

· 论 著 ·

血浆 Hcy 对急性心肌梗死患者 PCI 术后发生造影剂肾病的预测价值

王 芳¹, 李 鹏², 赵希哲¹, 田 婷¹

(1. 北京电力医院心血管内科, 北京 100070; 2. 中国人民解放军第 252 医院心血管内科, 河北保定 071000)

摘要:目的 探讨血浆同型半胱氨酸(Hcy)对急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后发生造影剂肾病的预测价值。方法 选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月于北京电力医院接受 PCI 术的 156 例 AMI 患者作为研究对象, 并分为造影剂肾病组和非造影剂肾病组。比较两组患者的基线资料、围术期资料及辅助检查结果, 采用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析其影响因素。结果 156 例患者 PCI 术后共出现 32 例造影剂肾病, 发生率为 20.5%。造影剂肾病组的血浆 Hcy 水平为 $(21.3 \pm 8.7)\mu\text{mol/L}$, 显著高于非造影剂肾病组 $(13.3 \pm 6.1)\mu\text{mol/L}$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血浆 Hcy 水平是患者术后出现造影剂肾病的独立危险因素 ($OR = 2.254, 95\% CI: 1.359 \sim 3.737, P = 0.002$)。结论 约 1/5 的 AMI 患者 PCI 术后发生造影剂肾病, 术前血浆 Hcy 水平可较好地预测造影剂肾病的发生风险, 值得临床推广应用。

关键词:同型半胱氨酸; 造影剂; 肾病; 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.018

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)19-2705-04

Predictive value of Hcy on contrast-induced nephropathy after PCI in patients with acute myocardial infarction

WANG Fang¹, LI Peng², ZHAO Xizhe¹, TIAN Ting¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Beijing Electric Power Hospital, Beijing 100070, China;

2. Department of Cardiovascular Medicine, the 252 Hospital of People's Liberation Army, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of plasma homocysteine (Hcy) on contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Totally 156 patients with AMI receiving PCI in Beijing Electric Power Hospital from January 2014 to December 2015 were enrolled for the study and divided into contrast-induced nephropathy group and non-contrast-induced nephropathy group. Baseline data, perioperative data and auxiliary examination results were compared between two groups. The single factor analysis and multivariate Logistic regression were used to analyze the influencing factors. **Results** In all 156 patients, 32 cases occurred contrast-induced nephropathy after PCI, and the incidence was 20.5%. The plasma Hcy level in contrast-induced nephropathy group was $(21.3 \pm 8.7)\mu\text{mol/L}$, significantly higher than $(13.3 \pm 6.1)\mu\text{mol/L}$ in non-contrast-induced nephropathy group ($P < 0.05$). Multiple Logistic regression analysis results showed that plasma Hcy levels was the independent risk factors of contrast-induced nephropathy ($OR = 2.254, 95\% CI: 1.359 \sim 3.737, P = 0.002$). **Conclusion** About 1/5 of patients with AMI occur contrast-induced nephropathy after PCI, and preoperative plasma Hcy level can well predict the risk of contrast-induced nephropathy, which is worthy of clinical application.

Key words: homocysteine; contrast media; neohropathy; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention

随着人们生活水平的提高及饮食结构的改变, 冠心病及急性心肌梗死(AMI)越来越常见, 心血管疾病已经成为国内民众的一大杀手。对于 AMI 而言, 及时行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)解除冠状动脉阻塞是其一线治疗方案, 由于 PCI 术中需要应用造影剂进行冠状动脉造影, 故部分患者术后出现造影剂肾病, 表现为不同程度的肾损伤, 其发病机制未完全明了, 可能与血管灌注、肾小球滤过、氧化应激等多种因素有关。目前, 临幊上虽然采用水化治疗进行预防, 但仍有部分患者 PCI 术后出现造影剂肾病, 导致患者的预后不良, 因此, 寻找指标来有效预测患者造影剂肾病的发生风险具有重要意义。同型半胱氨酸(Hcy)为一种含硫氨基酸, 参与了蛋氨酸代谢过程, 同时也是体内众多甲基化反应与能量代谢过程的重要中间产物之一, 与心血管疾病、肾功能、氧化应激等均有关^[1-2]。本研究回顾性分析 2014 年 1 月至 2015 年 12 月于北京电力医院接受 PCI 术的 156 例 AMI 患者的临床资料, 旨在探讨血浆 Hcy 水平对患者术后发生造影剂肾病的预测效果, 为临幊提供参考依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月于北京电力医院接受 PCI 术的 156 例 AMI 患者作为研究对象, 其中男 98 例, 女 58 例, 年龄 35~81 岁, 平均 (63.9 ± 10.9) 岁。纳入标准:(1)根据胸痛症状、心电图表现及心肌酶谱确诊为 AMI; (2)首次行 PCI 术, 术中单次造影剂用量超过 100 mL, 且研究期间均采用一种造影剂; (3)年龄 ≥ 18 岁; (4)慢性肾功能不全 2 或 3 期; (5)临床资料完整可靠。排除标准:(1)合并严重心力衰竭、风湿性心脏病、血流动力学不稳定、肝功能不全、急性肾功能不全、甲状腺功能亢进或恶性肿瘤等; (2)对造影剂过敏; (3)近 1 个月内行应用造影剂的检查或手术; (4)近半个月内服用过氨基糖苷类、两性霉素 B 等肾毒性的药物。本研究符合医学伦理学原则, 已通过该院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 造影剂肾病的诊断 根据 2011 年欧洲泌尿生殖放射协会(ESUR)制定的标准来诊断造影剂肾病^[3], 即在排除其他原因导致的肾损伤的基础上, 应用造影剂后 48~72 h, 血肌酐

(SCr)较基础水平升高 $\geq 25\%$,或 $44.2 \mu\text{mol/L}$ 。将符合造影剂肾病诊断的患者归为造影剂肾病组,其余患者归为非造影剂肾病组。

1.2.2 资料收集 基线资料:所有患者的性别、年龄、体质质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、陈旧性心肌梗死史、慢性肾功能不全分期等。围术期资料:冠状动脉病变数量、PCI术中置入的支架数、造影剂用量、是否采用水化治疗、是否应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂ARB、β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂(CCB)、阿司匹林、洋地黄药物、他汀类降脂药、安体舒通等。辅助检查结果:术前血红蛋白(Hb)、清蛋白(Alb)、血浆Hcy、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、胱抑素C(Cys C)、SCr、尿酸、估算肾小球滤过率(eGFR)、三酰甘油(TG)、空腹血糖(FBG)、左心室射血分数(LVEF)等。采用日本岛津公司生产的高效液相色谱仪检测血浆Hcy水平, $>10 \mu\text{mol/L}$ 则视为高同型半胱氨酸血症。采用改良的MDRD公式计算eGFR。

1.3 统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验进行比较。计数资料以例数和率表示,采用 χ^2 检验进行比较。采用单因素分析筛选出患者发生造影剂肾病的影响因素,然后采用多因素Logistics

回归分析得到其独立影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组基线资料比较 全部156例患者PCI术后共出现32例造影剂肾病,发生率为20.5%,作为造影剂肾病组,其余124例患者为非造影剂肾病组。结果表明,造影剂肾病组的年龄显著小于非造影剂肾病组,糖尿病史、慢性肾功能不全3期的比例显著高于非造影剂肾病组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的其他基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组围术期资料比较 造影剂肾病组的多支冠状动脉变、置入的支架数目显著高于非造影剂肾病组,洋地黄药物、安体舒通等应用率显著低于非造影剂肾病组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组的其他围术期资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 两组辅助检查结果比较 造影剂肾病组的Alb、eGFR、TG、LVEF等显著低于非造影剂肾病组,血浆Hcy、hs-CRP、Cys C、SCr等显著高于非造影剂肾病组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组的其他辅助检查结果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表1 两组基线资料比较

组别	n	男性[n(%)]	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	吸烟史[n(%)]	饮酒史[n(%)]
造影剂肾病组	32	23(71.9)	69.3±9.1	23.1±6.9	14(43.8)	11(34.4)
非造影剂肾病组	124	75(60.5)	62.5±5.3	24.5±4.6	50(40.3)	41(33.1)
χ^2		1.413	5.484	1.372	0.124	0.020
P		0.235	<0.001	0.172	0.725	0.889

续表1 两组基线资料比较

组别	n	高血压病史[n(%)]	糖尿病史[n(%)]	高脂血症史[n(%)]	陈旧性心肌梗死史[n(%)]	慢性肾功能不全3期[n(%)]
造影剂肾病组	32	25(78.1)	14(43.8)	21(65.6)	6(18.8)	22(68.8)
非造影剂肾病组	124	78(62.9)	30(24.2)	72(58.1)	6(4.8)	55(44.4)
χ^2		2.627	4.804	0.604	5.112	6.056
P		0.105	0.028	0.437	0.224	0.014

表2 两组围术期资料比较

组别	n	多支冠状动脉病变[n(%)]	置入的支架数目($\bar{x} \pm s$,枚)	造影剂用量($\bar{x} \pm s$,mL)	采用水化治疗[n(%)]	ACEI/ARB[n(%)]	β 受体阻滞剂[n(%)]
造影剂肾病组	32	26(81.3)	2.53±0.84	163.2±25.3	20(62.5)	24(75.0)	25(78.1)
非造影剂肾病组	124	77(62.1)	1.56±0.53	155.2±23.8	88(71.0)	90(72.6)	92(94.2)
χ^2		4.160	8.082	1.674	0.495	0.076	0.210
P		0.041	<0.001	0.096	0.482	0.783	0.647

续表2 两组围术期资料比较

组别	n	CCB[n(%)]	阿司匹林[n(%)]	洋地黄药物[n(%)]	他汀类降脂药[n(%)]	安体舒通[n(%)]
造影剂肾病组	32	8(25.0)	30(93.8)	1(3.1)	27(84.4)	2(6.3)
非造影剂肾病组	124	37(29.8)	113(91.1)	24(19.4)	113(91.1)	28(22.6)
χ^2		0.290	0.014	4.979	0.634	4.367
P		0.590	0.905	0.026	0.426	0.037

表 3 两组辅助检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hb(g/L)	Alb(g/L)	血浆 Hcy(μmol/L)	hs-CRP(mg/dL)	Cys C(mg/L)	SCr(μmol/L)
造影剂肾病组	32	112.2 ± 66.8	38.8 ± 3.3	21.3 ± 8.7	5.82 ± 2.7	1.08 ± 0.2	105.4 ± 23.2
非造影剂肾病组	124	123.6 ± 50.2	40.2 ± 3.0	13.3 ± 6.1	3.85 ± 1.6	0.90 ± 0.2	92.6 ± 20.6
χ^2		1.066	2.305	6.018	5.334	3.868	3.052
P		0.288	0.022	<0.001	<0.001	<0.001	0.003

续表 3 两组辅助检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	尿酸(mmol/L)	eGFR(mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)	TG(mmol/L)	FBG(mmol/L)	LVEF(%)
造影剂肾病组	32	455.8 ± 93.6	62.3 ± 10.8	1.26 ± 0.5	5.40 ± 0.9	45.8 ± 9.2
非造影剂肾病组	124	419.6 ± 95.8	75.1 ± 15.4	1.61 ± 0.9	5.88 ± 1.8	50.3 ± 10.1
χ^2		1.915	4.424	2.164	1.442	2.287
P		0.057	<0.001	0.032	0.151	0.024

2.4 多因素 Logistic 回归分析结果 以是否出现造影剂肾病为因变量 Y, 将表 1、表 2 及表 3 中的各因素进行单因素和多因素 Logistic 回归分析, 结果表明, 糖尿病史、血浆 Hcy、hs-CRP、Cys C 是患者术后出现造影剂肾病的独立危险因素, eGFR 是其独立保护因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析结果

因素	回归系数	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
糖尿病史	1.117	0.408	7.497	0.006	3.056	1.374~6.799
血浆 Hcy	0.813	0.258	9.923	0.002	2.254	1.359~3.737
hs-CRP	0.519	0.186	7.780	0.005	1.680	1.167~2.419
Cys C	0.398	0.158	6.349	0.012	1.489	1.092~2.029
eGFR	-0.256	0.076	11.363	<0.001	0.774	0.667~0.898

3 讨论

随着介入技术的快速发展, PCI 术后并发造影剂肾病的患者越来越常见, 虽然造影剂不断进行改良, 且采用水化治疗进行预防, 但造影剂肾病的发生率仍居高不下, 成为院内获得新急性肾衰竭的主要原因之一。本研究中, 造影剂肾病的总发生率为 20.5%, 故尽管多数患者采用了水化治疗进行预防, 仍有约 1/5 的 AMI 患者行 PCI 术后可出现造影剂肾病, 其不仅会延长住院天数, 增加肾替代治疗的比例, 还可能增加病死率, 导致预后不良^[4]。造影剂肾病的发病机制尚不明确, 目前认为主要与血流灌注和肾小球滤过有关, 前者指造影剂进入肾小管后导致血液变得更黏稠, 降低了血液流动速度, 从而引起局部肾小管缺氧, 导致肾小管损伤; 后者指的是造影剂从肾小球滤过进入肾小管, 由于肾小管内的绝大部分水分被重吸收, 故肾小管里的造影剂十分黏稠, 容易造成肾小管堵塞并扩张, 导致其进一步受损, 从而使肾功能严重损伤。因此, 临床有必要寻找一个有效的预测指标, 在术前即预测 PCI 术后造影剂肾病的发生风险, 并进行有针对性的防治。

血浆 Hcy 水平是近年来越来越受到关注的临床指标, 高同型半胱氨酸血症被认为与心脑血管疾病的发生密切相关。Peng 等^[5]研究表明, 当血浆 Hcy 水平达到 10 μmol/L 时, 其发生心肌梗死、卒中等心脑血管疾病的风险呈现直线上升趋势, 即血浆 Hcy 水平越高, 发病风险越高, 且没有阈值。除了心脑

血管疾病外, 近期有研究表明, 高同型半胱氨酸血症与肾功能下降有关, 两者可相互促进, 具有协同效应^[6]。Yi 等^[7]的动物实验结果表明, 血浆 Hcy 可通过内质网应激、氧化应激等引起血管内皮功能障碍以及肾固有细胞的损害。因此, 本研究拟选取血浆 Hcy 水平作为 AMI 患者行 PCI 术后发生造影剂肾病的预测指标, 结果表明, 造影剂肾病组的血浆 Hcy 水平显著高于非造影剂肾病组, 多因素 Logistic 回归分析结果证实, 血浆 Hcy 水平是患者发生造影剂肾病的独立危险因素, 与国外 Kim 等^[8]研究结果类似。以上研究均提示临幊上要在行 PCI 术前检测血浆 Hcy 水平, 尽可能纠正这一危险因素。

除了血浆 Hcy 水平外, 本研究还发现糖尿病史、hs-CRP、Cys C、eGFR 是造影剂肾病发生的独立影响因素, 跟以往研究结果类似^[9-10]。近年来, 炎症和氧化应激在造影剂肾病的发病机制方面越来越受到关注, 造影剂可促进氧自由基的释放, 并激活促炎症细胞因子, 从而导致细胞质空泡形成、坏死, 引起肾间质的炎症, 并形成蛋白沉积物堵塞肾小管, 直接损伤肾小管。hs-CRP 是一种非特异性的炎症指标, 可较敏感地反映体内循环炎症状态, 临幊应用范围广泛。马玉良等^[11]研究表明, 术前 hs-CRP 可预测冠状动脉介入治疗后造影剂肾病的发生, 本研究与其研究结果类似, 均发现 hs-CRP 在造影剂肾病患者中显著升高, 是其发生的独立危险因素。Cys C 是近年来越来越受到关注的反映肾小管损伤及肾小球滤过功能的敏感指标, 由于两者均参与了造影剂肾病的发病机制, 故本研究分析了 Cys C 与造影剂肾病的关系, 结果表明, 发生造影剂肾病患者的术前 Cys C 水平显著高于非造影剂肾病者, 多因素 Logistic 回归分析结果证实血 Cys C 水平是其发生的独立危险因素, 与 Shaker 等^[12]研究结果类似。eGFR 是通过 SCr 水平和年龄来估算的, 本研究纳入的是慢性肾脏病 2 或 3 期的患者, 并采用改良 MDRD 公式计算 eGFR, 结果表明造影剂肾病组的 eGFR 显著低于非造影剂肾病组, 提示造影剂肾病患者的肾小球滤过功能明显受损。

本研究存在以下不足: 本研究为单中心的回顾性研究, 多因素分析难以完全控制两组之间的基线资料的差异, 且本研究未探讨术后血浆 Hcy 水平及其他指标对造影剂肾病的影响, 故需要大样本的多中心前瞻性研究进一步探讨。

综上所述, 约 1/5 的 AMI 患者 PCI 术后发生造影剂肾病,

术前血浆 Hcy 水平可较好地预测造影剂肾病的发生风险,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 魏剑芬,程燕,吴乃君,等.糖尿病视网膜病变患者血清同型半胱氨酸与氧化应激反应的变化[J].中国现代医学杂志,2011,21(15):1877-1880.
- [2] 钟白云,李腊秀,廖经忠,等.同型半胱氨酸与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2010,20(12):1802-1805.
- [3] Stacul F, Van Der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines[J]. Eur Radiol, 2011, 21(12): 2527-2541.
- [4] James MT, Ghali WA, Tonelli M, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function[J]. Kidney Int, 2010, 78(8): 803-809.
- [5] Peng HY, Man CF, Xu J, et al. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2015, 16(1): 78-86.
- [6] Qin X, Wang Y, Li Y, et al. Risk factors for renal function decline in adults with normal kidney function: a 7-year cohort study[J]. J Epidemiol Community Health, 2015, 69(8): 782-788.
- [7] Yi F, Li PL. Mechanisms of homocysteine-induced glo-
- merular injury and sclerosis[J]. Am J Nephrol, 2008, 28(2): 254-264.
- [8] Kim SJ, Choi D, Ko YG, et al. Relation of homocysteine-mia to contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(8): 1086-1091.
- [9] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology (ESC) and the European atherosclerosis society (EAS) [J]. Eur Heart J, 2011, 32(14): 1769-1818.
- [10] Chong E, Poh KK, Shen L, et al. Diabetic patients with normal baseline renal function are at increased risk of developing contrast-induced nephropathy post-percutaneous coronary intervention[J]. Singapore Med J, 2009, 50(3): 250-254.
- [11] 马玉良,王伟民,刘健,等.超敏 C 反应蛋白与对比剂肾病关系的研究[J].中国循环杂志,2009,24(6):418-420.
- [12] Shaker OG, El-Shehaby A, El-Khatib M. Early diagnostic markers for contrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography[J]. Angiology, 2010, 61(8): 731-736.

(收稿日期:2017-04-05 修回日期:2017-05-23)

(上接第 2704 页)

参考文献

- [1] 何显菁,廖树森.非对称性二甲基精氨酸与心血管疾病关系的研究进展[J].实用心脑肺血管病杂志,2016,24(3):1-2.
- [2] 骆骅.冠心病新危险标志物 ADMA 与促炎因子 MIF 和 AGEs 的相关性研究[D].广州:南方医科大学,2013.
- [3] 薛瑞芳,刘向阳,高兵兵.原发性高血压应用不同干预方案前后血浆同型半胱氨酸及不对称二甲基精氨酸变化意义分析[J].中国医师进修杂志,2014,37(1):60-63.
- [4] 陈东骊,张曹进,符永恒,等.高血压合并缺血性脑卒中患者血浆 ADMA 水平变化及厄贝沙坦干预研究[J].中国循环杂志,2013,12(1):164.
- [5] 中国神经内科相关专家小组.2012 症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄中国专家共识[J].中国神经精神疾病杂志,2012,38(3):129-145.
- [6] 常青.高血压患者非对称性二甲基精氨酸与动脉粥样硬化相关性分析[J].湖北民族学院学报(医学版),2013,30(2):40-42.
- [7] 李妍,肖婷,李琳,等.老年急性冠脉综合征患者血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸水平与冠状动脉 Gensini 评分的相关性[J].中国老年学杂志,2016,36(4):813-814.
- [8] 唐岚.叶酸对老年 H 型高血压患者血浆同型半胱氨酸和 hs-CRP 水平及心血管事件的影响[J].河北医药,2016,38(7):968-971.
- [9] 张卫茹,侯凡凡,宁建平,等.慢性肾脏病患者血清不对称性二甲基精氨酸水平变化及其与动脉粥样硬化的关系[J].中南大学学报(医学版),2006,31(5):621-628.
- [10] 朱志雾,晏桂萍,甘梅松,等.新发 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化与血浆不对称性二甲基精氨酸关系研究[J].中国医药导报,2011,8(31):47-49.
- [11] 乔海峰.H 型高血压患者血清非对称性二甲基精氨酸水平变化及意义[J].山东医药,2015(44):63-64.
- [12] 陈立强,王洋洋,司艳辉,等.动脉粥样硬化患者血清 IL-6 与 ADMA 水平变化及其临床意义[J].中国热带医学,2014,14(3):308-310.
- [13] 王国敏.ACS 患者入院早期血 NT-proBNP、hs-CRP、UA 水平与其再发心血管事件的关系[J].山东医药,2014,52(16):39-41.
- [14] 万招飞,刘小军,王新宏,等.急性冠状动脉事件注册评分与血浆超敏 C 反应蛋白的关系及对心血管事件的预测[J].中华老年医学杂志,2013,32(12):1265-1268.

(收稿日期:2017-03-16 修回日期:2017-05-05)