

经皮冠脉介入治疗应用培哚普利保护肾功能 77 例临床观察

施森宝,杨杰,赵韧,程自平

(安徽医科大学第一附属医院心血管内科,安徽 合肥 230022)

摘要:**目的** 观察培哚普利在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)前后对患者肾功能的影响。**方法** 将入选的 147 例行冠状动脉支架植入术的患者按随机数字表法分为培哚普利组(77 例)和对照组(70 例)。培哚普利组术前服用培哚普利($4\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)至少 3 d,术后继续服用培哚普利。对照组治疗期间不使用任何血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物。两组患者术中均使用对比剂碘克沙醇造影。记录患者术前 1 d,术后 1 d、3 d 的肌酐、尿酸、血尿素氮(BUN)和肾小球滤过率,分析比较两组患者手术前后肾功能的变化和对比剂肾病(CIN)发生率的差异。**结果** 两组术前 1 d 肌酐、肾小球滤过率、尿酸和 BUN 均差异无统计学意义($P > 0.05$),但培哚普利组 BUN 术后 3 d 较术前 1 d 上升($P < 0.05$)。对照组肌酐术后 3 d 较术前 1 d 升高($P < 0.05$),对照组尿酸术后 3 d 较术前 1 d 升高($P < 0.05$),对照组肾小球滤过率术后 3 d 较术前 1 d 下降($P < 0.05$)。对照组各项肾功能主要指标术后 1 d 较术前 1 d 均差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者 CIN 的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 培哚普利可预防患者冠脉 PCI 术后应用对比剂引起的肾功能损伤。

关键词:培哚普利;经皮冠状动脉介入治疗;对比剂肾病

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.041

The clinical observation of perindopril for the protection of renal function by percutaneous coronary intervention in 77 cases

SHI Senbao, YANG Jie, ZHAO Ren, CHENG Ziping

(Department of Vasculocardiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To observe the effect of perindopril on renal function before and after percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods A total of 147 patients undergoing coronary artery stent implantation were randomly assigned into perindopril group ($n = 77$) and control group ($n = 70$). In the perindopril group, the patients received perindopril with 4 mg daily for at least 3 days, Perindopril

基金项目:安徽省自然科学基金(1508085QH164)

通信作者:程自平,男,教授,硕士生导师,研究方向为心脏介入,E-mail:czp8085@sina.com

- [8] ALTINORS DD, AKCA S, AKOVA YA, et al. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface[J]. Am J Ophthalmol, 2013, 141(6):1016-1021.
- [9] LEE BH, KIM EJ, KIM JH, et al. Changes in corneal sensation, tear film stability and ocular surface after advanced surface ablation [J]. J Korean Ophthalmol Society, 2013, 54(3):408-415.
- [10] 赵堪兴, 杨培增, 等. 眼科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:174.
- [11] 吴志贤. 人工泪液治疗白内障超声乳化手术后干眼症的疗效观察[J]. 黑龙江医学, 2015, 39(1):64-65.
- [12] 占慧琴. 超声乳化联合房角粘连分离术治疗慢性闭角型青光眼合并白内障的体会[J]. 中国医药指南, 2013, 22(26):140-141.
- [13] DUPONT-MONOD S, LABBE A, CHASSIGNOL A, et al. In vivo thermographic analysis of clear corneal incision during phacoemulsification: comparison for coaxial, microcoaxial and bimanual techniques[J]. Acta Ophthalmol, 2014, 86(75):190-195.
- [14] 冷远梅, 蔡东梅. 聚乙二醇眼液治疗白内障术后干眼症患者的疗效[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(11):2351-2352.
- [15] 连俊英. 白内障术后的干眼症治疗及预防[J]. 中国医药指南, 2012, 10(23):459-460.
- [16] 章成芝, 徐青. 白内障术后干眼的病因与诊治[J]. 武警医学, 2016, 27(2):201-204.
- [17] CLOUZEAU C, GODEFROY D, RIANCHO L, et al. Hyperosmolarity potentiates toxic effects of benzalkonium chloride on conjunctival epithelial cells in vitro[J]. Molecular Vision, 2012, 18:851-63.
- [18] 许婷. 聚乙二醇滴眼液与玻璃酸钠滴眼液治疗干眼症的疗效对比[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(23):101-102.
- [19] 晏晓明. 关注滴眼剂的眼表毒性[J]. 中华眼科杂志, 2005, 41(5):387-389.
- [20] LI C, SONG Y, LUAN S, et al. Research on the stability of a rabbit dry Eye model induced by topical application of the preservative benzalkonium chloride[J]. PLoS One, 2012, 7(3):e33688.

(收稿日期:2016-12-16, 修回日期:2017-02-13)

was continued after PCI. The control group did not use any angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) drugs during treatment. Two groups of patients were treated with the contrast agent iodide. The creatinine, uric acid, blood urea nitrogen (BUN) and glomerular filtration rate were recorded for 1 day before PCI, and 1 day, 3 days after PCI. The changes of renal function and the incidence of contrast induced nephropathy (CIN) were compared between the two groups before and after PCI. **Results** Two group serum creatinine, glomerular filtration rate, uric acid for 1 day before PCI had no significant difference ($P > 0.05$), but in the Perindopril group 3 days after PCI, the BUN increased compared with 1 day before PCI ($P < 0.05$). In the control group, 3 days after PCI, the serum creatinine and uric acid were higher than 1 day before PCI ($P < 0.05$), respectively; the glomerular filtration rate was decreased compared with 1 day before PCI ($P < 0.05$); the main renal function indexes were lower than 1 day before PCI, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of contrast induced nephropathy between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Perindopril prevents renal function injury caused by contrast agent after PCI in patients.

Key words: Pefindopril; Percutaneous coronary intervention; Contrast-induced nephrology

随着心血管介入治疗和医学影像学的发展,对比剂在临床方面的应用越来越频繁。与此同时,对比剂应用后引起肾损伤的问题也越来越突出,已成为继肾灌注不足和肾毒性药物之后院内获得性急性肾功能衰竭的第三大主要原因^[1]。对比剂还会加快慢性肾脏疾病的进展,增加患者的透析率^[2],延长患者的住院天数,加重了患者的经济负担和死亡风险。有研究表明肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)参与了经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后对比剂引起的肾功能损伤^[3]。但血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)在其中的作用尚存在争议,目前仍不清楚ACEI是否改善或加重对比剂引起的肾功能损伤。Li等^[4]的研究表明ACEI对肾脏有保护作用,而Goo等^[5]和Wu等^[6]的研究表明ACEI会加重对比剂引起的肾损伤。所以,研究ACEI在对比剂引起肾损伤过程中的作用是必要的。

1 资料与方法

1.1 一般资料 安徽医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准了此次临床试验,我们从2015年11月至2016年8月在安徽医科大学第一附属医院心血管内科行冠脉PCI术的患者中筛选,选取了其中的147例,临床试验前已交代患者治疗的具体情况,签订了知情同意书。再采用随机数字表法分为培哌普利组(77例)和对照组(70例)。纳入标准:①择期行冠状动脉支架植入术的非急性心肌梗死患者;②介入诊疗前至少连续服用培哌普利3d;③患者的肾小球滤过率(eGFR) $> 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。排除标准:①碘过敏试验阳性或有过敏体质;②周内使用过对比剂;③甲亢和甲状腺肿者;④心功能不全(射血分数 $< 35\%$);⑤肝功能严重受损者;⑥有ACEI类药物过敏或既往不能耐受者;⑦年龄 > 75 岁;⑧感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤;⑨低血压(血压 $< 90/50 \text{ mmHg}$)或重度高血压患者(血

压 $> 180/110 \text{ mmHg}$)。

1.2 方法 培哌普利组至少于术前3d连续服用培哌普利(雅施达,施维雅制药有限公司,生产批号2011504) $4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,术后继续使用培哌普利。对照组治疗期间不使用任何ACEI类药物。其他有关心血管疾病的基础用药保持不变,如阿司匹林、 β -受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、他汀类、利尿剂等。两组患者术中均使用等渗非离子型对比剂碘克沙醇(威视派克,GE Healthcare Ireland生产)。围术期两组均予以充分的水化治疗,静滴生理盐水 $1.5 \text{ mL} \cdot (\text{kg} \cdot \text{h})^{-1}$ 。分别于术前1d和术后1d、3d的清晨空腹采血化验相关指标。

1.3 观察指标 记录患者的一般情况:年龄,性别,体质量,是否有高血压或糖尿病,是否吸烟,以及两组患者术中对比剂的用量。测量两组患者术前1d和术后1d、3d肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿酸和eGFR水平,以及两组各自对比剂肾病(CIN)的发生率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22软件进行数据资料处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多时点观测资料行重复测量方差分析,组内两两比较采用差值 t 检验,组间两两比较采用LSD- t 检验。计数资料以率或构成比表示,检验采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 培哌普利组和对照组一般情况如年龄,性别,体质量,吸烟,是否患有糖尿病、高血压,术前是否服用阿司匹林、他汀类等方面比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者术前术后肾功能变化 and 对比剂肾病发生率的比较 各指标资料及统计结果列于表2。两两比较结果主要为:培哌普利组和对照组术前1d SCr、eGFR、BUN、尿酸均差异无统计学意义,说

明两组患者术前肾功能相近。培哌普利组患者肾功能指标中,仅 BUN 术后 3 d 较术前 1 d 明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组患者 SCr、尿酸和 BUN 术后 3 d 较术前 1 d 明显上升,eGFR 则为明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。但对照组该 4 项指标术后 1 d 较术前 1 d 均差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,培哌普利组 CIN 发生率较对照组低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

目前有关对比剂引起肾损伤的病理生理机制仍不十分清楚,但主要有以下几个方面:(1)对比剂诱导肾血管持续收缩,促进血管收缩物质内皮素和腺苷释放,增加肾血管阻力,肾血流减慢。且肾内血流不均匀减少^[7],肾髓质的血流灌注和氧分压比肾皮质下降的多,导致肾髓质缺血缺氧性损伤。(2)对比剂对肾内皮细胞和肾小管上皮细胞有直接毒性作

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组($n=70$)	培哌普利组($n=77$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	62.18 $\pm$ 10.45	58.90 $\pm$ 12.43	1.72	0.09
性别(男/女)/例(%)	44(62.9)/26(37.1)	46(59.7)/31(40.3)	(0.15)	0.70
体质量/(kg, $\bar{x}\pm s$)	69.12 $\pm$ 12.36	67.43 $\pm$ 11.59	0.86	0.38
吸烟/例(%)	28(40.0)	33(42.9)	(0.12)	0.72
糖尿病/例(%)	16(22.9)	25(32.5)	(1.68)	0.10
高血压/例(%)	35(50.0)	42(61.3)	(0.30)	0.65
阿司匹林/例(%)	70(100.0)	77(100.0)	(0.01)	0.99
β -受体阻滞剂/例(%)	56(80.0)	52(67.5)	(2.88)	0.08
钙离子拮抗剂/例(%)	9(12.9)	18(23.4)	(2.70)	0.10
利尿剂/例(%)	5(7.1)	11(14.3)	(1.93)	0.18
他汀类/例(%)	70(100.0)	77(100.0)	(0.01)	0.99
术中对比剂用量/(mL, $\bar{x}\pm s$)	142.06 $\pm$ 51.24	132.59 $\pm$ 42.68	1.23	0.21
水化治疗/例(%)	70(100.0)	77(100.0)	(0.01)	0.99

表 2 两组患者术前术后肾功能变化及 CIN 发生率

项目	对照组 ($n=70$)	培哌普利组 ($n=77$)	两因素重复测量方差分析		
			统计指标	F 值	P 值
SCr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1},\bar{x}\pm s$)					
术前 1 d	65.58 $\pm$ 13.33	62.71 $\pm$ 20.24	整体组间	7.143	0.008
术后 1 d	67.60 $\pm$ 13.51	63.50 $\pm$ 19.35	整体时间	1.986	0.139
术后 3 d	71.37 $\pm$ 13.31 ^b	64.28 $\pm$ 19.14 ^a	交互作用	0.677	0.509
eGFR/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1},\bar{x}\pm s$)					
术前 1 d	96.90 $\pm$ 13.92	98.50 $\pm$ 19.37	整体组间	3.162	0.077
术后 1 d	94.77 $\pm$ 14.36	97.82 $\pm$ 19.04	整体时间	2.111	0.123
术后 3 d	91.24 $\pm$ 15.20 ^b	96.40 $\pm$ 20.94	交互作用	0.437	0.646
BUN/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1},\bar{x}\pm s$)					
术前 1 d	4.84 $\pm$ 1.70	4.97 $\pm$ 1.72	整体组间	0.140	0.709
术后 1 d	5.28 $\pm$ 1.95	5.29 $\pm$ 1.84	整体时间	16.471	0.000
术后 3 d	5.95 $\pm$ 1.91 ^b	6.06 $\pm$ 2.02 ^b	交互作用	0.060	0.941
尿酸/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1},\bar{x}\pm s$)					
术前 1 d	324.48 $\pm$ 74.99	330.31 $\pm$ 82.98	整体组间	0.382	0.538
术后 1 d	342.03 $\pm$ 78.52	336.49 $\pm$ 87.93	整体时间	3.945	0.048
术后 3 d	362.63 $\pm$ 82.73 ^b	346.35 $\pm$ 101.78	交互作用	0.653	0.420
CIN 发生率/例(%)	4(5.71)	3(3.90)	两组比较	0.253	0.615

注:两因素重复测量方差分析,资料球形性校正采用 HF 系数法,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 1 d 比较,^b $P<0.05$;CIN 发生率比较为 χ^2 检验,统计结果为 χ^2,P 值

用^[8],导致肾小管上皮细胞空泡化变性,引起间质炎症和细胞坏死。(3)对比剂的高渗效应增加了血液粘滞度,诱导红细胞的聚集,减慢了肾内血流速度,加重了肾实质的缺血性损伤。(4)肾血管收缩,肾实质缺血会释放活性氧加重肾损伤。对比剂引起的肾损伤可根据肾功能各项指标:肌酐、肾小球滤过率、尿素氮和尿酸等进行评估。

有关研究表明,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)参与了对比剂引起肾损伤的过程,肾素、血管紧张素Ⅱ介导了肾血管的收缩^[9]。在动物试验中,血管紧张素Ⅱ在对比剂诱导的肾小管上皮细胞凋亡中发挥作用。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)是一种抑制血管紧张素转化酶活性的化合物,其改善对比剂肾病的机制有:ACEI抑制血管紧张素转换酶,减少血管紧张素Ⅱ的生成,从而抑制血管紧张素Ⅱ的缩血管作用;同时ACEI可以减少缓激肽的降解,缓激肽可以促进内皮细胞一氧化氮的释放和增加前列腺素水平,扩张血管,减轻肾实质缺血缺氧性损伤。根据Duan等^[10]的动物试验,在对比剂诱导的急性肾衰竭中,血管紧张素Ⅱ可能参与了肾小管上皮细胞的凋亡过程。ACEI可以通过抑制血管紧张素Ⅱ的生成从而抑制对比剂介导的肾小管上皮细胞的凋亡。

多项研究表明,如果在患者治疗过程中给予适当的干预措施^[11]如N-乙酰半胱氨酸,使用低渗或等渗非离子型对比剂,碳酸氢钠溶液扩容或单纯水化,避免肾毒性药物,术后血液透析,钙离子拮抗剂,多巴胺等可以减轻对比剂引起的肾损伤。ACEI在心血管疾病的治疗中起着不可或缺的作用^[12],广泛应用于高血压、冠心病、充血性心力衰竭和缺血性心脏病等患者。如果我们可以证明ACEI可以改善心血管疾病患者介入治疗术后应用对比剂对肾功能的损伤,那么使用ACEI将会成为一类很好的干预措施。

本研究结果显示对照组术后肾功能指标较术前变化较大,且术后3d变化更明显($P < 0.05$)。而培哚普利组除了BUN外其余肾功能指标术后较术前差异无统计学意义($P > 0.05$)。该结果提示血管紧张素转换酶抑制剂培哚普利可改善冠脉PCI术后患者应用对比剂对肾功能的损伤。但该研究存在一定的局限性,是单中心研究,样本量少,存在选择偏

倚、混杂偏倚等,因此多中心大样本临床试验是必要的。

参考文献

- [1] JORGENSEN AL. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology and preventive strategies[J]. Crit Care Nurse, 2013, 33(1): 37-46.
- [2] STRATTA P, BOZZOLA C, QUAGLIA M. Pitfall in nephrology: contrast nephropathy has to be differentiated from renal damage due to atheroembolic disease[J]. J Nephrol, 2012, 25(3): 282-289.
- [3] WEN X, MURUGAN R, PENG Z, et al. Pathophysiology of acute kidney injury: A new perspective[J]. Contrib Nephrol, 2010, 165: 39-45.
- [4] LI XM, CONG HL, LI TT, et al. Impact of benazepril on contrast-induced acute kidney injury for patients with mild to moderate renal insufficiency undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Chin Med J, 2011, 124(14): 2101-2106.
- [5] GOO JJ, KIM JJ, KANG JH, et al. Assessment of the association between mean hemoglobin A1c levels for 5 years and coronary artery disease by coronary angiography in nondiabetic patients[J]. Korean J Intern Med, 2014, 29(2): 203-209.
- [6] WU Z, ZHANG H, JIN W, et al. The effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone system blockade medications on contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: A Meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129747.
- [7] HEYMAN SN, ROSEN S, BREZIS M. Radiocontrast nephropathy: A paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney[J]. Exp Nephrol, 1994, 2(3): 153-157.
- [8] UEDA J, NYGREN A, HANSELL P, et al. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney[J]. Acta Radiologica, 1993, 34(1): 83-87.
- [9] DETRENIS S, MESCHI M, MUSINI S, et al. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: State of the art[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(8): 1542-1550.
- [10] DUAN SB, WANG YH, LIU FY, et al. The protective role of telmisartan against nephrotoxicity induced by x-ray contrast media in rat model[J]. Acta Radiol, 2009, 50(7): 754-759.
- [11] LEE HT, KIM M, KIM J, et al. TGF-beta1 release by volatile anesthetics mediates protection against renal proximal tubule cell necrosis[J]. Am J Nephrol, 2007, 27(4): 416-424.
- [12] CHENG J, ZHANG W, ZHANG X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(5): 773-785.

(收稿日期:2016-09-12,修回日期:2018-03-26)