

· 论 著 ·

前列地尔对冠心病合并糖尿病患者介入治疗后造影剂肾病的影响

王 静, 彭永平, 宫剑滨, 蔡晓敏, 刘挺松

[摘要] **目的** 探讨前列地尔对防治冠心病合并糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后造影剂肾病的有效性。**方法** 将 158 例冠心病合并糖尿病患者随机分为常规治疗组(81 例)和前列地尔组(77 例)。常规治疗组(对照组)常规给予抗血小板聚集、降血脂及水化等治疗;前列地尔组(治疗组)PCI 术开始前 30 min 给予前列地尔脂微球载体制剂 10 μ g 经 100 ml 生理盐水稀释后经静脉滴入,术后连续静脉注射 3 d;然后分别测定并比较两组患者造影后 24 h、72 h 的血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(GFR)和造影剂肾病(CIN)的发生率。**结果** 两组患者术后 72 h 治疗组 BUN 及 Scr 增加值和增加百分比明显低于对照组($P < 0.05$),GFR 下降值和下降比率以及 CIN 的发生率亦明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 应用前列地尔可能对于冠心病合并糖尿病患者 PCI 术后造影剂肾病的发生具有一定的预防保护作用。

[关键词] 2 型糖尿病;冠心病;造影剂肾病;前列地尔

[中图分类号] R692 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.01.009

Effect of alprostadil on contrast-induced nephropathy in coronary heart disease patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention

WANG Jing, PENG Yong-ping, GONG Jian-bin, CAI Xiao-min, LIU Ting-song. Department of Cardiology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect of alprostadil for coronary heart disease patients with type 2 diabetes on contrast medium-induced nephropathy (CIN) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** 158 coronary heart disease patients with type 2 diabetes from April 2012 to July 2013 who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) were randomly divided into two groups: control group ($n = 81$) and treatment group ($n = 77$). Control group received conventional therapy including antiplatelet aggregation, blood lipid lowering, and hydration, while treatment group received 10 μ g of alprostadil in 100 ml sodium chloride solution 30 min before PCI and lasted for 3 days after the operation. BUN, Scr, GFR and incidence rate of CIN were measured and compared 24 and 72 hours after percutaneous coronary intervention (PCI) between groups. **Results** 72 hours after therapy, BUN, Scr values and percentage of increase, GFR values and percentage of decrease. The difference of the incidence of contrast-induced nephropathy between the two group was significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Alprostadil may provide substantial preventing prevention against contrast medium-induced nephropathy (CIN) on coronary heart disease patients with type 2 diabetes.

[Key words] type 2 diabetes; coronary heart disease; contrast medium-induced nephropathy; alprostadil

近年来随着冠状动脉介入诊疗技术的广泛发展,造影剂应用的不断增多,造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)的发生率迅速增加,已成为当前医院获得性急性肾衰竭的主要原因之一^[1]。糖尿病是冠心病等的危症,在临床工作中常见冠心病合并糖尿病患者,而且多项研究表明糖尿病是 CIN 的独立危险因素,对于冠心病合并糖尿病 CIN 的有效预防具有重要的意义。目前对 CIN 尚无特效的治疗方法,肾髓质缺血性损伤可能是发生 CIN 的主要机制之一^[2]。前列地尔可以扩张肾血管,增加肾动脉的灌注,改善肾脏血流动力学,保护肾脏功

能。本研究前瞻性地探讨前列地尔对冠心病合并糖尿病患者介入治疗后预防 CIN 发生的临床疗效,现将观察结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2012 年 4 月 - 2013 年 7 月期间在南京军区南京总医院心脏内科住院并择期行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的冠心病合并糖尿病患者 158 例为研究对象,男 93 例,女 65 例。采用随机数字表法分为常规治疗组 81 例和前列地尔组 77 例。

1.2 入选标准 2 型糖尿病的诊断符合 1999 年 WHO 诊断标准,并符合 PCI 适应证;已签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①年龄 > 80 岁或 < 18 岁;②严重肾功能不全[肾小球球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) < 30 ml/(min · 1. 73 m²)];③心功能分级Ⅲ级或Ⅳ级;④近 4 周内使用过前列地尔者;⑤造影剂过敏者;⑥围术期间使用肾毒性药物者;⑦急诊行冠状动脉介入术者。

1.4 造影剂肾病的诊断标准 采用欧洲泌尿生殖放射学会(ESUR)的标准^[3-4]:血管内应用造影剂 3 d 内出现肾脏损害,表现为血清肌酐浓度较基础浓度升高 25%,或较基础浓度升高 44 μmol/L,并除外其他肾脏损害因素(如长期腹透析或肾脏动脉粥样硬化、血栓形成、缺血、其他肾毒性药物的使用等),可诊断为 CIN。

1.5 试验方法 将 158 例符合入选标准的受试对象随机分为前列地尔组和常规治疗组。常规治疗组给予常规治疗,包括积极饮食控制,控制血糖、血压,予抗血小板、调脂、水化等治疗。前列地尔组给予前列地尔注射剂(北京泰德制药有限公司生产,商品名:凯时)10 g/次,1 次/ d,共连续静脉使用 3 d(术前 30 min,术后 3 d)。两组患者均使用低渗透压非离子型造影剂碘海醇(欧乃派克,上海奈科明制药有限公司,渗透浓度约为 800 mOsm/kg),并详细记录造影剂使用剂量。

1.6 观察指标与测定方法 血清肌酐浓度及其他生化指标的测定方法 两组均于治疗前和治疗后 24 h、72 h 取晨起空腹肘正中静脉血 3 ml,在本院生化室以 OLYMPUS AU2700 自动生化仪进行测定。肾

小球滤过率(GFR)的计算:GFR 的计算用肾脏病饮食调整研究公式(MDRD 公式,适合中国人的改良式^[5]): $GFR [ml/(min \cdot 1.73 m^2)] = 175 \times [Scr (mg/dl)] - 1.234 \times [年龄(岁)] - 0.179 \times 0.79$ (女性)进行计算。

1.7 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件包对数据进行统计学分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用率或构成比表示。统计指标均进行正态分布及方差齐性检验,计量资料组内及组间比较用方差分析或 *t* 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组基本情况比较 见表 1。两组的年龄、性别、体重指数、合并危险因素、临床用药情况及实验室检查结果及造影剂用量比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2 两组患者 PCI 术前后肾功能变化的比较 见表 2。PCI 术后 24 h 与 PCI 术前相比,前列地尔组 GFR 的下降值较常规治疗组小(*P* < 0.05),BUN、Scr 的增加值虽然较常规治疗组小,但差异无统计学意义(*P* > 0.05)。PCI 术后 72 h 与 PCI 术前相比,前列地尔组 BUN、Scr 的增加值以及 GFR 的下降值明显低于常规治疗组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.3 CIN 的发生情况 常规治疗组发生 CIN 9 例(11.1%),前列地尔组 3 例(3.9%),两组发生率比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 两组患者基本情况比较

项目	前列地尔治疗组(<i>n</i> = 77)	常规治疗组(<i>n</i> = 81)
男/女(例)	47/30	50/31
年龄(岁)	66.2 ± 11.1	65.2 ± 11.2
体重指数(kg/m ²)	27.8 ± 2.7	27.0 ± 3.0
高血压[例(%)]	37(48.1)	36(44.4)
糖尿病[例(%)]	26(33.8)	32(39.5)
高胆固醇血症[例(%)]	20(26.0)	18(22.2)
总胆固醇(mmol/L)	4.4 ± 1.1	4.5 ± 1.5
空腹血糖(mmol/L)	6.2 ± 1.7	6.2 ± 1.4
PCI 术前 BUN(mmol/L)	6.9 ± 3.4	7.1 ± 2.6
PCI 术前 Scr(μmol/L)	94.7 ± 20.3	96.7 ± 23.8
PCI 术前 GFR[ml/(min · 1.73 m ²)]	73.8 ± 24.6	71.7 ± 23.0
造影剂用量(ml)	172.5 ± 37.2	165.9 ± 33.6
阿司匹林[例(%)]	75(97.4)	77(95.0)
β受体阻滞剂[例(%)]	71(92.2)	75(92.6)
ACEI/ARB[例(%)]	56(72.7)	56(69.1)
钙拮抗剂[例(%)]	39(50.6)	39(48.1)

注:ACEI/ARB 为血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂

表 2 两组患者 PCI 术前后肾功能变化的比较($\bar{x} \pm s$)

观察时间	BUN(mmol/L)		Scr(μ mol/L)		GFR[ml/(min · 1. 73 m ²)]	
	前列地尔组	常规治疗组	前列地尔组	常规治疗组	前列地尔组	常规治疗组
PCI 术前	6. 9 ± 3. 4	7. 1 ± 2. 6	94. 7 ± 20. 3	96. 7 ± 23. 8	73. 2 ± 24. 6	71. 7 ± 22. 9
PCI 术后 24 h	7. 8 ± 3. 0	8. 4 ± 3. 0	107. 9 ± 23. 7	111. 4 ± 19. 4	69. 2 ± 22. 9 *	64. 9 ± 21. 5
PCI 术后 72 h	8. 2 ± 2. 5 *	9. 3 ± 3. 9	112. 3 ± 18. 1 *	126. 2 ± 20. 5	68. 0 ± 24. 2 *	60. 9 ± 24. 1

注:与常规治疗组相比较,* $P < 0. 05$

2.4 不良反应观察结果 两组观察期间均未发现明显药物不良反应。

3 讨 论

CIN 是应用碘造影剂所致的重要并发症,是医源获得性肾衰竭的第三大常见原因^[1]。CIN 的发生与肾功能损害、高龄、糖尿病、心力衰竭、贫血等多种因素相关^[6]。糖尿病患者由于血糖升高而产生大量糖化产物,致使肾小球的毛细血管内压力增加,从而对肾小管以及系膜细胞产生破坏作用^[7]。有研究结果发现^[8],糖尿病患者 PCI 术后 CIN 的发病率高于非糖尿病组。因此对于合并糖尿病的冠心病患者的 CIN 的防治日益受到临床医师的重视。

目前造影剂肾病的发病机制尚未完全阐明,可能的发病机制有肾血流动力学改变、氧化应激、造影剂对肾小管细胞的直接毒性作用等^[9]。造影剂对肾血流的影响主要表现为肾脏血管一过性血管舒张,然后持续性收缩,大量自由基的产生更加剧了肾功能的损伤。有报道称,造影剂引起的血流动力学改变可能与腺苷、血管加压素、内皮素等物质活性的增强,同时引起 NO 和前列腺素的活性下降有关。

目前惟一公认有效的预防 CIN 措施是水化疗法^[10]。水化疗法通过增加肾血流量,降低造影剂的黏滞性及其造成的高渗状态,减缓肾脏血管的收缩,增加尿量防治肾小管的阻塞、减少缩血管物质的生成,减轻肾脏髓质的缺血,并可以直接使造影剂对肾小管上皮细胞的毒性减小。前列地尔是以脂微球为药物载体的静脉注射用前列腺素 E1 制剂,具有广泛的生物活性。脂微球具有靶向聚集于炎症明显的部位和病变血管的特征,由于脂微球的包裹,使前列腺素 E1 不易失活,能够与肾脏病变血管具有明显的亲和力,在病变组织内产生高浓度聚集,充分发挥其药物释放缓慢且药效持续时间长的特点,从而有效提高前列地尔扩张肾血管和抑制血小板聚集的作用,改善血流动力学,增加肾血流量和 GFR,改善肾小球内高压和血液高凝状态,从而改善肾功能。

本研究结果显示,前列地尔组 PCI 术后 24 h GFR 下降值和下降比率低于常规治疗组,术后 72 h

BUN 及 Scr 增加值和增加百分比明显低于常规治疗组,GFR 下降值和下降比率以及 CIN 的发生率亦明显低于常规治疗组。说明应用前列地尔对冠心病合并糖尿病患者 PCI 术后 CIN 的发生具有一定的预防保护作用。综上所述,前列地尔可预防冠心病合并糖尿病患者 CIN 的发生,减轻 CIN 的程度。此外,本研究尚受样本例数及患者其他某些混杂因素的影响,确切结论仍需多中心大样本的临床研究进一步证实。

【参考文献】

[1] Jennifer V. Prevention of radiocontrast induced nephropathy [J]. Drug Ther Top,2004,33(3):15.

[2] Anderson SM,Park ZH,Patel RV. Intravenous N-acetylcysteine in the prevention of contrast media-induced nephropathy [J]. Ann Pharmacother,2011,45(1):101-107.

[3] Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European society of urogenital radiology [J]. Am J Roentgenol,2003,181(6):1463-1471.

[4] Mautone A, Brown JR. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing elective and urgent procedures [J]. J Interv Cardiol, 2010,23(1):78-85.

[5] 马迎春,左 力,王 梅,等. 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.

[6] Wang F, Li J, Huang B, et al. Clinical survey on contrast-induced nephropathy after coronary angiography [J]. Ren Fail, 2013, 35(9):1255-1259.

[7] Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention [J]. Am J Cardiol, 2004, 94(3):300-305.

[8] Rihal CS,Textor SC,Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention [J]. Circulation,2002,105(19):2259-2264.

[9] Santos RO, Malvar B, Silva R, et al. Contrast-induced nephropathy [J]. Acta Med Port,2011,24(5):809-820.

[10] Motohiro M, Kamihata H, Suwa Y, et al. Incidence and clinical outcome of contrast-induced nephropathy in the elderly patients [J]. Nihon Ronen Igakkai Zasshi,2013,50(2):227-232.

(收稿日期:2013-09-10;修回日期:2013-11-18)
(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)