的来说, 尼可地尔引起的心外膜冠状动脉扩张可归因于其硝酸盐性质, 而其作为阻塞性血管扩张剂的作用机制与其作为 K^+ -ATP 通道开放剂密切相关[7] [26]。现已经证实不同的钾离子通道亚型参与了尼可地尔诱导的人旁路移植血管舒张, 位于人隐静脉(HSV)平滑肌中的电压门控钾(KV)通道和位于人乳内动脉(HIMA)的大电导 Ca^{2+} 激活的钾(BKCa)通道介导尼可地尔诱导的舒张[27] [28]。在离体大鼠心脏实验中, 尼可地尔可通过线粒体 K^+ -ATP 通道清除羟自由基增强冠状动脉血流[29]。此外, 在微血管性心绞痛的治疗中, 尼可地尔展现出多维度、协同性的作用机制。临床研究证实, 其通过双重作用显著提高冠状动脉血流储备(CFR)并改善心肌灌注评分(如 SPECT 显像), 这一效应不仅源于直接的血管扩张功能, 更与其对微循环结构和功能的深度调控密切相关。作为一氧化氮(NO)供体, 尼可地尔通过激活内皮细胞 NO 合成酶(eNOS)增强内源性 NO 释放, 促进心外膜冠状动脉和微血管的舒张, 同时减少内皮素-1(ET-1)的分泌, 从而改善血管张力平衡。值得注意的是, 动物实验进一步揭示了其对微循环的结构性改善作用: 通过激活血管内皮生长因子(VEGF)通路, 尼可地尔可显著增加缺血心肌区域的毛细血管密度, 促进微血管网络重建, 这一机制在糖尿病或慢性缺血模型中尤为突出。此外, 其对内皮细胞的保护作用通过 PI3K/Akt 信号通路实现, 有效抑制内皮细胞凋亡, 维持血管屏障完整性。在抗炎与抗氧化层面, 尼可地尔通过抑制中性粒细胞粘附浸润、清除羟自由基及下调 NF- κ B 炎症通路减少促炎因子(如 TNF- α 、IL-6)的释放; 同时, 通过开放线粒体 KATP 通道稳定膜电位, 减少活性氧(ROS)生成, 并增强超氧化物歧化酶(SOD)活性, 形成多层次抗氧化防御。这些机制相互交织, 不仅改善即时血流灌注, 更通过微循环重塑、内皮功能修复及炎症-氧化应激调控, 为微血管性心绞痛提供了从病理环节到临床症状的全程干预, 可能部分解释其优于传统抗缺血药物的长期临床获益。

除冠状动脉搭桥术之外, 急性冠状动脉综合征患者动脉粥样硬化斑块破裂或接受经皮冠状动脉介入治疗也可能会引起冠状动脉微循环栓塞(CME)和心肌微梗死[30] [31]。研究表明, 在进行 PCI 之前使用 NIC 可以降低术中出现无复流现象的概率, 减少心肌损伤, 并有助于增强心肌的收缩功能[32]。一些研究发现预先给予尼可地尔能够抑制冠状动脉微栓塞的发生, 通过阻断线粒体凋亡途径和死亡受体凋亡途径, 减少心肌细胞的凋亡, 并有助于增强心脏的功能[33]。具体来说, NIC 在面对冠状动脉微栓塞(CME)时显示出心脏保护作用, 主要机制是通过激活 PI3K/AKT 信号通路以及抑制由 CME 引起的心肌细胞凋亡来实现的[34] [35]。在一项包含 17 项临床试验的荟萃分析指出, 在治疗急性心肌梗死患者时, NIC 可以增加左心室射血分数和改善微血管的活动[36]-[38]。尼可地尔还可通过开放 ATP 敏感性钾通道, 减少心肌缺血时过量氧自由基的产生, 提高心肌抗氧化能力, 抑制缺血后心肌细胞凋亡和炎症反应来保护心肌细胞[39]。有研究表明, 尼可地尔可以通过抑制炎症因子、改善血管内皮功能来达到改善 MVA 患者症状的目的, 且效果更为显著。在动物和临床试验中, 尼可地尔已被证明可改善微血管灌注、缓解微血管痉挛和减少血小板聚集, 并通过增加内皮 NO 的活性抑制血小板活化[24]。

本研究首次在非体外循环下冠状动脉旁路移植术中, 系统性评估了术中尼可地尔输注对乳内动脉(LIMA)移植物流流动力学的干预效应, 突破传统术后给药模式, 通过术中直接输注尼可地尔, 利用其双重机制(KATP 通道开放 + NO-cGMP 通路激活)即时改善心肌循环灌注, 减少再灌注损伤。

5. 研究局限

本研究存在部分局限性。首先, 尼可地尔的单一研究设计, 仅纳入一个治疗组(尼可地尔组), 缺乏平行对照组, 虽为尼可地尔提供了初步疗效证据, 但限制了其与其他活性干预药物的直接比较。其次, 现有研究多聚焦于血流量增加, 但对尼可地尔改善临床疗效的多靶点协同机制(如微循环重塑、抗炎、抗氧化)缺乏深入解析, 同时缺乏对桥血管通畅率、主要心血管事件(MACE)和全因死亡率等长期硬终点的评估。桥血管的再狭窄或闭塞可能显著影响患者远期预后, 而尼可地尔潜在的血管保护作用是否转化为长

期通畅率提升尚不明确。未来研究应聚焦于直接比较不同药物机制、扩大人群覆盖, 通过中心随机对照试验、延长随访时间、整合多模态评估技术(影像 + 生物标志物)及精准亚组分析, 同时也可以构建微循环障碍和内膜损伤的动物模型, 全面解析其改善血管内皮功能、抑制炎症及稳定斑块的潜在机制, 为 CABG 术后患者的优化治疗提供高阶证据。

6. 结论

尼可地尔可以增加非体外循环下冠状动脉旁路移植术(OPCABG)前降支桥血管的血流量, 对于增加心肌灌注具有显著效果。在患有阻塞性冠状动脉疾病的患者中使用尼可地尔会带来显著的临床益处。

参考文献

- [1] Herrmann, J., Kaski, J.C. and Lerman, A. (2012) Coronary Microvascular Dysfunction in the Clinical Setting: From Mystery to Reality. *European Heart Journal*, **33**, 2771-2783. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs246>
- [2] Kaski, J., Crea, F., Gersh, B.J. and Camici, P.G. (2018) Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation*, **138**, 1463-1480. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.031373>
- [3] Crea, F., Camici, P.G. and Bairey Merz, C.N. (2013) Coronary Microvascular Dysfunction: An Update. *European Heart Journal*, **35**, 1101-1111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs513>
- [4] Del Buono, M.G., Montone, R.A., Camilli, M., Carbone, S., Narula, J., Lavie, C.J., et al. (2021) Coronary Microvascular Dysfunction across the Spectrum of Cardiovascular Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, **78**, 1352-1371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
- [5] Camici, P.G. and Crea, F. (2007) Coronary Microvascular Dysfunction. *New England Journal of Medicine*, **356**, 830-840. <https://doi.org/10.1056/nejmra061889>
- [6] Horinaka, S. (2011) Use of Nicorandil in Cardiovascular Disease and Its Optimization. *Drugs*, **71**, 1105-1119. <https://doi.org/10.2165/11592300-000000000-00000>
- [7] Ota, S., Nishikawa, H., Takeuchi, M., Nakajima, K., Nakamura, T., Okamoto, S., et al. (2006) Impact of Nicorandil to Prevent Reperfusion Injury in Patients with Acute Myocardial Infarction Sigmoid Multicenter Angioplasty Revascularization Trial (Smart). *Circulation Journal*, **70**, 1099-1104. <https://doi.org/10.1253/circj.70.1099>
- [8] Markham, A., Plosker, G.L. and Goa, K.L. (2000) Nicorandil. An Updated Review of Its Use in Ischaemic Heart Disease with Emphasis on Its Cardioprotective Effects. *Drugs*, **60**, 955-974. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060040-00007>
- [9] Chinushi, M., Kasai, H., Tagawa, M., Washizuka, T., Hosaka, Y., Chinushi, Y., et al. (2002) Triggers of Ventricular Tachyarrhythmias and Therapeutic Effects of Nicorandil in Canine Models of LQT2 and LQT3 Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, **40**, 555-562. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01975-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01975-7)
- [10] Gomma, A.H., Purcell, H.J. and Fox, K.M. (2001) Potassium Channel Openers in Myocardial Ischaemia: Therapeutic Potential of Nicorandil. *Drugs*, **61**, 1705-1710. <https://doi.org/10.2165/00003495-200161120-00002>
- [11] Gvishiani, M., Gabunia, L., Makharadze, T. and Gongadze, N. (2018) Nicorandil Efficacy in the Treatment of Ischemic Heart Disease (Review). *Georgian Medical News*, **280-281**, 152-155.
- [12] Dankar, R., Wehbi, J., Atasi, M.M., Alam, S. and Refaat, M.M. (2024) Coronary Microvascular Dysfunction, Arrhythmias, and Sudden Cardiac Death: A Literature Review. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, **41**, Article ID: 100389. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100389>
- [13] Dörge, H., Schulz, R., Belosjorow, S., Post, H., van de Sand, A., Konietzka, I., et al. (2002) Coronary Microembolization: The Role of TNF- α in Contractile Dysfunction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **34**, 51-62. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2001.1489>
- [14] Skyschally, A., Erbel, R. and Heusch, G. (2003) Coronary Microembolization. *Circulation Journal*, **67**, 279-286. <https://doi.org/10.1253/circj.67.279>
- [15] Su, Q., Li, L., Zhao, J., Sun, Y. and Yang, H. (2017) MiRNA Expression Profile of the Myocardial Tissue of Pigs with Coronary Microembolization. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **43**, 1012-1024. <https://doi.org/10.1159/000481699>
- [16] Su, Q., Li, L., Wang, J., Zhou, Y. and Liu, Y. (2015) Mechanism of Programmed Cell Death Factor 4/Nuclear Factor- κ B Signaling Pathway in Porcine Coronary Micro-Embolization-Induced Cardiac Dysfunction. *Experimental Biology and Medicine*, **240**, 1426-1433. <https://doi.org/10.1177/1535370215573400>
- [17] Suryapranata, H. (1993) Coronary Haemodynamics and Vasodilatory Profile of a Potassium Channel Opener in Patients with Coronary Artery Disease. *European Heart Journal*, **14**, 16-21. https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.suppl_b.16

- [18] Yoneyama, F., Satoh, K. and Taira, N. (1990) Nicorandil Increases Coronary Blood Flow Predominantly by K-Channel Opening Mechanism. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **4**, 1119-1126. <https://doi.org/10.1007/bf01856508>
- [19] Loubani, M. and Galiñanes, M. (2002) Long-Term Administration of Nicorandil Abolishes Ischemic and Pharmacologic Preconditioning of the Human Myocardium: Role of Mitochondrial Adenosine Triphosphate-Dependent Potassium Channels. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **124**, 750-757. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.126037>
- [20] Iwamoto, T., Miura, T., Urabe, K., Itoya, M., Shimamoto, K. and Imura, O. (1993) Effect of Nicorandil on Post-Ischaemic Contractile Dysfunction in the Heart: Roles of Its ATP-Sensitive K⁺ Channel Opening Property and Nitrate Property. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **20**, 595-602. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1993.tb01746.x>
- [21] Minamiyama, Y., Takemura, S., Hai, S., Suehiro, S., Okada, S. and Funae, Y. (2007) Nicorandil Elevates Tissue cGMP Levels in a Nitric-Oxide-Independent Manner. *Journal of Pharmacological Sciences*, **103**, 33-39. <https://doi.org/10.1254/jphs.fp0061003>
- [22] Singh, D., Singh, R. and Akindele, A.J. (2024) Therapeutic Potential of Nicorandil Beyond Anti-Anginal Drug: A Review on Current and Future Perspectives. *Heliyon*, **10**, e28922. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28922>
- [23] Tarkin, J.M. and Kaski, J.C. (2016) Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **30**, 367-378. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6668-z>
- [24] Zhang, Y., Wang, X., Liu, R., Li, Q., Tian, W., Lei, H., *et al.* (2021) The Effectiveness and Safety of Nicorandil in the Treatment of Patients with Microvascular Angina: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **100**, e23888. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000023888>
- [25] Patel, D. (1999) Cardioprotection by Opening of the K(ATP) Channel in Unstable Angina Is This a Clinical Manifestation of Myocardial Preconditioning? Results of a Randomized Study with Nicorandil. CESAR 2 Investigation. Clinical European Studies in Angina and Revascularization. *European Heart Journal*, **20**, 51-57. <https://doi.org/10.1053/euhj.1998.1354>
- [26] Sugimoto, K., Ito, H., Iwakura, K., Ikushima, M., Kato, A., Kimura, R., *et al.* (2003) Intravenous Nicorandil in Conjunction with Coronary Reperfusion Therapy Is Associated with Better Clinical and Functional Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal*, **67**, 295-300. <https://doi.org/10.1253/circj.67.295>
- [27] Novakovic, A., Pavlovic, M., Stojanovic, I., Milojevic, P., Babic, M., Ristic, S., *et al.* (2011) Different K⁺ Channels Are Involved in Relaxation of Arterial and Venous Graft Induced by Nicorandil. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **58**, 602-608. <https://doi.org/10.1097/fjc.0b013e31823003f2>
- [28] Marinko, M., Novakovic, A., Nenezic, D., Stojanovic, I., Milojevic, P., Jovic, M., *et al.* (2015) Nicorandil Directly and Cyclic Gmp-Dependently Opens K⁺ Channels in Human Bypass Grafts. *Journal of Pharmacological Sciences*, **128**, 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2015.03.003>
- [29] Lu, C., Minatoguchi, S., Arai, M., Wang, N., Chen, X., Bao, N., *et al.* (2006) Nicorandil Improves Post-Ischemic Myocardial Dysfunction in Association with Opening the Mitochondrial K (ATP) Channels and Decreasing Hydroxyl Radicals in Isolated Rat Hearts. *Circulation Journal*, **70**, 1650-1654. <https://doi.org/10.1253/circj.70.1650>
- [30] Heusch, G., Kleinbongard, P., Böse, D., Levkau, B., Haude, M., Schulz, R., *et al.* (2009) Coronary Microembolization. From Bedside to Bench and Back to Bedside. *Circulation*, **120**, 1822-1836. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.888784>
- [31] Bahrmann, P., Werner, G.S., Heusch, G., Ferrari, M., Poerner, T.C., Voss, A., *et al.* (2007) Detection of Coronary Microembolization by Doppler Ultrasound in Patients with Stable Angina Pectoris Undergoing Elective Percutaneous Coronary Interventions. *Circulation*, **115**, 600-608. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.660779>
- [32] Pang, Z., Zhao, W. and Yao, Z. (2017) Cardioprotective Effects of Nicorandil on Coronary Heart Disease Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Medical Science Monitor*, **23**, 2924-2930. <https://doi.org/10.12659/msm.902324>
- [33] He, W.K., Su, Q., Liang, J.B., *et al.* (2018) Nicorandil Pretreatment Inhibits Myocardial Apoptosis and Improves Cardiac Function after Coronary Microembolization in Rats. *Journal of Geriatric Cardiology*, **15**, 591-597.
- [34] Su, Q., Li, L., Zhao, J., Sun, Y. and Yang, H. (2017) Effects of Nicorandil on PI3K/Akt Signaling Pathway and Its Anti-Apoptotic Mechanisms in Coronary Microembolization in Rats. *Oncotarget*, **8**, 99347-99358. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19966>
- [35] Wang, X., Pan, J., Liu, D., Zhang, M., Li, X., Tian, J., *et al.* (2019) Nicorandil Alleviates Apoptosis in Diabetic Cardiomyopathy through PI3K/Akt Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 5349-5359. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14413>
- [36] Wu, M., Huang, Z., Xie, H. and Zhou, Z. (2013) Nicorandil in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **8**, e78231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078231>

- [37] Shi, L., Chen, L., Qi, G., Tian, W. and Zhao, S. (2019) Effects of Intracoronary Nicorandil on Myocardial Microcirculation and Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, **20**, 191-198. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00368-y>
- [38] Geng, N., Ren, L., Xu, L., Zou, D. and Pang, W. (2021) Clinical Outcomes of Nicorandil Administration in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Cardiovascular Disorders*, **21**, Article No. 488. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02301-1>
- [39] Wen, X. and Li, L. (2019) Research Progress on the Mechanism and Clinical Application of Nicorandil in the Treatment of Coronary Microvascular Disease. *Shandong Medical Journal*, **59**, 107-110.