文章编号:1000-5404(2013)12-1297-04

论著

等渗与低渗对比剂在冠心病介入治疗中对肾功能影响的研究

薛 毅,宋治远,张志辉,姚 青 (400038 重庆,第三军医大学西南医院心血管内科,重庆市介入心脏病学研究所)

[摘要] **目的** 对比评估等渗与低渗对比剂在冠心病介入治疗中对肾功的影响。**方法** 将2012年6月至2013年1月在西南医院心血管内科住院并诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病,行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的409例患者分为等渗对比剂组(195例)和低渗对比剂组(214例),分别于PCI术前及术后24、72 h留取血尿标本,检测血清肌酐、尿素氮、胱抑素C、尿酸、β2微球蛋白和尿微量白蛋白、尿β2微球蛋白,观察2组患者使用对比剂后急性肾损伤(contrast-induced acute kidney injury,CI-AKI)的发生情况。**结果** PCI术后72 h低渗对比剂组血清肌酐及β2微球蛋白均较术前显著升高($P<0.05$),而等渗对比剂组与术前比较则无显著改变($P>0.05$)。低渗对比剂组术后24 h尿β2微球蛋白的升高有统计学差异($P<0.05$)。共有20例(4.89%)患者符合CI-AKI诊断标准,其中低渗对比剂组17例(7.94%),等渗对比组3例(1.54%),两组间比较差异显著($P<0.01$)。PCI前有慢性肾功能不全者经水化治疗,PCI术后各项指标均较术前无显著变化($P>0.05$)。**结论** 在PCI术中使用大剂量对比剂可导致不同程度CI-AKI发生,其中低渗对比剂致CI-AKI发生率显著高于等渗对比剂。

[关键词] 对比剂致急性肾损伤;经皮冠状动脉介入治疗;水化治疗
[中图法分类号] R541.405;R692.02;R981 [文献标志码] A

Effect of iso-osmolar and low-osmolar contrast media on renal function of patients with percutaneous coronary intervention

Xue Yi, Song Zhiyuan, Zhang Zhihui, Yao Qing (Department of Cardiology, Chonging Institute of Interventional Cardiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Objective To compare the effect of iso-osmolar contrast media with that of low-osmolar contrast media on the renal function of patients with percutaneous coronary intervention (PCI). Methods From June 2012 to January 2013, 409 inpatients who were diagnosed with coronary artery disease to undergo PCI in Southwest Hospital were enrolled. They were divided into two groups including an iso-osmolar group ($n=195$) and a low-osmolar group ($n=214$). The serum levels of creatinine, urea nitrogen, cystatin C, urea acid and β2-microglobulin and urine levels of β2-microglobulin and microalbumin were assessed before PCI and at 24 and 72 h after PCI to detect incidence of contrast-induced acute kidney injury. Results The serum levels of creatinine and β2-microglobulin of the low-osmolar group statistically increased at 24 h after PCI ($P<0.05$), while those of the iso-osmolar group did not change after PCI ($P>0.05$). The urine level of β2-microglobulin of the low-osmolar group increased at 24 h after PCI ($P<0.05$). The diagnosis of 17 patients (7.94%) in the low-osmolar group and 3 patients (1.54%) in the iso-osmolar group met the criteria of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI), and the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.01$). The patients with chronic kidney disease before PCI were all treated with oral and intravenous hyperhydration, and their indicators of renal function did not statistically change after PCI ($P>0.05$). Conclusion High dose of contrast media can induce CI-AKI, and the incidence of CI-AKI in the low-osmolar group is significantly higher than that in the iso-osmolar group ($P<0.01$).

[**Key words**] contrast-induced acute kidney injury; percutaneous coronary intervention; hyperhydration

Corresponding author: Song Zhiyuan, Tel: 86-23-68765168, E-mail: zysong2010@126.com

[通信作者] 宋治远,电话:(023)68765168,E-mail:zysong2010@126.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130329.1016.002.html(2013-03-29)

对比剂致急性肾损伤(Contrast-Induced Acute Kidney Injury, CI-AKI)是对比剂应用过程中的重要并发症,也是医源性肾衰竭的重要组成部分,可使患者住院时间、医疗费用及死亡率增加。等渗对比剂相比低渗对比剂对肾功能的损害是否更小,目前尚有争议[1-6]。有研究发现,CI-AKI的发生率与对比剂用量明显相关[7]。相对于单纯的冠状动脉造影术,介入治疗操作更复杂,手术时间长,通常需要使用更大剂量的对比剂。本研究仅就经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention ,PCI)术中使用等渗与低渗对比剂对肾功能的影响及CI-AKI的发生情况进行探讨。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究以2012年6月至2013年1月在西南医院心血管内科住院,诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病并行PCI治疗的患者为研究对象。共纳入409例患者,年龄为(61.78±10.75)岁,男性298例,女性111例。其中低渗对比剂组214例,等渗对比剂组195例。两组患者年龄、性别、体质指数、伴发病及PCI前各项血、尿指标比较详见表1。纳入标准:① 年龄45~80岁,性别不限;②临床确诊冠心病、并拟行PCI者。排除标准:①PCI前有急性肾损害者;②心源性休克;③对比剂过敏;④HIV抗体阳性,或有其他获得性、先天性免疫缺陷疾病,或有器官移植史;⑤妊娠、哺乳期;⑥体温38 ℃以上或临床上有明显活动性感染者。

1.2 对比剂类型及分组

本研究为前瞻性病例对照研究,根据患者在PCI术中使用对比剂类型不同将其分为等渗对比剂组和低渗对比剂组。等渗对比剂组选择碘克沙醇(商品名:威视派克。通用电器药业有限公司提供),渗透压290 mOsm/kg H_2O;低渗对比剂组选择碘海醇(商品名:欧乃派克,通用电气药业有限公司提供),渗透压541 mOsm/kg H_2O。

1.3 标本留取与检测

所有患者于术前72 h停用二甲双胍及非甾体类抗炎药等具有肾毒性的药物,分别于PCI术前、术后24 h及72 h留取空腹静脉血标本送检,按本院检验操作常规方法检测血胱抑素C(CysC)、血肌酐(sCr)、血尿酸(UA)、尿素氮(UN)及血β2-微球蛋白(sβ2MG);并于各时间点留取清洁中段晨尿标本,检测尿微量白蛋白(mAlb)、尿β2-微球蛋白(uβ2MG)。

1.4 正常值范围及诊断标准

各指标正常值范围:CysC:0.3~1.05 mg/L;sCr:40~97 μmol/L;UA:155~428 μmol/L;UN:1.7~8.3 μmol/L;sβ2MG:1.28~1.96 mg/L;uβ2MG:0.23~1.59 mg/L;mAlb:0~1.9 mg/dL;诊断标准:①对比剂致急性肾损伤(CI-AKI):术后1~3 d血清肌酐水平升高44.2 μmol/L或较基础值上升25%,排除心衰、药物等其他因素所致肾损伤[9]。②慢性肾功能不全:血清肌酐水平≥133 μmol/L。

1.5 水化治疗

对PCI前有慢性肾功能不全者均采用静滴生理盐水及口服补液水化治疗,生理盐水以1.5 mL/(kg·h)静滴,术前维持6 h,术后维持12 h,术后建议患者口服液体1 000~1 500 mL。

1.6 统计学处理

所有数据处理由统计软件SPSS 18.0完成。计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用t检验,计数资料采用频数表示,采用χ^2检验或者Fisher精确概率检验。

2 结果

2.1 两组患者PCI前临床基线资料比较

等渗对比剂组有心肌梗死病史者及CysC值均较低渗对比剂组明显增高($P<0.05$,$P<0.01$),其余各项指标比较均无显著差异($P>0.05$)。见表1。

2.2 两组患者PCI前及PCI后各项血、尿检测指标的变化

两组患者PCI术后24、72 h血UN、sCr、UA、Cysc及sβ2MG虽均在正常范围内,但术后72 h低渗对比剂组sCr及sβ2MG均较术前显著升高($P<0.05$),而等渗对比剂组与术前比较则无显著改变($P>0.05$)。两组患者术后24、72 h尿mAlb及uβ2MG均较术前升高,但只有低渗对比剂组术后24 h尿uβ2MG的升高有统计学差异($P<0.05$)。详见表2。

表1 两组冠心病患者PCI术前临床基线资料比较

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女(例)	体质指数($\bar{x}\pm s$,kg/cm^2)	吸烟指数($\bar{x}\pm s$,年支)	心肌梗死史(例)	高血压病(例)	糖尿病(例)	血脂异常(例)	慢性肾功能不全(例)	sCr($\bar{x}\pm s$,μmol/L)
低渗组	214	62.69±11.30	155/59	24.76±2.82	376.48±420.83	54	118	52	81	4	77.00±32.27
等渗组	195	60.84±10.08	143/52	25.07±2.67	397.04±489.42	61[a]	131	61	84	6	77.67±23.97

组别	UN($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	UA($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	CysC($\bar{x}\pm s$,mg/L)	sβ2MG($\bar{x}\pm s$,mg/L)	uβ2MG($\bar{x}\pm s$,mg/L)	mAlb($\bar{x}\pm s$,mg/dL)	对比剂用量($\bar{x}\pm s$,mL)	冠状动脉病变数目($\bar{x}\pm s$)	植入支架数目($\bar{x}\pm s$,根)
低渗组	6.39±2.49	344.02±96.91	0.81±0.27	3.13±0.99	0.60±1.52	4.87±17.35	107.96±24.23	2.59±0.87	1.43±0.76
等渗组	6.49±2.46	343.36±100.24	0.92±0.35b	3.32±0.99	0.96±1.86	5.07±15.12	105.68±28.05	2.61±0.86	1.41±0.77

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与低渗组比较

表2 两组冠心病患者PCI术前及术后各项血、尿检测指标的变化（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	指标	UN(μmol/L)	sCr(μmol/L)	UA(μmol/L)	CysC(mg/L)	sβ2MG(mg/L)	mAlb(mg/dL)	uβ2MG(mg/L)
低渗组	214	术前	6.40±2.49	77.21±32.47	344.60±96.82	0.81±0.27	3.14±1.00	5.00±17.66	0.62±1.55
		术后24 h	4.76±1.74	74.86±31.56	316.18±86.28	0.76±0.25	3.09±0.97	6.34±27.77	0.88±2.48[a]
		术后72 h	5.47±1.89	79.06±33.67[a]	324.14±70.62	0.78±0.25	3.29±1.14[a]	6.69±33.50	0.81±2.49
等渗组	195	术前	6.49±2.36	77.67±23.97	343.36±100.24	0.92±0.35	3.32±0.99	5.10±15.21	0.97±1.87
		术后24 h	4.68±1.60	72.68±21.21	311.70±95.92	0.83±0.23	3.21±0.97	5.76±19.74	1.01±2.31
		术后72 h	5.41±3.50	74.04±21.04	316.48±89.57	0.86±0.36	3.32±0.99	5.32±17.54	0.84±2.02

a：$P<0.05$，与术前比较

2.3 CI-AKI的发生率及CI-AKI患者PCI前、后各项指标变化

本组患者中共有20例符合CI-AKI诊断标准，占4.89%（20/409），其中低渗对比剂组17例、等渗对比组3例，两组患者CI-AKI的发生率分别为7.94%、1.54%，差异非常显著（$P<0.01$）。此20例患者PCI后24、72 h血sCr、尿uβ2MG均较术前显著升高（$P<0.05$，$P<0.01$）。详见表3。

表3 符合CI-AKI诊断的冠心病患者PCI前、后各指标比较（$n=20$，$\bar{x} \pm s$）

指标	术前	术后24 h	术后72 h
UN(μmol/L)	6.78±3.66	5.77±3.13	7.00±3.25
sCr(μmol/L)	69.85±34.43	85.25±35.81[b]	97.90±48.37[b]
UA(μmol/L)	319.55±101.13	338.30±85.42	362.75±120.10[b]
CysC(mg/L)	0.87±0.35	0.89±0.30	0.96±0.39
sβ2MG(mg/L)	3.77±1.72	3.60±1.22	4.02±1.79
mAlb(mg/dL)	1.06±1.08	1.24±1.45	1.18±2.59
Uβ2MG(mg/L)	0.33±0.42	0.55±0.96[a]	0.70±1.51[b]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与术前比较

2.4 慢性肾功能不全患者PCI前、后各项指标变化

PCI前即有慢性肾功能不全的10例患者，PCI术后24、72 h血sβ2MG、尿mAlb及尿uβ2MG虽较术前有升高，但无统计学意义（$P>0.05$）。详见表4。

表4 慢性肾功能不全冠心病患者PCI前、后各项指标比较（$n=10$，$\bar{x} \pm s$）

指标	术前	术后24 h	术后72 h
UN(μmol/L)	12.72±4.51	9.08±3.13	9.19±2.87
sCr(μmol/L)	197.20±67.43	182.90±69.56	191.50±74.36
UA(μmol/L)	492.70±115.93	451.20±112.62	427.70±77.19
CysC(mg/L)	1.94±0.36	1.66±0.34	1.76±0.24
sβ2MG(mg/L)	5.69±1.27	5.75±1.09	6.45±2.05
mAlb(mg/dL)	46.58±48.38	64.49±73.73	61.98±64.84
uβ2MG(mg/L)	6.24±4.78	8.58±7.61	5.87±7.31

3 讨论

随着心血管疾病介入诊疗术的普遍开展，对比剂的临床用量逐渐增加，CI-AKI也日益成为临床所关注的问题之一。已有文献报道，CI-AKI的发生和对比剂的用量相关，故认为应尽量减少对比剂的用量[7]。在冠状动脉造影术时，应根据病情需要，在保证造影质量和手术操作的前提下，尽量减少总的对比剂用量。2011 ACCF/AHA的UA/NSTEMI患者治疗指南[8]建议：慢性肾病患者可根据肌酐清除率计算对比剂使用剂量，以限定最大对比剂使用剂量，降低CI-AKI发生的风险。国内外大部分文献报道的目标人群为行经皮冠状动脉诊疗术的患者，包括冠脉造影术及PCI的患者，对比剂用量多少不一。PCI治疗相对于单纯冠脉造影术，不仅手术操作时间长，而且所用对比剂量较大，便于就对比剂对肾功能的影响作出较客观评价，国外有文献对行PCI术的患者在应用等渗和低渗对比剂后，肌酐的变化及CI-AKI的发生率进行了对比，结果提示两组之间无显著差异[9]。而本研究除观察肌酐及CI-AKI这两个指标外，同时观察了血胱抑素C、尿素氮、β2-微球蛋白及尿微量白蛋白等肾功相关指标，提示低渗对比剂组术后24 h尿uβ2MG的较前显著升高（$P<0.05$）。

虽然低渗对比剂致CI-AKI的发生率明显低于高渗对比剂已成为共识[10-11]，但是低渗对比剂与等渗对比剂对肾功能的影响孰优孰劣，目前文献报道仍有争议。2003年NEPHRIC[5]的研究显示，在糖尿病伴慢性肾病患者中，等渗对比剂较低渗对比剂的肾脏毒性更小；2006年的一项系统回顾显示等渗对比剂组患者CI-AKI的比例明显低于低渗对比剂组患者；在原有肾功能不全和肾功能不全合并糖尿病的患者中，等渗对比剂降低CI-AKI发生率的作用表现得更为显著[6]。但近期的两篇系统回顾都表明在高危患者中，应用等渗与低渗对比剂后，CI-AKI的发生率并没有统计学差异[3-4]。最近的CONTRAST-AMI[12]研究表明，ST段抬高的心肌梗死患者应用两种对比剂后，在CI-AKI的发生率上等渗对比剂并不优于低渗对比剂。关于合并慢性肾脏疾病患者行冠脉造影或PCI对比剂的选择，2007年公布的ACC/AHA的UA/NSTEMI患者治疗指南[13]推荐应用等渗对比剂；2012年公布的ACCF/

AHA/SCAI的PCI患者治疗指南[14]中,对使用何种含碘对比剂均未进行推荐。本研究就低渗对比剂与等渗对比剂对肾功能的影响进行了初步探讨,结果发现,低渗对比剂组CI-AKI的发生率较等渗对比剂组明显增高,提示等渗对比剂在预防CI-AKI方面显著优于低渗对比剂,可供临床参考应用。

对比剂致急性肾损害的发生机制目前尚未完全阐明,可能与对比剂使肾脏血管收缩导致髓质缺血及对比剂对肾小管具有直接细胞毒性有关[15]。本研究结果显示:低渗对比剂组术后24 h uβ2MG较术前明显升高($P<0.05$),表明对比剂对肾脏的毒性损伤主要发生在肾小管,此可能是CI-AKI发生的主要机制[15]。

对于已有慢性肾功能不全的患者,是否适合使用对比剂?使用何种对比剂?始终是临床所关注的焦点问题。因为对冠心病合并慢性肾功能不全患者,不能使用对比剂就意味着无法进行PCI治疗。我们通过对本组中10例已有慢性肾功能不全患者研究发现,在PCI前后给予水化治疗,使用低渗对比剂及等渗对比剂并不加重肾损害,PCI术后24、72 h血sβ2MG、尿mAlb及uβ2MG与术前比较均无显著差异。本研究结果提示,冠心病合并轻中度慢性肾功能不全并不是PCI的禁忌证,但需在PCI前、后加强水化治疗,并尽可能将对比剂用量降到最低。

参考文献:

[1] Heinrich M C, Scheer M, Heckmann M, *et al*. Iodixanol induces apoptotic and antiproliferative effects but no necrotic cell death in renal proximal tubular cells *in vitro* [J]. Rofo, 2009, 181(4): 349-354.

[2] Reed M, Meier P, Tamhane U U, *et al*. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2009, 2(7): 645-654.

[3] From A M, Al-Badarin F J, McDonald F S, *et al*. Iodixanol versus low-osmolar contrast media for prevention of contrast induced nephropathy: meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3(4): 351-358.

[4] Heinrich M C, Haberle L, Muller V, *et al*. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Radiology, 2009, 250(1): 68-86.

[5] Aspelin P, Aubry P, Fransson S G, *et al*. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography[J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 491-499.

[6] McCullough P A, Bertrand M E, Brinker J A, *et al*. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(4): 692-699.

[7] Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, *et al*. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality [J]. Ann Intern Med, 2009, 150(3): 170-177.

[8] Levine G N, Bates E R, Blankenship J C, *et al*. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2012, 79(3): 453-495.

[9] Wessely R, Koppara T, Bradaric C, *et al*. Choice of contrast medium in patients with impaired renal function undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2009, 2(5): 430-437.

[10] Stacul F, van-der-Molen A J, Reimer P, *et al*. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines [J]. Eur Radiol, 2011, 21(12): 2527-2541.

[11] 赵景宏, 黄岚, 王军平, 等. 高渗和低渗造影剂对大鼠肾动脉内皮功能的影响及意义[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(16): 1713-1715.

[12] Bolognese L, Falsini G, Schwenke C, *et al*. Impact of iso-osmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the contrast media and nephrotoxicity following primary angioplasty for acute myocardial infarction [CONTRAST-AMI] Trial) [J]. Am J Cardiol, 2012, 109(1): 67-74.

[13] Anderson J L, Adams C D, Antman E M, *et al*. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/Non ST-elevation myocardial infarction): developed in collaboration with the american college of emergency physicians, the society for cardiovascular angiography and interventions, and the society of thoracic surgeons: endorsed by the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation and the society for academic emergency medicine[J]. Circulation, 2007, 116(7): e148-e304.

[14] 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson J L, *et al*. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines[J]. Circulation, 2012, 126(7): 875-910.

[15] Perrin T, Descombes E, Cook S Contrast-induced nephropathy in invasive cardiology [J]. Swiss Med Wkly, 2012, 142: w13608.

(**收稿**:2013-03-10;**修回**:2013-03-25)

(编辑 栾 嘉)