

· 短篇论著 ·

急性冠状动脉综合征患者介入治疗中 N-乙酰半胱氨酸对造影剂相关性肾病保护作用的临床研究

丁晓隽 李慧华

【摘要】 目的 探讨 N-乙酰半胱氨酸(NAC)对急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者造影剂相关性肾病(RCIN)是否具有保护作用。**方法** 将2007年9月至2009年5月行冠状动脉介入治疗 ACS 患者213例完全随机分为对照组和 NAC 组。对照组107例常规水化。NAC 组106例,在对照组基础上,造影前24 h和造影后24 h予 NAC 600 mg,每日2次口服。比较两组造影后48 h及5 d时血尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、内生肌酐清除率(Ccr)、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、肾损伤因子(KIM-1)、自由水清除率(CH_2O)以及 RCIN 发生率。**结果** 两组在应用造影剂48 h后血 BUN、Cr、尿 β_2 -MG、NAG、KIM-1、 CH_2O [对照组分别为(12.5 ± 3.6) mmol/L、(133.1 ± 36.5) $\mu\text{mol/L}$ 、(313.8 ± 96.9) $\mu\text{g/L}$ 、(26.1 ± 6.9) U/L、(4.29 ± 0.73) $\mu\text{g/L}$ 、(-7.2 ± 16.1) ml/h; NAC 组分别为(8.5 ± 3.6) mmol/L、(102.7 ± 29.5) $\mu\text{mol/L}$ 、(253.7 ± 87.8) $\mu\text{g/L}$ 、(18.8 ± 5.3) U/L、(2.12 ± 0.83) $\mu\text{g/L}$ 、(-15.7 ± 20.3) ml/h]均较本组造影前[对照组分别为(7.4 ± 2.6) mmol/L、(93.9 ± 18.9) $\mu\text{mol/L}$ 、(179.8 ± 51.3) $\mu\text{g/L}$ 、(15.1 ± 2.6) U/L、(0.36 ± 0.17) $\mu\text{g/L}$ 、(-21.9 ± 23.6) ml/h; NAC 组分别为(6.9 ± 2.3) mmol/L、(88.1 ± 14.4) $\mu\text{mol/L}$ 、(188.3 ± 66.9) $\mu\text{g/L}$ 、(14.3 ± 3.5) U/L、(0.34 ± 0.19) $\mu\text{g/L}$ 、(-23.6 ± 24.6) ml/h]升高,而 Ccr 下降($P < 0.05$),但 NAC 组明显低于对照组($P < 0.05$);对照组造影后5 d较48 h有所下降,但未达到造影前水平。而 NAC 组造影5 d后达到造影前水平。对照组 RCIN 17例(15.9%),NAC 组8例(7.5%),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** NAC 对 ACS 患者 RCIN 具有一定的预防保护作用。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 乙酰半胱氨酸; 造影剂相关性肾病

随着现代造影技术的广泛开展,造影剂相关性肾病(RCIN)目前已成为继外科手术、低血压之后医院获得性急性肾功能衰竭的第三大病因,其病死率高达14%,尤其对高龄患者危害更大。在临床药物中毒所致的急性肾衰竭中,造影剂仅次于氨基糖苷类抗生素,居第二位^[1]。如何有效预防急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS) RCIN 的发生,是目前临床工作亟待解决的难题。2008年9月至2010年5月我们通过前瞻性随机对照的研究方法,探讨 N-乙酰半胱氨酸(NAC)是否对 ACS 患者 RCIN 具有预防作用,以期预防干预策略提供临床参考。

一、对象与方法

1. 对象:选取2007年9月至2009年5月在大连医科大学附属第一医院心内科住院,诊断为 ACS 的患者213例为研究对象,择期行冠状动脉造影及介入治疗。将入选患者完全随机分为2组:NAC 组106例,男61例,女45例;年龄(55.5 ± 9.85)岁;体重指数(BMI)(25.9 ± 4.1) kg/m^2 ;高血压病59例(55.7%),糖尿病22例(20.8%),血脂异常59例(55.7%),肌酐(Cr) > 133 $\mu\text{mol/L}$ 者12例(11.3%);服用他汀类药物者86例(81.1%),服用利尿剂者8例(7.5%);对比剂剂量为(185.7 ± 63.4) ml,静脉水化量(687.6 ± 288.5) ml。对照组(常规水化组)107例,男59例,女46例;年龄(59.8 ± 9.24)岁;体重(59.8 ± 7.2) kg; BMI(25.8 ± 4.8) kg/m^2 ;高血压病54例(50.5%),糖尿病40例(37.4%),血脂异常68例(63.6%),Cr > 133 $\mu\text{mol/L}$ 者7例(6.5%);服用他汀类药物者94例(87.8%),服用利尿剂者11例(10.3%);对比剂剂量为(156.4 ± 82.6) ml,静脉水化量(754.4 ± 190.3) ml。两组患者的基本临床特征比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。排除标准:(1)急性脑卒中、急性 ST 抬高性心肌梗死、急性呼吸衰竭、急性肾衰竭等急性进展期疾病;(2)未控制的严重高血压、糖尿病,终末期肾病需或不需透析维持者;(3)纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 IV 级充血性心力衰竭或左心室射血分数 < 35%者;(4)术前7 d 至术后72 h 期间动脉或静脉内注射其他含碘对比剂者;(5)研究期间应用多巴胺、二甲双胍等药物者;(6)近期应用肾毒性药物;(7)恶性肿瘤;(8)未经控制的感染和不明原因的发热;(9)肝素、对比剂过敏;(10)凝血功能障碍或活动性内脏出血。所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:对照组用0.9%氯化钠溶液进行常规水化。术前2~4 h至术后16~20 h以1 ml· kg^{-1} · h^{-1} 的速度持续静脉内给予0.9%氯化钠溶液充分扩容,术后鼓励饮水量不少于1200 ml。NAC 组患者在上述静脉水化治疗的基础上,造影前24 h和

造影后 24 h 予 NAC 600 mg, 每日 2 次口服。采用 Seldinger 技术经股动脉或桡动脉径路, 按标准操作完成冠状动脉造影及介入诊疗。患者均应用低渗非离子型对比剂碘普罗胺(优维显 370, 含碘 370 g/L, 渗透浓度 770 mmol/kg) 进行造影, 对比剂最大量 $V_{max}(\text{ml}) = \text{体重}(\text{kg}) \times 5.0 / \text{血清肌酐}(\text{Scr})(\text{mg/dl})$ 。

3. 观察指标: 在手术当天早晨、水化开始之前采集血液样本, 测定基线 Scr 水平; 在术后 24、48 h 再次测定 Scr, 以两次测定值的较高值为术后 Scr 水平; 若观察到术后 Scr 升高 >25% 或 Scr 绝对值升高 $\geq 44.2 \text{ mmol/L}(0.5 \text{ mg/L})$, 则于术后第 72 小时、第 7 天重复测定。比较两组患者 RCIN 发生率; 分别于造影前 48 h(基础状态)、造影后 48 h 以及 5 d 时检测 Cr、血浆渗透压及尿 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2\text{-MG}$)、尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、肾损伤因子(KIM-1)、尿渗透压, 根据 Cockcroft-Gault 公式计算出内生肌酐清除率(Ccr); 自由水清除率(CH_2O) = 尿量(ml/h) $\times (1 - \text{尿渗透压}/\text{血渗透压})$ 。

4. 标本处理: 研究对象于术前当日、造影后 48 h 以及 5 d 时留取晨尿 10 ml, 置于 -20°C 冰箱保存, 1 周内检测。 $\beta 2\text{-MG}$ 、KIM-1、NAG 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测。试剂盒(美国 ADL 公司、南京建成生物工程研究所提供)检测步骤严格按说明书步骤进行。

5. RCIN 诊断标准: 造影后 24 ~ 72 h 内 Scr 绝对值升高 $\geq 44.2 \text{ mmol/L}$ 或 Scr 升高 > 基础值的 25%, 除外长期腹膜透析或血液透析患者及其他引起急性肾功能损害的因素(包括缺血血栓形成及其他肾毒性药物的使用)^[2]。

6. 统计学分析: 所有数据用 SPSS 13.0 统计软件进行统计处理。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本的 *t* 检验; 计数资料采用率或构成比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组造影前肾功能指标及造影剂用量比较(表 1): 两组造影前 BUN、Scr、Ccr、尿 $\beta 2\text{-MG}$ 、尿 NAG、KIM-1、 CH_2O 及造影剂用量比较差异无统计学意义。

2. 两组在应用造影剂后 48 h, 肾小球功能变化(表 2): 两组在应用造影剂后血 BUN 和 Scr 显著升高; 造影后 5 d, 肾小球功能较 48 h 明显恢复, 但未达到造影前水平。但 NAC 组应用造影剂后 48 h, 血 BUN 和 Scr 值明显低于对照组; 造影后 5 d, 肾小球功能恢复至造影前水平, 显著优于同一时间对照组($P < 0.05$)。肾小管功能变化: 尿 $\beta 2\text{-MG}$ 、尿 NAG 代表肾小管功能。两组在造影后 48 h, 肾小管功能均显著受损($P < 0.05$), 但 NAC 组明显低于对照组($P < 0.05$)。造影后 5 d, NAC 组肾小管功能较 48 h 明显恢复, 但未达到造影前水平; 而对照组造影后 5 d, 尿 $\beta 2\text{-MG}$ 值降低, 尿 NAG 较 48 h 无明显变化, 且 2 项指标值均明显高于同一时间 NAC 组($P < 0.05$)。对照组发生 RCIN 17 例(18.2%), NAC 组 8 例(6.9%), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组造影前肾功能指标及造影剂用量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BUN (mmol/L)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	Ccr (ml/min)	尿 $\beta 2\text{-MG}$ ($\mu\text{g/L}$)	NAG (U/L)	KIM-1 ($\mu\text{g/L}$)	CH_2O (ml/h)	造影剂用量 (ml/h)
对照组	107	7.4 \pm 2.6	93.9 \pm 18.9	92.4 \pm 14.4	179.8 \pm 51.3	15.1 \pm 2.6	0.36 \pm 0.17	-21.9 \pm 23.6	151.2 \pm 51.3
NAC 组	106	6.9 \pm 2.3	88.1 \pm 14.4	97.2 \pm 13.8	188.3 \pm 66.9	14.3 \pm 3.5	0.34 \pm 0.19	-23.6 \pm 24.6	149.6 \pm 49.0

注: P 均 > 0.05

表 2 两组 ACS 患者造影前后各指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BUN (mmol/L)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	Ccr (ml/min)	尿 $\beta 2\text{-MG}$ ($\mu\text{g/L}$)	NAG (U/L)	KIM-1 ($\mu\text{g/L}$)	CH_2O (ml/h)
对照组	107							
造影前		7.4 \pm 2.6	93.9 \pm 18.9	92.4 \pm 14.4	179.8 \pm 51.3	15.1 \pm 2.6	0.36 \pm 0.17	-21.9 \pm 23.6
造影后 48 h		12.5 \pm 3.6	133.1 \pm 36.5	74.7 \pm 30.5	313.8 \pm 96.9 ^b	26.1 \pm 6.9 ^b	4.29 \pm 0.73 ^b	-7.2 \pm 16.1 ^b
造影后 5 d		9.3 \pm 3.3 ^b	113.4 \pm 36.5 ^b	89.8 \pm 16.5 ^b	275.8 \pm 78.6 ^b	20.8 \pm 6.7 ^b	1.29 \pm 0.24 ^b	-14.5 \pm 21.5 ^b
NAC 组	106							
造影前		6.9 \pm 2.3	88.1 \pm 14.4	97.2 \pm 13.8	188.3 \pm 66.9	14.3 \pm 3.5	0.34 \pm 0.19	-23.6 \pm 24.6
造影后 48 h		8.5 \pm 3.6 ^{ab}	102.7 \pm 29.5 ^{ab}	89.7 \pm 23.7 ^{ab}	253.7 \pm 87.8 ^{ab}	18.8 \pm 5.3 ^{ab}	2.12 \pm 0.83 ^{ab}	-15.7 \pm 20.3 ^{ab}
造影后 5 d		7.6 \pm 3.7 ^{ac}	95.6 \pm 30.8 ^{ac}	98.7 \pm 32.4 ^{ac}	191.5 \pm 60.9 ^{ac}	15.7 \pm 3.6 ^{ac}	0.41 \pm 0.13 ^{ac}	-22.4 \pm 27.4 ^{ac}

注: 与同一时间对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与同组造影前相比, ^b $P < 0.05$; 与同组造影后 48 h 相比, ^c $P < 0.05$

三、讨论

RCIN 对患者的临床预后影响很大, 会延长住院时间, 增加病死率, 以及增加肺水肿、休克等其他并发症发生的危险性。大量的前瞻性临床研究已经表明, 原有肾功能减退、糖尿病、充血性心力衰竭、大剂量使用造影剂、使用肾毒性药物等是 RCIN

发生的重要危险因素。RCIN的发病机制目前尚不十分清楚,可能机制包括因注射造影剂导致的肾缺血、造影剂对肾小管上皮细胞的直接毒性、肾小管阻塞及免疫性损伤等。目前普遍认为肾缺血是RCIN的主要发病机制,其次是造影剂对肾小管上皮细胞的直接毒性使小管上皮细胞溶酶体受损,激活释放蛋白酶和磷脂酶,使胞内微丝微管系统断裂、细胞骨架破坏、小管细胞脱落形成管型,造成肾小管损害^[3,4]。此外,继发于肾缺血及再灌注过程中的氧自由基沉积在RCIN的发病过程中扮演了重要角色^[5]。

NAC在一些器官和肾髓质的缺血-再灌注模型中,表现出特有的血流动力学效应和抗氧化特性^[7],可能对RCIN有预防作用。在动物模型中,NAC通过独立于前列腺素和NO的机制改善造影剂诱发的肾血管收缩。NAC生物学作用为:提供游离巯基,与氧自由基亲电子基团直接作用;促进谷胱甘肽的合成,发挥抗氧化作用;增加NO合酶的表达及通过与NO结合形成S-亚硝基硫脲,提高NO的生物活性,有强大的扩张血管的作用。3个荟萃分析了NAC的有效性,证实使用NAC后,造影剂诱发的急性肾功能衰竭发生率减少非常显著。因此,NAC可能通过抗氧化作用来预防RCIN。

近年来,血BUN、Scr和Cr用于代表肾小球功能,而尿 β 2-MG、尿NAG、KIM-1和CH₂O用于代表肾小管功能。本研究在应用经典的水化疗法^[6]基础上随机为患者应用NAC治疗。其结果表现对照组在应用造影剂后48h,肾小球功能明显受损,造影后5d肾小球功能较48h明显恢复,但未达到造影前水平。NAC组应用造影剂后48h,肾小球功能亦受损,但轻于对照组,造影后5d肾小球功能恢复造影前水平,明显优于同一时间对照组的肾小球功能($P < 0.05$)。造影后48h NAC组肾小管功能受损亦轻于对照组,造影后5d NAC组肾小管功能较48h明显恢复,并达到造影前水平。说明NAC联合水化疗法对RCIN有一定的预防作用。Alonso等^[7,9]也发现联合应用NAC和水化疗法比单纯水化疗法更显著降低了肾功能不全患者RCIN的发病率。而且最近的两个研究提出NAC对RCIN的预防呈剂量依赖性^[10-11]。NAC价格便宜、不良反应轻,尤其是对于不能应用水化疗法的患者,可减少RCIN的发生率。

参 考 文 献

- [1] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39:930-936.
- [2] Cavusoglu E, Chhabra S, Marmur JD, et al. The prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiol*, 2004, 52:419-432.
- [3] Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJU Am J Roentgenol*, 2003, 181:1463-1471.
- [4] 汪斌, 刘志忠, 张丰富. 冠状动脉介入诊治中高敏C反应蛋白与造影剂肾病的相关性分析. *中国医药*, 2007, 1:457-459.
- [5] Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention Of acute deterioration Of renal function following elective coronary angiography and intervention; a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 289:553-558.
- [6] Tepel M, Zidek W. Acetylcysteine and contrast medianephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, 11:503-506.
- [7] Alonso A, Lau J, Jaber BL, et al. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43:1-9.
- [8] Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol*, 2003, 92:1454-1458.
- [9] Brick R, Krzossok S, Markowitz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet*, 2003, 362:598-603.
- [10] Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*, 2007, 115:1211-1217.
- [11] Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*, 2006, 354:2773-2782.

(收稿日期:2011-04-14)

(本文编辑:吴莹)

丁晓隽, 李慧华. 急性冠状动脉综合征患者介入治疗中N-乙酰半胱氨酸对造影剂相关性肾病保护作用的临床研究[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5(15):4499-4501.