

- er extremity peripheral arterial disease [J]. J Vasc Surg, 2014, 59(2):409-418.
- [14] 王成刚, 吴丹明, 周玉斌, 等. 复合式手术分期治疗下肢多节段动脉硬化闭塞症 [J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(6):587-589.
- [15] MELTZER AJ, GRAHAM A, CONNOLLY PH, et al. The comprehensive risk assessment for bypass (CRAB) facilitates efficient perioperative risk assessment for patients with critical limb ischemia [J]. J Vasc Surg, 2013, 57(5):1186-1195.
- [16] SIRACUSE JJ, GILL HL, EPELBOYM I, et al. Effect of race and insurance status on outcomes after vascular access placement for hemodialysis [J]. Ann Vasc Surg, 2014, 28(4):964-969.

(收稿日期:2016-12-22)

• 论著 •

前列地尔联合阿托伐他汀预防老年急性冠脉综合征合并轻中度肾病患者发生造影剂肾病的效果

王萍, 曾敏, 郑茵, 蒙绪卿, 符秀虹, 何扬利, 陈积雄, 徐文星

(海南省人民医院医疗保健中心, 海口 570311)

[摘要] **目的** 探讨前列地尔联合阿托伐他汀对老年急性冠脉综合征(ACS)合并轻中度肾病患者冠状动脉造影术后造影剂肾病(CIN)的影响。**方法** 将200例择期行冠状动脉造影(CAG)检查的老年ACS合并轻中度肾病($30\% < \text{肾小球滤过率} < 90\%$)患者,按照随机数字表法分为治疗组及对照组各100例,术后均给予水化治疗。对照组给予阿托伐他汀(20 mg/d)治疗,治疗组在给予他汀治疗的基础上加用前列地尔($20 \mu\text{g/d}$)治疗,观察两组患者CAG术前、术后第2天、第7天的血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)水平,并对比两组术后院内不良事件的发生率。**结果** 术后第2天与术前对比,两组Scr、BUN显著升高,eGFR显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组与对照组相比,Scr、BUN显著降低,eGFR显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后第7天,两组与术前对比,Scr、BUN、eGFR差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组与对照组对比,Scr、BUN、eGFR差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者术后院内不良事件发生率对比,治疗组造影剂肾病发生率低于对照组(11%比16%)、需要肾脏替代治疗(0%比5%)、死亡率(5%比6%)、急性心力衰竭(1%比3%)、再发心绞痛(7%比12%)、快速心律失常(7%比7%),差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 前列地尔联合阿托伐他汀治疗老年ACS合并轻度肾病患者CAG术后造影剂肾病的发生有预防保护作用。

[关键词] 冠状动脉疾病;肾病;前列地尔;羟甲基戊二酰基 CoA 还原酶抑制剂

中图分类号: R541.4; R256.59 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.04.005

Efficacy of alprostadil combined with atorvastatin in the prevention of contrast induced nephropathy in elderly patients with acute coronary syndrome complicated with mild to moderate renal disease Wang Ping, Zeng Min, Zheng Yin, Meng Xuqing, Fu Xiuhong, He Yangli, Chen Jixiong, Xu Wenxing (Medical Health Care Center, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of alprostadil combined with atorvastatin on contrast induced nephropathy(CIN) in elderly patients with acute coronary syndrome(ACS) with mild to moderate renal disease after coronary angiography. **Methods** 200 patients undergoing coronary angiography(CAG) examination of the elderly ACS patients with mild to moderate nephropathy ($30\% < \text{eGFR} < 90\%$) were randomly divided into treatment group and con-

基金项目: 国家自然科学基金(81260043)

作者简介: 王萍, 主治医师, Email: wangpingqionghai@163.com

control group 100 cases, were treated with water treatment after operation. The control group was given atorvastatin (20 mg/d) treatment, treatment group on the basis of statin therapy combined with alprostadil (20 $\mu\text{g}/\text{d}$) treatment, observe two groups of patients before and after CAG for second days, seventh days of serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), glomerular filtration rate (eGFR) level the incidence rate, and compare the two groups in postoperative adverse events. **Results** At the second days after the CAG, Scr and BUN were significantly increased, eGFR decreased significantly, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), the treatment group compared with the control group, Scr and BUN decreased, eGFR increased significantly, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). At the seventh days after operation, Scr, BUN and eGFR were not statistically significant ($P > 0.05$). The difference of Scr, BUN and eGFR between the treatment group and the control group was not statistically significant ($P > 0.05$). Two groups of patients in postoperative incidence of adverse events compared to treatment group, the incidence of contrast induced nephropathy was lower than that of control group (11% VS. 16%), need for renal replacement therapy (0% VS. 5%), mortality (5% VS. 6%), acute heart failure (1% VS. 3%), recurrent angina (7% VS. 12%), fast fast arrhythmia (7% VS. 7%), there was no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Alprostadil combined with atorvastatin treatment of elderly patients with mild to moderate ACS nephropathy can prevent the occurrence of contrast induced nephropathy.

[**Key words**] Coronary artery disease; Nephrosis; Alprostadil; Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors

冠状动脉造影 (CAG) 是临床常用的诊断急性冠脉综合征 (ACS) 的有效方法, 但造影剂肾病 (CIN) 的风险增大^[1-3], 尤其存在基础肾病者, 可迅速出现肾衰竭, 使住院时间延长、费用增加, 长期预后差。老年患者是发生冠心病及造影剂肾病的高危人群, 目前缺乏对老年 ACS 合并肾病这部分人群造影剂肾病的防治的研究, 阿托伐他汀有抗氧化和抗炎等调脂外的作用, 有预防造影剂肾病的作用^[4]。前列地尔通过扩张血管、抗炎及抑制血小板聚集等预防造影剂肾病^[5]。本研究通过前列地尔联合阿托伐他汀对老年 ACS 合并轻中度肾病患者造影剂肾病的预防效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 10 月至 2016 年 6 月在我科住院择期行冠状动脉造影术的老年 ACS 合并轻中度肾病患者 200 例, 按照随机数字表法分成两组。治疗组 100 例, 男 68 例, 女 32 例; 平均年龄 (74.77 ± 7.15) 岁; 对照组 100 例, 男 72 例, 女 28 例; 平均年龄 (73.37 ± 8.69) 岁。

入选标准: (1) 患者均知情同意; (2) 年龄 60 ~ 90 岁; (3) ACS 根据 2015 年欧洲心脏病学会 (ESC) 指南^[6], 有冠状动脉介入治疗指征, 预计术后住院时间 7 d 以上; (4) 慢性肾病 (CKD 2、3 期) [估算肾小球滤过率 (eGFR): $30 \sim 89 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$]; (5) 14 d 内未服用他汀类药物。

排除标准: (1) 对碘制剂、他汀类药物及前列地尔过敏的患者; 3 个月内曾有血管造影病者史。

(2) 长期服用肾功能保护或损害肾功能药物者。(3) 慢性肾病 1 期或 4 期以上 [$\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 或 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$]。(4) 肝功能异常, 谷丙转氨酶 (ALT) > 正常上限 3 倍; 肌酸激酶 (CK) > 正常上限 5 倍。(5) 单侧肾动脉狭窄 > 70%, 双侧肾动脉狭窄 > 50%。(6) 维持性透析的肾衰竭、肾移植患者。(7) 发热、感染性疾病及凝血功能障碍患者。(8) 纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能分级 IV 级, 不能平卧 24 h 以上。

两组患者在性别、年龄、BMI、吸烟史、糖尿病与高血压、高脂血症病例数、ACS 类型及对比剂用量等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。两组患者均签署知情同意书, 研究方案经我院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 两组均根据指南推荐及病情选择冠心病、肾功能不全等药物治疗的基础上, 治疗组入院后给予阿托伐他汀 (辉瑞制药有限公司生产) 口服 20 mg/d 联合前列地尔注射液 (北京泰德制药有限公司生产) 20 μg 加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 中静脉滴注, 每日 1 次, 直至术后 7 d; 对照组入院后给予阿托伐他汀 (辉瑞制药有限公司生产) 口服 20 mg/d。两组患者均选择非离子型低渗造影剂, 术后均给予水化治疗。

1.3 观察指标 (1) 所有受试者分别予 CAG 术前、术后 2 d、术后 7 d 于清晨 8 时前取空腹静脉血, 分别检测两组的血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN) 等

指标。(2)eGFR:应用改良后适合中国人的肾脏病饮食修正公式^[7]。(3)CAG 术前、术后 7 d、术后 1 个月分别监测肝酶、肌酶等检查。(4)注射造影剂后 48~72 h 血肌酐的绝对值升高 44.2 μmol/L,或血肌酐较基础值升高 25% 的急性肾损伤(排除导致肾功能恶化的其他原因)为 CIN 的诊断标准^[8],计算两组 CIN 的发生率。

1.4 统计学处理 运用 SPSS16.0 统计软件分析数据,计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能变化情况 两组术前 Scr、BUN、eGFR 对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后第 2 天,两组与术前对比,Scr、BUN 显著升高,eGFR 均显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组与对照组相比,Scr、BUN 明显降低,eGFR 明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后第 7 天,两组与术前对比,Scr、BUN、eGFR 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组与对照组对比,Scr、BUN、eGFR 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 术后临床不良事件 见表 2。

2.3 用药不良反应 治疗组 100 例患者中,2 例有轻微肌痛,1 例有轻微头痛,3 例有注射部位皮肤发红,2 例转氨酶升高,药物不良反应发生率 8%;对照组 100 例患者中,1 例有轻微肌痛,1 例胃肠道反应,4 例转氨酶升高,药物不良反应发生率 6%,两组不良事件发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.740,P=0.390$)。

3 讨论

随着人口老龄化增加,冠心病的发病率越来越

高,经皮冠状动脉造影是目前诊断 ACS 比较有效的措施,随着造影剂的广泛应用,CIN 发生率逐渐升高,尤其是基础肾功能不全,可能是造影剂肾病发生的最大危险因素^[9-11]。

Scr、BUN、eGFR 是反映肾功能受损的指标。多项研究显示,他汀类药物可减少 CIN 发生率^[12-14],阿托伐他汀钙是羟甲基戊二酰单酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂,通过保护血管内皮功能、抗氧化、抑制炎症等非调脂依赖的肾功能保护,使肾功能不全进展延缓^[15]。也可直接作用于肾脏细胞,减轻肾小球硬化,保护肾功能。本研究显示,术后第 2 天,对照组与术前相比,Scr、BUN 明显升高,eGFR 明显降低;术后第 7 天,对照组 Scr、BUN、eGFR 基本恢复到术前水平。说明他汀类药物对 CIN 有一定的预防作用。但在他汀类药物处理的基础上加用前列地尔治疗效果更显著,前列地尔是花生四烯酸的代谢产物,具有扩张血管,抑制血小板聚集于肾小球毛细血管,降低肾小球毛细血管压力,降低血液黏稠度,从而增加肾脏血流,防止肾脏缺血、缺氧^[16-17]。还可通过稳定溶酶体、抑制中性粒细胞活性,减少炎症介质产生及抗氧化等作用,减轻造影剂对肾脏的损害,保护肾功能。本研究显示,术后第 2 天,治疗组与对照组相比,Scr、BUN 明显降低,eGFR 明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 CIN 的发病率(11% 比 16%)、需要肾脏替代治疗(0% 比 2%),虽差异无统计学意义,但治疗组较对照组减少。

两组患者的死亡率(1% 比 3%)、急性心力衰竭(5% 比 6%)、再发心绞痛(7% 比 12%)、快速性心

表 1 冠状动脉造影前后患者有关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Scr(μmol/L)			BUN(μmol/L)			eGFR(mL/min)		
		术前	术后 2 d	术后 7 d	术前	术后 2 d	术后 7 d	术前	术后 2 d	术后 7 d
对照组	100	83.05±13.82	90.96±12.27 ^a	84.69±14.68	6.82±2.15	8.58±3.13 ^a	6.84±2.20	71.85±14.74	60.45±16.16 ^a	69.07±13.29
治疗组	100	82.34±14.16	86.67±12.72 ^{bc}	81.47±15.22	6.86±2.14	7.69±3.04 ^{bc}	6.82±2.25	72.06±15.14	65.62±16.23 ^{ac}	70.25±13.66

注:与术前比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$;与对照组同期比较,^c $P<0.05$

表 2 两组术后临床不良事件情况[例(%)]

组别	例数	发生造影剂肾病	需要肾脏替代治疗	死亡	急性心力衰竭	再发心绞痛	快速型心律失常
对照组	100	16(16)	2(2)	3(3)	6(6)	12(12)	7(7)
治疗组	100	11(11)	0(0)	1(1)	5(5)	7(7)	7(7)
χ^2 值		1.070	0.505	0.255	0.255	1.454	0.028
<i>P</i> 值		0.301	0.477	0.614	0.614	0.228	0.868

律失常(7%比7%),差异无统计学意义,但治疗组心血管事件较对照组降低,说明前列地尔联合阿托伐他汀对老年 ACS 合并轻中度肾病患者心脏保护作用更优。

两组患者用药后不良反应(8%比6%),差异无统计学意义,治疗组使用前列地尔后出现 3 例注射部位皮肤发红,但停药后症状消失,说明前列地尔联合阿托伐他汀对于老年 ACS 合并轻中度肾病患者的 CIN 用药是安全的。

综上所述,前列地尔联合阿托伐他汀对预防老年 ACS 合并轻中度肾病患者降低 CIN 的发病有效,可能成为预防 CIN 的新思路。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:236-255.
- [2] SILVAIN J, COLLET JP, MONTALESCOT G. Contrast-induced nephropathy: the sin of primary percutaneous coronary intervention[J]. Eur Heart J, 2014, 35(23):1504-1506.
- [3] KENAN M, SETH M, ARONOW HD, et al. Preprocedural statin use in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Am Heart J, 2014, 168(1):110-116.
- [4] CHYOU AC, THODGE A, FELDMAN DN, et al. Statins in the prevention of contrast-induced nephropathy[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2015, 17(4):375.
- [5] 詹碧鸣,潘雄,孙文华,等.前列地尔对冠状动脉造影患者对比剂肾病预防作用的 Meta 分析[J].循证医学,2015,15(3):161-167.
- [6] ROFFI M, PATRONO C, COLLET JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2016, 37(3):267-315.
- [7] MA YC, LI Z, CHEN JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10):2937-2944.
- [8] JULIAN L, WICHMANN MD, RICHARD W, et al. Contrast-induced nephropathy[J]. J Vascular Surgery, 2011, 54(2):575.
- [9] 冯克福,严激,马礼坤,等.冠心病合并糖尿病患者冠脉介入术后造影剂肾病的相关因素分析[J].中国临床保健杂志,2008,11(6):592-594.
- [10] 葛美玲,韩雅玲,黄岚,等.瑞舒伐他汀对糖尿病合并轻、中度肾功能不全应用利尿剂患者介入诊治术后对比剂肾病的预防作用观察[J].解放军医学杂志,2014,39(4):277-282.
- [11] 周选民,曹政,徐霖,等.水化治疗对老年冠状动脉造影患者造影剂肾病的防治[J].中国临床保健杂志,2010,13(3):292-293.
- [12] MARENZI G, DE METRIC M, RUBINO M, et al. Acute hyperglycemia and contrast induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention[J]. Am Heart J, 2010, 160(6):1170-1177.
- [13] 孙小强,刘霁月,陈霞,等.瑞舒伐他汀对老年冠心病患者造影剂肾病的预防[J].河南医学研究,2015,24(6):33-35.
- [14] CHEUNG PASITPORN W, THONGPRAYOON C, KITTAN-AMONGKOLCHAI W, et al. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ren Fail, 2015, 37(4):664-671.
- [15] 薛文鑫,李静.他汀类药物在慢性肾功能不全患者中的应用[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(2):157-158.
- [16] 林绪芳,范鲁雁.他汀类药物的药理作用和临床应用[J].中国临床保健杂志,2004,7(3):233-234.
- [17] 王正东,甘剑挺,林智海,等.前列地尔注射液对急性心肌梗死患者急诊介入治疗术后对比剂肾病的预防作用[J].广西医科大学学报,2015,32(1):109-111.

(收稿日期:2017-03-04)