

• 论著—研究报告 •

尼可地尔对老年 AMI 患者 PCI 术后造影剂诱导 急性肾损伤的保护作用*

龚敏¹ 朱亮¹ 丁士勤¹

[摘要] **目的:**探究尼可地尔对老年急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后造影剂诱导急性肾损伤的保护作用。**方法:**选取 2019 年 9 月—2021 年 10 月住院行 PCI 术的老年 AMI 患者 141 例,随机分为对照组、尼可地尔低剂量组和尼可地尔高剂量组,每组 47 例;对照组患者接受常规治疗方案(阿司匹林+氯吡格雷+水化治疗),尼可地尔低剂量组和尼可地尔高剂量组在对照组基础上,术前 30 min 至术后 3 d 服用尼可地尔,3 次/d,低剂量组 5 mg/次,高剂量组为 10 mg/次。比较各组患者肾功能指标、氧化应激指标、炎症指标、核因子-E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)/抗氧化响应元件(antioxidant response element, ARE)信号通路基因 mRNA 相对表达水平及造影剂诱导的急性肾损伤发生率。**结果:**各组造影剂诱导的急性肾损伤发生率比较,对照组明显高于尼可地尔低剂量组和尼可地尔高剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组相比,术后尼可地尔低剂量组和尼可地尔高剂量组血清肌酐、尿肾损伤分子 1、丙二醛、C 反应蛋白及白细胞介素 6 水平明显降低,而估算肾小球滤过率、超氧化物歧化酶、Nrf2、ARE 和血红素加氧酶 1 mRNA 相对表达水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);各组患者主要不良反应事件发生率的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**尼可地尔可能对老年 AMI 患者 PCI 术后造影剂诱导的急性肾损伤具有保护作用,可能与尼可地尔调节 Nrf2/ARE 信号通路,发挥抗氧化应激及抗炎作用有关。

[关键词] 尼可地尔;急性心肌梗死;老年患者;造影剂;急性肾损伤

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.01.003

[中图分类号] R542.22 **[文献标志码]** A

Protection effect of nicorandil against acute kidney injury induced by contrast agent in elderly patients with AMI after PCI

GONG Min ZHU Liang DING Shiqin

(Department of Cardiology, Xinhua Hospital Affiliated to Anhui University of Science and Technology, Huainan Xinhua Hospital, Huainan, Anhui, 232052, China)

Corresponding author: DING Shiqin, E-mail: yxw220304@163.com

Abstract Objective: To explore the protection effect of nicorandil against acute kidney injury induced by contrast agent in elderly patients with acute myocardial infarction(AMI), following percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** A total of 141 elderly patients with AMI undergoing PCI in the hospital were enrolled between September 2019 and October 2021. They were randomly divided into three groups: the control group, low-dose and high-dose nicorandil groups, with 47 patients in each group. The control group was given the routine treatment regimen(aspirin+clopidogrel+ hydration therapy). On this basis, low-dose and high-dose nicorandil groups were given nicorandil(3 times/d; low-dose group: 5 mg/once, high-dose group: 10 mg/once) during the period from 30 min before surgery to 3 d after surgery. The renal function indexes, oxidative stress indexes, inflammatory indexes, mRNA related expression levels of nuclear factor erythroid 2 related factor 2(Nrf2)/antioxidant response element(ARE) signaling pathway related genes and incidence of contrast-induced AKI were compared among all groups. **Results:** There was significant difference in incidence of contrast-induced AKI among all groups, and the incidence of contrast-induced AKI in the control group was significantly higher than that in low-dose and high-dose nicorandil groups($P < 0.05$). Compared with control group, levels of serum creatinine, urinary kidney injury molecule 1, malondialdehyde, C-reactive protein and interleukin 6 were significantly decreased, while levels

*基金项目:CSC 临床研究专项基金项目(No:CSCF2020A03)

¹安徽理工大学附属新华医院(淮南新华医院)心内科(安徽淮南,232052)

通信作者:丁士勤,E-mail:yxw220304@163.com

of estimated glomerular filtration rate and superoxide dismutase, and mRNA related expression levels of Nrf2, ARE and heme oxygenase 1 were significantly increased in low-dose and high-dose nicorandil groups after surgery ($P < 0.05$). There was no significant difference in incidence of main adverse reactions among all groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Nicorandil may have a protective effect against contrast-induced AKI in elderly AMI patients after PCI, which may be related to that nicorandil can regulate Nrf2/ARE signaling pathways and play the roles of anti-oxidative stress and anti-inflammation.

Key words nicorandil; acute myocardial infarction; elderly patient; contrast agent; acute kidney injury

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是冠状动脉血供急剧减少或中断, 心肌持续性缺氧缺血而引起的坏死现象^[1]。经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 可尽早恢复梗死相关冠状动脉血流, 减少心肌梗死面积, 改善患者心功能, 是临床主要的治疗方法之一^[2-3]。但造影剂诱导的急性肾损伤是 PCI 术后较为严重的并发症之一, 且随着 PCI 技术的进步和发展, PCI 已广泛应用于 AMI 患者的治疗, 而造影剂诱导的急性肾损伤的发病率也随之升高, 可能诱发其他不良事件的发生, 严重影响患者预后^[4-5]。造影剂诱导的急性肾损伤具体机制可能与氧化应激、细胞能量代谢紊乱、细胞凋亡等相关, 目前尚无有效的治疗措施, 临床应重视其防控工作。老年患者作为特殊人群, 其身体各项机能多处于衰退阶段, 且多数合并有高血压、糖尿病等基础疾病, 其造影剂诱导的急性肾损伤风险明显增加^[6]。尼可地尔是治疗急性冠脉综合征的常用药物之一, 具有 K^+ 通道开放和类硝酸酯的作用, 从而适用于缺氧缺血所致的心肌损伤, 研究发现尼可地尔对于冠心病患者造影剂肾病有积极的预防作用^[7]。核因子-E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)/抗氧化响应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路在抗应激、抗炎反应、抗动脉粥样硬化等方面有重要的细胞保护作用^[8-9]。本研究通过前瞻性随机临床试验, 从 Nrf2/ARE 信号通路角度, 评价尼可地尔对老年 AMI 患者 PCI 术后造影剂诱导的急性肾损伤的保护作用, 旨在为临床尼可地尔的应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 9 月—2021 年 10 月住院行 PCI 术的老年 AMI 患者 141 例, 男 81 例, 女 60 例; 年龄 62~80 岁, 平均 (68.87 ± 7.45) 岁。141 例 AMI 患者随机分为对照组、尼可地尔低剂量组和尼可地尔高剂量组, 每组 47 例, 各组均未出现中途放弃治疗、转院等脱落病例, 最终每组有 47 例进行统计比较。本研究已通过安徽理工大学附属新华医院伦理委员会审核批准 (No: 伦审 2021 第 3 号), 所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准: 患者符合《急性心肌梗死诊断和治

疗指南》^[10] 中 AMI 的诊断标准; 具有 PCI 指征; 年龄 > 60 岁。

排除标准: 造影剂过敏者; 术前 1 周服用尼可地尔; 急诊 PCI 术; 严重肝、肾功能不全; 本研究药物禁忌者; 合并恶性肿瘤、慢性肝病、血液疾病、自身免疫性疾病等患者; 高热及重症感染; 精神异常、神志不清者。

1.3 方法

对照组患者接受常规治疗方案, 长期服用阿司匹林和氯吡格雷, 阿司匹林肠溶片 (规格: $50 \text{ mg} \times 100 \text{ 片}$) 100 mg/d , 硫酸氢氯吡格雷 (规格: $25 \text{ mg} \times 20 \text{ 片}$) 75 mg/d ; 术前 6 h 至术后 12 h 以生理盐水进行水化, 水化速度为 $1 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, 若患者心功能不全, 水化速度调至 $0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。尼可地尔低和高剂量组在对照组基础上, 术前 30 min 分别服用尼可地尔片 (规格: $5 \text{ mg} \times 24 \text{ 片}$) 5 、 10 mg/次 ^[11], 术后 3 d 连续服用尼可地尔片 3 次/d。

1.4 观察指标

患者一般资料: 包括性别、年龄、体重指数、基础疾病、血脂水平、造影剂用量、水化用量及术前用药情况。

肾功能: 术前和术后 1、2、3 d 患者血清肌酐 (serum creatinine, SCr)、估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 和尿肾损伤分子 1 (kidney injury molecule 1, KIM-1) 水平。

造影剂诱导的急性肾损伤发生情况: 定义为造影剂使用后, 72 h 内发生的急性肾损伤, 并排除其他原因, SCr 水平升高大于 $44.2 \mu\text{mol/L}$ 或升高大于 25%^[12]。

氧化应激指标: 术前及术后 3 d 血清丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平。

炎症指标: 术前及术后 3 d 血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 水平。

Nrf2/ARE 信号通路基因 mRNA 相对表达水平: 术前及术后 3 d 采集空腹静脉血 5 mL, 采用密度梯度离心法分离外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 经实时荧光定量聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测 Nrf2、ARE 和血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, ho-1) mRNA 相对表达水平。

其他:术后 10 d,患者复查血常规、血生化及凝血功能等,统计患者不良事件发生率,包括死亡、心脏不良事件、肾脏替代治疗、内出血及脑血管事件等。

1.5 统计学方法

采取统计学软件 SPSS 19.0,服从正态分布的计量数据以 $\bar{X} \pm S$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-q 法;重复测量数据采用重复测量方差分析;计数资料以率(%)表

示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般资料比较

对照组、尼可地尔低剂量组和尼可地尔高剂量组患者年龄、性别、体重指数、基础疾病、血脂水平、造影剂用量、水化用量及术前药物使用情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 3 组患者一般资料的比较

项目				$\bar{X} \pm S$	
	对照组 (47 例)	尼可地尔低剂量组 (47 例)	尼可地尔高剂量组 (47 例)	F/χ^2	P
年龄/岁	67.69±6.82	69.13±7.75	68.51±7.16	0.466	0.628
性别/例				0.174	0.917
男	28	27	26		
女	19	20	21		
体重指数/(kg/m ²)	26.59±4.28	27.35±4.64	27.86±5.02	0.885	0.415
高血压/例(%)	35(74.47)	30(63.83)	31(65.96)	1.371	0.504
糖尿病/例(%)	9(19.15)	12(25.53)	10(21.28)	0.579	0.749
总胆固醇/(mmol/L)	4.75±1.16	4.87±1.25	4.69±1.12	0.285	0.753
甘油三酯/(mmol/L)	1.86±0.56	1.93±0.61	1.97±0.65	0.394	0.675
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	2.93±0.84	2.81±0.78	2.86±0.81	0.260	0.771
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	1.13±0.36	1.03±0.30	1.07±0.32	1.109	0.333
造影剂用量/mL	241.69±45.11	248.56±48.37	243.61±46.28	0.272	0.762
水化用量/mL	867.23±146.29	859.75±143.36	847.55±142.40	0.224	0.800
术前用药情况/例(%)					
β受体阻滞剂	37(78.72)	38(80.85)	34(72.34)	1.051	0.591
抗凝剂	28(59.57)	28(59.57)	30(63.83)	0.238	0.888
ACEI/ARB 类药物	36(76.60)	35(74.47)	35(74.47)	0.076	0.963
利尿剂	24(51.06)	27(57.45)	25(53.19)	0.400	0.819
他汀类药物	45(95.74)	47(100.00)	47(100.00)	4.058	0.132

注:ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂,ARB 为血管紧张素受体拮抗剂。

2.2 各组患者肾功能情况比较

对照组造影剂诱导的急性肾损伤发生率明显高于尼可地尔低剂量组和尼可地尔高剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组患者术后 SCr 和尿 KIM-1 水平呈先升高后降低趋势,eGFR 水平呈先降低后升高;术前和术后 3 d 时,3 组 SCr、eGFR 及尿 KIM-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);而术后 1 d 时,尼可地尔高剂量组 SCr 和尿 KIM-1 水平明显低于对照组,eGFR 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);尼可地尔低剂量组尿 KIM-1 水平明显低于对照组,eGFR 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);尼可地尔高剂量组尿 KIM-1 水平明显低于尼可地尔低剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后 2 d 时,

尼可地尔低剂量组和高剂量组 SCr 和尿 KIM-1 水平平均明显低于对照组,eGFR 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);尼可地尔高剂量组 KIM-1 水平明显低于尼可地尔低剂量组,而 eGFR 水平高于尼可地尔低剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 各组氧化应激和炎症指标比较

与术前比较,术后 3 d 时各组患者 MDA、CRP 及 IL-6 水平明显升高,SOD 水平明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);其中尼可地尔高剂量组 MDA、CRP 及 IL-6 水平明显低于对照组,SOD 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);尼可地尔低剂量组 CRP 及 IL-6 水平明显低于对照组,SOD 水平明显高于对照组,差异有统

计学意义 ($P < 0.05$); 且尼可地尔高剂量组 CRP 水平明显高于尼可地尔低剂量组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。及 IL-6 水平明显低于尼可地尔低剂量组, SOD 水

表 2 各组患者肾功能情况的比较

项目	对照组 (47 例)	尼可地尔低剂量组 (47 例)	尼可地尔高剂量组 (47 例)	F 或 χ^2	$\bar{X} \pm S$ P
造影剂诱导的急性肾损伤/例(%)	8(17.02)	3(6.38)	1(2.13)	7.019	0.030
SCr/($\mu\text{mol/L}$)					
术前	121.63 \pm 11.42	122.25 \pm 11.14	122.84 \pm 11.86	$F_{\text{时间}} = 23.115$	<0.001
术后 1 d	132.45 \pm 13.46	128.51 \pm 12.85	125.23 \pm 12.21 ¹⁾	$F_{\text{组间}} = 5.732$	0.003
术后 2 d	139.57 \pm 14.45	133.20 \pm 13.57 ¹⁾	129.51 \pm 13.16 ¹⁾	$F_{\text{交互}} = 1.953$	0.071
术后 3 d	125.73 \pm 12.61	124.62 \pm 12.95	124.16 \pm 12.74		
eGFR/[mL/(min \cdot 1.73 m ²)]					
术前	51.21 \pm 6.52	50.13 \pm 5.86	50.43 \pm 6.13	$F_{\text{时间}} = 63.413$	<0.001
术后 1 d	44.26 \pm 5.14	47.59 \pm 5.38 ¹⁾	48.65 \pm 5.71 ¹⁾	$F_{\text{组间}} = 13.640$	<0.001
术后 2 d	38.96 \pm 4.21	42.16 \pm 4.87 ¹⁾	45.63 \pm 5.32 ¹⁾²⁾	$F_{\text{交互}} = 4.329$	<0.001
术后 3 d	48.55 \pm 5.42	49.86 \pm 5.75	50.19 \pm 5.90		
尿 KIM-1/($\mu\text{g/L}$)					
术前	63.75 \pm 7.18	65.71 \pm 7.94	64.74 \pm 7.56	$F_{\text{时间}} = 161.415$	<0.001
术后 1 d	81.82 \pm 9.35	78.37 \pm 8.63 ¹⁾	72.41 \pm 7.75 ¹⁾²⁾	$F_{\text{组间}} = 36.075$	<0.001
术后 2 d	92.37 \pm 10.58	84.32 \pm 9.57 ¹⁾	74.85 \pm 8.03 ¹⁾²⁾	$F_{\text{交互}} = 10.966$	<0.001
术后 3 d	68.36 \pm 8.11	67.59 \pm 7.89	65.34 \pm 7.24		

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与尼可地尔低剂量组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 各组氧化应激和炎症指标的比较

项目	对照组(47 例)	尼可地尔低剂量组(47 例)	尼可地尔高剂量组(47 例)	F	$\bar{X} \pm S$ P
MDA/($\mu\text{mol/L}$)					
术前	2.12 \pm 0.65	2.01 \pm 0.58	2.07 \pm 0.62	0.374	0.689
术后 3 d	2.95 \pm 0.84	2.74 \pm 0.77	2.49 \pm 0.73 ¹⁾	4.083	0.019
SOD/(IU/mL)					
术前	72.65 \pm 8.54	71.29 \pm 8.06	70.78 \pm 7.84	0.661	0.518
术后 3 d	59.26 \pm 6.41	63.75 \pm 6.91 ¹⁾	68.59 \pm 7.27 ¹⁾²⁾	21.667	<0.001
CRP/(mg/L)					
术前	4.82 \pm 1.34	4.95 \pm 1.48	4.86 \pm 1.37	0.107	0.899
术后 3 d	18.95 \pm 5.21	16.49 \pm 4.67 ¹⁾	13.27 \pm 3.16 ¹⁾²⁾	19.411	<0.001
IL-6/(ng/L)					
术前	127.65 \pm 15.68	125.43 \pm 13.75	128.54 \pm 16.23	0.518	0.597
术后 3 d	152.49 \pm 20.14	143.58 \pm 18.64 ¹⁾	131.46 \pm 17.85 ¹⁾²⁾	14.660	<0.001

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与尼可地尔低剂量组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 各组 Nrf2/ARE 信号通路基因 mRNA 相对表达水平比较

与术前比较, 术后 3 d 时各组患者 PBMC 中 Nrf2、ARE 和 ho-1 mRNA 相对表达水平明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中尼可地尔高剂量组 Nrf2、ARE 和 ho-1 mRNA 相对表达水平明显高于尼可地尔低剂量组和对照组, 且尼可地

尔低剂量组 Nrf2、ARE 和 ho-1 mRNA 相对表达水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

2.5 各组患者不良反应情况比较

对照组出现 5 例主要不良事件, 其中心室颤动 2 例, 脑卒中 1 例, 急性心力衰竭 1 例, 心脏破裂 1 例; 尼可地尔低剂量组出现 3 例主要不良事件, 其

中上消化道出血 1 例,急性心力衰竭 1 例,临时血液透析 1 例;尼可地尔高剂量组出现 2 例主要不良事件,包括急诊 PCI(急性血栓形成)1 例和急性心

力衰竭 1 例。各组患者主要不良反应事件发生率的比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.507, P = 0.471$)。

表 4 各组 Nrf2/ARE 信号通路基因 mRNA 相对表达水平比较

项目	对照组(47 例)	尼可地尔低剂量组(47 例)	尼可地尔高剂量组(47 例)	F	P
$\bar{X} \pm S$					
Nrf2					
术前	1.13±0.20	1.08±0.17	1.15±0.22	1.563	0.213
术后 3 d	0.64±0.17	0.71±0.14 ¹⁾	0.88±0.18 ¹⁾²⁾	26.550	<0.001
ARE					
术前	1.54±0.23	1.57±0.25	1.48±0.19	1.954	0.146
术后 3 d	0.87±0.18	1.04±0.20	1.21±0.24	31.345	<0.001
ho-1					
术前	1.19±0.25	1.15±0.22	1.21±0.17	1.311	0.273
术后 3 d	0.74±0.14	0.83±0.17 ¹⁾	0.98±0.15 ¹⁾²⁾	29.193	<0.001

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与尼可地尔低剂量组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

大多老年患者冠状动脉病变情况复杂,PCI 术风险大、难度高,使得患者出现造影剂诱导的急性肾损伤风险明显升高^[13]。目前,关于造影剂诱导的急性肾损伤的发病率报道不一,可能与其诊断标准、入组患者基本情况、造影剂种类、用量及造影方式有关。本研究纳入 141 例老年患者,术后 12 例出现造影剂诱导的急性肾损伤,发病率为 8.51%,与文献报道相符^[14]。因此,老年 AMI 患者造影剂诱导急性肾损伤的预防研究十分必要。

尼可地尔是治疗急性冠脉综合征的常用药物之一,具有扩张冠状血管和增加冠状动脉血流量的作用^[15]。尼可地尔可作用于三磷酸腺苷敏感性 K^+ 通道,开放心肌细胞线粒体 K^+ 通道,减轻 Ca^{2+} 超载,恢复线粒体功能,避免心肌细胞凋亡,从而保护心肌细胞。近年有研究发现,尼可地尔除了改善冠状动脉血流、预防心绞痛外,还可预防造影剂肾病。本研究也证实,术前预防性口服尼可地尔可有效预防 PCI 术后造影剂诱导的急性肾损伤,可明显改善患者肾功能^[16-17]。

氧化应激及炎症反应是造影剂诱导急性肾损伤发病的重要机制,细胞实验表明,造影剂可增加肾小管上皮细胞中氧自由基的合成和分泌,降低抗氧化酶活性,最终诱发肾小管上皮细胞损伤^[18]。动物实验显示,造影剂诱导急性肾损伤模型大鼠肾皮质过氧化物酶、超氧化物歧化酶活性显著降低,脂质过氧化物显著增加,而应用抗氧化剂后可明显缓解肾损伤和氧化应激紊乱^[19]。宋亮等^[20]研究显示,注射碘造影剂产生肾小管毒性,可改变肾脏血流动力学,并激活 NLRP3 炎症小体,启动炎症反应。本研究结果显示,尼可地尔具有良好的抗氧化应激及抗炎性反应作用,可能因此对

AMI 患者肾脏起到保护作用。An 等^[21]研究显示,PCI 术前预防性注射尼可地尔,可明显改善急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌血流灌注水平和心功能,可能是尼可地尔能明显改善微血管痉挛,并恢复缺血区域血流量,从而有效改善患者缺血损伤。同时,研究显示,尼可地尔可介导多种途径抑制炎症反应^[22]。另外,邹建华等^[23]研究发现,尼可地尔降低顽固型心绞痛患者氧化应激水平,减轻心肌细胞损伤。

Nrf2/ARE 信号通路是体内重要的抗氧化应激通路,正常生理状态下,Nrf2 被偶联固定于细胞骨架上,受到体内活性氧刺激后,Nrf2 解离并发生磷酸化,转移至细胞核,启动 ARE 及下游 HO-1 等抗氧化基因的表达,达到防御氧化应激损伤、炎症损伤的效果^[24-25]。本研究中,各组患者术后 PBMC 中 Nrf2、ARE 和 ho-1 mRNA 水平较术前明显降低,但预防性口服尼可地尔可增加 PBMC 中 Nrf2、ARE 和 ho-1 mRNA 水平,表明尼可地尔可能通过调节 PBMC 中 Nrf2/ARE 信号通路,增强抗氧化应激能力,控制炎症反应。但本研究中不同剂量尼可地尔的效果差异并不十分显著,可能与本研究纳入病例数较少有关,后续将努力联合多中心,开展大样本、前瞻性研究,提高数据统计效力。另外,本研究仅关注了尼可地尔对造影剂诱导急性肾损伤的影响,而未考虑其他可能的治疗和预防措施,有待未来设计更完善的研究方案深入分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李海蓬,张健. 血运重建策略对左主干病变所致急性心肌梗死患者预后的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2022,38(4):303-307.
- [2] 王星,高路,史慧婷,等. 经皮冠状动脉介入治疗和左室射血分数恢复对慢性完全闭塞合并射血分数轻度

- 降低的心力衰竭患者预后的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(4): 276-281.
- [3] Warner ED, Ullah W, Farber J, et al. PCI for acute myocardial infarction in patients with a pre-existing LVAD, does it improve survival? [J]. *Artif Organs*, 2023, 47(4): 761-769.
- [4] SãSuva M, Kala P, Poloczek M, et al. Contrast-induced acute kidney injury and its contemporary prevention[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1073072.
- [5] Marbach JA, Wells G, Santo PD, et al. Acute kidney injury after radial or femoral artery access in ST-segment elevation myocardial infarction: AKI-SAFARI [J]. *Am Heart J*, 2021, 234: 12-22.
- [6] 申国旗, 马凯, 李晶, 等. 全身免疫炎症指数与非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者 PCI 治疗后对比剂诱导急性肾损伤相关性分析[J]. *江苏医药*, 2022, 48(4): 375-380.
- [7] 黄美娥, 程伟, 郑卫星. 尼可地尔对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者介入治疗后发生对比剂诱导急性肾损伤的疗效观察[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(8): 684-689.
- [8] Ali FEM, Sayed AM, El-Bahrawy AH, et al. Targeting KEAP1/Nrf2, AKT and PPAR- γ signals as a potential protective mechanism of diosmin against gentamicin-induced nephrotoxicity[J]. *Life Sci*, 2021, 275(3): 119349.
- [9] Sun D, Cui S, Ma H, et al. Salvianolate ameliorates renal tubular injury through the Keap1/Nrf2/ARE pathway in mouse kidney ischemia-reperfusion injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115331.
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(12): 710-725.
- [11] 赵凯, 李永健, 高巧营, 等. 不同剂量尼可地尔对老年冠心病患者造影剂肾病的预防作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(5): 487-490.
- [12] Bartorelli AL, Marenzi G. High urine output with matched hydration for CI-AKI prevention: "Salus Per Aquam" (health through water) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(4): 364-366.
- [13] 李晓羽, 付乃宽, 英硕, 等. 复方丹参滴丸对老年患者造影剂诱导的急性肾损伤的保护作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(1): 28-31.
- [14] 鄢高亮, 王栋, 陈中璞, 等. 血清胱抑素 C 水平对老年冠状动脉介入术后患者造影剂诱导急性肾损伤发生及其远期预后的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(1): 62-66.
- [15] 王宾, 李达, 闫建玲, 等. 尼可地尔片治疗冠状动脉慢血流的系统评价[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(10): 1173-1177.
- [16] 马光, 程雨佳, 滕伟. 尼可地尔对冠脉造影或支架植入术后造影剂肾病预防作用的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2022, 33(9): 1119-1125.
- [17] Zhang P, Li WY, Yang SC, et al. Preventive effects of nicorandil against contrast-induced nephropathy in patients with moderate renal insufficiency undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Angiology*, 2020, 71(2): 183-188.
- [18] Liu K, Hu C, Yin W, et al. An in vivo and in vitro model on the protective effect of cilnidipine on contrast-induced nephropathy via regulation of apoptosis and CaMK II/mPTP pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(1): e23238.
- [19] Alshogran OY, Al Tahrawi AY, Nusair SD. Exploring the effects of edaravone in rats with contrast-induced acute kidney injury [J]. *Life Sci*, 2022, 309: 121006.
- [20] 宋亮, 姚舜, 孙延虎, 等. 虾青素通过抑制活性氧簇/NLRP3 炎症小体减轻对比剂引起的大鼠急性肾损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(3): 495-503.
- [21] An S, Huang H, Wang H, et al. Prophylactically injection of Nicorandil to reduce no-reflow phenomenon during PCI in acute STEMI patients: Protocol of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(15): e25500.
- [22] Zong Y, Li J, Xu X, et al. Effects of nicorandil on systemic inflammation and oxidative stress induced by percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(12): 3000605211058873.
- [23] 邹建华, 查良英, 陈弹. 尼可地尔联合前列地尔治疗顽固性心绞痛的疗效及对患者血流动力学和氧化应激指标的影响[J]. *安徽医学*, 2019, 40(10): 1149-1152.
- [24] Wang S, Wang B, Guo G, et al. Cardiac external counterpulsation attenuates myocardial injury by regulating NRF2-mediated ferroptosis and oxidative stress injury [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6477778.
- [25] Chen G, Liu G, Cao D, et al. Polydatin protects against acute myocardial infarction-induced cardiac damage by activation of Nrf2/HO-1 signaling [J]. *J Nat Med*, 2019, 73(1): 85-92.

(收稿日期: 2023-09-14)