

“黄蜀葵花半浸膏片”防治经皮冠状动脉介入治疗后造影剂相关急性肾损伤 30 例临床研究

李思洋 缪晓帆 林欣

(南京中医药大学附属医院, 江苏省中医院, 江苏南京 210029)

摘要 目的:观察黄蜀葵花半浸膏片对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后造影剂相关急性肾损伤(PC-AKI)的防治作用。方法:将60例入院拟行PCI的患者随机分为观察组与对照组,每组30例。2组患者入院后均根据不同情况分别给予相应的基础治疗和进行术前抗血小板干预,行PCI的造影剂选取碘克沙醇注射液;观察组在此基础上于PCI术前3 d至术后3 d加用黄蜀葵花半浸膏片口服,1.8 g/次,3次/d。观察并比较2组患者PCI术前2 d、术后2 d时肾功能指标[血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、 β 2微球蛋白(β 2-MG)及尿 β 2-MG]和炎症指标[血清硫氧还蛋白(Trx)、白细胞介素(IL)-8]变化情况,比较2组患者PC-AKI发生率。结果:对照组术后2 d时血清Scr、BUN及尿 β 2-MG水平均较术前2 d时明显升高($P < 0.01$, $P < 0.05$);观察组术后2 d时血清Scr、BUN、 β 2-MG及尿 β 2-MG水平与术前2 d时比较差异均无统计学意义,但均明显低于同期对照组($P < 0.05$)。术后2 d时对照组血清Trx水平较术前2 d时明显降低($P < 0.01$),血清IL-8水平较术前2 d时明显升高($P < 0.05$);术后2 d时观察组血清Trx、IL-8水平与术前2 d时比较差异无统计学意义,其中血清Trx水平明显高于同期对照组($P < 0.05$)。术后2 d内观察组PC-AKI发生率为0%,对照组PC-AKI发生率为10%,组间比较差异无统计学意义($P = 0.119$)。结论:黄蜀葵花半浸膏片能改善PCI术后患者肾功能指标,提高抗炎能力,从而降低了PC-AKI的发生风险,值得进一步研究。

关键词 冠状动脉介入治疗;黄蜀葵花半浸膏片;造影剂相关急性肾损伤; β 2微球蛋白;硫氧还蛋白

基金项目 国家自然科学基金资助项目(8197150416)

心血管介入治疗是经血管穿刺途径进入心腔内或血管内实施诊断或者治疗的技术,随着循证医学证据的积累以及指南共识的推进,心血管介入治疗已成为多种心血管疾病首选或优选的治疗方案,介入治疗手术量迅猛增长^[1]。造影剂相关急性肾损伤(post-contrast acute kidney injury, PC-AKI)是经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后最常见的不良反应之一,如何安全使用造影剂以及防止相关不良反应发生是亟待解决的重要问题。目前PC-AKI的防治手段较为有限,药物干预及预防性血液滤过的效果并不确切,且对于不能耐受水化治疗或行急诊PCI没有时间水化治疗的高危患者而言,没有明确有效的干预手段。

近年来,中医中药防治PC-AKI受到越来越多医者的关注。中药黄蜀葵花具有清利湿热、益肾解毒功效,现代药理学研究证实其具有免疫调节、抗肾脏纤维化、抗炎、减轻肾脏细胞损伤等作用,在临床上主要用于各种类型肾病的治疗^[2]。黄蜀葵花半浸膏片是南京中医药大学附属医院自制

剂,由道地药材黄蜀葵花加工而成。本研究观察于PCI术前开始使用黄蜀葵花半浸膏片干预对患者肾功能指标和炎症指标的影响,统计PC-AKI的发生率,并与不加干预的对照组进行比较,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2021年7月至2021年11月在南京中医药大学附属医院拟行PCI的患者60例,按就诊顺序编号随机分为观察组与对照组,每组30例。2组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究经南京中医药大学附属医院伦理委员会审核批准(批准号:2019NL-KS10)。

1.2 PCI手术指征 根据《内科学》^[3]中关于冠状动脉粥样硬化性心脏病的介入诊断和治疗的相关内容以及《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》^[4]制定PCI手术指征:(1)确诊为冠心病,拟行支架植入术或旁路移植术者;(2)心梗后再发心绞痛或运动试验阳性者;(3)有胸痛病史,或

表1 观察组与对照组患者一般资料比较

一般资料	观察组 (n=30)	对照组 (n=30)	P值
性别(男/女)/例	20/10	19/11	0.787
平均年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	68.10±9.96	62.77±11.53	0.060
平均收缩压($\bar{x}\pm s$)/mmHg	135.63±20.67	132.37±14.81	0.485
平均舒张压($\bar{x}\pm s$)/mmHg	82.93±11.74	82.37±10.73	0.846
行PCI术的原因			
确诊为冠心病拟行支架植入术/例	5	8	0.532
胸痛病史或心电图异常/例	24	21	0.552
心肌梗死后心绞痛/例	1	1	1.000
肾小球滤过率($\bar{x}\pm s$)/[mL/(min·1.73m ²)]	81.47±17.76	82.59±23.98	0.838

注: 1 mmHg≈0.133 kPa。

心电图有缺血性ST-T改变或病理性Q波者;(4)中老年患者出现心脏增大、心力衰竭、心律失常或疑有冠心病而无创性检查未能确诊者;(5)临床怀疑有先天性冠脉畸形或其他冠脉病变(如冠状动脉粥样硬化)者;(6)外科手术前需了解冠脉情况者;(7)冠脉介入或搭桥术后复诊或又复发心绞痛需了解血管通畅情况者。

1.3 纳入标准 需行PCI者;年龄≥18岁,性别不限;肾小球滤过率(eGFR)≥25mL/(min·1.73m²),既往无明确慢性肾脏病史;患者及家属知情同意,愿意接受本研究的治疗方法,并签署治疗知情同意书。

1.4 排除标准 患严重肾功能不全或正在透析者;有重度心力衰竭(左心室射血分数<30%)者;有严重高血压病(收缩压>180 mmHg或舒张压>120 mmHg)或血糖控制不佳(空腹或随机血糖≥13.9 mmol/L)者;患有严重肝脏疾病或消化道出血者;合并恶性肿瘤、严重感染者;有造影剂过敏史者。

2 干预方法

2.1 对照组 2组患者入院后均根据不同情况分别给予相应的基础治疗和术前抗血小板干预^[5]。有基础病患者维持原有的治疗方案继续治疗,在介入治疗前均予以双联抗血小板负荷剂量治疗:(1)阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,国药准字HJ20160685,规格:100 mg/片)100 mg/d,连续服用3 d。(2)氯吡格雷(深圳信立泰药业股份有限公司,国药准字H20120035,75 mg/粒)75 mg/d,连续服用4 d;或替格瑞洛(阿斯利康制药有限公司,国药准字J20171077,90 mg/粒)90 mg/次,2次/d,服用1 d。术者根据《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》^[4]确定PCI操作方法,造影剂选取碘克沙醇注射液(显苏,国药准字H20143310,扬子江药业集团有限公司生产),渗透浓度为320 mg/mL。

2.2 观察组 在对照组干预的基础上于术前3 d至术后3 d加用黄蜀葵花半浸膏片(江苏省中医院,批准文号:苏药制字Z04000511,主要成分为黄蜀葵花,0.3 g/片)口服,1.8 g/次,3次/d。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 肾功能指标 分别于PCI术前2 d、术后2 d时取2组患者空腹静脉血和清洁中段尿,由本院

检验科检测血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、β₂微球蛋白(β₂-MG)及尿β₂-MG水平。

3.1.2 炎症指标 分别于PCI术前2 d、术后2 d时留取2组患者空腹静脉血,室温放置30 min后离心收集上清液放入-80℃冰箱中待测。采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)法检测血清硫氧还蛋白(Thioredoxin, Trx)以及白细胞介素(IL)-8水平,试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

3.1.3 PC-AKI发生率 由同一位有资质的医师评估2组患者术后2 d内PC-AKI发生情况,并计算发生率。PC-AKI的诊断标准^[6]:在使用造影剂后48 h内出现的任何急性肾损伤,即:血清Scr较基线期水平升高≥26.5 μmol/L,或达到基线期水平的1.5倍以上;或出现少尿,尿量<0.5 mL/(kg·h)并持续6 h以上。

3.2 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组内及组间比较采用t检验;不符合正态分布的计量资料以M(P₂₅, P₇₅)表示,组内及组间比较采用秩和检验;计数资料以例或率表示,率的比较采用χ²检验,率的比较采用fisher确切概率法检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者PCI术前后肾功能指标比较 2组患者PCI术前2 d时血清Scr、BUN、β₂-MG及尿β₂-MG水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。观察组患者术后2 d时上述指标与术前2 d时比较差异均无统计学意义(P>0.05),但均明显低于同期对照组(P<0.05);对照组患者术后2 d时血清Scr、BUN及尿β₂-MG水平均较术前2 d时明显升高(P<0.01, P<0.05),且血清Scr、BUN、β₂-MG及尿β₂-MG水平均明显高于同期观察组(P<0.05)。详见表2。

3.3.2 2组患者PCI术前后血清炎症指标比较 2组患者术前2d时血清Trx、IL-8水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后2d时,观察组患者上述指标与术前2d时比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后2d时对照组血清Trx水平较术前2d时明显降低($P<0.01$),血清IL-8水平较术前2d时明显升高($P<0.05$),其中血清Trx水平明显低于同期观察组($P<0.05$)。详见表3。

3.3.3 2组患者术后2d内PC-AKI发生情况比较 术后2d内观察组发生PC-AKI的例数为0例(0%),对照组发生PC-AKI的例数为3例(10%),组间比较差异无统计学意义($P=0.119$)。

4 讨论

流行病学研究表明,急性ST段抬高型心肌梗死患者接受介入治疗后PC-AKI的发生率为10.5%~18.3%^[7],是导致AKI的第三大病因,仅次于肾血流灌注减少引起的肾前性肾功能衰竭和肾毒性药物的使用,约占AKI发病率的10%^[8],具有一定的死亡风险。以往研究认为AKI是自愈性疾病,近期研究则提示AKI可导致肾脏不完全修复、持续性炎症和进展性纤维化,从而导致慢性的器官功能丧失^[9]。造影剂仅通过肾脏清除,肾小管中造影剂的浓度升高,可引起肾血管收缩及肾髓质缺血缺氧,造成肾小管上皮细胞损伤。此外,造影剂也可通过细胞毒性作用损伤肾小管上皮细胞^[9]。目前尚无有效的预防措施来干预PC-AKI的发生,监测肾功能、避免肾毒性药物的使用、术前术后水化治疗仍是当前临床常用的手段^[10]。因此寻求PC-AKI更为有效的治疗手段,进而减少PC-AKI的发生率显得至关重要。

AKI可归属于中医学“关格”“水肿”等范畴,病性虚实夹杂,病位在肾,且与脾、肺、膀胱等关系密切。造影剂作为外来浊毒之邪,可使机体内津液黏稠、瘀滞,造成脏腑功能失常、气血运行障碍。据《本草纲目》记载,黄蜀葵花性寒、滑,味甘,无毒,具有清热利湿、消炎解毒之功效,内服主治五淋、水肿,外用治疗痈疽肿毒、汤水烫伤^[11]。目前,国内外学者已从黄蜀葵中提取物多种化学成分,包括黄酮类、还原糖类、鞣酸类以及长链烃类等,其

表2 观察组与对照组患者PCI术前2d、术后2d时肾功能指标比较

组别	时间	例数	Scr ($\bar{x}\pm s$) / ($\mu\text{mol/L}$)	BUN ($\bar{x}\pm s$) / (mmol/L)	$\beta 2\text{-MG}$ [$M(P25, P75)$] / ($\mu\text{g/mL}$)	尿 $\beta 2\text{-MG}$ [$M(P25, P75)$] / ($\mu\text{g/mL}$)
观察组	术前2d	30	72.13 \pm 10.61	5.87 \pm 1.42	1.77 (1.51, 2.57)	0.14 (0.06, 0.37)
	术后2d		72.51 \pm 12.39 ^a	5.69 \pm 1.70 ^a	1.81 (1.50, 2.24) ^a	0.10 (0.04, 0.28) ^a
对照组	术前2d	30	72.00 \pm 12.21	5.72 \pm 1.39	1.84 (1.57, 2.16)	0.13 (0.04, 0.48)
	术后2d		79.87 \pm 15.46 ^{**}	6.48 \pm 1.22 [*]	2.05 (1.76, 2.57)	0.20 (0.10, 1.12) ^{**}

注:与本组术前2d时比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与同期对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表3 观察组与对照组患者PCI术前2d、术后2d时血清炎症指标比较[M (P25, P75)]

组别	时间	例数	Trx/ (ng/mL)	IL-8/ (pg/mL)
观察组	术前2d	30	4.96 (4.29, 13.60)	560.50 (301.75, 1136.50)
	术后2d		8.50 (2.75, 22.98) ^a	408.00 (223.50, 935.25)
对照组	术前2d	30	5.05 (3.40, 22.46)	503.00 (285.25, 953.50)
	术后2d		3.24 (2.44, 12.73) ^{**}	529.50 (385.00, 1096.50) [*]

注:与本组术前2d时比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与同期对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

药理作用广泛^[12]。江苏省中医院自主研发的黄蜀葵花半浸膏片选取道地药材加工而成,药理研究表明其具有抗炎抗氧化、促进肾小管细胞修复与再生的作用^[13-14]。

本研究起始疗效观察点设在PCI术前2d,以排除依从性不佳的患者;观察终点设在术后2d,因PC-AKI诊断标准定义为“使用造影剂后48h内”发生的肾损伤。 $\beta 2\text{-MG}$ 可用于早期预测AKI的发生,其水平高低与肾小管损伤程度密切相关,可反映肾血流量和微循环情况^[15]。Trx是一种抗炎抗氧化蛋白,与多种炎症信号通路密切相关^[16]。研究证实,稳定状态下Trx由肾小管细胞中产生,缺血再灌注损伤可诱导管状上皮细胞释放Trx蛋白并导致尿液中Trx增多,因此Trx可用于诊断与氧化应激相关的AKI^[17]。PC-AKI发生过程中大量促炎症因子被释放,形成正反馈级联放大效应,产生过度的炎症反应,并导致广泛的组织和细胞损伤^[18-19]。IL-8是一种内皮来源的趋化因子,主要生物学作用是趋化并激活中性粒细胞,将中性粒细胞招募到损伤部位并促进其溶酶体酶的活性和吞噬作用^[20],体外循环手术中已证实IL-8水平的升高与术后AKI的发生有关^[21]。

本研究结果表明,PCI术后2d时观察组患者血清Scr、BUN、 $\beta 2\text{-MG}$ 、Trx、IL-8和尿 $\beta 2\text{-MG}$ 水平与本组术前2d时比较差异均无统计学意义;对照组患者血清Scr、BUN、IL-8和尿 $\beta 2\text{-MG}$ 水平均较本组术前2d时明显升高,血清Trx水平明显降低,其中血清Scr、BUN、 $\beta 2\text{-MG}$ 和尿 $\beta 2\text{-MG}$ 水平明显高于观察组,血清Trx水平明显低于观察组。上述结果表明黄蜀葵花半浸膏片能明显改善PCI术后患

者肾功能,提高抗炎能力,降低了PC-AKI的发生风险。由于本研究纳入观察例数偏少,观察组血清IL-8水平以及PC-AKI发生率虽略低于对照组,但差异均无统计学意义。后续将进一步扩大样本量,以论证黄蜀葵花半浸膏片治疗PC-AKI的临床价值,并探索其干预机制。

参考文献

[1] AZZALINI L, KALRA S. Contrast-induced acute kidney injury—definitions, epidemiology, and implications[J]. *Interv Cardiol Clin*, 2020, 9 (3): 299.

[2] 宋增杰, 曾佳丽, 陈洪宇. 黄蜀葵花治疗慢性肾脏病的药理作用研究进展[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2016, 33 (2): 89.

[3] 陆在英, 钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 300.

[4] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44 (5): 382.

[5] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第2版) [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2018, 10 (6): 1.

[6] MEHTA R L, KELLUM J A, SHAH S V, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2007, 11 (2): R31. doi: 10.1186/cc5713.

[7] SILVAIN J, NGUYEN L S, SPAGNOLI V, et al. Contrast-induced acute kidney injury and mortality in ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *Heart*, 2018, 104 (9): 767.

[8] NASH K, HAFEEZ A, HOU S S. Hospital-acquired renal insufficiency[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39 (5): 930.

[9] RONCO C, BELLOMO R, KELLUM J A. Acute kidney injury[J]. *Lancet*, 2019, 394 (10212): 1949.

[10] RONCO F, TARANTINI G, MCCULLOUGH P A. Contrast induced acute kidney injury in interventional cardiology: an update and key guidance for clinicians[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2020, 21 (1): 9.

[11] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1977: 1045.

[12] 赖先银, 赵玉英, 梁鸿. 黄蜀葵花化学成分的研究[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31 (19): 1597.

[13] 李蔚. 黄蜀葵花制剂调控ERK1/2-NLRP3炎症小体保护肾小管上皮细胞机理研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.

[14] 徐中驰, 刘春玲, 林欣, 等. 黄蜀葵花对碘普罗胺诱导肾小

管上皮细胞损伤的作用及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32 (8): 20.

[15] WANG R, HU H T, HU S, et al. β 2-microglobulin is an independent indicator of acute kidney injury and outcomes in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Medicine*, 2020, 99 (8): e19212. doi: 10.1097/MD.00000000000019212.

[16] WANG J J, ZHANG W J, LU G Y. Thioredoxin relieves lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in mice by reducing inflammation, oxidative stress and apoptosis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21 (6): 629.

[17] KASUNO K, KIMURA H, TAKAHASHI N, et al. Clinical application of urinary redox regulating protein, thioredoxin[J]. *Rinsho Byori*, 2011, 59 (2): 189.

[18] FÄHLING M, SEELIGER E, PATZAK A, et al. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13 (3): 169.

[19] ANDREUCCI M, FAGA T, PISANI A, et al. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 362725. doi: 10.1155/2014/362725.

[20] SIROTA J C, WALCHER A, FAUBEL S, et al. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 17.

[21] LIANGOS O, KOLYADA A, TIGHIOUART H, et al. Interleukin-8 and acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a prospective cohort study[J]. *Nephron Clin Pract*, 2009, 113 (3): 148.

第一作者: 李思洋(1989—), 男, 本科学历, 主管技师, 研究方向: 临床分子生物学检验。

通讯作者: 林欣, 医学硕士, 主任医师。
lemonlx@hotmail.com

收稿日期: 2022-09-20

编辑: 吴宁 蔡强

