

冠心病用药准则研究进展

徐大立

(无锡市天一医院心内科 江苏 无锡 214001)

【摘要】冠心病患者症状轻重与冠状动脉狭窄轻重不呈正相关。有些轻度~50%病变软斑突然破裂足以发生严重急性心肌梗死远比冠状动脉严重狭窄发生急性心肌梗死多,研究表明与软斑块炎症反应生物学特征密切相关,不取决于冠状动脉严重程度。经33年循证医学研究证据表明阿托伐他汀能稳定斑块,逆转斑块,4h快速修复内皮细胞,增加纤维幅弹性与厚度,抑制炎症因子,显著降低心脑血管病发生率与死亡率。PCSK9抑制剂问世对降脂与保护心脑血管病的患者带来福音,支架术适用于冠状动脉狭窄>80%伴严重心绞痛或急性心肌梗死并存或软斑块突然破裂致急性心肌梗死患者救急办法。微血管病变与慢血流现象即血流灌注明显延迟的无复流现象,尼可地尔可改善PCI无法解决的而却可显著减少慢血流现象发生,促使血流灌注充盈再通畅可以防止心肌细胞凋亡、坏死,改善支架无法解决改善心肌缺血、凋亡与坏死通畅血流灌注量而改善心肌供血,显著扩张冠状动脉,改善微循环包括侧支循环建立及心功能长期预后,减少氧自由基,保护线粒体,维持心肌能量平衡,保护心肌细胞。

【关键词】冠心病;急性冠脉综合征;血运重建;阿托伐他汀;PCSK9抑制剂;尼可地尔

冠心病(CHD)中国逾3亿,占死亡的首位,国内外专家共识指南对冠状动脉(CA)狭窄>80%并伴严重心绞痛(AP)或急性心肌梗死(AMI)患者包括虽CA狭窄伴软斑突然破裂致急性阻塞性病变患者均选择重运重建术,其它CHD患者主张药物治本疗法,用药适当收益明显且安全有效,如用药不当,可伤肾、伤肝、肌病与DM或出血风险。更要关注CA血流灌注情况包括软斑和促进慢血流微循环血流充盈的复苏,特别CA轻度病变但伴软斑块与炎症更是发生AP或AMI运比CA严重狭窄伴硬斑块患者多得多,CA病变<50%虽不出现心肌缺血,但一旦急性CA痉挛(ACS)可发生急性阻塞性病变致AMI(国外报导占10%~30%),还有CA夹层瘤与病毒感染性CA炎均可心肌缺血被称为冠状动脉性心脏病,另一种CA狭窄>50%~90%以上狭窄也称CHD,此两种中国均称CHD,为心肌氧供需失衡致心肌缺血。因此,CHD患者临床表现可无症状或轻度症状或者发生严重缺血症状如AP,AMI,心律失常(VA),心衰(HF)等,但CA病变严重而症状可能无或轻度,反之症状严重而CA病变轻,发生AP或AMI与CA病变不呈正相关的。除猝死(SCD)外均有药物有效治疗必要PCI或冠状动脉搭桥术(CABG)。而血运重建前先做冠状动脉螺旋CT(CTA)与冠状动脉造影术(CAG)后者为有创检查以了解哪支冠状动脉狭窄程度及软斑块情况,若CA狭窄<50%轻度病变为PCI反指征。PCI后紧跟着大量饮水让造影剂肾排泄避免造影剂肾病可能,同时终身服拜阿司匹林和至

少合用1年或1年半波立维或替格瑞洛双抗药养支架(如拔牙、手术或内窥镜检查停药1周免出血,先评估暂停CA再狭窄风险),他汀药及依折麦布于胸痛发作时候就尽早干涉,及早服阿托伐他汀快速4h修复斑块,可能会避免或减轻破裂程度减轻AP或AMI,临床上CA轻度病变一般不发生AP,但会有例外,譬如DM患者25%无胸痛不发生心绞痛,但可发生心肌缺血坏死导致HF急诊入院才发现AMI比例不少,且属危重症,无胸痛性M1死亡率更高更危险或胸痛≥20分AP,含硝酸甘油2~3分可缓解或休息一下会缓解,但应考虑AMI,CHDCA狭窄≥90%可无症状,而有些CHD仅狭窄20%~30%却但出现心肌缺血AP或AMI,HF有时CA狭窄发生急性阻塞性病变发生AMI,而有时CAG显示CA严重病变而临床症状不呈正相关,主要与斑块生物学特性密切相关,虽临床大夫对CA狭窄>70%是有意义的,但过于关注是不正确的。原因有2:1)CA严重狭窄≥90%缓慢进展硬斑块AP患者,有足够时间包括服他汀形成稳定斑块,即使CA狭窄严重,但血流灌注不受影响与侧支循环建立的供血代偿机制而不必PCI,且支架也难以通过坚硬处而失败告终;2)相反有些CA仅狭窄20%~30%却可出现心肌缺血,如AP或AMI症状,所以CA狭窄严重程度与临床不呈平行关系,且CA轻度患者发生AMI远远超过严重狭窄的患者,因此CA无明显狭窄软斑块、呈高度激惹性、突发性、不可预测性与局部高敏性易发生不定时炸弹破裂,发生AP或AMI,表明AMI与CA狭窄程度不呈正相关,取决

于不稳定性斑块炎性反应生物学特征，与核心机制密切相关。CA 轻度狭窄的软斑块易破裂以发生 AMI，所以 PCI 之前患者 CA 仅 <50% 狭窄为 PCI 反指征，也只有早服足量他汀等有效，且 AMI 可能起源于 CA 轻度狭窄特别是中青年患者。

阿托伐他汀于上世纪 90 年代初开始应用，1994 年 4S 研究首次公布可显著降低各种心脑血管病死亡率，预防血栓在上游，延缓 AS 发展，促使侧支循环建立，没病防病，有病减少复发，减少 AMI 与脑卒中，近 33 年来大量 EBM 研究充分证明具抗 AS，抗炎，快速 4h 修复内皮细胞，增加纤维帽弹性与厚度，抑制平滑肌增生稳定斑块或斑块消失，风险车轮快速刹车，挽救更多生命，与同类型长效剂瑞舒伐他汀虽水溶性作用强，治疗剂量无法达 50% 降幅（如大剂量 40mg / d 降 LDL-C 63% 或 20mg / d 降 LDL-C 幅达 50% 水平，但此剂量均因发生急性横纹肌溶解症急性肾衰竭死亡早被 FDA 禁用禁止已不现实了）且肾损、肝损，升糖率高达 26%；高脂性匹伐他汀大剂量 4mg / d 降脂幅度 41%，因发生拜斯登事件即大批横纹肌溶解症急性肾衰竭死亡事件被下架退市，10 多年后又以小剂量 1 ~ 2mg / d 启用，降脂幅度减低而无法企及；唯水脂双溶性阿托伐他汀不良反应小而安全且具有强大效益源于独特分子结构带来更强降 LDL-C 水平，足量 40mg ~ 80mg / d 他汀降幅有报导达 55%，国外均主张服用大剂量 80mg / d”因 80mg 与 10mg 剂量价格相同”，不存在商业赢利，国内不同剂量他汀存在明显差价。有些专家认为中国人不适合用大剂量易产生“副作用”而主张中等剂量更好，但 2022 年中国血脂管理指南^[15]和 2023 年中国糖尿病血脂异常管理指南^[29]均强调凡对 2 级预防或年老患者及有 ASCVD 患者均主张尽早服用大剂量他汀治疗原则，指南指出对 DM 血脂异常年青患者适合尽早服用中等剂量他汀治疗，而小剂量无法标达。即服阿托伐他汀 20mg / d 对 LDL-C 降幅和瑞舒伐他汀 10mg 相同均达 47% 且又无肾损伤，所以阿托伐他汀可以替代瑞舒伐他汀更为安全，用阿托伐他 10mg / d 小剂量降 LDL-C 达 25%，与依折麦布或海博麦布 10mg 合用起互补作用达 80mg / d 阿托伐他汀作用而瑞舒伐他汀 10mg / d 禁止与依折麦布合用的，和更多降脂有效性，唯阿托伐他汀不良反应最小安全最有效具强大效益源于独特分子结构带来更强降 LDL-C 达 63% 和更多降脂多效性，LDL-C 升高是 AS 发生发展必备条件，LDL-C 水平与心脑血管事件线性相关越多与 AS 相关。其抗 AS 预防心脑血管病的核心

机制是降 LDL-C 水平越多，与 AS 的临床事件发生越少。服阿托伐他汀可明显降低 CV 风险及显著降低 ACS 发生、发展和全因死亡率，1 百多年来从“假说”~“学说”直到近年定位为“定律”。充分证据肯定口服阿托伐他汀能强效降低 LDL-C，抗 AS，抗炎抗斑块，乃至逆转斑块变轻或消失具有重要作用，显著减少全范围包括安慰剂组均获显著疗效，且半衰期 14h，其代谢产物仍有活性，实际为 20h ~ 30h，他汀能尽快带来 CV 获益。EBM 证据表明阿托伐他汀足量长期服具有水脂双溶和良好肌安全性（肌病罕见，仅 1/200 万），和拥有更好的肾脏安全性（即使肾衰竭亦可足量使用阿托伐他汀且对肾功能无不良影响，GFR 无降低）和改善患者肝功能（ALT 轻度升高无临床意义，多为可逆且自行恢复，不看做开始、继续或加强他汀治疗禁忌症，如超过 UIN3 倍减量或暂停观察。乙肝患者孕妇哺乳期禁用）2012 年 FDA 解除他汀肝脏顾虑。近年 PARCL 研究显示 80mg 他汀可发生出血性卒中潜在风险与抑制代谢药“细胞色素 P450CYP3A4”药物浓度增加，增大副作用风险，不可用烟酸、大环内酯药（红霉素克拉霉素）、康唑类药（伊曲康唑、氟康唑），阿奇霉素、维拉帕米、华法林、H₂ 酶抑制剂与西柚和饮酒等均有加重毒性反应。

1 阿托伐他汀

1.1 直至 2020 年 ADA 指南对 40 ~ 75 岁 DM 患者应予中等强度阿托伐他汀治疗；

1.2 20 ~ 29 岁且有 ASCVD 危险因素的 DM 患者予阿托伐他汀治疗；

1.3 高危 DM 年龄 50 ~ 70 岁应用高强度他汀治疗；

1.4 二级预防所有年龄合并 ASCVD 的 DM 患者应予高强度他汀治疗；

1.5 如收益 > 风险，75 岁以上 DM 患者可高剂量他汀治疗。我国 2019 年血脂指南建议 DM 患者应首选他汀治疗；

1.6 如合并 TG 低、HDL-C 低，均推荐联合应用依折麦布，为与肠粘膜上皮细胞刷状缘侧负责胆固醇吸收的 NPC11 结合并抑制其活性使肠道摄取 Tc 减少，降低 LDL-C，早期大规模随机试验与单用他汀比较，使用他汀联合 / 依折麦布可更好降低 LDL-C，且联合组 LDL-C 均显著降低；

1.7 一项纳入 8 项研究比较 meta 分析表明 80700 例 DM 和 85500 例 DM，不论是否 DM 患者，他汀 / 依折麦布联合治疗较使用他汀药 CVD 发生率更低；

1.8 另一篇纳入 35 项研究网状 Meta 分析表现，

与初始他汀药剂量加倍相比他汀 / 依折麦布联合治疗可提高 CVD 风险显著降低与 LDL-C 下降更多;

1.9 根据 2020 年 ADADM 指南确诊 ASCVD 的极高危 DM 患者经最大耐受他汀药量后 LDL-C 仍 $\geq 1.8\text{mmol/L}$ 可考虑合用;

2 依折麦布

依折麦布: 抑制肠道吸收 Tc 减少降低 LDL-C, 与阿托伐他汀各 10mg 合用有互补作用, 相当他汀 80mg 剂量作用为 ASC V D1 级 2 级预防用药, 在疾病上游干预抗斑块, 降低心脑血管病死亡率, 可用于防治 M1 与脑梗加重, 可降低 LDL-C 14.6%~16%, 对降 TG 有辅助作用, 安全性低于阿托伐他汀, 不良反应 7.9% vs 13.8%。

3 Pemafibrate 佩玛贝特

Pemafibrate 译音: 佩玛贝特. 可控制 TG 水平, 即降低残留 CV 风险作用, 研究证明 TG 升高也是 AS 诱因, 可增加 CVD 风险, 特别 DM 患者即已他汀治疗后仍有 1/3 患者仍高 TG 症, 此药可激活过氧化物酶体增殖物激活受体受体调控其表达。从而全面降低 TG 水平, 治疗 4 个月后 TG 下降 26.2%, LDL-C 下降 25.8%, 残余 Tc 水平下降 25.8%, HDL-C 升高 5.1%。肾脏不良事件和静脉血栓事件有所增加, 而肝不良反应与非酒精性脂肪肝肝病降低, 对 CV 风险无降低, 该药更适合 LDL-C 已达标而存在高 TG 与低 HDL-C 患者使用, 特别合并 DM 血脂异常患者。

4 PCSK9 抑制剂

PCSK9 抑制剂. 又称前蛋白转化酶枯草杆菌 1 素 9 抑制剂, 有 2 种药物药理学较相似与突出“21”: 优洛单克“瑞百安”evolocumab 与阿利优单克(依派达) alirocumab 均是 FDA 批准用于皮下注射的单克隆抗体. 可与游离 PCSK9 结合, 通过阻滞 PCSK9 对 LDL-C 水平较基线降低 60%, 中位值 30mg / d1, 主要终点事件减少 15%, 同优洛单克类似. 与安慰剂组相比, 阿利优单克组新发 DM 或 DM 恶化的风险略低, PCSK9 抑制剂, 10 年 ASCAD $\geq 26\%$ 成年 DM 患者, 保证 LDL-C 降幅 $\geq 50\%$, 可最大耐受量他汀联合依折麦布, 意大利 Monam 等一项 Meta 分析二种药理学相似, 尤洛单克和阿利优单克用法: 前者每 2 周皮下注射 75mg~150mg, 后者每 2 周注射 420mg 或每周 1 次 280mg。

5 高纯度鱼油剂: Sasapa 胶囊

高纯度鱼油剂: Sasapa 胶囊, 二十碳五稀乙可酯(EPA), 刚获批 2023 年初高纯度 Omega3 脂肪酸

又称 $\omega-3$ 脂肪乙酯 90 软胶囊作用最好, 由鱼油中关键 omega-3 不饱和脂肪酸衍生而来, 用于脂肪细胞与炎症细胞上表达的过氧化物酶体增殖物激活受体, 以降低空腹 TG 水平, 增加胰岛素敏感性, 调节炎症级联反应。近年评估 IPE 在高 TG 血症患者中作用的大规模随机试验结果发表。在 REDUCE-IT 试验中, 纳入 8179 例 ≥ 45 岁已患 CVD 或 ≥ 50 岁至少合并一个其它危险因素 DM 患者, 双盲随机分为高纯度鱼油剂 Sasapa 组 2 克 .2 / d 或安慰剂组, 所有患者接受他汀治疗 ≥ 4 周, 控制 TG 水平在 135~499mg / d1 和 LDL-C 水平 49~100mg / d1。与相似: 从 FOERER 试验是首个证明优洛单克可在已他汀基础上进一步改善 ASCVD 患者 C V D 结果获益, 在大规模随机对照试验, 纳入 2751 例 ASCVD 患者, 随访 2 年, 使 LDL-C 水平基线降低 50%~70%, 中位值 30mg / d1, 主要终点事件减少 15%, (M1, C V D 死亡, 卒中, 需住院 AP 与冠脉事件) 且 (评估优洛单克治疗 ACS 患者 CV 结局) 结果对上述结果进行补充。该试验入选 18924 例 > 40 岁近 1 年发生 ACS 经高强度他汀治疗仍血脂偏高 (LDL-C $\geq 70\text{mg / d1}$ 或非 HDL $\geq 100\text{mg / d1}$ 或 apoB $> 80\text{mg / d1}$) 患者随访 2.8 年, 近来一些评估 IPE 在 TG 血症患者中作用大规模试验结果发表。基于上述研究结果, 2020 年 ADA 指南推荐对 ASCVD 或伴其它 CVD 风险的 DM 患者, 可考虑加用 IPE 降低 CVD 风险。

6 Inclisiran 小干扰 RNA

Inclisiran 随着小干扰 RNA (siRNA) 分子研究的深入, 为靶向治疗提供更多可能。Inclisiran 是 siRNA 类别中的第一种 Tc 疗法的药物, 可与编码 PCSK9 蛋白的 mRNA 结合, 通过 RNA 干扰作用降低 mRNA 水平, 阻止肝脏产生 PCSK9 蛋白, 从而增强肝脏清除 LDL-C 的能力, 降低 LDL-C 水平, 它的作用时间较长, 只需要半年给药, 并且在肝细胞内作用, 不是血浆水平。有关 Inclisiran 的 III 期临床试验结果于近期发表, ORION-10 纳入 1561 例确诊 ASC V D 患者, ORION-11 入组 1617 例确诊 ASCVD 或存在同等 ASCVD 风险患者, 均已接受最大耐受量他汀治疗后 LDL-C 仍高患者, 采取 1:1 随机分安慰剂组或 Inclisiran 组, 随访 18 个月, 药物组 LDL-C 水平较基线下降分别为 55.3% (ORION-10) 和 56.3% (ORION-11)。关于 Inclisiran 的试验主要终点均为为 LDL-C 水平降低百分比或绝对值。接下来的 ORION-4 试验招募 1.5 万例患者, 为期 5 年, 评估 CVD 结果。目前试验令人欣喜, 还需要更多数据。

7 医学前沿 PCSK9 基因疗法

医学前沿 PCSK9 基因疗法; PCSK9 抑制剂单抗均通过阻滞 PCSK9 对 LDL-C 水平降低 60% 注射 1 次有效半月, Inclisiran 小干扰 RNA 与编码 PCSK9 蛋白的 mRNA 结合也通过阻止肝脏产生 PCSK9 蛋白明显降低 LDL-C 水平, 注射 1 次有效半年, 停药即 PCSK9 回升与 LDL-C 受体结合致 LDL-C 升高导致 AS、斑块加重与 CVD 发病机制。他汀从 2022 年中国糖尿病血脂管理指南 2023-03 中国血脂管理指南及 M1 诊疗指南强调对 > 75 岁或高危患者或二级预防均应用高强度他汀, 一般主张中等强度他汀适合国人而低剂量无法达标; 依折麦布或海博麦布抑制肠道吸收 Tc 降低 LDL-C20% 左右; 2015 年起 PCSK9 抑制剂两个单抗降低 LDL-C60%; 医学不断进步中寻找基因疗法即利用单检基因编码器来针对首个体内基因疗法, 使体内肝脏永久性关闭 PCSK9 而永久性降低 LDL-C 水平, 近在美国 Therapeutics. VER 公司 VER 101 深入研究, 批准新西兰进行临床试验, 期待成功, 解除坏血脂 LDL-C, 1 次治疗, 永久降脂, 介决 CVD 发病机制具重大意义。

8 Bempedoic acid. 贝派地酸

Bempedoic acid. 译音贝派地酸, 新型调脂药, 一种作用脂质合成中多个位点, 通过抑制肝脏 ATP 柠檬酸裂解酶, 快速降低乙酰辅酶 A 水平, 诱导肝脏吸收 LDL-C 颗粒, 作用机制与他汀相似, 贝派地酸作用于这个过程前端, 他汀作用于这个过程后端. 表明贝派地酸适合不耐受他汀替代治疗, 与依折麦布合用, 降脂作用更优, 均作用肝脏 Tc 和脂肪酸合成, 增加线粒体长链脂肪酸氧化. 大大降低 LDL-C 水平也激活腺苷磷酸活化蛋白激酶, 改善葡萄糖代谢, 可增加他汀降脂作用. 显著降低 LDL-C28.5%, 降低 non-HDL-C, Tc, ApoB, 超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 等指标。研究纳入 2230 例已进行最大耐受他汀治疗而 LDL-C 仍高的 ASCVD 和杂合性家族性高 Tc 血症患者, 随访 1 年, 治疗组可减少新发 DM / DM 恶化发生, 该试验其效疗对于 DM 血脂异常患者使用更有优势。

9 PC1

PC1 对大血管病变堵塞的再通具显著疗效, PC1 大多数是成功的, PC1 指南共识阐明, 要点 1) 明显心肌缺血症状, 斑块不稳定, 随时破裂形成血栓, 这情况 PC1 是救命, 使心肌受损细胞修复, 改善心功能, 提高生活质量, 即使 CA 狭窄不严重也考虑 PC1, 2) 无明显心肌缺血症状, 斑块稳定, CA 狭窄严重 90% 未必 PC1; 做不做 PC1 跟 CA 狭窄程度关系不大, 取决于

心肌是否缺血, 斑块是否稳定。近年我国 AMI 入院率上升, 病死率未减少, PC1 有创术, 发生内膜损伤、炎症、出血、血肿、血栓、排异、再狭窄或慢血流现象与长斑块致阻塞或支架血管虽扩大, 血流通畅了, 丧失弹性又不如血管内膜光滑, 遇激动、寒风逆行、饮酒或停药易产生小血栓再阻塞风险, 且 PC1 后无法避免延缓再 MI, 也不能预防 MI, 更无法改善预后, 资料表明血运重建不能降低病死率或 MI 危险。应尽早足量他汀使 LDL-C 降低, ASCAD 降低与 LDL-C 水平呈线性负相关, 降至低于 1.0mmol / L 以下更安全, 早用他汀 / 依折麦布降低 LDL-C, 联合抗凝药治疗。缓慢进展 CA 远比 CA < 50% 狭窄软斑块易破裂危险性小, 多支病变与 ACS 均不 PC1, 对 CHD 不稳定斑块. PC1. AMI 后均存在慢血流现象之微血管病变与内皮细胞功能失调 PC1 也无法介决。

10 尼可地尔

尼可地尔具有改善微血管内皮细胞功能失调的修复通畅血流灌注, 而 PC1 无法替代改善心肌缺血, 此药还有改善心肌交感神经活性, 与曲美他嗪心肌代谢药物兼供氧治疗。

10.1 尼可地尔完全可以替代, 且安全有效, 作用时间长达 6h, 具改善微血管病变慢血流现象再充盈畅通血流灌注增加而改善心肌细胞凋亡、坏死、VA、HF、心血管事件与死亡率, 保护心肌细胞作用越来越广泛证实和应用;

10.1.1 ATP 敏感性钾离子通道开放作用, ACS 心肌预适应, 减轻心脏后负荷, 改善预后;

10.1.2 减轻线粒体内钙超载即抑制钙离子流入胞浆内, 减轻心脏前负荷, 而保证心肌对抗缺血性损害与减轻钙超载, 防止应力期间心肌细胞凋亡及线粒体损伤, 减轻心肌损害;

10.1.3 减少自由基生成, 氧自由基 / 或脂质过氧化反应可引起微循环中微血管内皮细胞膜稳定性和通透性平稳失调, 粘附分子表达增加, 导致微循环 (又称侧支循环) 障碍, 尼可地尔通过 ATP 敏感性钾离子通道开放能够抑制线粒体内的生成, 阻断生成自由基, 改善微循环障碍 (即有利侧支循环建立), 减少心肌细胞死亡;

10.1.4 尼可地尔使线粒体细胞膜超级化, 改少细胞外钙内流, 阻止膜的氧化去极化, 减少 ATP 的消耗与乳酸的产生, 维持能量平衡达纠正保护心肌的目的;

10.1.5 减轻微血管损害, 微血管阻力增加引起微循环造成心肌缺血, 可减轻微循环阻力, 改善微循环

障碍，且可减轻心血细胞纤维变性与间质水肿，维持线粒体完整性，减轻微循环障碍引起的损伤；

10.2 尼可地尔的硝酸脂样作用肌：使胞浆钙减少，减轻钙超载，血管平滑肌松弛显著扩张冠状动脉，显著增加心肌供血，但硝酸甘油急救时只可用 0.3mg 舌下含化一片，必要时再含化一片，作用时间短暂，对 AP 缓解作用但易产生耐药性，不可多服或长服，且出厂 3 月自动失效会耽误抢救机遇，且可加快心率、降低血压和增加 M02V 与剧烈头痛副作用，对 AM1 无效，而尼可地尔主张长期服或含化疗效更好，无耐药性，特别 AM1 或支架后无法解决隐患包括微血管内皮功能失调均有效疗；

10.2.1 缓解心肌，更多增加 CA 血流量，诱导末梢血管的最大充盈改善心肌缺血；

10.2.2 减轻围手术期心肌损伤：PCI 或球囊扩张术造成 CA 内皮损伤，激活血小板，促进血栓形成和局部炎症反应，导致围手术期心肌损伤发生率上升，尼可地尔可长期改善心肌供血而保护心肌细胞优势；

10.2.3 尼可地尔还可改善 PCI 无法解决的：无复流现象在 CAG 中无法显示 CA 存在明显的病变而使血流灌注却明显延迟的慢血流现象，此时唯有尼可地尔可有效改善 PCI 术不足包括 AM1 患者心功能及缺血性预处理作用，显著减少慢血流现象发生率，有助改善重构，延缓 HF 发生的发展，改善心肌预后，有效改善 CA 微循环（包括侧支循环建立）及 M1 后心功能预防慢血流现象在 AM1 中心肌再灌注损伤，对存在慢血流现象均可用尼可地尔获益，是维持心功能有效手段。对 AM1 心功能，改善左室重构，改善内皮细胞功能失调与近期远期预后，疗效明显值得研讨。

参考文献：

[1] 徐大立，钱中良，陶以嘉，急性冠脉综合征研究进展，心血管病学杂志 (J),2006.17:36

[2] 徐大立，急性心肌梗死研究进展，心血管病学杂志 (J),2005.26:89 ~ 93

[3] Davies.M.the.pat-hophysidy.of.acute.Conronay.Syudromes.Heart.2009-9Ardastimi.E.M.ondini.P BeIlo.Bp.et. al.New-insito.P-athohyastatin.Patent. with.stable.coronary.desese(J)N.Eng-1.J.med.2005.382:425 ~ 435

[4] 徐大立、陶以嘉，急性冠脉综合征重建术 (J)，2005.7:154~155

[5] Davies.M.the.pat-hophysidy.of.acute.Coronary.syudromes.Heart.2000.83:361 ~ 366

[6] Ardastimi.E.BeIlo.at.el.New-insightis.inso.

P-athohysology.of.AM1.Heart.J.2013: 138: 6556 ~ 560

[7] 中华心血管病杂志编委会，经 PTCAT 介入治疗指南 J，2009:347 ~ 425

[8] 陶以嘉、徐大立，ACS 与阿托伐他汀，心血管病学进展 (J)2013,329(4):553-558.

[9]P1/II 研究，2011 年 6 月第 47 届欧洲透折和移植大会报告 Nttp、/www.medscape.Com/Vrewar ti de /724885.SATU1R 研究 NichoIIs. Sl. Ballanontyre. C M. Bartar.P.I.et.al. Esffect. of.two.in-tonsive.statin.regim ens

[10]GiugLiano RP,Cannon CP.Blazing MA,etal.Benefit of adding ezetimibe to statin therapy oncardiovascular outcomesandsafety in patients with versus without diabetes mellitus:results from IMPROVE-IT(erdution of outcomes:Vytprin efficacy international trial)[J].circulation, 2018,137(15):1571-82

[11]Sabatine.MS.Giug1iano.RP.Keech.A.et.al. EV010CDN1AB.and.c1inica1.outcome in paticntis with cardiovascules disease(J).N.Engl.J.Med.2017.376(18):1713 ~ 1722.Dor: 10.1056/NSJmo2161566Conna H,Ray kk. The importance of dysLipidaemia in the pathogenesi of cardiovascuLar dise ase in people wite diabetes[J].Diabetes Obes Metab, 2019.21(suppl 1):6-16

[12]Filippatos TD,Florentin M,Georgoula M,et al. Pharmacological management of diabetic dyslipidemia [J]. Expert Rev Clin Pharmacol,2017,10(2):187-200

[13]George B,Lawrence B, Andrew JM,et al.American Diabetes Association .Standards of Medical Care in Diabetes -2020[J].Diabetes Care.2020.43(Suppl 1):S1-S212

[14]Mach F,Baigent C,Catapano AL,et al.2019 ESC/EAS Cuidelines for the management of dyslipidaemias :lipid modification to reduce cardiovascular risk[J].European heart journal,2020.41(1):111-88.

[15] 中国血脂管理指南（2023 年）Chinese.Circutation.Jomnal.march.2023, Vol.38.N0.3 (Seria | . N0.297) “17” Sabatine.MS, Giug1iano.RP.Keech.A.C.et.al. EV010CDN1AB.and.c1inica1.outcome. in.paticntis.with.cardiovascules.disease.(J).N.Engl.J.Med.2017.376(18):1713 ~ 1722.Dor: 10.1056/NSJmo21615664..... “22” O.DOnghue.ML.Giogliano.RF.Wiviott.SD.et.al.Longterm.etherosclerotic.Patients. with.cstab1ished.atheosc.lerotic.Cardiovacutor.dise(J). Circulation.2022.146(15):1109 ~ 1119.DOI.10.1161/

C1RC U LATI0NAHA.122.0616.20

[16] 急性STEMI 诊断与治疗指南 (J). 中华医学会分会编辑委会, 中华心血管病学杂志编委会, 2020. 90:675~690

[17] Jennifer S. L, Jacqueline E. T H, Sripal B, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation: An Official Journal of the American Heart Association, 2022(145-3).

[18] Arbel R, Hammerman A, Azuri J. Usefulness of ezetimibe versus evolocumab as add-on therapy for secondary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus (J). Am J Cardiol, 2019, 123(8):1273-6

[19] Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA, et al. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy (J). Clin Res Cardiol, 2019, 108(5):487-509.

[20] Sabatine MS, Ciugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular diseases [J]. N Engl J Med, 2017, 376(18):1713-22.

[21] O'Donoghue ML, Giugliano RF, Wiviott SD, et al. Long-term effects of treatment with established atherosclerotic cardiovascular disease (J). Circulation. 2022;146(15):1109~1119. DOI:10.1161/CIRCULATION.122.0616.20 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. N Engl J Med, 2018, 379(22):2097-107

[22] Monami M, Sesti G, Mannucci E. PCSK9 inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(4):903-8

[23] Kosmas GE, DeJesus E, Morcello R, et al. Lipid-lowering interventions targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): an emerging chapter in lipid-lowering therapy [J]. Drugs Context, 2017, 6:212511.

[24] Leiter LA, Teoh H, Kallend D, et al. Inclisiran Lowers LDL-C and PCSK9 irrespective of diabetes

status: the ORION-1 randomized clinical trial [J]. Diabetes Care, 2019, 42(1):173-6

[25] Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol [J]. N Engl J Med, 2017, 376(15):1430-40

[26] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol [J]. Engl J Med, 2020, 382(16):507-19.

[27] Keda N, Yasu T, Kudo N, et al. Nicorandil versus isosorbide dinitrate as adjunctive treatment to direct balloon angioplasty in acute myocardial infarction (J). Heart. 2004;90(20):181-185

[28] 黄静静, 注射尼克地尔在 ACS 中应用进展, 心血管病学进展 (J). 2016. Vol.565-566

[29] 李佳、鄢华、苏晞. 糖尿病血脂异常的药物治疗新进展, 中国循环心血管医学杂志 (J) 2022.14(2): 247-249

[30] 医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识 [J] 中华心血管病杂志 2021, 49(5): 432-454

[31] 葛均波, 霍勇, 杨杰孚, 高秀芳, 李勇. 慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(08):769-781.

[32] 医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识 [J] 中华心血管病杂志, 2021, 49(5): 432-454

[33] 葛均波, 霍勇, 杨杰孚, 高秀芳, 李勇. 慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(08):769-781.

作者简介:

徐大立 (1936-) 主任医师, 教授, 博导, 浙大医 59 年毕业。市二院内科重点培养人才, 任锡山市人民医院大内科主任, 获市、省科技进步一、二等重大贡献奖获得者, 连续行医 64 周年 88 岁老专家, 从事心血管病前沿研究。