

# 普罗布考联合阿托伐他汀预防对比剂肾损害 80 例

王审, 陈云鹏, 董志兵, 林文辉, 张济富

(温州医学院附属温岭医院、浙江省温岭市第一人民医院心内科, 317500)

**摘要** 目的 探讨普罗布考联合阿托伐他汀防治冠状动脉介入性诊断及治疗术后急性肾损害的疗效。方法 接受冠状动脉造影和介入治疗的患者 250 例, 随机分为 3 组。联合预防组 80 例, 术前及术后 3 d 服用普罗布考 500 mg, bid; 阿托伐他汀 20 mg, qd; 普罗布考组 85 例, 术前及术后 3 d 服用普罗布考 500 mg, bid; 阿托伐他汀组 85 例, 术前及术后 3 d 服用阿托伐他汀 20 mg, qd。所有患者术后立即接受水化治疗 12 h ( $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )。3 组均给予防治冠心病标准用药, 如肠溶阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素、 $\beta$  受体阻断药、血管紧张肽转化酶抑制药或血管紧张肽 II 受体拮抗药。观察术前及术后 3 d 尿素氮 (BUN)、肌酐清除率 (Ccr) 的变化并计算对比剂急性肾损害 (CIAKI) 发生率。结果 联合预防组手术后 BUN 水平升高 ( $3.12 \pm 0.54$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , Ccr 水平升高 ( $8.41 \pm 2.13$ )  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , CIAKI 发生率 3.75%, 均明显优于其他两组 [普罗布考组: ( $6.22 \pm 0.82$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $17.14 \pm 2.29$ )  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 12.94%; 阿托伐他汀组: ( $7.02 \pm 1.13$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $22.09 \pm 2.38$ )  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 15.29%] ( $P < 0.05$ )。3 组患者均无明显不良反应。结论 普罗布考联合阿托伐他汀可显著降低 CIAKI 发生率, 无明显不良反应。

**关键词** 普罗布考; 阿托伐他汀; 造影剂; 肾衰竭

**中图分类号** R977; R589.2

**文献标识码** A

**文章编号** 1004-0781(2012)02-0179-03

对比剂 (contrast media) 具有不透 X 线的特性, 是冠状动脉 (简称冠脉) 介入常用的一种物质。在冠心病的介入检查和治疗时, 向冠脉内注入对比剂可显示冠脉病变和分支, 用来诊断冠心病和评价治疗效果。但对比剂通过人体肾脏排泄, 可导致急性肾衰竭, 临床上将对对比剂注入血管后 3 d 内发生的急性肾损害称为对比剂急性肾损害 (contrast induced acute kidney injury, CIAKI)<sup>[1]</sup>。临床上判定 CIAKI 标准为对比剂使用后 3 d 内血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 较基线值升高超过 25%, 或绝对值升高超过  $44.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[2]</sup>。随着冠脉介入治疗的增多, CIAKI 已成为医源性急性肾衰竭的重要原因之一<sup>[3]</sup>。2008 年 3 月~2010 年 10 月, 笔者通过随机对照的方法观察了普罗布考联合阿托伐他汀对 CIAKI 的疗效, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择在我院接受冠脉造影和介入治疗的患者 250 例, 其中男 137 例, 女 113 例, 年龄 39~73 岁, 平均 52 岁。排除心功能分级大于 III 级或左室射血分数  $< 30\%$  的重度心力衰竭患者, 基线 Scr  $> 265.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、因临床状态不稳定需接受急诊经皮冠状动脉介入治疗者, 对对比剂存在变态反应患者, 存在肝肾功能不全的患者, 治疗时存在感染性或自身

免疫性疾病的患者等。该研究均经患者及家属知情同意, 并签署知情同意书。

将入选患者随机分为联合预防组、普罗布考组和阿托伐他汀组。联合预防组 80 例, 其中男 41 例, 女 39 例; 普罗布考组 85 例, 其中男 49 例, 女 36 例; 阿托伐他汀组 85 例, 其中男 47 例, 女 38 例。

**1.2 治疗方法** 联合预防组患者术前及术后 3 d 服用普罗布考 (商品名: 畅泰, 承德颈复康药业集团有限公司生产, 批准文号: 国药准字 H10960161) 500 mg, bid; 阿托伐他汀 (商品名: 立普妥, 辉瑞制药有限公司, 批准文号: 国药准字 J20070061) 20 mg, qd; 普罗布考组术前及术后 3 d 服用普罗布考 500 mg, bid; 阿托伐他汀组术前及术后 3 d 服用阿托伐他汀 20 mg, qd。所有患者术后立即接受水化治疗 12 h ( $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )。对比剂使用碘海醇注射液 (商品名: 碘必乐, 上海博莱科信谊药业有限责任公司生产, 批准文号: 国药准字 H20053388); 3 组均给予防治冠心病标准用药如肠溶阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素、 $\beta$  受体阻断药、血管紧张肽转化酶抑制药或血管紧张肽 II 受体拮抗药。

**1.3 观察指标** 入院时及术后 3 d 观察尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肌酐清除率 (creatinine clearance rate, Ccr), 并计算 CIAKI 发生率。Ccr =  $(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量} (\text{kg}) / 72 \times \text{Scr} (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$ , 女性按计算结果  $\times 0.85$ 。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 11.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用均数  $F$  检验; 计数资料以率或构成比表示, 采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

**收稿日期** 2011-07-27 **修回日期** 2011-09-13

**作者简介** 王审 (1978-), 男, 浙江温岭人, 主治医师, 学士, 主要从事心血管临床及实验研究。E-mail: Wang.shen@foxmail.com。

## 2 结果

### 2.1 3组患者临床资料单因素分析 见表1。3组患

者年龄、性别、体质量指数、高血压、糖尿病、血清胆固醇、血清三酰甘油等差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 3组患者临床资料单因素分析

$\bar{x}\pm s$

组别	例数	年龄/ 岁	70~73岁		体质量指数/ [kg·(cm <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	高血压 例	糖尿病 例	对比剂用量/ mL	
			例	%				例	%
联合预防组	80	60.4±4.2	22	27.5	22.7±2.1	43	7	115.6±50.5	
普罗布考组	85	59.8±4.8	25	29.4	23.2±2.2	45	9	112.4±51.2	
阿托伐他汀组	85	58.7±5.1	24	28.2	23.7±1.9	42	8	120.4±52.1	

  

组别	总胆固醇	三酰甘油	高密度脂蛋白胆固醇		低密度脂蛋白胆固醇		Ccr<60 mL·min <sup>-1</sup>	
			(mmol·L <sup>-1</sup> )				例	%
联合预防组	4.70±1.02	1.90±1.33	1.15±0.35		3.00±0.91		20	25.0
普罗布考组	4.68±1.23	1.95±1.25	1.17±0.40		2.98±0.88		22	25.9
阿托伐他汀组	4.75±1.14	1.82±1.60	1.16±0.33		3.05±0.95		21	24.7

2.2 3组患者肾功能改变情况 见表2。由表2可见,联合预防组手术前后BUN、Ccr变化值和CIAKI发生率均显著低于其他两组,且差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。3组患者均无明显不良反应发生。

表2 3组患者肾功能改变情况

$\bar{x}\pm s$

组别	例数	BUN/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	Ccr/ (mL·min <sup>-1</sup> )	CIAKI	
				例	%
联合预防组	80				
入院时		6.90±2.10	80.80±10.40		
术后3d		9.30±2.90 <sup>*1*2</sup>	88.90±11.40 <sup>*1*23</sup>	3.75 <sup>*1*2</sup>	
变化值		3.12±0.54	8.41±2.13		
普罗布考组	85				
入院时		5.80±1.90	82.20±8.90		
术后3d		11.30±2.90	99.40±9.20	11	12.94
变化值		6.22±0.82	17.14±2.29		
阿托伐他汀组	85				
入院时		6.50±2.50	81.80±12.40		
术后3d		13.20±2.20	103.40±11.50	13	15.29
变化值		7.02±1.13	22.09±2.38		

与普罗布考组同时时间点比较,<sup>\*1</sup> $P<0.05$ ;与阿托伐他汀组比较,<sup>\*2</sup> $P<0.05$

## 3 讨论

CIAKI在正常人群中发病率较低,而在肾功能不良、动脉粥样硬化的患者发生率明显增高,有报道约为40%<sup>[4]</sup>。对比剂可通过引起肾脏血管收缩、减少肾血流引起肾功能损害。此外,对比剂可造成血管紧张肽、内皮素等血管收缩因子和一氧化氮等血管舒张因子的比例失调,导致肾小管和肾髓质的损害<sup>[5]</sup>。研究发现,常规的预防方法如采用渗透性对比剂或水化疗法仍无法取得良好的效果,仍有14%患者发生肾损害<sup>[6]</sup>。CIAKI已成为仅次于氨基苷类药物所致肾损害

的第二大类药源性肾损害疾病<sup>[7]</sup>,可见预防CIAKI具有极其重要的意义。

本研究发现,普罗布考联合阿托伐他汀预防CIAKI,BUN、Ccr变化值及CIAKI发生率明显降低,提示普罗布考联合阿托伐他汀对CIAKI有一定的预防作用。普罗布考有很强的抗氧化作用,可显著降低氧化型低密度脂蛋白胆固醇,增强高密度脂蛋白胆固醇的抗氧化作用,是临床上广泛使用的一种降脂药物。动物实验研究表明,体内脂质过氧化物的下降可减轻尿蛋白的排泄和肾功能的损害<sup>[8]</sup>。他汀类药物可促使氧自由基的清除,抑制脂质过氧化物的产生<sup>[9]</sup>。此外,阿托伐他汀可通过下调血管紧张肽受体引起内皮素的合成减少,从而使肾血流灌注增加,改善肾缺血,保护肾功能<sup>[10-11]</sup>。因此,两药合用可显著降低CIAKI发生率,起到保护肾功能的作用。此外,阿托伐他汀具有引起肝功能损害的不良反应,而研究发现普罗布考可降低丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶的水平,减轻阿托伐他汀对肝脏的损害<sup>[12]</sup>。

综上所述,本研究通过对患者的前瞻性随机对照研究,发现普罗布考联合阿托伐他汀可显著降低CIAKI发生率,无明显不良反应,可起到预防CIAKI作用。但由于本研究病例数较少,其确切的效果还有待进一步大样本随机多中心对照研究。

### 参考文献

- [1] SOLOMON R. Contrast-induced acute kidney injury (CIAKI) [J]. Radiol Clin North Am, 2009, 47(5): 783-788.
- [2] WANG L, NI Z H, HE B, et al. Urinary L-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast induced nephropathy after coronary angiography [J]. Nephron Clin Pract, 2008, 108(3): 176-181.
- [3] WEISBORD S D, MOR M K, KIM S, et al. Factors asso-

- ciated with the use of preventive care for contrast-induced acute kidney injury [J]. *J Gen Intern Med*, 2009, 24 (3): 289-298.
- [4] MCCULLOUGH P A. Contrast-induced acute kidney injury [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (15): 1419-1428.
- [5] WEISBORD S D, MOR M K, RESNICK A L, et al. Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury [J]. *Arch Int Med*, 2008, 168 (12): 1325-1332.
- [6] DUSSOL B, MORANGE S, LOUNDOUN A, et al. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21 (8): 2120-2126.
- [7] 沈卫峰. 实用临床心血管疾病介入治疗学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 36-40.
- [8] LAVILLE M, JUILLARD L. Contrast-induced acute kidney injury: how should at-risk patients be identified and managed? [J]. *J Nephrol*, 2010, 23 (4): 387-398.
- [9] YOSHIDA M, KIMURA H, KYUKI K, et al. Combined effect of probucol and insulin on renal damage in diabetic rats fed a high cholesterol diet [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 548 (1-3): 174-180.
- [10] PATTI G, CHELLO M, PASCERI V, et al. Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower levels of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention: results from the ARMYDA-CAMs (atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty-cell adhesion molecules) substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48 (8): 1560-1566.
- [11] RAN X Z, RAN X, ZONG Z W, et al. Protective effect of atorvastatin on radiation-induced vascular endothelial cell injury *in vitro* [J]. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2010, 51 (5): 527-533.
- [12] MERAT S, MALEKZADEH R, SOHRABI M R, et al. Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study [J]. *J Hepatol*, 2003, 38 (4): 414-418.
- DOI 10.3870/ydyb.2012.02.017

## 舍雷肽酶辅助治疗 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 41 例

童皖宁, 徐世林, 卓安山, 曹玉书

(解放军第 411 医院呼吸内科, 上海 200081)

**摘要** 目的 观察舍雷肽酶辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效与安全性。方法 将 80 例慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者随机分成两组, 对照组 39 例给予常规吸氧、解痉、平喘、抗感染等对症治疗; 治疗组 41 例在常规治疗基础上加用舍雷肽酶 10 mg, po, tid。治疗 7 d 后判定疗效。观察患者临床疗效、临床症状评分、炎症指标等改善情况及不良反应。结果 治疗组总有效率 (92.68%) 显著高于对照组 (76.92%) ( $\chi^2 = 3.894, P < 0.05$ ); 两组临床症状评分及炎症指标在治疗后均较治疗前显著改善 ( $P < 0.05$ ), 治疗组改善情况明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗组不良反应发生率, 症状轻微。结论 舍雷肽酶辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期安全、有效。

**关键词** 舍雷肽酶; 阻塞性肺疾病, 慢性/急性加重期

**中图分类号** R56; R974

**文献标识码** A

**文章编号** 1004-0781(2012)02-0181-03

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以气流受限为特征的肺部疾病, 其气流受限呈不完全可逆, 并进行性发展<sup>[1]</sup>。而其急性发作期 (AECOPD) 多引起呼吸衰竭、心力衰竭、肺性脑病等严重并发症, 病死率高, 社会经济负担沉重, 严重危害患者的健康, 因此 AECOPD 的有效治疗在临床上具有极为重要的意义。舍雷肽酶 (serrapeptase) 是一

种具有强效抗炎、祛痰等多重作用的酶类制剂<sup>[2]</sup>。2009 年 3 月 ~ 2011 年 3 月, 我院呼吸科采用舍雷肽酶辅助治疗 AECOPD 患者, 取得较好疗效, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 入选标准: 所有患者均符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2007 年修订版)》的诊断标准<sup>[3]</sup>, 既往有 COPD 伴有气流阻塞病史; 在短期内咳嗽、喘息加重, 痰量明显增多, 痰呈脓性或黏液脓性; 可伴有发热、外周血白细胞或中性粒细胞比例升高; 第一秒用力

收稿日期 2011-06-17 修回日期 2011-08-14

**作者简介** 童皖宁 (1974-), 男, 辽宁辽阳人, 主治医师, 学士, 主要从事呼吸内科疾病诊疗工作。电话: 021-81824220, E-mail: tongwaning@sohu.com。