

· 论著 ·

【编者按】 造影剂肾病 (CIN) 是经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的常见、严重并发症之一, 虽然目前采取的预防措施如水化、扩容、药物保护末梢器官等使 CIN 发生率明显降低, 但临床上依赖造影剂的操作越来越多, CIN 患者数量仍居高不下, 已成为介入医生面临的重要挑战。磷酸肌酸是一种能快速改善人体能量代谢的药物, 对心肌具有明显保护作用。刘春等研究发现, 术前补充磷酸肌酸对行择期 PCI 的冠心病患者具有肾脏保护作用, 可能为 CIN 预防提供新的思路。敬请关注!

外源性磷酸肌酸对行择期经皮冠状动脉介入治疗的冠心病患者的肾脏保护作用研究

刘春^{1, 2}, 凌明英³, 李雪辉³, 王志浩³, 陈焕芹³, 邢艳秋³

【摘要】 背景 造影剂肾病是经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的常见、严重并发症之一。磷酸肌酸是一种改善细胞能量代谢的药物, 对心肌细胞具有保护作用, 但其肾脏保护作用尚不清楚。目的 探讨外源性磷酸肌酸对行择期 PCI 的冠心病患者的肾脏保护作用。方法 选取 2016 年 8 月—2018 年 6 月在山东大学齐鲁医院老年心血管病科行择期 PCI 的冠心病患者 82 例, 采用随机数字表法并结合组间均衡原则分为对照组和试验组, 每组 41 例。在冠心病基础 (标准) 药物治疗基础上, 试验组患者于 PCI 前 30 min 内给予磷酸肌酸钠治疗, 对照组患者于 PCI 前 30 min 给予 0.9% 氯化钠注射液治疗。比较两组患者术前与术后 4、8、12、24、36、48 h 肾功能指标 [包括肌酐、尿素氮、估算肾小球滤过率 (eGFR)、肾损伤分子 1 (KIM-1) 及胱抑素 C (Cys-C)], 术前及术后 4、24 h 肝功能指标 [包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、总胆红素 (TBiL)、直接胆红素 (DBiL)]、血脂指标 [包括总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL) 及低密度脂蛋白 (LDL)] 及空腹血糖 (FPG), 并观察两组患者术后 48 h 内不良心血管事件发生情况。结果 (1) 时间与方法在血清肌酐、尿素氮、KIM-1、Cys-C 水平及 eGFR 上无交互作用 ($P>0.05$); 时间在血清肌酐、尿素氮水平及 eGFR 上主效应不显著 ($P>0.05$), 在血清 KIM-1、Cys-C 水平上主效应显著 ($P<0.05$); 方法在血清肌酐、尿素氮、KIM-1、Cys-C 水平及 eGFR 上主效应不显著 ($P>0.05$)。试验组患者术后 4、12、24、36、48 h 血清 KIM-1 水平低于对照组, 术后 36、48 h 血清 Cys-C 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。 (2) 两组患者术前及术后 4、24 h ALT、AST、ALP、TBiL、DBiL、TC、TG、HDL、LDL 及 FPG 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。 (3) 两组患者术后 48 h 内不良心血管事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 术前补充外源性磷酸肌酸对行择期 PCI 的冠心病患者具有肾脏保护作用, 未增加不良心血管事件发生风险, 且安全性较高。

【关键词】 冠心病; 经皮冠状动脉介入治疗; 磷酸肌酸; 造影剂肾病; 肾损伤分子 1; 胱抑素 C; 保护作用

【中图分类号】 R 541.4 【文献标识码】 A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.04.y07

刘春, 凌明英, 李雪辉, 等. 外源性磷酸肌酸对行择期经皮冠状动脉介入治疗的冠心病患者的肾脏保护作用研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (4): 1-7. [www.syxnf.net]

LIU C, LING M Y, LI X H, et al. Protective effect of exogenous creatine phosphate on kidney in coronary heart disease patients undergoing selective percutaneous coronary intervention [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (4): 1-7.

Protective Effect of Exogenous Creatine Phosphate on Kidney in Coronary Heart Disease Patients Undergoing Selective Percutaneous Coronary Intervention LIU Chun^{1, 2}, LING Mingying³, LI Xuehui³, WANG Zhihao³, CHEN Huanqin³, XING Yanqiu³

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81570356); 山东省重点研发计划项目 (2017GSF218014); 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2017BH003)

1.250062 山东省济南市, 济南大学-山东省医学科学院医学与生命科学学院 2.250062 山东省济南市, 山东省医学科学院基础医学研究所 3.250012 山东省济南市, 山东大学齐鲁医院老年医学科 山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室

通信作者: 邢艳秋, E-mail: xingyanqiu@sina.com

注: 刘春、凌明英为共同第一作者

1.School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China

2.Institute of Basic Medicine, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China

3.Department of Geriatric Medicine, Qilu Hospital of Shandong University (Key Laboratory of Cardiovascular Proteomics of Shandong Province), Jinan 250012, China

Corresponding author: XING Yanqiu, E-mail: xingyanqiu@sina.com

Co-first author: LIU Chun, LING Mingying

【 Abstract 】 Objective Contrast-induced nephropathy is one of common serious complications of percutaneous coronary intervention (PCI). Creatine phosphate can improve the cell energy metabolism and has protective effect on cardiac myocytes, but its protective effect on kidney is still unclear. **Objective** To investigate the protective effect of exogenous creatine phosphate on kidney in coronary heart disease patients undergoing selective PCI. **Methods** From August 2016 to June 2018, a total of 82 coronary heart disease patients received selective PCI were selected in the Department of Geriatric Cardiovascular Disease, Qilu Hospital of Shandong University, and they were divided into control group and test group according to random number table method combined with principle of interblock equilibrium, each with 41 cases. Based on basic (standard) drug treatment for coronary heart disease, patients in test group received creatine phosphate within 30 minutes before PCI, while patients in control group received 0.9% sodium chloride injection within 30 minutes before PCI. Index of renal function (including Cr, BUN, eGFR, KIM-1 and Cys-C) before operation, 4, 8, 12, 24, 36 and 48 hours after operation, index of hepatic function (ALT, AST, ALP, Tbil and DBil), blood lipid index (including TC, TG, HDL and LDL) and FPG before operation, 4 and 24 hours after operation were compared between the two groups, and incidence of adverse cardiovascular events was observed within 48 hours after operation. **Results** (1) There was no statistically significant interaction between time and method on serum level of Cr, BUN, KIM-1 or Cys-C, or eGFR ($P>0.05$); main effect of time was not statistically significant on serum level of Cr or BUN, or eGFR, respectively ($P>0.05$), while main effects of time were statistically significant on serum levels of KIM-1 and Cys-C ($P<0.05$); main effect of method was not statistically significant on serum level of Cr, BUN, KIM-1 or Cys-C, or eGFR, respectively ($P>0.05$). Serum KIM-1 level in test group was statistically significantly lower than that in control group 4, 12, 24, 36 and 48 hours after operation, respectively, while serum Cys-C level in test group was statistically significantly higher than that in control group 36 and 48 hours after operation, respectively ($P<0.05$). (2) No statistically significant difference of ALT, AST, ALP, Tbil, DBil, TC, TG, HDL, LDL or FPG was found between the two groups before operation, 4 or 24 hours after operation ($P>0.05$). (3) There was no statistically significant difference in incidence of adverse cardiovascular events between the two groups within 48 hours after operation ($P>0.05$). **Conclusion** Preoperative exogenous creatine phosphate has certain protective effect on kidney in patients with coronary heart disease undergoing selective PCI, without increasing the risk of adverse cardiovascular events, with relatively high safety.

【 Key words 】 Coronary heart disease; Percutaneous coronary intervention; Phosphocreatine; Contrast-induced nephropathy; Kidney injury molecule 1; Cystatin C; Protective effect

冠心病是老年人最常见的心脏病。近年来,随着经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)在临床广泛应用,冠心病患者预后及生活质量明显改善,致残率及病死率大幅下降,但PCI后造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)仍是影响患者预后及困扰介入医生的难题^[1]。磷酸肌酸是心肌高能磷酸物质的主要储存和转运形式,可参与细胞能量代谢并具有重要作用。前期研究证实,外源性磷酸肌酸对缺血缺氧心肌细胞具有保护作用^[2]。目前,关于磷酸肌酸对肾功能的影响研究尚无报道。本研究旨在探讨外源性磷酸肌酸对行择期PCI的冠心病患者的肾脏保护作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年8月—2018年6月在山东大学齐鲁医院老年心血管病科行择期PCI的冠心病患者

本文创新点:

磷酸肌酸是一种能快速改善人体能量代谢的药物。本研究发现,磷酸肌酸除具有心肌保护作用外,应用于经皮冠状动脉介入治疗(PCI)还具有肾脏保护作用,这一发现对预防造影剂肾病具有重要意义,且有望扩大磷酸肌酸的临床适应证。

82例,均符合《非ST段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南》^[3]中的冠心病诊断标准,并符合择期(72h内)PCI手术指征^[4]。采用随机数字表法并结合组间均衡原则将所有患者分为对照组和试验组,每组41例。两组患者年龄、男性比例、高血压发生率、糖尿病发生率、陈旧性心肌梗死发生率、纽约心脏病协会(NYHA)分级>II级者所占比例及介入治疗类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表1),具有可比性。本研究经山东大学齐鲁医院医学伦理委员会审核批准,并

表1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 [n (%)]	高血压 [n (%)]	糖尿病 [n (%)]	陈旧性心肌梗 死 [n (%)]	NYHA 分级 > II 级 [n (%)]	介入治疗类型 [n (%)]	
								CSI	PTCA
对照组	41	61.8 ± 8.0	27 (65.9)	33 (80.5)	7 (17.1)	5 (12.2)	17 (41.5)	12 (29.3)	29 (70.7)
试验组	41	63.6 ± 7.5	28 (68.3)	35 (85.4)	8 (19.5)	7 (17.1)	16 (39.0)	14 (34.1)	27 (65.9)
χ^2 (t) 值		1.53 ^a	0.06	0.35	0.08	0.39	0.05		0.23
P 值		0.14	0.91	0.56	0.78	0.53	0.82		0.64

注: NYHA= 纽约心脏病协会, CSI= 冠状动脉支架植入术, PTCA= 经皮球囊冠状动脉成形术; ^a 为 t 值

于中国临床试验注册中心注册备案(注册号: ChiCTR-IQ0-15007475); 所有患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 排除标准 (1) 合并单纯严重瓣膜(如主动脉瓣、左房室瓣)狭窄、肥厚性或限制性心肌病者;(2) 对造影剂、磷酸肌酸过敏者;(3) 既往有慢性肾脏病病史或术前检查慢性肾脏病IV期〔估算肾小球滤过率(eGFR) < 30 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹〕;(4) 入组前及研究期间需采用肾毒性药物治疗者;(5) 伴有心源性休克、血容量不足或不能采用血管扩张剂治疗者;(6) 近3个月内参加其他临床研究者。

1.3 样本量计算方法 采用小样本均数假设检验估算样本量: $n = 2\sigma^2(t\alpha + t\beta)^2 / (\mu_1 - \mu_2)^2$, 其中 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.15$ ^[5], 每组39例。

1.4 方法 两组患者均于围术期给予冠心病基础(标准)药物治疗, 主要包括抗血小板治疗、硝酸酯类药物、调脂治疗、 β -受体拮抗剂等, 糖尿病患者术前24 h停用二甲双胍并改为3餐前皮下注射普通胰岛素。试验组患者于PCI前30 min内给予磷酸肌酸钠(哈尔滨莱博通药业有限公司生产)4 g+0.9%氯化钠注射液100 ml静脉滴注; 对照组患者于PCI前30 min给予0.9%氯化钠注射液100 ml静脉滴注。

1.5 观察指标

1.5.1 肾功能指标 分别于术前及术后4、8、12、24、36、48 h采集两组患者外周静脉血3~5 ml, 4 ℃ 3 000 r/min离心15 min(离心半径17 cm), 分离血清并置于-80 ℃环境下保存待测。采用湿化学法检测血清肌酐、尿素氮水平, 并计算eGFR, $eGFR = 1.863 \times$ 血清肌酐^{-1.154} × 年龄^{-0.203} (女性 × 0.742); 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(R&D公司生产, 型号: DSKM 100)检测血清肾损伤分子1(KIM-1)水平, 采用免疫比浊法检测血清胱抑素C(Cystatin C, Cys-C)水平, 所用仪器为Cobas 8000全自动生化分析仪。

1.5.2 肝功能指标、血脂指标、血糖 两组患者分别于术前及术后4、24 h检测肝功能指标〔包括丙氨酸氨

基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBiL)、直接胆红素(DBiL)〕、血脂指标〔包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)〕及空腹血糖(FPG)。采用IFCC法检测ALT, 采用比色法检测AST、ALP、TBiL、DBiL, 采用酶比色法检测TC、TG、HDL及LDL, 采用邻甲苯胺法检测FPG, 所用仪器均为Cobas 8000全自动生化分析仪。

1.5.3 不良心血管事件 观察两组患者术后48 h内不良心血管事件发生情况, 主要包括再发心绞痛、恶性心律失常、低血压、ST-T段改变加重、心血管死亡、心功能恶化(NYHA分级增加≥1级)及卒中。

1.6 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据处理, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 重复测量数据分析采用双因素重复测量方差分析; 计数资料分析采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能指标

2.1.1 血清肌酐、尿素氮水平及eGFR 时间与方法在血清肌酐、尿素氮水平及eGFR上无交互作用($P > 0.05$); 时间、方法在血清肌酐、尿素氮水平及eGFR上主效应不显著($P > 0.05$, 见表2~4)。

2.1.2 血清KIM-1、Cys-C水平 时间与方法在血清KIM-1、Cys-C水平上无交互作用($P < 0.05$); 时间在血清KIM-1、Cys-C水平上主效应显著($P < 0.05$); 方法在血清KIM-1、Cys-C水平上主效应不显著($P > 0.05$)。试验组术后4、12、24、36、48 h血清KIM-1水平低于对照组, 术后36、48 h血清Cys-C水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 见表5)。

2.2 肝功能指标、血脂指标及FPG 两组患者术前及术后4、24 h ALT、AST、ALP、TBiL、DBiL、TC、TG、HDL、LDL及FPG比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$, 见表6)。

2.3 不良心血管事件发生率 对照组患者术后48 h

表2 两组患者手术前后不同时间点血清肌酐水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

Table 2 Comparison of serum Cr level between the two groups at different time points before and after operation

组别	例数	术前	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 36 h	术后 48 h
对照组	41	73.72 ± 8.14	69.29 ± 8.84	64.29 ± 8.23	69.61 ± 8.31	70.69 ± 9.01	69.13 ± 8.52	65.00 ± 9.38
试验组	41	67.05 ± 7.64	70.13 ± 8.02	69.17 ± 7.68	68.00 ± 8.22	65.27 ± 8.78	70.25 ± 8.87	59.33 ± 9.16
F 值		$F_{\text{时间}}=1.815, F_{\text{组间}}=1.327, F_{\text{交互}}=3.353$						
P 值		$P_{\text{时间}}=0.423, P_{\text{组间}}=0.545, P_{\text{交互}}=0.460$						

表3 两组患者手术前后不同时间点血清尿素氮水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 3 Comparison of serum BUN level between the two groups at different time points before and after operation

组别	例数	术前	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 36 h	术后 48 h
对照组	41	5.14 ± 1.12	4.30 ± 1.31	4.18 ± 1.36	3.94 ± 1.13	4.08 ± 0.84	4.64 ± 0.90	4.75 ± 1.41
试验组	41	4.97 ± 1.18	4.31 ± 1.11	4.01 ± 0.97	3.93 ± 0.98	4.34 ± 0.90	4.43 ± 1.15	4.25 ± 0.85
F 值		$F_{\text{时间}}=2.003, F_{\text{组间}}=1.836, F_{\text{交互}}=4.175$						
P 值		$P_{\text{时间}}=0.525, P_{\text{组间}}=0.516, P_{\text{交互}}=0.430$						

表4 两组患者手术前后不同时间点 eGFR 比较 [$\bar{x} \pm s$, $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]

Table 4 Comparison of eGFR between the two groups at different time points before and after operation

组别	例数	术前	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 36 h	术后 48 h
对照组	41	93.55 ± 23.55	101.90 ± 30.61	113.00 ± 33.89	99.05 ± 25.24	99.22 ± 32.23	98.34 ± 20.37	113.37 ± 23.95
试验组	41	103.14 ± 23.48	98.58 ± 20.68	105.18 ± 29.03	103.49 ± 24.29	105.10 ± 24.23	96.26 ± 22.18	112.38 ± 31.80
F 值		$F_{\text{时间}}=1.856, F_{\text{组间}}=4.375, F_{\text{交互}}=2.184$						
P 值		$P_{\text{时间}}=0.328, P_{\text{组间}}=0.201, P_{\text{交互}}=0.316$						

表5 两组患者手术前后不同时间点血清 KIM-1、Cys-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum levels of KIM-1 and Cys-C between the two groups at different time points before and after operation

组别	例数	KIM-1 (ng/L)						
		术前	术后 4 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 36 h	术后 48 h	
对照组	41	66.01 ± 7.47	76.90 ± 7.53	77.20 ± 7.62	95.75 ± 7.45 ^b	101.56 ± 7.52 ^b	84.74 ± 7.54	
试验组	41	61.51 ± 7.92	51.39 ± 6.87 ^a	58.49 ± 6.67 ^a	60.42 ± 6.91 ^a	83.21 ± 8.82 ^a	56.15 ± 6.24 ^a	
F 值		$F_{\text{时间}}=4.479, F_{\text{组间}}=2.800, F_{\text{交互}}=1.122$						
P 值		$P_{\text{时间}}=0.006, P_{\text{组间}}=0.064, P_{\text{交互}}=0.298$						

组别	Cys-C (mg/L)							
	术前	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 36 h	术后 48 h	
对照组	0.83 ± 0.18	0.68 ± 0.16	0.60 ± 0.19	0.61 ± 0.13	0.59 ± 0.08	0.60 ± 0.12	0.55 ± 0.07	
试验组	0.91 ± 0.23	0.62 ± 0.12	0.65 ± 0.15	0.72 ± 0.12	0.65 ± 0.19	0.75 ± 0.18 ^a	0.59 ± 0.10 ^a	
F 值		$F_{\text{时间}}=9.278, F_{\text{组间}}=1.736, F_{\text{交互}}=2.802$						
P 值		$P_{\text{时间}}=0.031, P_{\text{组间}}=0.092, P_{\text{交互}}=0.058$						

注: KIM-1= 肾损伤分子 1, Cys-C= 胱抑素 C; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 术后 8 h 血清 KIM-1 水平缺失值较多, 故未统计

表6 两组患者手术前后不同时间点肝功能指标、血脂指标及FPG比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of index of hepatic function, blood lipid index and FPG between the two groups at different time points before and after operation

组别	例数	ALT (U/L)			AST (U/L)			ALP (U/L)		
		术前	术后 4 h	术后 24 h	术前	术后 4 h	术后 24 h	术前	术后 4 h	术后 24 h
对照组	41	19.1 ± 5.1	15.5 ± 3.9	14.1 ± 4.9	22.7 ± 4.6	18.9 ± 5.8	21.1 ± 6.1	69.0 ± 13.2	70.9 ± 11.5	71.7 ± 9.6
试验组	41	17.1 ± 4.7	17.7 ± 6.0	16.8 ± 5.9	26.8 ± 5.6	29.9 ± 9.6	23.3 ± 4.8	69.4 ± 9.1	63.1 ± 8.7	64.8 ± 7.1
<i>t</i> 值		0.38	-0.14	-0.04	-0.69	-1.43	-0.02	-0.04	0.16	0.36
<i>P</i> 值		0.70	0.89	0.96	0.49	0.16	0.99	0.97	0.87	0.72

组别	TbIL (μmol/L)			DBiL (μmol/L)			TC (mmol/L)			TG (mmol/L)		
	术前	术后 4 h	术后 24 h	术前	术后 4 h	术后 24 h	术前	术后 4 h	术后 24 h	术前	术后 4 h	术后 24 h
对照组	9.6 ± 1.5	8.3 ± 1.1	10.0 ± 1.5	3.4 ± 0.6	2.8 ± 0.3	4.4 ± 0.4	3.05 ± 0.31	2.93 ± 0.32	3.03 ± 0.46	1.67 ± 0.42	1.75 ± 0.45	1.77 ± 0.42
试验组	8.6 ± 1.3	7.2 ± 1.5	8.0 ± 1.0	3.1 ± 0.4	2.8 ± 0.5	3.0 ± 0.4	3.31 ± 0.29	2.86 ± 0.29	3.02 ± 0.25	1.89 ± 0.71	1.56 ± 0.68	1.93 ± 0.85
<i>t</i> 值	0.39	0.29	0.82	0.49	0.25	1.20	-0.05	0.29	0.31	-0.31	0.26	-0.08
<i>P</i> 值	0.70	0.77	0.42	0.63	0.80	0.24	0.96	0.77	0.76	0.76	0.79	0.94

组别	HDL (mmol/L)			LDL (mmol/L)			FPG (mmol/L)		
	术前	术后 4 h	术后 24 h	术前	术后 4 h	术后 24 h	术前	术后 4 h	术后 24 h
对照组	0.80 ± 0.11	0.76 ± 0.11	0.94 ± 0.15	2.01 ± 0.25	1.82 ± 0.24	2.01 ± 0.21	5.89 ± 0.89	8.16 ± 0.47	8.67 ± 1.67
试验组	0.92 ± 0.11	0.89 ± 0.12	0.84 ± 0.08	2.08 ± 0.22	1.88 ± 0.24	1.93 ± 0.23	5.30 ± 0.81	7.37 ± 1.42	7.97 ± 1.49
<i>t</i> 值	-0.17	-0.57	0.28	-0.28	-0.19	0.59	0.61	0.68	0.99
<i>P</i> 值	0.87	0.57	0.78	0.79	0.85	0.56	0.55	0.50	0.33

注: ALT=丙氨酸氨基转移酶, AST=天冬氨酸氨基转移酶, ALP=碱性磷酸酶, TbIL=总胆红素, DBiL=直接胆红素, TC=总胆固醇, TG=三酰甘油, HDL=高密度脂蛋白, LDL=低密度脂蛋白, FPG=空腹血糖

内不良心血管事件发生率为24.3%, 试验组患者为17.0%; 两组患者不良心血管事件发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.668$, $P=0.414$, 见表7)。

表7 两组患者术后48 h内不良心血管事件发生情况[n(%)]

Table 7 Incidence of adverse cardiovascular events within 48 hours after operation in the two groups

组别	例数	再发心绞痛	恶性心律失常	低血压	ST-T段改变加重
对照组	41	8 (19.5)	1 (2.4)	1 (2.4)	0
试验组	41	6 (14.6)	0	1 (2.4)	0

3 讨论

冠心病指冠状动脉粥样硬化引起冠状动脉管腔狭窄或闭塞, 导致心肌缺血缺氧或坏死而引发的心脏病。据统计, 我国每年约75万新发冠心病患者, 其已成为我国居民死因构成中上升最快的疾病^[6], 其中急性冠脉综合征仍是目前致死率最高的疾病之一。近年来随着PCI不断发展, 及时再灌注治疗降低了冠心病患者病死率, 缩小了梗死面积, 改善了患者左心室功能, 但随之而来的CIN影响着PCI患者的预后。

CIN又称对比剂致急性肾损伤(contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI), 是PCI的常见严重并发

症之一^[7], 其主要发生机制与肾髓质缺血缺氧和氧化应激、碘造影剂渗透压及黏度等有关^[8-9]。造影剂对肾脏内皮细胞和小管上皮细胞具有直接损伤作用, 具体作用机制如下: (1)等渗性造影剂可迅速作用于内皮细胞, 如碘克沙醇可使细胞内热休克蛋白60(HS60)氧化及增加其向细胞膜转移的速度; (2)造影剂可通过影响线粒体酶活性和线粒体膜电位而促进活性氧簇(ROS)产生, 进而对近端小管细胞产生毒性作用, 此外其还可直接或通过缺氧损伤而促进远端小管细胞凋亡^[10-11]; (3)造影剂可使细胞连接打开, 进而影响细胞极性; (4)造影剂可诱导线粒体自噬的发生^[12]。

近年来, CIN预防措施如PCI围术期采用水化或扩容、减少造影剂剂量、选择造影剂种类、采用药物保护末梢器官、造影后监测及护理等使CIN发生率降低约50%^[13]。但目前临床上依赖造影剂的操作明显增加, 因此CIN患者数量并未减少, 尤其是有基础肾功能不全及心脏造影者, CIN发生率更高。

磷酸肌酸是肌酸和磷酸借助N-P键结合形成的一种天然高能磷酸化合物, 是机体最适宜储存和做功时最易被动员的高能物质, 其参与组成机体能量穿梭系统, 充当细胞空间和时间能量缓冲剂^[14]。目前, 磷酸肌酸在心肌缺血、心力衰竭、急性心肌炎等心血管疾病及心

脏停搏液中广泛应用，可发挥心肌细胞保护作用^[15]。既往研究表明，外源性磷酸肌酸不仅可为细胞提供能量，还能减轻 ROS 损伤、保护细胞线粒体结构和功能^[16]。鉴于此，笔者所在课题组探究了外源性磷酸肌酸对行 PCI 的冠心病患者肾功能的影响。

本研究结果显示，时间与方法在血清肌酐、尿素氮水平及 eGFR 上无交互作用，且时间、方法在血清肌酐、尿素氮水平及 eGFR 上主效应不显著，提示术前补充外源性磷酸肌酸对行 PCI 的冠心病患者传统肾功能指标无明显影响。但肌酐、尿素氮及 eGFR 等传统肾功能指标受年龄、性别、药物、蛋白摄入、肌肉代谢等诸多肾前性因素影响，且出现异常时间较晚、敏感性较低^[17]，如血清肌酐水平常在术后 3~5 d 达峰值^[18]。因此，本研究又选取了 KIM-1 和 Cys-C 两个新型肾功能损伤标志物。Cys-C 每日分泌量较恒定，能自由透过肾小球滤膜且几乎不再重吸收回血液中，因此能较好地反映肾小球滤过功能^[19]。与肌酐、尿素氮相比，Cys-C 能更灵敏且特异地判断早期肾功能损伤^[20-21]。KIM-1 是一种跨膜糖蛋白，属于免疫球蛋白基因超家族中的一员，常表达于受损的肾近曲小管上皮细胞，肾缺血 10 min 时其表达明显升高，且与肾小管损伤程度密切相关^[22]。KIM-1 在正常肾组织中不表达，但在急慢性肾损伤患者血清及尿液中呈高表达，且稳定性较好^[23-24]，因此其被认为是诊断急性肾损伤及 CIM 的较理想标志物。本研究结果显示，试验组患者术后 4、12、24、36、48 h 血清 KIM-1 水平低于对照组，术后 36、48 h 血清 Cys-C 水平高于对照组，提示术前补充外源性磷酸肌酸对 PCI 后冠心病患者肾功能具有保护作用。本研究结果还显示，两组患者术前及术后 4、24 h ALT、AST、ALP、TBiL、DBiL、TC、TG、HDL、LDL、FPG，术后 48 h 内不良心血管事件发生率间均无统计学差异，提示术前补充外源性磷酸肌酸未增加行 PCI 的冠心病患者不良心血管事件发生风险，且安全性较高。

综上所述，术前补充外源性磷酸肌酸对择期 PCI 的冠心病患者具有肾脏保护作用，未增加不良心血管事件发生风险，且安全性较高。但本研究为单中心研究，样本量较小，结果结论仍有待多中心研究进一步证实。

作者贡献：邢艳秋进行文章的构思与设计，研究的实施与可行性分析，对文章整体负责，监督管理；刘春、李雪辉进行数据收集、整理、分析；刘春、凌明英进行结果分析与解释，负责撰写论文；王志浩、陈焕芹负责文章的质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] BONOW R O, MANN D L, ZIPES D P, et al. Braunwald 心脏病学·心血管内科学教科书 (翻译版) [M]. 陈灏珠译. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 1035-1039.

[2] ZHANG W, ZHANG H, XING Y Q. Protective effects of

phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. J Clin Med Res, 2015, 7 (4): 242-247. DOI: 10.14740/jocmr2087w.

[3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45 (5): 359-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.05.003.

[4] LEVINE G N, BATES E R, BLANKENSHIP J C, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58 (24): e44-122. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.007.

[5] ALTMAN D G. Practical statistics for medical research [M]. London: Chapman & Hall, 2006: 621-624.

[6] 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学 [M]. 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 547-554.

[7] OWEN R J, HIREMATH S, MYERS A, et al. Canadian Association of Radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: update 2012 [J]. Can Assoc Radiol J, 2014, 65 (2): 96-105. DOI: 10.1016/j.carj.2012.11.002.

[8] PISTOLESI V, REGOLISTI G, MORABITO S, et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review [J]. J Nephrol, 2018, 31 (6): 797-812. DOI: 10.1007/s40620-018-0498-y.

[9] SENDESKI M, PATZAK A, PALLONE T L, et al. Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy [J]. Radiology, 2009, 251 (3): 697-704. DOI: 10.1148/radiol.2513081732.

[10] HE X, YANG J, LI L, et al. Atorvastatin protects against contrast-induced nephropathy via anti-apoptosis by the upregulation of Hsp27 in vivo and in vitro [J]. Mol Med Rep, 2017, 15 (4): 1963-1972. DOI: 10.3892/mmr.2017.6251.

[11] HALL A M, SCHUH C D. Mitochondria as therapeutic targets in acute kidney injury [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016, 25 (4): 355-362. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000228.

[12] BUYUKLU M, KANDEMIR F M, OZKARACA M, et al. Protective effect of curcumin against contrast induced nephropathy in rat kidney: what is happening to oxidative stress, inflammation, autophagy and apoptosis? [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18 (4): 461-470.

[13] CHEN L X, KOYNER J L. Biomarkers in Acute Kidney Injury [J]. Critical Care Clinics, 2015, 31 (4): 633-648. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.06.002.

[14] WALLIMANN T, WYSS M, BRDICZKA D, et al. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis [J]. Biochem J, 1992, 281 (Pt 1): 21-40. DOI: 10.1042/bj2810021.

[15] 赵德萍, 李永东. 磷酸肌酸钠在冠心病介入治疗后心肌保护中的研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22 (6): 1149-1152.

DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.06.031.

- [16] SUN Z W, LAN X Y, AHSAN A, et al. Phosphocreatine protects against LPS-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis by regulating mitochondrial oxidative phosphorylation [J]. *Apoptosis*, 2016, 21 (3): 283-297. DOI: 10.1007/s10495-015-1210-5.
- [17] KHWAJA A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120 (4): c179-184. DOI: 10.1159/000339789.
- [18] FERGUSON T W, KOMENDA P, TANGRI N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24 (3): 295-300. DOI: 10.1097/MNH.000000000000115.
- [19] PADHY M, KAUSHIK S, GIRISH M P, et al. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 435: 48-52. DOI: 10.1016/j.cca.2014.04.016.
- [20] BRIGUORI C, VISCONTI G, RIVERA N V, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury [J]. *Circulation*, 2010, 121 (19): 2117-2122. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919639.
- [21] HUANG Y, DON-WAUCHOPE A C. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2011, 10 (4): 260-271.
- [22] CONNOLLY M, MCENEANEY D, MENOWN I, et al. Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury After Contrast Coronary Angiography [J]. *Cardiol Rev*, 2015, 23 (5): 240-246. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000058.
- [23] AKDENIZ D, CELIK H T, KAZANCI F, et al. Is Kidney Injury Molecule 1 a Valuable Tool for the Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy? [J]. *J Investig Med*, 2015, 63 (8): 930-934. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000243.
- [24] VESELKA J, HÁJEK P, TOMAŠOV P, et al. Effect of rosuvastatin therapy on troponin I release following percutaneous coronary intervention in nonemergency patients (from the TIP 3 study) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113 (3): 446-451. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.10.026.

(收稿日期: 2019-01-26; 修回日期: 2019-04-20)

(本文编辑: 谢武英)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

《中国老年高血压管理指南 2019》治疗要点

《中国老年高血压管理指南 2019》指出,老年高血压降压治疗应强调收缩压达标,在能耐受的前提下逐步使血压达标,总结其治疗要点如下:

1 起始药物治疗的血压值和降压目标值

☆年龄 ≥ 65 岁,血压 $\geq 140/90$ mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa): 在生活方式干预的同时启动降压药物治疗,将血压降至 $<140/90$ mm Hg (I类推荐, A级证据)。

☆年龄 ≥ 80 岁,血压 $\geq 150/90$ mm Hg: 启动降压药物治疗,首先应将血压降至 $<150/90$ mm Hg,若耐受性良好则进一步将血压降至 $<140/90$ mm Hg (IIa类推荐, B级证据)。

☆经评估确定为衰弱的高龄高血压患者,血压 $\geq 160/90$ mm Hg 应考虑启动降压药物治疗,收缩压控制目标为 <150 mm Hg,但尽量不 <130 mm Hg (IIa类推荐, C级证据)。

☆如患者对降压治疗耐受性良好,则不应停止降压治疗 (III类推荐, A级证据)。

2 老年人降压药物应用的 5 项基本原则

(1) 小剂量: 初始治疗时通常采用较小的有效治疗剂量,并根据需要逐步增加剂量; (2) 长效: 尽可能使用 1 次/d、24 h 持续降压作用的长效药物,有效控制夜间和清晨血压; (3) 联合: 若单药治疗疗效不满意,可采用两种或多种低剂量降压药物联合治疗以提高降压效果,单片复方制剂有助于提高患者依从性; (4) 适度: 大多数老年患者需要联合降压治疗,包括起始阶段,但不推荐衰弱老年人和 ≥ 80 岁高龄老年人初始联合治疗; (5) 个体化: 根据患者耐受性、个人意愿和经济承受能力选择合适的降压药物。

3 老年高血压降压药物的选择

☆推荐使用噻嗪类利尿剂、钙通道阻滞剂 (CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 和血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 进行降压的起始和维持治疗 (I类推荐, A级证据);

☆对大多数高于靶目标值以上的老年患者,起始治疗可采用两药联合 (I类推荐, A级证据);

☆如果两种药物联合治疗血压仍不能达标,推荐采用噻嗪类利尿剂、CCB、ACEI 或 ARB 三种药物联合治疗,或使用单片复方制剂 (I类推荐, A级证据);

☆年龄 ≥ 80 岁的高龄患者和衰弱的老年患者推荐初始降压采用小剂量单药治疗 (I类推荐, A级证据);

☆不推荐两种肾素-血管紧张素系统抑制剂联合 (III类推荐, A级证据)。

高龄老年 (年龄 ≥ 80 岁) 高血压患者采用分阶段降压,血压 $\geq 150/90$ mm Hg 即启动降压药物治疗,首先将血压降至 $<150/90$ mm Hg,若能耐受则收缩压可进一步降至 140 mm Hg 以下。

(来源: http://www.sohu.com/a/313133638_441376)