

阿托伐他汀联合水化预防冠状动脉介入术后造影剂肾病的临床研究

安徽省合肥市解放军第 105 医院 徐猛 许良兰* 章福彬 孙磊,合肥 230000

摘要 目的:比较 60 mg/d 与 40 mg/d 阿托伐他汀分别联合水化预防急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入(PCI)术后造影剂肾病(CIN)的效果。方法:选取 172 例 AMI 患者随机分为高剂量组(88 例)与低剂量组(84 例),在常规 PCI 治疗基础上,高剂量组患者入院后至术后 72 h 口服阿托伐他汀 60 mg/d,低剂量组口服阿托伐他汀 40 mg/d,同时 2 组患者围术期均予静脉滴注生理盐水水化治疗,记录 2 组手术指标、治疗前、后生物学标志物及肾功能变化,比较 2 组 CIN 及临床不良事件发生率。结果:2 组患者造影剂用量、接触时间、水化量及冠状动脉旋磨比例、平均每例患者支架植入数量差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。高剂量组术后 3 d 外周血血清 N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、金属基质蛋白酶(MMP-9)较术前下降数值均显著高于低剂量组[(0.5 ± 0.2) pg/mL vs (0.4 ± 0.2) pg/mL, (7.8 ± 2.4) mg/L vs (6.3 ± 1.9) mg/L, (27.5 ± 9.5) μ g/L vs (23.7 ± 7.7) μ g/L, 均 ($P < 0.05$)。高剂量组术后 3 d 血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)较术前升高数值及肾小球滤过率(eGFR)下降数值均显著低于低剂量组[(11.9 ± 3.5) μ mol/L vs (19.6 ± 5.8) μ mol/L, (1.5 ± 0.5) mmol/L vs (2.4 ± 0.7) mmol/L, (5.0 ± 2.2) mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) vs (9.2 ± 3.8) mL/(min $\cdot$ 1.73 m²), 均 $P < 0.05$]。高剂量组术后 CIN 发生率、肾脏透析治疗比例均显著低于低剂量组[6.8% vs 16.7%, 1.1% vs 8.3%, 均 $P < 0.05$]。结论:PCI 围手术期口服阿托伐他汀联合常规水化能预防 CIN 的发生,60 mg/d 的预防效果优于 40 mg/d。

关键词 经皮冠状动脉介入术; 造影剂肾病; 阿托伐他汀; 生物标志物; 肾功能

中图分类号 R541.4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20170609

Clinical study of atorvastatin combined with hydration to prevent contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention XU Meng, XU Liang-lan*, ZHANG Fu-bin, SUN Lei. The 105th Hospital of PLA, Hefei 230000, China

Abstract Objective: To compare the efficacy of hydration combined with 60 mg/day or 40 mg/day atorvastatin on prevention of contrast-induced nephropathy (CIN) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction (AMI). Methods: 172 AMI patients were randomly divided into high dose group (88 cases) and low dose group (84 cases). Based on the conventional treatment of PCI, the patients in high dose group after admission to 72 h after PCI were given 60 mg/day atorvastatin orally, and those in low dose group given 40 mg/day atorvastatin orally, at the same time two groups in the perioperative period were given intravenous saline water treatment. The operation associated indexes, variations on biological markers and renal function before and after operation were recorded, and the incidence of CIN and clinical adverse events were noted and compared between the two groups. Results: There was no significant difference in contrast agent dosage, contact time, hydration volume and coronary atherectomy ratio, and mean number of stent implantation per patient ($P > 0.05$). The decreased values of NT-proBNP, Hs-CRP and MMP-9 in the high dose group at 72 h after PCI as compared with the preoperative values were significantly higher than those in the low dose group [(0.5 ± 0.2) pg/mL vs (0.4 ± 0.2) pg/mL, (7.8 ± 2.4) mg/L vs (6.3 ± 1.9) mg/L and (27.5 ± 9.5) μ g/L vs (23.7 ± 7.7) μ g/L] (all $P < 0.05$). The increased values of Scr and BUN, and the decreased values of eGFR in the high dose group at 72 h after PCI as compared with the preoperative values were significantly lower than those in the low dose group [(11.9 ± 3.5) μ mol/L vs (19.6 ± 5.8) μ mol/L, (1.5 ± 0.5) mmol/L vs (2.4 ± 0.7) mmol/L, and (5.0 ± 2.2) mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) vs (9.2 ± 3.8) mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)] ($P < 0.05$). The incidence rate of CIN and the ratio of patients accepting renal dialysis in the high dose group were significantly lower than those in the low dose group [6.8% vs 16.7%, 1.1% vs 8.3%] ($P < 0.05$). Conclusion: Atorvastatin combined with conventional hydration during PCI can prevent the occurrence of CIN, and the preventive effect of 60 mg/day atorvastatin is better than 40 mg/day.

Key words Percutaneous coronary intervention; Contrast-induced nephropathy; Atorvastatin; Biomarker; Renal function

经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary in-

tervention, PCI) 是治疗冠心病的重要手段,造影剂(对比剂)肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)是指放射学造影术后无其他原因所致的急性肾功能

* 通信作者:许良兰, E-mail: 987332567@qq.com

减退,PCI 术后 CIN 发生率为 7%~15%^[1],在肾脏疾病患者中的发生率可达 50%^[2],已成为院内获得性急性肾衰竭的第三大原因,冠脉造影前后通过静脉输液实施水化治疗是目前公认的预防 PCI 术后 CIN 的有效手段。阿托伐他汀属于第三代 3-羟基-3-甲基戊酰辅酶-A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,具有调脂、抗氧化、抗炎反应等作用,研究报道,PCI 患者在围手术期使用阿托伐他汀具有保护肾功能的作用^[3],Meta 分析表明 PCI 或冠状动脉旁路移植术前给予 40 mg 以上阿托伐他汀后对比剂相关的肾功能损害发生率显著低于 20 mg 剂量及安慰剂组($RR = 0.47, RR = 0.34$,均 $P < 0.001$)^[4]。笔者对比了急性心肌梗死患者围手术期 60 mg/d 与 40 mg/d 阿托伐他汀分别联合水化预防 CIN 的效果,报道如下。

资料与方法

一般资料 入选 2014 年 1 月~2016 年 12 月安徽省合肥市解放军第 105 医院符合上述标准的 172 例患者(男 97,女 75)为研究对象。年龄 52~73 岁,平均(65.8±5.3)岁,冠脉造影显示单支冠脉狭窄 66 例,双支及以上狭窄 106 例,合并糖尿病 43 例、高血压 93 例、肾功能不全[eGFR < 60 mL/(min·1.73m²)] 11 例。入组患者根据 EXCEL 产生的随机数字分为高剂量组(88 例)和低剂量组(84 例),2 组患者临床特征差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

纳入与排除标准 纳入标准:年龄 > 50 周岁,胸痛持续时间 ≥ 30 min 且含服硝酸甘油不能缓解,心电图至少 2 个相邻导联 ST 段抬高,Killip 心功能分级 II~III 级,符合《内科学》第 7 版急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)诊断标准,选择 PCI 治疗者,签订治疗知情同意书。排除标准:年龄 ≥ 75 周岁,心源性休克、心功能 Killip IV 级、严重心瓣膜病、主动脉夹层或主动脉瘤患者,碘制剂过敏者,严重肝功能损害、维持性血液透析患者,严重感染性疾病或恶性肿瘤患者,既往有 PCI 或冠脉搭桥术者,术前 2 周规律服用他汀类药物者。

治疗 高剂量组:患者入院后常规给予阿司匹

林、氯吡格雷、β 受体阻滞剂、硝酸酯类药物、血管紧张素转化酶抑制剂等药物,入院即刻至术后 72 h 予阿托伐他汀 60 mg/d 口服(20 mg/片,辉瑞制药有限公司,注册证号 20120351),此外,PCI 术前 6 h 至术后 12 h 给予 0.9% 生理盐水水化治疗,静脉滴注速度 1 mL/(kg·h),左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) ≤ 40% 水化速度减至 0.5 mL/(kg·h),期间鼓励患者饮水。PCI、冠脉造影支架植入按照介入操作规程实施,造影剂选用非离子低渗透造影剂碘帕醇(30g/100 mL,上海博莱科信谊药业有限责任公司,国药准字 J20100025),对病变冠状动脉严重钙化者实施旋磨后支架植入。术后常规给予 ACEI 类药物、低分子肝素、抗血小板凝集类药物。低剂量组:除入院即刻至术后 72 h 予阿托伐他汀 40 mg/d 口服外,其他用药及治疗方案同高剂量组。

评价指标

1. 手术相关指标:记录患者对比剂用量、对比剂接触时间、水化量、冠状动脉旋磨例数及患者支架植入数量。

2. 生物学标志物:记录术前、术后 3 d 外周血血清 N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)(电化学发光法)、超敏 C-反应蛋白(high sensitive C reactive protein, hs-CRP)(速率散射免疫比浊法)、金属基质蛋白酶-9(matrix metalloproteinase, MMP-9)(双抗体夹心酶联免疫吸附法)水平。

3. 肾功能指标:记录术前、术后 3 d 血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平,据简化 MDRD 公式估算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR), $eGFR^2 = 186 \times (SCr)^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性})$ 。

4. 临床不良事件:记录对比剂使用 72 h 内 CIN 发生比例、术后需要肾脏替代治疗患者数、主动脉球囊反搏例数、再发 AMI 例数及心力衰竭发生例数。其中 CIN 定义为:使用对比剂后 72 h 内 SCr 较基线值升高 25% 或绝对值升高 44.2 μmol/L (0.5 mg/dL),

表 1 2 组患者临床特征比较

组别	例	性别[例(%)]		年龄(岁)			病变冠脉[例(%)]		AMI Killip 分级[例(%)]		糖尿病[例(%)]	高血压[例(%)]	肾功能不全[例(%)]
		男	女	50~59	60~69	70~79	单支	≥两支	II级	III级			
高剂量组	88	52(59.1)	36(40.9)	17(19.3)	32(36.4)	39(44.3)	31(35.2)	57(64.8)	41(46.6)	47(53.4)	24(27.3)	45(51.1)	6(6.8)
低剂量组	84	45(53.6)	39(46.4)	15(17.9)	36(42.9)	33(39.3)	35(41.7)	49(58.3)	43(51.2)	41(48.8)	19(22.6)	48(57.1)	5(6.0)

并排除长期腹膜透析或肾脏动脉粥样硬化、血栓形成、缺血及肾毒性药物等引起的急性肾功能损害^[5]。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件,手术相关指标、肾功能指标、hs-CRP、MMP 及 (pro-BNP) 均符合正态分布,计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验,CIN 与临床不良事件发生率等定性指标用 [例 (%)] 表示,比较采用 χ^2 检验,不满足 χ^2

检验条件的四格表数据比较采用 fisher 精确概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

手术基本情况 2 组患者对比剂用量、对比剂接触时间、水化量及冠状动脉旋磨比例、平均每例患者支架植入数量差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者手术基本情况比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	对比剂用量 (mL)	对比剂接 触时间 (min)	水化量 (mL)	冠状动脉 旋磨比例 (%)	植入支架数 (枚/例)
高剂量组	88	136.5 ± 38.5	92.4 ± 28.2	824.2 ± 195.3	9(10.2)	2.2 ± 0.6
低剂量组	84	139.5 ± 34.2	94.3 ± 24.7	845.6 ± 172.5	7(8.3)	2.1 ± 0.5

生物标志物水平 高剂量组术后 3 d (NT-proBNP)、hs-CRP、MMP-9 较术前下降数值均显著高于低剂量组 (均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 2 组患者术前、后 3d 生物标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	(NT-proBNP) (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)	MMP-9 (μg/L)
高剂量组	88			
术前		7.7 ± 0.9	19.2 ± 3.1	80.2 ± 18.5
术后		7.1 ± 0.8	11.3 ± 2.0	52.7 ± 15.8
差值		0.5 ± 0.2 *	7.8 ± 2.4 *	27.5 ± 9.5 *
低剂量组	84			
术前		7.6 ± 0.8	17.8 ± 2.4	76.8 ± 18.5
术后		7.2 ± 0.7	11.5 ± 1.8	53.1 ± 13.3
差值		0.4 ± 0.2	6.3 ± 1.9	23.7 ± 7.7

注:与低剂量组比较,* $P < 0.05$

肾功能指标 高剂量组术后 3 d SCr、BUN 较术前升高数值与 GFR 下降数值均显著低于低剂量组 (均 $P < 0.05$),见表 4。

表 4 2 组患者术前、术后 3 d 肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	SCr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	eGFR [mL/(min · 1.73m ²)]
高剂量组	88			
术前		95.8 ± 18.9	6.2 ± 2.2	93.5 ± 23.7
术后		107.8 ± 21.1	7.8 ± 2.2	88.4 ± 18.8
差值		11.9 ± 3.5 *	1.5 ± 0.5 *	5.0 ± 2.2 *
低剂量组	84			
术前		92.5 ± 20.4	6.4 ± 2.0	94.8 ± 27.1
术后		112.2 ± 25.3	8.8 ± 2.4	85.5 ± 19.5
差值		19.6 ± 5.8	2.4 ± 0.7	9.2 ± 3.8

注:与低剂量组比较,* $P < 0.05$

CIN 与临床不良事件发生率 术后 2 组均未发生转氨酶显著升高病例,也未发现阿托伐他汀标签内肌痛、横纹肌溶解症等相关不良反应。高剂量组术后 CIN

发生率、肾脏透析治疗比例均显著低于低剂量组 (均 $P < 0.05$),2 组主动脉球囊反搏、再发心肌梗死、急性心力衰竭比例差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),见表 5。

表 5 2 组患者 CIN 及不良事件发生率比较 [例 (%)]

组别	例	CIN	肾脏 透析	主动脉 球囊反搏	再发 AMI	急性心 力衰竭
高剂量组	88	6(6.8)	1(1.1)	5(5.7)	1(1.1)	4(4.5)
低剂量组	84	14(16.7) *	7(8.3) *	7(8.3)	4(4.8)	5(6.0)

注:与低剂量组比较,* $P < 0.05$

讨 论

PCI 是恢复 AMI 患者心肌再灌注的重要手段,CIN 也是 PCI 术后最严重的并发症之一,CIN 尽管病因尚未明确,但与造影剂所致的肾脏血管收缩、氧化应激损伤、能量代谢障碍、肾小管堵塞等密切相关,目前,公认机制是造影剂的渗透利尿作用、直接细胞毒性和氧化应激导致肾血流量的减少,血管内皮因子的激活,进而引发的急性肾髓质损伤与肾小管堵塞坏死,是上述各机制共同作用的结果。研究发现造影剂用量每增加 100 mL, CIN 危险增加 12%^[6]。CIN 的发生与 PCI 患者死亡、再发心肌梗死、心力衰竭及透析等长期心脏不良事件密切相关,是预测心血管事件和死亡的重要指标^[7]。在 PCI 围术期给予充分的水化可稀释造影剂浓度,减弱肾血管收缩,增加肾脏血流量,加速对比剂排泄,降低肾小管液体粘滞度,进而减少对比剂在肾脏停留时间,提高肾小球滤过率,是目前公认的预防 CIN 的有效手段。在 CIN 发生发展的综合机制中,无论是造影剂的直接毒性还是氧化应激,炎症反应在其中发挥了关键作用,因此,抑制炎症反应对延缓 CIN 的进

展有重要的意义。

阿托伐他汀是第三代 HMG-CoA 还原酶抑制剂,除具有调脂作用外,尚具有抗炎、抗氧化、改善内皮功能等作用,能显著降低心血管疾病患者体内肿瘤坏死因子- α 、hs-CRP、白介素-6 浓度^[8];同时具有防止白细胞粘附,抑制单核细胞活化和转化,增加 NO 的合成、减轻内皮素合成的作用^[9]。上述作用可能有利于改善肾脏血液动力学和内皮功能,改善肾小球、肾小管缺血,减少氧化应激产物的生成及炎性反应。Bidram 等^[10]报道冠状动脉造影前予 80 mg 阿托伐他汀较安慰剂组能明显降低术后 SCr 水平 $[(-0.05 \pm 0.02) \text{ vs } (0.02 \pm 0.02)]$,并提高 eGFR $[(3.36 \pm 1.32) \text{ vs } (-0.77 \pm 1.21)]$;国内亦有对直接 PCI 患者采用 80 mg 阿托伐他汀的报道,结果表明 80 mg/d 对 CIN 的预防效果优于 40 mg/d^[11]。考虑到冠心病患者平时有服用他汀类药物的倾向,为了突显阿托伐他汀的肾脏保护作用,又考虑高剂量他汀类药物的临床安全性问题,在结合前人研究结果基础上,本研究将高、低剂量分别定为 60 mg/d、40 mg/d,以观察这 2 种剂量阿托伐他汀联合水化对 CIN 的预防作用。

AMI 发生后,NT-proBNP、hs-CRP、MMP-9 等一系列神经内分泌因子过度表达。其中,NT-proBNP 是反应左心室负荷受损程度和冠心病急性心肌缺血危险分层的重要标志物。研究证实,PCI 术后发生 CIN 者术前 NT-proBNP 水平均显著高于未发生 CIN 者,NT-proBNP 可作为预测 PCI 术后 CIN 发生的预测因子^[12]。hs-CRP 是反应机体炎性反应程度的敏感指标,在健康人血液中含量在 10 mg/L 以下,与心功能分级呈显著正相关^[13],同时 PCI 术后 CIN 亦伴有 hs-CRP 的明显升高,logistic 回归显示,术前 hs-CRP 升高是术后发生 CIN 的独立危险因素^[14]。MMP-9 是蛋白水解酶家族成员,AMI 或心力衰竭发生后,心脏胶原结构遭到破坏,体内 MMP-9 水平升高,是反应 AMI 严重程度及术后转归的重要指标^[15]。本研究中,高剂量组术后 3 d NT-proBNP、hs-CRP、MMP-9 较术前下降数值均显著高于低剂量组,而 SCr、BUN 较术前升高数值与 eGFR 下降数值均显著低于低剂量组,术后 CIN 发生率、肾脏透析治疗比例均显著低于低剂量组(均 $P < 0.05$),说明围术期口服阿托伐他汀 60 mg/d 剂量较 40 mg/d 对肾功能具有更好的保护作用。文献报道,短期应用大剂量他汀联合水化治疗患者 PCI 术后 CIN 的发生率显著低于单纯水化组(11.2% vs 25.90%)^[16],与本

研究一致。

综上所述,阿托伐他汀可能通过抗炎、抗氧化及内皮保护功效发挥肾功能保护作用,减少 PCI 术后 CIN 的发生风险;60 mg/d 剂量较 40 mg/d 联合常规水化治疗对 CIN 的预防效果更佳,60 mg/d 预防 PCI 术后 CIN 具备较高的安全性。本研究仍需要多中心、大样本的研究进行深入探讨。

参考文献

- 1 Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, et al. Treatment options for dyslipidemia in chronic kidney disease and for protection from contrast-induced nephropathy[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13(9):1059-1066.
- 2 柴炜红, 屈艳玲, 裴军芳. 水化联合阿托伐他汀钙预防造影剂肾病的作用研究[J]. *护理研究*, 2015, 29(7B):2543-2545.
- 3 He X, Li L, Tan H, et al. Atorvastatin attenuates contrast-induced nephropathy by modulating inflammatory responses through the regulation of JNK/p38/Hsp27 expression[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 131(1):18-27.
- 4 Lee JM, Park J, Jeon KH, et al. Efficacy of short-term high-dose statin pretreatment in prevention of contrast-induced acute kidney injury: updated study-level meta-analysis of 13 randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e111397.
- 5 刘继烈. 阿托伐他汀对初诊不稳定型心绞痛患者介入治疗术后 C-反应蛋白水平的影响及意义[J]. *中国心血管病研究*, 2012, 10(3):184-187.
- 6 伶俐, 杨立宏. 造影剂肾病的研究现状[J]. *医学综述*, 2012, 18(12):1870-1872.
- 7 Giaccopo D, Madhavan MV, Baber U, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention on short- and long-term outcomes: pooled analysis from the HORIZONS-AMI and ACUTITY Trials[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8(8):e002475.
- 8 裴汉军, 吴永健, 惠汝太, 等. 阿托伐他汀干预对糖尿病心肌梗死后大鼠左室重构和心功能的影响[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2010, 10(1):23-26.
- 9 刘勇, 谭宁, 陈玉怡, 等. 不同剂量阿托伐他汀对慢性肾病患者行冠状动脉介入治疗后对比剂肾病的影响[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2011, 19(4):218-221.
- 10 Bidram P, Roghani F, Sanei H, et al. Atorvastatin and prevention of contrast induced nephropathy following coronary angiography[J]. *J Res Med Sci*, 2011, 20(1):1-6.
- 11 陈笑瑛, 邹林林. 强化阿托伐他汀对高剂量造影剂致对比剂肾病的临床研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2013, 18(6):688-691.
- 12 Liu YH, Jiang L, Chen JY, et al. Does N-terminal pro-brain natriuretic peptide add prognostic value to the Mehran risk score for contrast-induced nephropathy and long-term outcomes after primary percutaneous coronary intervention[J]? *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(10):1675-1682.
- 13 Arima H, Kubo M, Yonemoto K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study[J]. *Arterioscler Thromb Basic Biol*, 2008, 28(7):1385-1391.
- 14 叶飘, 谭宁, 刘勇, 等. 不同剂量阿托伐他汀经皮冠状动脉介入术对高水平高敏 C 反应蛋白患者后发生对比剂肾病的影响[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(4):247-250.
- 15 郭素萍, 张霞, 高传玉, 等. 大剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死患者血清高敏 C 反应蛋白、MMP-9 及心功能的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2013, 48(6):836-838.
- 16 曾冲, 李韶雄, 陈平安, 等. 大剂量他汀联合水化对老年慢性肾功能不全患者造影剂肾病的影响[J]. *中国心血管病研究*, 2013, 11(9):697-700.

(2017-05-18 收稿 2017-08-01 修回)