

老年高血压合并冠心病患者对比剂肾病相关危险因素研究

汉军成 王红雁 余 静

摘 要 **目的** 探讨老年高血压患者经皮冠状动脉介入(percutaneous transluminal coronary intervention, PCI)后对比剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN)与血清同型半胱氨酸、尿微量白蛋白/肌酐比值水平的联系。**方法** 选取笔者医院心内科2021年1月~2021年9月行PCI的老年高血压患者572例作为研究对象,收集患者的临床资料及术前48h内和术后24h、48h、72h的各项生化指标。根据术后肌酐升高的绝对值可将患者分为CIN组(肌酐增高 $\geq 44.2 \mu\text{mol/L}$)和非CIN组(肌酐增高 $< 44.2 \mu\text{mol/L}$)。**结果** 572例患者中,76例发生了CIN(13.3%)。t检验结果显示CIN组的术前血清同型半胱氨酸、尿微量白蛋白/肌酐比值、尿微量白蛋白、尿酸、血肌酐水平均高于非CIN组($P < 0.05$),估算肾小球滤过率则低于非CIN组($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析表明术前血清同型半胱氨酸水平、尿微量白蛋白/肌酐比值是老年高血压PCI后发生CIN的独立预测因素($P < 0.05$)。**结论** 血清同型半胱氨酸水平、尿微量白蛋白/肌酐比值与老年高血压患者PCI后发生CIN相关,在预测CIN中具有一定的参考价值。

关键词 老年高血压 同型半胱氨酸 尿微量白蛋白/肌酐比值 对比剂肾病 冠状动脉介入术

中图分类号 R692 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.030

Risk Factors of Contrast Induced Nephropathy in Elderly Patients with Hypertension Complicated with Coronary Heart Disease. HAN Juncheng, WANG Hongyan, YU Jing. Department of Cardiology, Lanzhou University Second College of Clinical Medicine, Gansu 730030, China

Abstract **Objective** To discuss the association between contrast induced nephropathy (CIN) and serum homocysteine and urinary microalbumin/creatinine ratio levels after PCI in elderly patients with hypertension. **Methods** A total of 572 elderly patients with hypertension who underwent PCI in the Department of Cardiology of our hospital from January 2021 to September 2021 were selected as the research objects. Clinical data of the patients were collected and biochemical indexes were monitored within 48 hours before surgery and 24 hours, 48 hours and 72 hours after surgery. According to the degree of postoperative creatinine increase, the patients were divided into the non-CIN group (creatinine increase $< 44.2 \mu\text{mol/L}$) and the CIN group (creatinine increase $\geq 44.2 \mu\text{mol/L}$). **Results** CIN occurred in 76 of 572 patients (13.3%). T test results showed that the preoperative serum homocysteine, urinary microalbumin/creatinine ratio, urinary micro, albumin uric acid and blood creatinine levels in CIN group were higher than those in non-CIN group, while the estimated glomerular filtration rate was lower than that in non-CIN group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that preoperative serum homocysteine and urinary microalbumin/creatinine ratio were independent predictors of CIN in elderly patients with hypertension after PCI ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum homocysteine level and urinary microalbumin/creatinine ratio are correlated with CIN after coronary interventional therapy for elderly hypertension, which has certain reference value in predicting CIN.

Key words Elderly hypertension; Homocysteine; Urinary microalbumin/creatinine ratio; Contrast nephropathy; Coronary intervention

随着我国逐步进入老龄化社会,老年高血压合并冠心病患者人数逐年上升,接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous transluminal coronary intervention, PCI)的患者人数呈比例增加。PCI技术的广泛应用,

使患者明显受益,但对比剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN)的发生率也显著升高,Hossain等^[1]报道PCI后CIN的发生率可达24%。CIN是引起院内急性肾损伤的三大主要原因之一^[2]。老年高血压患者,共患疾病往往较多,随着危险因素增多,CIN的发生率会显著升高^[3]。目前尚无有效措施能完全阻止CIN的发生。原发性高血压伴有高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症称为“H”型高血压,即伴血

作者单位:730030 兰州大学第二医院(汉军成、余静);730050 兰州市第一人民医院(汉军成);730050 兰州,甘肃省妇幼保健院(王红雁)

通信作者:余静,电子信箱:ery_jyu@lzu.edu.cn

Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ ^[4]。我国高血压患者中约 3/4 伴有高 Hcy 血症,目前对老年高血压患者行择期 PCI 后 CIN 的发生率及相关危险因素的研究较少^[5]。本研究通过前瞻性研究,探讨老年 H 型高血压患者行择期 PCI 后 CIN 的发生率,以及同型半胱氨酸水平、尿微量白蛋白/肌酐比值与 CIN 之间的关系,为防治 CIN 提供临床依据。

资料与方法

1. 研究对象:本研究为单中心、前瞻性研究。选取笔者医院心内科 2021 年 1 月~2021 年 9 月行择期 PCI 的 572 例高血压患者作为研究对象。其中,男性 290 例,女性 282 例,患者年龄 65~80 岁。上述患者统一应用等渗造影剂(碘克沙醇),术前 12h 内及术后 24h 内按照 1ml/(kg·h) 方案给予水化。纳入标准:①患者签署知情同意书;②老年高血压符合《中国老年高血压管理指南 2019》的诊断标准^[6];③使用非离子型等渗造影剂(碘克沙醇,江苏恒瑞医药股份有限公司);④根据 Cigarroa 计算公式,未超过最大使用剂量^[7];⑤经实验室检查:eGFR $\geq 60 \text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)$ 。排除标准:①血压 $< 100/60 \text{mmHg}$ (1mmHg = 0.133kPa);②患有肝肾疾病、心功能不全(NYHA 分级 $> \text{III}$ 级)、射血分数(ejection fraction, EF) $< 40\%$ 、肿瘤、贫血、心肌病、瓣膜病、急性感染、泌尿道疾病、系统性红斑狼疮、糖尿病者,既往有心肌梗死病史、6 个月内行 PCI、对比剂过敏、维持血透或腹透者;③年老体弱、不能自主活动者;④近 2 周内使用过对比剂、致肾脏损伤药物(包括氨基糖苷类、二甲双胍、非类固醇抗炎药等)者;⑤近 1 个月内肾功能不稳定,波动范围超过 20% 者;⑥近 1 个月内使用过维生素 B₁₂、叶酸等影响 Hcy 水平的药物者。

2. 诊断标准:CIN 定义:在除外其他诱因后,血管内应用对比剂 48~72h 内发生血清肌酐水平升高 $\geq 0.5 \text{mg/dl}$ (44.2 $\mu\text{mol/L}$) 或较基础值升高 $\geq 25\%$ ^[8]。

3. 观察指标:经询问病史、体格检查采集患者性别、年龄、体重指数、入院血压、心功能分级、既往病史和服用药物史等资料。受试者于术前 48h 内行肝功、血脂、同型半胱氨酸、肌酐、尿素氮、尿微量白蛋白、尿微量白蛋白/肌酐比值等指标检测,分别于术后 24、48 及 72h 行血清肌酐检测(取 3 次之中最大值)。所有检测指标均采用笔者医院检验中心 Cobas-701 罗氏全自动化学发光测定仪检测。收集患者首次中段晨尿,由笔者医院临床检验中心采用免疫速率散射比

浊法检测尿微量白蛋白,酶联法测定尿肌酐,得出尿微量白蛋白/肌酐比值。采用改良 MDRD 方程获得 eGFR $[\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)] = 186 \times \text{SCr} - 1.154 \times \text{年龄} - 0.203 \times 0.742 (\text{女性}) \times 1.233$ ^[9]。使用荷兰飞利浦 CX50 型心脏超声诊断仪行心脏彩超检查,检测左心室舒张末径、左心室射血分数值。术中使用的对比剂为等渗非离子型的碘克沙醇(规格为 625mg/ml 和 100 毫升/瓶,江苏恒瑞医药股份有限公司),并统计对比剂的用量。收集患者术后血清肌酐数值,根据结果将患者分为 CIN 组和非 CIN 组,分析两组间各变量的差异。

4. 统计学方法:所有数据均采用 SPSS 23.0 统计软件处理。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述并采用独立样本 *t* 检验,计数资料采用例数和率或构成比 $[n(\%)]$ 描述,组间比较采用 χ^2 检验。CIN 发生的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析,变量的筛选采用 Enter 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般资料分析:572 例高血压合并冠心病患者中,H 型高血压患者为 242 例。经 PCI 后有 76 例患者发生 CIN,其造影剂肾病的发生率为 13.3%。与非 CIN 组比较,CIN 组 H 型高血压患者比例高于非 CIN 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

2. 不同组别患者术前生化指标分析:CIN 组的术前同型半胱氨酸、尿微量白蛋白、尿微量白蛋白/肌酐比值、尿酸、血肌酐显著高于非 CIN 组($P < 0.05$),估算肾小球滤过率则低于非 CIN 组($P < 0.05$)。其他实验室检查结果比较差异无统计学意义,详见表 2。

3. CIN 与临床指标的相关性分析:血清同型半胱氨酸、尿微量白蛋白、尿微量白蛋白/肌酐比值、尿酸、血肌酐、估算肾小球滤过率作为自变量,将 CIN 发生率作为因变量进行非条件 Logistic 多因素回归分析。血清同型半胱氨酸、尿微量白蛋白、尿微量白蛋白/肌酐比值、估算肾小球滤过率为 CIN 组的独立危险因素,详见表 3。

讨 论

CIN 是 PCI 后的严重并发症之一。Schilp 等^[10]提出肾脏功能尚无异常的人群,若合并多种危险因素,这类人群也应该预防对比剂肾病发生。CIN 在普通人群中的发生率不超过 1%^[11]。与以往文献报道的结论比较,本研究中 CIN 的发生率略低,为 13.3%。这可能得益于术前的标准水化和等渗对比

表 1 CIN 组和非 CIN 组患者基线资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	非 CIN 组 ($n = 496$)	CIN 组 ($n = 76$)	统计量 (t, χ^2)	P
男性	251 (50. 60)	39 (51. 30)	0. 013	0. 908
年龄 (岁)	71. 23 $\pm$ 7. 33	72. 05 $\pm$ 5. 89	0. 930	0. 353
体重指数 (kg/m ²)	24. 15 $\pm$ 3. 17	23. 74 $\pm$ 5. 39	0. 940	0. 348
收缩压 (mmHg ^Δ)	132. 34 $\pm$ 21. 60	135. 13 $\pm$ 22. 33	1. 024	0. 306
舒张压 (mmHg ^Δ)	73. 48 $\pm$ 11. 17	74. 56 $\pm$ 12. 54	0. 772	0. 441
左心室射血分数	57. 20 $\pm$ 2. 60	55. 80 $\pm$ 3. 45	1. 191	0. 234
左心室舒张末期径 (mm)	45. 85 $\pm$ 3. 87	46. 76 $\pm$ 5. 43	1. 407	0. 160
既往史				
吸烟史	200 (40. 30)	30 (39. 50)	0. 020	0. 888
心房颤动	58 (11. 60)	10 (13. 10)	0. 135	0. 713
服用药史				
血管紧张素转换酶抑制剂	203 (40. 90)	32 (42. 10)	0. 038	0. 846
他汀类	441 (88. 90)	65 (85. 50)	0. 740	0. 390
醛固酮受体拮抗剂	64 (12. 90)	9 (11. 80)	0. 067	0. 796
利尿剂	50 (10. 10)	7 (9. 20)	0. 056	0. 814
β 受体阻滞剂	296 (59. 70)	46 (60. 50)	0. 020	0. 888
造影剂用量 (ml)	154. 00 $\pm$ 65. 00	157. 00 $\pm$ 63. 00	0. 376	0. 707
H 型高血压	288 (58. 10)	60 (78. 90)	12. 063	0. 001

^Δ1mmHg = 0. 133kPa

表 2 各组患者术前生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	非 CIN 组 ($n = 496$)	CIN 组 ($n = 76$)	统计量 (t, χ^2)	P
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	5. 59 $\pm$ 1. 38	5. 71 $\pm$ 1. 45	0. 701	0. 484
红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)	4. 33 $\pm$ 0. 76	4. 29 $\pm$ 0. 73	0. 429	0. 668
血红蛋白 (g/L)	135. 63 $\pm$ 6. 14	134. 98 $\pm$ 5. 83	0. 865	0. 387
血糖 (mmol/L)	5. 17 $\pm$ 0. 95	5. 41 $\pm$ 1. 29	1. 946	0. 052
谷丙转氨酶 (U/L)	21. 92 $\pm$ 6. 31	22. 01 $\pm$ 6. 35	0. 116	0. 908
尿素氮 (mmol/L)	5. 85 $\pm$ 1. 95	6. 35 $\pm$ 2. 32	1. 850	0. 068
血肌酐 (μ mol/L)	72. 85 $\pm$ 12. 63	90. 24 $\pm$ 14. 35	10. 970	< 0. 001
尿酸 (μ mol/L)	316. 56 $\pm$ 92. 65	485. 49 $\pm$ 65. 74	15. 310	< 0. 001
总胆固醇 (mmol/L)	4. 56 $\pm$ 1. 12	4. 65 $\pm$ 1. 14	0. 651	0. 515
甘油三酯 (mmol/L)	1. 74 $\pm$ 0. 89	1. 77 $\pm$ 1. 13	0. 263	0. 972
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1. 02 $\pm$ 0. 28	1. 04 $\pm$ 0. 32	0. 569	0. 570
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	3. 46 $\pm$ 0. 77	3. 52 $\pm$ 0. 81	0. 628	0. 530
N 末端前体脑利钠肽 (pg/ml)	279. 89 $\pm$ 122. 62	284. 36 $\pm$ 124. 57	0. 295	0. 768
同型半胱氨酸 (μ mol/L)	7. 88 $\pm$ 1. 46	28. 52 $\pm$ 2. 67	100. 328	< 0. 001
尿微量白蛋白 (mg/L)	43. 74 $\pm$ 27. 82	90. 13 $\pm$ 50. 19	570. 000	< 0. 001
尿微量白蛋白/尿肌酐比值 (mg/mmol)	5. 38 $\pm$ 3. 26	11. 03 $\pm$ 5. 89	12. 350	< 0. 001
估算肾小球滤过率 (ml/min)	95. 00 $\pm$ 19. 25	77. 18 $\pm$ 15. 70	7. 686	< 0. 001

表 3 对比剂肾病相关危险因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
Hey	1. 310	0. 205	40. 835	0. 000	3. 706	27. 231 ~ 60. 823
mALB	0. 163	0. 057	8. 178	0. 004	1. 177	2. 902 ~ 3. 628
ACR	1. 201	0. 178	11. 254	0. 004	3. 326	2. 286 ~ 7. 521
eGER	- 0. 049	0. 054	1. 324	0. 021	0. 952	0. 899 ~ 1. 053

剂的使用。因为标准水化和使用非离子型等渗对比剂可以增加有效循环血量,促进造影剂排出,预防肾脏血管阻塞,减轻肾损伤^[12]。本研究中两组患者造影剂用量比较差异无统计学意义,其原因可能是本研究入选标准中剔除了造影剂用量超过最大使用量的患者,故很难体现两组间差异。

既往认为 CIN 发病机制与对比剂对肾小管上皮细胞的直接毒性、氧化应激、缺血损伤及肾小管阻塞等相关^[13,14]。以往研究表明对比剂的使用量和 CIN 的发生率存在高度相关性,降低对比剂使用量可减少 CIN 的发生率^[15]。潘慧超等^[12]研究显示,高血压与 CIN 的发生密切相关,是其危险因素之一。而高同型半胱氨酸血症可能与高血压有协同作用,可引发肾血管内皮细胞损伤、氧化应激反应、平滑肌增殖、脂质代谢异常、凝血功能障碍,促使血管重构、顺应性降低及舒缩功能不全,最终导致肾损害^[5-16]。目前对血清同型半胱氨酸水平与 CIN 的相关研究仍较少,本研究中 CIN 组的高同型半胱氨酸血症患病率为 78.9%,高于非 CIN 组($P < 0.05$)。尿微量白蛋白是评估肾小球滤过功能的早期实验室指标,对糖尿病和高血压导致的肾脏损害具有非常重要的早期预警作用^[17]。肾功能正常或轻度异常时,尿微量白蛋白和尿肌酐比值相对稳定,可避免单一指标影响导致的结果波动^[18]。本研究中 Logistic 多因素回归分析结果显示,同型半胱氨酸($OR = 3.706, 95\% CI: 2.231 \sim 60.823, P < 0.001$)、尿微量白蛋白/肌酐比值水平($OR = 3.326, 95\% CI: 2.286 \sim 7.521, P < 0.05$)是 CIN 的独立危险因素。

CIN 目前尚无有效的治疗方法,因此在老年 H 型高血压合并冠心病患者中,行择期 PCI 前进行血清同型半胱氨酸、尿微量白蛋白/肌酐比值水平监测,及时识别 CIN 高危患者,并采取适当的预防措施,是减少 CIN 发生的关键。

本研究的不足:①本研究为单中心研究,因一些患者不配合检查故未被纳入研究,存在选择偏倚;②未将可能的混杂因素纳入分析进行校正,就进行多因素 Logistic 回归分析。因上述不足,需要进行更大样本多中心前瞻性随机对照试验以进一步确定血清同型半胱氨酸、尿微量白蛋白/肌酐比值水平与 CIN 之间的关系。

综上所述,术前血清同型半胱氨酸、尿微量白蛋白/肌酐比值水平的监测有利于早期识别 CIN 的高危人群,是诊断 CIN 的实验室指标之一。同型半胱氨酸水平、尿微量白蛋白/肌酐比值升高使患者 PCI 后发生 CIN 的风险增加。早期开展更加积极有效的防治措施,对降低 CIN 的发生率具有一定意义。

参考文献

- Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, *et al.* Contrast - induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention [J]. Saudi

- J Kidney Dis Transpl, 2018, 29(1): 1 - 9
- Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(5): 649 - 672
- Zhang J, Jiang Y, Rui Q, *et al.* Iodixanol versus iopromide in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography with or without PCI [J]. Medicine, 2018, 97(18): e0617
- 武彩虹. 有效控制“H 型”高血压——预防卒中的新思路 [J]. 健康之路, 2017, 16(12): 10 - 11
- 李建平, 卢新政, 霍勇, 等. H 型高血压诊断与治疗专家共识 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(5): 23 - 28
- 李静, 范利, 华琦, 等. 中国老年高血压管理指南 2019 [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(01): 1 - 23
- Diab OA, Helmy M, Goma Y, *et al.* Efficacy and safety of coronary sinus aspiration during coronary angiography to attenuate the risk of contrast - induced acute kidney injury in predisposed patients [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2017, 10(1): e004348
- Vander AJ, Reimer P, Dekkers IA, *et al.* Post - contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: recommendations for updated ESUR contrast medium safety committee guidelines [J]. Eur Radiol, 2018, 28(7): 2845 - 2855
- 全国 egfr 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估 [J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10): 589 - 595
- Schilp J, De Blok C, Langelaan M, *et al.* Guideline adherence for identification and hydration of high - risk hospital patients for contrast - induced nephropathy [J]. BMC Nephrol, 2014, 15: 20 - 27
- Legnazzi M, Agnello F, Capodanno D. Prevention of contrast - induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Kardiologia Polska, 2020, 78(10): 967 - 973
- 潘慧超, 伍旭升, 吴献豪, 等. 超高龄老年患者冠状动脉介入诊疗术后发生对比剂肾病的危险因素分析 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(12): 668 - 672
- Kitajima K, Maeda T, Watanabe S, *et al.* Recent issues in contrast - induced nephropathy [J]. Int J Urol, 2011, 18(10): 686 - 690
- Maccariello E. Contrast induced nephropathy [J]. J Bras Nefrol, 2016, 38(4): 388 - 389
- 尹晓翔, 杜森, 鲍志国, 等. 对比剂对行 PCI 术 STEMI 患者发生 CIN 及预后的影响 [J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(9): 5
- Rong D, Liu J, Jia X, *et al.* Hyperhomocysteinaemia is an independent risk factor for peripheral arterial disease in a Chinese Han population [J]. Atherosclerosis, 2017, 263: 205 - 210
- You NN, Jiang WH, Lin MY, *et al.* The role of urinary renalase on early - stage renal damage in Chinese adults with primary hypertension [J]. Exp Biol Med, 2020, 245(6): 576 - 582
- Levey AS, Coresh J, Bolton K. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(Suppl 1): S1 - S266

(收稿日期: 2021 - 10 - 12)

(修回日期: 2021 - 11 - 11)