

强化他汀药物预防经皮冠状动脉介入术后造影剂肾病发生的临床观察

程仁力^{ab}, 尚亚东^b, 孙彤^a, 吕秀英^b, 蒋慧娟^b

(安徽医科大学附属宿州医院, a 心血管内科, b 急诊科, 宿州 234000)

[摘要] **目的** 探讨强化他汀药物治疗对于经皮冠状动脉介入术(PCI)后造影剂肾病的预防。**方法** 选取行 PCI 治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死中老年患者 73 例,采用随机数字表的方法将患者分入阿托伐他汀钙 40 mg 组(常规组)和阿托伐他汀 80 mg 组(强化组),观察患者血肌酐(Scr)及胱抑素 C(CysC)的变化情况,并记录造影剂肾病的发生例数。**结果** 两组患者造影剂肾病的发生率分别为 21.1% 和 2.99%,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后第 1 天,两组 Scr 变化差异无统计学意义($P > 0.05$),CysC 变化差异有统计学意义($P < 0.05$);术后第 3 天,两组 Scr 和 CysC 变化均差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 强化他汀药物能有效预防 PCI 后造影剂肾病的发生。

[关键词] 急性肾损伤;血管成形术,气囊,冠状动脉;羟甲基戊二酰基 CoA 还原酶抑制剂

中图分类号: R654.2;R692 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.04.020

Clinical observation of strengthening statins on the prevention of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention Cheng Renli*, Shang Yadong, Sun Tong, Lyu Xiuying, Jiang Huijuan (* Department of Cardiology, Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Suzhou 234000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of fortified statin on radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. **Methods** A total of 73 middle and old aged patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction who underwent PCI in our hospital were randomized to the atorvastatin calcium 40 mg group (routine Group) and atorvastatin 80 mg group (fortified group). The changes of serum creatinine (Scr) and cysteine C (CysC) were observed and the number of cases of radiographic contrast nephropathy was recorded. **Results** The incidence of radiographic contrast nephropathy was 21.1% and 2.99% in the two groups respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). On the first day after operation, there was no significant difference in Scr between two groups ($P > 0.05$), and the change of CysC was statistically significant ($P < 0.05$). On the third day after operation, the changes of Scr and CysC were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Intensive statins therapy can prevent the occurrence of radiographic contrast nephropathy after PCI.

[Key words] Acute kidney injury; Angioplasty, balloon, coronary; Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors

随着社会经济的发展,人们的饮食结构发生了巨大的变化。同时,随着我国人口老龄化的趋势,以及农村人口城镇化进程的加速,心血管疾病的发病率逐年增加,心血管疾病在居民疾病死亡构成中超过 40%^[1]。急性心肌梗死属于其中致死率最高的疾病之一,且发病率呈现逐年增高的趋势。目前治疗急性心肌梗死的最常用的手段为经皮冠状动脉介入术(PCI),它可使缺血心肌迅速得到血液的再灌注,在临床诊疗过程中取得了显著的疗效。然而,随

着 PCI 术的普遍开展,使用造影剂而产生的获得性肾-功能损伤病例数也逐渐增加。迄今为止,造影剂肾损伤已成为急性肾功能不全的第 3 位致病因素^[2]。如何加强预防及降低造影剂肾损伤的发生率是目前亟待解决的问题^[3]。阿托伐他汀的调脂作用已经得到了公认,其独立于调脂以外的相关作用如抗炎、肾功能的保护等得到了广泛的关注。本研究使用强化剂量的阿托伐他汀干预急性 ST 段抬高型心肌梗死患者,并以入组人员的肾功能及胱抑

基金项目:安徽省宿州市科技计划项目(20150208)

作者简介:程仁力,副主任医师,Email:lijiahhty@163.com

素 C (CysC) 的变化情况作为观察指标,探讨强化剂量的阿托伐他汀在预防造影剂肾病方面的可行性。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月期间在我院急诊行 PCI 治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死中老年患者 73 例,采用随机数字表分入常规组 (38 例,年龄 59 ~ 78 岁) 和强化组 (35 例,年龄 58 ~ 78 岁)。本研究使用的阿托伐他汀钙统一购自广东百科制药有限公司。入组标准: (1) 患者均符合急性 ST 段抬高型心肌梗死临床诊断标准; (2) 患者在入院前均未使用过他汀类药物治疗; (3) 患者无 PCI 手术相关禁忌证。排除标准包括: 凝血功能障碍、心源性休克、造影剂过敏、相关感染疾病、恶性肿瘤、肝功能指标 > 正常值 2 倍、血肌酐指标 > 176 $\mu\text{mol/L}$ 。入组患者在 PCI 手术中均统一使用等渗造影剂碘克沙醇 (江苏恒瑞医药股份有限公司生产), 且术中均严格控制造影剂的用量 (< 150 mL)。本研究经医院伦理委员会批准, 入选的所有心肌梗死患者均签署知情同意书。两组患者的基本资料见表 1。

1.2 治疗方法 两组中老年患者入院后均在经心内科紧急会诊确认符合 ST 段抬高型心肌梗死之后开始服用阿托伐他汀 (广东百科制药有限公司生产), 常规组患者给予阿托伐他汀钙片 40 mg 口服, 术后继续给予 40 mg, 每晚 1 次, 口服, 连服 4 d 后减至 20 mg, 每晚 1 次。强化组给予阿托伐他汀钙片 80 mg 口服, 术后继续服用 80 mg, 连服 4 d 后减至 20 mg, 每晚 1 次。常规组及强化组患者均使用 1% 利多卡因进行皮下麻醉, 经桡动脉或股动脉穿刺并成功置管, 冠状动脉造影术中肝素用量以 100 u/kg 给予, 并植入药物洗脱支架。

1.3 观察指标 所有中老年患者均在术前、术后 1 d、术后 3 d 测定血肌酐 (Scr)、血浆 CysC、C 反应蛋

白指标, 同时监测患者相关肝功能指标及肌酶等安全指标并注意有无肌肉酸痛等临床表现。造影剂肾病 (CIN) 的诊断标准: 患者在使用造影剂 24 ~ 72 h 后 Scr 绝对值升高 > 44.2 $\mu\text{mol/L}$ 或 Scr 升高 > 基础值的 25% 并除外其他肾脏损害因素 (如长期腹透析、肾脏动脉粥样硬化血栓形成性缺血、其他肾毒性药物的使用等) 可诊断为 CIN^[4]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用成组 *t* 检验, 多时点观测资料则行重复测量方差分析 + 组间 LSD-*t* 检验 + 时间差值 *t* 检验; 计数资料则采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血肌酐变化 整体分析 (两因素重复测量方差分析) 知: 该指标的组间, 时间整体差异显著。两两比较并结合主要数据分析: 术后第 1 天, 两组患者的血肌酐水平均有不同程度的升高, 其升高程度差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而在术后第 3 天, 两组患者的肌酐水平均有不同程度的回落, 且其差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 治疗前后两组 CysC 变化 整体分析 (两因素重复测量方差分析) 知: 该指标的组间, 时间整体差异显著。两两比较并结合主要数据分析: 两组患者 CysC 水平于术后第 1 天均有不同程度的升高且差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而在术后第 3 天, 两组患者 CysC 水平较术后第 1 天有不同程度的回落, 且两组 CysC 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 CIN 发生比较 常规组有 8 人发生 CIN, 强化组 CIN 发生人数较常规组明显减少, 仅有 1 人发生 CIN, 两组 CIN 发生率差异有统计学意义 ($P = 0.045$)。见表 3。

表 1 两组基本资料比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (例)		吸烟 (例)		糖尿病 (例)		造影剂用量 ($\bar{x} \pm s$, mL)	CysC ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	Scr ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
			男	女	是	否	是	否			
常规组	38	69.79 \pm 8.97	28	10	23	15	14	24	106.02 \pm 14.84	0.93 \pm 0.42	77.15 \pm 18.72
强化组	35	66.14 \pm 7.18	22	13	16	19	10	25	105.25 \pm 13.39	1.05 \pm 0.43	70.14 \pm 16.87
$t(\chi^2)$ 值		1.909	(0.990)		(1.606)		(0.565)		0.232	1.218	1.676
<i>P</i> 值		0.060	0.320		0.205		0.452		0.817	0.227	0.098

注: CysC 为胱抑素 C, Scr 为血肌酐, 下表同

表 2 两组治疗前后血肌酐及 CysC 水平的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Scr ($\mu\text{mol/L}$)			CysC (mg/L)		
		术前	术后第 1 天	术后第 3 天	术前	术后第 1 天	术后第 3 天
常规组	38	77.15 \pm 18.72	80.78 \pm 20.35	74.55 \pm 24.27	0.93 \pm 0.42	1.26 \pm 0.37 ^b	0.98 \pm 0.37
强化组	35	70.14 \pm 16.87	76.28 \pm 18.52	63.60 \pm 9.61 ^{ab}	1.05 \pm 0.43	1.10 \pm 0.31 ^a	0.68 \pm 0.26 ^{ab}
整体分析		(HF 系数:1.026)			(HF 系数:0.930)		
组间 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值		7.043, 0.010			3.491, 0.066		
时间 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值		5.379, 0.006			22.210, <0.001		
交互 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值		0.628, 0.535			8.329, 0.005		

注:整体分析为两因素重复测量方差分析;组间精细比较为 *LSD-t* 检验,两组同时点比较,^a*P* < 0.05;时间精细比较为差值 *t* 检验,与术前比较,^b*P* < 0.05

表 3 两组造影剂肾病发生情况

组别	例数	发生(例)	未发生(例)	发生率(%)
常规组	38	8	30	21.05
强化组	35	1	34	2.86
χ^2 值				4.024
<i>P</i> 值				0.045

2.4 安全指标 常规组有 2 位患者在治疗中出现转氨酶超过正常值的 3 倍,强化组患者有 3 例在服药期间出现转氨酶指标大于正常值 3 倍,经药物减量至 20 mg(每晚 1 次)后复查肝酶指标均恢复至正常水平,两组患者肝酶变化水平差异无统计学意义;两组均未出现肌溶解、药物过敏者。

3 讨论

随着急性 ST 段抬高型心肌梗死发病机制的进一步明确,临床已深刻的认识到尽早开通罪犯血管为患者带来的获益有多大,尽早开通闭塞的血管对于减少心肌细胞坏死有着重要的意义^[5]。PCI 能够在极短的时间内开通罪犯血管,拯救更多的心肌细胞,特别是冬眠细胞功能的恢复,改善心肌梗死患者的预后^[6]。PCI 的实施必须使用造影剂来显示心脏血管,然而介入术的实施数量增加伴随的是 CIN 的发生率也逐年上升,继支架内再狭窄和支架内血栓形成两大并发症之后,CIN 已经成为介入术的第三大并发症^[7],但是针对 CIN 的发生率的报道并不一致^[8-9],部分研究报道其发生率高于 60%。CIN 的发病率在不同的研究中存在着不同的结果,其原因可能有以下几个方面:(1)入组的患者年龄、性别、基础疾病不同^[10-11]。目前相关研究证明年龄越大、患有糖尿病且肾功能不全的患者发生 CIN 的可能性较普通人发生 CIN 的可能性明显增大。(2)PCI 过程中使用的造影剂的种类及剂量。目前市场上造

影剂品种及分类较多,根据造影剂的渗透压的不同将其分为低渗、等渗和高渗 3 类,不同的造影剂其黏度不一样,发生 CIN 的可能性也不同,且随着 PCI 进程的延长,造影剂使用的剂量增大,CIN 的发生率也呈线性上升趋势^[12-13]。

阿托伐他汀的作用机制为通过抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的活性发挥调脂作用,减少胆固醇合成,增加血清胆固醇清除。随着研究的不断进展,人们发现阿托伐他汀除了能够调脂、稳定斑块等作用外,还能够抑制部分膜结合蛋白介导的氧化应激作用^[14],发挥抗氧化及改善肾脏血管内皮功能的作用^[15-16]。有动物模型证明,CIN 的发生与细胞内核转录因子有关^[17],而他汀类药物能够下调动物肾小管间质中核转录因子的表达,抑制其活性从而达到改善肾功能的目标^[18]。

国内外学者在他汀预防造影剂肾病的发生方面,均进行了不同设计方案的临床研究,2015 年和 2016 年发表的 2 篇 Meta 分析^[19-20]均证明使用阿托伐他汀能够预防造影剂肾病的发生,因此本研究直接选取他汀 40 mg 和 80 mg 进行分组对照研究,探讨强化剂量他汀预防造影剂肾病的可行性,结果显示:(1)随着他汀剂量的增加,他汀对肾脏的保护作用也越强,造影剂肾病的发生率也越低;(2)随着他汀剂量的增加,他汀造成的肝酶升高发生率也可能增加,两组患者共计 5 例肝酶指标升高。(3)针对造影剂肾病发生的预测评估方面,CysC 比肌酐有更好的时间预测性,在本研究中使用造影剂后,术后第 1 天两组患者的 CysC 水平变化即出现差异,而两组血肌酐水平变化在第 1 天却未见明显差异。

通过本研究发现,强化他汀剂量预防造影剂肾病的发生是可行的,且随着剂量的增加,其保护作用也越强;但是,随着他汀使用剂量的增加,伴随而来

的是他汀的相关副作用发生率也可能随之增加,尤其是肝酶指标的升高。因此,临床上在选择他汀剂量的过程中需同时考虑其副作用的发生率,择优选择。由于本研究选取的入组患者均为急诊行冠脉PCI术的患者,他汀是否对于择期行冠脉PCI术患者同样有较好的保护作用未能得知,需进一步开展研究。

参考文献

[1] 中国心血管病报告编写组.《中国心血管疾病报告2015》概要[J].中国循环杂志,2016,31(6):521-528.

[2] SOMA V R, CAVUSOGLU E, VIDHUM R, et al. Contrast-associated nephropathy[J]. Heart Dis, 2002, 4(6):372-379.

[3] 闫永红,张超,徐俊蛟,等.阿托伐他汀对糖尿病肾病患者炎症状态的影响[J].蚌埠医学院学报,2010,35(10):1018-1020.

[4] STACUL F, VAN DER MOLEN A J, REIMER P. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee Guidelines[J]. Eur Radiol, 2011, 21(21):2527-2541.

[5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393.

[6] 董平栓,李志娟,段洪强,等.再灌注治疗策略对ST段抬高急性心肌梗死患者预后的影响[J].中国介入心脏病学杂志,2014,22(3):172-175.

[7] BRIGUORI C, AIROLDI F, MORICI N, et al. New pharmacological protocols to prevent or reduce contrast-media nephropathy[J]. Minerva Cardiol, 2005, 53(1):49-58.

[8] MANABE K, KAMIHATA H, MOTOHIRO M, et al. Urinary livertype fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(5):557-563.

[9] PERRIN T, DESCOMBES E, COOK S. Contrast-induced nephropathy in invasive cardiology[J]. Swiss Med Wkly, 2012, (142):w13608.

[10] 陆静茹.血糖水平与冠状动脉介入治疗后造影剂肾病发生的相关性分析[J].社区医学杂志,2015,13(10):

87-88.

[11] TOPRAK O, CIRIT M, YESIL M, et al. Impact of diabetic and prediabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(3):819-826.

[12] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4):179-184.

[13] MINSINGER K D, KASSIS H M, BLOCK C A, et al. Meta-analysis of the effect of automated contrast injection devices versus manual injection and contrast volume on risk of contrast-induced nephropathy[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(1):49-53.

[14] 何义,徐丹蕾,徐云根,等.不同剂量阿托伐他汀对急性ST段抬高心肌梗死行直接经皮冠状动脉介入术患者血清超敏C反应蛋白的影响[J].中国临床保健杂志,2015,18(3):316-317.

[15] 张世阳,王卫东,谈敏,等.阿托伐他汀积极降脂改善临床预后[J].中国临床保健杂志,2006,9(1):88-90.

[16] 王萍,曾敏,郑茵,等.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度肾病患者发生造影剂肾病的效果[J].中国临床保健杂志,2017,20(4):353-356.

[17] 王金燕,陈红,丁文飞,等.造影剂肾病发病机制中炎症反应的探讨[J].中国病理生理杂志,2014,30(5):950-956.

[18] 刘斌,陈明,张超,等.阿托伐他汀对单侧输尿管梗阻大鼠肾小管间质中核因子- κ B表达的影响[J].中国现代应用药学杂志,2007,24(2):87-89.

[19] WU H, LI D, FANG M, et al. Meta-analysis of short-term high versus low doses of atorvastatin preventing contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography/percutaneous coronary intervention. [J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(2):123-131.

[20] 黄艳秋 赵慧华.短期大剂量阿托伐他汀预防冠状动脉造影后造影剂肾病的Meta分析[J].护理研究,2016,30(11):3872-3877.

(收稿日期:2017-11-10)