

造影剂致冠心病合并高尿酸血症患者急性肾损伤的防治研究进展

陆 凯 韦秀芳

广西医科大学附属武鸣医院 广西武鸣 530199

〔摘 要〕 冠心病的发病率和死亡率逐年递增，每年有超过 100 万人死于冠心病。随着冠状动脉介入术的广泛开展，其诱导的造影剂肾病（CIN）发病率为 2%~30%，增加了患者及社会的医疗负担并影响患者预后，其中合并高尿酸血症（HUA）患者不在少数。多种风险因素均可以促进造影剂肾病的发生，发病机制复杂，尚未完全阐明。各种研究发现血尿酸与 CIN 之间存在紧密联系，血尿酸增高会增加 CIN 的发病风险。本文系统综述了危险因素中高尿酸血症患者，造影剂致冠心病合并高尿酸血症患者急性肾损伤的影响，对冠心病合并高尿酸血症患者 CIN 发生的防治研究进展。

〔关键词〕 高尿酸血症；冠心病；造影剂肾病；急性肾损伤；发病机制；危险因素；防治措施

〔中图分类号〕 R541.4 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 2095-7165（2020）09-189-02

造影剂诱导的急性肾损伤（CI-AKI）是各种碘造影剂相关诊疗措施的主要并发症，也是以经皮冠状动脉介入治疗（PCI）为代表的各种动脉导管造影技术的主要并发症。虽然 CI-AKI 在肾功能正常患者中的发生率较低（5%），但在肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的慢性肾脏疾病患者中发生率显著增加，达到 27%^[1]。CI-AKI 的定义为造影剂暴露 48 ~ 72h 血肌酐绝对值较基础值升高 $\geq 0.05 \text{ mg/dL}$ ($44.2 \mu\text{mol/L}$) 或相对升高 $\geq 25\%$ ，并排除其他可能引起肾损害的影响因素^[2]。高尿酸血症（HUA）患者 CI-AKI 严重损害肾功能，增加相关并发症的发生风险，导致患者住院时间延长，给患者家庭和社会造成巨大的经济负担。本文将从造影剂致急性肾损伤发病机制、危险因素以及防治措施等方面对 HUA-CI-AKI 相关研究进展进行综述介绍。以便更好地提出对策来促进研究的发展，现综述的内容如下。

1 发病机制

当前，有关造影剂致急性肾损伤产生的原因比较复杂，具体原因如下：1. 血管收缩和肾缺血损伤 2. 对肾小管细胞直接毒性 3. 氧化应激 4. 血流动力学变化 5. 炎症反应。

大量文献显示，高尿酸血症与肾脏疾病、高血压、心血管疾病密切相关。尿酸结晶沉积导致肾小动脉和肾间质炎症，还通过其他多种途径促进肾脏疾病的发生发展。尿酸在不同浓度和不同的细胞环境中分别起着氧化或抗氧化作用，高尿酸血症使氧化反应增强，释放大量活性氧损伤内皮功能，增加内皮素-1 的活性，抑制内皮细胞释放一氧化氮、前列环素等扩张血管物质^[3]。报道表明尿酸升高不仅能激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统^[4]，还能刺激血管平滑肌细胞增殖和释放炎症介质，比如 C 反应蛋白、单核细胞趋化蛋白-1 以及促血栓素等收缩血管物质^[5]，因此肾血管强烈持久地收缩或者出现粥样硬化，导致肾髓质血流量减少。肾脏髓质灌注减少和尿酸沉积堵塞肾小管成为发生 CIN 的重要机制。高血 UA 诱导的炎症因子高表达可能增加 PCI 术后患者 CIN 发生率。提示除了传统危险因素外，高血 UA 的直接作用及其对体内炎症反应的激活是 CIN 发生的又一重要因素，应引起临床的足够重视并对其进行早期干预，以降低 CIN 的发生。的血 UA 通过抑制一氧化氮系统，激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，扩大炎症反应，增加氧化应激的活性氧成分，导致肾功能受损^[6, 7]。动物实验也显示，高血 UA 可促进 CRP、IL-6 等炎症介质释放，在分子层面促进炎症损害。激发系统性无菌性炎症^[8-10]；即使调整体质量指数（BMI）等混杂因素后，血 UA 与 CRP 水平仍呈正相关^[11, 12]。

综上所述，高血 UA 诱导的炎症因子高表达可能增加 PCI 术

后患者 CIN 发生率。提示除了传统危险因素外，高血 UA 的直接作用及其对体内炎症反应的激活是 CIN 发生的又一重要因素，应引起临床的足够重视并对其进行早期干预，以降低 CIN 的发生。

2 危险因素

许多危险因素可以预测 CI-AKI 发病风险，包括已存在的肾病、使用肾毒性药物、肾动脉狭窄、肾移植、糖尿病、多发性骨髓瘤及心力衰竭等。年龄是 CI-AKI 的独立预测指标，原因包括肾小球滤过率降低、肾小管分泌减少及肾浓缩能力降低等与年龄相关的肾功能改变。造影剂种类和用量也是重要的危险因素之一。

有研究发现低尿酸水平是急性肾损伤的独立危险因素，更多的研究认为高尿酸血症是急性肾损伤的独立危险因素，但目前关于高尿酸血症与急性肾损伤之间的关系仍存在争议。发生急性肾损伤的文章分析：5 篇文章统计了高尿酸血症与正常对照组的患者人数。异质性分析后，应用随机效应模型。高尿酸血症组与正常尿酸组相比，高尿酸血症组患者急性肾损伤的发病的危险升高了 1.36 倍（OR=1.36，95%CI 为 1.06 ~ 75）。根据分析结果认为，高尿酸水平的升高与急性肾损伤有关。

3 措施

3.1 积极预防的措施

3.1.1 风险的评估

肾病患者在使用含碘造影剂后有可能发生急性肾损伤。应严格掌握造影剂的适应证，在使用造影剂前，对有必要使用且有发生 CI-AKI 风险的患者进行评估，以确定是否需要采取预防措施。目前已确定了多种风险评估模型，包括造影剂暴露前模型和造影剂暴露后模型，其中造影剂暴露后模型占大多数，准确性在 0.61 ~ 0.92^[16]。不同评分系统均旨在预测不同危险人群术后 CIN 的发生率，用以判断是否在术前予以充分的预防措施。

根据以上进行评估后，其风险可以分为低、中、高等的风险，针对风险高的患者，应该避免使用造影剂，而使用其他的一些影像学的方法，如核素、核磁共振、超声等方法^[13]。

3.1.2 减少危险因素

对于造影剂致急性肾损伤的现象，要减少危险因素，即减少造影剂的使用或者是使用最小剂量的造影剂，同时选用低渗透的造影剂。而对于肾毒性的药物，要在一天之内都避免使用。对于其他的一些一些抗炎性的药物也要尽量避免使用，这样可以有效地控制基础性的疾病，如心力衰竭、高血压、心肌梗塞等现象的发设定，这样对降低造影剂致急性肾损伤起着重要的作用^[14]。

3.3 密切随访

对于使用造影剂的患者，医护人员要每日对患者的肾功能、

尿常规等进行详细地检查，检查到患者在患者病情为止。另外，对于有着高风险的影剂致急性肾损伤的患者，在使用造影剂后，要监测患者的尿和血的蛋白，这样也可以更早地发现病症^[15]。

3.2 治疗对策

造影剂肾病的防治进展

CIN 没有特殊的治疗方法，最有效的策略是预防^[5]，特别是具有 CIN 患病高危因素的人群。然而目前 CIN 的预防手段有限，仅推荐静脉滴注生理盐水、合理使用造影剂、减少造影剂使用量、降低给药速度、选择低渗或等渗对比剂，且预防作用有限。因此在应用造影剂之前，应对患者的基本病情及肾功能评估，并对高风险患者采取有效的预防措施，是降低 PCI 术后造影剂肾病的最佳方法^[13]。

3.2.1 水化疗法

通过水化来增加患者肾血流量和肾脏灌注是预防 CI-AKI 最方便、有效且经济的方法之一。目前临床上多采用静脉补液方式进行水化，也可以通过增加尿量防止造影剂在肾小管内形成结晶，进而减轻肾脏毒性。有研究报道，对于肾功能正常或肾功能轻度不全且需要实施冠状动脉造影的患者，口服水化的效果完全等同于静脉补液^[13]。

3.2.2 药物的选择

3.2.2.1 降尿酸药物

1. 嘌呤醇 一项小规模随机对照临床研究探讨了降尿酸治疗对延缓肾脏病变的作用，应用别嘌呤醇 100 ~ 300mg/d 1 年，与对照组比较，血肌酐增长率降低 50%，间接提示高尿酸血症与肾功能损害进展有关^[10]。

2. 苯溴马隆 苯溴马隆用于 HUA 伴 Ccr>20ml/min 以上的轻中度肾功能不全患者是安全有效的，苯溴马隆长期应用并不增加肾脏负担^[30-31]。

3. 非布司他 40mg/d 非布司他能有效提高高尿酸血症伴痛风患者疗效，抑制炎症因子表达，改善血管内皮细胞功能，且用药安全性好。

4. 碳酸氢钠 碳酸氢钠水溶液呈弱碱性，可提高局部肾组织 pH 值至中性或弱碱性，碱化尿液，减轻过氧化物和氧自由基对肾脏损伤，而且过氧化物和氧自由基对肾小管的损伤常常是在酸性环境中产生。

3.2.2.2 其他药物

Giacoppo 等^[11]发现，与使用生理盐水进行水化处理相比，使用他汀类药物、缺血预处理、N-乙酰半胱氨酸(NAC)以及 NAC 与碳酸氢钠联用六种处理方式及以上其他药物在降低 CI-AKI 风险方面更有效。

3.2.2.3 血液滤过

如有必要也可对高危患者进行血液滤过以预防 CI-AKI 发生，不过血液滤过成本较高。

4 小结

当前有关冠心病合并高尿酸血症患者行 PCI 术，造影剂引起的急性肾损伤的预防和治疗方法受到人们的重视，同时也成为研究的重要，当前许多的方法都被应用到防治中，在预防方面的主要措施有如风险模型的评估、生物标志物评估、减少危险因素和密切随访；在治疗方面的措施有合理使用造影剂、水化、药物

的选择、血液滤过等，通过这些方式，可以更好地保障患者的健康。

[参考文献]

[1] Azzalini L, Garcia-Moll X. On contrast-induced acute kidney injury, risk prediction, and the future of predictive model development[J]. Can J Cardiol, 2017, 33(6): 711-713.

[2] Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions[J]. Heart, 2016, 102(8): 638-648.

[3] 梁如练, 王锋, 汪年松. 造影剂肾病的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(4): 370-373.

[4] 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[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(5): 950-956.

[5] Nusca A, Miglionico M, Proscia C, et al. Early prediction of contrast-induced acute kidney injury by a "bedside" assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin during elective percutaneous coronary interventions[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0197833-e0197833.

[7] Lewandowska L, Matuszkiewicz-rowińska J, Jayakumar C, et al. Netrin-1 and semaphorin 3A predict the development of acute kidney injury in liver transplant patients[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e107898-e107898.

[8] Ranganathan P, Jayakumar C, Mohamed R, et al. Semaphorin 3A inactivation suppresses ischemia-reperfusion-induced inflammation and acute kidney injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(2): F183-F194.

[9] Ning L, Li Z, Wei D, et al. Urinary semaphorin 3A as an early biomarker to predict contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Braz J Med Biol Res, 2018, 51(4): e6487-e6487.

[10] Ying Y, Hong Q, Hu X, et al. Predictive value of inflammatory factors on contrast-induced acute kidney injury in patients who underwent an emergency percutaneous coronary intervention[J]. Clin Cardiol, 2017, 40(9): 719-725.

[11] Zhang Z, Shao X, Jiang N, et al. Caspase-11-mediated tubular epithelial pyroptosis underlies contrast-induced acute kidney injury[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(10): 983-983.

[12] Rootjes PA, Bax WA, Penne EL. Difference in risk assessment for development of contrast-induced acute kidney injury using the MDRD versus CKD-EPI equations to estimate glomerular filtration rate[J]. Eur J Intern Med, 2016, 36: e33-e34.

[13] 殷睿宏. 水化治疗预防造影剂肾病的现状及护理进展[J]. 中华护理杂志, 2013, 48(12): 1133-1135.

[14] Zhang W, Zhang J, Yang B, et al. Effectiveness of oral hydration in preventing contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography or intervention: a pairwise and network meta-analysis[J]. Coron Artery Dis, 2018, 29(4): 286-293.

[19] Rajesh G, Ankush M, Cooper CJ. Intravenous hydration and contrast-induced acute kidney injury: too much of a good thing?[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(6): e003777-e003777.

(上接第 188 页)

593, 597.

[11] 刘毅, 胡娇娇, 龚小春, 等. 加味生化汤合宫外孕 1 号方治疗稽留流产的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(12): 1488-1490.

[12] 朱晓玲, 俞琤, 高建松, 等. 子宫内膜厚度联合血清 β -hCG 对宫外孕的早期诊断价值[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(1): 113-116.

[13] 代亚金, 董花丽, 郭琳. 集束化护理对宫外孕失血性休克术后下肢运动及深静脉血栓的影响[J]. 贵州医药, 2019, 43(12): 1980-1981.

[14] 丛美华, 钟育洁. 集束化护理在宫外孕围手术期中的应用效果和对护理质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(35): 3963-3966.

[15] 郑娟. 人文关怀护理模式对宫外孕患者护理的效果观察[J]. 贵州医药, 2019, 43(10): 1677-1679.