

不同肾功能水平冠心病患者行 PCI 术后 3 种水化方案的临床研究

杨爱玲, 李兴德, 喻卓, 昂艳

(昆明医学院第一附属医院心内科, 云南昆明 650031)

[摘要] **目的** 探讨 3 种水化方案预防不同肾功能水平病人行冠状动脉支架植入术术后造影剂相关肾损害的效果。 **方法** 将昆明医学院第一附属医院 2010 年 12 月至 2011 年 11 月冠状动脉支架植入术患者 120 例入选, 其中内生肌酐清除率 ≥ 90 mL/min 者 60 例, 内生肌酐清除率 60 ~ 90 mL/min 者 60 例, 两肾功能水平各 20 例分成 3 组。 A 组围手术期给予普通生理盐水水化疗法, B 组围手术期给予小剂量多巴胺加生理盐水水化疗法, C 组围手术期给予碳酸氢钠加生理盐水水化疗法。 比较 2 组术前、术后血肌酐、计算其内生肌酐清除率。 **结果** 3 组两水平共 120 例患者 21 例术后发生造影剂肾病; 术前肾功能正常者术后 24 h、48 h 术后血肌酐均有升高, 内生肌酐清除率均有降低; 升高和降低幅度以 C 组最小, 但和 A、B 组比较差异并无统计学意义 ($P > 0.05$); 术前肾功能异常者术后 48 h 血肌酐 3 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 两两比较后结果示: AB、BC、AC 差异均有统计学意义, 其 AB、BC 组 $P < 0.05$ 、AC 组 $P < 0.01$ 。 内生肌酐清除率 3 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两两比较后结果示 AC、BC 组 $P < 0.05$, 余 A、B 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论** 血肌酐正常的病人中有一部分潜在或已存在肾功能异常, 术前应常规计算内生肌酐清除率来评价肾功能。 临床可通过加强水化治疗预防不同肾小球滤过率的冠状动脉支架植入术后病人造影剂相关肾损伤。

[关键词] 不同肾功能水平; 冠状动脉支架植入术; 造影剂相关性肾损害

[中图分类号] R543.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 01 - 0043 - 05

Clinical Research of Three Hydration Treatments after PCI for Patients with Coronary Heart Disease Complicated by Different Levels of Renal Function

YANG Ai - ling, LI Xing - de, YU Zhuo, ANG Yan

(Dept. of Cardiology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University,
Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of three protective measures of kidney function (hydration treatment) during perioperative period of interventional therapy for renal function of patients with percutaneous coronary intervention (PCI) complicated by different levels of renal function. **Methods** The relation between three hydration therapies and renal function of 120 PCI patients were analyzed, including 60 cases with endogenous creatinine clearance quartile 90 mL/min and 60 cases with endogenous creatinine clearance rate 60 ~ 90 mL/min. These patients were divided into three groups according to the level of renal function: in the group A, patients were treated with the hydration treatment of normal saline water during interventional perioperative period (IPP); in the group B, patients were treated with the hydration treatment of normal saline water plus small doses of dopamine during IPP; in the group C, patients were treated with hydration treatment of normal saline water plus low dose NaHCO₃ during IPP. Blood BUN, Blood Cr, $\beta 2$ -albuminuria and MG levels of all patients were measured before and after PCI. And endogenous creatinine clearance rate (Ccr) was calculated. **Results** 21 cases got

[基金项目] 云南省自然科学基金资助项目 (2007C072M)

[作者简介] 杨爱玲 (1978 ~), 女, 云南昆明市人, 医学硕士, 住院医师, 主要从事冠心病诊疗工作。

[通讯作者] 李兴德. E-mail:yal33083255@163.com

contrast-induced nephropathy in 120 patients. After 24 h and 48 h postoperation, serum creatinine levels increased and endogenous creatinine clearance rate decreased significantly in the patients with preoperative normal renal function. The increase and decrease degree in group C was the minimum, Compared with the other groups, there was no significant difference in statistics ($P > 0.05$). Blood serum creatinine, endogenous creatinine clearance rate of three groups in Preoperative abnormal renal function have significant difference in statistics ($P < 0.01$). The Blood serum creatinine results of multiple comparison: BC, AC and AB has statistically significant differences: the group B and C ($P < 0.05$), the group A and B ($P < 0.05$), the group A and C ($P < 0.01$). The endogenous creatinine clearance rate results of multiple comparison: the group B and C ($P < 0.05$), the group A and C ($P < 0.05$). **Conclusions** The part of patients with normal serum creatinine is check out abnormal renal function. Preoperative endogenous creatinine clearance rate should be calculated regularly. Renal damage associated with Contrast medium can be prevented by strengthening the hydration treatment in clinic.

[Key words] Different levels of renal function; Percutaneous Coronary Intervention; Contrast associated renal damage

随着冠状动脉介入治疗的广泛开展,造影剂对肾功能的影响已引起临床医师的重视。所有类型的造影剂对肾脏均有一定毒性,严重者可引起造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)。许多研究结果显示,造影剂肾病与很多因素有关,术前肾功能损害是发生造影剂肾病最重要的风险因素。现造影剂肾病暂无特效治疗,所以围手术期预防造影剂肾病就显得尤为重要。为寻找简单易行预防不同肾功能水平造影剂肾病的方法,减少造影剂肾病的发生率,对昆明医学院第一附属医院2010年12月至2011年11月行冠状动脉支架植入术两水平肾功能患者120例进行了普通生理盐水水化治疗、碳酸氢钠加生理盐水水化治疗、小剂量多巴胺水化治疗三种方案预防造影剂肾病的前瞻性研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

昆明医学院第一附属医院2010年12月至2011年11月心脏内科行冠状动脉支架植入术患者120例。其中男性76例,女性44例,年龄41~76岁。入选标准:(1)患者有典型心绞痛症状;(2)植入药物洗脱支架 ≤ 3 个,拟行CA+PCI术;(3)术前检查血肌酐正常(35~141 mmol/L)。排除标准:(1)术前血肌酐异常;(2)左室射血分数 $\leq 20\%$ 或心功能IV级者;(3)造影剂过敏或术中造影剂 > 250 mL者。入选患者根据Cockcroft-Gault公式^[1]计算内生肌酐清除率(Ccr):

$$Ccr \text{ (mL/min)} = \frac{(140 - \text{岁数}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血肌酐 (mg/dL)}}$$

女性乘以0.85。最终入选内生肌酐清除率 \geq

90 mL/min者60例,内生肌酐清除率60~90 mL/min者60例。

1.2 研究方法

记录患者年龄、性别、体重、血压、血尿常规、血糖、血脂、左室射血分数原发疾病等一般项目 and 术前血清肌酐(Scr)、血尿素氮、血清 $\beta 2$ -微球蛋白、尿微量白蛋白等肾功能检测项目。把入选120例患者分为ABC3组,每组均含有肾功能正常和肾功能受损病例各20例,肾功能正常患者为I水平,异常患者为II水平。维持所选患者实验期间饮食蛋白含量的恒定。A组给予普通生理盐水水化疗法。具体方法是术前静脉使用500 mL生理盐水,术后24 h输注1 000 mL生理盐水[均予1 mL/(kg·h)持续滴注]。B组给予小剂量多巴胺加生理盐水水化疗法。水化同前,输注水化同时静脉泵入多巴胺使用剂量为2.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。C组给予碳酸氢钠加生理盐水水化疗法。水化同前,并术后立即予5%碳酸氢钠250 mL,为保证输入液量的可比性,同时减少生理盐水250 mL,滴注速度同前。所有患者使用的造影剂为欧乃派克,记录患者造影剂剂量、支架植入个数、手术时间等术中情况。记录术后5 h、24 h、48 h、72 h、5 d,肾功能检测项目:Scr内生肌酐清除率。

1.3 欧洲泌尿生殖协会造影剂肾病的诊断标准

使用造影剂48 h内发生的无其他原因可解释的急性肾功能损害性疾病,通常以血清肌酐上升超过5 mg/L或较造影前的基础水平升高超过25%^[1]为诊断标准。

1.4 统计学处理

采用统计软件SPSS进行处理。计量资料以均数 \pm 标准差表示($\bar{x} \pm s$)表示,3组间同水平间比

较采用随机区组方差分析后两两比较. 计数资料以百分率表示, 两组间比较采用 χ^2 检验.

2 结果

2.1 3 组基线资料和肾功能观察指标的比较

3 组同水平间的基线资料比较除血红蛋白项外其他项目差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1. 术前术后不同水化干预方案血肌酐值 (mmol/L) 的比较, 3 组两水平共 120 例患者 21 例术后发生造影剂肾病; 术前肾功能正常者术后 24 h、48 h 血肌酐均有升高, 内生肌酐清除率均有降低; 升高

和降低幅度以 C 组最小, 但和 A、B 组比较差异并无统计学意义 ($P > 0.05$). 术前肾功能异常术后 48 h 血肌酐 3 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 两两比较后结果示: AB、BC、AC 差异均有统计学意义, 其中 AB、BC 组 $P < 0.05$ 、AC 组 $P < 0.01$. 术后 48 h 内生肌酐清除率 AC、BC 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3.

2.2 3 组患者术后转归

120 例患者均成功完成了冠脉 PCI 手术. 其中发生造影剂肾病 21 例患者无 1 例需透析治疗, 5 d 后 18 例血肌酐恢复正常, 3 例血肌酐异常.

表 1 三组基线资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of baseline data among three groups ($\bar{x} \pm s$)

项 目	A 组		B 组		C 组	
	I 水平	II 水平	I 水平	II 水平	I 水平	II 水平
平均年龄 (岁)	56.6 ± 10.3	57.1 ± 10.9	56.9 ± 9.9	57.4 ± 11.2	57.5 ± 10.7	57.8 ± 11.2
血红蛋白 (g/L)	125.5 ± 10.9	127.4 ± 9.8	116.5 ± 10.8	125.6 ± 11.1	117.5 ± 10.5	129.4 ± 10.8
术前糖尿病 (%)	19.4	20.1	18.9	19.0	21.2	20.2
低密度脂蛋白 (mmol/L)	3.58 ± 0.21	3.55 ± 0.32	3.60 ± 0.33	3.54 ± 0.29	3.57 ± 0.34	3.58 ± 0.30
左室射血分数 (%)	51.7 ± 10.5	52.9 ± 10.8	53.4 ± 9.2	50.9 ± 11.0	53.5 ± 10.0	52.1 ± 9.8

表 2 术前术后不同水化干预方案血肌酐值 (mmol/L) 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum creatinine levels before and after operation between different hydration treatment protocols (mmol/L) ($\bar{x} \pm s$)

组 别	术前	术后 5 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h	术后 5 d	CIN 发生 (n)
A 组							
I 水平	85.54 ± 22.37	89.77 ± 18.24	99.58 ± 24.57	101.36 ± 19.56	89.34 ± 21.56	86.89 ± 20.19	1
II 水平	86.34 ± 23.58	89.12 ± 18.56	101.12 ± 30.14	120.55 ± 10.78 ^{△△}	99.56 ± 19.32	87.55 ± 21.3	8
B 组							
I 水平	87.95 ± 21.57	87.76 ± 15.67	98.89 ± 23.56	99.57 ± 21.67	86.59 ± 18.55	86.74 ± 17.56	0
II 水平	86.57 ± 22.87	86.78 ± 19.78	101.56 ± 28.56	109.78 ± 21.54 ^{*△}	96.54 ± 20.55	85.77 ± 19.87	8
C 组							
I 水平	88.56 ± 20.19	89.67 ± 21.78	95.76 ± 21.09	96.79 ± 19.89	88.67 ± 19.10	86.56 ± 19.98	1
II 水平	87.98 ± 19.05	88.55 ± 18.67	99.05 ± 22.56	98.56 ± 21.56 ^{**}	87.57 ± 19.56	87.01 ± 19.01	3

与 A 组 II 水平比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 C 组 II 水平比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$.

表3 术前术后不同水化干预方案内生肌酐清除率 (mL/min) 的比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 3 Comparison of endogenous creatinine clearance rate before and after operation between different hydration treatment protocols (mL/min) ($\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 5 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h	术后 5 d
A 组						
I 水平	94.23 ± 11.20	85.67 ± 12.68	73.89 ± 19.56	65.19 ± 18.75	75.45 ± 13.54	95.01 ± 10.89
II 水平	69.66 ± 10.78	69.76 ± 11.34	60.13 ± 12.56	48.11 ± 11.23*	63.55 ± 10.56	68.97 ± 11.34
B 组						
I 水平	95.08 ± 10.98	85.56 ± 11.09	74.07 ± 18.66	63.55 ± 15.67	76.54 ± 12.56	94.12 ± 11.33
II 水平	68.96 ± 10.67	67.65 ± 12.46	61.23 ± 10.34	50.11 ± 11.32*	65.45 ± 12.34	68.56 ± 11.09
C 组						
I 水平	96.55 ± 10.78	84.78 ± 13.56	75.68 ± 16.78	65.56 ± 16.55	78.45 ± 15.45	96.43 ± 11.34
II 水平	69.59 ± 12.55	68.74 ± 13.76	63.78 ± 10.67	58.45 ± 18.23	64.78 ± 12.67	69.87 ± 13.23

与 C 组 II 水平比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

3.1 造影剂肾功能损害指标的选择

肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 是评价肾功能的重要指标。菊酚及外源性放射性标记物的肾脏排泄率是评价 GFR 的金标准, 但因其测量设备昂贵, 测定方法繁琐, 不适合临床运用。临床上常用的是用血肌酐来反映 GFR, 但其不能反映肾功能早期的损害, 在 GFR 降至 60 mL/min 以下时才会升高^[1]。正常情况下血中的尿素氮主要经过肾小球滤过而随尿排出。当肾小球滤过功能减退时, 血中浓度升高, 故测定血中尿素氮可粗略估计 GFR。但血中尿素氮含量受肾外因素影响。如消化道大出血、梗阻性尿道疾患、严重水肿、大量胸水、腹水、饮食结构改变 (长期高蛋白)、感染、体温增高等因素都会使血液中尿素氮含量增加, 因此目前一般不单独应用血尿素氮来判断 GFR。内生肌酐清除率 (endogenous creatinine clearance rate, Ccr) 是反映肾小球滤过率十分灵敏的指标。急性、慢性肾小球损害、肾血流减少、肾小管损害等均可使 Ccr 降低。我国成人内生肌酐清除率平均为 128 mL/24 h。它根据血肌酐计算出的 GFR 其敏感度与特异性都优于 Scr, 可以反映不同性别、年龄、体重病人之间 GFR 的差异, 是判断肾小球功能的简便而有效的指标^[2]。国外学者应用患者的血肌酐浓度和人口统计学特征开发了一系列 GFR 评估公式其中, 以 Cockcroft-Gault 和 MDRD 公式最具代表性, 它们通过建立不同的数学模型, 从血肌酐能较简便、准确地计算 GFR 或内生肌酐清除率。本研究使用的是临床上使用得最广泛的 Cockcroft-Gault 公式。所

以, 在造影剂肾病的观察中, 内生肌酐清除率是一种理想的肾功能评价指标。

3.2 造影剂肾功能损害的发生机制

造影剂肾毒性作用的机制包括以下几个方面: 造影剂的直接化学毒性 (离子性及含碘物质)、造影剂造成的髓质缺血、与黏度相关的毒性及渗透毒性等。其中造影剂的直接化学毒性、髓质缺血及黏度相关的毒性是导致对比剂肾病发生的重要因素。在细胞模型上, 研究发现造影剂能导致近曲小管上皮细胞空泡形成, 溶酶体释放增加, 离体的肾小管细胞接触造影剂后小管细胞内的 K、ATP 浓度有明显的下降, 而钙离子浓度却急剧升高^[3]。这些研究表明造影剂特别是高渗透性的造影剂对肾小管有直接的毒性损伤, 从而导致了细胞的缺氧。肾血管对造影剂的反应可分为两个时相, 先是一个短暂的血管扩张阶段, 随后是较长时间的血管收缩。肾脏的血流重新分配, 外髓的血流量下降, 由于外髓是代谢旺盛的区域, 特别是髓袢升支粗段是对缺血高度敏感的区域, 而造影剂通过其渗透性利尿作用、增加外髓的钠的吸收和运送更加重了外髓的代谢负荷, 故导致了外髓的缺血缺氧性损伤。Russo 等^[4]研究表明皮质和髓质血管收缩和扩张的失衡, 导致皮质从髓质窃血, 可能是主要的发病机制。黏度相关的肾毒性机制可能为以下两个方面: (1) 血管灌注方面, 对比剂进入肾小血管, 使血液变得黏稠, 血液流动速度减慢, 氧供明显减少, 造成局部组织缺氧。产生氧自由基和过氧化物损伤肾小球; (2) 肾小球滤过方面, 对比剂经肾小球滤过进入肾小管, 肾小管内的水分 99% 被重新吸收, 肾小管里的对比剂变得特别黏稠。最后形成栓子堵住肾小管, 造成肾小管进一步的损伤。

3.3 预防造影剂肾功能损害的方法

静脉水化治疗已经成为公认的预防造影剂肾病的常规手段。但对于术前就有肾功能损害的高危的患者, 即便是经过水化治疗 CIN 发生率仍然较高。故对高危患者急需更有效的预防方法。现在围手术期预防冠心病行支架植入术造影剂肾功能损害的研究很多, 但大多针对造影剂肾损害发生机制来展开。理论上, 小剂量 DA 选择性激活 DA1 受体可增加肾脏的血流, 预防 CIN 的发生。但由于 DA 是非选择性 DA 受体激动药, 它能同时激动 DA、 $\alpha 1$ 和 $\beta 1$ 受体。DA1 受体激活后能增加肾脏的血流和 GFR, 而 DA2 受体的作用刚好与此相反, 因而当 DA2 激活占优势时, 肾脏血流量反而下降。小剂量使用多巴胺, 使其仅局限在扩血管的剂量范围内可能对造影剂所致肾缺血损伤有所减轻。但也不能完全排除其可能会激动 $\alpha 1$ 和 G1 受体, 产生缩血管和心律失常作用, 故其预防 CIN 作用仍有待证实。术前的充分水化碳酸氢钠快速, 碳酸氢钠快速进入血液后与氢离子结合产生水和二氧化碳, 水可以迅速降低造影剂黏度, 二氧化碳可升高尿 pH, 短暂升高二氧化碳分压和血中碳酸氢根离子浓度。进而碱化尿液, 降低氧自由基和过氧化物对肾损伤。因为氧自由基和过氧化物对肾小管的损伤通常是在酸性环境中产生的^[6]。本研究结果表明临床可通过加强水化治疗预防不同肾小球滤过率的冠状动脉支架植入术后病人造影剂相关肾损伤。对于术前就有肾功能受损的病人, 碳酸氢钠加生理盐水水化治疗方案比小剂量多巴胺水化治疗

方案和普通生理盐水水化治疗方案预防造影剂肾损伤的作用较更显著。综上所述, 碱化尿液的治疗仍不失为安全有效又经济易行的方法之一。

[参考文献]

- [1] MOROOS S K, THOMSEN H S. European society of urogenital radloIogy guidelines on adrnImstennng [J]. *Abdom Imaging*, 2003, 28(2): 187 - 190.
- [2] ASPELIN P, AUBRY P, FRANSSON S G, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography [J]. *N Engl J Med*, 2007, 348 - 499.
- [3] 姜文兵, 傅国胜, 于路, 等. 碘造影剂早期肾毒性肾功能的评估 [J]. *浙江实用医学*, 2006, 11 (6): 379 - 407.
- [4] MUELLER C, BUERKLE G, BUETTNER H J, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty [J]. *Arch Intern Med*, 2008, 162(3): 329 - 336.
- [5] RUSSO D, MINUTOLO R, CIANCIARUSO B, et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 6(5): 1 451 - 1 458.
- [6] KHOURY Z, SCHLICHT J R, COMAJ, et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function In patients administered contrast media [J]. *Pharmacotherapy*, 2005, 15 (1): 59 - 65.

(2011 - 11 - 05 收稿)