

# 还原型谷胱甘肽预防高龄患者冠状动脉造影术后对比剂肾病的随机对照研究

张津津 吴帮卫 王春瑞 包丽雯 卜 军 罗心平 施海明

**【摘要】** 目的:采用前瞻性随机对照临床试验评价还原型谷胱甘肽在预防高龄患者冠状动脉造影术后对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)中的作用。 方法:连续入选 505 例行冠状动脉造影术的年龄 $\geq 75$  岁患者,治疗组( $n=262$ )接受还原型谷胱甘肽联合水化治疗;对照组( $n=243$ )仅接受水化治疗。术前和术后 48 h 测定血清肌酐水平,术后 48 h 血清肌酐水平较基线值升高 $\geq 25\%$ 或  $44.2 \mu\text{mol/L}$  诊断为 CIN。 结果:术后治疗组 CIN 的发生率为 6.49%,对照组为 7.41%,两组无统计学差异( $P=0.68$ );按是否行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)行亚组分析,治疗组和对照组 CIN 的发生率无统计学差异。 结论:应用还原型谷胱甘肽预防高龄患者冠状动脉造影术后 CIN 并未进一步降低其发生风险。

**【关键词】** 造影剂肾病;还原型谷胱甘肽;随机对照试验

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.02.015

**The preventive effect of reduced glutathione on contrast-induced nephropathy in elderly patients undergoing coronary angiography: a randomized, controlled study** ZHANG Jinjin<sup>1</sup>, WU Bangwei<sup>2</sup>, WANG Chunrui<sup>2</sup>, BAO Liwen<sup>2</sup>, BU Jun<sup>1</sup>, LUO Xinping<sup>2</sup>, SHI Haiming<sup>2</sup>. 1. Department of Cardiology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127; 2. Department of Cardiology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

**【Abstract】 Objective:** To determine whether hydration with reduced glutathione is superior to hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy (CIN) in elderly patients undergoing coronary angiography in our prospective randomized controlled clinical study. **Methods:** 505 patients aged  $\geq 75$  years were randomly divided into treatment group receiving hydration with reduced glutathione ( $n=262$ ) and control group with hydration ( $n=243$ ). Serum creatinine was measured prior to the procedure and 48 h after coronary angiography. The primary endpoint was occurrence of CIN defined as 25 % above baseline or  $44.2 \mu\text{mol/L}$  in serum creatinine 48 h after the procedure. **Results:** The overall incidence of CIN was 6.49 % in treatment group versus 7.41 % in control group ( $P=0.68$ ). In the subgroup analysis by percutaneous coronary intervention (PCI), no statistically significant differences were found between the two groups. **Conclusion:** Reduced glutathione added to optimal hydration does not seem to further reduce the risk of CIN in elderly patients undergoing coronary angiography.

**【Key words】** Contrast-induced nephropathy; Reduced glutathione; Randomized controlled study

对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)已成为医院获得性急性肾功能衰竭的第 3 位

病因<sup>[1-2]</sup>。标准水化治疗在一定程度上能够预防 CIN 的发生。探索新的防治策略,进一步降低冠状动脉介入治疗术后 CIN 的发病率具有重要意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 病例选择

连续入选 2012 年 2 月~2014 年 2 月于我院行

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属仁济医院心内科(张津津,卜 军);200040 上海,复旦大学附属华山医院心内科(吴帮卫,王春瑞,包丽雯,罗心平,施海明)

通信作者:施海明,Email: shihmhs@aliyun.com

冠状动脉造影术(coronary angiography, CAG)的505例高龄患者,计算机随机划分治疗周,奇数周入选患者纳入治疗组( $n=262$ ),接受还原型谷胱甘肽联合水化治疗;偶数周入选患者纳入对照组( $n=243$ ),仅接受水化治疗。术前和术后48 h测定血清肌酐水平。入选标准:入院接受CAG、年龄 $\geq 75$ 岁、肾小球滤过率估算值( $eGFR$ ) $\geq 60$  mL/(min $\cdot$ 1.73 m $^2$ );患者及家属同意该项操作并签署知情同意书。排除标准:急性心肌梗死、终末期慢性心力衰竭、血流动力学不稳定、恶性肿瘤、 $eGFR < 60$  mL/(min $\cdot$ 1.73m $^2$ )、严重感染、碘剂或麻醉剂过敏。本研究方案经复旦大学附属华山医院伦理委员会讨论并批准。

1.2 研究方法

CAG术中使用的对比剂为低渗透浓度非离子型造影剂碘帕醇注射液(商品名:典比乐370,上海博莱科信谊药业有限责任公司)。对照组患者仅给予标准方案水化治疗,即术前及术后12 h静脉给予0.9%氯化钠注射液1 mL/(kg $\cdot$ h);治疗组在水化治疗的基础上给予还原型谷胱甘肽2.4 g静脉滴注(商品名:双益健,上海复旦复华药业有限公司)。术前和术后48 h抽取静脉血,以酚-氨基比林过氧化酶的酶学分析法测定血清肌酐。

1.3 诊断标准

根据简化肾脏病膳食改良试验(MDRD)公式: $eGFR = 186 \times (Scr)^{-1.154} \times (年龄)^{-0.203} \times 0.742$ (女性)。患者CAG术后48 h血肌酐水平比基线值升高 $\geq 25\%$ 或44.2  $\mu$ mol/L,除外其他肾脏损害因素导致的急性肾功能不全,则诊断为CIN。

1.4 统计学分析

应用SPSS 14.0软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料组间比较采用Pearson卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

本研究为前瞻性随机对照非盲临床试验,共纳入505例行冠状动脉造影(CAG)高龄患者,年龄 $\geq 75$ 岁, $eGFR \geq 60$  mL/(min $\cdot$ 1.73m $^2$ ),治疗组和对照组的临床基线资料无统计学差异(见表1)。

2.2 CIN发生率

CAG术后48 h治疗组CIN发生率为6.49%,对照组为7.41%,两组间无统计学差异( $P=0.68$ );

按患者是否行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)进行亚组分析,治疗组和对照组CIN的发生率无统计学差异(见表2)。

2.3 心血管事件

住院期间两组患者术后均无致命性心律失常、致死性心肌梗死和猝死发生;术后随访30 d,治疗组1例CIN患者肾功能恶化进展接受血液透析治疗,对照组CIN患者均无透析指证,2周后血清肌酐恢复至基线水平。

表1 两组临床基线资料的比较

项目	治疗组	对照组	P值
年龄/岁	77.29 $\pm$ 2.28	78.58 $\pm$ 2.76	0.82
女性	122	112	0.69
CAG/PCI	96/166	94/149	0.34
高血压	152	141	0.96
糖尿病	81	78	0.64
左室射血分数/%	52.14 $\pm$ 3.92	50.50 $\pm$ 2.24	0.21
N末端B型利钠肽原/pg $\cdot$ mL $^{-1}$	876 $\pm$ 118	908 $\pm$ 143	0.38
造影剂用量/mL	141.86 $\pm$ 44.54	138.42 $\pm$ 54.13	0.62
尿素氮/mmol $\cdot$ L $^{-1}$	6.21 $\pm$ 2.41	6.67 $\pm$ 2.78	0.49
血清肌酐/ $\mu$ mol $\cdot$ L $^{-1}$	102.24 $\pm$ 11.36	97.38 $\pm$ 13.14	0.32
eGFR/mL $\cdot$ (min $\cdot$ 1.73m $^2$ ) $^{-1}$	75.21 $\pm$ 7.41	78.08 $\pm$ 8.54	0.41

表2 治疗组和对照组造影剂肾病的评价

项目	治疗组	对照组	P值
血清肌酐/ $\mu$ mol $\cdot$ L $^{-1}$			
术前	102.24 $\pm$ 11.36	97.38 $\pm$ 13.14	0.32
术后48 h	104.57 $\pm$ 16.79	101.21 $\pm$ 17.87	0.67
eGFR/mL $\cdot$ (min $\cdot$ 1.73m $^2$ ) $^{-1}$			
术前	75.21 $\pm$ 7.41	78.08 $\pm$ 8.54	0.41
术后48 h	72.08 $\pm$ 8.31	74.63 $\pm$ 9.55	0.64
CIN发生率			
总发生率	17/262 (6.49%)	18/243 (7.41%)	0.68
CAG	5/96 (5.21%)	6/94 (6.38%)	0.73
PCI	12/166 (7.23%)	12/149 (8.05%)	0.78

3 讨论

高龄患者常伴有高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、心功能不全等多种慢性疾病,临床发生CIN的风险相对较高<sup>[3]</sup>。国内探讨CIN防治策略的临床研究已逐步开展,然而目前尚无还原型谷胱甘肽预防高龄患者CIN的大规模随机对照临床研究,其临床应用尚缺乏确凿的循证医学证据<sup>[4-5]</sup>。本研究为

前瞻性随机对照非盲临床试验,旨在评价还原型谷胱甘肽在预防高龄患者 CAG 术后 CIN 中的作用。

对比剂引起急性肾功能损伤的确切机制尚未完全阐明,可能的发病机制为肾脏血流动力学变化、肾髓质缺血缺氧、氧自由基损伤、免疫因素及肾小管阻塞。CIN 导致临床预后不良、住院时间延长,目前尚缺乏有效的治疗措施<sup>[6]</sup>。还原型谷胱甘肽广泛分布于机体各器官内,通过巯基与体内的氧自由基结合,使之转化成酸类物质,加速自由基的清除,对维持内环境的稳定和细胞生物功能具有重要作用。病理状态下,当内源性还原型谷胱甘肽减少时,适时补充外源性还原型谷胱甘肽可以维持细胞膜的完整性,减轻细胞损伤,稳定肾小管内皮细胞,发挥肾脏保护作用<sup>[7]</sup>。

研究证实,水化治疗是目前预防 CIN 最有效的方法。还原型谷胱甘肽预防 CIN 的确切疗效还存在争议<sup>[8]</sup>。本研究入选行 CAG 术的高龄患者,术后治疗组和对照组 CIN 的发生率无差异;按是否行 PCI 术行亚组分析显示,CIN 的发生率无差异。住院期间两组术后均无致命性心律失常、致死性心肌梗死和猝死发生;术后随访 30 d,治疗组 1 例 CIN 患者肾功能恶化进展接受血液透析治疗,对照组 CIN 患者 2 周后血清肌酐均恢复至基线水平。本临床试验是阴性结果,但对于临床预防高龄患者 CIN 治疗策略的选择仍具有现实意义。

本研究提示应用还原型谷胱甘肽未能降低高龄患者冠状动脉造影术后 CIN 风险。赵瑛瑛等<sup>[9]</sup>研究发现,还原型谷胱甘肽可在一定程度上降低 CIN 发生风险。两项临床试验结果不同的原因可能与受试者年龄、样本量和随机化分组方法存在差异有关。本研究存在一定的局限性,今后仍需进一

步开展严格设计的多中心随机双盲安慰剂对照的大规模临床试验,以获取最佳证据指导临床实践。

## 参 考 文 献

- [1] Golshahi J, Nasri H, Gharipour M. Contrast-induced nephropathy; A literature review[J]. J Nephrothol, 2014,3 (2):51-56.
- [2] Mohammed NM, Mahfouz A, Achkar K, et al. Contrast-induced Nephropathy [J]. Heart Views, 2013, 14 (3): 106-116.
- [3] 王 豪,马 瑾,吴 波,等.老年冠心病患者冠状动脉不同血运重建结果的临床疗效[J]. 国际心血管病杂志,2014,41(3): 198-201.
- [4] Geng W, Fu XH, Gu XS, et al. Preventive effects of anisodamine against contrast-induced nephropathy in type 2 diabetics with renal insufficiency undergoing coronary angiography or angioplasty[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125 (19):3368-3372.
- [5] Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(1):62-70.
- [6] Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies[J]. Crit Care Nurse, 2013, 33(1):37-46.
- [7] Quintavalle C, Donnarumma E, Fiore D, et al. Therapeutic strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury[J]. Curr Opin Cardiol, 2013, 28(6):676-682.
- [8] Kagan A, Sheikh-Hamad D. Contrast-induced kidney injury: focus on modifiable risk factors and prophylactic strategies[J]. Clin Cardiol, 2010, 33(2):62-66.
- [9] 赵瑛瑛,王建生,欧阳军,等.还原性谷胱甘肽对造影剂肾病预防作用的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29 (12): 2008-2010.

(收稿:2014-10-22 修回:2014-12-16)

(本文编辑:孙 雯)