

前列地尔联合强化阿托伐他汀预防糖尿病肾病 患者对比剂急性肾损伤的临床研究

刘 超 李 强 刘 彦 吴伟利 胡 晴 周晓映

摘 要 **目的** 探讨前列地尔联合强化阿托伐他汀能否减轻行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的糖尿病肾病(DN)患者由对比剂引起的急性肾损伤。**方法** 选取拟行PCI且伴DN的196例患者为研究对象。将入选患者随机分为对照组、强化阿托伐他汀组、前列地尔组及联合治疗组4组,每组49例。入选所有患者常规给予抗血小板、抗凝、降血脂、降血压、控制血糖、扩冠等基础治疗。4组患者分别均于术前12h至术后12h内给予相同水化治疗。前列地尔组及联合治疗组患者术前30min,术后12、36、60h分别静脉注射前列地尔20 μ g,对照组及强化阿托伐他汀组则在对应时间点应用等剂量安慰剂(0.9%氯化钠注射液2ml)。强化阿托伐他汀组及联合治疗组患者于术前3天起每日加服阿托伐他汀20mg(总量至40mg/d)。观察4组患者术前及术后48、72h CysC、Scr、 β_2 -MG、hs-CRP的变化情况,并比较这4组患者对比剂肾病(CIN)的发生率。**结果** 4组患者PCI前CysC、Scr、 β_2 -MG、hs-CRP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);前列地尔组、强化阿托伐他汀组及联合治疗组3组患者PCI后48及72h的CysC、 β_2 -MG、hs-CRP水平均低于对照组($P<0.05$)。而联合治疗组CysC、 β_2 -MG、hs-CRP水平较其他组都低($P<0.05$)。PCI后72h前列地尔组、联合治疗组及强化阿托伐他汀组患者Scr水平均低于对照组($P<0.05$)。联合治疗组患者Scr水平最低($P<0.05$)。联合治疗组患者对比剂肾病发生率为36.7%,明显低于其余3组($P<0.05$)。**结论** 静脉注射前列地尔联合强化阿托伐他汀可减轻由对比剂引起的急性肾损伤,并降低CIN发生率。

关键词 前列地尔 阿托伐他汀 对比剂急性肾损伤 对比剂肾病

中图分类号 R587.24

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.019

A Clinical Study of Alprostadil Combined with Atorvastatin on Prevention of Contrast Agent Induced Acute Kidney Injury in Diabetic Nephropathy Patients. Liu Chao, Li Qiang, Liu Yan, et al. Department of Cardiology, Hebei Chest Hospital, Hebei 050041, China

Abstract **Objective** To analyze whether the combination of alprostadil and high-dose atorvastatin can relieve acute kidney injury caused by contrast agent in DN patients treated with PCI. **Methods** The author took 196 DN patients treated with PCI as the study subjects. The patients were randomly divided into control group, high-dose atorvastatin group, alprostadil group and combination therapy group ($n=49$). All patients were treated with regular treatments, including anti-platelet, anti-coagulation, anti-hyperlipidemia, Blood pressure control, blood sugar control, coronary dilatation and so on. The patients in the four groups were all treated with the same hydration therapy from pre-12h to the post-12h of the operation. The alprostadil group and the combination therapy group were given intravenous injection of 20 μ g alprostadil at 30 min before operation, 12, 36 and 60h after operation. The control group and high-dose atorvastatin group were treated with the same dose of placebo at the corresponding time point (0.9% Sodium chloride injection 2ml). The patients in high-dose atorvastatin group and combined therapy group daily plus atorvastatin 20mg (total to 40mg/d) 3 days before operation. The author observed the changing situations of CysC, Scr, β_2 -MG and hs-CRP before and 48h, 72h after operation respectively. The author compared the morbidity of CIN of these four groups. **Results** There was no significant difference in level differences of CysC, Scr, β_2 -MG and hs-CRP between the four groups before PCI ($P>0.05$). The levels of CysC, β_2 -MG and hs-CRP of patients in alprostadil group and high-dose atorvastatin group and combination therapy group at 48h and 72h after operation were all lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of Scr of patients in alprostadil group and high-dose atorvastatin group and combination therapy group at 72h after operation were all lower than those in the control group ($P<0.05$). The level of Scr of patients in combination therapy group was lowest ($P<0.05$). The morbidity of contrast-induced nephropathy was 36.7% in the combination group, which was significantly lower than the other three groups ($P<0.05$). **Conclusion** Intravenous injection of alprostadil combined with high-dose

基金项目:河北省医学科学研究重点基金资助项目(20150612)

作者单位:050041 石家庄,河北省胸科医院内科(刘超、刘彦、胡晴、周晓映),心脏外科(李强);河北医科大学第二医院内科(吴伟利)

通讯作者:胡晴,电子信箱:hqhuting@sina.com

atorvastatin can relieve acute kidney injury caused by contrast agent and reduce the morbidity of CIN.

Key words Alprostadil; Atorvastatin; Contrast – induced acute kidney injury; Contrast – induced nephropathy

对比剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN)是使用含碘对比剂的严重并发症,它可导致患者发生医院获得性肾衰竭^[1]。CIN 发病机制可能与应用对比剂后肾血管收缩、肾血流量减少、氧化应激、炎症反应、免疫反应、对比剂对肾脏直接毒性损伤等共同作用有关^[2]。如果冠心病患者伴有糖尿病、慢性肾功能不全、高血压等危险因素时 CIN 的发生率更高^[3]。探索有效减少糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后 CIN 发生率的方法具有重要的临床意义。前列地尔具有扩张肾血管、增加肾动脉血流量的药效,对伴有糖尿病的冠心病患者能起到良好的预防 CIN 的作用^[4]。研究显示他汀类降血脂药物可减少氧自由基产生及抑制炎症反应,从而对 CIN 具有一定的预防作用。而针对前列地尔联合强化阿托伐他汀能否更有效降低糖尿病肾病患者因对比剂引发的急性肾损伤研究的还比较少。本研究观察静脉注射前列地尔联合口服强化阿托伐他汀对 DN 患者 PCI 后肾脏功能的影响。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2013 年 10 月~2015 年 3 月期间于河北医科大学第二医院心内科确诊冠心病且合并 DN 拟行择期 PCI 的 196 例患者作为研究对象。将患者随机分为 4 组,即对照组、强化阿托伐他汀组、前列地尔组、联合治疗组,每组 49 例。4 组患者在平均年龄、性别构成、吸烟情况、用药情况等方面对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2. 入选标准:①符合冠心病诊断标准,冠状动脉造影提示至少有 1 支血管狭窄 75% 或以上并需择期行 PCI;②符合糖尿病且合并Ⅲ、Ⅳ期 DN,且术前 Scr 水平小于 186μmol/L。Ⅲ期 DN:尿微量清蛋白排泄率(UAER)在 20~200μg/min。Ⅳ期 DN:UAER>200μg/min。排除标准:①年龄>80 岁;②对他汀类药物、前列腺素制剂、碘对比剂过敏;③患者两周内接受前列地尔或使用前列腺素 E₁ 治疗;④甲状腺功能亢进;⑤术前 15 天内曾使用肾毒性药物;⑥患自身免疫疾病、肿瘤及严重肺部疾病;⑦心功能Ⅲ~Ⅳ级;⑧严重肝肾功能不全;⑨发热及感染性疾病;⑩凝血功能障碍者;⑪严重无法控制的高血压、难以控制的快速心律失常;⑫有凝血功能障碍。

3. 方法:入选所有患者按常规给予双联抗血小板、控制血糖、扩冠脉、控制血压、抗凝、降血脂(阿托伐他汀 20mg/d)等基础药物治疗。4 组患者均于 PCI 前 12h 至术后 12h 持续静脉滴注 0.9% 氯化钠注射液,滴速为 1ml/(kg·h),水化治疗。前列地尔组及联合治疗组患者 PCI 前 30min 及术后 12、36、60h 分别静脉注射前列地尔 20μg,对照组及强化阿托伐他汀组则在对应时间应用等剂量安慰剂(0.9% 氯化钠注射液 2ml)。强化阿托伐他汀组及联合治疗组患者 PCI 前 3 天每晚加服阿托伐他汀 20mg(总量至 40mg/d)。

4. 观察指标:4 组患者分别于术前及术后 24、72h 检验胱抑素 C(CysC)、血清肌酐(Scr)、β₂ 微球蛋白(β₂-MG)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),记录两组患者 CIN 的发生率及不良反应情况。CIN 诊断标准(ESUR 标准):在除外其他因素的前提下,注射对比剂后 72h 内,血清肌酐水平增加 44.2μmol/L 或比基水平提高 25%。

5. 统计学方法:数据使用 SPSS 19.0 统计软件包进行统计分析处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析,计数资料比较采用χ²检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 对比剂肾病的发生率比较:对照组、前列地尔组、强化阿托伐他汀组、联合治疗组分别为 46.9%、42.8%、40.8%、36.7%。前列地尔组、强化阿托伐他汀组及联合治疗组与对照组相比 CIN 的发生率显著降低($P<0.05$),其中联合治疗组 CIN 发生率最低,与其余 3 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。前列地尔组与强化阿托伐他汀组 CIN 发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 4 组患者对比剂肾病发病情况 (n=49)

组别	n (%)
对照组	23 (46.9)
联合治疗组	18 (36.7)
强化阿托伐他汀组	20 (40.8)
前列地尔组	21 (42.8)
χ ²	9.690
P	0.036

2.4 组患者 PCI 前后各项指标的比较:PCI 前 4

组患者 CysC、Scr、 β_2 -MG、hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 48 及 72h 联合治疗组的 CysC、 β_2 -MG、hs-CRP 水平均低于其他 3 组;前列地尔组及强化阿托伐他汀组 CysC、 β_2 -MG、hs-CRP 水平低于对照组($P<0.05$)。而冠脉造影检查后 72h 联合治疗组 Scr 水平明显低于其他 3 组,比较差异有统计学意义($P<0.05$);前列地尔组及强化阿托伐他汀组 Scr 水平低于对照组($P<0.05$)。前列地尔组与强化阿托伐他汀比较,Scr 水平差异无统计学意义($P>0.05$,表2~表5)。联合治疗组所有

表 2 4 组患者 Scr 检测结果比较($\mu\text{mol/L}$)

组别	术前	术后 48h	术后 72h
对照组	97.3 $\pm$ 15.2	113.1 $\pm$ 13.5	118.5 $\pm$ 14.2
联合治疗组	98.6 $\pm$ 12.5	103.2 $\pm$ 11.7	104.1 $\pm$ 12.4 [*]
强化阿托伐他组	98.0 $\pm$ 13.1	109.4 $\pm$ 12.3	112.7 $\pm$ 11.6 ^{*#}
前列地尔组	97.8 $\pm$ 12.9	108.3 $\pm$ 16.7	110.7 $\pm$ 15.9 ^{*#}
<i>F</i>	1.53	1.50	1.62
<i>P</i>	0.06	0.07	0.04

与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与联合治疗组比较,[#] $P<0.05$

表 3 4 组患者 β_2 -MG 检测结果比较(mg/L)

组别	术前	术后 48h	术后 72h
对照组	9.31 $\pm$ 3.10	11.97 $\pm$ 3.13	12.02 $\pm$ 3.17
联合治疗组	9.42 $\pm$ 3.05	9.71 $\pm$ 2.87 [*]	9.85 $\pm$ 2.72 [*]
强化阿托伐他组	9.20 $\pm$ 3.07	10.89 $\pm$ 2.21 ^{*#}	11.01 $\pm$ 2.16 ^{*#}
前列地尔组	9.36 $\pm$ 2.68	11.01 $\pm$ 3.10 ^{*#}	11.18 $\pm$ 2.70 ^{*#}
<i>F</i>	1.36	1.82	1.56
<i>P</i>	0.14	0.02	0.03

与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与联合治疗组比较,[#] $P<0.05$

表 4 4 组患者 CysC 检测结果比较(mg/L)

组别	术前	术后 48h	术后 72h
对照组	0.71 $\pm$ 0.01	0.80 $\pm$ 0.02	0.85 $\pm$ 0.01
联合治疗组	0.65 $\pm$ 0.02	0.70 $\pm$ 0.01 [*]	0.71 $\pm$ 0.03 [*]
强化阿托伐他组	0.62 $\pm$ 0.01	0.75 $\pm$ 0.03 ^{*#}	0.75 $\pm$ 0.01 ^{*#}
前列地尔组	0.70 $\pm$ 0.02	0.74 $\pm$ 0.01 ^{*#}	0.73 $\pm$ 0.02 ^{*#}
<i>F</i>	1.07	1.62	1.70
<i>P</i>	0.11	0.04	0.03

与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与联合治疗组比较,[#] $P<0.05$

表 5 4 组患者 hs-CRP 检测结果比较(mg/L)

组别	术前	术后 48h	术后 72h
对照组	5.63 $\pm$ 2.51	7.02 $\pm$ 2.86	7.12 $\pm$ 2.34
联合治疗组	5.60 $\pm$ 2.82	5.70 $\pm$ 2.62 [*]	5.12 $\pm$ 2.56 [*]
强化阿托伐他组	5.65 $\pm$ 3.02	6.60 $\pm$ 2.76 ^{*#}	6.70 $\pm$ 2.49 ^{*#}
前列地尔组	5.58 $\pm$ 2.53	6.51 $\pm$ 2.52 ^{*#}	6.83 $\pm$ 2.30 ^{*#}
<i>F</i>	1.04	1.60	1.73
<i>P</i>	0.10	0.04	0.02

与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与联合治疗组比较,[#] $P<0.05$

患者均未发生过敏反应、心力衰竭、休克、心律失常、肝功能损害、肌酶增高及消化道出血等其他严重不良反应。

讨 论

目前多数研究认为 CIN 的发生是肾髓质缺血、氧化应激、炎性反应等多种机制共同参与的结果^[5]。由于 DN 患者在早期即存在明显肾血管内皮细胞损伤、肾血流动力学异常,这类患者应用对比剂后对比剂肾病发生率明显升高^[6]。如何减少 DN 患者由对比剂引发的急性肾损伤,成为研究的焦点。

Myers 等^[7]从动物试验发现对比剂能够抑制前列腺素生成,并使肾内血管活性物质比例失调导致血管进行性收缩,从而促使 CIN 发生。而补充外源前列腺素 E_1 可通过明显扩张肾血管,改善肾血流,使肾组织缺氧得以改善。国内多个研究前列腺素制剂能否对抗对比剂引发的急性肾损伤。雷靖伟等^[8]研究发现前列地尔联合水化治疗对老年 PCI 后 CIN 具有预防作用。赵红卫^[9]研究在水化基础上联用前列地尔对 2 型糖尿病患者 PCI 后 CIN 的预防具有一定的积极作用。简永红等^[10]的 Meta 分析证实对于合并高危因素的患者在水化基础上使用 PGE_1 相比单纯水化治疗可更显著预防 CIN。在笔者的试验中前列地尔组术后肌酐、胱抑素 C、 β_2 微球蛋白等肾功能各项指标均较对照组低($P<0.05$),再次证明了前列地尔良好的肾脏保护作用。其保护机制是前列地尔能调节 DN 患者接受对比剂后的肾微循环血管活性物质失衡,改善肾脏血流动力学异常。

氧化应激及炎性反应被证实参与了对比剂肾病的发生。他汀类药物除具有降血脂作用外,尚具有抗氧化自由基、抑制炎性反应、改善内皮功能、抑制血栓形成等作用^[11]。Khanal 等^[12]对 29409 例 PCI 患者进行回顾性研究显示,他汀组与非他汀组 CIN 发生率分别为 4.4% 和 5.9% ($P<0.01$),提示使用前他汀类药物可减少 CIN 的发生率。在 2010 年欧洲血运重建指南中,他汀类药物被推荐为 CKD 患者对比剂急性肾损伤的预防用药(I A 类)^[13]。曹世平等^[14]研究发现 PCI 术前应用大剂量阿托伐他汀可以降低患者 MPO 及 MDA 水平,增加 SOD 的活性,提示大剂量的阿托伐他汀能对比剂导致的氧化应激产生抑制作用。在笔者的试验中强化阿伐他汀组及联合治疗组均为短期加量应用阿托伐他汀,其 CIN 发生率比对照组显著下降,且 hs-CRP 水平较对照组低。阿托伐他汀减少 CIAKI 的机制可能为:①抑制炎症反应

及氧化应激作用从而减轻对比剂的肾损伤;②减少内皮素的合成,改善肾脏内皮细胞功能;③增加内皮细胞合成一氧化氮,拮抗肾血管收缩,加速对比剂的排出。

本研究结果显示,阿托伐他汀联合前列地尔能显著降低 DN 患者 PCI 术后 CysC、Scr、 β_2 -MG 及 hs-CRP 升高的水平;较单纯应用前列地尔或单纯应用强化阿托伐他汀,CIN 发生率进一步降低。此结果与郑淑莺等^[15]研究他汀类药物联合前列地尔预防糖尿病合并肾功能不全高危人群对比剂肾病的实验结果一致,究其原因可能为联合用药可从改善肾血流量、抗氧化、抑制炎症反应等多方面进行干预从而保护肾脏。

综上所述,阿托伐他汀与前列地尔联用在减轻 DN 患者对比剂肾损伤方面起到了一定协同作用。两药在药理上无联用禁忌,试验中也未引起严重不良反应,具有较高的安全性。本实验由于样本数量有限,结果具有一定局限性,需要开展更大规模的临床研究验证。

参考文献

- 郭小梅,周宁.对比剂肾病的现代防治[J].医药导报,2013,32(8):979-981
- Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, *et al.* Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast induced nephropathy[J]. Invest Radiol, 2010, 45(4):188-195
- 刘晓丽,周玉杰,韩红亚,等.胱蛋白酶抑制素 C 对糖尿病合并肾功能不全患者对比剂诱导的急性肾损伤的早期诊断价值[J].中国医药,2015,10(11):1609-1613
- 钟思干,杨飞,陈爱文,等.前列地尔对合并糖尿病的冠心病患者

- 介入治疗中造影剂肾病的预防作用研究[J].中国全科医学,2014,17(31):3720-3723
- 郭亭亭,刘芳.对比剂肾病的中西医结合防治[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(1):49-51
- 田琳.探讨糖尿病早期肾病的治疗方法[J].医学信息:中旬刊,2011,24(5):1761-1762
- 陈灏珠.实用内科学[M].12版.北京:人民卫生出版社,2008:1034
- 雷靖伟,常海霞,廖菽丹,等.前列地尔联合水化治疗对老年患者经皮冠状动脉介入治疗术后对比剂肾病的预防作用[J].中国循环杂志,2015,30(9):841-844
- 赵红卫.静脉水化联合前列地尔对冠心病合并 2 型糖尿病介入治疗术后对早期对比剂肾病的临床研究[J].中国医学创新,2014,11(25):33-35
- 简永红,杨定平.前列腺素 E₁ 预防对比剂肾病的 Meta 分析[J].临床肾脏病杂志,2015,15(9):525-529
- Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies[J]. Critical Care Nurse, 2013, 33(1):37-46
- Khanal S, Attallah N, Smith DE, *et al.* Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: analysis of contemporary percutaneous interventions[J]. Am J Med, 2005, 118(8):843-849
- Poldermans D, Bax J J, Boersma E, *et al.* Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery[J]. Eur Heart J, 2009, 30(22):2769-2812
- 曹世平,王鹏,崔凯,等.阿托伐他汀通过抑制氧化应激预防对比剂肾病[J].南方医科大学学报,2012,32(11):1600-1602
- 郑淑莺,姚建平,李顺斌,等.瑞舒伐他汀控制糖尿病合并轻中度慢性肾功能不全且应用利尿剂的高危患者发生对比剂肾病的风险[J].中国生化药物杂志,2015,35(12):139-142

(收稿日期:2016-11-08)

(修回日期:2016-12-08)

维生素 D 受体基因多态性与青藏高原藏族儿童结核病的对照研究

张 弢 张艳虹 朱国龙 李天如 王森舟

摘 要 目的 探讨维生素 D 受体基因两种多态现象与青藏高原藏族儿童结核发病间的关系。**方法** 聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)分析的方法分别对 162 例藏族儿童活动性肺结核患者及 167 例有分枝杆菌接触史的同民族健康者进行维生素 D 受体基因 Apa I、Bsm I 多态性的基因型,根据不同基因型对样本分组进行统计学分析以研究两种多态性与青藏高原藏族儿童肺结核易感性的关系。**结果** 病例组中,AA、Aa 与 aa 3 种基因型别为 10 例(6.2%)、72 例(44.5%)、80 例

基金项目:青海省科技计划项目(2013-Z-740)

作者单位:810007 西宁,青海省妇女儿童医院感染消化科

通讯作者:张弢,副主任医师,电子信箱:18609780039@163.com