

· 临床经验 ·

术前强化阿托伐他汀治疗对冠状动脉介入术后造影剂肾病的影响

彭伟 李长运 王一丹

随着冠状动脉介入诊疗技术的不断发展,造影剂的应用越来越广泛,由造影剂导致的急性肾功能衰竭也不断增加。造影剂急性肾损伤(CI-AKI)是继手术和低血压之后造成医源性急性肾功能衰竭的第三大原因,占医源性急性肾功能衰竭发病率的10%^[1],是经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者发生心血管事件和死亡的重要原因。CI-AKI是PCI术后再次发生死亡、心肌梗死和靶血管重建风险等恶性心血管事件的独立预测因子^[2]。全球肾脏病预后组织(KDIGO)在2012年3月提出CI-AKI的最新诊断标准:碘造影剂血管内给药后48h内出现的血清肌酐绝对值增加 $\geq 44.2 \mu\text{mol/L}$ (0.5 mg/dl)或者较基础水平增加 $\geq 25\%$,并除外其他原因所致急性肾功能损伤。有研究^[3]表明阿托伐他汀应用对比剂前给药可以减少使用对比剂后CI-AKI的发生,这可能与阿托伐他汀抗炎、抗氧化、改善血管内皮等作用有关。本研究采用前瞻性单盲随机对照研究,探讨择期行冠状动脉PCI患者术前应用强化阿托伐他汀治疗对肾功能的影响。

一、对象与方法

1. 研究对象:选择2011年7~12月在我院心内科临床诊断为非ST段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS),择期进行冠状动脉造影后判定具有PCI指征同时行PCI治疗的患者,排除标准:(1)活动性肝病或肝酶学(AST、ALT)升高,超过正常上限3倍者;(2)合并慢性肾功能不全,肌酐 $\geq 180 \mu\text{mol/L}$ 者;(3)不能控制的严重心功能不全(EF $< 30\%$);(4)CK超过正常上限3倍者;(5)入选前4周内服用过他汀类药物者;(6)接受择期PCI术前1周内使用过对比剂者;(7)碘制剂过敏者;(8)严重感染性疾病、自身免疫性疾病及恶性肿瘤患者。所有择期行冠状动脉造影的NSTE-ACS患者共124例,其中男90例,女34例,年龄42~88岁,平均66.5岁。

2. 研究方法:随机分为两组,阿托伐他汀钙强化治疗组(56例)在入院时立即予以阿托伐他汀钙片(立普妥,美国辉瑞公司)80 mg 负荷剂量1次,然后予以40 mg/d服用1个月,常规剂量治疗组(68例)入院后给予阿托伐他汀钙片20 mg/d口服,并长期维持此剂量。所有患者药物治疗3 d,第4天行冠状动脉造影检查。对比剂采用碘普罗胺注射液100 ml/瓶(优维显,广州拜耳生产)。所有患者分别于入院24 h内(冠状动脉造影前)及冠状动脉造影检查后第24、48小时分别空腹抽取外周血测定血BUN、Scr,留取晨尿测定尿微量白蛋白(mALB)。内生肌酐清除率(Ccr)由Cockcroft-Gault公式: $Ccr(\text{ml}/\text{min}) = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体重} \times (0.85 \text{ 女性})] / (72 \times \text{Ser})$ 计算出。

3. 观察指标:所有患者入院24 h内抽取空腹静脉血,采用全自动生化分析仪查血常规、肝功能、肾功能、凝血功能、电解质、心肌酶,留取晨尿测定mALB,行超声心动图测定左心室射血

分数(LVEF)。PCI术后第24、48小时抽取空腹静脉血检测肾功能,留取晨尿测定mALB,根据Cockcroft-Gault公式计算内生肌酐清除率,临床用以替代肾小球滤过率(GFR)。

4. 统计学分析:采用SPSS 17.0统计学软件包进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

二、结果

1. 临床基线资料比较:见表1。两组在年龄、性别、体重、合并基础疾病、应用对比剂剂量、冠状动脉造影检查前的肾功能、心功能等各方面具有可比性,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 两组患者应用对比剂前后肾功能变化情况:见表2。结果显示Ccr(反映肾小球滤过功能的指标)在应用对比剂后两组短期内均有降低,但常规治疗组降低明显,两组有统计学差异($P < 0.05$)。mALB(反映肾小管功能的指标)在应用对比剂后两组短期内均有升高,而常规治疗组升高明显,两组有统计学差异($P < 0.05$)。

3. CI-AKI发生情况:强化治疗组发生CI-AKI者2例(3.57%),常规治疗组应用对比剂短期内发生CI-AKI者7例(10.29%),强化治疗组较常规治疗组发生CI-AKI有统计学差异($P < 0.05$)。

三、讨论

有研究表明60%的CI-AKI患者,Scr升高发生在使用造影剂后24 h之内,到72 h后90%的病例已表现出Scr的升高^[4]。最近有研究显示暴露于造影剂12 h Scr水平较基线水平升高值是CI-AKI最好的预测^[5]。其中有25%~30%的患者有可能发展为慢性肾功能不全,甚至需要维持性肾脏替代治疗^[6]。CI-AKI多数患者临床表现为非少尿型肾衰竭,若出现少尿型肾衰竭,多病情严重,常需要透析治疗^[7]。在接受冠状动脉造影术和(或)PCI的患者中,CI-AKI的发病率约为3.3%~14.5%^[8]。

CI-AKI的确切发病机制目前尚不清楚,目前考虑与以下因素有关:(1)肾髓质缺血:肾髓质缺血缺氧是导致CI-AKI的重要因素。血管内注射造影剂后,血浆渗透压增高,进而引起肾血管短暂扩张,持续数秒钟,随后激活肾素-血管紧张素系统及球管反射系统,出现肾血管痉挛性收缩,时间长达4 h以上,引起血液从髓质到皮质重新分布,发生髓质盗血现象,使髓质血流减少;加之造影剂所致的渗透性利尿作用,增加肾小管上皮细胞钠转运负荷,使髓质能量和氧需求增加。(2)对比剂的直接肾小管损伤作用:在细胞培养等体外实验中发现,对比剂可以直接损伤肾小管细胞。动物实验显示,对比剂可抑制肾小管细胞增殖,引起线粒体功能和线粒体膜变化、细胞外腺苷浓度升高、肾小管细胞质的空泡变性。临床研究也表明,对比剂使近端肾小管细胞的线粒体损伤、细胞色素C释放,导致细胞能量衰竭、质膜完整性遭破坏、细胞内钙离子失衡、肾小管细胞极性被破坏等。同时对比剂可通过球管反馈(TGF)机制和增加肾小管内压导致GFR

表1 两组患者基础临床情况比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例)		体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	高血压病 [例, (%)]	糖尿病 [例, (%)]	高血压病合并 糖尿病[例, (%)]	使用ACEI 或ARB[例, (%)]	应用利尿剂 [例, (%)]
			男	女						
强化治疗组	56	67 ± 11.2	40	16	69.9 ± 8.96	44(78.6)	25(44.6)	20(35.7)	40(71.4)	7(12.5)
常规剂量组	68	65 ± 10.3	49	19	69.0 ± 7.06	52(76.5)	28(41.2)	21(30.9)	46(67.6)	9(13.2)
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

组别	Ser ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	尿 mALB (mg/L , $\bar{x} \pm s$)	对比剂用量 (ml , $\bar{x} \pm s$)	心功能分级(NYHA 分级) [例, (%)]		血红蛋白压积 ($\bar{x} \pm s$)	GFR <60% [例, (%)]
				I 级	II ~ III 级		
强化治疗组	76.33 ± 18.3	4.78 ± 3.45	111.4 ± 30.5	18(32.14)	38(67.85)	0.40 ± 0.12	3(5.36)
常规剂量组	74.37 ± 17.2	4.86 ± 3.75	112.3 ± 28.6	20(29.41)	48(70.58)	0.38 ± 0.17	4(5.88)
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表2 两组患者应用对比剂前后肾功能变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	BUN (mmol/L)	Ser ($\mu\text{mol/L}$)	Ccr (ml/min)	mALB (mg/L)
强化治疗组 ($n = 56$)				
PCI 术前	5.75 ± 2.92	76.33 ± 18.30	88.94 ± 27.25	4.78 ± 3.45
PCI 术后				
24 h	6.23 ± 2.23	78.26 ± 23.90	84.57 ± 27.47	5.41 ± 4.56
48 h	5.97 ± 2.43	75.81 ± 17.90	87.57 ± 25.40	4.81 ± 3.64
常规剂量组 ($n = 68$)				
PCI 术前	5.61 ± 1.85	74.37 ± 17.20	87.81 ± 20.66	4.86 ± 3.75
PCI 术后				
24 h	6.98 ± 2.03	84.39 ± 20.10	78.23 ± 23.76	6.35 ± 4.43
48 h	6.72 ± 2.60	80.21 ± 22.70	82.76 ± 27.45	5.24 ± 3.61

下降;还可增加尿酸盐的形成、尿酸盐沉积等引起肾小管阻塞,或引起 Tamm-Horsfall (TH) 蛋白分泌和沉淀,导致肾小管阻塞,进一步损伤肾小管^[9]。(3)氧化应激损伤:氧化应激损伤被认为是 CI-AKI 的重要发病机制之一。显著增加的氧自由基具有直接的细胞毒性而致肾损伤^[10]。临床研究表明,造影后脂质过氧化反应增强,应用过氧化氢酶、超氧化物歧化酶等均可缓解对比剂所致的血流动力学异常及肾功能的改变,从而证明了氧自由基在 CI-AKI 中的致病作用。(4)细胞凋亡:对比剂对肾小管细胞具有直接毒性作用以及细胞外高渗环境通过促进氧自由基生成而引起的氧化应激,都可诱导肾小管上皮细胞凋亡。凋亡细胞通常不引起周围组织的炎症反应,并使再生时所需的组织构架得以保存,这与对比剂所致急性肾衰竭的可逆性相关。

目前有许多相关报道显示除水化治疗预防 CI-AKI 确切有效外,应用他汀类药物可以使 CI-AKI 的发生率减少 90%^[11]。最近一项研究^[12]跟踪了 431 例患者,其中有 194 例接受普伐他汀治疗高胆固醇,测量基线 Ser 和暴露造影剂 48 h Ser 峰值,逻辑回归分析显示,普伐他汀治疗组相关 CI-AKI 风险降低。他汀对 CI-AKI 的预防有一定作用,目前考虑可能是通过减少 hsCRP 浓度而发挥抗炎作用,通过下调血管紧张素受体和减少内皮素的合成,从而减少肾血流灌注不足和局部缺血,以保护肾损害的发生^[13]。

本研究结果提示急性冠状动脉综合征术前 3 d 强化阿托伐他汀钙片治疗,具有减轻炎症反应与改善患者 PCI 术后肾功能

的作用,可以在一定程度上降低 CI-AKI 的发生率。尤其是合并心功能不全的患者,需要严格控制液体入量,PCI 术后不能充分水化,这时术前强化阿托伐他汀治疗可能更有意义。

我们的研究由于样本量较小,不能完全除外入选患者混杂因素的影响,所以具有一定的局限性。即使如此,本研究仍然提示,术前强化阿托伐他汀对预防 CI-AKI 的发生是有效的,值得术前推广。

参 考 文 献

- [1] Persson PB, Tepel M. Contrast medium induced nephropathy: the pathophysiology (Review). *Kidney Int Suppl*, 2006, 69: S8-S10.
- [2] Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol*, 2008, 101: 812-819.
- [3] Patti G, Nusca A, Chello M, et al. Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol*, 2008, 101: 279-285.
- [4] 苏海华, 姜埃利. 造影剂肾病的诊疗进展. *国际移植与血液净化杂志*, 2006, 5: 1-4.
- [5] Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med*, 2010, 123: 755-763.
- [6] Gruberg L, Mehran R, Dangas G, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Cathet Cardiovasc Intervent*, 2001, 52: 409-416.

[7] Bariguoriciroldi F, Morici N. New pharmacological protocols to prevent or reduce contrast media nephropathy. *Minerva cardioangiol*, 2005, 53: 49-58.

[8] Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2002, 105: 2259-2264.

[9] Asif A, Preston RA, Roth D. Contrast-induced nephropathy. *Am J Ther*, 2003, 10: 137-147.

[10] Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GJ, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32: 64-71.

[11] Chello M, Goffredo C, Patti A, et al. Effects of atorvastatin on arterial endothelial function in coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Au-*

rg, 2005, 28: 805-810.

[12] Yoshida S, Kamihata H, Nakamura S, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy by chronic pravastatin treatment in patients with cardiovascular disease and renal insufficiency. *J Cardiol*, 2009, 54: 192-198.

[13] Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, et al. Downregulation of angiotensin II type 1 receptor by hydrophobic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vas Biol*, 2001, 21: 1896.

(收稿日期: 2012-04-19)

(本文编辑: 张岚)

彭伟, 李长运, 王一丹. 术前强化阿托伐他汀治疗对冠状动脉介入术后造影剂肾病的影响[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(16): 4952-4954.

