

强化阿托伐他汀防治经皮冠状动脉介入术后造影剂肾病的效果及对炎症应激反应的影响

唐婷, 麦李明, 陈曦, 裴静

(河北中石油中心医院肾内科, 河北 廊坊 065000)

【摘要】目的: 探讨增强阿托伐他汀剂量对经皮冠状动脉介入手术(PCI)后造影剂肾病(CIN)的防治效果及对炎症应激反应的影响。**方法:** 选取 100 例行 PCI 治疗的患者为研究对象, 根据阿托伐他汀使用剂量不同分为观察组和对照组, 每组各 50 例。术前, 观察组口服高剂量阿托伐他汀强化治疗; 对照组口服常规剂量治疗。比较两组患者肾功能指标[血尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cys C)和肾小球过滤率(eGFR)]、血管功能指标[血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)和一氧化氮(NO)]、炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)]、氧化应激因子[超氧化物歧化酶(SOD)、髓过氧化物酶(MPO)、总抗氧化能力(TAC)]水平及 CIN 发生率。**结果:** 术后, 两组患者 BUN、Scr、Cys C、VEGF、NO、IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平均升高($P < 0.05$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$), eGFR、ET-1、MPO 水平均降低($P < 0.05$), 且观察组高于对照组($P < 0.05$); SOD 和 TAC 水平均升高($P < 0.05$), 且观察组高于对照组($P < 0.05$), MPO 水平均降低($P < 0.05$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$); 观察组患者 CIN 发生率低于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 强化剂量的阿托伐他汀能更有效防止 PCI 后 CIN 的发生, 机制可能与改善血管功能、抑制炎症与氧化应激反应有关。

【关键词】 阿托伐他汀; 经皮冠状动脉介入术; 造影剂肾病; 炎症因子; 应激反应

【中图分类号】 R692.9 **【文献标志码】** A

Effect of enhanced atorvastatin in the prevention and treatment of contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention and its effect on inflammatory stress response

TANG Ting, MAI Li-ming, CHEN Xi, PEI Jing

(Department of Nephrology, Hebei PetroChina Central Hospital, Langfang 065000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of enhanced atorvastatin dose on the prevention and treatment of contrast agent nephropathy after percutaneous coronary intervention and the effect on the inflammatory stress response of the body. **Methods:** A total of 100 patients undergoing percutaneous coronary intervention were divided into observation group and control group according to the dosage of atorvastatin, 50 cases in each group. Before surgery, the observation group received high dose of atorvastatin orally, while the control group received regular dose orally. The renal function indexes [blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCR), cystatin C (Cys C) and glomerular filtration rate (eGFR)], vascular function indices [VEGF, ET-1 and NO], Inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF- α) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP)] and oxidative stress indicators [superoxide dismutase (SOD), myeloperoxidase (MPO), total antioxidant capacity (TAC)], and the incidence of contrast nephropathy (CIN) were detected and compared between the two groups before and after operation. **Results:** After operation, the levels of BUN, Scr, Cys C, VEGF, NO, IL-6, TNF- α , and hs-CRP in two groups were all increased ($P < 0.05$), the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). The level of eGFR, ET-1 and MPO were decreased ($P < 0.05$), the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). After operation, SOD and TAC levels in both groups were increased ($P < 0.05$), observation group was higher than control group ($P < 0.05$). MPO level was decreased, the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). The incidence of CIN in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Intensifying the dose of atorvastatin can prevent the occurrence of contrast agent nephropathy more effectively, the mechanism of which may be related to improving vascular function, inhibiting inflammation and oxidative stress response.

[Key words] Atorvastatin; Percutaneous coronary intervention; Contrast induced nephropathy; Inflammatory cytokines; Stress response

经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是一种通过注入造影剂对阻滞或闭塞的冠状动脉进行疏通的重要手术,但患者术后 2~3 d 内易并发造影剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN),肾损伤的机制可能与造影剂损伤肾小管、降低肾血流、破坏肾脏内的氧自由基平衡、氧化应激及炎症反应等有关^[1]。目前,预防 CIN 的方式主要有合理控制造影剂的含量、动脉造影前给患者输入生理盐水进行水化治疗、肾脏代替法预防、服用血管收缩拮抗剂类的药物和抗氧化剂^[2]。阿托伐他汀是一种兼具抗炎和抗氧化作用的药物,强化剂量的他汀类药物有抑制炎症、氧化应激反应、改善血管内皮功能等作用,对降低 CIN 发生有一定作用。本研究旨在探讨不同剂量的阿托伐他汀对 CIN 的预防效果及对炎症应激的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 9 月至 2020 年 12 月河北中石油中心医院收治的 100 例行 PCI 的患者为研究对象,根据阿托伐他汀使用剂量不同分为观察组和对照组,每组各 50 例。本研究经院伦理委员会批准,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

纳入标准:(1)满足 PCI 手术适应症的要求^[3];(2)术前进行肾功能检查各项指标均正常的患者;(3)术前 3 个月内未进行其他造影手术和服用他汀类药物的患者;(4)无血管收缩障碍的患者;(5)签署知情同意书的患者。排除标准:(1)心肾功能不全,或血流不稳定患者;(2)对他汀类药物过敏的患者;(3)3 年内服用过肾毒性药物的患者。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	观察组(n=50)	对照组(n=50)	χ^2/t 值	P值
男/女(例)	29/21	30/20	0.041	0.839
糖尿病	27(54)	31(62)	0.657	0.418
高血压	33(66)	38(76)	1.214	0.271
吸烟	18(36)	21(42)	0.195	0.659
年龄(岁)	47.12±8.20	45.66±9.58	0.819	0.415
体质量(kg/m ²)	23.10±5.74	21.81±3.55	1.352	0.180
总胆固醇(mmol/L)	2.01±1.56	2.33±1.41	1.076	0.285
甘油三酯(mmol/L)	4.27±0.56	4.30±1.01	0.184	0.855
水化治疗量(mL)	566.45±235.10	590.08±210.94	0.529	0.598
糖化血红蛋白(%)	6.72±0.78	6.42±0.91	1.770	0.080
造影剂用量(mL)	134.50±39.25	128.80±45.60	0.670	0.505

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 患者术前 1 d 和术后 2 d 连续口

服阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司),观察组剂量为 40 mg/d;对照组剂量为 10 mg/d,均为 1 次/晚。同时,两组患者静脉输入生理盐水并口服阿司匹林和氯吡格雷做常规治疗,阿司匹林首剂量 300 mg,之后 100 mg/d;氯吡格雷首剂量 300 mg,之后 75 mg/d^[4]。手术前后间隔 12 h 静脉滴注 0.9% 氯化钠溶液进行水化治疗,滴注速度(0.5~1 mL)·kg⁻¹·h⁻¹,并依据患者心功能指标水平而适当调整。

1.2.2 PCI 手术治疗 造影剂选择碘佛醇注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司),左、右冠状动脉造影单次剂量分别为 2~10 mL 和 1~10 mL,必要时可重复注射,成人最大剂量不超过 250 mL,若注射过程中出现不良反应,立即停止,直至反应消退。

1.3 观察指标

(1)肾功指标:采集患者术前 1 d 和术后 48 h 清晨空腹静脉血 3 mL,1 200 rmp 离心取上层血清,采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪检测血尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cys C)和肾小球过滤率(eGFR)水平;(2)血管功能指标:采用生物素双抗夹心酶联免疫吸附法检测血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)和一氧化氮(NO)水平;(3)炎症因子和氧化应激因子水平:采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、超氧化物歧化酶(SOD)、髓过氧化物酶(MPO)、总抗氧化能力(TAC)水平;(4)CIN 发生率:根据改善全球结果(KDIGO)发布的急性肾损伤(AKI)分类和管理指南定义,术后 48 h 内 Scr 绝对值增加 ≥ 0.3 mg/dL 为 AKI,将两组患者治疗效果分为有效(Scr 绝对值升高 < 0.3 mg/dL)和无效(Scr 绝对值升高 ≥ 0.3 mg/dL),CIN 发生率=无效例数/总例数 $\times 100\%$ ^[5]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 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 两组患者肾功能指标比较

术前,两组患者肾功能指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 48 h,两组患者血清 BUN、Scr 和 Cys C 水平均升高($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);eGFR 水平均降低($P < 0.05$),

且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者肾功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组($n=50$)	对照组($n=50$)	t 值	P 值
BUN (mmol)				
术前	5.33 ± 0.12	5.30 ± 0.18	0.981	0.329
术后48 h	5.98 ± 0.33 ^{*#}	6.15 ± 0.21 [*]	3.073	0.003
Scr (μmol)				
术前	74.65 ± 16.72	77.41 ± 13.54	0.907	0.367
术后48 h	78.95 ± 10.60 ^{*#}	83.61 ± 10.94 [*]	2.163	0.033
Cys C (mg/L)				
术前	0.87 ± 0.09	0.90 ± 0.11	1.493	0.139
术后48 h	0.92 ± 0.19 ^{*#}	1.01 ± 0.13 [*]	2.764	0.007
eGFR [$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}$]				
术前	109.51 ± 10.33	113.48 ± 12.57	1.725	0.088
术后48 h	89.70 ± 22.42 ^{*#}	80.59 ± 21.64 [*]	2.067	0.041

* $P < 0.05$,与同组术前相比;# $P < 0.05$,与对照组术后48 h相比。

2.2 两组患者血管功能指标比较

术前,两组患者血管功能指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后48 h,两组患者血清VEGF和NO水平均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$);ET-1水平均降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者血管功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组($n=50$)	对照组($n=50$)	t 值	P 值
VEGF (pg/mL)				
术前	100.58 ± 9.46	103.52 ± 9.87	1.521	0.132
术后48 h	129.95 ± 11.03 ^{*#}	119.06 ± 10.57 ^{*#}	4.874	<0.001
ET-1 (ng/L)				
术前	113.54 ± 10.97	109.77 ± 11.63	1.667	0.099
术后48 h	53.34 ± 6.94 ^{*#}	67.39 ± 7.12 [*]	9.992	<0.001
NO (μmol/L)				
术前	40.98 ± 3.76	41.76 ± 2.90	1.162	0.248
术后48 h	78.60 ± 5.02 ^{*#}	67.52 ± 7.83 [*]	8.424	<0.001

* $P < 0.05$,与同组术前相比;# $P < 0.05$,与对照组术后48 h相比。

2.3 两组患者炎症因子水平比较

术前,两组患者炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后48 h,两组患者血清IL-6、TNF- α 和hs-CRP水平均升高($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组患者氧化应激因子水平比较

术前,两组患者氧化应激因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后48 h,两组患者血清SOD和TAC水平均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$);MPO水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表4 两组患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组($n=50$)	对照组($n=50$)	t 值	P 值
IL-6 (pg/mL)				
术前	120.03 ± 24.16	121.64 ± 25.43	0.325	0.746
术后48 h	134.40 ± 34.66 ^{*#}	148.82 ± 31.84 [*]	2.166	0.033
TNF- α (pg/mL)				
术前	18.98 ± 4.30	18.73 ± 5.21	0.262	0.794
术后48 h	22.11 ± 9.04 ^{*#}	26.09 ± 8.78 [*]	2.233	0.028
hs-CRP (mg/L)				
术前	5.18 ± 4.35	4.99 ± 4.27	0.220	0.826
术后48 h	12.56 ± 5.20 ^{*#}	15.97 ± 5.33 [*]	3.238	0.002

* $P < 0.05$,与同组术前相比;# $P < 0.05$,与对照组术后48 h相比。

表5 两组患者氧化应激因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组($n=50$)	对照组($n=50$)	t 值	P 值
SOD (U/mL)				
术前	89.05 ± 9.54	88.65 ± 10.33	0.201	0.841
术后48 h	103.54 ± 8.58 ^{*#}	98.03 ± 8.55 [*]	3.217	0.002
MPO (U/L)				
术前	245.81 ± 20.57	240.50 ± 24.69	1.168	0.246
术后48 h	121.43 ± 19.52 ^{*#}	135.03 ± 15.49 [*]	3.859	<0.001
TAC (ku/L)				
术前	12.04 ± 2.55	12.56 ± 3.01	0.932	0.354
术后48 h	30.75 ± 2.02 ^{*#}	25.16 ± 3.91 [*]	8.981	<0.001

* $P < 0.05$,与同组术前相比;# $P < 0.05$,与对照组术后48 h相比。

2.5 两组患者CIN发生率比较

观察组CIN发生率(6.00%)低于对照组(24.00%),差异有统计学意义($\chi^2 = 6.353, P = 0.012$)。

3 讨论

CIN是一种常见因使用高渗性造影剂导致的获得性急性肾损伤。目前,CIN主要以预防为主,如静脉输液水化治疗和服用他汀类药物等^[6]。阿托伐他汀是一种还原酶抑制剂,能有效减少机体胆固醇的合成,可用于心血管疾病的治疗。近年有研究^[7]发现,一定剂量的阿托伐他汀可有效预防CIN的发生。

Scr是诊断CIN的常用指标,PCI前后变化的绝对值 ≥ 0.3 mg/dL被认为是发生CIN的临界值。本研究结果显示,术后两组患者Scr水平均升高($P < 0.05$),但观察组低于对照组($P < 0.05$),表明PCI前使用强化剂量的阿托伐他汀可降低CIN发生的风险^[8]。表明,CIN诊断早期中肾功能的另一项指标Cys C比Scr更具有临床意义。本研究中,两组患者术后Cys C水平均升高($P < 0.05$),但观察组低于对照组($P < 0.05$),也表明PCI前使用强化剂量的阿托伐他汀并发CIN的风险较低。观察组患

者 CIN 发生率低于对照组 ($P < 0.05$), 进一步证实了上述结论, 可能是强化剂量的阿托伐他汀可以维持肾功能指标在正常范围, 保护了肾功能, 有效阻止了 CIN 的发生。黄迪等^[9]研究也发现, 阿托伐他汀不仅对肾脏有保护作用, 且在安全范围内增加剂量, 保护效果也会增强, 且不会因增大剂量而增加不良反应。此外, 观察组患者 eGFR 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 说明加大阿托伐他汀剂量可以改善肾小球过滤功能。

彭佳等^[10]认为, 造影剂对肾脏的损伤方式是使肾脏的血管强缩后发生血液阻滞, 局部缺血。ET-1 是收缩血管的重要激素。本研究发现, 观察组患者术后 ET-1 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 表明大剂量的阿托伐他汀可有效降低收缩血管相关激素的表达, 减少血管异常收缩, 维持正常功能。观察组患者术后血清 VEGF 和 NO 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 表明强化剂量的阿托伐他汀不仅可以防止因缺血导致的肾脏损伤, 还可以改善因收缩血管导致的血管内皮损伤。NO 含量可扩张血管, 减少内皮细胞分泌物, 进而减小氧自由基堆积, 减少血管炎症的发生, 起到保护肾脏的作用。有研究^[11]发现, 阿托伐他汀可促进 NO 合成, 保障血管内皮功能完好。此外, 俞峰等^[12]在探究不同剂量的阿托伐他汀对血管疾病患者的疗效时发现, 该药剂量 40 mg 比 20 mg 效果好, 表明高剂量能更有效的提高患者血管功能, 与本研究结果一致。因此, 阿托伐他汀可通过改善血管功能来保护肾脏不受损伤, 且在安全剂量范围内, 随着剂量的升高, 疗效也会随之提。

NO 和 VEGF 水平降低可以引起血管炎症反应, 而造影剂对肾脏损伤的可能机制之一是由此引发的氧化应激反应^[13]。因此, 抗炎、抗氧化剂可用于预防和治疗 CIN, 而阿托伐他汀兼具抗炎和抗氧化作用。本研究结果显示, 两组患者术后 IL-6、TNF- α 和 hs-CRP 水平均升高 ($P < 0.05$), 但观察组低于对照组 ($P < 0.05$), 表明高剂量阿托伐他汀能有效抑制 PCI 后炎症的发生发展, 对保护肾功能有积极意义。hs-CRP 作为机体重要的炎性物质, 是急性炎症的检测标志物。有研究^[14]发现, hs-CRP 联合 Cys C 对 CIN 有较好的预测价值, 而本研究中, 术后观察组患者该两项指标均低于对照组 ($P < 0.05$), 可以认为强化剂量的阿托伐他汀可以降低 CIN 发生的风险。SOD 可以清除体内过多的氧自由基, 本研究观察组患者术后 SOD 和 TAC 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 表明强化剂量的阿托伐他汀可通过增加 SOD 的含

量来调节氧化应激反应 MPO 是反映中性粒细胞功能的标志物, 可促进氧自由基的产生, 使机体发生诸多氧化反应而导致组织器官受损。本研究中, 两组患者术后 MPO 水平均下降 ($P < 0.05$), 但观察组低于对照组 ($P < 0.05$), 表明高剂量的阿托伐他汀不仅可以清除过多的氧自由基, 还可以通过抑制氧自由基的产生来保护肾脏。

综上, 强化剂量的阿托伐他汀能更有效防止 PCI 后 CIN 的发生, 机制可能与改善血管功能, 抑制炎症与氧化应激反应有关。

参考文献

- [1] 刘红娜, 陈云爽. 造影剂肾病研究进展[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(1): 108-112.
- [2] Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy[J]. Life Sci, 2020, doi: 10.1016/j.lfs.2020.118379.
- [3] 韩雅玲. 《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》正式发布[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(6): 315.
- [4] 邢玉良, 柏松, 戴新明, 等. 强化阿托伐他汀对急诊冠心病患者行冠状动脉介入治疗术后心源性休克和造影剂肾病的预防效果[J]. 中国实用医药, 2021, 16(12): 12-14.
- [5] Ostermann M, Bellomo R, Burdman EA, et al. Conference Participants. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference [J]. Kidney Int, 2020, 98(2): 294-309.
- [6] 吴玉付. 冠心病介入治疗术后造影剂肾病的药物防治进展[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(10): 3-7.
- [7] 张冬利, 王瑞生. 阿托伐他汀预防颈动脉支架术后造影剂肾病的疗效及安全性研究[J]. 中国医学工程, 2020, 28(6): 33-36.
- [8] Wang M, Zhang L, Yue R, et al. Significance of Cystatin C for Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 2956-2961.
- [9] 黄迪, 郑仕杰, 张金晶, 等. 高强度他汀对冠心病合并轻中度肾功能不全患者肾功能的影响及不良反应发生情况[J]. 心血管外科杂志(电子版), 2019, 8(2): 4-6.
- [10] 彭佳, 谭波宇, 宁宁, 等. 造影剂肾病发病机制、危险因素及防治的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14(3): 43-46, 51.
- [11] 魏静华, 张晓辉. 不同剂量阿托伐他汀在急性冠脉综合征介入治疗后的应用效果及对降脂和血管功能的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(16): 50-52.
- [12] 俞峰, 郑毅敏, 张帅, 等. 不同剂量阿托伐他汀对高血压并颈动脉斑块患者血脂及内皮功能的影响比较[J]. 中国基层医药, 2021, 28(4): 563-567.
- [13] 赵灿, 王永亮, 沈絮华, 等. 阿托伐他汀预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心室重构、炎症反应和氧化应激的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(4): 614-617.
- [14] 麦李明, 杨洁, 吴楠, 等. 术前血清胱抑素 C、超敏 C 反应蛋白对 PCI 术后造影剂肾病的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(2): 19-23.

(收稿日期: 2021-02-11

修回日期: 2021-04-02)