

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.023

普罗布考预防经皮冠状动脉介入术后对比剂肾病效果评价*

黄郁玲, 廖宝霞[△], 连新龙

(青海省人民医院老年病科, 青海 西宁 810007)

摘要:目的 探讨普罗布考预防急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术(PCI)术后对比剂肾病的效果。方法 选取2017年1月至2018年1月行PCI手术治疗的急性心肌梗死患者232例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各116例。两组患者均给予术前常规治疗,且术前12~24 h内静脉滴注0.9%氯化钠注射液,观察组患者术前1 d至术后3 d内每日口服普罗布考片。结果 术前1 d,两组患者血肌酐(SCr)、胱抑素C(Cys-C)、尿素氮(BUN)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、内皮素-1(ET-1)、超氧化物歧化酶(SOD)、肾小球滤过率估算值(eGFR)和谷胱甘肽(GSH)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后3 d,两组患者上述指标除eGFR、ET-1水平降低外,其余指标水平均升高,且观察组均优于对照组($P<0.05$);术后3 d内,观察组对比剂肾病发生率为4.31%,明显低于对照组的10.34%($P<0.05$);两组患者住院期间均未发生肝功能异常、肌无力、心血管不良事件。结论 普罗布考可缓解急性心肌梗死患者PCI术后的炎症反应和氧化应激反应,保护肾功能,降低对比剂肾病的发生率,值得临床推广。

关键词: 普罗布考;急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入术;对比剂肾病;肾功能;临床疗效

中图分类号:R969.4;R972+.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)24-0074-03

Effect of Probucol on Contrast-Induced Nephropathy After PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction

Huang Yuling, Liao Baoxia, Lian Xinlong

(Department of Geratology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai, China 810007)

Abstract: Objective To investigate the effect of probucol on contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction. **Methods** Totally 232 patients with acute myocardial infarction undergoing PCI in our hospital from January 2017 to January 2018 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 116 cases in each group. The patients in the two groups were given routine preoperative routine therapy, and they were given intravenously drip of 0.9% Sodium chloride Injection within 12-24 h before operation, and the patients in the observation group were given daily oral Probucol Tablets 1 d before operation and within 3 d after operation. **Results** 1 d before operation, there was no significant difference in the levels of SCr, Cys-C, BUN, β_2 -MG, hs-CRP, NGAL, endothelin-1 (ET-1), SOD, eGFR and GSH between the two groups ($P>0.05$). 3 d after operation, the above indexes of the two groups were increased except for the decrease of eGFR and ET-1 levels, and those in the observation group were better than those in the control group ($P<0.05$). Within 3 d after operation, the incidence rate of contrast-induced nephropathy in the observation group was 4.31%, which was significantly lower than 10.34% in the control group ($P<0.05$). There were no abnormal liver function, myasthenia and cardiovascular events in both groups during hospitalization. **Conclusion** Probucol can alleviate inflammatory reaction and oxidative stress after PCI in patients with acute myocardial infarction, it also can protect renal function and reduce the incidence rate of contrast-induced nephropathy, which is worthy of clinical promotion.

Key words: probucol; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; contrast-induced nephropathy; renal function; clinical effect

急性心肌梗死的主要治疗方式为经皮冠状动脉介入术(PCI),但术中应用的对比剂会对患者的肾功能产生一定影响,部分患者会出现一过性或轻度肾损害,如患者合并高龄、糖尿病、慢性肾功能不全、心力衰竭等高危因素,对比剂肾病的发生率将显著升高^[1]。对比剂肾病是指注射对比剂后48~72 h血肌酐(SCr)绝对值升高44.2 $\mu\text{mol/L}$ (或相对值升高25%),同时排除其他肾脏损害因素^[2]。近年来,随着心血管PCI术的发展和广泛应用,临床对比剂肾病的发生率逐年升高,已成为仅

次于肾毒性药物和肾灌注不足引起的院内肾功能衰竭的第三大原因,约11%的院内获得性肾功能衰竭由对比剂肾病引起^[3]。普罗布考是临床常用调脂药物,具有抗氧化损伤、清除氧自由基的作用^[4],本研究中观察了其降低PCI术后对比剂肾病发生率的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

急性心肌梗死诊断标准^[5]:有典型临床表现,如持续较长时间(常大于30 min)的胸痛或不适;特征性的

*基金项目:青海省科技计划项目[2015-ZJ-752]。

第一作者:黄郁玲,女,大学本科,副主任医师,主要从事老年心血管病的治疗工作,(电子信箱)f382a673@163.com。

[△]通信作者:廖宝霞,女,主任医师,主要从事老年心血管病的治疗工作,(电话)0971-8177911。

表1 两组患者一般资料比较($n=116$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	发病至入院时间 ($\bar{X} \pm s$, min)	梗死部位(例)				合并症(例)		
				前壁	下壁	侧壁	后壁	高血压	糖尿病	心房纤颤
观察组	74/42	51.29 ± 8.42	62.19 ± 23.11	69	21	23	3	55	40	31
对照组	72/44	50.92 ± 8.71	63.37 ± 22.65	58	29	24	5	49	44	28
χ^2/t 值	2.285	1.679	1.856		1.854			3.021	1.653	3.399
P 值	0.066	0.091	0.073		0.071			0.058	0.081	0.055

电图改变,心电图表现为ST段抬高者诊断为ST段抬高型心肌梗死,心电图无ST段抬高者诊断为非ST段抬高型心肌梗死(旧称非Q波梗死)。

对比剂肾病诊断标准:使用对比剂24~96 h内出现无尿、少尿、出冷汗、心悸、血压下降等临床症状,严重者出现过敏性休克,尿检结果异常,肾功能受损;SCr水平较治疗前升高50%或达到26.4 $\mu\text{mol/L}$ 。

纳入标准:年龄不小于18岁;发病至入院时间不超过12 h;术中使用的低渗非离子型对比剂碘佛醇。本研究符合医学实验伦理学原则,患者自愿签署知情同意书。

排除标准:不符合PCI手术指征;恶性肿瘤;术前2周内有心肺复苏史或外伤史;免疫系统疾病和肝、肾功能障碍;对碘对比剂过敏;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取2017年1月至2018年1月行PCI手术治疗的急性心肌梗死患者232例,按随机数字表法均分为对照组和观察组。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均给予术前常规治疗,且术前12~24 h内静脉滴注0.9%氯化钠注射液,速率为1 mL/(kg·h)。在此基础上,观察组患者术前1 d至术后3 d内每日口服普罗布考片(承德颈复康药业集团有限公司,国药准字H20133003,规格为每片0.25 g),每日2次,每次0.25 g。

1.3 观察指标

取患者清晨空腹静脉血5 mL,离心,取上层血清,比较两组患者术前1 d和术后3 d的以下指标。肾功能:SCr(酶比色法)、胱抑素C(Cys-C,免疫比浊法)、尿素氮(BUN,酶比色法)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG,酶联免疫吸附法)、肾小球滤过率估算值(eGFR, eGFR = $186 \times \text{SCr} - 1.154 \times \text{年龄} - 0.203 \times 0.74$);炎症反应:超敏C反应蛋白(hs-CRP,免疫比浊法)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL,双抗体夹心法)和内皮素-1(ET-1,放射免疫法);氧化应激反应:超氧化物歧化酶(SOD,双抗体夹心法)和谷胱甘肽(GSH,双抗体夹心法);记录术后3 d内对比剂肾病的发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。术后3 d内观察组对比剂肾病发生率为4.31%,明显低于对照组的10.34%($P < 0.05$)。患者住院期间未发生肝功能异常、肌无力、心血管事件。

3 讨论

冠脉介入领域的对比剂肾病对PCI术的疗效和预后产生了严重影响,增加了住院和随访期不良事件的发生率和病死率^[6]。临床并未明确PCI术后对比剂肾病的

表2 两组患者肾功能比较($\bar{X} \pm s$, $n=116$)

组别	SCr($\mu\text{mol/L}$)		Cys-C(mg/L)		BUN(mmol/L)		β_2 -MG(mg/L)		eGFR[mL/(min·1.73m ²)]	
	术前1 d	术后3 d	术前1 d	术后3 d	术前1 d	术后3 d	术前1 d	术后3 d	术前1 d	术后3 d
观察组	74.52 ± 11.31	79.20 ± 13.47*	1.01 ± 0.30	1.06 ± 0.28*	5.51 ± 1.17	5.89 ± 1.24*	2.35 ± 1.10	2.72 ± 1.38*	84.33 ± 21.39	80.24 ± 17.78*
对照组	75.06 ± 12.44	87.12 ± 14.53*	1.00 ± 0.32	1.16 ± 0.24*	5.62 ± 1.33	6.31 ± 1.37*	2.51 ± 0.66	4.27 ± 1.41*	85.09 ± 22.15	73.10 ± 16.65*
t 值	1.671	2.517	1.697	2.559	1.945	2.059	1.689	2.435	1.861	2.524
P 值	0.094	0.019	0.086	0.014	0.057	0.043	0.088	0.029	0.072	0.018

注:与本组术前1 d比较,* $P < 0.05$ 。表3同。

表3 两组患者炎症因子及氧化应激因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=116$)

组别	hs-CRP(mg/L)		NGAL(U/mL)		ET-1(pg/mL)		SOD(U/mL)		GSH(U/mL)	
	术前1 d	术后3 d	术前1 d	术后3 d	术前1 d	术后3 d	术前1 d	术后3 d	术前1 d	术后3 d
观察组	4.87 ± 1.62	9.73 ± 4.43*	22.14 ± 8.79	25.57 ± 8.34*	92.27 ± 17.44	76.29 ± 14.32*	55.48 ± 8.71	67.59 ± 9.22*	3.68 ± 0.87	4.68 ± 1.02*
对照组	4.79 ± 1.81	11.27 ± 4.68*	23.77 ± 9.45	34.49 ± 8.22*	93.19 ± 18.65	85.17 ± 16.64*	56.31 ± 9.10	59.37 ± 8.45*	3.71 ± 0.90	4.03 ± 0.92*
t 值	1.747	2.793	1.597	2.125	1.876	2.412	1.652	2.537	1.912	2.037
P 值	0.082	0.007	0.203	0.041	0.070	0.030	0.098	0.017	0.068	0.044

发病机制,但可能与直接肾小管细胞毒性、氧自由基对肾脏造成的损伤、细胞凋亡、肾血流动力学改变、免疫因素和炎性反应等因素的相互作用有关^[7]。对比剂肾病的高危因素有糖尿病、肾功能不全、心力衰竭、血容量不足、低蛋白、使用肾毒性药物、高龄、血红蛋白血症、副球蛋白血症、低钾、72 h内重复/大剂量使用含碘对比剂等^[8]。近年来,炎性反应、氧化应激损伤和肾功能受损与对比剂肾病发生的关系逐渐成为临床研究的重点,并推测普罗布考可能有预防对比剂肾病发生的作用。

对比剂进入人体后,腺苷和钙离子促进血管收缩并参与生成氧自由基,肾小球系膜细胞和基底膜细胞受损,生物活性显著降低,促进生成氧自由基,导致氧化应激反应和炎性反应^[9]。SCr是肌肉组织代谢的最终产物,水溶性的血清SCr经肾小球滤过后排出,且无法被肾小管重吸收,为评价肾小球滤过功能的重要指标^[10]。Cys-C是肾功能损伤的重要标志物,不受患者年龄、体质量、性别、饮食、合并疾病等因素的影响,经肾小球滤过,不被肾小管重吸收,仅从肾脏排泄,且排出量恒定,为临床评价肾功能变化的常用敏感指标^[11]。BUN是人体蛋白质代谢的主要终末产物,经肾小球滤过后在各段肾小管均可被重吸收,肾功能损害早期,血清BUN水平正常,但若肾小球滤过率降低,则血清BUN水平迅速升高^[12]。 β_2 -MG主要由有核细胞产生,相对分子质量小的 β_2 -MG可经肾小球滤过,但会被肾小管完全重新吸收,故正常情况下血清内 β_2 -MG水平极低,可作为反映肾小管功能的指标^[13]。hs-CRP是由肝脏产生的全身炎症反应标志物,能诱导血管收缩和导致内皮功能不全,造成肾血管损伤,引发肾组织缺氧、缺血^[14]。若患者肾组织正常则NGAL呈低水平表达,但若发生肾毒性或缺血性肾损伤时,血清NGAL水平升高,可作为预测对比剂肾病的新指标。SOD和GSH为抗氧化酶,可清除氧自由基,反映机体氧化应激状态^[15]。

本研究结果显示,术后3 d,两组患者的血SCr、Cys-C、BUN、 β_2 -MG、hs-CRP、NGAL水平均升高,血ET-1水平降低,且观察组均低于对照组($P < 0.05$);术后3 d,两组患者的血SOD和GSH水平均升高,血eGFR降低,且观察组均高于对照组($P < 0.05$)。这是由于普罗布考为强抗氧化剂,其分子内含有的酚羟基极易被氧化断裂,并捕捉氧离子结合形成稳定的酚氧基,从而降低血浆内氧自由基的含量^[16]。普罗布考具有较好的抗炎和抗氧化作用,能抑制脂质过氧化和炎症因子的产生,降低尿蛋白含量,保护肾脏功能。因此,本研究中观察组患者PCI术后对比剂肾病发生率低于对照组患者。

综上所述,普罗布考可缓解急性心肌梗死患者PCI术后的炎性反应和氧化应激反应,保护肾功能,降低对比剂肾病的发生率,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 范继红,胡桃红,贺威,等. 肾功能正常或轻度损害的急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后发生对比剂肾病的危险因素分析[J]. 中国循环杂志,2016,31(1):31-35.
- [2] Kaladji A, Dumenil A, Mahé G, et al. Safety and Accuracy of Endovascular Aneurysm Repair Without Pre-operative and Intra-operative Contrast Agent[J]. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2015, 49(3):255-261.
- [3] 张彤,陈松,宫照伟,等. 金水宝胶囊预防经皮冠状动脉介入治疗后对比剂肾病的临床研究[J]. 环球中医药,2014,7(9):700-702.
- [4] 杨照玲. 普罗布考联合阿托伐他汀对急性脑梗死康复期患者血管内皮细胞功能及生活质量的影响[J]. 中国药业,2016,25(13):24-26.
- [5] 朱文波,高辉,石尖兵,等. 多普勒彩色超声心电图检测在急性心肌梗死诊断中的应用研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2015,12(2):43-45.
- [6] 张俊岭,王雅,李全恩,等. 老年急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊PCI并发对比剂肾病的危险因素[J]. 山东医药,2017,57(22):49-51.
- [7] 程媛媛,张云东,尹俊雄,等. 合并糖尿病的缺血性卒中患者数字减影血管造影术后对比剂肾病的危险因素[J]. 中华神经科杂志,2017,50(12):892-898.
- [8] 李辉,刘兵,赵迎,等. 老年患者冠状动脉造影术后对比剂肾病发生率及危险因素分析[J]. 中华老年医学杂志,2015,34(9):935-938.
- [9] 王涛,胡泊,王惠新,等. 抗氧化应激治疗对老年糖尿病患者造影剂肾病的预防作用[J]. 医学临床研究,2017,34(10):1994-1996.
- [10] 连丹,刘勇,邱李斌,等. 对比剂剂量与肌酐清除率比值对冠脉介入诊疗术后对比剂肾病的预测价值[J]. 实用医学杂志,2016,32(23):3882-3885.
- [11] 杨林飞,孙桂兰,张婷,等. 血浆胱抑素C在对比剂肾病早期诊断中的价值[J]. 安徽医学,2015,36(7):809-812.
- [12] 王淑霞,韩洁. 对比剂相关急性肾损伤早期诊断生物标志物的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2017,16(7):557-560.
- [13] 叶飘,谭宁,刘勇,等. 不同剂量阿托伐他汀对高水平高敏C反应蛋白患者经皮冠状动脉介入术后发生对比剂肾病的影响[J]. 中国循环杂志,2014,29(4):247-251.
- [14] 张津津,吴帮卫,王春瑞,等. 还原型谷胱甘肽预防高龄患者冠状动脉造影术后对比剂肾病的随机对照研究[J]. 国际心血管病杂志,2015,42(2):112-114.
- [15] 尤威,戚晨良,叶飞,等. 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对对比剂肾病的早期诊断价值[J]. 中华心血管病杂志,2016,44(12):1024-1029.
- [16] 汪必会. 吡格列酮联合普罗布考治疗糖尿病肾病疗效及护理体会[J]. 中国药业,2015,24(7):89-90.

(收稿日期:2018-06-19)