

冠心病研究

左卡尼汀对冠心病合并糖尿病患者介入治疗术后发生对比剂肾病的临床疗效观察

何海燕, 李文华, 王琳, 余亚仁, 陈静

摘要

目的: 探讨在常规水化治疗的基础上加用左卡尼汀(L-carnitine)能否更有效地减少冠心病合并糖尿病高危患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后对比剂肾病(CIN)的发生率, 并观察其临床疗效。

方法: 连续入选 145 例冠心病合并糖尿病的患者, 随机分为两组。对照组(73 例): 仅用 0.9% 氯化钠溶液进行常规水化; 治疗组(72 例): 在上述对照组的基础上, 于术前三天及术后连续三天予以左卡尼汀注射液 3.0 g 静脉输注。所有人选患者分别于术前、术后 24 h 及 48 h 测定血清肌酐。留取尿液标本检测尿肾损伤分子 1(KIM-1)。根据肾脏病饮食调整研究公式计算估算肾小球滤过率(eGFR)。比较两组患者对比剂肾病的发生率, 观察术后患者的血肌酐(Scr)、尿 KIM-1 浓度变化及心血管不良事件发生情况。

结果: 145 例患者中 19 例(13.1%)发生对比剂肾病, 其中对照组 14 例(19.2%)发生对比剂肾病, 治疗组 5 例(6.9%)发生对比剂肾病, 治疗组与对照组比较, 对比剂肾病的发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者血肌酐、估算的肾小球滤过率及尿肾损伤分子 1 变化显示, 与对照组比较, 治疗组术后 24 h、48 h 血肌酐降低、估算的肾小球滤过率升高及尿肾损伤分子 1 降低, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。所有患者均未出现严重的心血管不良事件。

结论: 对于冠心病合并糖尿病的患者短期应用左卡尼汀注射液可降低对比剂肾病的发生率。

关键词 左卡尼汀; 对比剂肾病; 经皮冠状动脉介入治疗

Effect of L-carnitine on Preventing Contrast-induced Nephropathy in Patients With Coronary Artery Disease Combining Diabetes Mellitus After Percutaneous Coronary Intervention

HE Hai-yan, LI Wen-hua, WANG Lin, YU Ya-ren, CHEN Jing.

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou (221002), Jiangsu, China

Corresponding Author: Li Wen-hua, E-mail: xzwenhua0202@163.com

Abstract

Objective: To investigate the efficacy of L-carnitine (LC) based on routine hydration for preventing contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with coronary artery disease (CAD) combining diabetes mellitus (DM) after percutaneous coronary intervention (PCI) in clinical practice.

Methods: A total of 145 consecutive CAD patients with DM were enrolled, the patients were randomly divided into 2 groups: Control group, the patients received normal saline for routine hydration, $n=73$ and Intervention group, based on routine hydration, the patients received intravenous injection of LC 3.0 g/day at 3 days before and 3 days after the operation respectively, $n=72$. The serum creatinine (Scr) and urine kidney injury molecule 1 (KIM-1) were examined at before and 24 h, 48 h after the operation; according to the modification of diet formula in renal disease patients, the glomerular filter rates (eGF) were estimated.

Results: There were 19/145 (13.1%) patients suffered from CIN, Control group had 14/73 (19.2%) and Intervention group had 5/72 (6.9%), the CIN occurrence rate in Control group was higher than that in Intervention group, $P < 0.05$. Compared with Control group, the patients in Intervention group showed decreased Scr, KIM 1 and increased eGFR at 24 h and 48 h after the operation, all $P < 0.05$. There were no severe adverse cardiovascular events found in relevant patients.

Conclusion: A short-term application of LC injection may reduce the CIN incidence in CAD patient with DM.

作者单位: 221002 江苏省徐州市, 徐州医学院附属医院 心内科

作者简介: 何海燕 硕士研究生 研究方向为冠心病的诊治 Email: 123397838@qq.com 通讯作者: 李文华 Email: xzwenhua0202@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2015) 04-0322-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.04.005

Key words L-carnitine; Contrast-induced nephropathy; Percutaneous coronary intervention

(Chinese Circulation Journal, 2015,30:322.)

近年来随着介入诊疗技术的广泛开展,对比剂应用的不断增多,对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)的发生率呈上升趋势,现已成为院内获得性肾损害的第三大原因^[1],对比剂肾病恶化临床症状、增加不良事件发生率、延长住院时间,给患者和社会带来沉重的经济负担^[2]。目前接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者中有 25% 以上是糖尿病患者,这些糖尿病患者比非糖尿病患者人群更容易发生并发症,其远期预后更差。左卡尼汀(L-carnitine)是一种广泛存在于机体组织内的特殊氨基酸,参与机体的器官、组织代谢,近来有研究表明左卡尼汀能促进急性肾功能衰竭患者的肾功能恢复^[3]。本研究探讨左卡尼汀对冠心病合并有糖尿病患者行 PCI 术后预防发生对比剂肾病的临床疗效,以期为临床提供预防策略。

1 资料与方法

研究对象:选择 2013-03-01 至 2013-12-31 在本院诊断为冠心病合并有糖尿病接受 PCI 的住院患者 145 例,其中男 91 例,女 54 例;平均年龄(64.8±10.0)岁。将符合入选标准的受试对象按随机化数字表分为对照组 73 例和治疗组 72 例,于术前给予碘过敏试验,所有入选患者于术前停用双胍类降糖药,对口服降糖药血糖控制效果不佳者,给予胰岛素治疗。排除标准:①碘过敏试验阳性者;②手术前有基础肾脏疾病或严重肝肾功能不全者;③术前 2 周和研究期间使用肾毒性药物者;④肿瘤患者;⑤恶性心律失常患者;⑥甲状腺或肾上腺功能紊乱者;⑦急慢性感染性疾病、高热患者;⑧妊娠或哺乳期妇女;⑨术前 1 周使用过左卡尼汀注射液者。所用对比剂均为低渗非离子型对比剂碘海醇(商品名:欧苏,扬子江药业有限公司产品),渗透浓度约为 800 mOsm/kg。本研究得到本院医学伦理委员会的批准,所有研究对象均签署知情同意书。

干预方法:所有患者入院后常规给予抗血小板、抗凝、调脂治疗。对照组:于术前 6 h 起以 1 ml/(kg·h)静脉给予生理盐水直至术后 12 h。治疗组:在对照组的基础上,给予左卡尼汀注射液 3 g(商品名:可益能, Sigma-Tau, 意大利公司,每支 5 ml:1g)加

入 0.9% 氯化钠溶液 250 ml 稀释后,于术前 3 天开始使用,术后继续应用 3 天,每次连续静脉滴注 1~2 h。两组患者术后均鼓励多饮水。

生化指标的测定:患者术前和术后第 24 h 及 48 h 空腹抽血留取标本,在本院生化室以 OLYMPUS AU2700 自动生化仪进行生化指标的测定。

尿肾损伤分子 1(KIM-1)测定:于术前和术后 24 h、48 h 分别留取尿液 15 ml,以 3000 r/min 4℃离心 20 min 后,取标本上清液 1 ml,即刻冻存在 -80℃低温冰箱中保存,集中检测,采用酶联免疫特异性测定(ELISA)法测定尿肾损伤分子 1 浓度。严格按照试剂盒(R & D Systems 公司,美国)检测说明书进行。

估算肾小球滤过率(eGFR):根据简化的肾脏病饮食调整研究公式(MDRD 公式)推算肾小球滤过率,即估算的肾小球滤过率 [ml/(min·1.73 m²)] = 186.3 × Scr (mg/dl)^{-1.154} × 年龄^{-0.203} × (0.74 女性)^[4]。

对比剂肾病诊断:应用对比剂后,术后 24~48 h 血清肌酐(Scr)比造影前升高 25% 或血清肌酐增加 44.2 μmol/L (0.5 mg/dl),排除其他肾损害因素^[5],即可诊断对比剂肾病。

糖尿病的诊断标准:依据世界卫生组织(WHO)糖尿病专家委员会 1999 年的诊断标准:糖尿病症状加上任意时间血浆葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl),或空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG) ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl),或口服葡萄糖耐量试验(Oral glucose tolerance test, OGTT)餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl),需重复一次确认。

临床不良事件观察:包括患者术中是否出现碘过敏现象及严重的心脏不良事件(血运重建、心肌梗死、肺水肿、猝死等)。

统计学方法:应用 SPSS16.0 软件包进行统计学分析,计量资料用均数 ± 标准差表示,均进行正态分布及方差齐性检验,组内及组间比较用 ANOVA 方差分析。计数资料采用率表示,采用 χ² 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

对照组与治疗组患者一般临床资料比较:由表

1 可以看出,与对照组比较,治疗组年龄、性别比、高血压、血脂水平、血糖水平、估算的肾小球滤过率、(术前)血肌酐、(术中)对比剂剂量,以及用药情况等差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 两组患者一般临床特征($\bar{x}\pm s$)

	对照组 (n=73)	治疗组 (n=72)	P 值
年龄(岁)	63.7±9.9	66.0±10.0	0.17
男性[例(%)]	42 (57.5)	49 (68.1)	0.19
高血压[例(%)]	37 (50.7)	27 (37.5)	0.11
左心室射血分数(%)	57.8±9.5	59.6±9.1	0.26
碘海醇用量(ml)	140.1±50.0	134.4±46.5	0.49
CIN 患者对比剂剂量(ml)	153.0±51.2	185.0±39.4	0.22
非 CIN 患者对比剂剂量(ml)	105.7±24.0	112.7±23.2	0.10
总胆固醇(mmol/L)	4.5±1.1	4.8±1.1	0.11
LDL-C(mmol/L)	2.7±1.0	2.9±1.1	0.12
HDL-C(mmol/L)	1.1±0.2	1.1±0.3	0.13
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	66.3±15.8	62.9±11.3	0.15
空腹血糖(mmol/L)	7.2±2.2	7.1±2.7	0.87
糖化血红蛋白	7.0±0.8	7.1±0.9	0.83
eGFR [$\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$]	104.2±23.1	111.5±23.0	0.06
血红蛋白(g/L)	132.6±14.7	135.3±14.7	0.27
用药情况[例(%)]			
阿司匹林	71 (97.3)	71 (98.6)	1.00
氯吡格雷	72 (98.6)	71 (98.6)	1.00
低分子肝素	70 (95.9)	70 (97.2)	1.00
β 受体阻滞剂	65 (89.0)	62 (86.1)	0.59
ACEI 或 ARB	20 (27.4)	15 (20.8)	0.36
钙拮抗剂	30 (41.1)	26 (36.1)	0.54
利尿剂	8 (11.0)	13 (18.1)	0.25
他汀类药物	72 (98.6)	70 (97.2)	1.00

注: CIN: 对比剂肾病 LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇 HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇 eGFR: 估算的肾小球滤过率 ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂 ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂

对比剂肾病发生率:145 例患者中共发生对比剂肾病 19 例,发生率为 13.1%,其中对照组 73 例中发生对比剂肾病 14 例,发生率为 19.2%;治疗组 72 例中发生对比剂肾病 5 例,发生率为 6.9%。两组患者对比剂肾病发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

发生对比剂肾病者与未发生对比剂肾病者一般临床资料比较:由表 2 可以看出,与未发生对比剂肾病者比较,发生对比剂肾病者年龄高、血肌酐水平高、碘海醇用量高,左心室射血分数减少,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

两组患者血肌酐、估算的肾小球滤过率及尿肾损伤分子 1 变化:由表 3 可见,对照组:与术前比较,术后 48 h 血肌酐升高、估算的肾小球滤过率降低及尿肾损伤分子 1 升高(术后 24 h 即升高),差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。治疗组:与术前比较,术后 24 h、48 h 尿肾损伤分子 1 升高,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。与对照组比较,治疗组术后

24 h、48 h 血肌酐降低、术后 24 h、48 h 估算的肾小球滤过率升高、术后 24 h、48 h 尿肾损伤分子 1 降低,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。表 3

表 2 145 例患者中发生对比剂肾病者与未发生对比剂肾病者临床一般资料的比较($\bar{x}\pm s$)

	未发生 CIN 者 (n=126)	发生 CIN 者 (n=19)	P 值
年龄(岁)	63.9±9.8	71.0±8.8	0.003
高血压病[例(%)]	53 (42.1)	11 (57.9)	0.20
吸烟[例(%)]	23 (18.3)	5 (26.3)	0.41
左心室射血分数(%)	59.8±8.5	51.3±11.0	0.001
碘海醇用量(ml)	133.7±47.0	161.4±49.5	0.02
空腹血糖(mmol/L)	7.2±2.5	7.1±1.9	0.82
LDL-C(mmol/L)	2.8±1.1	2.8±1.0	0.93
HDL-C(mmol/L)	1.1±0.3	1.1±0.2	0.57
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	60.4±14.2	70.6±10.0	0.04
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	307.1±85.3	271.1±110.1	0.10
尿素氮(mmol/L)	5.6±1.6	5.7±2.2	0.92
血红蛋白(g/L)	133.8±14.9	135.4±13.7	0.65
糖化血红蛋白(%)	7.0±0.8	7.2±1.0	0.56
ACEI/ARB[例(%)]	29 (23.0)	6 (31.6)	0.42
他汀类药物[例(%)]	123 (97.6)	19 (100)	0.99

注: 缩略语详见表 1

表 3 两组患者血肌酐、估算的肾小球滤过率及尿肾损伤分子 1 变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR [$\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$]	尿肾损伤分子 1 (pg/ml)
对照组	73			
术前		66.5±15.8	104.2±23.1	3938.3±1192.1
术后 24 h		70.5±18.1	98.7±24.2	5608.9±1766.0*
术后 48 h		74.1±21.1*	95.1±27.3*	5266.4±1642.8*
治疗组	72			
术前		63.1±11.1	111.5±23.0	3695.2±920.5
术后 24 h		65.1±12.6 ^a	108.6±25.5 ^a	4658.7±1365.9 ^a
术后 48 h		65.7±14.9 ^a	108.8±27.3 ^a	4425.7±1209.2 ^a

注: 与同组、同指标术前比较 * $P<0.05$; 与对照组同指标比较 ^a $P<0.05$ 。缩略语详见表 1

临床不良事件观察:所有患者术中未出现碘过敏现象,均未观察到严重的心脏不良事件(血运重建、心肌梗死、肺水肿、猝死等)。

3 讨论

对比剂肾病的发病机制目前比较公认的有:对比剂引起肾脏血流动力学改变、肾脏缺血缺氧、肾小管细胞损伤以及氧自由基的产生等^[6]。目前研究结果显示,高龄、低左心室射血分数、术前血肌酐水平、术中对对比剂用量是对比剂肾病的重要危险因素^[7]。临床研究显示推荐单次对比剂最大用量为 5 ml×体

重(kg)/基线血清肌酐(mg/dl),对比剂用量越大,对比剂肾病的发生可能性越大^[8]。本研究对比剂肾病发生者与未发生对比剂肾病者用量虽有统计学差异,但是全组对比剂用量均在药典规定的安全用量范围之内。左卡尼汀是一种内源性生理活性物质,其化学结构式为 L-β 羟-γ 三钾氨基丁酸,它本身并不是机体的基本营养素,是脂肪酸进入线粒体进行 β 氧化所必需的辅助因子,可加速转运长链脂肪酸通过线粒体内膜,进入线粒体进行 β 氧化供能,在线粒体能量代谢中发挥重要作用^[9]。近年来有研究表明,左卡尼汀能促进急性肾功能衰竭患者的肾功能恢复^[3],动物试验研究表明,左卡尼汀能够减少对对比剂肾病的发生^[10]。本研究结果显示左卡尼汀治疗组对比剂肾病发生率为 6.9%,较对照组 16.9% 明显减少,且差异具有统计学意义。左卡尼汀治疗组患者术后肌酐、尿肾损伤分子 1 较对照组低,估算的肾小球滤过率较对照组高,且左卡尼汀治疗组与对照组两组患者术前肌酐水平、左心室射血分数、年龄、术中对比剂剂量,以及两组患者对比剂肾病与非对比剂肾病者术中对比剂用量等方面差异均无统计学意义,表明左卡尼汀联合水化治疗能进一步减少对对比剂肾病的发生。机制可能为左卡尼汀能够为组织器官提供能量作用,以及具有抗炎、抗氧化应激作用,减轻缺血缺氧、炎症介质、氧自由基等对肾脏组织的损害^[11]。

糖尿病是对比剂肾病的高危因素之一,同时也是冠心病常见的合并症。糖尿病人群对比剂肾病的总的发生率约为 5.7%~29.4%,当合并有肾功能不全、高龄等危险因素时,其对比剂肾病的发生率更高。本研究结果提示两组患者对比剂肾病总的发生率不高,考虑其可能为所有入选患者均以常规水化做保障,且以术后 48 h 内肌酐最高值为准,而没有随访术后 72 h 时肌酐。可能会低估对比剂肾病的发生率。

传统诊断对比剂肾病应用血肌酐升高作为标准,然而血肌酐作为急性肾损伤的标记物有较多的不足之处,除受外源性肌酐摄入、个体差异等影响外,还因为肾脏具有强大的储备能力,只有当肾小球滤过率下降至正常的 50% 以下时血肌酐才有可能增高^[12]。近年来在对比剂肾病的研究中,肾损伤分子 1 的浓度变化备受关注。肾损伤分子 1 为 I 型跨膜糖蛋白,在正常肾组织中表达量非常低,而在受损的肾近曲小管部位表达异常增高^[13]。其在金属基质蛋白酶(MMP)的作用下裂解为可溶性片段释放入细胞外,并排入尿液中,且尿中肾损伤分子 1 浓

度与肾组织中表达水平一致。本研究结果术后尿肾损伤分子 1 明显早于血肌酐的升高,其诊断对比剂肾病的敏感性优于血肌酐,与文献报道一致^[14, 15]。

目前水化是惟一被普遍认可的,可以减少对比剂肾病发生的预防措施。本研究结果显示在常规水化的基础上应用左卡尼汀,能够进一步减少对对比剂肾病的发生。但由于本研究样本例数偏少,左卡尼汀对合并有糖尿病患者 PCI 术后对比剂肾病的防治作用机制及疗效,有待于多中心、随机、双盲、大规模的临床前瞻性研究。

参考文献

- [1] 杨清,刘晓丽,聂斌,等.中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白在冠心病合并肾功能不全患者对比剂肾病的早期诊断价值.中国循环杂志,2011,26:347-350.
- [2] Senoo T, Motohiro M, Kamihata H, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 2010, 105: 624-628.
- [3] 龙涛.左卡尼汀对急性肾功能衰竭患者肾功能的影响.天津医科大学学报,2009,15:291-293.
- [4] 任颖,巴雅,李素华,等.CKD-EPI 与 MDRD 肾小球滤过率评估公式在慢性肾脏病患者中的适用性研究.中国全科医学,2012,15:1586-1589.
- [5] Malhis M, Al-Bitar S, Al-Deen Zaiat K. The role of theophylline in Prevention of radioccontrast media-induced nephropathy. *J Kidney Dis Transpl*, 2010, 21: 276-283.
- [6] 叶飘,谭宁,刘勇,等.不同剂量阿托伐他汀对高水平高敏 C 反应蛋白患者经皮冠状动脉介入术后发生对比剂肾病的影响.中国循环杂志,2014,29:247-251.
- [7] Rundback JH, Nahl D, Yoo V. Contrast-induced nephropathy. *J Vasc Surg*, 2011, 54: 575-579.
- [8] 何海燕,李文华,余亚仁,等.对比剂剂量与估算的肾小球滤过率比值对冠状动脉介入术后对比剂肾病的预测价值.中国临床研究,2014,27:647-649.
- [9] 陈静,尹定丛.左卡尼汀的临床应用进展.中国医药导报,2010,7:9-10.
- [10] Boyacioglu M, Turgut H, Akgullu C, et al. The effect of L-carnitine on oxidative stress responses of experimental contrast-induced nephropathy in rats. *J Vet Med Sci*, 2014, 76: 1-8.
- [11] Berni A, Meschini R, Filippi S, et al. L-carnitine enhances resistance to oxidative stress by reducing DNA damage in Ataxia telangiectasia cells. *Mutat Res*, 2008, 650: 165-174.
- [12] Odutayo A, Cherney D. Cystatin C and acute changes in glomerular filtration rate. *Clin Nephrol*, 2012, 78: 64-75.
- [13] Tonomura Y, Tsuchiya N, Torii M, et al. Evaluation of the usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in rats. *Toxicology*, 2010, 273: 53-59.
- [14] Wu CT, Sheu ML, Tsai KS, et al. The role of endoplasmic reticulum stress-related unfolded protein in the radio contrast medium-induced renal tubular cell injury. *Toxicol Sci*, 2010, 114: 295-301.
- [15] 霍文谦,靳风烁,李黔生,等.肾小管缺氧损伤中肾损伤分子-1 表达信号通路的调节.肾脏病与透析移植杂志,2011,20:34-39.

(收稿日期:2014-05-26)

(编辑:梅平)