

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.03.09

❖ 临床研究 ❖

强化剂量阿托伐他汀对 STEMI 患者直接 PCI 术后对比剂肾病的预防效果评价

许官学¹, 张巍¹, 王正龙¹, 马懿¹, 马肃爽²

(1. 遵义医科大学附属医院心血管内科, 贵州 遵义 563000; 2. 威海市中心医院心血管内科, 山东 威海 264400)

【摘要】目的:评价和分析强化剂量阿托伐他汀对急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者直接经皮冠状动脉介入 (PCI) 术后对比剂肾病 (CIN) 的预防效果。**方法:**选取急诊行直接 PCI 治疗的 300 例 STEMI 患者作为研究对象, 根据治疗方案不同分为研究组和对照组, 每组各 150 例。两组患者术后均给予口服阿托伐他汀 20 mg/d, 连续 3 d, 研究组患者在上述疗法基础上于 PCI 术前口服阿托伐他汀 80 mg。比较两组患者术后 CIN 发生率和术前即刻及术后 3 d 时的血清胱抑素 C (CysC)、肌酐清除率 (Ccr)、血清肌酐 (Scr) 及血尿素氮 (BUN) 水平。**结果:**研究组术后 CIN 发生率低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者 PCI 术前各项肾功能指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 3 d, 患者血清 CysC、Scr、BUN 水平均较术前上升 ($P < 0.05$), 且研究组低于对照组 ($P < 0.05$); Ccr 水平较术前下降 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:**术前强化剂量负荷联合术后常规剂量给药的阿托伐他汀治疗方案, 可有效降低 CIN 的发生率, 缓解血管内应用造影剂导致的肾功能损害。

【关键词】急性 ST 段抬高型心肌梗死; 强化剂量; 阿托伐他汀; 经皮冠状动脉介入; 对比剂肾病

【中图分类号】 R540.4 **【文献标志码】** A

Preventive effects of intensive dose atorvastatin on contrast induced nephropathy in patients with STEMI after primary PCI

XU Guan-xue¹, ZHANG Wei¹, WANG Zheng-long¹, MA Yi¹, MA Su-shuang²

(Department of Cardiology, 1. Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou; 2. Weihai Central Hospital, Weihai 264400, Shandong, China)

【Abstract】Objective: To evaluate and analyze the preventive effects of intensive dose atorvastatin on contrast induced nephropathy (CIN) in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) after primary percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** 300 patients with STEMI who underwent primary PCI were selected and divided into the study group and the control group according to the therapy, 150 cases in each group. The patients in the two groups were treated with atorvastatin of 20mg/d after operation for 3 days, and the patients in the study group was treated with atorvastatin of 80mg before PCI on the basis of the above treatments. The incidence of postoperative CIN in the two groups were compared and analyzed. The levels of serum cystatin C (CysC), creatinine clearance rate (Ccr), serum creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN) immediately before and 3 days after operation were observed and analyzed. **Results:** The incidence rate on CIN in the study group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the renal function indexes between the two groups before PCI ($P > 0.05$). At 3 days after PCI, the serum CysC, Scr and BUN levels of the patients increased, and the study group was lower than the control group ($P < 0.05$). The Ccr levels decreased compared with those before, and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The application of preoperative intensive dose loading combined with postoperative conventional dose of atorvastatin can effectively reduce the incidence of CIN and alleviate the renal function damage caused by intravascular contrast agent application.

【Key words】 Acute ST segment elevation myocardial infarction; Intensive dose; Atorvastatin; Percutaneous coronary intervention; Contrast induced nephropathy

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (acute ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 为由冠状动脉硬化斑块破裂形成闭塞性血栓引起的心血管意外事件,

是威胁中老年人群生命安全的重要疾病, 也是急诊患者的常见疾病之一。开通梗塞相关动脉 (infarct related artery, IRA) 的再灌注治疗是治疗 STEMI 的

核心手段,主要包括溶栓治疗和经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗,其中在时间窗内行直接 PCI 已成为临床指南中推荐的 STEMI 患者开通 IRA 首选再灌注治疗方案^[1]。但是,随着行急诊直接 PCI 治疗病例数量的不断增加,复杂的介入手术使术中对比剂特别是碘对比剂的使用量也不断增加,导致对比剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN)的病例在临床越来越多见。关于 CIN 的报道在 1954 年首次出现,其发病率为 3%~10%^[2],其它研究^[3]报道了更高的发病率。目前, CIN 已成为医源性肾功能损害的三大病因之一,不仅会延长住院时间、增加医疗费用、影响生活质量,而且会提升患者血液透析和死亡的风险^[4]。由于 CIN 的发病机制不明确,故预防和治疗方案比较有限,充分水化和减少对比剂用量是目前 CIN 预防中获得证据支持最多的方法^[5]。但针对慢性肾脏病、充血性心力衰竭等特殊患者人群,不恰当的水化反而会提升 PCI 术后肾功能损害风险^[6]。因此,近年来临床一直致力于寻找更加有效的 CIN 预防方案,阿托伐他汀是其中研究较多的药物。然而,针对阿托伐他汀的用量、应用时机、应用方式及预防效果等方面,学术界仍然存在着严重分歧,至今未能达成标准化的用药方案,故本研究采用前瞻性随机对照的方法针对强化剂量阿托伐他汀对 STEMI 患者直接 PCI 术后 CIN 的预防效果进行了评价。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在遵义医科大学附属医院心内科急诊行直接 PCI 治疗的 300 例 STEMI 患者作为研究对象,根据治疗方案不同分为研究组和对照组,每组各 150 例。本研究方案经医院医学伦理委员会审查通过,患者知情同意。纳入标准:(1)患者均符合中华医学会儿科学分会制订的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2015 年更新)》中的 STEMI 诊断标准^[7];(2)患者发病 12 h 内急诊行直接 PCI 治疗开通 IRA;(3)临床资料完整,且术后住院时间长于 3 d。排除标准:(1)合并急性感染性疾病、恶性肿瘤、脑卒中、血液系统疾病及 PCI 术前已确诊原发性肝肾功能不全的患者;(2)具有 PCI 治疗禁忌、需要接受冠脉旁路移植术、造影剂过敏的患者;(3)入组前 30 d 内有他汀类药物应用史、对他汀类药物过敏或有应用禁忌的患者;(4)妊娠期或哺乳期患者。

1.2 方法

1.2.1 CIN 诊断标准 参照欧洲泌尿系统放射学会(ESUR)对比剂安全委员会(CMSC)制定的《对比剂肾病指南》中的 CIN 标准^[8]进行诊断:在除外血栓形成、缺血、肾毒性药物应用等其他影响肾功能原因的前提下,血管内注射对比剂 3 d 内出现血清肌酐(Scr)水平较基线水平升高超过 25% 或绝对值升高超过 44 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2.2 治疗方法 患者入院后均急诊检查心肌酶、心肌标志物、肝肾功能、凝血功能等指标,做好 PCI 治疗准备,PCI 治疗中选用的造影剂均为非离子等渗造影剂碘海醇,PCI 治疗操作均根据中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组、中国医师协会心血管内科医师分会制订的《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016 年更新)》^[9]。研究组患者于 PCI 术前口服阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司)80 mg,对照组患者术前不给予阿托伐他汀。两组患者术后均给予口服阿司匹林(拜耳医药保健有限公司)联合氯吡格雷(赛诺菲(杭州)制药有限公司)或替格瑞洛(AstraZeneca AB 公司)进行双联抗血小板 12 个月,同时给予口服阿托伐他汀 20 mg/d,连续 3 d。

1.2.3 肾功能指标检测血清 CysC 水平的检测采用免疫比浊法,Scr 水平的检测采用酶法,BUN 水平的检测采用尿素酶耦联法,Ccr 根据体重、年龄及 Scr 水平进行计算,计算公式为:男性 $Ccr(\text{mL}/\text{min}) = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg})] / [72 \times \text{Scr}(\text{mg}/\text{dL})]$,女性 Ccr 为按上述公式计算后结果乘以 0.85。

1.3 观察指标

(1)基线资料:通过查阅住院病历和 PCI 手术记录对两组患者的年龄、性别、体重、吸烟史、合并基础疾病、造影剂用量、血管病变数目、左室射血分数(LVEF)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及急救期间应用血管紧张素转化抑制剂/受体拮抗剂(ACEI/ARB)、利尿剂等基线资料进行调查和对比。(2)CIN 发生率 = CIN 例数/总例数($\times 100\%$)。(3)肾功能指标:术前即刻及术后 3 d 血清胱抑素 C(CysC)、肌酐清除率(Ccr)、Scr 及血尿素氮(BUN)水平。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料采以($\bar{x} \pm s$)形式,两组均数的比较采用独立样本 t 检验,同组 PCI 手术前后均数的比较采用配对 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料的比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

基线资料	研究组 ($n=150$)	对照组 ($n=150$)	t/χ^2	P 值
年龄 (岁)	69.15 ± 6.48	68.94 ± 7.12	0.267	0.736
性别				
男	85 (56.67)	92 (61.33)	0.675	0.411
女	65 (43.33)	58 (38.67)		
体重 (kg)	72.64 ± 5.32	73.04 ± 6.04	-0.609	0.293
吸烟史	88 (58.67)	84 (56.00)	0.218	0.641
糖尿病	52 (34.67)	58 (38.67)	0.517	0.472
高血压	72 (48.00)	79 (52.67)	0.653	0.419
造影剂用量 (mL)	138.64 ± 51.02	136.65 ± 53.48	0.330	0.671
血管病变数目	1.15 ± 0.52	1.23 ± 0.55	-1.294	0.103
LVEF (%)	59.28 ± 9.06	59.13 ± 8.97	0.144	0.857
LDL-C (mmol/L)	2.70 ± 0.68	2.68 ± 0.59	0.272	0.729
应用 ACEI/ARB	28 (18.67)	26 (17.33)	0.090	0.764
应用利尿剂	13 (8.67)	17 (11.33)	0.593	0.441

LVEF: 左心室射血分数; LDL-C: 低密度脂蛋白 C; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻断剂。

2.2 两组患者 CIN 发生率的比较

研究组和对照组患者分别有 9 例 (6%) 和 25 例 (16.67%) 发生 CIN, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.492, P = 0.004$)。

2.3 两组患者 PCI 术前、后肾功能指标的比较

两组患者 PCI 术前各项肾功能指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 3 d, 患者血清 CysC、Scr、BUN 水平较术前上升 ($P < 0.05$), 且研究组低于对照组 ($P < 0.05$); Cer 水平较术前下降 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 PCI 术前、后肾功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	研究组 ($n=150$)	对照组 ($n=150$)	t 值	P 值
CysC (mg/L)				
术前即刻	0.88 ± 0.26	0.87 ± 0.24	0.346	0.655
术后 3 d	0.95 ± 0.28	1.12 ± 0.30	-5.074	0.001
Scr (μmol/L)				
术前即刻	86.18 ± 28.48	86.79 ± 27.09	-0.190	0.811
术后 3 d	98.81 ± 23.25	106.64 ± 25.63	-2.771	0.023
BUN (mmol/L)				
术前即刻	5.02 ± 1.76	5.13 ± 1.86	-0.526	0.475
术后 3 d	5.91 ± 1.41	6.82 ± 1.45	-5.511	0.001
Cer (mL/min)				
术前即刻	74.45 ± 12.08	74.12 ± 14.65	0.213	0.788
术后 3 d	67.14 ± 15.64	61.13 ± 17.06	3.180	0.002

3 讨论

近年来, 对 CIN 预防治疗方案进行了广泛的摸索, 尼可地尔、重组人脑利钠肽、左卡尼汀、维生素 C、曲美他嗪等多种药物得到了尝试性的临床应用, 但其预防效果仍然无法得到有力的临床证据支持。

相对而言, 阿托伐他汀的临床应用更加广泛, 目前的主要问题是在应用方案和预防效果方面缺乏共识^[10]。PCI 术常规的阿托伐他汀治疗方案是术后 3 d 内连续应用 10 ~ 20 mg/d 的剂量, 但是, 研究发现合理调整阿托伐他汀的给药剂量和时间可能会提升对 CIN 的预防效果, 有研究^[11]报道称, 应用 40 mg/d 阿托伐他汀在预防 CIN 方面的效果与水化治疗相当, 在 PCI 围术期于常规水化基础上应用 40 mg/d 阿托伐他汀预防 CIN 的效果优于常规剂量应用阿托伐他汀。但也有学者通过临床研究^[12]认为, 40 mg/d 阿托伐他汀仅在抗炎方面效果优于常规剂量, 而在 CIN 预防方面并未增加临床受益, 因此, 学者开始分析和评价应用更高强化剂量阿托伐他汀预防 CIN 的可行性, 有研究^[13]报道, 应用 80 mg 阿托伐他汀预防 CIN 的效果优于常规剂量, 故有学者^[14-15]提出了 PCI 术前 24 h、术前 2 h、术后连续 3 d 分别口服 80 mg、80 mg、40 mg 的方案和术前 12 h、术前 2 h、术后 3 d 分别口服 80 mg、40 mg、40 mg 的方案, 均取得了较好的应用效果。本研究采用术前 80 mg 强化剂量应用联合术后 3 d 常规剂量应用的强化治疗方案, 主要原因在于, 虽然相关研究提示了高剂量阿托伐他汀可能具有更好的预防 CIN 效果, 但更高级别的循证医学证据^[16]认为, 高剂量阿托伐他汀的预防性治疗仍需更多的研究来确定最佳预防性治疗方案。而且相关评价研究^[17]结果也显示, 对于 PCI 术前已应用大剂量阿托伐他汀的患者, 围手术期再次追加阿托伐他汀用量并不能降低 CIN 发生率, 故本研究仅在 PCI 术前单次强化了大剂量阿托伐他汀, 并未在术前再次追加用药, 也未调整术后用药剂量。

本研究发现, 对于急诊行直接 PCI 治疗的 STEMI 患者术前应用强化剂量阿托伐他汀治疗, 能够降低其 CIN 发生率, 缓解血管内应用造影引起的肾功能损害, 取得了较好的效果。虽然 CIN 的发病机制和阿托伐他汀预防 CIN 的确切机制尚未完全明确, 但分析产生这一结果的原因^[18-19], 可能包括以下几方面: (1) 阿托伐他汀对于应用对比剂患者的肾保护作用具有明显的剂量依赖性且与给药时间密切相关, 通过 PCI 术前给予强化剂量阿托伐他汀, 确保了 PCI 术中患者具有较高的阿托伐他汀血药水平, 给

药剂量和给药时间方案均优于常规的术后常规剂量方案,更加有效地发挥了阿托伐他汀的肾保护作用;(2)PCI 术前短期强化阿托伐他汀,能够降低患者的血清 C 反应蛋白(CRP)、内皮素-1、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平和肾组织中的 IL-1 β 、IL-6、IL-10、前列腺素 E2、CRP、TNF- α 水平,下调核转录因子 κ B 表达,抑制转化生长因子(TGF)- β 1/Smad2 信号通路,从而发挥抗炎、保护血管内皮功能的效果;(3)急诊直接 PCI 术前应用阿托伐他汀,可通过提升患者机体的超氧化物歧化酶及一氧化氮合酶水平、减少丙二醛及氧化低密度脂蛋白等氧化产物堆积,缓解器官组织氧化应激损害,同时可对血脂代谢、脂质运载蛋白表达等发挥调节作用,进而降低血液黏度、稳定血液动力学指标,改善肾组织的血流灌注;(4)动物模型研究^[20]结果显示,阿托伐他汀改善肾损伤的作用机制可能还包括上调腺苷酸活化蛋白激酶、沉默信息调节因子 1 表达等。总之,阿托伐他汀预防 CIN 的机制是较为复杂,还需要进一步的基础研究予以讨论和分析。

综上所述,对急诊行直接 PCI 的 STEMI 患者,采用术前强化剂量负荷联合术后常规剂量给药的阿托伐他汀治疗方案,可有效降低 CIN 的发生率,缓解血管内应用造影剂导致的肾功能损害。

参考文献

- [1] Thomas MP, Bates ER. Update on primary PCI for patients with STEMI[J]. Trends Cardiovasc Med, 2017, 27(2): 95-102.
- [2] Luk L, Steinman J, Newhouse JH. Intravenous Contrast - Induced Nephropathy-The Rise and Fall of a Threatening Idea[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2017, 24(3): 169-175.
- [3] Jain T, Shah S, Shah J, et al. Contrast-Induced Nephropathy in STEMI Patients With and Without Chronic Kidney Disease[J]. Crit Pathw Cardiol, 2018, 17(1): 25-31.
- [4] Rudnick MR, Leonberg-Yoo AK, Litt HI, et al. The Controversy of Contrast-Induced Nephropathy With Intravenous Contrast: What Is the Risk[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(1): 105-113.
- [5] Hossain MA, 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.
- [6] Maccariello E. Contrast induced nephropathy[J]. J Bras Nefrol, 2016, 38(4): 388-389.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.
- [8] 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): 2527-2541.
- [9] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会, 血栓防治专业委员会, 等. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [10] Liu LY, Liu Y, Wu MY, et al. Efficacy of atorvastatin on the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12(1): 437-444.
- [11] 张鹏, 杨世诚, 李曦铭, 等. 强化阿托伐他汀治疗在老年肾功能不全患者 PCI 术后对比剂肾病预防中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(11): 2672-2675.
- [12] 杨勇, 姚靖, 刘庚, 等. 不同剂量阿托伐他汀预防高敏 C 反应蛋白增高患者经皮冠状动脉介入术后对比剂肾病的效果比较[J]. 广西医学, 2018, 40(1): 58-60.
- [13] 朱斐斐, 马红岗, 汪荣华, 等. 短期高强度阿托伐他汀预防急性脑梗死合并糖尿病患者介入诊疗后对比剂肾病的有效性[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 25(6): 397-400.
- [14] 余晓洋, 李丽娟. 强化他汀疗法对经皮冠状动脉介入治疗术后患者对比剂肾病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 2976-2978.
- [15] 陈晖, 李顺辉, 邓雨晴, 等. 阿托伐他汀序贯治疗对老年中、重度慢性肾病患者冠状动脉介入术后对比剂肾病的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1690-1692.
- [16] 殷莹, 胡菊萍. 阿托伐他汀类药物预防冠状动脉造影/经皮冠状动脉介入治疗对比剂肾病: 荟萃分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 6(28): 9-11.
- [17] 段鹏, 张小勇, 张赛丹. 大剂量阿托伐他汀序贯治疗对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者围手术期对比剂肾病的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(7): 711-714.
- [18] Fu N, Liang M, Yang S. High Loading Dose of Atorvastatin for the Prevention of Serum Creatinine and Cystatin C-Based Contrast-Induced Nephropathy Following Percutaneous Coronary Intervention[J]. Angiology, 2018, 69(8): 692-699.
- [19] Bidram P, Roghani F, Sanei H, et al. Atorvastatin and prevention of contrast induced nephropathy following coronary angiography[J]. J Res Med Sci, 2015, 20(1): 1-6.
- [20] 沈先敏, 程瑾, 刘恒. 阿托伐他汀钙片对肾病综合征模型大鼠肾损伤的改善作用及机制研究[J]. 中国药房, 2019, 30(3): 314-317.

(收稿日期: 2020-10-28

修回日期: 2020-01-05)