

红花黄色素对造影剂肾病的预防作用

张成果 扈晓霞 孙少卿 张 斌 王双义 齐金红

经皮冠状动脉介入诊疗技术已成为冠状动脉性心脏病的主要诊疗手段。造影剂肾病(radiocontrast-induced nephropathy, RCIN)是冠状动脉介入诊疗中常见的并发症,已成为医院获得性急性肾衰竭的常见病因。肾脏为高灌注器官,对缺血以及缺血再灌注非常敏感。研究表明,红花黄色素(safflower yellow, SY)对心肌及脑组织的缺血再灌注损伤有保护作用^[1,2],但其对 RCIN 的保护作用及机制尚未见相关报道。本研究将 SY 用于接受造影剂诊疗的患者,旨在探讨其对 RCIN 的保护作用及可能机制。

资料与方法

1 诊断标准 RCIN 诊断标准:应用造影剂后 48~72 h SCr 水平较原有基础值升高 25% 以上或绝对值升高 44.2 $\mu\text{mol/L}$ 以上,并排除其他原因引起的肾脏损害^[3]。

2 纳入及排除标准 纳入标准:冠状动脉粥样硬化性心脏病;稳定性心绞痛或不稳定性心绞痛;同意接受冠状动脉造影和/或经皮冠状动脉介入治疗;符合诊断标准;年龄 18~80 岁;经本院临床医学伦理委员会审核批准,并签署知情同意书。排除标准:1 个月内使用过造影剂;血流动力学不稳定;心功能(NYHA 分级) ≥ 3 级^[4]; SCr $> 178 \mu\text{mol/L}$;有出血倾向;对造影剂及本药有过敏反应;合并恶性肿瘤、脑梗死、急性慢性感染。

3 一般资料 选择 2013 年 1 月—2014 年 7 月河北省衡水市哈励逊国际和平医院接受冠状动脉造影及经皮冠状动脉介入治疗术的住院冠心病患者 82 例,所有患者均使用低渗非离子造影剂碘海醇。按随机数字表法为两组,对照组 41 例,男 19 例,女 22 例,年龄 60~78 岁,平均(69 $\pm$ 7)岁;治疗组 41 例,男 20 例,女 21 例,年龄 60~80 岁,平均(71 $\pm$ 7)岁,两组一般资料比较(表 1),差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 治疗方法 两组患者均给予常规治疗:纠正血

压、血糖、血脂、充血性心力衰竭等易患因素,并给予静脉水化(术前 6 h 持续至术后 48 h,24 h 静脉补液 2 000~3 000 mL),根据心功能及尿量调整。糖尿病患者停用二甲双胍,改用胰岛素治疗。治疗组在常规治疗基础上,于术前 2~3 天至术后 3 天加用 SY 150 mg (150 mg,含红花总黄酮 80 mg,山西华辉凯德制药有限公司,批号:413020661)加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中静脉滴注,每天 1 次,连用 5~6 天。

5 观察指标及方法 观察两组治疗过程中的一般临床特征如血压、心率、尿量的变化及药物不良反应;采集晨起空腹静脉血 2 mL,分离血清后进行相关生化项目测定;免疫透射比浊法检测胱抑素 C(Cystatin C, CysC),SCr 测定采用酶法,试剂均为德赛诊断系统(上海)有限公司产品,所有仪器为日立 7080 全自动生化分析仪。记录术前及术后 24、48、72 h SCr、CysC,估算的肾小球滤过率(eGFR),计算 RCIN 发生率。RCIN 发生率=每组并发造影剂肾病患者例数/每组造影患者例数 $\times 100\%$;肾小球滤过率应用适合中国人改良 MDRD 公式计算:eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] $= 175 \times \text{SCr}(\text{mg/dL})^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179} \times (0.79 \text{ 女性})$ 。

6 统计学方法 应用 SPSS 10.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组设计的 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料比较应用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者各时间点 SCr、eGFR 及 CysC 比较(表 2) 与本组术前比较,两组术后 24、48 h 血清 CysC 升高($P<0.01$, $P<0.05$),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 CysC 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 ($P<0.05$)。两组各时间点 SCr、eGFR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2 两组 RCIN 发生率比较 82 例患者中共有 10 例发生 RCIN (12.2%),其中对照组 7 例 (17.1%),治疗组 3 例 (7.3%),治疗组 RCIN 的发生率低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

作者单位:河北省衡水市哈励逊国际和平医院血液净化科(河北 053000)

通讯作者:张成果, Tel: 18831852066, E-mail: zhangchengguo88@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.03.0368

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数 (kg/m^2)	高血压病 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	高脂血症 [例(%)]	脑血管疾病 [v(%)]	LVEF (%, $\bar{x} \pm s$)	造影剂用量 (mL , $\bar{x} \pm s$)	ACEI 或 ARB [例(%)]
对照	41	69 $\pm$ 7	28 $\pm$ 3	33(80.5)	14(34.1)	22(53.7)	10(24.4)	62 $\pm$ 11	145 $\pm$ 43	19(46.3)
治疗	41	71 $\pm$ 7	29 $\pm$ 3	35(85.4)	16(39.0)	24(58.5)	12(29.3)	61 $\pm$ 10	150 $\pm$ 6	21(51.2)

表 2 两组患者各时间点 SCr、eGFR 及 CysC 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SCr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)				eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]				CysC (mg/L)			
		术前	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h	术前	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h	术前	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h
对照	41	90 $\pm$ 25	93 $\pm$ 18	95 $\pm$ 17	95 $\pm$ 19	86 $\pm$ 21	83 $\pm$ 18	83 $\pm$ 18	82 $\pm$ 21	1.12 $\pm$ 0.20	1.39 $\pm$ 0.41 **	1.32 $\pm$ 0.31 *	1.23 $\pm$ 0.35 * Δ
治疗	41	88 $\pm$ 22	91 $\pm$ 17	93 $\pm$ 18	91 $\pm$ 19	84 $\pm$ 18	83 $\pm$ 18	84 $\pm$ 17	84 $\pm$ 18	1.14 $\pm$ 0.23	1.25 $\pm$ 0.32 * Δ	1.21 $\pm$ 0.25 * Δ	1.17 $\pm$ 0.22

注:与本组术前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与本组术后 24 h 比较, $\Delta P < 0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

3 不良反应 两组未发现明显不良反应。治疗组 3 例患者收缩压出现显著下降,根据血压及时调整 SY 滴速,并未见明显低血压,亦未停用研究药物及其他血管扩张药物。两组根据尿量及心功能适当调整补液量和速度,未有心衰症状的发生、加重和尿量减少。

讨 论

近几年随着造影剂在临床应用的日益广泛,RCIN 的发生率随之增加,据报道 RCIN 的发病率高达 16.9%^[6]。RCIN 的发生与患者的年龄、造影剂(剂量、渗透性、黏度)、血管造影前原有疾病及并发症有关。高龄是 RCIN 发生的危险因素。随着年龄的增长,血管僵硬度增加,内皮功能下降,导致血管舒张功能减退及多种干细胞修复血管的功能下降,肾脏快速修复功能下降,并且老年患者易合并肾功能不全、糖尿病、充血性心力衰竭、高血压等多种危险因素,这些均导致发生 RCIN 的风险增加^[7]。本研究结果也显示:在 82 例血管造影的老年患者中,具有 RCIN 危险因素的非常普遍,虽然使用低渗非离子造影剂碘海醇,但 82 例患者中仍有 12.2%(10/82)发现 RCIN,故对老年患者行血管造影时,应特别重视 RCIN 的发生。其具体发病机制目前尚未完全明了,可能机制有:(1)造影剂引起肾血管持续收缩至肾缺血;缺血后血管内皮损伤,导致神经、体液调节机制紊乱:各种缩血管物质增多(如肾上腺素、内皮素、血管紧张素 II、抗利尿素等)及扩血管物质减少(如多巴胺、一氧化氮等);缺血、缺氧及造影剂改变了红细胞变形能力,增加了血液黏滞性,导致微血栓形成,进一步降低肾血流,加重肾髓质缺血、缺氧,致肾小管上皮细胞损伤。(2)造影剂直接毒性作用导致肾小管上皮细胞坏死^[8]。(3)氧化应激反应中氧自由基的介导在 RCIN 的发病中亦起到重要作用。(4)造影剂可增加尿酸盐、草酸盐沉积,形

成结晶;造影剂与肾小管 Tamm-horsfall 蛋白相互作用形成管型,造成肾小管堵塞,损害肾功能。(5)肾内胆固醇微栓子形成。

RCIN 一般表现为非少尿型急性肾功能衰竭,易漏诊而延误诊治。另外,由于其毒性作用,使用造影剂几乎无一例外引起 eGFR 的一过性下降,所以,早期诊断和干预是治疗的关键。据笔者观察,经过积极的治疗,大部分患者肾功能可逆。

SY 是从红花中提取的有效成分,属水溶性黄酮中查尔酮类物质,研究发现其具有扩张血管、抗血栓、抗动脉粥样硬化、降血脂、耐缺氧、抗炎及免疫抑制等药理作用^[9],广泛应用于心脑血管病的治疗。但在预防 RCIN 的应用尚未见报道。其对肾脏的保护机制尚未完全明了,其可能机制为:SY 通过降低血管紧张素 II 含量,维持血管紧张素转化酶(ACE)、ACE2 的平衡,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,拮抗肾纤维化^[10],增加 eGFR,排钠利尿,保护肾功能。研究证实 SY 可抑制氯化钾和对苯肾上腺素引起的血管环收缩,其血管作用与内皮无关,呈剂量依赖性,可能是通过抑制血管平滑肌细胞膜 Ca^{2+} 内流和减小 Ca^{2+} 浓度实现的^[11]。一定浓度的 SY 可抑制凋亡蛋白 Caspase-3 的激活,抑制细胞过度凋亡,保护受损的肾小管上皮细胞,延缓肾间质纤维化^[12];并且可缓解血管内皮细胞的炎症损伤,促使内皮细胞增殖增强,抑制内皮细胞凋亡,增加的内皮细胞合成与释放多种活性物质(如 NO),保护内皮细胞并逆转其功能紊乱^[13]。研究还表明 SY 治疗后全血低切黏度、高切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数等均明显降低,抑制内源性和外源性凝血系统,改善血液的高凝状态及红细胞变形能力,纠正肾小球内循环障碍,改善血流动力学,提高内生肌酐清除率,降低尿微量白蛋白排泄率^[14-16]。SY 具有抗氧化、抗炎作用,应用 SY

能清除氧自由基,抑制脂质过氧化,具有明显的保护肾脏和延缓糖尿病肾病发生的作用^[17-19];而且可减少钙盐沉积,减轻肾结晶小鼠的肾小球肿大,降低肾小管的损伤^[20,21]。因此,SY 具有增加肾血流量,降低肾小球毛细血管压,降低血黏度,改善肾小球内高凝状态,抗氧化,抑制结晶产生,最终达到降低蛋白尿、延缓肾功能恶化的目的。SY 是一种天然的特异性血小板活化因子拮抗剂,具有扩张心脑血管,排钠利尿,减轻血管内皮损伤,抑制血管平滑肌增生,抗氧化、抑制自由基产生的作用,所以有利于对 RCIN 危险因素的治疗和控制,并能促进造影剂的排泄,减少 RCIN 发生的风险。

近年来研究认为 CysC 是反映 GFR 变化的内源性标志物,它不受年龄、性别、饮食、炎症、胆红素、溶血等因素的影响,是早期急性肾损伤的标志物,其敏感性优于 SCr。尽管如此,国际上仍将 SCr 作为 RCIN 的诊断依据^[22-25]。本研究结果显示,造影后两组 SCr 较术前升高,eGFR 下降,但差异无统计学意义;术后 24、48 h 血清 CysC 水平较术前明显升高,显示造影后肾功能受到造影剂的显著影响。术后两组各时间点 SCr、eGFR 比较,无明显差异,术后 24、48 h 的 CysC 水平对照组明显高于治疗组,说明 SY 对造影剂导致的肾损害具有明显的保护作用。研究还发现两组血清 CysC 水平在术后 24 h 明显升高,而 SCr 明显滞后;治疗组 CysC 在术后 72 h 基本恢复至术前水平,而对照组 CysC 仍未恢复至术前水平,提示常规水化患者即使 SCr 恢复正常,但肾损害仍存在,显示血清 CysC 在 RCIN 的早期诊断及 SY 在 RCIN 的防治方面具有一定的优越性。本次研究样本量较少,治疗组 RCIN 的发生率虽低于对照组,但无明显差异,考虑可能与之有关。本试验尚需进行大规模、多中心的前瞻性研究,为红花黄色素防治造影剂肾病提供更加详尽的数据。

虽然 SY 及水化治疗在 RCIN 的预防过程中具有一定的作用,但是仍不能完全杜绝 RCIN 的发生,因此,对于 RCIN 的发生应以预防为主,尤其对于高危人群,术前应充分评估其危险因素,应用等渗造影剂,积极控制诱因及造影剂的剂量,造影前后充分水化,使用造影剂仍然安全。

参 考 文 献

- [1] 赵瑞杰,孙莉,刘星苗,等.羟基红花黄色素 A 对缺血损伤脑组织蛋白质硝基化修饰的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(2):188-192.
- [2] 徐传金,张文忠,冯培青,等.红花黄色素对家兔缺血再灌注心肌超微结构和细胞凋亡及 bcl-2、bax 蛋白表达的影响[J].中国老年学杂志,2010,30(12):1701-1702.
- [3] Chronopoulos A, Rosner MH, Cruz DN, et al. Acute kidney injury in elderly intensive care patients: a review[J]. Intens Care Med, 2010, 36(9):1454-1464.
- [4] 葛均波,徐永健主编.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:163.
- [5] 郭敏,邹阳春.造影剂肾病研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2010,9(3):286-288.
- [6] Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification[J]. Am J Cardiol, 2004, 93(12):1515-1519.
- [7] 李珊珊,杨世诚,陈永利,等.老年冠心病患者介入治疗术后对比剂肾损伤发生率及危险因素分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(2):154-157.
- [8] Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(1):177,182.
- [9] 施峰,刘焱文.红花的化学成分及药理研究进展[J].时珍国医国药,2006,17(9):1666-1667.
- [10] 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.
- [11] 张琳,沈国舜,张镜年,等.羟基红花黄色素 A 的血管作用及其机制研究[J].上海交通大学学报(医学版),2009,29(4):431-434.
- [12] 季文萱,黄俊彦,孟冬梅,等.红花黄色素对马兜铃酸致人肾小管上皮细胞损害的作用[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(2):119-121.
- [13] 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.
- [14] 杨顺兴.红花黄色素氯化钠注射液治疗早期糖尿病肾病临床观察[J].山东中医药大学学报,2007,31(4):304-305.
- [15] 林崇亭,吴达改,李波.前列地尔联合红花黄色素治疗老年慢性肾衰竭的临床观察[J].中华保健医学杂志,2011,13(3):210-212.
- [16] 臧宝霞,金鸣,李金荣.羟基红花黄色素 A 抗凝作用的研究[J].中草药,2007,38(5):741-743.
- [17] Tumlin J, Stacul F, Adam A, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(4):14-20.
- [18] 刘慎微,尹超,吴泽成,等.红花对 2 型糖尿病大鼠肾脏氧化应激反应的影响[J].中国药房,2009,20(6):

- 409-411.
- [19] 王红, 王国华, 李芬. 红花黄色素对维持性血液透析患者微炎症反应状态及胰岛素抵抗的影响[J]. 中华肾病杂志, 2012, 28(4): 266.
- [20] Davalos M, Konno S, Eshghi M, et al. Oxidative renal cell injury induced by calcium oxalate crystal and renoprotection with antioxidants: a possible role of oxidative stress in nephrolithiasis[J]. J Endourol, 2010, 24(3): 339-345.
- [21] 贾猛, 湛卫, 丁家荣, 等. 丹红注射液减轻草酸钙结晶肾损伤的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(12): 1065-1067.
- [22] 俸家富, 罗军, 李少林. 胱抑素 C——肾小球滤过率肌酐替代标记物[J]. 国外医学: 临床生物化学与检验学分册, 2005, 26(3): 168-172.
- [23] Song S, Meyer M, Türk TR, et al. Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(4): 1157-1161.
- [24] Stacul F, Van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee Guidelines[J]. Eur Radiol, 2011, 21(12): 2527-2541.
- [25] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): 179-184.
- (收稿: 2013-12-10 修回: 2014-11-25)

甲型 H1N1 流感大流行防控创新性研究获国家科技进步一等奖

“我国首次对 2009 年甲型 H1N1 流感大流行有效防控及集成创新性研究”获国家科技进步一等奖。其 8 大创新点如下。

创新点 1: 是在国务院领导下, 建立了由卫生部牵头, 各部委参与的联防联控机制。以机制创新促进科技创新, 以科技创新支撑疫情防控, 使我国在人类历史上首次实现了对流感大流行的有效干预和控制。

创新点 2: 在国际上首先研制成功诊断试剂。获得了发明专利。并被世界卫生组织采纳, 推广全球。还为 13 个发展中国家和地区提供了试剂和技术, 协助他们防控甲流。

创新点 3: 首次证明基本传播系数的假说是正确的。早有一种理论上的假说: 认为在基本传播系数 $R_0 < 1.8$ 的流行早期, 通过医学隔离传染源, 就可以有效避免人口集中的大城市出现流行高峰。但是从来没有被证明过, 而被我国严密的科学数据证明了。我国呈现独特的流行单峰, 不同于欧洲与美洲等其他国家和地区的 2 个自然流行高峰, 被称为“中国平台”。

创新点 4: 精确揭示了甲流的临床特征及影响因素, 建立国际上最大的甲流临床数据库, 被国际所公认。我国甲流重症病例救治技术取得重大突破。首次提出“四抗一平衡”的李氏疗法, 显著降低了病死率。消除群众对甲流的恐慌, 稳定民心。

创新点 5: 第一次通过现代循证医学方法确证传统中药汤剂治疗甲流安全有效, 成为中医药防控传染病走向世界的里程碑。

创新点 6: 在国际上首先研发成功甲流疫苗。率先提出打一针裂解无佐剂疫苗的研究策略, 通过降低内毒素含量, 减少副反应, 保证安全性。结果证明打一针裂解无佐剂 15 μg 疫苗就有明显的保护效果, 而且安全性高, 在 87 天内研制成功甲流疫苗, 打破世界记录, 保护率可达到 87.3%。全国累计接种 1 亿余剂次 (1.05 亿), 有效遏制了甲流疫情的蔓延。推翻了世界卫生组织对这次流感大流行疫苗需接种 2 剂次的建议, 为全球疫苗生产和使用提供了重要的科学依据。

创新点 7: 首次证明甲流疫苗与格林巴利综合征 (GBS) 没有关系, 不良反应发生率不高于季节性流感疫苗, 为全球甲流疫苗接种提供了安全性依据。同时, 这还推动了我国在 2011 年通过了世界卫生组织疫苗监管评估, 使我国疫苗首次走出国门, 结束了国产疫苗不被国际组织采购的历史。

创新点 8: 创新性基础研究解决了防控中疫苗有效性的基础科学问题。首次成功解析了该新甲流病毒 HA 蛋白的晶体结构, 从三维结构上解释了甲流病毒与 1918 流感病毒和季节性流感病毒共用的抗原决定簇, 从分子结构水平阐明了疫苗只需打一针就有效的科学基础。

通过本项目研究建立的突发传染病综合技术网络体系在 2013 年我国 H7N9 禽流感疫情以及西非埃博拉病毒流行中发挥了重要作用。

(转载自人民网 2015 年 1 月 9 日)