

冠心病患者造影剂相关急性肾损伤后使用肾素-血管紧张素系统抑制剂对远期预后的影响

王博¹, 杨旭希¹, 黄秀琼^{1,2}, 陈世群¹, 刘勇¹, 谭宁¹

(1. 广东省人民医院心内科 广东省心血管病研究所 广东省冠心病预防重点实验室, 广东省广州市 510080;
2. 肇庆市第一人民医院药学部, 广东省肇庆市 526000)

[关键词] 冠状动脉造影; 造影剂相关急性肾损伤; 肾素-血管紧张素系统抑制剂; 远期预后; 全因死亡

[摘要] 目的 探讨冠心病患者造影剂相关急性肾损伤(CA-AKI)后使用肾素-血管紧张素系统抑制剂(RASI)对远期预后的影响。方法 共纳入 1 526 例自 2008 年 1 月—2018 年 12 月在广东省人民医院行冠状动脉造影确诊为冠心病且术后出现 CA-AKI 的患者,根据是否服用 RASI 分为 RASI 组($n=984$)和非 RASI 组($n=542$)。主要终点是远期全因死亡。比较两组患者的基线临床资料。使用 Kaplan-Meier 方法和 COX 回归分析评估 RASI 对远期预后的影响。结果 RASI 组使用 β 受体阻滞剂、他汀类药物的比例高于非 RASI 组($P<0.01$)。在 4.75(2.82, 6.67) 年的随访期间,有 332 例患者死亡,全因死亡率为 21.76%。Kaplan-Meier 生存分析显示,RASI 组患者的死亡率低于非 RASI 组患者($P=0.001$)。单因素和多因素 COX 回归分析显示出院后接受 RASI 治疗与全因死亡呈显著负相关($P=0.001, P=0.034$),RASI 是远期全因死亡的独立保护因素。结论 RASI 是冠心病患者 CA-AKI 后远期预后的独立保护因素,长期使用 RASI 治疗可减少冠心病合并 CA-AKI 患者的全因死亡。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Effect of renin-angiotensin system inhibitor on long-term prognosis after contrast-associated acute kidney injury in patients with coronary heart disease

WANG Bo¹, YANG Xuxi¹, HUANG Xiuqiong^{1,2}, CHEN Shiqun¹, LIU Yong¹, TAN Ning¹

(1. Department of Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital & Guangdong Institute of Cardiovascular Disease & Guangdong Key Laboratory of Coronary Heart Disease Prevention, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 2. Department of Pharmacy, Zhaoqing First People's Hospital, Zhaoqing, Guangdong 526000, China)

[KEY WORDS] coronary angiography; contrast-associated acute kidney injury; renin-angiotensin system inhibitor; long-term prognosis; all-cause death

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of renin-angiotensin system inhibitor (RASI) on long-term prognosis in patients with coronary heart disease (CHD) after contrast-associated acute kidney injury (CA-AKI). **Methods** A total of 1 526 patients with CHD diagnosed by coronary angiography and postoperative CA-AKI in Guangdong Provincial People's Hospital from January 2008 to December 2018 were included in this study. They were divided into RASI group ($n=984$) and non-RASI group ($n=542$) according to whether they took RASI or not. The primary end point was long-term all-cause death. Baseline clinical data were compared between the two groups. Kaplan-Meier method and COX regression analysis were used to evaluate the effect of RASI on long-term prognosis. **Results** The proportion of β -receptor blockers and statins used in the RASI group was higher than that in the non-RASI group ($P<0.01$). During the median follow-up period of 4.75 years (quartile 2.82 years, 6.67 years), 332 patients died, and the all-cause mortality was 21.76%. Kaplan-Meier survival analysis showed that the mortality of RASI group was lower than that of non-RASI group ($P=0.001$). Univariate and multivariate COX regression analysis showed that RASI treatment after discharge was signifi-

[收稿日期] 2020-11-07

[修回日期] 2020-12-29

[基金项目] 广东省医学科学技术基金项目(B2020204);广东省人民医院(广东省医学科学院)高水平医院“登峰计划”科研专项(DFJH201919)

[作者简介] 王博,硕士研究生,研究方向为冠心病,E-mail 为 wb526417880@163.com。通信作者谭宁,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向为冠心病,E-mail 为 tanning100@126.com。

cantly negatively correlated with all-cause death ($P=0.001$, $P=0.034$), and RASI was an independent protective factor for long-term all-cause death. **Conclusions** RASI is an independent protective factor for the long-term prognosis of CHD patients after CA-AKI. Long-term use of RASI therapy can reduce the all-cause death in patients with CHD and CA-AKI.

造影剂相关急性肾损伤 (contrast-associated acute kidney injury, CA-AKI) 是冠状动脉造影 (coronary angiography, CAG) 后的常见并发症^[1], 与不良预后显著相关^[2]。肾素-血管紧张素系统抑制剂 (renin-angiotensin system inhibitor, RASI) 广泛应用于心血管疾病的治疗^[3], 可以改善冠心病患者 CAG 后的长期预后。有研究提示, 对于重症监护室 (intensive care unit, ICU) 中发生急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的患者, 出院后使用 RASI 可以降低 1 年的全因死亡率^[4]。Brar 等^[5] 的研究也表明, 使用 RASI 与 AKI 患者 6 个月内较低的死亡率有关。但是 Lei 等^[6] 的研究表明, 在 CAG 后发生 CA-AKI 的心力衰竭患者当中, RASI 的使用与远期全因死亡降低无关。目前, 对于冠心病患者发生 CA-AKI 后, 很少有研究探讨出院后使用 RASI 与远期预后的关系。因此, 我们拟研究 CAG 术后发生 CA-AKI 的冠心病患者接受 RASI 治疗对远期预后的影响。

1 资料和方法

1.1 病例选择

本回顾性观察研究在广东省人民医院进行。从 2008 年 1 月—2018 年 12 月纳入了 3 080 例接受 CAG 并发生 CA-AKI 的患者, 排除 1 350 例非冠心病患者和 204 例失访患者, 最终纳入 1 526 例患者 (图 1)。研究方案经广东省人民医院伦理委员会批准, 并严格遵守赫尔辛基宣言 (ClinicalTrials.gov, 注册号: NCT04407936)。

入选标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 接受 CAG 检查且确诊为冠心病; (3) CAG 后 48~72 h 血清肌酐较基线增加 25% 或 5 mg/L ^[7]。排除标准: (1) 非冠心病患者; (2) 无随访信息患者; (3) 怀孕、哺乳期妇女; (4) 围手术期有造影剂接触史; (5) 对造影剂或 RASI 过敏; (6) 存在 ACEI/ARB 的绝对禁忌证 (双侧肾动脉狭窄、血管性水肿); (7) 术前 48 h 内使用潜在损害肾功能的药物 (碳酸氢钠、顺铂、环孢霉素、氨基糖苷类和非甾体抗炎药等); (8) 预期生存期 < 1 年, 如恶性肿瘤等。

1.2 临床资料收集

在研究开始时, 收集了基线数据, 包括人口学

资料、合并疾病状态、实验室检查信息和药物信息。CAG 由合格且经验丰富的临床医师根据标准操作程序进行。患者服用的所有药物 (包括 RASI、他汀类药物、 β 受体阻滞剂等) 均由临床医师根据患者的病情和临床指南开具处方。

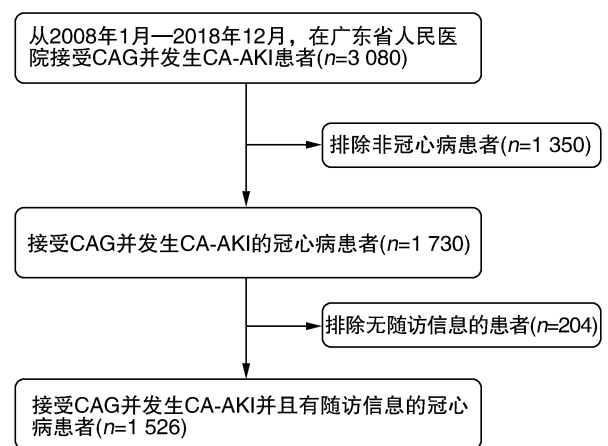


图 1. 研究流程图

Figure 1. Study flow chart

1.3 研究终点和相关疾病定义

本研究的终点为全因死亡。相关疾病定义如下: (1) CA-AKI: 在 CAG 术后 48~72 h 血清肌酐比基线增加 25% 或 5 mg/L ^[7]。 (2) 冠心病: 由 CAG 明确诊断。 (3) 慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD): 估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, eGFR 由肾脏病膳食改良试验 (modification of diet in renal disease, MDRD) 公式计算得出^[8]。 (4) 高血压: ① 接受降血压药物治疗; 或者 ② 未使用降压药, 且临床收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ ^[9]。 (5) 贫血: 基线红细胞压积值, 男性 $< 39\%$, 女性 $< 36\%$ ^[10]。

1.4 随访

随访数据由经过培训的护士收集和记录。随访方式包括电话回访、门诊随访等。随访内容为全因死亡和不良心脑血管事件 (再发心肌梗死、心力衰竭、恶性心律失常、脑卒中、心跳骤停等)。

1.5 统计学分析

对于连续变量, 如果数据呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表

示,执行两独立样本 t 检验。对于非正态分布数据,用中位数和四分位间距(或四分位数)表示,执行 Wilcoxon 秩和检验。分类数据以百分比表示,进行卡方检验。使用 Kaplan-Meier 方法绘制两组患者的生存曲线,并使用 Log-rank 检验比较两组间的差异。采用单因素 COX 比例风险回归分析确定潜在危险因素,然后采用多因素 COX 比例风险回归分析,将单因素 COX 回归分析中与预后相关的因素及临床实践中与预后相关的因素作为协变量进行校正,探索出院后使用 RASI 与全因死亡之间的关系。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。所有统计分析均由 R 软件(版本 3.6.3; R Core Team, Vienna, Austria)进行。

2 结果

2.1 研究人群临床资料

1 526 例患者平均年龄(65.34 ± 11.14)岁,其中

男性 1 032 例(67.6%),根据出院后是否服用 RASI 分为 RASI 组($n = 984$)和非 RASI 组($n = 542$)。两组患者的基线临床资料见表 1。非 RASI 组、RASI 组年龄和性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。在合并疾病状态方面,RASI 组合并急性冠状动脉综合征、糖尿病、高血压、陈旧性心肌梗死的比例更高,而贫血、CKD、术后透析的比例更低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。实验室检查结果,RASI 组 D-二聚体水平和脑钠肽前体水平更低($P < 0.01$)。用药情况方面,RASI 组使用 β 受体阻滞剂、他汀类药物的比例更高($P < 0.01$)。

2.2 研究人群的生存分析结果

随访时间为 4.75(2.82,6.67)年,随访期间,有 332 例死亡,死亡率为 21.76%。Kaplan-Meier 生存分析显示,出院后 RASI 组患者的死亡率低于非 RASI 组患者($P = 0.001$;图 2)。

表 1. 两组临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data between the two groups

项目	非 RASI 组($n = 542$)	RASI 组($n = 984$)	P 值
年龄/岁	65.47 \pm 11.12	65.26 \pm 11.15	0.725
男性/[例(%)]	356(65.68)	676(68.70)	0.251
急性冠状动脉综合征/[例(%)]	222(40.96)	521(52.95)	<0.001
贫血/[例(%)]	288(53.14)	429(43.60)	<0.001
糖尿病/[例(%)]	146(26.94)	342(34.76)	0.001
高血压/[例(%)]	272(50.18)	643(65.35)	<0.001
CKD/[例(%)]	205(37.82)	259(26.32)	<0.001
陈旧性心肌梗死/[例(%)]	27(4.98)	89(9.04)	0.004
经皮冠状动脉介入治疗/[例(%)]	209(38.56)	411(41.77)	0.494
术后透析/[例(%)]	66(12.18)	41(4.17)	<0.001
淋巴细胞/($\times 10^9 L^{-1}$)	1.68(0.72)	1.76(0.66)	0.051
D-二聚体/($\mu g/L$)	605.00(306.75,1 262.50)	408.00(220.00,900.00)	<0.001
总胆固醇/(mmol/L)	4.55(1.21)	4.69(1.26)	0.058
甘油三酯/(mmol/L)	1.59(1.02)	1.65(1.31)	0.422
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	2.85(0.95)	2.90(1.01)	0.287
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	0.98(0.26)	1.00(0.27)	0.214
白蛋白/(g/L)	34.32(4.66)	34.77(4.67)	0.118
脑钠肽前体/(ng/L)	1 438.00(318.20,5 585.00)	890.20(184.20,3 463.00)	<0.001
β 受体阻滞剂/[例(%)]	310(57.20)	717(72.87)	<0.001
他汀类药物/[例(%)]	402(74.17)	896(91.06)	<0.001
全因死亡/[例(%)]	127(23.43)	205(20.83)	0.266

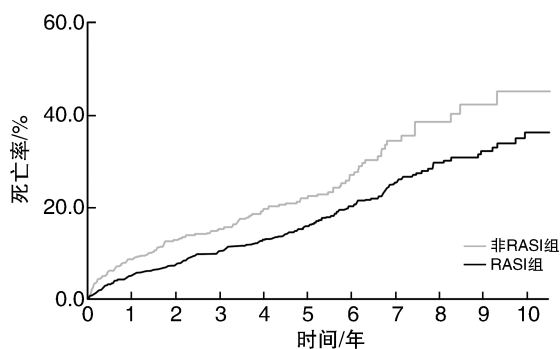


图 2. 两组远期死亡率的 Kaplan-Meier 曲线

Figure 2. Kaplan-Meier curve of long-term mortality in two groups

2.3 COX 回归分析

以随访期内全因死亡为因变量,选取本研究中的基线项目为自变量,纳入单因素 COX 回归分析。单因素 COX 回归分析显示出院后接受 RASI 治疗与全因死亡呈显著负相关(HR 0.695,95% CI 0.556 ~ 0.868, $P=0.001$;表 2)。使用多因素 COX 回归校正 12 个混杂因素(包括年龄、贫血、高血压、CKD 等)后,出院后接受 RASI 治疗仍与全因死亡呈显著负相关(HR 0.711,95% CI 0.519 ~ 0.974, $P=0.034$;表 2),是远期全因死亡的独立保护因素。

表 2. 单因素和多因素 COX 回归分析

Table 2. Univariate and multivariate COX regression analysis

项目	单因素 COX 回归分析			多因素 COX 回归分析		
	HR	95% CI	<i>P</i> 值	HR	95% CI	<i>P</i> 值
RASI	0.695	0.556 ~ 0.868	0.001	0.711	0.519 ~ 0.974	0.034
年龄	1.036	1.025 ~ 1.047	<0.001	1.017	1.000 ~ 1.033	0.043
男性	1.027	0.814 ~ 1.295	0.823	1.181	0.854 ~ 1.633	0.314
急性冠状动脉综合征	0.912	0.733 ~ 1.134	0.408			
贫血	1.777	1.426 ~ 2.215	<0.001	1.176	0.821 ~ 1.685	0.376
糖尿病	1.484	1.190 ~ 1.851	<0.001	1.378	1.010 ~ 1.880	0.043
高血压	1.242	0.984 ~ 1.569	0.069	1.056	0.753 ~ 1.480	0.753
CKD	2.715	2.188 ~ 3.370	<0.001	1.999	1.381 ~ 2.894	<0.001
陈旧性心肌梗死	0.900	0.617 ~ 1.312	0.583			
经皮冠状动脉介入治疗	1.113	0.893 ~ 1.386	0.341			
术后透析	2.964	2.146 ~ 4.093	<0.001	0.775	0.454 ~ 1.322	0.349
淋巴细胞	0.608	0.510 ~ 0.725	<0.001	0.709	0.549 ~ 0.916	0.009
D-二聚体	1.000	1.000 ~ 1.000	<0.001	1.000	1.000 ~ 1.000	0.347
总胆固醇	0.938	0.853 ~ 1.033	0.194			
甘油三酯	0.989	0.899 ~ 1.087	0.812			
低密度脂蛋白胆固醇	0.939	0.839 ~ 1.051	0.274			
高密度脂蛋白胆固醇	0.604	0.393 ~ 0.927	0.021	0.985	0.537 ~ 1.807	0.961
白蛋白	0.930	0.907 ~ 0.953	<0.001	0.979	0.945 ~ 1.014	0.242
脑钠肽前体	1.000	1.000 ~ 1.000	<0.001	1.000	1.000 ~ 1.000	0.047
β 受体阻滞剂	0.907	0.722 ~ 1.140	0.403			
他汀类药物	1.056	0.764 ~ 1.460	0.742			

注:空白处表示数据不适用。

3 讨论

在冠心病的治疗中,RASI 作为二级预防基础用药,目前已有大量的循证医学证据支持 RASI 对冠心病患者临床预后改善作用。美国心脏协会/美国心脏病学会基金会(AHA/ACCF)冠状动脉和其

他动脉粥样硬化性血管疾病的二级预防和降低风险治疗指南^[11]和 2017 年欧洲心脏病学会(ESC)急性 ST 段抬高型心肌梗死治疗指南^[12]中均已对 RASI 的使用作出明确的建议。但是 RASI 是否能改善冠心病合并 CA-AKI 患者的预后,仍不清楚。

目前对 CA-AKI 的防治措施主要集中在风险评

估、静脉水化、减少造影剂使用剂量和停用肾毒性药物。2004 年 Mehran 等^[10]提出了基于低血压、主动脉球囊反搏术、充血性心力衰竭、糖尿病、年龄、肾小球滤过、造影剂量以及贫血 8 个临床变量的预测评分模型,并广泛应用于临床实践。对于高危患者,指南推荐围术期进行静脉水化治疗以防 CA-AKI。对于合并慢性肾脏病的患者,推荐术前 12 h 与术后 24 h 按照 1 mL/(kg·h)的速度行水化治疗预防,心力衰竭患者水化速度减半。在造影剂选择方面,欧洲心脏病学会和美国心脏病学会均推荐使用低渗造影剂或等渗造影剂^[13-14]。使用大量造影剂(>350 mL 或 >4 mL/kg)或在首次给药后 72 h 内重复接触造影剂已被证明与 CA-AKI 发生风险增加有关^[10,15]。在药物方面,目前指南仅推荐在未接受他汀类药物治疗的慢性肾脏病患者,术前应使用他汀类药物以减少术后 AKI(II a 类推荐 A 级证据),但对于其他预防药物(包括 RASI)未有推荐^[16]。而在 1 篇纳入了 124 项研究(28 240 例患者)的荟萃分析中,以盐水水化为对照,他汀类药物、黄嘌呤、N-乙酰半胱氨酸(NAC)及碳酸氢钠均能预防 CA-AKI 的发生^[17]。

本研究校正相关因素(包括年龄、贫血、高血压、CKD 等)后显示,出院后使用 RASI 有助于改善 CA-AKI 患者的远期预后。既往有研究表明,肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂[血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂(ARB)]在对发生 AKI 的患者有潜在益处。在 Gayat 等^[4]的研究纳入 46 253 例住院期间发生 AKI 的患者,通过回顾性分析,在校正混杂因素后发现出院后使用 RASI 可以降低 AKI 患者的全因死亡。这两个研究和我们的研究有一些相似之处,都探讨了 AKI 患者出院后使用 RASI 对远期预后的影响,并且均使用了全因死亡作为终点以评价远期预后,均发现 AKI 患者出院后使用 RASI 可以降低远期全因死亡。但是既往研究并没有探究冠心病合并 CA-AKI 患者出院后使用 RASI 与远期预后的关系。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活在 CA-AKI 发生的病理生理机制中起着重要的作用。目前 CA-AKI 的发病机制并未完全明确,但已有研究表明,CA-AKI 的病理生理机制可能与肾脏内血流动力学改变、肾髓质缺血缺氧性损伤、氧化应激损伤、造影剂对肾小管上皮细胞的直接毒性作用和肾小管阻塞等有关^[18-21];RAAS 的激活将导致肾动脉压升高,进而引

起肾小球血流减少^[22]。因此,当 AKI 患者的 RAAS 激活时,肾脏可能会受到进一步的损害^[23]。此外,有研究表明当造影剂暴露后,可引起早期、快速的肾血管扩张,随后血管收缩时间延长,进而导致肾内血管阻力增加、总肾血流量降低、肾小球滤过率降低和肾小管细胞凋亡等^[24-26]。

本研究为单中心、回顾性研究,存在一定的研究局限性,可能存在一些偏倚。但是我们连续纳入了符合条件的患者,样本量较大,校正了混杂因素,尽可能降低了选择性偏倚。综上所述,在 CAG 术后发生了 CA-AKI 的冠心病患者中,经调整相关混杂因素后,长期接受 RASI 治疗可以降低患者的死亡风险,提示患者在发生 CA-AKI 期间无需停止 RASI 治疗;但仍需更大样本以及更严谨的随机对照研究来进一步证实。

[参考文献]

- [1] MEHRAN R, DANGAS G D, WEISBORD S D. Contrast-associated acute kidney injury [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (22): 2146-2155.
- [2] SUN G, CHEN P, WANG K, et al. Contrast-induced nephropathy and long-term mortality after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. *Angiology*, 2019, 70 (7): 621-626.
- [3] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33): 3021-3104.
- [4] GAYAT E, HOLLINGER A, CARIU A, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(5): 598-605.
- [5] BRAR S, YE F, JAMES M T, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with outcomes after acute kidney injury [J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(12): 1681-1690.
- [6] LEI L, HUANG Y, GUO Z, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury on the association between renin-angiotensin system inhibitors and long-term mortality in heart failure patients [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2020, 21(4): 1603263661.
- [7] BONVENTRE J V. Limb ischemia protects against contrast-induced nephropathy [J]. *Circulation*, 2012, 126(4): 384-387.
- [8] AGUIAR-SOUTO P, FERRANTE G, DEL F F, et al. Frequency and predictors of contrast-induced nephropathy after angioplasty for chronic total occlusions [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 139(1): 68-74.
- [9] JOINT COMMITTEE FOR GUIDELINE REVISION. 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension—a report of the Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(3): 182-241.
- [10] MEHRAN R, AYMONG E D, NIKOLSKY E, et al. A simple risk

- score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(7): 1393-1399.
- [11] SMITH S J, BENJAMIN E J, BONOW R O, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update; a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(23): 2432-2446.
- [12] IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation; the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177.
- [13] NEUMANN F J, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87-165.
- [14] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24): e139-e228.
- [15] MAIOLI M, TOSO A, GALLOPIN M, et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2010, 11(6): 444-449.
- [16] AZZALINI L, SPAGNOLI V, LY H Q. Contrast-induced nephropathy: from pathophysiology to preventive strategies [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(2): 247-255.
- [17] GIACOPPO D, GARGIULO G, BUCCHERI S, et al. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures; evidence from a Hierarchical Bayesian Network Meta-Analysis of 124 trials and 28 240 patients [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, 10(5): e004383.
- [18] ATANDA A C, OLAFIRANYE O. Contrast-induced acute kidney injury in interventional cardiology: emerging evidence and unifying mechanisms of protection by remote ischemic conditioning [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017, 18(7): 549-553.
- [19] HOSSAIN M A, COSTANZO E, COSENTINO J, et al. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology, risk factors, and prevention [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, 29(1): 1-9.
- [20] FAUCON A L, BOBRIE G, CLÉMENT O. Nephrotoxicity of iodinated contrast media: from pathophysiology to prevention strategies [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 116: 231-241.
- [21] 杨妍姣, 丁峰. 造影剂致急性肾损伤的研究进展 [J]. *中国血液净化*, 2013, 12(1): 4-7.
- [22] EMDIN M, FATINI C, MIRIZZI G, et al. Biomarkers of activation of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: how useful, how feasible? [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 443: 85-93.
- [23] WOLF G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway [J]. *Kidney Int*, 2006, 70(11): 1914-1919.
- [24] SENDESKI M, PATZAK A, PERSSON P B. Constriction of the vasa recta, the vessels supplying the area at risk for acute kidney injury, by four different iodinated contrast media, evaluating ionic, nonionic, monomeric and dimeric agents [J]. *Invest Radiol*, 2010, 45(8): 453-457.
- [25] DETRENIS S, MESCHI M, MUSINI S, et al. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(8): 1542-1550.
- [26] DUAN S B, WANG Y H, LIU F Y, et al. The protective role of telmisartan against nephrotoxicity induced by X-ray contrast media in rat model [J]. *Acta Radiol*, 2009, 50(7): 754-759.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 959 页)

- [12] STONE G W, WITZENBICHLER B, WEISZ G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study [J]. *Lancet*, 2013, 382(9892): 614-623.
- [13] MOTOVSKA Z, ONDRAKOVA M, BEDNAR F, et al. Selection of P2Y12 antagonist, treatment initiation, and predictors of high on-treatment platelet reactivity in a "real world" registry [J]. *Thromb Res*, 2015, 135(6): 1093-1099.
- [14] 王欣, 崔源源, 赵福海. 药物洗脱支架引起的去内皮化与支架内血栓形成机制的研究新进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(4): 417-421.
- [15] BENJAFIELD A V, AYAS N T, Eastwood P R, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 687-698.
- [16] HORVATH P, TARNOKI D L, TARNOKI A D, et al. Complement system activation in obstructive sleep apnea [J]. *J Sleep Res*, 2018, 27(6): e12674.
- [17] RICKLIN D, REIS E S, LAMBRIS J D. Complement in disease: a defence system turning offensive [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(7): 383-401.
- [18] KÖLM R, SCHALLER M, ROUMENINA L T, et al. Von Willebrand factor interacts with surface-bound C1q and induces platelet rolling [J]. *J Immunol*, 2016, 197(9): 3669-3679.
- [19] SKOGLUND C, WETTERÖ J, SKOGH T, et al. C-reactive protein and C1q regulate platelet adhesion and activation on adsorbed immunoglobulin G and albumin [J]. *Immunol Cell Biol*, 2008, 86(5): 466-474.
- (此文编辑 曾学清)