

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.24.003

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201102.0845.002.html\(2020-11-02\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201102.0845.002.html(2020-11-02))

甲花片对冠状动脉介入患者术后 AKI 的防治作用研究*

林欣,高坤[△],缪晓帆,武强
(江苏省中医院,南京 210029)

[摘要] **目的** 观察甲花片对冠状动脉介入(PCI)患者术后急性肾损伤(AKI)的防治作用。**方法** 选取 PCI 治疗的 80 例患者为研究对象,分为治疗组、对照组,每组 40 例。对照组行 PCI,治疗组在此基础上服用甲花片 4 片/次,每天 3 次。比较两组血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)、白细胞介素(IL)-6、IL-8 肾脏损伤因子的变化。**结果** 治疗前两组各项指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 24 h 治疗组 IL-6、IL-8 水平明显低于对照组($P<0.05$);术后 72 h 治疗组 Scr、BUN、IL-6、IL-8 水平均明显低于对照组,而 eGFR 明显高于对照组($P<0.05$)。与治疗前比较,术后 24 h 治疗组 Scr、BUN 水平升高,eGFR 水平降低($P<0.05$);与术后 24 h 比较,术后 72 h 治疗组 Scr、BUN、IL-6、IL-8 水平降低($P<0.05$)。与治疗前比较,术后 24 h 对照组 Scr、BUN、IL-6、IL-8 水平明显升高,eGFR 水平降低($P<0.05$);与术后 24 h 比较,术后 72 h 对照组 Scr、BUN、IL-6、IL-8 水平升高,eGFR 水平降低($P<0.05$)。术后 72 h 治疗组与对照组造影剂肾病(CIN)的发病率比较(0 vs. 12.5%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 甲花片可用于 PCI 患者,其通过抑制炎症反应来保护和修复 AKI。

[关键词] 甲花片;经皮冠状动脉介入治疗;造影剂;肾病;急性肾损伤

[中图分类号] R334+.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)24-4055-03

Study on prevention and treatment effect of Jiahua Tablets on postoperative AKI
in patients with coronary intervention*

LIN Xin,GAO Kun[△],MIAO Xiaofan,WU Qiang

(Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine,Nanjing,Jiangsu 210029,China)

[Abstract] **Objective** To observe the prevention and treatment effect of Jiahua Tablets on postoperative acute renal injury (AKI) in the patients with percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 80 patients treated by PCI were selected as the study subjects and divided into the treatment group and control group,40 cases in each group. The control group conducted PCI,while on this basis the treatment group took Jiahua Tablets,4 tablets per time,3 times a day. The changes of serum creatinine(Scr),urea nitrogen(BUN),glomerular filtration rate (eGFR),renal injury factors such as interleukin (IL)-6 and IL-8 were compared between the two groups. **Results** There was no statistically significant difference in the indicators before treatment between the two groups ($P>0.05$). The levels of IL-6 and IL-8 at postoperative 24 h in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$); the levels of Scr,BUN,IL-6 and IL-8 at postoperative 72 h in the treatment group were significantly lower than those in the control group, while eGFR was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment,the levels of Scr and BUN at postoperative 24 h in the treatment group were increased,and the level of eGFR was decreased ($P<0.05$);compared with postoperative 24 h,the levels of Scr,BUN,IL-6 and IL-8 levels at postoperative 72 h were decreased ($P<0.05$). Compared with before treatment,the levels of Scr,BUN,IL-6,and IL-8 in the control group were significantly increased,while eGFR was decreased ($P<0.05$);compared with postoperative 24 h,the levels of Scr,BUN,IL-6 and IL-8 at postoperative 72 h in the control group were increased,while the eGFR level was decreased ($P<0.05$). There was statistically significant difference in the incidence rate of contrast-induced nephropathy (CIN) at postoperative 72 h between the treatment group and control group (0 vs. 12.5%, $P<0.05$). **Conclusion** Jiahua Tablets can be used for the patients with PCI,which can protect and repair AKI by inhibiting the inflammatory response.

[Key words] Jiahua Tablets;percutaneous coronary intervention;contrast media;nephrosis;acute kidney injury

* **基金项目:**国家自然科学基金项目(81973762);江苏省中医院夏桂成创新发展基金(Y19019)。 **作者简介:**林欣(1976—),主任医师,硕士,主要从事冠状动脉介入及围术期并发症研究。 [△] **通信作者,**E-mail:lemonlx@hotmail.com。

造影剂肾病(CIN)是指使用造影剂后 24~72 h 发生的无其他原因可解释的急性肾损伤(AKI)。随着介入诊断治疗技术的不断应用和发展,全球新增 CIN 病例不断增加,部分严重病例需要持续血液净化治疗^[1]。有研究证实,CIN 发病过程中,多种炎症因子在 AKI 的发生、发展中起关键作用^[2],其为临床最常见的急危重症。本研究拟探讨使用本院院内制剂——甲花片对冠状动脉介入患者术后 AKI 及炎症反应的防治作用和可能机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3—8 月本院心内科拟行冠状动脉造影术(必要时行支架植入术)的 80 例患者为研究对象。纳入标准:(1)依据《2016 年中国经皮冠状动脉介入治疗指南》^[3],有经皮冠状动脉介入治疗(PCI)指征;(2)患者病情稳定;(3)年龄 40~90 岁,男女不限;(4)肾小球滤过率(eGFR)≥30 mL⁻¹·min⁻¹·1.73 m⁻²。排除标准:(1)左心室射血分数低于 30%;(2)急性卒中、重度肝功能损害、消化道溃疡出血、重症肺炎、酮症酸中毒、恶性肿瘤等;(3)既往造影剂过敏史;(4)PCI 治疗前 2 周内手术史。80 例患者分治疗组和对照组,每组各 40 例。两组基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 研究方法

造影剂均使用碘克沙醇,按标准方法施行冠状动脉造影及 PCI。其中对照组行 PCI,治疗组则在对照组基础上服用甲花片(苏药制字 Z04000575),每次 4 片,每天 3 次。观察时间:术前 72 h 至术后 72 h。

1.2.2 观察指标

血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、eGFR、白细胞介素(IL)-6、IL-8,以上指标采集于患者清晨空腹静脉血及晨尿中段尿,由本院检验科检测。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验或重复测量的方差分析(ANO-VA);计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组基本资料比较($n=40$)		
项目	治疗组	对照组
男/女(n/n)	21/19	17/23
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	65.300±14.204	64.730±11.271
体重($\bar{x}\pm s$,kg)	66.560±10.569	67.940±10.321
心率($\bar{x}\pm s$,次/分)	70.480±8.190	70.800±9.606
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	132.880±12.352	130.880±13.831
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	73.950±11.309	72.030±12.759
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.600±1.110	5.440±0.664
三酰甘油($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.100±0.928	1.830±0.873
低密度胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.930±1.142	3.090±1.130

2 结 果

2.1 两组疗效指标比较

治疗前两组各项指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 24 h 治疗组 IL-6、IL-8 水平明显低于对照组($P<0.05$),而 Scr、BUN、eGFR 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 72 h 治疗组 Scr、BUN、IL-6、IL-8 水平均明显低于对照组,而 eGFR 明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

与治疗前比较,术后 24 h 治疗组 Scr、BUN 水平升高,eGFR 水平降低($P<0.05$);与术后 24 h 比较,术后 72 h 治疗组 Scr、BUN、IL-6、IL-8 水平降低($P<0.05$)。与治疗前比较,术后 24 h 对照组 Scr、BUN、IL-6、IL-8 水平明显升高,eGFR 水平降低($P<0.05$);与术后 24 h 比较,术后 72 h 对照组 Scr、BUN、IL-6、IL-8 水平升高,eGFR 水平降低($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组疗效指标比较($\bar{x}\pm s$, $n=40$)

组别	时间	Scr ($\mu\text{mmol/L}$)	BUN ($\mu\text{mmol/L}$)	eGFR($\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$)	IL-6 (U/L)	IL-8 (U/L)
治疗组	治疗前	70.867±14.664	6.196±1.584	84.870±33.932	21.926±37.161	217.102±249.008
	术后 24 h	80.100±16.844 ^a	7.758±1.710 ^a	74.820±28.827 ^a	25.826±49.717	216.080±236.628
	术后 72 h	70.750±15.948 ^{ab}	6.532±1.673 ^{ab}	85.290±33.686 ^b	13.528±27.946 ^{ab}	132.910±136.628 ^{ab}
对照组	治疗前	70.988±11.668	6.121±0.947	84.310±29.374	20.534±40.371	171.800±236.063
	术后 24 h	86.235±12.637 ^a	8.1760±1.430 ^a	68.990±22.990 ^a	31.787±66.671 ^a	244.025±316.164 ^a
	术后 72 h	83.310±10.226 ^a	7.663±1.082 ^a	71.440±24.666 ^a	41.205±81.454 ^a	292.350±378.426 ^a

^a: $P<0.05$,与同组前一观察时间点比较;^b: $P<0.05$,与对照组同一时间点比较。

2.2 两组 CIN 发生率对比

术后 24 h 治疗组与对照组 CIN 的发病率分别为 7.5%(3/40)和 10.0%(4/40),差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 72 h 治疗组与对照组 CIN 的发病率分别为 0 和 12.5%(5/40),差异有统计学意义

($P<0.05$)。

3 讨 论

CIN 的诊断标准目前趋于统一,术后 72 h 之内干预是治疗关键^[4]。目前西医的观点普遍认为其发病机制有以下 3 种:(1)造影剂导致肾脏缺血性损伤;

(2)造影剂对肾脏细胞的直接毒性反应;(3)氧化应激,其在糖尿病、慢性心血管疾病患者中更为突出^[5]。而中医认为,造影剂乃外来毒邪,侵袭体内易影响津液输布致浊毒停留,其性质黏滞类似于中医湿浊之邪,易造成 AKI,其病因病机在于外邪入侵,浊毒之邪停留,加之脏腑虚损,从而影响血液运行速度,气血运行不畅,久之成血液瘀积黏稠,从而出现肾小球滤过率减低,肾小球灌注减少等症状。其病位在肾,与脾、三焦有关,病性在为本虚标实,标实为“湿”“毒”“瘀”,“本虚”主要为脾肾亏虚。

造影剂进入体内会对肾实质细胞产生病理损害,其损害程度直接影响 CIN 的发展过程和预后^[6-7]。IL-6、IL-8 主要是由单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞产生的细胞因子。有研究表明,IL-6、IL-8 是强有力的中性粒细胞的趋化因子和激活因子^[8-11],这在肾损害过程中具有重要意义,这些炎性因子可激活和上调白细胞和内皮细胞上的相应受体,促进细胞损伤、氧化应激、纤维化的发生,进一步加重肾脏炎症反应^[12]。

本研究结果显示,两组 SCr、eGFR 水平的差异主要出现在术后 72 h,而两组 IL-6、IL-8 则已经出现明显差异,验证了炎性因子作为各种细胞发挥作用的重要介质,通过炎症级联反应促进 AKI 的发生、加重,在此过程中炎性因子水平的升高亦比 SCr 和 eGFR 变化灵敏。当 SCr 明显升高时提示肾脏储备能力和代偿能力已降低至原来的一半。此外,治疗组术后 72 h 与术后 24 h 比较,Scr、BUN、IL-6、IL-8 水平均已下降,eGFR 有提升,提示围术期甲花片的提前干预和持续给药可使尿二酶、炎性因子的峰值提前,而对照组的表现则符合 CIN 病程定义。

清利法是 CIN 的基本中医治疗原则^[11]。甲花片有效成分为黄蜀葵花总黄酮(TFA),其有清热利湿、益肾解毒消肿功效,可长期应用于急慢性肾炎患者。研究证实,黄蜀葵花有促进肾小管细胞修复与再生,进一步延缓肾功能的损害的功效益^[12]。TFA 可明显减轻肾小管细胞的氧化损伤^[13]。笔者认为,氧化应激是 CIN 的重要原因。本研究结果显示,甲花片可能通过降低 PCI 术后患者 Scr,抑制 IL-6、IL-8 的表达,升高 eGFR 水平,从而表现出保护肾小管上皮细胞,同时抑制炎症反应,抗氧化应激,最终改善患者肾功能。未来期待更大样本量、更多临床监测指标并结合基础研究来进一步探讨 CIN 的防治。

参考文献

- [1] JORGENSEN A L. Contrast-induced nephropathy: patho-physiology and preventive strategies [J]. Crit Care Nurse, 2013, 33(1): 37-46.
- [2] ORTEGA-HERNANDEZ J, SPRINGALL R, SA

- NCHEZMUNOZ F, et al. Acute coronary syndrome and acute kidney injury: role of inflammation in worsening renal function[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 202-212.
- [3] 韩雅玲. 2016 年中国经皮冠状动脉介入治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [4] REAR R, BELL R M, HAUSENLOY D J. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions[J]. Heart, 2016, 102(8): 638-648.
- [5] 郑礼裕, 蔡文钦. 分析冠状动脉介入治疗术后对比剂肾病的危险因素[J]. 中国卫生标准管理, 2018, 9(13): 54-56.
- [6] 缪晓帆, 王窻, 林欣. 冠状动脉介入治疗围术期使用保肾片防治造影剂肾病的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(5): 448-451.
- [7] 陈鹏, 牛琳琳, 朱明军, 等. 中药对冠脉介入术后造影剂肾病防治的作用机制浅析[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(8): 991-993.
- [8] PENG J, REN X, LAN T, et al. Renoprotective effects of ursolic acid on ischemia/reperfusion induced acute kidney injury through oxidative stress, inflammation and the inhibition of STAT3 and NF- κ B activities[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(4): 3397-3402.
- [9] IMIG J D, RYAN M J. Immune and inflammatory role in renal disease[J]. Compr Physiol, 2013, 3(2): 957-976.
- [10] ZHANG W R, GARG A X, COCA S G, et al. Plasma IL-6 and IL-10 concentrations predict AKI and long-term mortality in adults after cardiac surgery[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(12): 3123-3132.
- [11] 谢桂楠, 高晟, 赵凯, 等. 造影剂肾病的中医辨证探析[J]. 中国中医急症, 2018, 27(12): 2159-2161.
- [12] YANG X, LUO M, JIANG Q, et al. Effects of Huangkui capsule on the expression of sparc in the kidney tissue of a rat model with diabetic nephropathy[J]. Curr Gene Ther, 2019, 19(4): 211-215.
- [13] 李蔚. 黄蜀葵花制剂调控 ERK1/2-NLRP3 炎症小体保护肾小管上皮细胞机理研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.