

血尿酸对冠心病合并糖尿病患者造影剂肾病发生率的影响

贾万明, 牛素贞

(石家庄市第二医院心血管内科, 河北省石家庄市 050000)

[关键词] 血尿酸; 造影剂肾病; 危险因素; 冠心病; 糖尿病

[摘要] **目的** 探讨冠心病合并糖尿病患者入院时血尿酸水平与造影剂肾病发生率的关系。**方法** 纳入 150 例冠心病合并糖尿病患者, 根据血尿酸是否增高分为血尿酸正常组($n=95$)和血尿酸增高组($n=55$), 比较两组造影剂肾病的发生率, 并用 Logistic 回归分析筛选发生造影剂肾病的可能危险因素。**结果** 血尿酸增高的 55 例患者中, 造影剂肾病的发生率为 27.27% (15/55), 明显高于血尿酸正常的患者 [10.53% (10/95), $P=0.008$]。多因素 Logistic 回归分析显示造影剂肾病的独立危险因素为血尿酸水平 (OR 1.007, 95% CI 1.001~1.013, $P=0.014$) 及造影剂用量 (OR 1.035, 95% CI 1.017~1.054, $P=0.000$)。**结论** 冠心病合并糖尿病患者入院时血尿酸升高与造影剂肾病的发生风险增大是独立相关的。

[中图分类号] R692

[文献标识码] A

Effect of serum uric acid on the incidence of contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease complicated with diabetes mellitus

JIA Wan-Ming, NIU Su-Zhen

(Department of Cardiology, the Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[KEY WORDS] Serum uric acid; Contrast-induced nephropathy; Risk factors; Coronary heart disease; Diabetes mellitus

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum uric acid on admission and incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with coronary heart disease complicated with diabetes mellitus. **Methods** A total of 150 patients with coronary heart disease complicated with diabetes mellitus were divided into two groups: control group ($n=95$) and increased serum uric acid group ($n=55$). The incidence of CIN was compared between the two groups and the risk factors of CIN were analyzed by Logistic regression. **Results** The incidence of CIN in 55 patients with increased serum uric acid was 27.27% (15/55), and it was significantly higher than that in patients with normal serum uric acid [10.53% (10/95), $P=0.008$]. Multivariate Logistic regression analysis revealed that the independent risk factors of CIN were serum uric acid (OR 1.007, 95% confidence interval: 1.001~1.013, $P=0.014$) and contrast dosage (OR 1.035, 95% confidence interval: 1.017~1.054, $P=0.000$). **Conclusion** Increased serum uric acid on admission is independently associated with higher risk of CIN among patients with coronary heart disease complicated with diabetes mellitus.

造影剂肾病 (contrast-induced nephropathy, CIN) 是冠状动脉造影或经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后的一个重要并发症, 其不但增加患者的经济负担, 还增加患者术后的病死率和肾脏替代治疗的风险^[1]。目前药物治疗 CIN 缺乏循证依据, 仅术前水化是公认有效的防治措施, 因此识别高危患者成为降低 CIN 发生

的关键所在。现有的研究表明^[2-3], 冠状动脉造影或 PCI 术后发生 CIN 的可能危险因素有血尿酸水平、糖尿病、造影剂用量、C 反应蛋白、高血压、年龄、贫血等。而近几年越来越多的研究^[1,3-5] 支持血尿酸水平升高是冠状动脉造影或 PCI 术后 CIN 发生的独立危险因素, 其有望成为预测 CIN 的指标。临床中需要冠状动脉造影或 PCI 术的冠心病患者中合

[收稿日期] 2017-10-10

[修回日期] 2018-01-25

[作者简介] 贾万明, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病、心力衰竭等疾病的基础与临床, E-mail 为 jiawm@aliyun.com。

并糖尿病者并不少见,且大多患者并没有合并肾功能损伤,为了探讨在这些患者中血尿酸水平与 CIN 发生率的关系,进行了此项研究,为临床尽可能避免 CIN 的发生提供思路。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 7 月至 2017 年 7 月,在石家庄市第二医院心内科住院的行冠状动脉造影或 PCI 术的冠心病合并糖尿病患者 150 例(冠心病入选标准为:有典型的缺血性胸痛症状,静息心电图出现 2 个或 2 个以上相邻导联 ST 段下移 ≥ 0.1 mV;或胸痛发作时心电图记录到 2 个或 2 个以上相邻导联 ST 段及 T 波动态缺血性改变;或既往有心肌梗死病史者。糖尿病入选标准为两次或两次以上空腹血浆葡萄糖 ≥ 7.0 mmol/L 和/或餐后血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L 者)。排除入院时肾功能异常者[男性血清肌酐(serum creatinine, SCr) > 106 $\mu\text{mol/L}$,女性 SCr > 97 $\mu\text{mol/L}$]、心功能不全者、贫血者、院外使用降尿酸药物者。本研究通过我院医学伦理委员会批准,所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 实验方法

所有入组者入院后第 2 天均空腹化验血尿酸、SCr、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP),计算体重指数(body mass index, BMI),记录是否有吸烟史、高血压史,并行心脏彩超检查评价左心室功能[以左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)表示]等,按血尿酸水平分为血尿酸正常组(< 416 $\mu\text{mol/L}$, $n = 95$),血尿酸增高组(≥ 416 $\mu\text{mol/L}$, $n = 55$)。所有患者均择期由有经验介入医师行冠状动脉造影术(coronary angiography, CAG)或 PCI 术,并记录术中使用造影剂量,所用造影剂为碘海醇注射液(北京北陆药业股份有限公司生产,规格 100 mL : 35 g)。分别于术后 3 天、术后 7 天清晨空腹化验肾功能。观察两组间 SCr 变化水平。以术后 3 天 SCr 绝对值升高 44.2 $\mu\text{mol/L}$ 以上或较基线值升高 $\geq 25\%$,并排除其他肾脏损害因素定义为 CIN。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。测定结果服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数(%)表

示,组间比较采用 χ^2 检验;危险因素分析先采用单因素 Logistic 回归,筛选出可能的危险因素再进行多因素 Logistic 回归;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者一般资料的比较

除 PCI 手术比例外,两组患者的年龄、性别、BMI、高血压、吸烟、LVEF、入院时 SCr、LDLC、HbA1c、hs-CRP、造影剂用量均无统计学差异($P > 0.05$;表 1)。

表 1. 两组患者基本资料的比较

Table 1. Comparison of general information between the two groups

项 目	血尿酸正常组 ($n = 95$)	血尿酸增高组 ($n = 55$)	P 值
年龄(岁)	61.79 \pm 11.73	61.25 \pm 9.94	0.767
女性[例(%)]	55(57.89)	24(43.64)	0.092
BMI(kg/m ²)	25.72 \pm 1.80	26.37 \pm 2.64	0.108
高血压[例(%)]	66(69.47)	36(65.45)	0.611
吸烟[例(%)]	32(33.68)	25(45.45)	0.152
LVEF(%)	56.72 \pm 1.42	56.73 \pm 1.80	0.525
入院时 SCr($\mu\text{mol/L}$)	85.52 \pm 12.93	85.73 \pm 11.96	0.922
LDLC(mmol/L)	2.72 \pm 0.53	2.85 \pm 0.60	0.160
HbA1c(%)	7.57 \pm 1.15	7.48 \pm 0.86	0.604
hs-CRP(mg/L)	2.63 \pm 1.12	2.95 \pm 1.57	0.139
造影剂用量(mL)	105.71 \pm 51.26	124.09 \pm 59.19	0.057
PCI 术[例(%)]	28(29.47)	26(47.27)	0.029

2.2 术后 3 天、7 天 SCr 与入院时 SCr 比较

术后 3 天 SCr 较入院时增高且有统计学意义,术后 7 天 SCr 较入院时无明显统计学差异(表 2)。

表 2. 术后 3 天和术后 7 天与入院时 SCr 比较

Table 2. Levels of serum creatinine on admission, on the 3th day and 7th day after PCI or CAG

时 间	SCr($\mu\text{mol/L}$)
入院时	85.59 \pm 12.54
术后 3 天	94.06 \pm 15.98 ^a
术后 7 天	85.90 \pm 13.43

a 为 $P < 0.05$,与入院时比较。

2.3 两组间 CIN 发生率的比较

血尿酸增高组有 15 例患者发生 CIN, CIN 发生率为 27.27%(15/55),血尿酸正常组有 10 例患者发生 CIN, CIN 发生率为 10.53%(10/95),血尿酸增高

组 CIN 发生率高于血尿酸正常组,且差异有统计学意义($P=0.008$)。

2.4 单因素 Logistic 回归分析

对 CIN 可能的危险因素进行单因素 Logistic 回归分析,结果表明血尿酸增高、hs-CRP、造影剂用量、PCI 术可能是 CIN 的危险因素(表 3)。

表 3. 单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Single factor Logistic regression analysis of the risk factors for CIN

因素	回归系数	OR	95%CI	P
年龄	-0.009	0.991	0.954~1.031	0.665
男性	0.161	1.175	0.359~2.020	0.715
BMI	0.038	1.038	0.854~1.262	0.706
吸烟	-0.069	0.934	0.382~2.281	0.880
高血压	0.000	1.000	0.398~2.511	1.000
HbA1c	0.169	1.184	0.798~1.758	0.402
血尿酸	0.008	1.008	1.003~1.013	0.001
hs-CRP	0.340	1.405	1.019~1.937	0.038
LDLC	0.715	2.044	0.889~4.701	0.092
造影剂用量	0.027	1.027	1.017~1.037	0.000
LVEF	-0.130	0.878	0.648~1.189	0.400
PCI 术	-2.097	0.123	0.045~0.333	0.0000
入院时 SCr	-0.021	0.979	0.945~1.105	0.253

2.5 多因素 Logistic 分析

对筛选出的危险因素进行多因素 Logistic 回归分析,结果表明血尿酸水平和造影剂用量是 CIN 发生的独立危险因素(表 4)。

表 4. 多因素 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate Logistic regression analysis of the risk factors for CIN

因素	回归系数	OR	95%CI	P
血尿酸	0.007	1.007	1.001~1.013	0.014
hs-CRP	0.164	1.178	0.764~1.815	0.458
造影剂用量	0.035	1.035	1.017~1.054	0.000
PCI 术	1.275	3.579	0.453~28.288	0.227

3 讨论

本研究中,血尿酸增高的冠心病合并糖尿病患者中 CIN 的发生率为 27.27%,明显高于血尿酸正常者(27.27%比 10.53%, $P=0.008$),且多因素回归分析表明,血尿酸可作为冠心病合并糖尿病患者发生 CIN 的独立危险因素(OR: 1.007, 95%CI: 1.001~

1.013, $P=0.014$)。新近的一篇 Meta 分析结果表明^[1],升高的血尿酸水平是发生 CIN 的独立危险因素。Mendi 等人^[5]对行 PCI 术的 ST 段抬高型心肌梗死患者的研究也表明,升高的血尿酸水平是 CIN 发生的独立危险因素。虽然研究对象不同,本研究的结论与上述研究结论一致。Mendi 等人^[5]对 ST 段抬高型心肌梗死患者的研究中,PCI 术后 CIN 的发生率为 16%。本研究中行冠状动脉造影或 PCI 术的 150 例冠心病合并糖尿病患者中,共有 25 例发生了 CIN,其比例为 16.67%,与之相近。而 Chong 等人^[2]对 3036 例 SCr 正常且行 PCI 术的患者进行研究,发现 CIN 的发生率仅为 7.3%。造成这一差别的原因可能为本研究选取了冠心病合并糖尿病患者作为研究对象,而既有的研究表明^[2,5-6]糖尿病同样是 PCI 术后发生 CIN 的独立危险因素。本研究纳入的 150 例患者未发现因 CIN 致死及严重肾功能损害需要肾脏替代治疗者,可能与本研究纳入研究对象样本量少,且均为肾功能正常者有关。另外本研究观察到所有入选患者使用造影剂 3 天后,SCr 较入院时有所升高,但使用造影剂 7 天后 SCr 恢复到入院水平,提示造影剂对肾脏功能有急性损伤,避免再次接触造影剂等肾损害药物后,轻度升高的 SCr 可自行恢复到基线水平。

尿酸作为一种嘌呤代谢产物在不同浓度和不同的细胞环境中起着不同作用,正常情况下,尿酸具有抗氧化作用,且在血浆中可能是最重要的抗氧化剂^[7]。国内研究也证实这一观点^[8]。一旦血尿酸增高且进入细胞内就发挥多种多样的毒性作用。基础实验证实,尿酸可以抑制内皮型一氧化氮合酶的生物利用度,从而损伤血管内皮细胞、通过黄嘌呤氧化酶增加氧化应激、促进血小板的活化、刺激血管平滑肌细胞增殖、促炎性因子释放,如单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)^[9-10]。故高尿酸血症患者更容易发生 CIN。而高血糖可引起肾小球内压增高导致肾小球内皮细胞暴露和损伤等都增加了患者对造影剂的敏感性,进一步使 CIN 的发生率增高。另外,CIN 的发生可能与血管内注射造影剂后引起的肾髓质缺血、缺氧、氧化应激损伤、造影剂的直接肾毒性及炎症反应有关^[11]。

新近的一项对肾小球滤过率 ≥ 60 mL/min 需要 PCI 手术患者的双盲随机对照研究表明^[12],PCI 术前口服别嘌醇并不能预防 CIN 的发生。其他的预防措施如他汀类药物和 N-乙酰半胱氨酸的使用能

否减少 CIN 的发生还需要进一步的研究^[13]。

总之,血尿酸作为一种简单而且经济的指标,对冠心病合并糖尿病者发生 CIN 的预测有指导价值。对于血尿酸增高的冠心病合并糖尿病患者使用造影剂前给予水化治疗^[14]及尽量减少造影剂的用量是必要的。

[参考文献]

- [1] Zuo T, Jiang L, Mao S, et al. Hyperuricemia and contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224: 286-294.
- [2] Chong E, Poh KK, Liang S, et al. Risk factors and clinical outcomes for contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in patients with normal serum creatinine [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2010, 39(5): 374-380.
- [3] Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, et al. Uric acid levels and the risk of contrast induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography or PCI[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(2): 181-186.
- [4] Saritemur M, Turkeli M, Kalkan K, et al. Relation of uric acid and contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the ED[J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(2): 119-123.
- [5] Mendi MA, Afsar B, Oksuz F, et al. Uric acid is a useful tool to predict contrast-induced nephropathy[J]. *Angiology*, 2017, 68(7): 627-632.
- [6] Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S, et al. Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 8.
- [7] Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, et al. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase [J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70(3): 343-354.
- [8] 孙海斌. 尿酸减轻氧化应激诱导的血管内皮细胞损伤 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(10): 1 019-022.
- [9] Nakagawa T, Kang DH, Feig D, et al. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(10): 1 722-725.
- [10] Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? [J]. *Hypertension*, 2003, 41(6): 1 183-190.
- [11] Marenzi G, De Metrio M, Rubino M, et al. Acute hyperglycemia and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention [J]. *Am Heart J*, 2010, 160(6): 1 170-177.
- [12] Ghelich KZ, Talasaz AH, Pourhosseini H, et al. Potential role of allopurinol in preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a randomized placebo-controlled trial [J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(9): 853-860.
- [13] Subramaniam RM, Wilson RF, Turban S, et al. Contrast-induced nephropathy: comparative effectiveness of preventive measures [J]. *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US)*, 2016, 15(16): 1-66.
- [14] 刘天华, 戚保桥, 史 骏, 等. 水化对冠状动脉造影患者造影剂肾病的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(9): 840-842.

(此文编辑 许雪梅)