

• 心脏介入 Cardiac intervention •

口服川芎制剂预防对比剂肾病的疗效和安全性

李长永, 张志刚, 李娜, 白元, 秦永文

【摘要】目的 探讨上海长海医院自制川芎口服制剂头痛灵口服液在冠脉介入治疗中预防对比剂肾病(CIN)的疗效及安全性。方法 将 2014 年 4 月—6 月住院行择期冠脉介入的患者随机分为川芎组(113 例)和对照组(109 例),两组均常规水化治疗,川芎组在水化基础上加用川芎口服制剂头痛灵口服液,比较两组术后 CIN 的发生及川芎相关药物不良反应的情况。结果 冠脉介入术后发生 CIN 者川芎组有 5 例(4.42%),对照组有 13 例(11.9%),两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 4.191, P < 0.05$)。川芎组患者均未出现川芎相关的药物不良反应。发生 CIN 的 18 例患者在水化、碱化尿液治疗后均获恢复。结论 在水化治疗基础上口服川芎制剂对冠脉介入术后 CIN 的发生有明显预防作用,且无明显不良反应。

【关键词】冠脉介入;对比剂肾病;川芎;口服制剂

中图分类号:R642.6 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-02-0102-04

The efficacy and safety of oral preparation of rhizoma chuanxiong for the prevention of contrast-induced nephropathy LI Chang-yong, ZHANG Zhi-gang, LI Na, BAI Yuan, QIN Yong-wen. Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200000, China

Corresponding author: QIN Yong-wen, E-mail: qyw2009@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the safety and efficacy of oral Changhai Hospital self-made preparation of rhizoma chuanxiong in preventing contrast-induced nephropathy (CIN) in patients undergoing selective percutaneous coronary intervention (PCI). Methods During the period from April 2014 to June 31, 2014, a total of 222 patients with cardiac disorders were admitted to Changhai Hospital to receive selective coronary intervention. The patients were randomly divided into the study group ($n = 113$) and the control group ($n = 109$). Routine hydration therapy with 0.9% sodium chloride solution was performed in the patients of both groups, and additional oral preparation of rhizoma chuanxiong and oral liquid of headache pill were given to the patients of the study group. The incidences of CIN were compared between the two groups, and the chuanxiong-related side effects were analyzed. Results The incidence of CIN occurring after PCI in the study group and the control group was 4.42% ($n = 5$) and 11.9% ($n = 13$) respectively, and the difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2 = 4.191, P < 0.05$). No chuanxiong-related side effects occurred. After hydration therapy and urine alkalization treatment all the 18 patients with CIN returned to normal status. Conclusion On the basis of hydration therapy, oral preparation of rhizoma chuanxiong can effectively prevent postoperative CIN from happening in patients undergoing selective percutaneous coronary intervention. Besides, oral preparation of rhizoma chuanxiong has no obvious side effects. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 102-105)

【Key words】percutaneous coronary intervention; contrast-induced nephropathy; rhizoma chuanxiong; oral preparation

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.02.003

作者单位: 200433 上海 第二军医大学长海医院心血管内科(李长永、张志刚、白元、秦永文); 济南军区总医院呼吸科(李娜)

通信作者: 秦永文 E-mail: qyw2009@163.com

对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)是指患者应用对比剂后导致的医源性急性肾功能损害,一般发生于使用对比剂后 48~72 h 以内,其定义为血清肌酐(Scr)较基线升高 25%或绝对值升高 44 $\mu\text{mol/L}$,并排除其他因素^[1]。冠脉介入(PCI)是导致 CIN 的常见原因。CIN 的发生明显增加术后心血管事件发生率及病死率^[2]。采取有效的预防措施可减少 PCI 术后 CIN 的发生,目前预防手段主要是水化治疗^[3]。川芎通过多种机制对肾脏有保护作用,有报道发现川芎静脉制剂预防 CIN 有一定疗效,但静脉制剂有多种不良反应^[4]。为此,我们研究了长海医院自制川芎口服制剂头痛灵口服液在 PCI 患者中预防 CIN 发生的疗效及安全性。

1 材料与方法

1.1 材料

我院心内科 2014 年 4—6 月连续因心绞痛住院行择期 PCI 的患者共 315 例,按标准排除后最终纳入 222 例。排除标准如下:近期急性肾功能不全,估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 30(\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2})$ 的慢性肾功能不全患者,围术期使用过肾毒性药物,2 周内新加用 ACEI、ARB 或利尿剂的患者,纽约心功能分级 IV 级或左室射血分数 $< 35\%$,急、慢性感染状态和恶性肿瘤。患者根据病情需要常规使用抗血小板、抗凝、他汀类、降压、降糖等药物。经长海医院伦理审查委员会审查,该研究内容和过程符合伦理要求,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 干预方法 采用前瞻性随机分组的方法将患者分为川芎组和对照组。对照组患者常规使用标准水化治疗预防对比剂肾病,术前 6 h 开始静脉滴注 0.9%氯化钠溶液,滴速按照 $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 调节,用至术后 12 h。川芎组在标准水化治疗基础上加用长海医院自制川芎制剂头痛灵口服液,术前 1 d 开始口服,用至术后 5 d。PCI 术中均使用非离子型等渗对比剂碘克沙醇注射液(威视派克,GE Healthcare,爱尔兰)。术前 1 d,术后 12、24 和 48 h 留取血标本检验 Scr,由日本 Olympus 全自动生化分析仪完成。根据 Scr 计算 eGFR,采用公式: $\text{eGFR}(\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}) = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量}(\text{kg})] / [0.818 \times \text{Scr}(\mu\text{mol/L})]$,女性按计算结果 $\times 0.85$ 。对于发生 CIN 的患者,每日复查 Scr,延长水化时间并碱化尿液等治疗,直至 Scr 恢复至基线水平。

1.2.2 诊断标准 CIN 定义为冠脉介入术后 48 h 内 Scr 较基线水平升高 25%或绝对值升高 44 $\mu\text{mol/L}$,并排除其他因素导致的急性肾功能不全。

1.2.3 统计处理 相关数据资料经整理后应用 SPSS20.0 软件进行统计分析处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用率表示。组间比较采用 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验。建立模型采用多因素回归分析评价 CIN 发生的危险因素,纳入的变量包括年龄、性别、高血压、糖尿病、心功能、GFR、对比剂用量和使用口服川芎制剂头痛灵。采取双侧检验水准 $= 0.05$ 。

2 结果

2.1 基线情况

最终 222 例患者被纳入本研究,平均年龄 (60.9 ± 9.4) 岁,男 113 例,女 113 例。患者中 33.3% 合并糖尿病,43.7% 合并高血压。按照前瞻性随机分组方法,川芎组和对照组分别 113 例和 109 例。川芎组和对照组在年龄、性别、体质指数、左室射血分数(LVEF)、Scr、eGFR、合并糖尿病和(或)高血压、合并用药和对比剂用量方面差异无统计学意义,见表 1。

表 1 两组基线情况

组别	实验组 ($n = 113$)	对照组 ($n = 109$)	P 值
年龄/岁	61.8 ± 8.8	60.5 ± 10.1	0.415
男性/ n (%)	55(48.7)	58(53.2)	0.499
体重指数/ (kg/cm^2)	24.9 ± 4.1	24.4 ± 4.3	0.403
高血压/ n (%)	52(46.0)	45(41.3)	0.477
糖尿病/ n (%)	34(30.1)	40(36.7)	0.296
LVEF	0.54 ± 0.06	0.52 ± 0.07	0.091
对比剂用量/ml	158 ± 56	159 ± 58	0.941
Scr/ $(\mu\text{mol/L})$	107.5 ± 24.7	109.3 ± 22.3	0.562
eGFR/ $(\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2})$	70.2 ± 16.1	68.5 ± 15.7	0.343
eGFR $> 60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2/n$ (%)	32(28.3)	32(30.3)	0.285
ACEI 或 ARB/ n (%)	34(30.1)	41(37.6)	0.157
钙拮抗剂/ n (%)	30(26.5)	28(25.7)	0.884
他汀类/ n (%)	78(69.0)	73(66.9)	0.743

2.2 术前、术后生化指标的比较

川芎组和对照组在术前、术后 12、24 和 48 h 的 Scr、eGFR 均差异无统计学意义。两组各自比较,术后 12、24 和 48 h 的 Scr、eGFR 与术前基线水平差异也无统计学意义,见表 2。

2.3 CIN 发生率

222 例患者共发生 CIN 18 例,总体发生率 8.1%。川芎组发生 5 例(4.4%),对照组发生 13 例(11.9%),两组差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.191, P =$

表 2 两组术前、后 Scr 和 eGFR 情况

采血时间	Scr		eGFR	
	实验组	对照组	实验组	对照组
术前	107.5 ± 24.7	109.3 ± 22.3	70.2 ± 16.1	68.5 ± 15.7
术后 12 h	108.7 ± 26.3	111.4 ± 27.1	65.3 ± 16.7	64.8 ± 14.7
术后 24 h	109.1 ± 29.5	113.9 ± 32.3	65.6 ± 18.3	63.4 ± 12.6
术后 48 h	110.2 ± 28.7	112.9 ± 28.8	64.7 ± 17.4	63.9 ± 17.5

表 3 多元线性回归分析

变量	CIN		
	OR	95%CI	P 值
男性	1.287	0.684 ~ 2.463	0.562
年龄 > 65 岁	1.374	0.517 ~ 3.761	0.467
高血压	1.867	0.263 ~ 2.314	0.528
糖尿病	1.213	0.814 ~ 2.635	0.347
LVEF < 45%	0.324	0.207 ~ 0.642	0.037
eGFR > (60 mL/min/1.73 m ²)	0.281	0.139 ~ 0.861	0.013
使用川芎制剂	0.390	0.197 ~ 0.764	0.015

0.041)。多元线性回归发现,使用川芎制剂是对比剂肾病的独立预防因素,而 LVEF < 45%、eGFR < (60 mL/min/1.73 m²) 是 CIN 发生的独立预测因素,见表 3。18 例患者均在延长水化时间、碱化尿液等治疗后恢复,Scr 恢复至基线水平的时间为 (6.6 ± 3.4)d。

2.4 药物不良反应

1 例川芎组患者术后当天出现寒颤,予地塞米松等治疗后症状迅速消失,考虑对比剂过敏导致,继续口服川芎制剂未再出现不适^[5-6]。2 例患者(川芎组和对照组各 1 例)术后第 2 天出现轻度皮疹伴皮肤瘙痒,2 例患者均为首次服用阿司匹林,将阿司匹林换为西洛他唑后皮疹逐渐消失,川芎组患者继续口服头痛灵口服液未再出现皮疹,考虑阿司匹林过敏^[7]。未出现其他药物相关的不良反应。

3 讨论

PCI 术后 CIN 的发生使短期及长期心血管事件发生率和病死率明显增加。不同研究中 PCI 术后 CIN 的发生率约 4.6%~12.8%,发生率差异较大,主要与研究人群的基线情况和预防措施不同有关。本组患者 CIN 总发生率为 8.1%,属于中等水平^[8]。CIN 的发生机制复杂,主要与对比剂引起肾脏血流动力学改变、肾髓质灌注减少、肾小管损害和氧自由基介导的细胞凋亡等机制有关^[9]。目前认为发生 CIN 的预测因素主要有肾功能不全、高龄、糖尿病、心功能不全和对比剂用量较大等^[10]。PCI 术前进行 CIN 风险评估,对中高危患者采取有效的预防措施可减少对比剂肾病的发生,目前认为水化治疗是最主要的有效预防手段,其可增加肾脏灌注,促进尿液生

成,加速对比剂排出体外,减少对比剂对肾脏造成的直接和间接损害^[11]。

多种活血化瘀的中药对 CIN 有防治作用,如川芎、丹参等。川芎含川芎嗪、藁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^[12]。研究发现川芎静脉制剂可有效降低 CIN 发生率,对 CIN 患者的恢复也有一定疗效^[4]。但静脉制剂存在增加输液反应和药物不良反应的风险,且输液制剂费用较高。川芎静脉制剂所致不良反应的临床表现复杂多样,但主要为变态反应,其次为对心脑血管损害,最严重为过敏性休克^[13-14]。因此,一般不提倡在 PCI 术后静脉应用中成药制剂,以免出现不良反应影响术后病情的判断。

长海医院自制头痛灵口服液为川芎有效成分提取液,口服给药方便,能有效避免输液反应,减少药物不良反应,且费用较低^[15]。我们在研究中发现川芎组 CIN 发生率低于对照组,提示川芎口服制剂在 PCI 围术期的使用可在水化基础上进一步减少 CIN 的发生。回归分析也发现川芎口服制剂是预防 CIN 发生的独立因素,而糖尿病、LVEF < 45%、eGFR < (60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²) 是 CIN 发生的独立预测因素,这与其他文献研究一致^[10]。

川芎静脉制剂存在变态反应、心脑血管损害等多种不良反应,我们在研究中未发现头痛灵口服液相关的不良反应,提示口服制剂比静脉制剂可有效减少药物不良反应的发生。口服川芎制剂头痛灵口服液可有效降低 PCI 术后 CIN 的发生,未发生药物相关不良反应,其疗效和安全性得到初步证实。唯本研究样本量较小,CIN 发生例数少,可能对试验结果的分析产生影响。另外,川芎制剂预防对比剂肾病的具体机制也需要进一步的基础研究。

[参考文献]

- [1] Capodanno D, Ministeri M, Cumbo S, et al. Volume-to-creatinine clearance ratio in patients undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention: implications of varying definitions of contrast-induced nephropathy [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 83: 907 - 912.
- [2] Abe M, Morimoto T, Akao M, et al. Relation of contrast-induced nephropathy to long-term mortality after percutaneous coronary intervention [J]. Am J Cardiol, 2014, 114: 362 - 368.
- [3] 潘静薇, 陆志刚, 张佳胤, 等. 冠状动脉介入治疗后迟发型对比剂肾病 [J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 15 - 19.

- [4] 张贵春. 丹参川芎嗪对血瘀型冠心病患者 PCI 术后肾脏保护作用的研究[D]. 福建: 福建中医药大学. 2013: 1 - 32.
- [5] 刘福颂, 王伟. 造影剂过敏致死亡 6 例分析[J]. 中国医药导报, 2010, 7: 180.
- [6] Kalaiselvan V, Sharma S, Singh GN. Adverse reactions to contrast media: an analysis of spontaneous reports in the database of the pharmacovigilance programme of India [J]. Drug Saf, 2014, 37: 703 - 710.
- [7] 池菊芳, 郭航远, 彭放, 等. 经皮冠状动脉介入治疗术后长期联合阿司匹林和氯吡格雷抗血小板治疗的安全性评价[J]. 中国全科医学, 2008, 11: 1254 - 1256.
- [8] Golshahi J, Nasri H, Gharipour M. Contrast-induced nephropathy: A literature review[J]. J Nephrothol, 2014, 3: 51 - 56.
- [9] Burgess WP, Walker PJ. Mechanisms of contrast-induced nephropathy reduction for saline (NaCl) and Sodium bicarbonate (NaHCO₃)[J]. Biomed Res Int, 2014: 510385.
- [10] Ivanec F, Isorni MA, Halimi JM, et al. Predictive factors of contrast - induced nephropathy in patients undergoing primary coronary angioplasty [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2014, 107: 424 - 432.
- [11] Yang K, Liu W, Ren W, et al. Different interventions in preventing contrast - induced nephropathy after percutaneous coronary intervention [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46: 1801 - 1807.
- [12] 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: 1043 - 1047.
- [13] 曾聪彦, 梅全喜. 川芎嗪致 30 例不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2008, 19: 1908 - 1910.
- [14] 张志彬. 川芎嗪静脉滴注致严重低血压 1 例 [J]. 中国药业, 2002, 11: 79.
- [15] 吴广通, 石力夫, 余建国. 超临界流体萃取法对川芎挥发油成分的研究[J]. 药学服务与研究, 2001, 1: 61 - 62.
- (收稿日期: 2014-08-25)
(本文编辑: 李欣)

· 书 讯 ·

译著《CT 成像: 基本原理、伪影与误区》出版发行

由全军医学影像中心、全国学科排名位居前 10 位的南京军区南京总医院医学影像科(南京大学附属金陵医院)王骏主译的《CT 成像: 基本原理、伪影与误区》一书出版发行。

该书讲述了 CT 成像的历史知识和物理学基础, 包括: 滑环 CT、螺旋 CT、多排探测器 CT、双源 CT 等。阐述了心脏 CT、神经系统 CT、体部 CT 的成像技术、伪影及相关误区。书中既有理论分析, 又有病例个案对照解析, 既传授知识, 又注重技术的实用性。

然而, 该书的价值还远不止这些, 作者还分析了受检者的辐射安全与风险, 提醒广大医务人员在实际操作的同时应注意的一些问题, 特别是一项检查一定要在利大于弊的情况下方可执行, 且要在满足影像诊断的基础上使用最低剂量, 做到 X 线剂量个体化。为了检测读者阅读效果, 作者还在该书的最后列出了一些问题测试及相关解答。

欲购此书者敬请将 90 元(含包装费 + 邮费 + 挂号费)寄至: 南京三牌楼新门口 4 号 7 幢 402 室王骏, 邮编: 210003, 敬请在留言栏中注明书名及手机号。

详见《医学影像健康网》(www.mih365.com)。欢迎加入王骏的编创团队, 加入王骏的微信号: 1145486363(骏哥哥), 敬请使用实名制 + 所在单位。谢谢!