

静脉水化联合前列地尔对冠状动脉介入术后对比剂肾病的预防作用

董江川^{1,2*}, 李大主², 林静², 何少林², 王博远² (1. 重庆医科大学中医药学院临床教研室, 重庆 401331; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科, 武汉 430022)

中图分类号 R692 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)20-1870-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.17

摘要 目的: 观察静脉水化联合前列地尔对冠状动脉介入(PCI)术后对比剂肾病(CIN)的预防作用。方法: 选择行PCI术的患者80例, 随机分为对照组38例(常规静脉水化)和试验组42例(常规静脉水化联合前列地尔)。观察两组患者PCI术前和术后24、48、72 h及7 d时的血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -mG), 比较两组患者CIN的发生率, 记录不良反应发生情况。结果: 两组患者术后24 h Scr、BUN、尿 β_2 -mG比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 试验组术后48、72 h及7 d时的Scr、BUN、尿 β_2 -mG下降较对照组同期更为显著, 差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。对照组CIN发生率(5例, 13.1%)显著高于试验组(3例, 7.1%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见不良反应发生。结论: 接受PCI术的患者, 在常规静脉水化基础上加用前列地尔可显著降低CIN的发生率, 且安全性较好。

关键词 冠状动脉疾病; 对比剂肾病; 静脉水化; 前列地尔

Inhibitory Effect of Intravenous Hydration Combined with Alprostadil on Contrast-induced Nephropathy in Patients with Percutaneous Coronary Intervention

DONG Jiang-chuan^{1,2}, LI Da-zhu², LIN Jing², HE Shao-lin², WANG Bo-yuan² (1. Dept. of Clinical Medicine, School of TCM, Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 2. Dept. of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the inhibitory effect of intravenous hydration combined with alprostadil on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI). **METHODS:** 80 patients underwent PCI were randomized into control group (38 cases, conventional intravenous hydration) and trial group (42 cases, conventional intravenous hydration+alprostadil). The levels of Scr, BUN and urinary β_2 -microglobulin(β_2 -mG) were compared between 2 groups before PCI and 24 h, 48 h, 72 h and 7 d after PCI. The incidence of CIN was also compared. **RESULTS:** There was no significant difference in SCr, BUN and urinary β_2 -mG level between 2 groups 24 h after operation ($P>0.05$); the decrease of Scr, BUN and urinary β_2 -mG levels in experimental group were more significant than in control group 48 h, 72 h and 7 d after operation, there was statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$); there were 5 cases of CIN (13.1%) in control group, while 3 cases (7.1%) in experiment group, there was statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Intravenous hydration is main measure to prevent the occurrence of CIN in patients underwent PCI. Intravenous hydration combined with alprostadil could obviously reduce the incidence of CIN.

KEY WORDS Coronary artery disease; Contrast-induced nephropathy; Intravenous hydration; Alprostadil

随着影像学和介入治疗技术的发展, 冠脉造影术(CAG)及经皮冠脉介入(PCI)术在冠心病诊断及治疗中已不可缺少, 而使用对比剂导致的急性肾脏损害即对比剂肾病(CIN)也日

益引起人们的重视。CIN已成为继肾灌注不足和肾毒性药物之后引起的医院内获得性急性肾功能衰竭的第三大原因^[1](约占11%)。CIN是仅次于支架术后再狭窄和支架内血栓形成

[3] Boanini E, Torricelli P, Gazzano M, *et al.* Alendronate-hydroxyapatite nanocomposites and their interaction with osteoclasts and osteoblast-like cells[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(7): 790.

[4] 王丰莲, 杨亚明. 唑来膦酸联合PCMF方案治疗乳腺癌多发性骨转移的临床观察[J]. 中国现代医生, 2008, 46(2): 5.

[5] Yen RF, Chen CY, Cheng MF, *et al.* The diagnostic and prognostic effectiveness of F-18 sodium fluoride PET-CT in detecting bone metastases for hepatocellular carcinoma patients[J]. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(7): 637.

[6] 白孟海, 白洁, 郑蓉, 等. 阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者骨密度及血清碱性磷酸酶、骨钙素的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2012, 33(3): 248.

(收稿日期: 2012-11-07 修回日期: 2013-02-28)

* 医师, 讲师, 博士研究生。研究方向: 心血管疾病。E-mail: dongjiangchuan@yahoo.com.cn

的PCI术后第三大难题。接受PCI治疗的患者是发生CIN的高风险人群,由于PCI术后患者经常存在血流动力学不稳定、对比剂用量过大等原因,CIN发生率明显增高。CIN一旦发生,不仅延长了患者的住院时间,且严重时可能需要采取血液透析、肾脏移植等治疗,给患者精神、经济造成了严重的损害。水化治疗是目前临床常用的预防措施^[2-3],但CIN发生率依然较高。为此,笔者观察了常规静脉水化加用前列地尔对PCI术后CIN的预防保护作用,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年3—8月在华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科住院的冠心病患者80例。其中,男性62例,女性18例,平均年龄(54.3±10.7)岁。入选标准:年龄40~65岁,拟行CAG检查或择期PCI术,Mehran危险积分(MRS)≥6分,术前24 h和术后72 h内未使用氨基糖苷、二甲双胍等药物。排除标准:碘过敏,CAG或PCI术前1周内血管内曾注射含碘对比剂,严重肝、肾功能不全,重度心力衰竭,感染性疾病,妊娠期、哺乳期,CAG或PCI术前使用前列地尔注射液>3 d。所有患者均知情同意参加本研究。

1.2 CIN诊断标准

采用欧洲泌尿生殖影像学会(ESUR)对比剂安全分会发布的《对比剂应用指南》中CIN诊断标准:排除其他影响肾功能的原因,血管内应用对比剂48~72 h后血清肌酐(Scr)水平较原有基础升高>25%或绝对值升高>44 μmol/L^[4]。

1.3 治疗方法

入选患者随机分为对照组38例(常规静脉水化)和试验组42例(常规静脉水化联合前列地尔)。其中,对照组患者术前6 h到术后6~12 h给予0.9%氯化钠注射液以1 ml/(kg·h)的速度持续静脉滴注;试验组患者在上述静脉水化基础上,于造影前30~60 min将前列地尔注射液(哈药集团生物工程有限公司)20 μg加入0.9%氯化钠注射液100 ml中静脉滴注,qd,连用3 d。

1.4 观察指标

两组患者均在术前和术后24、48、72 h及7 d时采集血液及尿液样本,记录两组患者术前及术后各时间段Scr、血尿素氮(BUN)、尿β₂-微球蛋白(β₂-mG)水平,比较两组患者CIN的发病率。同时,观察并记录两组患者治疗过程中出现的不良反应。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件作统计学处理。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用t检验;计数资料采用χ²检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血Scr、BUN、尿β₂-mG比较

两组患者术前及术后24 h血Scr、BUN、尿β₂-mG水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。术后48、72 h及7 d时的血Scr、BUN、尿β₂-mG水平,试验组均显著低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05或P<0.01),详见表1。

表1 两组患者术前及术后血Scr、BUN、尿β₂-mG水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of Scr, BUN and β₂-mG level between 2 groups before and after operation($\bar{x} \pm s$)

观察指标	组别	n	术前	术后24 h	术后48 h	术后72 h	术后7 d
Scr, μmol/L	对照组	38	86.64±25.81	106.21±30.51	120.31±33.87	114.19±27.39	97.85±28.03
	试验组	42	81.43±27.54	101.47±27.98	97.56±36.41 [#]	95.32±30.61 [*]	83.96±24.88 [*]
BUN, mmol/L	对照组	38	6.63±1.89	7.59±2.87	8.72±2.63	7.99±2.36	7.04±2.35
	试验组	42	6.97±2.17	8.13±2.43	8.48±2.95 [*]	7.66±2.72 [*]	6.82±2.89 [*]
β ₂ -mG, μg/L	对照组	38	157.54±71.23	190.66±68.92	354.77±91.70	298.87±98.79	189.94±96.92
	试验组	42	138.98±63.59	186.74±80.54	291.49±88.96 [#]	269.15±86.56 [*]	171.16±79.29 [*]

与对照组比较: *P<0.05, [#]P<0.01
vs. control group: *P<0.05, [#]P<0.01

2.2 两组患者CIN发生率比较

对照组患者发生CIN 5例,发生率为13.1%;试验组发生CIN 3例,发生率为7.1%,试验组显著低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。

2.3 不良反应

本研究中未观察到与用药相关的不良反应发生。

3 讨论

随着近年来影像学和介入治疗技术的发展,对比剂的应用也越来越广泛。虽然对比剂不断改良,但CIN发病率却逐年增加,为3.3%~14.5%,在高危人群中可高达50%^[5-6]。CIN不仅明显延长了患者的住院时间,增加医疗费用,更显著增加了患者的死亡率,特别是应用对比剂后因CIN需要进行透析者的累计年死亡率更高。

对比剂肾毒性作用的机制尚不明确,目前普遍认为可能包括以下几个方面^[7-9]:(1)对比剂对肾小管上皮细胞的直接化

学毒性(离子性及含碘物质),也有认为CIN的直接毒性作用与其黏度密切相关,对比剂进入肾血管后导致血液黏度增加,血流速度减慢,氧供减少,最终造成组织损伤;(2)对比剂引起肾血流动力学不稳定及肾缺血;(3)对比剂通过氧化应激反应导致氧自由基产生增多、肾毒性升高;(4)对比剂使草酸盐、尿酸盐的形成增加并沉积,阻塞肾小管损伤肾脏,尤其在血容量不足的情况下;(5)免疫反应及细胞凋亡等。

接受血管内对比剂应用的患者均会出现一过性肾小球滤过率(GFR)下降,是否会发生有临床意义的急性肾功能衰竭,则取决于患者是否存在某些特定危险因素,如慢性肾功能不全、糖尿病、贫血、低血细胞比容、充血性心力衰竭(纽约心脏病学会分级Ⅲ~Ⅳ级)、高龄(>75岁)、急诊PCI、主动脉球囊反搏(IABP)、大剂量使用对比剂等^[10-12]。2004年,Mehran R等^[11]对CIN的危险因素建立了评分系统MRS,其中GFR估算值(eGFR)<20 ml/(min·1.73 m²)6分、20~40 ml/(min·1.73 m²)4

分、40~60 ml/(min·1.73 m²)2分,低血压[收缩压<80 mm Hg持续至少1 h(1 mm Hg=0.133 kPa)]、慢性肾功能不全、充血性心力衰竭(纽约心脏病学会分级Ⅲ~Ⅳ级或有肺水肿病史)和IABP 5分,年龄>75岁4分,糖尿病与贫血3分,每增加100 ml造影剂1分,Scr>1.5 mg/dl 4分。MRS评分已被证实对在非紧急PCI术治疗后CIN的预测上有临床意义,因此本研究在入选标准时采纳了这一评价指标。

目前,对于CIN并无特别有效的治疗手段,因此预防CIN的发生显得格外重要。水化治疗是现在公认预防CIN最简单有效的方法。术前6~12 h给予等渗0.9%氯化钠注射液以1~1.5 ml/(kg·h)静脉滴注至术后6~24 h,保持尿量在100~150 ml/h,可明显减少CIN发病率。对于水化治疗,目前大多探讨是碳酸氢钠水化与0.9%氯化钠注射液水化作用的差别,以及口服补液与静脉水化作用的差别^[13-15]。抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸(NAC)及碳酸氢钠的运用也有报道,但后期的研究结果多为阴性^[16-17]。伟忠民等^[18]观察了不同剂量的辛伐他汀对CAG和PCI术后患者肾功能损害的预防作用,提示CAG和PCI术前短期给予大剂量的辛伐他汀对改善造影剂所致肾损害可能更有效。有研究^[19]证明,前列腺素能明显抑制对比剂引起的Scr水平升高,CIN发生时前列腺素类物质生成减少,导致肾血管收缩/舒张功能失调,肾血流量减少,氧自由基产生增多,而前列地尔为外源性前列腺素E₁,可有效扩张肾血管,增加肾血流量,减少氧自由基,减轻对比剂对肾小管上皮细胞的毒性损伤。

本研究结果表明,在常规静脉水化基础上于造影前30~60 min静脉滴注前列地尔注射液,与单纯静脉水化的对照组比较,试验组患者PCI术后48、72 h血Scr、BUN、尿β₂-mG水平显著降低,差异有统计学意义;试验组CIN发生率显著低于对照组,差异有统计学意义。提示常规静脉水化联合应用前列地尔注射液较单纯常规静脉水化预防CIN的效果好,可显著改善PCI术后患者的肾脏功能,预防CIN发生,且安全性较好。但由于本研究纳入样本量较少,仍需大规模的临床研究和基础实验数据进一步证实。

参考文献

- [1] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002,39(5):930.
- [2] Thomsen HS. How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005,20(Suppl 1):i18.
- [3] Trivedi HS, Moore H, Nasr S, *et al.* A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity[J]. *Nephron Clin Pract*, 2003,93(1):C29.
- [4] Chronopoulos A, Rosner MH, Cruz DN, *et al.* Acute kidney injury in the elderly: a review[J]. *Contrib Nephrol*, 2010,165:315.
- [5] Rihal CS, Textor SC, Grill DE, *et al.* Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous

- coronary intervention[J]. *Circulation*, 2002, 105 (19) : 2 259.
- [6] Maeder M, Klein M, Fehr T, *et al.* Contrast nephropathy: review focusing on prevention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004,44(9):1 763.
- [7] 田间,孙福成.对比剂肾病的研究现状[J]. *山东医药*, 2012,52(24):92.
- [8] Tumlin J, Stacul F, Adam A, *et al.* Pathophysiology of contrast-induced nephropathy[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98 (6A):14K.
- [9] 陈永利,杨世诚,付乃宽.经皮冠状动脉成形术后对比剂肾病的研究现状[J]. *山东医药*, 2012,52(8):97.
- [10] Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy [J]. *Am J Med Sci*, 2007,334(4):283.
- [11] Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, *et al.* A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004,44(7):1 393.
- [12] Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies[J]. *Crit Care Nurse*, 2013, 33(1):37.
- [13] Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, *et al.* Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004,291(19): 2 328.
- [14] 娄明,宫海滨.口服和静脉水化对冠状动脉介入治疗患者尿微球蛋白的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2012,28(1): 59.
- [15] Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, *et al.* Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2008, 300(9):1 038.
- [16] Briguori C, Airolidi F, Andrea D, *et al.* Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (RE-MEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies[J]. *Circulation*, 2007,115(10):1 211.
- [17] Lee SW, Kim WJ, Kim YH, *et al.* Preventive strategies of renal insufficiency in patients with diabetes undergoing intervention or arteriography (the Prevent Trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2011,107(10):1 447.
- [18] 伟忠民,屈宝泽.大剂量辛伐他汀预防造影剂所致早期肾功能损害的临床观察[J]. *中国药房*, 2011,22(48):4 575.
- [19] Sketch MH, Whelton A, Schollmayer E, *et al.* Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E₁: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Am J Ther*, 2001,8(3):155.

(收稿日期:2013-01-06 修回日期:2013-03-18)