

· 临床研究 ·

普罗布考对老年不稳定型心绞痛患者对比剂肾损害的预防作用

赵 凯, 李永健

(天津市南开医院心脏科, 天津 300100)

摘要:目的 探讨普罗布考能否降低老年不稳定型心绞痛患者对比剂肾病(CIN)的发生率。方法 将拟行经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗的 163 例老年不稳定型心绞痛患者随机分为基础治疗组($n=81$)和普罗布考组($n=82$)。普罗布考组在常规治疗基础上加服普罗布考,术前 3 d 至术后 3 d 口服 250 mg, 3 次/天。所有患者术前及术后连续 3 d 检测血清肌酐(Scr)水平,术前及术后 24 h 检测尿中性粒细胞明胶酶相关性脂蛋白(NGAL)、尿白介素-18(IL-18)、肾损伤分子-1(KIM-1)水平,并比较两组患者 CIN 的发生率。结果 两组共发生 CIN 15 例(9.20%),其中基础治疗组 12 例(14.81%),普罗布考组 3 例(3.66%),两组 CIN 的发病率差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 对不稳定型心绞痛接受 PCI 治疗的老年患者预防性应用普罗布考可以有效预防 CIN 的发生。

关键词:老年人;心绞痛,不稳定型;普罗布考;对比剂肾病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.14.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)14-1593-02

Role of probucol in preventing contrast-induced nephropathy in elder patients with unstable angina pectoris

Zhao Kai, Li Yongjian

(Department of Cardiology, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

Abstract: Objective To study the prevention effects of probucol on contrast-induced nephropathy(CIN) in elder patients with unstable angina pectoris(UAP). **Methods** 163 elder inpatients with UAP were randomly divided into two groups, the basic treatment group($n=81$) and the probucol treatment group($n=82$). On the base of conventional therapy, the probucol treatment group was given oral probucol 250 mg, 3 times daily from preoperative 3 d to postoperative 3 d in angioplasty. The values of serum creatinine(Scr), urine NGAL, IL-18 and KIM-1 were detected before angioplasty and for continuous 3 d after angioplasty in the two groups. Then the incidence rates of CIN were compared between the two groups. **Results** CIN occurred in 15 cases(9.20%), 12 cases(14.81%) in the basic treatment group and 3 cases(3.66%) in the probucol treatment group, the incidence rates showing statistical difference between the two groups($P<0.05$). **Conclusion** Prophylactic treatment with probucol in elder patients with UAP undergoing coronary angiography or intervention has a preventive role against CIN.

Key words: aged; angina, unstable; probucol; contrast induced nephropathy

随着冠心病介入技术在临床中广泛应用,对比剂肾病(CIN)的发生呈上升趋势。老年人常多病在身,如高血压、糖尿病、心力衰竭等,是 CIN 的高发人群。CIN 增加了患者住院及随访期事件的发生率及死亡率^[1]。现阶段尚无有效治疗 CIN 的方法,预防是关键^[2]。普罗布考(普罗布考)具有清除氧自由基、抗氧化损伤的作用,这有助于减少 CIN 的发生^[3]。本研究旨在探讨对于拟行经皮冠状动脉介入术(percutaneous transluminal coronary intervention, PCI)治疗的老年不稳定型心绞痛患者应用普罗布考,能否预防 CIN 的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 6 月至 2012 年 4 月在天津市南开医院心脏科住院治疗拟行 PCI 治疗的老年不稳定型心绞痛患者 163 例,其中男 85 例,女 78 例。入选标准:(1)年龄超过 70 岁;(2)不稳定型心绞痛;(3)术前均签署知情同意书。排除标准:(1)对碘剂过敏者;(2)严重肝肾功能不全者;(3)肿瘤患者;(4)高热及重症感染者;(5)有免疫系统疾病者;(6)血液系统疾病者。所有患者随机分为基础治疗组(81 例)和普罗布考组(82 例)。基础治疗组:男 43 例,女 38 例;平均年龄(76.94±4.28)岁。有高血压史 48 例(59.26%),糖尿病史 39 例(48.15%),脑卒中史 10 例(12.34%),吸烟史 62 例(76.65%)。普罗布考组:男 42 例,女 40 例;平均年龄(75.58±

3.74)岁。有高血压史 52 例(63.41%),糖尿病史 42 例(51.22%),脑卒中史 12 例(14.63%),吸烟史 65 例(79.27%),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 基础治疗组常规给予阿司匹林氯吡格雷抗血小板聚集、低分子肝素抗凝、硝酸酯扩冠、他汀调脂及水化肾脏等治疗;普罗布考组在常规治疗基础上加服普罗布考(畅泰,承德颈复康药业),术前 3 d 至术后 3 d 口服 250 mg, 3 次/天。术前 6 h 至术后 6 h 所有患者接受生理盐水电化治疗($1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$),介入手术中均使用低渗非离子型对比剂-碘帕醇(碘比乐)。

1.2.2 观察指标 详细询问患者的病史,包括一般资料、既往史、现病史及家族史等。所有患者均测定空腹状态的身高、体质量。由同一位医生测定卧位血压及心率 2 次,取平均值;查超声心动图评估左室射血分数。所有患者术前空腹抽血检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),术前及术后连续 3 d 空腹抽血检测血清肌酐(Scr)水平,并检测术前及术后 24 h 尿中性粒细胞明胶酶相关性脂蛋白(NGAL)、尿白介素-18(IL-18)、尿肾损伤分子-1(KIM-1)水平。血清 Scr 水平检测应用苦味酸法;尿 NGAL、IL-18、KIM-1 检测应用 ELISA 法,试

剂盒为美国 RD 公司产品。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计学软件进行分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用率或构成比表示。所有指标均进行正态分布及方差齐性检验, 计量资料比较采用方差分析或 t 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基础情况比较 两组患者基础情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 PCI 术后肾功能比较 PCI 术后两组患者血 Scr 水平均升高, 普罗布考组术后第 2、3 天血清 Scr 水平低于基础治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者尿 NGAL、IL-18、KIM-1 水平比较 PCI 术前两组患者尿 NGAL、IL-18、KIM-1 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 24 h 普罗布考组尿 NGAL、IL-18、KIM-1 水平均明显低于基础治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 CIN 的发病率 两组共发生 CIN 15 例 (9.20%), 其中基础治疗组 12 例 (14.81%), 普罗布考组 3 例 (3.66%), 两组

CIN 的发病率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者基础临床情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	普罗布考组 ($n=82$)	基础治疗组 ($n=81$)	P
BMI	25.25±4.54	24.91±5.82	0.68
收缩压 (mm Hg)	137.45±17.74	142.02±18.06	0.36
舒张压 (mm Hg)	69.89±12.31	75.13±10.27	0.49
心率 (次/分)	72.01±10.11	74.21±11.03	0.41
对比剂用量 (mL)	236.85±39.74	238.87±38.69	0.69
手术时间 (min)	69.85±8.48	62.87±10.69	0.71
病变支数 (支)	1.70±0.40	1.70±0.50	0.51
支架植入数 (枚)	2.20±1.10	2.10±1.00	0.42
TC (mmol/L)	4.77±1.11	4.93±1.06	0.28
TG (mmol/L)	1.95±1.42	1.94±1.23	0.91
LDL-C (mmol/L)	2.98±0.96	3.12±0.85	0.41
HDL-C (mmol/L)	1.18±0.32	1.17±0.29	0.85
射血分数 (%)	58.12±11.35	60.26±12.35	0.37

表 2 两组患者 PCI 手术前、后血 Scr 水平的变化 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	n	术前	术后第 1 天	术后第 2 天	术后第 3 天
普罗布考组	82	86.76±16.74	93.25±16.29*	95.13±17.15*#	89.51±15.36#
基础治疗组	81	84.24±17.34	97.91±16.82*	116.25±15.78*	108.68±16.27*

*: $P < 0.05$, 与术前比较; #: $P < 0.05$, 与基础治疗组比较。

表 3 两组患者 PCI 手术前后尿 NGAL、IL-18、KIM-1 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NGAL (ng/mL)		IL-18 (ng/L)		KIM-1 (ng/mL)	
		术前	术后 24 h	术前	术后 24 h	术前	术后 24 h
普罗布考组	82	7.98±4.02	41.56±9.32*#	40.98±4.82	50.10±3.32*#	0.75±0.05	2.11±0.31*#
基础治疗组	81	7.62±3.76	69.52±12.93*	41.62±5.76	60.09±4.93*	0.68±0.07	5.78±0.29*

*: $P < 0.05$, 与术前比较; #: $P < 0.05$, 与基础治疗组比较。

3 讨论

CIN 是随着介入治疗技术的发展而凸显的问题, 其发病率逐年升高, 目前以血 Scr 水平升高大于 $44.2 \mu\text{mol/L}$ 或比基础值升高超过 25% 作为 CIN 的诊断标准^[4-6], 然而血 Scr 变化滞后于肾损伤的发生, 并不能及时反映肾功能状态。近年研究发现尿 NGAL、IL-18、KIM-1 水平可以早期、特异地预测 CIN 的发生^[7-8]。本研究结果显示 PCI 术后两组患者 24 h 尿 NGAL、IL-18、KIM-1 水平以及血 Scr 水平均较术前升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

对于 CIN 的发生, 氧化应激所致自由基损伤是其重要机制之一^[9]。普罗布考是目前已知最强的断链抗氧化剂, 其分子内所含的酚羟基很容易被氧化而发生断链, 捕捉氧离子并与其结合后形成稳定的酚氧基, 有效降低血浆氧自由基水平^[10-11]。研究证实, 普罗布考明显减少糖尿病大鼠尿中脂质过氧化物的排量, 而脂质过氧化物排量下降与尿蛋白排出减少及肾损害减轻之间有明显相关性^[12]。Li 等^[13]对普罗布考能否减轻急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后 CIN 的发病率进行了前瞻性、随机化临床试验。结果显示术后普罗布考组 Scr 峰值明显低于对照组, CIN 的发病率略低于对照组, 但差异无统计学意义。

老年人常常合并心力衰竭、糖尿病、慢性肾功能不全等, 是

CIN 的高发人群, 尤其是高龄 (≥ 70 岁) 患者 CIN 发病率可高达 50%^[14-15]。目前关于普罗布考预防老年不稳定型心绞痛患者 CIN 发生的大规模研究尚不多见。本研究中两组共发生 CIN 15 例 (9.20%), 其中基础治疗组 12 例 (14.81%), 普罗布考组 3 例 (3.66%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。普罗布考组血清 Scr 水平以及尿 NGAL、IL-18、KIM-1 水平较基础治疗组明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。因此, 在水化治疗基础上, 对拟行 PCI 治疗的老年不稳定型心绞痛患者术前 3 d 至术后 3 d 应用普罗布考 250 mg, 3 次/天, 可以降低 CIN 的发生率, 更有效地进行肾保护。但本研究样本量较小, 确切结论仍需大规模研究进一步证实。

参考文献:

- [1] McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(6A): 5-13.
- [2] Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(6A): 59-77.
- [3] 尹力, 李广平, 刘彤, 等. 普罗布考预防 (下转第 1597 页)

- ated with EMT promotes radioresistance in human tumor cells[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 99(3):392-397.
- [3] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2008, 62(1):10-29.
- [4] Oñate-Ocaña LF, Méndez-Cruz G, Hernández-Ramos R, et al. Experience of surgical morbidity after palliative surgery in patients with gastric carcinoma[J]. *Gastric Cancer*, 2007, 10(4):215-220.
- [5] Davis R, Rizwani W, Banerjee S, et al. Nicotine promotes tumor growth and metastasis in mouse models of lung cancer[J]. *PLoS One*, 2009, 4(10):e7524.
- [6] Yang XR, Pfeiffer RM, Garcia-Closas M, et al. Hormonal markers in breast cancer: coexpression, relationship with pathologic characteristics, and risk factor associations in a population-based study [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(21):10608-10617.
- [7] Pettaway CA, Song R, Wang X, et al. The ratio of matrix metalloproteinase to E-cadherin expression: a pilot study to assess mRNA and protein expression among African American prostate cancer patients[J]. *Prostate*, 2008, 68(13):1467-1476.
- [8] Damsky CH, Richa J, Solter D, et al. Identification and purification of a cell surface glycoprotein mediating intercellular adhesion in embryonic and adult tissue[J]. *Cell*, 1983, 34(2):455-466.
- [9] Katayama S, Abe M, Negishi K, et al. Reciprocal changes in left ventricular collagen alpha 1 chain gene expression between types I and IV in spontaneously diabetic rats[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1994, 26(3):163-169.
- [10] Gofuku J, Shiozaki H, Doki Y, et al. Characterization of soluble E-cadherin as a disease marker in gastric cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 1998, 78(8):1095-1101.
- [11] Gogali A, Charalabopoulos K, Zampira I, et al. Soluble adhesion molecules E-cadherin, intercellular adhesion molecule-1, and E-selectin as lung cancer biomarkers[J]. *Chest*, 2010, 138(5):1173-1179.
- [12] Soyama A, Eguchi S, Takatsuki M, et al. Significance of the serum level of soluble E-cadherin in patients with HCC[J]. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55(85):1390-1393.
- [13] George E, Polissar NL, Wick M. Immunohistochemical evaluation of p16INK4A, E-cadherin, and cyclin D1 expression in melanoma and Spitz tumors[J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 133(3):370-379.
- [14] Pedrazzani C, Caruso S, Corso G, et al. Influence of age on soluble E-cadherin serum levels prevents its utility as a disease marker in gastric cancer patients[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43(6):765-766.
- [15] Chan AO, Chu KM, Lam SK, et al. Early prediction of tumor recurrence after curative resection of gastric carcinoma by measuring soluble E-cadherin[J]. *Cancer*, 2005, 104(4):740-746.
- [16] Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric Cancer: a meta-analysis of published randomized trials. A study of the GISCAD(Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente) [J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(7):837-843.
- (收稿日期:2012-09-08 修回日期:2013-01-10)
- (上接第 1594 页)
- 对比剂肾损害的随机化临床研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(5):385-388.
- [4] McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(15):1419-1428.
- [5] Bartorelli AL, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy [J]. *J Interv Cardiol*, 2008, 21(1):74-85.
- [6] McCullough PA, Staicu F, Becker CR, et al. Contrast-Induced nephropathy(CIN) consensus working panel: executive summary[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2006, 7(4):177-197.
- [7] Hall IE, Coca SG, Perazella MA, et al. Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(12):2740-2749.
- [8] Ronco C, Maioli M, Lorusso V, et al. Contrast-induced nephropathy: the VIKISAFE study group statement [J]. *G Ital Nefrol*, 2012, 29(2):183-204.
- [9] Pflueger A, Abramowitz D, Calvin AD. Role of oxidative stress in contrast-induced acute kidney injury in diabetes mellitus[J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(6):125-136.
- [10] 赵凯, 杨万松, 党群, 等. 普罗布考对高脂血症大鼠内皮功能的影响[J]. *山东医药*, 2011, 51(28):26-28.
- [11] Mockel M, Radovic M, Kühnle Y, et al. Acute renal haemodynamic effects of radiocontrast media in patients undergoing left ventricular and coronary angiography[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(5):1588-1594.
- [12] Liu JH, Liu DF, Wang NN, et al. Possible role for the thioredoxin system in the protective effects of probucol in the pancreatic islets of diabetic rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(8):528-533.
- [13] Li GP, Li Y, Tong L, et al. Role of probucol in preventing Contrast-Induced acute kidney injury after coronary interventional procedure[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(4):512-514.
- [14] Kim SJ, Choi D, Ko YG, et al. Relation of homocysteinemia to contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(8):1086-1091.
- [15] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2011, 123(4):e18-e209.
- (收稿日期:2012-10-08 修回日期:2013-01-22)