

不同剂量阿托伐他汀对经皮冠状动脉介入术后 对比剂急性肾损伤的影响

潘港^{1,2}, 王国立², 徐细平², 龙胜春², 张智伟³

(1. 南方医科大学, 广东省广州市 510515; 2. 岳阳市第一人民医院心血管内科, 湖南省岳阳市 414000;

3. 广东省心血管病研究所 广东省人民医院心儿科, 广东省广州市 510080)

[关键词] 阿托伐他汀; 对比剂急性肾损伤; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

[摘要] **目的** 观察经皮冠状动脉介入术(PCI)前使用不同剂量阿托伐他汀对对比剂诱导的急性肾损伤的影响。**方法** 入选拟行冠状动脉造影检查及拟行 PCI 术的患者 106 例, 随机分成 2 组: 20 mg 阿托伐他汀组及 40 mg 阿托伐他汀组; 入院 24 h 内完成常规化验检查、心脏彩色超声检查及肾脏血管超声检查, 术后 48 h 复查肾功能。所有患者手术前当日清晨、术后 2 h 及术后 48 h 均留取约 5 mL 中段尿, 用胶乳增强免疫透射比浊法统一测定中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)。**结果** PCI 术后, 40 mg 阿托伐他汀组与 20 mg 阿托伐他汀组比较, 血清肌酐(77.44 ± 23.14 mmol/L 比 94.24 ± 36.14 mmol/L, $P=0.014$)降低, 尿酸(313.05 ± 110.84 μ mol/L 比 354.00 ± 100.66 μ mol/L, $P=0.060$)降低, 肾小球滤过率估计值(92.24 ± 24.74 比 75.31 ± 31.34 , $P=0.009$)增高; PCI 术后, 40 mg 阿托伐他汀组与 20 mg 阿托伐他汀组比较, 2 h NGAL(33.13 ± 20.44 μ g/L 比 50.67 ± 46.95 μ g/L, $P=0.013$)、48 h NGAL(27.56 ± 18.64 μ g/L 比 58.38 ± 56.81 μ g/L, $P=0.001$)减低; 应用对比剂后, 20 mg 阿托伐他汀组发生对比剂急性肾损伤 11 例, 发生率为 20.75%, 而 40 mg 阿托伐他汀组发生对比剂急性肾损伤 5 例, 发生率为 9.43%, 两组相比差别有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 应用对比剂前 3 天, 每天服用 40 mg 阿托伐他汀较每天服用 20 mg 阿托伐他汀更能减少对比剂诱导的急性肾损伤的发生。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effect of Different Atorvastatin Doses on Contrast Induced Acute Kidney Injury after Percutaneous Coronary Intervention

PAN Gang^{1,2}, WANG Guo-Li², XU Xi-Ping², LONG Sheng-Chun², and ZHANG Zhi-Wei³

(1. Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. Department of Cardiovascular, the First People's Hospital of Yueyang, Yueyang, Hunan 414000, China; 3. Guangdong Provincial Cardiovascular Institute & Cardiovascular Department of Pediatrics, People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; Contrast Induced Kidney Injury; Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effects of different atorvastatin doses on contrast induced acute kidney injury (CI-AKI) in patients undergoing coronary angiography (CAG) or percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** 106 cases were randomized into 2 groups; one group received 20 mg atorvastatin at night and another group received 40 mg atorvastatin at night, all patients received drug treatment for 3 days before CAG or PCI; all patients admitted to hospital within 24 hours completed routine inspections and examinations of heart ultrasound and renal vascular ultrasound and improved renal function in 48 hours after CAG or PCI and the preoperative, and postoperative modification of diet in renal disease (MDRD) method were used to estimate glomerular filtration rate (eGFR); all patients were taken 5 mL middle segment urine three times in the morning before CAG, 2 hours and 48 hours after operation, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) was detected with latex enhanced immunoturbidimetric. **Results** (1) The value of serum creatinine (SCr) (77.44 ± 23.14 mmol/L vs 94.24 ± 36.14 mmol/L, $P=0.014$), uric acid (313.05 ± 110.84 μ mol/L

[收稿日期] 2014-05-30

[作者简介] 潘港, 博士研究生, 主任医师, 研究方向为心血管病的介入治疗, E-mail 为 stent1974@163.com。通讯作者张智伟, 博士, 主任医师, 研究方向为小儿心脏病学及结构性心脏病的介入治疗, E-mail 为 drzhangzhiwei@sina.com。王国立, 硕士, 医师, 研究方向为冠心病的诊断治疗, E-mail 为 ftgbw3180@126.com。

vs $354.00 \pm 100.66 \mu\text{mol/L}$, $P=0.060$) and eGFR (92.24 ± 24.74 vs 75.31 ± 31.34 , $P=0.009$) after CAG or PCI were different between the two groups. (2) The value of 2 h NGAL ($33.13 \pm 20.44 \mu\text{g/L}$ vs $50.67 \pm 46.95 \mu\text{g/L}$, $P=0.013$), 48 h NGAL ($27.56 \pm 18.64 \mu\text{g/L}$ vs $58.38 \pm 56.81 \mu\text{g/L}$, $P=0.001$) after CAG or PCI had statistically significant differences between the two groups. (3) The occurrence of CI-AKI was as follows: the 20 mg/d atorvastatin group had 11 cases, the incidence was 20.75%, and the 40 mg/d atorvastatin group had 5 cases, the incidence was 9.43%, there was statistical significance ($P=0.04$). **Conclusion** Compared with 20 mg/d atorvastatin, 40 mg/d atorvastatin for 3 days before CAG or PCI can reduce the occurrence of CI-AKI.

近年来对比剂肾病的发病率不断上升,已经引起广大临床医师的重视。2007年急性肾损害工作网(Acute Kidney Injury Network, AKIN)提出了对比剂急性肾损伤(contrast induced acute kidney injury, CI-AKI)的概念,将CI-AKI的诊断标准定义为48 h内血清肌酐(serum creatinine, SCr)水平升高 $>3 \text{ mg/L}$ ($\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$)或7天内升高 $>50\%$ ^[1]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)被认为是目前已知的可能最早期预测急性肾损伤的生物标志物之一,并与血清肌酐水平强相关^[2]。已有不少研究证实他汀类药物可减少对比剂肾病的发生,但是他汀类药物能否减少更严格诊断标准的对比剂急性肾损伤的发生,尤其是能否减低可以早期预测急性肾损伤的生物标志物NGAL水平,这方面的报道较少。本研究入选106例拟行经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)诊疗的患者,采取前瞻性随机对照的方法,观察不同剂量阿托伐他汀对PCI诊疗患者应用对比剂后肾功能及NGAL的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究入选对象为2012年10月至2013年1月在岳阳市一人民医院心血管内科住院拟行PCI诊疗患者106例,其中男性63例,女性43例,年龄37~75岁,平均 61.37 ± 9.11 岁。研究对象均签署试验知情同意书,临床试验通过了医院伦理委员会的认证。排除标准:(1)对比剂过敏或他汀类药物过敏者;(2)感染性疾病;(3)自身免疫性疾病;(4)不能控制的严重心力衰竭[射血分数(ejection fraction, EF) $<30\%$];(5)恶性肿瘤;(6)严重肝、肾损伤[肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) $\leq 30 \text{ mL/min}$];(7)1周内使用过造影剂或手术复杂、应用对比剂超过100 mL的患者;(8)2周内接受过调脂治疗的患者;(9)高龄(>75 岁);(10)肾动脉狭

窄(单侧狭窄 $>70\%$,双侧狭窄 $>50\%$)。

1.2 试验分组及给药

所有研究对象106例患者,依据随机原则分成两组,即20 mg阿托伐他汀组和40 mg阿托伐他汀组,每组均为53例。所有患者均晚上给予阿托伐他汀钙片(商品名:立普妥;辉瑞制药有限公司产品)口服,剂量分别为20 mg和40 mg。给予阿托伐他汀治疗3天后行冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)检查或PCI治疗。

1.3 冠状动脉造影

依据《临床操作规范-心血管分册》行CAG。所有患者的CAG及PCI术均在岳阳市一人民医院心导管室完成;所有手术均采用非离子型低渗对比剂(碘海醇,碘含量为350 g/L;江苏扬子江药业公司生产)。

1.4 NGAL测定

所有患者行PCI诊疗当日清晨、术后2 h、术后48 h分别留取约5 mL中段尿标本,送本院检验科超低温冰箱 -70°C 保存;尿标本收集完毕后,由检验科专人用胶乳增强免疫透射比浊法统一测定NGAL。

1.5 其他辅助检查

所有患者术后均检查床旁心电图;手术后6 h内以 $1 \sim 1.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 的速度静脉给予等张晶体液500 mL;术后48 h完成血常规、肾功能、电解质等检查;于术前及术后应用肾脏病膳食改良试验(modification of diet in renal disease, MDRD)方法计算肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。

1.6 CI-AKI诊断标准

应用碘对比剂后,48 h内血清肌酐水平升高 $>3 \text{ mg/L}$ ($\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$)或7天内升高 $>50\%$,即可诊断对比剂急性肾损伤。

1.7 统计学方法

试验统计分析采用SPSS 20.0软件完成,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对统计指标均进行正态性及方差齐性检验;同组不同时间点数据比较采用配对 t 检验,组间同一时间点数据比较采用 t 检验或方差

分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCI 术前两组一般资料比较

20 mg 阿托伐他汀组和 40 mg 阿托伐他汀组,

PCI 术前两组间包括年龄、既往病史、基础血清肌酐、eGFR 等比较均无显著性差异(表 1)。

2.2 PCI 术后两组肾功能比较

PCI 术后,两组之间尿素氮无统计学差异($P > 0.05$);40 mg 阿托伐他汀组与 20 mg 阿托伐他汀组比较,血清肌酐减低,eGFR 增高($P < 0.05$;表 2)。

表 1. PCI 术前两组间一般资料比较

Table 1. Comparison of general data between the two groups before PCI

项 目	20 mg 阿托伐他汀组	40 mg 阿托伐他汀组	P 值
年龄(岁)	61.96 ± 9.20	60.73 ± 9.00	0.464
男性(例)	31(57.4%)	32(59.3%)	0.699
BMI(kg/m ²)	23.79 ± 3.13	24.85 ± 2.09	0.050
糖尿病史	11.3%	7.5%	0.485
高脂血症病史	5.7%	7.5%	0.709
慢性肾脏病史	0.0%	0.0%	-
尿素氮(mmol/L)	6.19 ± 1.98	6.36 ± 2.84	0.731
尿酸(μmol/L)	323.70 ± 116.40	310.73 ± 93.72	0.575
血清肌酐(μmol/L)	80.16 ± 23.10	75.08 ± 22.27	0.305
eGFR[mL/(min · 1.73 m ²)]	85.93 ± 24.76	94.32 ± 24.86	0.121

表 2. PCI 术后两组间肾功能比较

Table 2. Comparison of renal function between the two groups after PCI

指 标	20 mg 阿托伐他汀组	40 mg 阿托伐他汀组	P 值
尿素氮(mmol/L)	6.40 ± 2.48	6.21 ± 2.65	0.708
尿酸(μmol/L)	354.00 ± 100.66	313.05 ± 110.84	0.060
血清肌酐(μmol/L)	94.24 ± 36.14	77.44 ± 23.14	0.014
eGFR[mL/(min · 1.73 m ²)]	75.31 ± 31.34	92.24 ± 24.74	0.009

2.3 PCI 术前术后两组 NGAL 比较

PCI 术后,40 mg 阿托伐他汀组 2、48 h NGAL 均较 20 mg 阿托伐他汀组减低,有显著性差异($P < 0.05$;表 3);PCI 术前两组 NGAL 无显著性差异($P > 0.05$)。

CI-AKI,发生率为 20.75%;而 40 mg 阿托伐他汀组发生 5 例 CI-AKI,发生率为 9.43%;两组比较,差异有统计学意义($P = 0.04$)。

表 3. PCI 术前术后两组 NGAL 比较(μg/L)

Table 3. Comparison of NGAL between the two groups before and after PCI (μg/L)

指 标	20 mg 阿托伐他汀组	40 mg 阿托伐他汀组	P 值
术前 NGAL	24.34 ± 19.84	25.35 ± 26.14	0.790
术后 2 h NGAL	50.67 ± 46.95	33.13 ± 20.44	0.013
术后 48 h NGAL	58.38 ± 56.81	27.56 ± 18.64	0.001

2.4 CI-AKI 的发生情况

应用对比剂后,20 mg 阿托伐他汀组发生 11 例

3 讨论

近年来愈来愈多的冠心病患者接受 PCI 诊断及治疗,对比剂诱导的急性肾损伤是冠心病介入诊疗后常见的严重并发症,对比剂诱导肾损伤的机制尚未完全阐明。目前对对比剂诱导的肾损伤主要采取早期预防的方法,包括术前区分高危人群,术中采用合适的对比剂,减少造影剂的用量,术前及术后给予充分水化治疗等。

在正常生理情况下,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在肾脏主要表达于近曲小管,部分存在于远曲小管及集合管,但尿中含量极低^[3]。当应用

对比剂后发生肾缺血、血流灌注不足或毒素造成肾小管急性损伤时,NGAL 便以释放铁的形式从受损的肾小管上皮细胞中大量释放出来,发挥减轻铁蛋白介导的细胞毒作用,达到保护肾脏的目的,而此时 NGAL 的升高,便具有临床诊断意义。目前大量实验证明,NGAL 是急性肾损伤最强有力的预测因子,与传统标记物相比,NGAL 作为新一代的生物学标记物,以其特异性强、准确、敏感的优点使其临床应用逐年增加^[4]。

2004 年 Attallah 等^[5] 回顾性分析了 1002 例行冠状动脉血管成形术后的患者,发现与对照组相比,他汀组术后 SCr 更低,对比剂所致的急性肾衰竭发生率更低;此研究还发现,PCI 术前 3 天予以他汀类药物结合水化治疗可减少造影剂引起的急性肾损伤的发生。目前公认他汀类药物具有降低对比剂诱导的肾损伤发生的作用,其作用机制主要有以下方面:(1)他汀类药物具有抗炎作用,能抑制炎症的发生,抑制补体介导的激活,抑制氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)对足细胞的促凋亡作用^[6]; (2)他汀类药物可减少内皮素的合成,拮抗肾小管的系膜细胞增生,改善肾脏血流灌注不足和局部缺血,改善肾脏内皮细胞功能;(3)他汀类药物可增加内皮细胞合成一氧化氮(nitric oxide, NO),提高肾血管对 NO 利用度,拮抗持续的肾脏内血管收缩等,舒张肾小球的入球动脉、出球动脉,从而提高肾脏灌注,增加对比剂的代谢^[7]; (4)他汀类药物具有抗氧化应激作用,在对比剂对肾脏的损伤中,氧自由基发挥着重要的作用,他汀类药物可以抑制辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶亚基表达,从而减少氧自由基的生成,达到减少肾脏损伤的作用^[8]。

本试验结果显示:40 mg 阿托伐他汀组的 CI-AKI 发生率明显低于 20 mg 阿托伐他汀组(9.43% 比 20.75%)。据报道^[9], CI-AKI 发生率通常在 11% 左右。我们试验的低剂量 20 mg 阿托伐他汀组 CI-AKI 发生率较高,而高剂量 40 mg 阿托伐他汀组 CI-AKI 发生率则明显降低。术前两组所测的 NGAL 无明显差异,而术后 2 h 及 48 h 40 mg 阿托伐他汀

组的 NGAL 明显低于 20 mg 阿托伐他汀组,提示大剂量的他汀类药物更能减少 NGAL 的释放。

综上所述,应用对比剂前 3 天,每天服用 40 mg 阿托伐他汀较每天服用 20 mg 阿托伐他汀更能减少对比剂诱导的急性肾损伤的发生。但本研究也存在一定的局限性及不足之处:病例样本量少,未能设置 60 mg 阿托伐他汀组及 80 mg 阿托伐他汀组,由于伦理原因无法设置空白对照组,可能对研究结果有一定影响。

[参考文献]

- [1] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2007, 11 (2): R31-R39.
- [2] Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN-time for reappraisal [J]. *Crit Care*, 2009, 13 (3): 211.
- [3] Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15 (12): 3073-082.
- [4] 万辛, 吴文芳, 曹长春, 等. 造影剂使用对中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白水平的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2008, 28(11): 1378-380.
- [5] Attallah N, Yassine L, Musial J, et al. The potential role of statins in contrast nephropathy [J]. *Clin Nephrol*, 2004, 62(4): 273-278.
- [6] Patti G, Nusca A, Chello M, et al. Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101 (3): 279-285.
- [7] Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2008, 74(5): 571-576.
- [8] Nash K, Hafeez A, Hou S, et al. Hospital-acquired renal insufficiency [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39 (5): 930-936.
- [9] Amann K, Benz K. Statins--beyond lipids in CKD [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(2): 407-410.

(此文编辑 曾学清)