

- nasopharyngeal carcinoma: treatment results and prognostic factors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(2):388-394
- 8 Tu GY, Hu YH, Xu GZ, et al. Salvage surgery for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1988, 114(3):328-329.
- 9 Wei WJ. Cancer of the nasopharynx: functional surgical salvage [J]. *World J Surg*, 2003, 27(7):844-848.
- 10 To EW, Lai EC, Cheng JH, et al. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a review of 31 patients and prognostic factors [J]. *Laryngoscope*, 2002, 112(10):1877-1822.
- 11 余济春, 马东白, 王弘士. 鼻咽癌放疗后颈转移淋巴结手术治疗及预后 [J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1996, 31(4):195-197.
- 12 闵华庆. 鼻咽癌流行病学与临床研究进展 [A]. 中国抗癌学会, 中华医学学会肿瘤学分会. 2002 年中国肿瘤学术大会论文集 [C]. 中国杭州, 2002:327-333.
- 13 Fee WE, Roberson JB Jr, Goffinet DR. Long-term survival after surgical resection for recurrent nasopharyngeal cancer after radiotherapy failure [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991, 117(11):1233-1236.
- 14 Wei WJ, Ho CM, Yuen PW, et al. Maxillary swing approach for resection of tumors in and around the nasopharynx [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 121(6):638-642.
- 15 King WW, Ku PK, Mok CO, et al. Nasopharyngectomy in the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma: a twelve-year experience [J]. *Head Neck*, 2000, 22(3):215-222.
- 16 Fee WE Jr, Moir MS, Choi EC, et al. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal cancer: a 2- to 17-year follow-up [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002, 128(3):280-284.
- 17 To EW, Yuen EH, Tsang WM, et al. The use of stereotactic navigation guidance in minimally invasive transnasal nasopharyngectomy: a comparison with the conventional open transfacial approach [J]. *Br J Radiol*, 2002, 75(892):345-350.
- 18 邓满泉, 麦伟源, 莫浩元, 等. 内镜微波治疗鼻咽癌鼻咽腔内复发的临床观察 [J]. *癌症*, 2000, 19(7):693-695.
- 19 Yoshizaki T, Wakisaka N, Muroso S, et al. Endoscopic nasopharyngectomy for patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma at the primary site [J]. *Laryngoscope*, 2005, 115:1517-1519.
- 20 Chen MK, Lai JC, Chang CC, et al. Minimally invasive endoscopic nasopharyngectomy in the treatment of recurrent T1-2a nasopharyngeal carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(5):894-896.
- 21 陈明远, 郭翔, 文卫平, 等. 局限性残留、复发鼻咽癌的鼻内镜进路救援性外科治疗 [J]. *癌症*, 2007, 26(7):673-678.
- 22 Chen MY, Wen WP, Guo X, et al. Endoscopic nasopharyngectomy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(3):516-522.
- 23 赵礼君, 朱雪琪. 鼻内镜下手术治疗鼻咽癌局部复发灶 23 例 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2013, 23(12):1016-1018.
- 24 张维天, 郭金宝, 殷善开. 经鼻内镜挽救性手术治疗局部复发鼻咽癌 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26(12):572-576.
- 25 张秋航, 刘海生, 孔锋. 经鼻内镜岩斜坡及颞下窝肿瘤的外科治疗 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(7):488-492.
- 26 张秋航, 杨大章, 韩军. 内镜经鼻翼腭窝肿瘤切除术 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2006, 11(10):441-442.
- [收稿日期 2014-08-25] [本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

他汀类药物预防对比剂肾病的研究进展

罗骏超(综述), 龚智峰(审校)

基金项目: 广西卫生厅科研课题(编号: Z2013135)

作者单位: 545006 柳州, 广西科技大学第二附属医院内一科

作者简介: 罗骏超(1968-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 冠心病介入诊疗。E-mail: 13788029788@163.com

[摘要] 对比剂肾病(CIN)是一种血管造影术中使用对比剂出现的严重并发症,它在常见的医院获得性急性肾损伤中居第三位。对比剂肾病的发病机理尚不完全清楚,一些研究发现他汀类药物对预防对比剂肾病具有重要意义。虽然在一些患者中需要使用透析治疗,但CIN的治疗主要为支持治疗,包括小心液体的输入和电解质纠正,因此,最佳的治疗就是预防为主。该文主要对CIN的流行病学、发病机理和他汀类药物预防作用及可能机制进行综述。

[关键词] 对比剂肾病; 预防; 他汀类药物

[中图分类号] R 692 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2015)02-0177-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.02.27

Progress in statins for preventing contrast-induced nephropathy LUO Jun-chao, GONG Zhi-feng. *The First Department of Internal Medicine, Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545006, China.*

[Abstract] Contrast-induced nephropathy (CIN) is a serious complication after using angiography contrast material. It is the third common hospital-acquired acute kidney injury. The pathogenesis of CIN is still not entirely clear. Some studies have proved that statins are of great significant for preventing CIN. Although some patients need to use dialysis treatment, support treatment is still the main method for CIN, including careful inputting and correcting liquid electrolyte. Therefore, the best treatment is prevention. This paper mainly reviews the epidemiology and pathogenesis of CIN, and the effect and possible mechanism of statins in prevention of CIN.

[Key words] Contrast-induced nephropathy; Prevention; Statins

对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)是一种血管造影术中使用对比剂出现的严重并发症,它是第三常见的医院获得性急性肾损伤,约占12%。不同危险因素的患者发病率从0%~24%不等^[1],它通常是短暂并且是可逆急性肾功能衰竭。然而,CIN的发展导致住院时间延长,增加死亡率和发病率和住院费用。虽然透析治疗在一些患者中需要使用,但CIN的治疗主要为支持治疗,包括小心液体的输入和电解质纠正^[2],有限的治疗选择使得预防显得最为重要。本文主要对近年来CIN的流行病学、发病机理和他汀类药物预防的作用及可能机制地行综述。

1 CIN的定义及流行病学

CIN是指在使用对比剂后48 h内血清肌酐在基线上升超过25%或 $\geq 0.5 \text{ mg/dl}$ ($44 \mu\text{mol/L}$),并且排除其他导致肾病的因素如肾毒素、低血压、尿路梗阻或动脉性梗死。大部分患者是自限性,血清肌酐水平在3~5 d达峰之后在7~10 d内逐渐回到基线水平^[3]。CIN是医院获得性急性肾损伤之一,约占12%^[4],它是继肾低灌注(42%)和围手术期肾损伤(18%)第三常见原因。经皮冠状动脉治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后报告其发病率为0%~24%,发病率的高低与危险因素相关,急诊PCI患者发病率更高^[5,6]。一个系统评价纳入40个研究,发现计算机断层增强扫描(computed tomography, CT)后发病率为6%^[7],外周血管造影发生率为9%^[8],静脉肾盂造影发生率为4%^[8],在肾功能正常的患者CIN发生率很低(0%~5%)^[9]。而且,在一个研究中,糖尿病肾病患者尽管使用低渗对比剂和足够水合剂其CIN发病率仍高达50%,值得注意的是,超过15%患者需要血透^[10],CIN的发展导致住院时间延长,增加死亡率和发病率和住院费用。

2 CIN的发病机理

目前CIN发病机制尚未完全阐明,可能由多种

机制共同参与,研究发现,CIN后血液中腺苷酸、内皮素和自由基诱导血管收缩增加,而前列腺素、一氧化氮诱导血管舒张,从而导致髓质外的深部组织缺血。此外,对比剂直接作用于肾小管细胞的毒性作用包括空泡形成,线粒体功能改变甚至凋亡^[11]。对比剂可通过增加炎症反应因子、氧自由基的表达、激活补体系统等机制对肾小管上皮细胞直接产生毒性效应,并通过影响血管活性物质的表达引起肾血流动力学改变而引起肾髓质缺血性损伤^[12~14],其可能的主要机制:(1)肾脏血流动力学变化和肾髓质缺氧。对比剂在初始阶段可引起肾血管短暂扩张和肾血流量增加,但随后即可通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统反应,刺激内皮素、腺苷分泌增多,使前列腺素和一氧化氮失衡引起肾血管长时间收缩,从而使肾内血流重新分配导致髓质缺血。(2)对比剂对肾小管的损伤。研究提示对比剂可引起体外培养的肾小管上皮细胞代谢和形态发生变化,并促使细胞内酶大量释放,同时,对比剂可刺激机体产生大量氧自由基并直接引起肾小管氧化损伤。此外,对比剂可致患者体内尿酸盐形成增加沉积,也可引起Tamm-Horsfall蛋白分泌和沉淀引起肾小管阻塞,并使细胞外形成高渗环境通过氧自由基引起的氧化应激诱导肾小管上皮细胞凋亡。

3 他汀类药物预防CIN的作用及其可能机制

他汀类药物是一种HMG-CoA还原酶选择性抑制剂,自从20世纪80年代应用于临床以来以其广泛的作用机制及众多大型临床研究证据,奠定了其在冠心病一级及二级预防中的坚实地位,并且其适应症仍在不断扩展。近年来,有研究发现,PCI术前患者服用他汀类药物可以降低CIN的发生率^[15],一项多中心研究对29 409例接受PCI治疗的患者进行分析,结果提示,术前接受他汀类药物治疗的患者术后发生CIN的概率较未使用他汀类药物者有所降低(4.37% VS 5.93%, $P < 0.01$),并且他汀药物的

使用与 CIN 的发病风险也具有统计学意义($OR\ 0.87$; $95\%\ CI:0.77\sim0.99$, $P=0.03$)^[16]。同时,一项随机化临床研究发现,在接受冠脉造影和 PCI 治疗的不稳定心绞痛患者中术前使用他汀类药物,可明显抑制血清肌酐(Scr)峰值和 ΔScr 的增加($P<0.05$),其 CIN 发生率较单纯水化患者显著降低($5.71\%\ VS\ 14.29\%$, $P<0.05$)^[17]。此外,许多临床研究还发现,他汀类药物对 CIN 的预防与剂量有明显的相关性,强化他汀类药物可能对肾功能的保护作用更明显,PCI 术前大剂量使用他汀类药物不仅能降低 CIN 的发生率,而且也有利于肾功能的快速恢复,冠脉造影术前服用阿托伐他汀的患者,80 mg 组 sCr 水平及 CIN 发生率较 20 mg 组明显降低($6.58\%\ VS\ 16.49\%$, $P<0.05$),与 10 mg 阿托伐他汀组相比,80 mg 阿托伐他汀明显提高患者的内生肌酐清除率并降低了血 β_2 -微球蛋白^[18]。国内研究同样发现术前使用他汀类药物具有减少 CIN 发生的作用,景胜等^[19]选择行经皮冠状动脉造影病人 115 例,病人分为他汀组($n=40$)、水化组($n=34$)以及对照组($n=41$)。他汀组于冠状动脉造影术前 3 d 开始每晚顿服阿托伐他汀 20 mg,水化组予 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注,对照组未服用阿托伐他汀及其他调脂类药物亦未应用水化处理。结果发现他汀组及对照组两组患者术后血 hsCRP、Scr、UACR 较术前均升高(P 均 <0.05),而血 Ccr 较术前降低($P<0.05$)。对照组患者术后血 hsCRP、UACR 较他汀组术后明显升高($P<0.05$),对照组对比剂肾病发生率(9.76%)高于他汀组(5.00%)。水化组术后血 hsCRP、Scr、UACR 及血 Ccr 与术前相比差异无统计学意义,对比剂肾病发生率明显小于他汀组及对照组。因此,研究者认为,术前 3 d 使用他汀药物,可减轻炎症反应,预防对比剂肾病。但是,他汀类药物对冠脉介入治疗预防 CIN 作用尚存在一些争议,国内赵强等^[20]对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者急诊 PCI 术前早期、强化给予阿托伐他汀预防 CIN,结果发现对照组与研究组 Scr、eGFR 水平在术前、术后各时间点之间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组和研究组 CIN 发生率之间比较无统计学差异($6.7\%\ VS\ 3.3\%$, $P=0.675$)。因此,研究者认为对于 STEMI 患者,在标准水化治疗的基础上,急诊 PCI 术前短期、强化给予阿托伐他汀可能不能降低 CIN 的发生风险。他汀类药物预防 CIN 的可能机制:(1)抑制炎症反应。许多基础及临床研究均提示他汀类药物具有明确的抗炎作用,这种抗炎作用可能是通过抑

制甲羟戊酸通路的中间产物甲羟戊酸和异戊烯类及 CRP、白细胞-内皮细胞黏附因子等炎症细胞因子的合成实现的。有研究发现,阿托伐他汀可显著减少高敏 C 反应蛋白的表达,从而通过抑制 C 反应蛋白介导的细胞黏附因子的上调和相关趋化因子的分泌发挥抗炎作用,并且这种作用与剂量相关,大剂量的他汀能更进一步减少高敏 C 反应蛋白的表达,从而通过抑制 P-选择素、细胞间粘附分子-1 的上调和趋化作用,从而改善内皮功能,减少 CIN 的发生^[21]。同时,试验证实高剂量他汀可降低 PCI 患者的 MPO、MDA 水平,并提高 SOD 活性,从而降低患者血肌酐、胱抑素水平而改善患者术后肾功能,降低 CIN 发生率^[22]。(2)抗氧化应激反应。氧化应激在 CIN 中发挥了重要的作用,PCI 术中所使用的对比剂产生的氧自由基可直接损伤肾小管上皮^[23,24],而 NADPH 氧化酶是中性粒细胞和血管系统中的活性氧的主要来源,在动脉粥样硬化形成和缺血性损害中发挥着重要作用。有研究证实,他汀类药物可抑制 Rac1 介导的 NADPH 氧化酶活性,并使血管紧张素 AT1 受体的表达下调,从而减少血管紧张素 II 诱导的超氧自由基对肾小管产生的氧化应激损伤^[25]。(3)改善血流动力学。对比剂可使血管内皮素的表达升高,同时使一氧化氮(NO)的表达降低,影响肾血管活性。肾脏内血管舒缩因子的失衡使肾血管出现强烈而持久的收缩,从而导致肾血流量及肾脏血液灌注减少。研究发现他汀类药物可下调血管紧张素受体和减少内皮素的合成,从而增加一氧化氮的合成和生物利用度,减少肾脏血流灌注不足和局部缺血,保护肾脏^[26,27]。

4 结语

目前,CIN 尚缺乏公认的有效的治疗方法,因此,良好的预后关键在于预防 CIN 的发生。迄今为止,临床上常用的预防措施除了术前充分进行风险评估、停用肾毒性药物、术前术后充分水化、使用恰当的对比剂外,药物预防是目前另一种有效的措施。他汀类药物作为冠心病治疗及二级预防的有效药物,在抗炎、抗氧化应激等方面具有广泛作用,虽然目前许多基础及临床研究均提示冠脉手术前使用他汀类药物在减低对比剂肾病的发生中发挥着重要作用,但对于慢性肾功能不全患者没有显示明显的优势,并且不同他汀药物及不同的负荷剂量和持续时间对研究结果的影响及具体机制仍未完全清楚,还需进一步阐明。

参考文献

- Perrin T, Descombes E, Cook S. Contrast-induced nephropathy in invasive cardiology[J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142(3):W13608 - W13616.
- Marenzi G, Cabiati A, Milazzo V, et al. Contrast-induced nephropathy[J]. *Intern Emerg Med*, 2012, 7 Suppl 3 :S181 - S183.
- Schlip J, de Blok C, Langelaan M, et al. Guideline adherence for identification and hydration of high-risk hospital patients for contrast-induced nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15(1):2.
- Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, et al. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review [J]. *Am J Med*, 2012, 125(1):66 - 78.
- ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast - induced nephropathy Trial (ACT) [J]. *Circulation*, 2011, 124(11): 1250 - 1259.
- Bolognese L, Falsini G, Schwenke C, et al. Impact of iso-osmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Contrast Media and Nephrotoxicity Following Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRAST-AMI] Trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(1):67 - 74.
- Kooiman J, Pasha SM, Zondag W, et al. Meta-analysis: serum creatinine changes following contrast enhanced CT imaging [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(10):2554 - 2561.
- Karlsberg RP, Dohad SY, Sheng R, et al. Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) following intra-arterial administration of iodinated contrast media [J]. *J Nephrol*, 2010, 23(6):658 - 666.
- Chuang FR, Chen TC, Wang IK, et al. Comparison of iohexanol and iohexol in patients undergoing intravenous pyelography: a prospective controlled study [J]. *Ren Fail*, 2009, 31(3):181 - 188.
- Boucek P, Havrdova T, Oliyarnyk O, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients with impaired renal function: a randomized, double blind trial of sodium bicarbonate versus sodium chloride-based hydration [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101(3):303 - 308.
- Aurelio A, Durante A. Contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary interventions: pathogenesis, risk factors, outcome, prevention and treatment [J]. *Cardiology*, 2014, 128(1):62 - 72.
- Kwasa EA, Vinayak S, Armstrong R. The role of inflammation in contrast induced nephropathy [J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1041): 20130738.
- Geenen RW, Kingma HJ, van der Molen AJ. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention [J]. *Insights Imaging*, 2013, 4(6):811 - 820.
- Osthoff M, Trendelenburg M. Impact of mannose-binding lectin deficiency on radiocontrast-induced renal dysfunction [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 962695.
- Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies [J]. *Crit Care Nurse*, 2013, 33(1):37 - 46.
- Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions [J]. *Am J Med*, 2005, 118(8):843 - 849.
- 邵磊,董静,海冰峰,等.阿托伐他汀预防对比剂肾损害的随机化临床研究[J]. *医药论坛杂志*, 2011, 32(5):95.
- Jo SH, Hahn JY, Lee SY, et al. High-dose atorvastatin for preventing contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2014. [Epub ahead of print]
- 景胜,周忠,何文明.水化和他汀类药物预防对比剂肾病的临床观察[J]. *心脑血管病防治*, 2013, 13(1):13 - 15, 18.
- 赵强,薛芳,徐元杰,等.急诊经皮冠状动脉介入术前短期、强化阿托伐他汀预防对比剂肾病的研究[J]. *中华临床医师杂志*, 2013, 7(3):951 - 955.
- 华先平,吴瑞霞,杨勇,等.冠心病患者择期冠状动脉介入治疗术前口服大剂量阿托伐他汀预防对比剂肾病[J]. *华南国防医学杂志*, 2010, 24(6):448 - 451.
- Bonnet J, McPherson R, Tedgui A, et al. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study [J]. *Clin Ther*, 2008, 30(12):2298 - 2313.
- Al-Otaibi KE, Al Elaiwi AM, Tariq M, et al. Simvastatin attenuates contrast-induced nephropathy through modulation of oxidative stress, proinflammatory myeloperoxidase, and nitric oxide [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, (10):831748.
- Buyuklu M, Kandemir FM, 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.
- Caliman IF, Lamas AZ, Dalpiaz PL, et al. Endothelial relaxation mechanisms and oxidative stress are restored by atorvastatin therapy in ovariectomized rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e80892.
- Kunze A, Huwyler J, Camenisch G, et al. Prediction of organic anion-transporting polypeptide 1B1- and 1B3-mediated hepatic uptake of statins based on transporter protein expression and activity data [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(9):1514 - 1521.
- Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9931):1814 - 1823.

[收稿日期 2014-09-09][本文编辑 谭毅 潘洪平]