

· 学术探讨 ·

中药对冠脉介入术后造影剂肾病防治的作用机制浅析

陈 鹏 牛琳琳 朱明军 朱初麟

摘要 目前经皮冠状动脉介入是诊治冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的重要手段之一,但术中造影剂的使用会导致急性肾功能衰竭,而水化是目前预防造影剂肾病的主要手段。中药在造影剂肾病的防治中有一定的作用,中医学认为血瘀和毒邪是造影剂肾病主要病机,因此活血化瘀解毒法是防治造影剂肾病的主要治法。

关键词 冠心病;经皮冠状动脉介入;造影剂肾病;中药;活血化瘀解毒法

Chinese Herbs Prevented and Treated Radiographic Contrast Nephropathy after Percutaneous Coronary Intervention: an Analysis of Mechanism CHEN Peng, NIU Lin-lin, ZHU Ming-jun, and ZHU Chu-lin First Ward of Cardiovascular Diseases, First Affiliated Hospital, Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou (450000)

ABSTRACT Now percutaneous coronary intervention (PCI) is an important treatment way for diagnosing and treating coronary atherosclerotic heart disease (abbreviated as coronary heart disease). But use of contrast medium during intervention will result in acute renal failure. Hydration is a main measure to prevent radiographic contrast nephropathy at present. Chinese herbs play certain roles in preventing and treating radiographic contrast nephropathy. Theories of Chinese medicine hold blood stasis and toxin factor are main pathogeneses in radiographic contrast nephropathy. Therefore, blood promoting, stasis removing, and detoxification therapy is a main treatment method for preventing and treating radiographic contrast nephropathy.

KEYWORDS coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; radiographic contrast nephropathy; Chinese herbs; blood promoting, stasis removing, and detoxification therapy

经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)已成为冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的主要诊疗方法之一,但在手术操作过程中使用的造影剂会引起急性肾功能损害。造影剂肾病是造影剂导致急性肾功能损害的严重阶段,已成为医院内发生急性肾衰竭的第三大病因^[1]。在造影肾病的防治中水化已被证实是最安全有效、经济易行的措施^[2]。

中医药目前在冠脉介入术后造影剂肾病防治的研究中也显示出了有效的作用,本文对其作用机制做一简要探讨。

1 造影剂肾病的西医发生机制

造影剂引起肾损害的机制尚不清楚,但目前认为最可能是肾脏血流动力学变化和造影剂所致肾髓质缺氧和直接的细胞毒性共同作用的结果,同时可能会受到其它因素的影响:(1)血流动力学改变和肾髓质缺血^[3];(2)细胞毒性作用^[4];(3)肾小管阻塞^[2];(4)氧自由基损伤^[5]。有研究认为免疫机制及 PCI 操作损伤所产生的微胆固醇栓子的形成可能与 CIN 的发生有关^[2]。

2 造影剂肾病的中医学病因病机探讨

造影剂肾病在中医学中并无相应的病名,但由于其主要表现为急性肾衰竭,因而可以归属为“关格”、“溺毒”的范畴。老年人、糖尿病、高血压病患者,在使用含碘造影剂后容易导致本病的发生,其病理学改变,主要为肾血管痉挛性收缩、血液流变性失常,进而肾脏血流降低,导致肾脏血流“盗血”效应,即血流从相对缺血的髓质流向皮质,加重了肾髓质缺血^[6]。除此病理改变之外,本病的另一个发病机制主要是造影剂对

基金项目:河南省高校科技创新团队支持计划(No. 13IRTSTHN012)

作者单位:河南中医学院第一附属医院心血管一病区(郑州 450000)

通讯作者:朱初麟, Tel: 13393706177, E-mail: 151677304@qq.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 08. 0991

肾脏固有细胞的直接毒性,特别是对肾小管上皮细胞的分子毒性,可直接诱使此类细胞的坏死或者细胞凋亡,从而导致疾病的发生^[7]。对于肾髓质缺血,应与中医学“瘀血”的形成类似,属于“血瘀证”范畴。中医学理论认为血瘀证是由血行不畅或血流瘀滞而形成的病证^[8]。研究认为血瘀证与微循环障碍、血液流变性失常、血流动力学异常等有关^[9]。基于这些认识,本病的肾髓质缺血病理改变属于中医学“血液运行受阻”“血滞则不通”“血凝而不流”的“血瘀证”范畴。

除了“瘀血”外,本病的发生发展与中医学“毒邪”有关。毒邪可分为两大类:一是外毒,即外来毒邪,包括六淫邪毒和疫疔之毒;另一类是内毒,即内生毒邪,其产生是因为脏腑功能失调或气血运行失常,导致体内代谢产物不能及时排出或病理产物在体内蕴积过多,转化为毒。外来毒邪和内生毒邪在致病时互为因果,相互影响。一方面,外毒侵入人体,可造成脏腑功能失常,气血运行障碍,由此而产生内毒;另一方面,内毒生成之后,耗伤正气,虚不胜邪,更容易遭受外毒侵袭。基于此造影剂肾病的发生发展过程中的一个重要中医机制—“毒”,实际上应包含两种含义,一是指“药毒”,为“外毒”,即造影剂直接对肾脏固有细胞的毒性;二是指此药毒伤肾后出现的内生毒邪,即“内毒”。二者相兼为患,使病情更为凶顽。

基于上述观点,造影剂肾病的中医病因病机可以归纳为“毒为先导、毒瘀互结”。本病发生的首先因素是造影剂的使用,而造影剂本身对肾固有细胞具有分子毒性,因此在“毒”和“瘀”这两个致病因素中,“毒”(药毒)的因素在先,即“毒为先导”。药毒伤肾以后,肾髓质缺血等“血瘀证”改变随之而生,即“因毒致瘀”而呈现毒瘀共存的状态。毒、瘀两种病理产物相互作用,导致“毒瘀互结”,同时毒瘀相互胶结又可出现“因毒生热”“因瘀生热”等改变。上述病理改变如能及时扭转和解除,则能毒清瘀散热消,肾功能逐渐恢复;反之,则“毒、热、瘀”进一步胶结为患,或短期内阴阳败结而亡,或正邪相争日久导致正气亏耗、邪气侵袭之正虚邪实的表现,迁延至慢性肾衰竭。

3 中药对造影剂肾病的相关研究及可能机制探讨

王忠良等^[10]观察丹红注射液对 PCI 术患者造影剂肾损害的预防作用。80 例患者随机分为治疗组和对照组,两组均常规治疗及水化。两组患者血清肌酐、胱抑素 C 均在 PCI 术后 24 h 达到峰值;治疗组分别在术后 48、72 h 即恢复至术前水平,而对照组仅肌酐在术后 72 h 基本恢复至术前水平。治疗组与对照组

患者尿微量白蛋白、 β_2 微球蛋白分别在 PCI 术后 24、48 h 达到峰值,术后 72 h 治疗组基本恢复至术前水平,而对照组仍未恢复。结论丹红注射液对造影剂肾损害有一定的预防作用。

丹红注射液的肾保护作用可能机制是:丹参具有活血祛瘀、养血安神、调经止痛、凉血消痈的功效,而红花具有活血通经、散瘀止痛的功效。现代药理研究证实丹红注射液可能通过下调细胞间黏附分子-1 表达,减轻炎症反应对移植肾的损伤^[11]。丹红注射液可能通过下调凋亡相关基因 Bax 表达,上调 Bcl-2 基因表达,抑制细胞凋亡,从而起到对移植肾的保护作用^[12]。

张成果等^[13]研究红花黄色素对 PCI 术后造影剂肾病的预防作用,82 例 PCI 患者随机分为治疗组和对照组,两组常规治疗及水化,治疗组给予红花黄色素静脉滴注 6 天,研究结果显示两组术后 24、48 h 血清胱抑素 C 升高,且均于术后 24 h 达高峰,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组术后 72 h 胱抑素 C 基本恢复至术前水平,而对照组 72 h 后虽有所下降,但仍明显高于术前及术后 24 h($P < 0.05$)。

红花黄色素的肾保护作用的可能机制:其通过降低血管紧张素 II 含量,调节循环和局部血管的舒缩平衡,维持肾血流量和水盐代谢稳定,增加 eGFR,排钠利尿,保护肾功能^[14]。研究表明红花黄色素治疗后全血黏度、红细胞聚集指数等均明显降低,改善血液的高凝状态,纠正肾小球内循环障碍,提高内生肌酐清除率,促进造影剂的排泄,减少造影剂肾病的发生的风险^[15]。

李长永等^[16]观察川芎制剂头痛灵口服液对 PCI 术后造影剂肾病的疗效,冠脉介入的患者随机分为头痛灵口服液组(113 例)和对照组(109 例),两组均常规水化治疗,治疗组加用头痛灵口服液,比较两组术后造影剂肾病的发生情况。研究结果显示:PCI 术后发生造影剂肾病者治疗组有 5 例(4.42%),对照组有 13 例(11.9%),两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:在水化的基础上口服头痛灵口服液对冠脉介入术后造影剂肾病的发生有明显预防作用。

川芎嗪的肾保护作用可能机制:川芎含川芎嗪、藜本内酯等多种有效成分,可扩张肾血管、增加肾血流量,具有轻度利尿效果,并有抗氧化、清除氧自由基、抗凝、抑制血小板聚集等机制^[17]。

段娜等^[18]在丹参川芎嗪防治 PCI 术后患者对比剂肾损伤的临床观察中,根据是否应用丹参川芎嗪分为水化治疗组 50 例和水化基础上应用丹参川芎嗪治

疗组 50 例。结果研究发现治疗组术后 24 h 与术前比较,血清胱抑素 C、肌酐、肾小球滤过率指标均未见明显差异,差异无统计学意义;而对照组术后 24 h 与术前比较,血清胱抑素 C 明显升高,差异有统计意义 ($P < 0.05$);治疗组术后 24 h 血清胱抑素 C 水平明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。显示对于行 PCI 术的患者,应用丹参川芎嗪可在早期改善其肾功能。

丹参川芎嗪的肾脏保护作用可能机制为:丹参川芎嗪具有扩张冠状动脉,减少心肌缺血,防止心肌再灌注损伤等保护作用;同时也可扩张肾脏血管,改善肾血流灌注、减少肾小球及肾小管内皮细胞损伤^[19,20]。

4 讨论

冠心病的发病率逐年上升,冠脉介入是治疗冠心病的主要方法之一,2014 年我国冠脉介入量达到 45 万例,冠脉介入过程中造影剂的使用是导致造影剂肾病的常见原因,造影剂肾病的发生明显增加冠脉介入术后心血管事件发生率及病死率^[21]。综上所述目前中医药在冠脉介入术后造影剂肾病的防治研究中有一定的疗效,但是目前研究的药物主要集中在活血化瘀类药物,其作用机制主要集中在活血化瘀类药物具有扩张动脉血管,改善微循环、抗凝、抗氧化清除氧自由基、保护血管内皮细胞等的作用,但具体作用机制仍然不明确,因此进一步探讨活血化瘀药物对冠脉介入术后肾脏的保护作用,仍然是今后研究的重点。

根据中医学病机分析毒邪亦参与造影剂肾病的发生,目前关于解毒祛瘀中药对造影剂肾病的防治研究不多,原因可能为目前解毒祛瘀的中药注射液偏少,自拟汤药研究见于个案报道。因此开展解毒祛瘀中药研究,可能为中药对造影剂肾病的防治提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media [J]. Scand J Urol Nephrol, 2000, 34(5): 317-322.
- [2] 连德德,姚嵩梅,李洪军.造影剂肾病的研究进展[J].中国实验诊断学, 2011, 15(6): 1138-1140.
- [3] Just A. Mechanisms of renal blood flow autoregulation: dynamics and contributions [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 292(1): R1-R17.
- [4] Haller C, Hizoh I. The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells *in vitro* [J]. Invest Radiol, 2004, 39(3): 149-154.
- [5] De Groot AA, Van Zwieten PA, Peters SL. Involvement of reactive oxygen species in angiotensin II induced vasoconstriction [J]. J Cardiovasc Phar-

- macol, 2004, 43(1): 154-159.
- [6] Antoniol LB, Giancarlo M. Contrast-induced nephropathy [J]. J Interv Cardiol, 2008, 21(1): 74-85.
- [7] Gong XZ, Celsi G, Carlsson K, et al. N-acetylcysteine amide protects renal proximal tubular epithelial cells against iohexol induced apoptosis by blocking p38MAPK/iNOS signaling [J]. Am J Nephrol, 2010, 31(2): 178-188.
- [8] 陈可冀.血瘀证与活血化瘀治疗研究[J].中国中医药现代远程教育, 2005, 3(11): 10-42.
- [9] 时晶,田金洲,王永炎.血瘀证的生物学基础研究[J].中华中医药杂志, 2006, 21(6): 363-364.
- [10] 王忠良,刘敏,张义勤.丹红注射液对 PCI 术后造影剂肾损害的预防作用[J].中国中西医结合杂志, 2011, 35(31): 1611-1614.
- [11] 夏康,李家兵,吴建伟,等.丹红注射液对大鼠移植肾缺血再灌注损伤后 ICAM-1 表达的影响[J].重庆医科大学学报, 2010, 35(2): 199-202.
- [12] 夏康,吴小候,李家兵.丹红注射液对大鼠移植肾缺血再灌注损伤的保护作用[J].中药新药与临床药理, 2009, 29(2): 4-6.
- [13] 张成果,扈晓霞,孙少卿.红花黄色素对造影剂肾病的预防作用[J].中国中西医结合杂志, 2015, 35(3): 368-370.
- [14] 郭登洲,王月华,边东,等.红花黄色素对糖尿病肾病大鼠血管紧张素系统的影响[J].中成药, 2009, 31(12): 1832-1836.
- [15] 韩海玲,孙玉芹,宋文刚,等.红花黄色素对内皮细胞增殖及凋亡的保护作用[J].中国实验诊断学, 2011, 15(1): 51-54.
- [16] 李长永,张志刚,李娜.口服川芎制剂预防对比剂肾病的疗效和安全性[J].介入放射学杂志, 2015, 24(2): 102-105.
- [17] 舒冰,周重建,马迎辉,等.中药川芎中有效成分的药理作用研究进展[J].中国药理学通报, 2006, 22(9): 1043-1047.
- [18] 段娜,侯爱洁,李占全.丹参川芎嗪防治冠心病患者对比剂肾损伤的临床观察[J].中国医学科学, 2014, 4(23): 22-25.
- [19] 王睿,韩清华,贾永平,等.丹参川芎嗪注射液对不稳定型心绞痛患者冠脉介入术后心肌损伤的影响[J].中国中西医结合杂志, 2011, 31(7): 899-902.
- [20] 刘广厚,王汉民,李苏童,等.缺血后处理及川芎嗪对大鼠肾缺血再灌注氧自由基的影响[J].2008, 29(8): 756-758.
- [21] Senoo T, Motohiro M, Kamihata H, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing emergency percutaneous coronary for acute coronary syndrome [J]. Am J Cardiol, 2010, 105(5): 624-628.

(收稿:2015-09-21 修回:2016-06-03)