血管紧张素转化酶抑制剂对经皮冠脉介入术后造影剂肾病的影响Δ

罗　翔*,刘地川#(重庆医科大学附属第二医院心血管内科,重庆　400010)

中图分类号　R714.252　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2016)02-0210-03
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.20

摘　要　目的:评估血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)对经皮冠脉介入(PCI)术后造影剂肾病(CIN)的影响。方法:回顾性收集2013—2014年我院行PCI术患者421例,根据术前72 h是否使用ACEI类药物分为试验组(193例)和对照组(228例)。试验组患者术前72 h口服培哚普利4 mg,qd或盐酸贝那普利10 mg,qd;对照组患者术前未用ACEI类药物。观察两组患者血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)及内生肌酐清除率估算值(eGFR)的变化及CIN发病率,并应用二元Logistics对CIN的影响因素作回归分析。结果:两组患者术前Scr、BUN、eGFR水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组患者术后Scr、BUN较术前明显升高,且显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);eGFR明显降低,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组患者CIN发病率明显高于对照组(11.9% vs. 4.4%),差异有统计学意义($P<0.05$)。年龄、糖尿病、高血压、心力衰竭、肾病、造影剂量、术前使用ACEI为CIN发病率的独立危险因素($P<0.05$)。结论:ACEI类药物会造成PCI术后肾脏损害的加剧,同时提高了CIN发病率。

关键词　血管紧张素转化酶抑制剂;经皮冠脉介入术;肾功能;造影剂肾病

Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor on Contrast-induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Intervention

LUO Xiang, LIU Dichuan (Dept. of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To evaluate the effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) on the contrast-induced nephropathy (CIN) after percutaneous coronary intervention (PCI). METHODS: 421 patients underwent PCI were retrospectively collected from our hospital during 2013-2014. Those patients were divided into trial group (193 cases) and control group (228 cases) according to the use of ACEI within 72 h before surgery. Trial group was given perindopril 4 mg orally, qd, or benazepril hydrochloride 10 mg, qd, within 72 h before surgery; control group was not given ACEI before surgery. The changes of serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN) and estimation of glomerular filtration rate (eGFR) were observed in 2 groups, and influential factor of CIN was analyzed by using duality logistics. RESULTS: Before surgery, there was no statistical significance in Scr, BUN and eGFR between 2 groups ($P>0.05$). After operation, Scr and BUN of trial group was increased significantly and higher than those of control group, while eGFR of trial group was decreased significantly and lower than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of CIN in trial group was significantly higher than in control group (11.9% vs. 4.4%), with statistical significance ($P<0.05$). The independent risk factors of CIN included age, diabetes mellitus, hypertension, heart failure, renal disease, radiography dose, the use of ACEI before surgery ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The use of ACEI in percutaneous coronary radiography would be harmful to the renal function and would increase the incidence of CIN.

KEYWORDS　ACEI; Percutaneous coronary intervention; Renal function; Contrast-induced nephropathy

物具有不同程度的副反应外,与抗肿瘤辅助支持治疗相关的中药制剂、免疫增强剂和营养补充剂等在临床应用过程中也表现出不同类型的ADR。因此,肿瘤专科临床药师应发挥专业优势,协助临床科室收集分析并处理ADR,对可能存在的药物不合理应用及时干预,促进合理用药;定期在院内发布ADR信息预警,更新医护人员对ADR的认识;加强对患者的用药教育,提高患者用药依从性;通过不断加强ADR监测,合理地个体化用药,争取最大的治疗效果,尽量避免和减少ADR的发生,确保患者安全用药。

参考文献

[1]　瞿美霞,徐金中. 抗肿瘤药物的不良反应分析与防治[J]. 医药导报,2010,29(3):394.
[2]　周燕荣. 恶性肿瘤死亡流行趋势与控制[J]. 中国肿瘤,2011,20(4):256.
[3]　刘剑,徐韶东. 常见铂类抗肿瘤药物不良反应的比较与防治[J]. 中国药房,2013,24(30):2 857.
[4]　房树华,钱元霞. 奈达铂与其他铂类制剂药物不良反应的临床比较研究[J]. 中国药物警戒,2012,9(5):309.
[5]　欧春木,欧智明. 注射用核糖核酸的不良反应[J]. 海峡药学,2009,21(10):208.

(收稿日期:2015-05-31　修回日期:2015-11-11)
(编辑:李　劲)

本栏目协办
上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

Δ基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.30670870);重庆市科委项目(No.CSTC2012jjA10085)

*住院医师。研究方向:慢性心力衰竭与心肌能量代谢。电话:023-63693702。E-mail: 18223736997@163.com
#通信作者:主任医师。研究方向:慢性心力衰竭与心肌能量代谢。电话:023-63693702。E-mail: LDC670220@163.com

目前，随着我国社会人口老年化进程不断加剧，心血管病发病率急剧增加，已成为我国居民最主要的死亡原因，年死亡病例超过300万[1]，其中缺血性心脏病年死亡94.87万。世界卫生组织（WHO）预测，到2020年，急性心肌梗死（AMI）将是缺血性心脏病患者的主要死亡原因之一[2]。经皮冠状动脉介入（PCI）治疗作为目前治疗缺血性心脏病的一种极其重要的手段，该技术自1977年首次实施以来，得到了迅速的发展和广泛的实施。大量临床证据表明，PCI术可以在最短时间内开通梗死血管，恢复心肌有效血流灌注，是治疗AMI最有效的治疗措施[3]。与此同时，由术中使用造影剂所导致的造影剂肾病（CIN）已成为临床上一个不可忽视的问题。有资料统计，CIN在医源性急性肾衰竭病因中占11%，成为导致急性肾衰竭的第3位致病因素[4-5]，这不仅增加了患者的住院时间和经济负担，更增加了院内死亡率。

血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）作为肾素-血管紧张素-醛固酮通路的阻滞药，因其良好的疗效，在心血管病患者中广泛使用，因此在行冠脉造影的患者中比较常见。但目前关于ACEI对CIN的影响仍存争议，因此笔者希望本次研究可为ACEI在CIN发病过程中所起的影响提供更多的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2013－2014年我院心内科住院接受PCI治疗的患者421例，根据术前72 h是否使用ACEI类药物分为试验组（193例）和对照组（228例）。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。两组患者一般资料比较见表1。

表1 两组患者一般资料比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	年龄，岁	男性/女性，例	糖尿病，例	高血压，例	心力衰竭，例	心肌梗死，例	肾功能全，例	术前血肌酐（Scr），μmol/L	术前内生肌酐清除率估算值（eGFR），ml/（min·1.73 m²）	术前血尿素氮（BUN），mmol/L	造影剂使用量，ml	使用阿司匹林，例	使用氯吡格雷，例
试验组	193	66.1±10.2	141/52	71	129	37	60	21	87.6±35.3	85.3±28.0	6.3±2.5	119.8±51.0	193	193
对照组	228	67.0±11.1	157/71	66	109	30	76	20	89.8±36.3	82.2±28.5	6.6±.3.1	118.4±46.9	228	228
P		0.429	0.345	0.087	0.061	0.093	0.883	0.467	0.529	0.267	0.296	0.767	1	1

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：（1）符合行PCI造影术适应证者；（2）术前3 d内及术后3 d内均有1次以上Scr、BUN检测者；（3）试验组患者使用ACEI类药物至少72 h以上。排除标准：（1）对碘造影剂或ACEI类药物有过敏史者；（2）有严重肝病、恶性肿瘤、多发性骨髓瘤、中重度肾功能不全、心源性休克、严重电解质紊乱、双肾动脉狭窄、严重感染、低血压者；（3）术前48 h内使用过二甲双胍、非甾体类抗炎药、抗生素及其他有肾毒性药物者；（4）2周内使用碘造影剂≥2次者。

1.3 治疗方法

两组患者均行PCI造影术，试验组患者术前72 h口服培哚普利4 mg，qd或盐酸贝那普利10 mg，qd；对照组患者术前未用ACEI类药物。

1.4 观察指标

观察两组患者Scr、BUN、eGFR的变化及CIN发生率，并应用二元Logistics对CIN的影响因素作回归分析。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。计量资料采用独立样本的t检验，以$\bar{x}\pm s$表示，计数资料采用χ^2检验，以%表示，采用二元Logistics回归分析影响CIN发病率的因素。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术前后Scr、eGFR、BUN水平比较

两组患者术前Scr、BUN、eGFR水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。两组患者术后eGFR均显著低于术前（$P<0.05$），但组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；试验组患者Scr、BUN较术前明显升高，且高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。两组患者手术前后Scr、eGFR、BUN水平比较见表2。

2.2 两组患者CIN发病率比较

试验组CIN发病率为11.9%，显著高于对照组的4.4%，差异有统计学意义（$P<0.05$）。两组患者CIN发病率比较见表3。

2.3 CIN影响因素分析

应用二元Logistics回归分析得出，CIN发病率与术前急性心肌梗死无相关性（$P>0.05$）；年龄、糖尿病、高血压、心力衰竭、肾病、造影剂量、术前使用ACEI为CIN发病率的独立危险因素（$P<0.05$）。CIN影响因素分析见表4。

表2 两组患者手术前后Scr、eGFR、BUN水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab 2 Comparison of Scr, eGFR and BUN between 2 groups before and after operation（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	时间	Scr，μmol/L	eGFR，ml/（min·1.73 m²）	BUN，mmol/L
试验组	193	术前	87.6±35.3	85.3±28.0	6.3±2.5
		术后	97.4±60.5*	81.9±30.4*	7.6±12.5*
对照组	193	术前	89.8±36.3	82.2±28.5	6.6±3.1
		术后	93.4±46.9*#	80.6±28.2*	6.7±6.6*#

注：与术前比较，*$P<0.05$；与对照组比较，#$P<0.05$

Note：vs. before operation，*$P<0.05$；vs. control group，#$P<0.05$

表3 两组患者CIN发病率比较

Tab 3 Comparison of incidence of CIN between 2 groups

组别	n	CIN，例	CIN发病率，%
试验组	193	23	11.90*
对照组	228	10	4.40

注：与对照组比较，*$P<0.05$

Note：vs. control group，*$P<0.05$

表4 CIN影响因素分析

Tab 4 Analysis of influential factors of CIN

项目	回归系数（B）	标准误（SE）	Wald卡方值（Wals）	P	Exp
年龄	0.059	0.025	5.737	0.017	1.061
糖尿病	0.968	0.420	5.314	0.021	2.634
高血压	1.238	0.543	5.200	0.023	3.449
心力衰竭	0.983	0.448	4.820	0.028	2.672
肾病	1.115	0.482	5.345	0.021	3.050
造影剂量	0.010	0.004	5.392	0.020	1.010
ACEI	0.925	0.439	4.441	0.035	2.521
心肌梗死	0.081	0.350	0.053	0.818	1.084

3 讨论

CIN的病理生理学机制十分复杂。目前，大量证据表明，PCI术中所使用的对比剂（CM）对肾髓质，尤其是外髓部缺血缺氧起着关键的作用，同时CM与氧自由基等对肾小管的直接、间接损伤也有关。在大量实验模型中发现，肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活导致的内皮素-1、肾素（RAAS）、血管紧张素Ⅱ分泌以及氧自由基损伤等因素在CIN的发病中扮演着

重要的角色[6]。理论上，这些潜在的危险介质均可被RAAS通路阻滞药所抑制。

有研究发现，血管紧张素Ⅱ阻滞药不仅可以抑制肾血管的收缩以及氧自由基的产生，同时还能促进一氧化氮的生物合成，从而降低造影剂的肾毒性[7]。但另外一项80例患者的随机对照研究显示，术前使用ACEI会增加CIN的发病率[8]，但他们仅在术前8 h及1 h给药，时间较短，有可能是因为服用ACEI的时间尚短的原因导致上述结果。因此，本研究选择的试验组患者术前服用ACEI达到72 h，这样药物可在体内达到稳态浓度，但结果相似。本研究显示，试验组患者CIN发病率明显高于对照组。同时有研究报道ACEI被认为是CIN的危险因素[9]。因此，ACEI不仅不能降低CIN的发生率，同时还是其发病的一种危险因素，可能由于ACEI阻止了血管紧张素Ⅱ的生成及作用，使肾出球小动脉舒张，从而引起肾小球静脉压降低。由于肾小球静脉压降低引起肾小球滤过率下降，此时造影剂通过减慢肾小球滤过的速度，使其在体内存在时间延长，造成肾脏持续的损害；同时，这个效应抵消甚至超过了阻滞肾素-血管紧张素-醛固酮系统所带来的肾脏保护效应。

CIN自20世纪60年代首次报道以来，其研究也越来越深入。但到目前为止暂无确切有效的治疗手段，因此积极预防CIN的发生显得尤为重要。水化治疗是目前公认对CIN的预防确切有效的方法，同时术前应停止肾毒性药物的应用，如二甲双胍、非甾体类、氨基糖苷类以及其他对肾功能有潜在风险的药物，也能很好地避免CIN的发生[10]。由于绝大多数CIN发病后并无明显的临床表现，往往不易被人们发觉，因此对于一些高危人群术后需密切监测肾功能情况。目前大量研究已证实，高龄、高血压、糖尿病、肾功能不全、心力衰竭、造影剂量是CIN发病的危险因素[11]。研究发现，在没有合并任何危险因素的人群中CIN发病率一般小于2%，但肾功能不全的患者CIN发病率可超过20%，同时在老年患者中可超过10%[12-13]。所有CIN的危险因素中，糖尿病合并慢性肾病是最重要的危险因素[14]。而在另一项前瞻性研究中，老年患者CIN的发病率高达17%，而年轻患者的发病率仅为4%[15]。因此，对于术前合并上述危险因素的患者需要特别警惕。汪雄攀等[16]研究显示，等渗非离子型造影较低渗型更安全，因此对于高危人群造影前应尽量选择等渗非离子型造影以减少CIN的发生。本研究显示，ACEI类是CIN发病的危险因素，但对于很多心血管患者来说此类药必不可缺。因此，建议对于高危人群术前48 h停用此类药物，术后监测肾功能若无明显变化可恢复使用；对于低危人群可根据患者具体情况决定是否停用此类药物。

综上所述，ACEI类药物会造成PCI术后肾脏损害的加剧，同时提高CIN发病率。但由于本研究是单中心回顾性分析，且样本量较少，虽然严格地排除了其他可能导致肾功能异常的因素，但仍存在较多未知的影响因素，因此所得结果仍需大样本的前瞻性对照研究验证。

参考文献

[1] 钟华.社区心脑血管疾病的一、二级预防任重而道远[J].医学信息：中旬刊，2011，24(2)：732.

[2] Lopez AD，Murray CC.The global burden of disease：1990－2020[J].*Nat Med*，1998，4(11)：1 241.

[3] Widimsky P，Bilkova D，Penicka M，*et al*.Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial[J]. *Eur Heart J*，2007，28(6)：679.

[4] Solomon R，Dauerman HL.Contrast-induced acute kidney injury[J].*Circulation*，2010，122(23)：2 451.

[5] Stacul F，van der Molen AJ，Reimer P，*et al*.Contrast induced nephropathy：updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines[J].*Eur Radiol*，2011，21(12)：2 527.

[6] Persson PB，Hansell P，Liss P.Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy[J]. *Kidney Int*，2005，68(1)：14.

[7] Fleming I，Kohlstedt K，Busse R.New FACEs to the renin-angiotensin system[J]. *Physiology：Bethesda*，2005，20：91.

[8] Toprak O，Cirit M，Bayata S，*et al*. The effect of pre-procedural captopril on contrast-induced nephropathy in patients who underwent coronary angiography[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*，2003，3(2)：98.

[9] Umruddin Z，Moe K，Superdock K.ACE inhibitor or angiotensin Ⅱ receptor blocker use is a risk factor for contrast-induced nephropathy[J]. *J Nephrol*，2012，25(5)：776.

[10] Stacul F，van der Molen AJ，Reimer P，*et al*. Contrast induced nephropathy：updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines[J]. *Eur Radiol*，2011，21(12)：2 527.

[11] 杨定位.造影剂肾病临床研究概况[J].中华临床医师杂志：电子版，2012，6(19)：5 982.

[12] McCullough PA，Soman SS.Contrast-induced nephropathy[J]. *Crit Care Clin*，2005，21(2)：261.

[13] Gami AS，Garovic VD.Contrast nephropathy after coronary angiography[J]. *Mayo Clin Proc*，2004，79(2)：211.

[14] McCullough PA，Wolyn R，Rocher LL，*et al*. Acute renal failure after coronary intervention：incidence，risk factors，and relationship to mortality[J]. *Am J Med*，1997，103(5)：368.

[15] Kohli HS，Bhaskaran MC，Muthukumar T，*et al*. Treatment-related acute renal failure in the elderly：a hospital-based prospective study[J]. *Nephrol Dial Transplant*，2000，15(2)：212.

[16] 汪雄攀，杨定平，陈星华，等.渗与低渗碘造影剂对慢性肾脏病患者肾毒性比较的Meta分析[J].医学研究杂志，2014，43(6)：92.

（收稿日期：2015-05-05　修回日期：2015-09-10）

（编辑：黄　欢）