

N-乙酰半胱氨酸预防造影剂肾病的作用

李飞, 杨定平, 贾汝汉, 丁国华

(武汉大学人民医院肾内科, 430060)

摘要 **目的** 探讨双倍剂量的 N-乙酰半胱氨酸对冠心病并发糖尿病患者发生造影剂肾病的预防保护作用。 **方法** 选取行冠状动脉造影或介入治疗且并发糖尿病患者 125 例, 随机分为 A、B 两组。两组在造影前后 12 h 给予 0.9% 氯化钠注射液水化治疗+N-乙酰半胱氨酸泡腾片, A 组 N-乙酰半胱氨酸泡腾片剂量为 600 mg, bid, B 组 N-乙酰半胱氨酸泡腾片剂量为 1 200 mg, bid, 两组 N-乙酰半胱氨酸泡腾片在造影前 1 d 和造影后 48 h 使用。比较造影前、造影后 48 h 血肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、肌酐清除率 (CCr)、尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG)、尿 β₂-微球蛋白 (β₂-MG) 及造影剂肾病发生率等。 **结果** A、B 两组在造影后 48 h 较造影前 SCr、BUN、尿 NAG 及尿 β₂-MG 都升高, CCr 降低, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与 A 组比较, B 组造影后 SCr、BUN、尿 NAG 及尿 β₂-MG 都降低, CCr 稍升高, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。B 组造影剂肾病发生率 (4.8%) 明显低于 A 组 (15.9%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。 **结论** 双倍剂量的 N-乙酰半胱氨酸比普通剂量的 N-乙酰半胱氨酸对造影剂肾病有较好的预防保护作用。

关键词 N-乙酰半胱氨酸; 双倍剂量; 肾病, 造影剂

中图分类号 R981.1; R692

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)04-0452-03

造影剂肾病已成为院内获得性急性肾衰竭的第 3 位病因, 糖尿病是发生造影剂肾病 (contrast agent-induced nephrotoxicity, CIN) 的一个独立危险因素^[1], 尤其是并发有其他疾病时造影剂肾病的发病率会显著增高。造影剂所致肾损害可延长患者住院时间, 造成多脏器衰竭等严重并发症, 增加病死率^[2]。因此降低造影剂肾病的发生率是医务工作者面临的重要任务。N-乙酰半胱氨酸作为一种抗氧化剂被认为可通过扩张肾血管和抗氧化性而起到肾保护作用, 是预防造影剂肾病颇具前景的药物^[3]。2009 年 1 月~2010 年 12 月, 笔者主要探讨不同剂量的 N-乙酰半胱氨酸联合水化治疗对冠心病并发糖尿病患者发生造影剂肾病的预防保护作用, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 排除标准: 造影前 1 周内肾功能不稳定, 波动范围超过基线的 20%, 长期腹膜透析、血液透析治疗者, 明显充血性心力衰竭者, 有效血容量不足者, 多发性骨髓瘤者, 服用非甾体类抗炎药物、血管紧张肽转化酶抑制药 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管紧张肽受体拮抗药 (angiotensin receptor blocker, ARB) 者, 应用非甾体类抗炎药或其他

肾毒性药物, 造影剂过敏者。选取在我院心内科住院并接受冠状动脉造影和 (或) 经皮冠状动脉介入治疗的患有糖尿病 (空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 患者 125 例, 其中男 87 例, 女 38 例, 年龄 55~76 岁, 24 h 尿清蛋白量 $>300 \text{ mg}$ (即每 24 h TP $>0.5 \text{ g}$)。所有患者随机分为两组, 其中 A 组 63 例, B 组 62 例, 两组一般情况差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 A 组在造影前后 12 h 给予 0.9% 氯化钠注射液以 $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度进行水化治疗+N-乙酰半胱氨酸泡腾片 (浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H20057334) 600 mg, bid, B 组水化治疗同 A 组, N-乙酰半胱氨酸泡腾片剂量为 1 200 mg, bid。两组 N-乙酰半胱氨酸泡腾片在造影前 1 d 和造影后 48 h 服用。所有患者均使用低渗非离子型造影剂 (商品名: 优维显, 上海拜耳公司), 剂量因患者个体而异, A 组用量 (138 ± 67) mL, B 组用量 (142 ± 71) mL, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.3 造影剂肾病诊断标准 造影后 24~72 h 内血肌酐 (SCr) 绝对值升高 $>44.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 SCr 升高大于基础值的 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 (包括缺血性栓形成及其他肾毒性药物的使用)^[4]。

1.4 观察指标 所有患者均在造影前、造影后 48 h 抽血检测 SCr、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 及肌酐清除率 (creatinine clearance, CCr), 留尿检测尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶 (N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NAG)、尿 β₂-微球蛋白 (β₂-microglobulin, β₂-MG), 并统计造影剂肾病的发生率。

收稿日期 2011-07-20 收稿日期 2011-09-03

作者简介 李飞 (1988-), 女, 河南浞池人, 在读硕士, 专业方向: 肾脏疾病。电话: (0) 13026188340, E-mail: muzifei521@126.com。

通讯作者 杨定平 (1962-), 男, 湖北天门人, 教授, 医学博士, 从事肾脏疾病的研究。电话: 027-62528251, E-mail: shenneike@yahoo.com.cn。

1.5 统计学方法 计量资料用均数±标准差表示,计数资料采用率表示。组间因素比较采用 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾小球功能改变 两组治疗前后 SCr、BUN 及 Ccr 水平见表 1。使用造影剂 48 h 后, A、B 两组较造影前 Scr、BUN 都稍升高, Ccr 降低, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且 B 组比 A 组在造影后 Scr、BUN 稍降低, Ccr 稍增高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 肾小管功能改变 两组治疗前后尿 NAG、尿 β_2 -MG 水平见表 2。使用造影剂 48h 后, A、B 两组较造影前尿 NAG、尿 β_2 -MG 都升高, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且 A 组在造影后尿 NAG、尿 β_2 -MG 与 B 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 两组造影剂肾病发生率 B 组造影剂肾病出现 3 例 (4.8%), 明显低于 A 组的 10 例 (15.9%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

据统计经冠状动脉介入后发生的造影剂肾病院内病死率达 40%, 2 年生存率 19%^[5-6], 尤其对于并发造影剂肾病高危因素的患者其发生率更高, 因此采取有效的防治措施预防造影剂肾病的发生极其重要。

目前造影剂肾病的发生机制尚未完全阐明, 多种因素参与疾病的进展。一般认为造影剂肾病与造影剂对肾小管的直接毒性作用、造影剂肾渗透压、肾脏血流动力学改变以及氧化应激损伤等因素有关^[7]。本研究发 A、B 两组在造影后 48 h 血肌酐、尿素氮、尿 NAG 及尿 β_2 -MG 比造影前增高, Ccr 比造影前降低。说明造影剂不仅对肾小球有损伤, 同时也对肾小管有损伤。

对于造影剂肾病的预防治疗, 已有文献报道使用非离子型低渗及等渗造影剂、充分水化、抗氧化剂、血管扩张药、钙离子拮抗药等^[8]。N-乙酰半胱氨酸作为

一种新型的抗氧化剂, 具有干扰自由基生成、清除已生成的自由基、调节细胞的代谢活性、抗凋亡等作用, 而且能增加一氧化氮的释放, 扩张肾脏血管, 改善肾脏血流^[9]。N-乙酰半胱氨酸具有价格低廉、安全、不良反应小等优点, 其对造影剂肾病的防治作用已引起广泛关注。TEPEL 等^[10]首次研究发现在慢性肾功能不全患者使用小剂量低渗造影剂时, N-乙酰半胱氨酸联合水化治疗比单独水化治疗能更有效的预防造影剂肾病的发生。但临床对 N-乙酰半胱氨酸的疗效评价不一^[11-12]。荟萃分析显示该药总体有益, 但仅限于有严重肾功能不全的患者 ($Cr > 221 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 以及使用非标准或不完全水化的患者^[13]。有文献报道 N-乙酰半胱氨酸呈剂量依赖性发挥抗氧化效应^[14]。因此本研究旨在观察双倍剂量的 N-乙酰半胱氨酸对造影剂肾病的预防保护作用。

本研究显示, B 组双倍剂量 N-乙酰半胱氨酸在造影后 48 h 的 SCr、BUN、尿 NAG 及尿 β_2 -MG 与 A 组普通剂量 N-乙酰半胱氨酸在造影后使用相比降低, 肌酐清除率升高, 造影剂肾病发生率显著降低。说明双倍剂量 N-乙酰半胱氨酸较单倍剂量对造影剂肾损伤具有更好的防治作用。虽然各生化指标降低或升高尚未达到统计学差异, 但由于造影剂肾病发生率相对较低, 故总体生化水平的差异尚无显著变化, 也可能与本研究纳入的病例数少有关。但从造影剂肾病的发生率上看, B 组的造影剂肾病发生率明显低于 A 组, 且差异有统计学意义, 说明双倍剂量的 N-乙酰半胱氨酸比普通剂量 N-乙酰半胱氨酸对降低造影剂肾病的发生具有更好疗效。因此, 双倍剂量 N-乙酰半胱氨酸比普通剂量 N-乙酰半胱氨酸在预防冠心病合并糖尿病患者造影剂肾病的发生有一定的防治作用。但由于本研究的局限性, 需要更多的临床试验来证明。

表 1 两组患者治疗前后 Scr、BUN 及 Ccr 水平

组别	例数	$\bar{x} \pm s$					
		SCr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)		CCr/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)	
		造影前	造影后	造影前	造影后	造影前	造影后
A 组	63	102.3±15.8	106.7±17.3	6.8±1.8	7.0±2.1	85.3±21.5	80.9±23.7
B 组	62	103.1±14.2	105.9±19.4	6.4±1.5	6.9±2.3	86.7±19.3	82.4±25.2

表 2 两组患者治疗前后尿 NAG 和 β_2 -MG 水平

组别	例数	$\bar{x} \pm s$			
		尿 NAG/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)		尿 β_2 -MG/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		造影前	造影后	造影前	造影后
A 组	63	14.5±2.6	18.3±4.0	178.9±63.2	183.4±96.7
B 组	62	13.9±2.8	17.7±4.2	174.1±61.5	181.6±97.5

参考文献

[1] TEREZA P, GEORGE D, ROXANA M. Contrast-induced nephropathy [J]. Cathet Cardiovasc Intervent, 2008, 71 (1):62-72.

[2] RIHAL C S, TEXTOR S C, GRILL D E, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention [J]. Circulation, 2002, 105 (19):2259-2264.

[3] SAFIRSTEIN R, ANDRADE L, VIEIRA J M. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents—a new use for an old drug [J]. N Engl J Med, 2000, 343 (3): 210-212.

[4] CAVUSOGLU E, CHHABRA S, MARMUR J D, et al. The prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Minerva Cardioangiol, 2004, 52 (5):419-432.

[5] CHERTOW G M, CHRISTIANSEN C L, CLEARY D P. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis [J]. Arch Intern Med, 1995, 155 (14):1505-1511.

[6] GRUBERG L, MEHRAN R, DANGAS G, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions [J]. Cathet Cardiovasc Intervent, 2001, 52 (4):409-416.

[7] HAEUSSLER U, RIEDEI M, KELLER F. Free reactive oxygen species and nephrotoxicity of contrast agents [J]. Kidney Blood Press Res, 2004, 27 (3):167-171.

[8] THOMSEN H S. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology [J]. Am J Roentgenol, 2003, 181 (6):1463-1471.

[9] FUNG J W, SZETO C C, CHAN W W, et al. Effect of N-acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy in patients with moderate to severe renal insufficiency: a randomized trial [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43 (5):801-808.

[10] TEPEL M, VANDER GIET M, SCHWARZFELD C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine [J]. N Engl J Med, 2000, 343 (3):180-184.

[11] KAY J, CHOW W H, CHAN T M, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2003, 289 (5):553-558.

[12] GOMES V O, POLIDE FIGUEREDO C E, CARAMOFI P, et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterisation with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial [J]. Heart, 2005, 91 (6):774-778.

[13] GOLDENBERG I, SHECHTER M, MATETZKY S, et al. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. a randomized controlled trial and review of the current literature [J]. Eur Heart J, 2004, 25 (3):212-218.

[14] BRIGUORI C, COLOMBO A, VIOLANTE A, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity [J]. Eur Heart J, 2004, 25 (3): 206-211.

DOI 10.3870/yydb.2012.04.018

通腑合剂预防化疗所致便秘

杨颖,何肇晴,汪锐,李靖,徐朱俊,陈丹,程杰,肖旭轩
(武汉市第一医院肿瘤科,430022)

摘要 目的 观察通腑合剂对化疗所致便秘的预防作用。方法 选取化疗患者 30 例。患者按化疗周期分成 A、B、C 3 组。采用自身对照的方法, A 组:选取在第 1 周期化疗后出现不同程度的便秘腹胀症状的患者 30 例; B 组:在进入第 2 周期化疗时,入组 30 例患者在出现便秘症状时给予通腑合剂 20 mL, tid, po; C 组第 3 周期化疗前 1 d 开始给予患者通腑合剂 20 mL, tid, po。选择各组排便费力感觉、大便性状、排便次数及腹胀持续天数等指标进行对比研究。结果 A、B、C 组便秘、腹胀的持续时间分别为 (3.60±1.04), (2.00±1.34), (1.13±1.20) d, 排便困难度分别为 (7.67±1.02), (5.21±1.06), (3.64±1.33), C 组均较 B 组明显减少, 差异有统计学意义 (P<0.05)。A 组均便秘, B 组便秘缓解率 63.33%, C 组便秘缓解率 86.67%。A 组均为便秘的粪形, B 组 8 例 (26.67%) 大便性状恢复正常, C 组 19 例 (63.33%) 大便性状恢复正常。结论 预防性使用通腑合剂可明显缩短排便间隔及排便时程, 对患者的排便费力感觉和大便性状均有改善作用, 能有效预防化疗所致的便秘、腹胀。

关键词 通腑合剂; 化疗; 便秘; 药物疗法

中图分类号 R286; R574.62

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)04-0454-03