

肾康注射液与金水宝胶囊联用对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后造影剂肾病的预防作用

王燕华, 张帅, 郑毅敏, 周巍, 吴峰, 俞峰, 孙俊波, 冯金忠
(中国人民解放军第九八医院心内科, 浙江 湖州 313000)

摘要:目的 探讨肾康注射液与金水宝胶囊联合用药对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后造影剂肾病的预防作用。**方法** 常规治疗组(A组, 52例)、肾康注射液组(B组, 50例)和肾康注射液联合金水宝胶囊组(C组, 50例)。A组常规给予降脂、抗血小板聚集、水化等治疗; B组在给予常规治疗的同时于PCI术前当天及术后72 h每日给予肾康注射液40 mL+5%葡萄糖液250 mL静脉滴注1次/天。C组除给予常规治疗外与PCI术前当天及术后3 d连续给予肾康注射液40 mL+5%葡萄糖液250 mL静脉滴注1次/天联合金水宝胶囊, 口服3粒, 3次/天。检测三组患者PCI术前及术后72 h血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)和肾小球滤过率(GFR), 观察对比剂肾病(CIN)的发生率。**结果** Cr、BUN及GFR等三项指标, 术前三组比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后比较, 各项指标均差异有统计学意义($P < 0.017$)。此外发生CIN者A组11例、B组3例、C组1例。三组比较差异有统计学意义($P < 0.017$)。**结论** 肾康注射液联合金水宝胶囊对冠心病患者PCI术后CIN的发生具有一定的预防作用, 其疗效优于单纯应用肾康注射液。

关键词: 肾康注射液; 金水宝胶囊; 经皮冠状动脉介入治疗; 造影剂肾病

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.040

The preventive effect of Shenkang Injection combined with Jinshuibao Capsule on contrast-induced nephropathy in patients with percutaneous coronary intervention

WANG Yanhua, ZHANG Shuai, ZHENG Yimin, ZHOU Wei, WU Feng, YU Feng, SUN Junbo, FENG Jinzhong
(Department of Cardiology, The 98th Hospital of PLA, Huzhou, Zhejiang 313000, China)

Abstract: Objective To observe the preventive effect of Shenkang Injection combined with Jinshuibao Capsule on contrast-induced nephropathy in patients with percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A hundred and fifty-two patients with coronary disease who were treated with PCI were randomly assigned into three groups: group A was general treatment group (52 patients), who were treated with conventional therapy including declining fat, anti-platelet aggregation and hydration therapy; group B had 50 patients who, in addition to the conventional therapy, were injected with shenkang injection (40 mL shenkang injection + 5% glucose liquid, *iv*, 1 time/day) in preoperative day and every 72 h after operation; group C also had 50 patients, who were not only treated with the common treatment but also used shenkang injection (40 mL shenkang injection + 5% glucose liquid, *iv*, 1 time/day) combined with Jinshuibao Capsule (3 particles/time, oral, 3 times/day) in preoperative day and every 72 h after operation. Three indicators including serum creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), glomerular filtration rate (GFR) were detected in preoperative day and 72 h after operation, in addition, the incidence rate of contrast-induced nephropathy (CIN) was observed. **Results** There were no significant differences in Cr, BUN and GFR among three groups before operation ($P > 0.05$), yet there were significant differences in all those indicators among three groups after operation ($P < 0.017$). What's more, the number of CIN patients in different group was 11 (group A), 3 (group B) and 1 (group C), respectively. There were significant differences among three groups ($P < 0.017$). **Conclusions** The treatment of shenkang injection combined with Jinshuibao Capsule has preventive effect on contrast-induced nephropathy in patients with PCI, which had more curative effect than single use of shenkang injection.

Key words: Shenkang Injection; Jinshuibao Capsule; Percutaneous coronary intervention; Contrast-induced nephropathy

随着现在冠心病学及影像技术的不断发展, 直接经皮冠状动脉介入治疗(PCI)已经成为诊断和治

疗冠心病的基石, 是缩小心肌梗死面积、逆转心肌缺血性伤害、改善病患心功能、降低急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)病死率最有效的方法^[1]。对比剂肾病(CIN)是院内获得性急性肾衰竭的第三重要原因^[2]。研究已经表明, 大量对比剂的应用是

CIN 发生的直接危险因素,除此之外还包括:慢性肾功能不全、糖尿病、心力衰竭、血容量不足也是相关报道的危险因素^[3-4]。国内外的临床实践发现,直接 PCI 会导致 CIN 的发生从而降低 PCI 的疗效并引起不必要的并发症,甚至增加了患者病死率^[5]。有研究显示,正常人群对于冠脉造影检查 CIN 的发生率为 1%~6%,但对于急性心肌梗死患者的 CIN 发生率却高达 19%^[5-6],而国内外目前针对 CIN 仍无有效的治疗方法。肾康注射液是由大黄、黄芪、丹参、红花组成的复方中药制剂,有减轻肾脏病理损害、改善肾功能、降低尿蛋白含量等作用^[7]。金水宝胶囊为冬虫夏草菌丝制剂,与天然冬虫夏草有相似的化学成分,亦可减轻慢性肾脏病及毒性物质对肾脏的伤害,改善肾功能^[8]。然而目前临床上使用肾康注射液联合金水宝胶囊来预防 CIN 的研究却鲜有报道。因此,本研究通过比较了 PCI 手术患者术前及术后血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平及肾小球滤过率(GFR)的变化情况,以探讨肾康注射液及金水宝胶囊的联合疗法对冠心病患者 PCI 术后 CIN 的预防作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1—12 月入住解放军第九八医院心血管内科并择期行 PCI 的冠心病患者 152 例,其中男性 98 例,女性 54 例。纳入标准:有行 PCI 的手术适应证,并且本研究获中国人民解放军第九八医院伦理委员会批准,患者或近亲属对研究方案签署知情同意书。排除标准:(1)年龄范围,排除 ≥ 80 岁, ≤ 18 岁的患者;(2)围手术期应用过肾毒性药物(包括造影剂);(3)心功能(NYHA 分级)3 级以上;(4)严重肝肾功能不全;(5)近 1 个月内使用过肾康注射液和(或)金水宝胶囊的患者;(6)对肾康注射液、金水宝胶囊或造影剂过敏者;(7)肿瘤患者;(8)患严重感染性疾病者。

1.2 分组 将符合标准的患者按随机数字表法分为常规治疗组(A 组,52 例)、肾康注射液治疗组(B 组,50 例)和肾康注射液联合金水宝胶囊治疗组(C 组,50 例)。各组概况如下:A 组中男性 28 例,女性 24 例,年龄(61.8 ± 9.2)岁,体质指数(BMI) (26.8 ± 3.2) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,高血压 35 例,糖尿病 10 例,轻度肾功能不全 1 例,使用阿司匹林者 40 例,使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂者 19 例,造影剂用量(112.3 ± 29.3) mL;B 组中男性 26 例,女性 24 例,年龄(62.3 ± 9.3)岁,BMI (26.4 ± 3.5) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,高血压 38 例,糖尿病 12 例,轻度肾功能不全 2 例,使用阿司匹林者 45 例,使用

血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂者 23 例,造影剂用量(115.6 ± 28.1) mL;C 组中男性 25 例,女性 25 例,年龄(61.2 ± 10.5)岁,BMI (25.8 ± 3.8) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,高血压 32 例,糖尿病 10 例,轻度肾功能不全者 4 例,使用阿司匹林者 39 例,使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂者 24 例,造影剂用量(118.2 ± 23.2) mL,三组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法 三组均接受 PCI,造影剂为低渗透压非离子型造影剂碘海醇(渗透浓度 ± 300 $\text{mgI} \cdot \text{mL}^{-1}$)。A 组给予饮食、血压、血糖控制,同时进行降脂、抗血小板聚集、水化等常规性治疗。B 组在给予常规治疗的同时于 PCI 术前当天及术后 3 d 每日给予肾康注射液 40 mL + 5% 葡萄糖液 250 mL 静脉滴注 1 次/天。C 组除给予常规治疗外,另在 PCI 术前当天及术后 3 d 连续给予肾康注射液 40 mL + 5% 葡萄糖液 250 mL 静脉滴注 1 次/天联合金水宝胶囊,口服 3 粒,3 次/天。

1.4 观察方法 根据欧洲泌尿生殖放射学会(ESUR)的标准观察三组患者 CIN 的发生情况,并采集三组患者手术当天及术后第 3 天的空腹静脉血,采用本院全自动生化分析仪(7600 日立公司)检测 Cr、BUN,计算 GFR。

1.5 统计学方法 采用 SPSS20.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;三组计数资料比较用整体 + 分割卡方检验,显著性水准 $\alpha = 0.05$,分割卡方检验行水准修正: $\alpha' = 0.05/3 = 0.017$ 。

2 结果

2.1 三组术后 CIN 发生率的比较 根据欧洲泌尿放射学会关于 CIN 的标准定义,即经血管内注射造影剂 72 h 内出现肾功能损害指标,如 Cr 浓度较基础浓度升高 25%,或较基础浓度升高 44 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,并排除其他病因导致的肾脏损害。对三组冠心病患者 PCI 术后发生 CIN 病例数进行了统计情况,其中 A 组发生 CIN 者 11 例,B 组 3 例,C 组 1 例,C 组 CIN 的发生率较 A 组有明显的下降,差异有统计学意义($P < 0.017$),但 B 组 CIN 的发生率较 A 组虽有下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$),且 B 组与 C 组间 CIN 的发生率也差异无统计学意义($P > 0.017$),具体数据见表 1。

2.2 三组冠心病患者 PCI 手术前后 Cr、BUN 水平及 GFR 比较 本研究分析了 PCI 术前及术后 72 h 三组患者血清 Cr、BUN 水平及 GFR。经单因素方差分析,治疗前三组比较差异无统计学意义($P >$

表1 三组 PCI 术后 CIN 发生情况比较/例(%)

组别	例数	非 CIN	CIN
A 组	52	41(78.8)	11(21.2)
B 组	50	47(94.0)	3(6.0)
C 组	50	49(98.0)	1(2.0)
整体比较 χ^2 值, P 值		11.767, 0.003	
B 组 vs A 组 χ^2 值, P 值		4.943, 0.026	
C 组 vs A 组 χ^2 值, P 值		9.009, 0.003	
C 组 vs B 组 χ^2 值, P 值		1.042, 0.307	

0.05), 提示治疗前三组非常一致, 而治疗后三组比较, 均差异有统计学意义, 遂进行两两 LSD- t 检验, 并结合主要数据结果分析知: B 组和 C 组的术后检测指标均显著优于 A 组($P < 0.017$), 而联合用药后的 C 组 Cr 水平也低于 B 组($P < 0.017$)。术后 GFR 指标显示, C 组的 GFR 指标明显均优于 A 组($P < 0.017$), 而 B 组与 C 组之间 GFR 指标差异无统计学意义。具体数据见表 2。

2.3 三组不良反应情况 三组均未发现明显低血压等药品不良反应。

3 讨论

目前为止, CIN 的发病机制尚不清楚, 大部分的理论认为, CIN 的发生与自由基生成和血流动力学改变有关^[9]。造影剂提高了循环中自由基、血管内皮素的水平, 抑制一氧化氮、前列腺素、加压素及阿糖腺苷的生成, 从而导致肾血管血流量的减少, 最终造成肾脏的缺血性损伤^[10]。同时造影剂可破坏肾小管上皮细胞中的溶酶体, 使其释放出更多的毒副物质, 导致肾上皮细胞的变性^[11]。另有研究表明, 造影剂可通过减弱超氧化物歧化酶及过氧化氢酶的活性使得氧自由基的增加, 进而紊乱肾小管细胞的能量代谢, 引起肾脏细胞坏死^[12]。此外, 造影剂通过肾小球滤过进入肾小管, 但由于肾小管对造影剂无重吸收作用, 使得其在小管内组间积聚, 升高了肾小管渗透压, 水的重吸收被抑制, 造成急性

内源性肾积水, 肾小球毛细管的滤压差及有效滤过面积的减少最终导致肾小球滤过率的下降^[13]。

肾康注射液的主要成分是大黄, 有研究表明^[14], 对于肾功能衰竭的患者, 大黄有改善其氮代谢, 保存残存肾单位, 缓解肾组织高代谢, 抑制肾小球系膜细胞增殖, 改善肾脏微循环的功能。而肾康注射液中的其他成分如丹参, 红花等均有活血化瘀, 抑制环氧化酶, 减轻血小板释放炎症介质, 延缓肾功能恶化等功效。金水宝胶囊中的主要成分有着和天然冬虫夏草类似的抗肾衰作用, 其机制是可将溶酶体对肾小管细胞的毒性降低, 从而起到保护细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶, 抵抗细胞脂质的过度氧化, 增加肾小管上皮细胞核酸合成等作用^[8]。

本研究结果显示, C 组 CIN 发生率明显低于对照组($P < 0.017$), 但 B 组与 A 组 CIN 发生率比较差异无统计学意义($P > 0.017$), 并且两个治疗组之间的比较差异无统计学意义($P > 0.017$)。本研究结果与其他类似治疗方案的结论一致, 说明肾康注射液与金水宝的联合用药能有效地减少 CIN 发生率^[15-16]。同时, 本研究中通过检测三个用于评价肾功能早期损伤的指标: Cr, BUN, GFR 来评估治疗组对肾功能损伤的预防效果。结果显示, 72 h 治疗组的 Cr 和 BUN 水平均显著低于对照组($P < 0.001$), 同时联合用药组较单独用药组也有降低($P < 0.017$)。同时, GFR 水平高于同一时段对照组($P < 0.017$), 但两治疗组之间比较, 差异无统计学意义($P > 0.017$)。本研究结果表明, 肾康注射液与金水宝胶囊的联合用药对冠心病 PCI 患者造影剂肾病具有一定的预防作用。

综上所述, 肾康注射液能在一定程度上减少 CIN 的发生, 预防肾功能损害, 而肾康注射液与金水宝胶囊的联合应用能取得更佳的治疗效果。由于本研究所纳入的样本数较少, 同时受到某些其他因素的影响, 该结论仍有待大规模临床研究的进一步验证。

表2 三组 PCI 手术前后 Cr、BUN 水平及 GFR 比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	Cr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$		BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$		GFR/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$	
		术前	术后 72 h	术前	术后 72 h	术前	术后 72 h
A 组	52	97.0 \pm 20.3	128.5 \pm 21.7	6.6 \pm 2.1	9.8 \pm 2.3	72.4 \pm 21.2	57.8 \pm 12.6
B 组	50	98.1 \pm 22.5	116.3 \pm 19.4 ^a	6.5 \pm 1.9	8.2 \pm 2.0 ^a	71.4 \pm 19.9	63.7 \pm 14.5 ^a
C 组	50	97.5 \pm 19.1	104.7 \pm 17.9 ^{ab}	6.4 \pm 2.9	7.3 \pm 1.1 ^{ab}	71.8 \pm 21.1	67.5 \pm 12.7 ^a
方差分析							
F 值		0.033	18.607	0.097	22.881	0.029	6.805
P 值		0.967	0.000	0.907	0.000	0.972	0.001

注: 两两比较为 LSD- t 检验, 显著性标记 a、b 为分别和 A、B 组比较, $P < 0.05$ 。