

• 临床论著 •

肾康注射液对老年慢性肾病患者造影剂肾病的防治作用

陈海威 张津津 熊丹 李良 翟红霞 刘润梅 夏云峰

摘要 目的 探讨中药制剂肾康注射液对老年慢性肾病患者造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)防治的安全性和有效性。**方法** 将 206 例老年慢性肾病拟行冠状动脉造影的患者按照随机数字表法分为水化组(67 例)、肾康组(71 例)和对照组(68 例)。水化组手术前后 12 h, 均予 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注。肾康组予肾康注射液静脉滴注, 对照组予静脉滴注 5% 葡萄糖, 两组均术前 3 天及术后应用 4 天, 每天 1 次。观察各组患者 CIN 的发生率, 以及术前、术后 24、96 h 肌酐、尿素氮、血清胱抑素 C(serum cystatin C, CysC)、肾损伤分子 -1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) 和 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG) 肾功能指标改变。通过 Spearman 相关性分析, 比较年龄、性别、肾康注射液、造影剂用量、术前肾功能指标水平与 24 h 肌酐变化值(术后 24 h - 术前)、CIN 发生率的相关性, 并进行 Logistic 回归分析。**结果** 与水化组及对照组比较, 肾康组患者 CIN 发病率明显降低, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.32$, $P < 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗 24、96 h 后 3 组患者肌酐和 CysC 水平均升高($P < 0.05$), 水化组和对照组 KIM-1 升高($P < 0.05$), 肾康组 β_2 -MG 水平升高($P < 0.05$); 与对照组比较, 肾康组术后 24 h β_2 -MG 升高($P < 0.05$), 其他指标组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。肾康治疗与 CIN 发生率和 24 h 肌酐变化呈负相关($r = -0.612$ 、 -0.517 , $P < 0.05$)。造影剂用量与 CIN 发生率和 24 h 肌酐变化呈正相关($r = 0.644$ 、 0.562 , $P < 0.05$)。造影剂用量增加使 CIN 发生率升高($P < 0.05$), 肾康治疗后 CIN 发生率明显降低($P < 0.05$)。**结论** 中药制剂肾康注射液对老年肾功能不全患者 CIN 起到一定的防治作用, 降低 CIN 的发生率。

关键词 肾康注射液; 老年患者; 造影剂肾病

Prevention and Treatment of Shenkang Injection for Contrast-induced Nephropathy in Elder Patients with Chronic Kidney Disease CHEN Hai-wei, ZHANG Jin-jin, XIONG Dan, LI Liang, ZHAI Hong-xia, LIU Run-mei, and XIA Yun-feng First Department of Cadres Ward, First Affiliated Hospital, Chinese PLA General Hospital, Beijing (100048)

ABSTRACT Objective To explore the safety and effectiveness of Shenkang Injection (SI) for contrast-induced nephropathy (CIN) in elderly patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** Totally 206 elderly CKD patients who were scheduled to undergo coronary angiography (CAG) were assigned to three groups according to random digit table, i.e., the rehydration therapy group (67 cases), the SI group (71 cases), and the control group (68 cases). Patients in the rehydration therapy group received intravenous dripping of normal saline 12 h before and after CAG. Patients in the SI group received intravenous dripping of SI, while those in the control group received intravenous dripping of 5% glucose injection. SI and 5% glucose injection was respectively used 3 days before CAG and 4 days after CAG, once per day. The incidence rate of CIN, and levels of creatinine, blood urea nitrogen (BUN), serum cystatin C (CysC), kidney injury molecule-1 (KIM-1), and β_2 -microglobulin (β_2 -MG) were detected before CAG, 24 h and 96 h after

基金项目:总后勤部卫生部医学科技青年培育项目(No. 13QNP174)

作者单位:解放军总医院第一附属医院干一科(北京 100048)

通讯作者:夏云峰, Tel:010-66848711, E-mail:xiayf3691@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.07.0792

CAG, respectively. Age, sex, SI, contrast dose, pre-CAG indicators of renal function were compared. Their correlations with changed 24-h creatinine value (the difference between the value at post-CAG 24 h and pre-CAG) and CIN incidence rate were analyzed using Spearman correlation and Logistic regression analyses. Results Compared with the rehydration therapy group and the control group, the incidence rate of CIN was significantly lower in the SI group ($\chi^2 = 5.32$, $P < 0.05$). Compared with before treatment in the same group, levels of creatinine and CysC were all elevated in the 3 groups after 24- and 96-h treatment ($P < 0.05$) ; the KIM-1 level increased in rehydration therapy group and the control group ($P < 0.05$) ; β_2 -MG level increased in the SI group ($P < 0.05$). Compared with the control group, post-CAG β_2 -MG level increased in the SI group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in other index ($P > 0.05$). SI was negatively with the incidence rate of CIN and changed 24-h creatinine value ($r = -0.612$, -0.517 , $P < 0.05$). The contrast dose was positively with the incidence rate of CIN and changed 24-h creatinine value ($r = 0.644$, 0.562 , $P < 0.05$). Increased contrast dose could elevate the incidence rate of CIN ($P < 0.05$). Conclusion SI could lower the incidence rate of CIN in elder CKD patients by playing certain roles in prevention and treatment.

KEYWORDS Shenkang Injection; elderly patient; contrast-induced nephropathy

造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)是指使用造影剂48 h内发生的排除其他原因的急性肾功能损害^[1]。目前对于CIN的诊断标准尚存在争议,被大部分学者认可的为:造影剂使用48 h内血肌酐水平基础值上升44.2 μmol/L或升高超过25%^[2]。随着影像学技术和介入治疗的飞速发展,治疗范围的急剧扩展,造影剂在临幊上得到了广泛使用。在心内科,冠心病患者接受冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)治疗时,需要应用加大剂量的造影剂,CIN的患病率较高。CIN使患者的住院天数延长,病死率上升,甚至出现不可逆的肾功能损伤,需要透析治疗^[3,4]。据统计冠心病患者在接受CAG术后CIN发生率为10%~20%^[5]。预防CIN有效的措施包括术前及术后的充分水化、减少造影剂的用量及避免使用损害肾功能的药物等,但上述干预措施缺乏明确的临床疗效^[6]。CIN一旦确诊,并无特效治疗手段,主要还是对症支持治疗,严重患者则需行血液透析^[7]。肾康注射液作为一种肾脏保护剂,是由大黄、黄芪、丹参、红花组成,有研究证实其能够延缓肾小球硬化和肾间质纤维化,有效地降低患者的血肌酐和尿素氮水平,提高肌酐清除率,保护肾脏功能^[8]。目前,对于肾康注射液对于CIN的预防效果研究尚少。因此,本研究将206例拟行冠状动脉造影的肾功能不全患者,观察肾康注射液干预治疗对于CIN的临床疗效,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 CIN 诊断标准采用 2011 年欧洲泌尿生殖放射协会造影剂安全委员会定义的标准^[9]:

血管内应用对比剂 48 h 内出现肾损害,表现为血肌酐较基础水平升高 25%,或相对于基础肌酐水平升高 44.2 mmol/L,除外其他肾脏损害因素造成急性肾功能损害。造影剂为碘比醇。慢性肾病诊断标准按照国际肾脏病学会提出的 CKD 诊断标准及美国肾脏病基金会制定的 CKD 临床实践指南 K/DOQI^[10]。

2 纳入标准 (1)符合慢性肾病诊断标准(肾小球滤过率<60 mL/(min · 1.73 m²)持续时间≥3个月);(2)军队离退休老干部,年龄≥60岁;(3)患者签署知情同意书。

3 排除标准 (1)急性肾功能不全;(2)肾小球滤过率<15 mL/(min · 1.73 m²)或已经行透析替代治疗;(3)急性心肌梗死;(4)急性心功能衰竭;(5)造影剂用量<50 mL 或>150 mL 者。

4 一般资料 206 例患者均来自 2012 年 1 月—2014 年 12 月于解放军总医院第一附属医院住院治疗的军队离退休老干部,所有患者存在肾功能不全,并拟行冠状动脉造影术。其中男性 141 例,女性 65 例,年龄 60~83 岁,平均(65.8 ± 12.0)岁。按照随机数字表法分为水化治疗组(67 例)、肾康治疗组(71 例)和常规治疗对照组(68 例)。各组患者年龄、性别、体重指数(body mass index,BMI)、高血压病、糖尿病、高脂血症及造影剂用量比较(表 1),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

5 治疗方法 水化治疗组术前 12 h 开始,0.9% 氯化钠溶液以 1 mL/(kg · h) 的速度持续静脉滴注。术后以同样速度静脉滴注 0.9% 氯化钠溶液 12 h。肾康治疗组予肾康注射液(20 mL/支,西安世纪盛康药业有限公司,批号:国药准字 Z20040110)100 mL,溶

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	高血压病 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	高脂血症 [例(%)]	造影剂用量 (mL, $\bar{x} \pm s$)
水化	67	45/22	64.2 ± 5.6	25.6 ± 1.2	23(34.3)	21(31.3)	19(28.3)	94.2 ± 5.2
肾康	71	48/23	65.3 ± 9.3	26.8 ± 2.1	28(39.4)	24(33.8)	20(28.1)	98.4 ± 8.2
对照	68	48/20	67.2 ± 13.2	25.3 ± 1.8	24(35.3)	24(35.3)	22(32.4)	100.2 ± 7.8
χ^2 值		1.62	2.63	1.24	1.67	1.53	2.74	2.25
P 值		0.20	0.11	0.25	0.21	0.22	0.09	0.17

于 5% 葡萄糖 300 mL, 静脉滴注, 术前 3 天开始应用, 每天 1 次, 术后应用 4 天。常规治疗对照组予术前 3 天、术后 4 天静脉滴注 5% 葡萄糖, 400 mL, 每天 1 次, 若患者有糖尿病史, 加入胰岛素 (1:4 比例)。术前 10 天至观察期结束期间, 患者不得使用含有肾康注射液主要成分 (大黄、黄芪、红花、丹参) 的其他中药制剂。

6 观察指标及方法

6.1 CIN 发生情况 观察各组 CIN 发生情况。

6.2 肾功能检测 各组患者术前 1 天、术后第 1 天和第 4 天 3 个时间点留取空腹静脉血, 检查肾功能改变, 包括肌酐、尿素氮及血清胱抑素 C (serum cystatin C, CysC) 血液指标和尿 β_2 -微球蛋白 (kidney injury molecule-1, β_2 -MG) 和肾损伤分子 -1 (β_2 -microglobulin, KIM-1) 指标。

6.3 相关性及回归分析 通过 Spearman 相关性分析, 比较年龄、性别、肾康注射液、造影剂用量、术前肾功能指标水平与 24 h 肌酐变化值 (术后 24 h - 术前) 和 CIN 发生率的相关性, 并进行 Logistic 回归分析。

7 统计学方法 所有数据经 SPSS 20.0 统计学软件综合统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料正态分布且方差齐性, 采用 t 检验或单因素方差分析, 多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布或方差不齐性, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验分析, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 二元资

料通过 Fisher's 精确检验分析。应用 Spearman 线性相关和 Logistic 回归分析肾康治疗与 CIN 发生率的关系。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组患者 CIN 发生情况 206 例患者在诊治的过程中无脱落。发生 CIN 共 11 例, 发生率为 5.34% (11/206)。水化组 CIN 发生率为 5.9% (4/67), 肾康组 CIN 发生率为 1.4% (1/71), 对照组 CIN 发生率为 8.8% (6/68)。与水化组及对照组比较, 肾康组 CIN 发病率明显降低, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.32$, P < 0.05)。

2 各组肾功能比较 (表 2) 各组患者术前血肌酐、尿素、CysC 及 KIM-1、 β_2 -MG 水平差异均无统计学意义 (P > 0.05)。与本组治疗前比较, 治疗 24、96 h 后 3 组患者肌酐和 CysC 水平均升高 (P < 0.05), 水化组和对照组 KIM-1 升高 (P < 0.05), 肾康组 β_2 -MG 水平升高 (P < 0.05); 与对照组比较, 肾康组术后 24 h β_2 -MG 水平升高 (P < 0.05), 其他指标组间比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。

3 CIN 发生率与 24 h 肌酐变化影响因素的相关性分析 (表 3) Spearman 相关性分析研究显示: 肾康治疗与 CIN 发生率和 24 h 肌酐变化呈负相关 ($r = -0.612$ 、 -0.517 , P < 0.05)。造影剂用量与 CIN 发生率和 24 h 肌酐变化呈正相关 ($r = 0.644$ 、 0.562 , P < 0.05)。

表 2 各组肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	肌酐 (mmol/L)	尿素 (mmol/L)	CysC (mg/L)	KIM-1 (ng/L)	β_2 -MG (mg/L)
水化	67	术前	121.2 ± 26.5	10.3 ± 1.2	1.84 ± 1.05	315.6 ± 67.5	1.62 ± 0.65
		术后 24 h	131.4 ± 30.4 *	10.7 ± 2.1	2.69 ± 0.75 *	378.3 ± 80.3 *	1.95 ± 0.79
		术后 96 h	137.3 ± 63.5 *	10.9 ± 1.5	3.30 ± 2.52 *	396.4 ± 100.7 *	1.74 ± 0.74
肾康	71	术前	110.8 ± 25.9	11.1 ± 1.8	1.82 ± 0.56	329.1 ± 102.3	2.32 ± 1.02
		术后 24 h	127.5 ± 58.7 *	11.6 ± 0.4	3.71 ± 1.66 *	370.1 ± 112.4	2.69 ± 1.45 *△
		术后 96 h	115.5 ± 51.3 *	11.5 ± 0.8	3.46 ± 2.51 *	347.5 ± 88.3	2.12 ± 1.84 *
对照	68	术前	121.9 ± 50.6	10.8 ± 1.7	1.77 ± 0.78	331.4 ± 99.2	2.25 ± 1.38
		术后 24 h	149.1 ± 60.7 *	11.9 ± 2.3	3.05 ± 2.85 *	399.4 ± 95.3 *	2.15 ± 1.20
		术后 96 h	152.6 ± 63.4 *	12.3 ± 2.8	4.44 ± 2.18 *	408.3 ± 80.7 *	2.02 ± 1.41

注: 与本组治疗前比较, *P < 0.05; 与对照组同期比较, △P < 0.05

表 3 CIN 发生率与 24 h 肌酐变化影响因素的相关性分析

项目	CIN 发生率		24 h 肌酐变化	
	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	0.421	0.08	0.415	0.06
性别	0.101	0.78	0.021	0.74
肾康注射液	-0.612	0.01	-0.517	0.03
造影剂用量	0.644	0.02	0.562	0.03
术前肌酐	0.222	0.53	0.396	0.64
术前尿素氮	0.417	0.52	0.255	0.16
术前 KIM-1	0.429	0.26	0.335	0.39
术前 CysC	0.239	0.12	0.216	0.23
24 h 肌酐变化	0.411	0.08	—	—

4 CIN 发生率的 Logistic 回归分析(表 4) 多变量 Logistic 回归分析显示,造影剂用量增加使 CIN 发生率升高,肾康治疗后 CIN 降低($P < 0.05$)。年龄、肌酐、尿素氮、KIM-1、CysC 均可使 CIN 发生率发生改变,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 CIN 发生率的 Logistic 回归分析

项目	CIN 发生率	
	OR 值	P 值
肾康注射液	0.75	0.003
年龄	1.22	0.131
造影剂用量	1.21	0.045
术前肌酐	1.02	0.126
术前尿素氮	1.09	0.112
术前 KIM-1	1.14	0.223
术前 CysC	1.52	0.152

讨 论

本研究通过综合分析肾康注射液对于老年慢性肾病患者 CAG 术后肾功能指标的改变以及 CIN 发生率的关系,发现肾康注射液干预治疗可以明显降低 CIN 的发生率,改善造影剂对于肾脏的影响,使 CIN 发生率降低 25%。

造影剂在冠心病的介入治疗手术中发挥着重要的作用,随着造影剂制剂技术的不断发展,其安全性逐渐提高,不良反应越来越小^[11]。但对肾功能仍存一定的影响,甚至造成急性肾功能衰竭导致死亡,尤其是老年慢性肾病的患者更是高危人群^[12]。本研究中,非肾康组(即水化组加对照组)CIN 的发生率为 7.4%(10/135),非肾康组 CIN 发生率与既往临床报道类似^[13],而肾康组 CIN 发生率为 1.4% 明显优于非肾康组,以及之前临床报道数据。

中药制剂肾康注射液主要组方是大黄、黄芪、丹参、红花,为黄棕色澄清液体。功能与主治包括降逆泄浊、益气活血、通腑利湿。适用于慢性肾功能衰竭属湿

浊血瘀证。症见恶心呕吐、口中黏腻、面色晦暗、身重困倦、腰疼、纳呆、腹胀、肌肤甲错、肢体麻木、舌质紫暗或有瘀点、舌苔厚腻、脉涩或细涩^[14]。红花内含红花醌苷、新红花苷和红花苷等,有轻度兴奋心脏,降低冠脉阻力,增加冠脉血流量和心脏营养性流量的作用;抑制 ADP 诱导血小板凝聚,增加纤维蛋白溶解,抑制血栓形成及调脂等作用;小剂量红花可使子宫节律性收缩增强,大剂量能明显增强子宫收缩力,甚至痉挛^[15]。丹参含丹参酮 I、丹参酮 II A、羟基丹参酮及丹参酸等,能扩张冠状动脉,增加冠脉血流量,抑制心肌收缩,减少心肌耗氧量,对心肌缺血和心肌梗死有保护作用,改善微循环,对主动脉粥样硬化面积及甘油三酯、低密度脂蛋白有明显降低作用,对肝细胞再生有促进作用^[16]。肾康注射液作为肾脏保护剂,目前研究较多。李攀等^[17]学者通过探讨肾康注射液对 86 例尿毒症血透患者残余肾功能的保护作用,结果发现肾康具有一定的肾功能保护作用,能延缓其恶化速度。赵艳等^[18]学者通过细胞实验探讨肾康丸含药血清对晚期氧化蛋白产物诱导的体外培养足细胞单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)表达的影响,结果发现肾康丸含药血清能通过 p38MAPK/NF-κB 途径下调 MCP-1 表达而发挥抗炎作用,这可能是肾康防治糖尿病肾病新的理论依据。

本研究结果发现,肾康注射液干预治疗可以明显抑制造影剂使用后肌酐、尿素氮、CysC、KIM-1 等肾功能指标的上升,或明显促进上述肾功能指标的回落。相关性分析提示肾康注射液干预治疗与 CIN 的发生率呈负相关,而回归分析提示肾康注射液干预治疗可以降低 25% 的 CIN 发生。综上所述,中药制剂肾康注射液对老年肾病患者 CIN 起到一定的防治作用,降低 CIN 的发生率,建议推广应用。

参 考 文 献

- Victor SM, Gnanaraj A, Vijaya Kumar S, et al. Risk scoring system to predict contrast induced nephropathy following percutaneous coronary intervention [J]. Indian Heart J, 2014, 66(5): 517–524.
- Sanei H, Hajian-Nejad A, Sajjadieh-Kajouei A, et al. Short term high dose atorvastatin for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing computed tomography angiography [J]. ARYA Atheroscler, 2014, 10(5): 252–258.
- Sadat U, Usman A, Boyle JR, et al. Contrast medium-induced acute kidney injury [J]. Cardiorenal Med, 2015, 5(3): 219–228.
- Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, et al.

- Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(7): 1162–1169.
- [5] 郭霄, 张金盈, 朱揆. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对冠心病患者造影剂肾病发病率的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(12): 1255–1258.
- [6] 彭四萍, 杨大浩, 陈军. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白对急性心肌梗死患者造影剂肾病的预测价值[J]. 广东医学, 2014, 35(1): 102–105.
- [7] Liu JM, Xie YN, Gao ZH, et al. Brain natriuretic peptide for prevention of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention or coronary angiography [J]. Can J Cardiol, 2014, 30(12): 1607–1612.
- [8] 周楠, 吕延英, 王红英, 等. 肾康注射液对高血压肾损害大鼠血压及相关指标的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(1): 121–125.
- [9] Stacul F, Vander Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines [J]. Eur Radiol, 2011, 21(12): 2527–2541.
- [10] Lauver DA, Carey EG, Bergin IL, et al. Sildenafil citrate for prophylaxis of nephropathy in an animal model of contrast-induced acute kidney injury [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113598.
- [11] Jo SH, Lee JM, Park J, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 12 studies with 4 493 patients [J]. Cardiology, 2015, 130(1): 4–14.
- [12] Firouzi A, Maadani M, Kiani R, et al. Intravenous magnesium sulfate: new method in prevention of contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention [J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(3): 521–525.
- [13] 王效增, 韩雅玲, 赵昕, 等. 慢性肾功能不全患者经皮冠状动脉介入治疗的疗效观察[J]. 临床内科杂志, 2008, 25(7): 452–455.
- [14] 张敏, 彭翔, 严斌, 等. 肾康注射液对脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2015, 36(1): 110–113, 150.
- [15] 娄凯, 何永, 魏静, 等. 糖肾康中药复方含药血清对高糖环境下 RMCs 的增殖及 TGF-β1/Smad2/3 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(1): 88–92.
- [16] 姚玉红, 吴霞, 郭莉阁. 益肾康颗粒对糖尿病肾病大鼠肝肾损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23): 129–132.
- [17] 李攀, 常风云. 肾康注射液对尿毒症血液透析患者残余肾功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 200–203.
- [18] 赵艳, 王建成, 李红瑜, 等. 肾康丸通过 p38/NF-κB 通路抑制 AOPP 诱导的足细胞炎症因子 MCP-1 的表达[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(9): 1265–1271.

(收稿:2015-08-07 修回:2016-04-19)

《中国中西医结合杂志》荣获中国科协精品科技期刊项目

按照《中国科协精品科技期刊工程项目实施方案(2015—2017)》, 通过项目申报, 资格审查及专家评审, 分别评选出精品科技期刊 TOP50 项目 50 项, 学术质量提升项目 120 项, 数字出版建设项目 11 项, 集群(联盟)建设项目 11 项, 出版人才培育项目 2 项, 精品科普期刊项目 5 项, 共 199 项。《中国中西医结合杂志》进入 TOP50 项目。