

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.14.012

保肾片对冠状动脉造影围手术期患者术后炎症反应及急性肾损伤的影响

缪晓帆, 王昉, 林欣*

(江苏省中医院, 南京市秦淮区汉中路 155 号, 210000)

摘要 目的 探讨保肾片对冠状动脉造影围手术期患者术后炎症反应及急性肾损伤的预防作用及可能机制。方法 选取冠状动脉造影围手术期患者 80 例, 随机分为治疗组 40 例 (冠状动脉介入治疗术 + 标准基础治疗 + 保肾片) 和对照组 40 例 (冠状动脉介入治疗术 + 标准基础治疗)。分别于术前、术后 24 h、术后 72 h 检测两组患者血清肌酐 (SCr) 及炎症因子超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8) 水平。结果 术后 24 h 治疗组 TNF- α 、IL-6、IL-8 明显低于对照组 ($P < 0.05$); 术后 72 h 治疗组 SCr、hs-CRP、IL-8 明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组术后 24 h hs-CRP 水平明显高于术前, TNF- α 水平明显低于术前 ($P < 0.05$); 术后 72 h SCr、hs-CRP、IL-6、IL-8 水平均明显低于术前 ($P < 0.05$)。对照组术后 24 h hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平明显高于术前 ($P < 0.05$); 术后 72 h SCr、hs-CRP 水平明显高于术前 ($P < 0.05$ 或)。结论 保肾片在冠状动脉造影围手术期的应用能够降低术后 Scr 水平及机体炎症反应的发生, 进而保护和修复造影剂诱导的急性肾脏损伤。

关键词 急性肾脏损伤; 造影剂; 冠状动脉造影; 保肾片; 肌酐; 炎症因子

造影剂诱导的急性肾损伤 (CI-AKI) 以往被称为造影剂肾病, 是医院获得性急性肾损伤的一个主要原因。由于影像学 and 介入诊断治疗技术的广泛开展, 造影剂的使用更为普遍, 全球大约每年有 150 000 例新发 CI-AKI 的患者, 其中至少 1% 需透析治疗^[1]。研究证实, 炎症反应与急性肾损伤的发生发展关系密切, 机体多种炎症因子在发病过程中分泌增加, 并在急性肾损伤的早期诊断和疗效评估中发挥重要作用^[2]。本研究将江苏省中医院特色院内制剂保肾片用于冠状动脉造影围手术期的患者, 观察保肾片对 CI-AKI 患者术后炎症反应及急性肾损伤的影响, 以期防治 CI-AKI 提供一种有效手段。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照《2016 年中国经皮冠状动脉介入治疗指南》^[3] 标准, 具备行冠状动脉造影术及支架植入术指征。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准, 年龄 40 ~ 90 岁; 2) 入组前未服用过保肾片; 3) 知情并同意行相关检查、行冠状动脉介入手术; 4) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 对本研究所用药物存在禁忌证; 2) 严重肝、肾功能障碍; 3) 重度心力衰竭 (左心室射血分数 $< 30\%$); 4) 糖尿病血糖控制不良; 5) 造影剂过敏; 6) 术前 2 周有创伤或手术史; 7) 术前 24 ~ 48 h 使用肾毒性药物如非类固醇抗炎药、环孢素等。

1.4 一般资料

选取江苏省中医院心内科 2016 年 3—10 月行冠状动脉介入治疗的患者 80 例, 依据入选顺序对应随机数字表相应数字, 分为治疗组和对照组各 40 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 详见表 1。本研究经江苏省中医院伦理委员会批准 (批件号 2016NL-011-02)。

基金项目: 南京市科技发展计划 (201503012)

* 通讯作者: lemonlx1976@163.com, 18551796600

表 1 两组行冠状动脉介入治疗患者一般资料比较

项目	治疗组(40例)	对照组(40例)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	68.84 ± 10.12	69.15 ± 10.65	0.889
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	24.86 ± 2.87	23.83 ± 2.39	0.086
UA($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	351.50 ± 85.14	348.30 ± 136.13	0.900
LDL-C(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	2.41 ± 0.94	2.18 ± 0.93	0.267
PCV($\bar{x} \pm s$)	0.39 ± 0.04	0.50 ± 0.65	0.303
造影剂用量(ml , $\bar{x} \pm s$)	68.85 ± 22.02	72.38 ± 24.39	0.500
男性例(%)	21(52.50)	23(57.50)	0.653
吸烟史例(%)	13(32.5)	15(37.5)	0.639
糖尿病史例(%)	11(27.5)	10(25.0)	0.799
高血压史例(%)	28(70.0)	33(82.5)	0.189

注: BMI, 体重指数; UA, 尿酸; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; PCV, 红细胞压积

2 方法

2.1 治疗方法

对照组: 冠状动脉介入治疗术 + 标准基础治疗。标准基础治疗按照《冠心病合理用药指南》^[4]进行, 包括抗血小板药物、他汀类药物、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类药物、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂等。

治疗组: 冠状动脉介入治疗术 + 标准基础治疗 + 保肾片。保肾片组成: 太子参, 何首乌, 枸杞子, 茯苓皮, 苍术, 菟丝子, 泽兰, 赤芍, 泽泻, 车前子, 大黄, 牛膝, 配比为 15 : 10 : 10 : 15 : 3 : 5 : 10 : 10 : 10 : 15 : 3 : 15 (江苏省中医院制剂部制剂, 每片 2.42 g, 苏药制字 Z04000575)。保肾片从术前 3 天开始口服, 常规每次 4 片, 每日 3 次, 连续服药 7 天。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 血清肌酐 (SCr) 分别于冠状动脉介入治疗术前、术后 24 h、术后 72 h 检测两组患者血清 SCr, 按照 SCr 试剂盒 (中生北控生物科技股份有限公司, 批号 120391) 说明书进行。

2.2.2 炎症因子 分别于冠状动脉介入治疗术前、术后 24 h、术后 72 h 检测两组患者超敏 C 反应蛋白

(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8), 按照 hs-CRP 试剂盒 (上海基恩科技有限公司, 批号 JP77), TNF- α 、IL-6、IL-8 试剂盒 (北京四正柏生物科技有限公司, 批号均为 20160629) 说明书进行。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以百分比表示。基线资料比较采用卡方检验或 t 检验; 治疗前后各时间点疗效指标的比较采用重复测量方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后不同时间点血清 SCr 水平比较

表 2 示, 两组患者术前及术后 24 h SCr 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组术后 72 h SCr 水平明显低于术前 ($P < 0.015$), 而对照组术后 72 h SCr 水平明显高于术前 ($P < 0.05$)。治疗组术后 72 h SCr 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后不同时间点 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平比较

表 2 示, 两组患者术前 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组术后 24 h hs-CRP 水平明显高于术前, 治疗组术后 72 h 则明显低于术前水平, 而对照组术后 72 h 有所下降, 但仍高于术前水平 ($P < 0.05$)。术后 24 h hs-CRP 水平两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 术后 72 h 治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组术后 24 h TNF- α 水平明显低于术前水平 ($P < 0.05$), 术后 72 h TNF- α 水平仍低于术前水平, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 对照组术后 24 h TNF- α 水平明显高于术前水平 ($P < 0.05$), 术后 72 h TNF- α 水平与术前比较差异无统

表 2 两组行冠状动脉介入治疗患者治疗前后不同时间点血清 SCr 及炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SCr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	hs-CRP (mg/L)	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)
治疗组	术前	40	78.63 ± 21.95	5.33 ± 3.87	7.95 ± 6.08	5.30 ± 4.62	80.83 ± 65.99
	术后 24 h	40	81.53 ± 28.81	10.03 ± 7.80*	6.35 ± 4.40* Δ	6.05 ± 4.77 Δ	70.60 ± 44.81 Δ
	术后 72 h	40	70.45 ± 20.06* Δ	3.10 ± 3.14* Δ	6.23 ± 4.61	4.02 ± 2.74*	50.92 ± 27.16* Δ
对照组	术前	40	86.90 ± 30.51	5.80 ± 4.01	7.30 ± 3.62	5.93 ± 3.25	79.95 ± 44.81
	术后 24 h	40	86.80 ± 32.18	10.53 ± 6.96*	9.02 ± 3.36*	11.58 ± 16.11*	100.23 ± 48.86*
	术后 72 h	40	100.48 ± 33.28*	7.98 ± 5.20*	7.88 ± 2.75	7.60 ± 14.56	67.45 ± 44.44

注: SCr, 血清肌酐; hs-CRP, 超敏 C 反应蛋白; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; IL-6, 白细胞介素 6; IL-8, 白细胞介素 8; 与本组术前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同时点比较, $\Delta P < 0.05$

计学意义 ($P > 0.05$)。术后 24 h 对照组 $\text{TNF-}\alpha$ 水平较治疗组明显升高 ($P < 0.05$)，术后 72 h 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组术后 72 h IL-6 水平明显低于术前 ($P < 0.05$)；对照组术后 24 h IL-6 水平明显高于术前 ($P < 0.05$)。术后 24 h 对照组 IL-6 水平较治疗组明显升高 ($P < 0.05$)，术后 72 h 两组 IL-6 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组术后 24 h IL-8 水平与术前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，术后 72 h 明显低于术前 ($P < 0.05$)；对照组术后 24 h IL-8 水平明显高于术前 ($P < 0.05$)，术后 72 h 与术前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 24 h 及 72 h 对照组 IL-8 水平均明显高于治疗组 ($P < 0.05$)。

4 讨论

冠状动脉介入治疗术后患者处于血流动力学不稳定、神经内分泌系统激活状态，造影剂进入人体后由于其黏性、渗透压及离子特性容易对肾小球或肾小管间隙产生病理损害，并促进 hs-CRP、 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、IL-8 等炎症因子的释放，这些炎症因子可激活和上调白细胞和内皮细胞上的相应受体，促进细胞损伤、氧化应激、纤维化的发生^[5]。在临床工作中，SCr 是评价急性肾损伤的经典及常用指标，而炎症因子作为反应肾损伤的新型标志物，也越来越多被用于急性肾功能损伤的风险评估和治疗检测^[6-7]。

本研究结果显示，治疗组与对照组患者 SCr 水平的变化主要出现在术后 72 h，术后 24 h 时 SCr 水平与术前相似。而治疗组与对照组 hs-CRP 及 IL-6 的峰值则在术后 24 h 出现，术后 72 h 时 hs-CRP、IL-6 浓度均已下降；对照组 $\text{TNF-}\alpha$ 及 IL-8 的变化也有相似规律，治疗组以上两个指标没有出现明显的峰值。通过以上对比可以发现，造影剂所导致的机体炎症反应是急性肾损伤的始动因素，炎症因子作为各种细胞发挥作用的重要介质，通过炎症级联反应促进急性肾损伤的发生和加重，在此过程中炎症因子水平的升高早于 SCr。当 SCr 明显升高时提示肾脏储备能力和代偿能力已降低至原来的一半^[8]。王金艳等^[9]对造影剂肾病大鼠模型观察发现，炎症因子的水平与肾脏损伤程度同步， $\text{TNF-}\alpha$ 等炎症因子的表达在静脉注射造影剂后 24 ~ 48 h 达到高峰，而 SCr 峰值的出现迟后于肾脏损伤最严重时。

保肾片是在江苏省中医院中医肾病学专家邹云翔

教授学术思想指导下研发的中药复方片剂。既往研究着重于对保肾片治疗慢性肾功能衰竭的观察，研究结果均取得了良好的疗效及可靠的安全性^[10]。从中医病理机制来看，正气不足是诱发急性肾损伤发病的基础和前提，当有疫疔或毒邪入侵时，机体卫外不固，脏腑功能失调，形成血瘀、气滞、湿毒之证。本文所讨论的造影剂可归为“药毒”“外邪”等范畴^[11]。本研究发现，冠状动脉造影术后 24 h 时治疗组患者的炎症因子如 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平均已较对照组明显降低，72 h 时仍保留这种趋势；此外，72 h 时治疗组患者的 SCr 水平也明显低于对照组患者。以上结果均显示，保肾片可降低肾组织炎症因子的表达，减轻造影剂对肾组织的急性损伤。

造影剂相关检查和治疗适应症及适用范围在不断拓宽，目前虽已有多种药物和技术用于预防 CI-AKI，但该疾病的发病率仍处于上升阶段。本研究将江苏省中医院特色制剂保肾片用于预防 CI-AKI，发现其能够在围手术期明显降低机体的炎症反应过程，降低炎症因子的水平，并进一步降低 SCr 水平，对 CI-AKI 有良好的保护和修复作用，为临床防治这一疾病提供了新思路。

参考文献

- [1] JORGENSEN AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies [J]. Crit Care Nurse, 2013, 33 (1): 37-46.
- [2] ORTEGA-HERNÁNDEZ J, SPRINGALL R, SÁNCHEZ-MUÑOZ F, et al. Acute coronary syndrome and acute kidney injury: role of inflammation in worsening renal function [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 202-212.
- [3] 韩雅玲. 2016 年中国经皮冠状动脉介入治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [4] 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 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(6): 19-408.
- [5] PENG J, REN X, LAN T, et al. Renoprotective effects of ursolic acid on ischemia/reperfusion induced acute kidney injury through oxidative stress, inflammation and the inhibition of STAT3 and NF- κ B activities [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(4): 3397-3402.
- [6] IMIG JD, RYAN MJ. Immune and inflammatory role in renal disease [J]. Compr Physiol, 2013, 3(2): 957-976.
- [7] ZHANG WR, GARG AX, COCA SG, et al. Plasma IL-6 and IL-10 concentrations predict AKI and long-term mortality in adults after cardiac surgery [J]. J Am Soc Nephrol,

2015, 26(12): 3123 - 3132.

[] 齐志宏, 崔巍. 重视急性肾损伤实验指标检测的影响因素及结果判读 [] . 中华检验医学杂志, 2016, 39(12): 879-883.

[] 王金艳, 陈红, 丁文飞, 等. 造影剂肾病发病机制中炎症反应的探讨 [] . 中国病理生理杂志, 2014, 30(5): 950-956.

[] 柳于介, 马芳玉, 王亿平, 等. 保肾片治疗慢性肾功能衰竭气阴两虚兼湿浊证临床观察 [] . 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 259-262.

[] 陈鹏, 牛琳琳, 朱明军, 等. 中药对冠脉介入术后造影剂肾病防治的作用机制浅析 [] . 中国中西医结合杂志, 2016, 36(8): 991-993.

Effect of *Baoshen Tablets* (保肾片) on Inflammatory Reaction and Acute Renal Injury in Patients Underwent Coronary Angiography

MIAO Xiaofan, WANG Fang, LIN Xin

(Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, 210000)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and possible mechanisms of preventing the inflammatory reaction and the early acute renal injury by using *Baoshen Tablets* (保肾片) in patients underwent coronary angiography.

Methods A total of 80 patients with coronary artery disease who underwent percutaneous coronary interventions (PCI) were selected in this study. All subjects were randomly divided into treatment group (40 cases, coronary artery operation + routine treatment + *Baoshen Tablets*) and control group (40 cases, coronary artery operation + routine treatment). The serum creatine (Scr) and inflammatory factors including hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) were recorded and compared at pre-operation, 24 h and 72 h after PCI operation in both groups. **Result** Based on the contrasting analysis among two different groups, at 24 hours after PCI treatment, the levels of TNF- α , IL-6, IL-8 in the treatment group were lower than those in the contrast group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). At 72 hours after PCI treatment, the levels of Scr, hs-CRP, IL-8 in the treatment group were lower than those in the contrast group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). After comparing in the treatment group, at 24 hours after PCI treatment, the level of hs-CRP was higher than that at pre-operation ($P < 0.01$), and the level of TNF- α was lower than that at pre-operation ($P < 0.05$). At 72 hours after PCI treatment, the levels of Scr, hs-CRP, IL-6, IL-8 were all lower than those at pre-operation ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). After comparing in the contrast group, at 24 hours after PCI treatment, the levels of hs-CRP, TNF- α , IL-6, IL-8 were higher than those at pre-operation ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). At 72 hours after PCI treatment, the levels of Scr and hs-CRP were higher than those at pre-operation ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion** The *Baoshen Tablets* can decrease the secretion of various proinflammatory cytokines, and reduce elevation of serum concentration. This specially formulated product has shown the protection and prophetic capability in for contrast-induced acute kidney injury.

Keywords acute kidney injury; contrast media; coronary angiography; Baoshen tablets; creatinine; inflammatory factors

(收稿日期: 2018 - 01 - 24; 修回日期: 2018 - 03 - 11)

编辑: 叶 晨

欢迎邮购 《中医杂志》 过刊

1985、1987、1988、1989、1990、1992、1993、1994、1995、1996、1998、1999、2000、2001 年合订本，每本 100 元，2002 年合订本 105 元，2003 年合订本 105 元，2004 年合订本 115 元，2005 年合订本 125 元，2007—2010 年合订本每年 140 元。2011(缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元，2014(缺 21 期)—2017 年 (缺 3、5、15、18 期) 每册 15 元。2011—2013 年合订本 (每年 4 本)，每年 280 元，2014、2015、2016、2017 年合订本 (每年 4 本)，每年 400 元。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄，如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号，收款人：中医杂志社，或关注《中医杂志》官方微信 (zyzgzh) 购买。邮编：100700，电话：(010) 64089195。