

· 药物与临床 ·

经皮冠状动脉腔内成形术后应用降压药对肾功能的影响

姜慧妍, 严思敏, 葛卫红 (南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 南京 210008)

【摘要】 目的 评估经皮冠状动脉腔内成形术后应用抗高血压药对患者肾功能损伤的影响。**方法** 回顾分析 2020 年 1 月至 2020 年 12 月在南京鼓楼医院心血管内科行经皮冠状动脉腔内成形术治疗并且规律服用抗高血压药物的患者, 共 193 例。根据用药种类不同分为 4 组: 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)组、 β 受体阻滞剂组、钙离子通道阻滞剂(CCB)组、单纯水化组, 所有患者围术期均给予常规水化。比较患者手术前后肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)、肌酐清除率(Ccr)的水平变化。**结果** 4 组患者造影剂术后造影剂肾病的发生率为 0。与术前相比, 4 组患者在 Scr 与 Ccr 水平上无明显变化, 除单纯水化组, 其余 3 组在术后 BUN 水平降低, 其中, β 受体阻滞剂组显著降低, 且与单纯水化组、CCB 组存在统计学差异。此外, β 受体阻滞剂组术后 eGFR 水平也显著降低, 其中, 血压高值的患者(SBP $\geq$ 140 或 DBP $\geq$ 90)在术前 Scr 与 Ccr 水平即与正常血压者(SBP<140 且 DBP<90)存在差异。**结论** 冠状动脉造影术前使用 ACEI/ARB 与 CCB 类抗高血压药对患者短期内肾功能无影响, β 受体阻滞剂可能轻微降低肾功能, 应对高血压人群特别关注。

【关键词】 经皮冠状动脉腔内成形术; 造影剂肾病; 血管紧张素转化酶抑制剂; 血管紧张素受体拮抗剂; β 受体阻滞剂; 钙离子通道阻滞剂

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1006-0111(2022)01-0089-04

【DOI】 10.12206/j.issn.1006-0111.202101020

Effects of antihypertensive drugs on renal function after percutaneous transluminal coronary angioplasty

JIANG Huiyan, YAN Simin, GE Weihong (Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of antihypertensive drugs on renal function after percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Methods** A retrospective analysis was performed on 193 patients who underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty and took antihypertensive drugs regularly. Those patients were admitted to Nanjing Drum Tower Hospital during January 2020 to December 2020. The patients were divided into ACEI/ARB group, β -blockers, calcium channel blockers and hydration control group. All patients received routine hydration during the perioperative period. The changes of serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), estimated glomerular filtration rate (eGFR) and endogenous creatinine clearance rate (Ccr) before and after operation were compared. **Results** The incidence of CIN was 0% in four groups. Compared with the preoperative, there was no significant change in Scr and Ccr in every group. Except for the hydration control group, the BUN levels in three treated groups were reduced after postoperative. Specifically, the BUN reduction in β -blockers group has statistically significant difference compared to the hydration control group and CCB group. In addition, eGFR levels were significantly reduced in the β -blockers group. Preoperative Scr and Ccr levels in patients with high blood pressure (SBP $\geq$ 140 or DBP $\geq$ 90) were significantly different from the patients with normal blood pressure (SBP<140 and DBP<90). **Conclusion** The use of ACEI/ARB and CCB before percutaneous transluminal coronary angioplasty had no effect on renal function in the short term. β -blockers can slightly reduce renal function, especially in patients with high blood pressure, who should receive special attention.

【Key words】 percutaneous transluminal coronary angioplasty; contrast-induced nephropathy; angiotensin converting enzyme inhibitor; angiotensin receptor blockers; β -blockers; calcium channel blockers

随着放射诊断技术与介入治疗手段的发展, 造影剂的使用越来越广泛。相对的, 造影剂所引起的急性肾功能损伤也日益受到临床关注。造影剂肾

病(contrast-induced nephropathy, CIN)是接受冠状动脉造影或经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)后常见的不良后果^[1]。由于涉及多种危险因素, CIN 发病率为 0%~24% 不等^[2]。临床因血管疾病而接受造影

【作者简介】 姜慧妍, 硕士研究生, 药师, 研究方向: 临床药学, Email: jianghy1027@163.com

的患者,通常合并高血压。《2018 美国放射协会手册》指出需要药物治疗的高血压病史且为造影剂肾病的危险因素之一,可能需要在碘造影剂前进行肾功能的评估^[3]。但降压药物对肾功能具体的影响以及造影术前是否需要停用这些药物还未得到严格的证实。近年来,肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂 (renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, RAASi) 包括血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 和血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blockers, ARB) 对造影剂急性肾损的影响尚存在争议。一项纳入 12 篇文献包含 4 493 名患者的 meta 分析发现,在接受 RAASi 和未接受 RAASi 治疗的患者之间, CIN 的发生率没有差异^[4], 反而术前接受 RAASi 可降低造影剂急性肾损伤的发生率和医院病死率^[5], 但也有部分学者认为 ACEI/ARB 会增加 CIN 的发生率^[6-7]。 β 受体阻滞剂作为危险因素常被认为与造影剂的过敏样反应相关^[3,8], 而对肾功能的影响鲜有研究。另外,在造影前使用 CCB 类的降压药物预防 CIN 的作用也存在争议^[9], 还需进一步考察。本研究回顾分析了常见抗高血压药物对 PTCA 术后患者短期肾功能的影响, 探讨其对 CIN 的作用及安全性, 以期为临床用药提供更多的循证医学证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2020 年 12 月南京鼓楼医院心血管内科疑似冠心病行冠脉造影术的 193 例住院患者为研究对象, 所有患者在 PTCA 治疗前后均接受了标准水化治疗。纳入标准: ①年龄在 18 周岁以上。②冠脉造影后行 PTCA 术的患者。③术前均规律 (≥ 7 d) 服用 ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂或 CCB 类药物。排除标准: ①同时服用两种及以上降压药的患者。②术前后使用中或使用袢利尿剂患者。③碘过敏试验阳性或 2 周内静脉使用过对比剂。④严重肾功能不全: $\text{eGFR} < 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。⑤存在其他导致急性肾功能损伤的病因 (如使用肾毒性药物、慢性肾功能不全、血容量不足、心力衰竭)。⑥患有自身免疫性疾病、严重感染及肿瘤者。试验分组: 根据时间顺序依次纳入, 分为 4 组, 不服用降压药物或至少停药 2 周的单纯水化组 (50 例)、ACEI/ARB 组 (50 例)、 β 受体阻滞剂组 (47 例)、CCB 组 (46 例)。

1.2 方法

冠脉造影及介入治疗通过有经验的心内科介

入医师在标准程序下完成, 所有患者均使用碘海醇为造影剂。回顾性收集患者的临床资料, 包括患者的年龄、性别、体重、身高、血压、血脂、血糖、尿酸、造影剂用量、造影前及造影 48 h 后的血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、Cockcroft-Gault 法计算肌酐清除率 (Ccr)、MDRD 法计算肾小球滤过率 (eGFR)。CIN 诊断标准^[10-11]为: 排除其他影响肾功能因素, 造影暴露后 48 h 内, Scr 水平绝对值增加 $44.2 \mu\text{mol/L}$ 或超过基础值 25% 以上。所有患者在造影前静脉滴注 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 进行水化治疗。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析。计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示。统计指标均进行正态性及方差齐性检验, 造影前后连续变量的比较采用配对 t 检验。多组间连续变量的比较采用单因素方差分析, 方差齐采用 LSD 检定, 方差不齐采用 Games-Howell 检验。计数资料采用 Fisher 确切概率法, 用 [$n(\%)$] 表示。所有统计分析, 以 $P < 0.05$ 表示数据存在差异, 具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

本研究一共纳入 193 例患者, 如表 1 所示, 4 组患者在年龄、性别、BMI、血压、血脂、血糖、尿酸、造影剂用量以及基础肾功能指标等方面, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 患者应用造影剂前后肾功能变化情况

应用造影剂 48 h 后肾功能指标变化如表 2 所示。CIN 发生率为 0%, 4 组患者的 Ccr 在手术前后均无变化, 组间也无差异。除了单纯水化组, 服用抗高血压药物组 BUN 皆有一定幅度的下降, 其中, β 受体阻滞剂组术后与术前相比具有显著差异。并且, β 受体阻滞剂组术后 BUN 水平与单纯水化组、CCB 组之间也存在组间差异。另外, 与术前相比, β 受体阻滞剂组患者的 eGFR 水平在术后也显著降低。差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 β 受体阻滞剂组不同血压水平造影前后肾功能指标的比较

将 β 受体阻滞剂组患者按照血压水平分级, 比较不同血压水平下的肾功能情况, 结果如表 3 所示。SBP ≥ 140 或 DBP ≥ 90 的患者在使用造影剂之前, Scr 与 Ccr 水平均显著高于 SBP < 140 且 DBP < 90 的患者 ($P < 0.05$)。

表 1 4 组患者基本资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

组别	年龄(岁)	男性	BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
单纯水化组 ($n=50$)	60.58±11.35	28(56)	23.96±2.91	130.62±16.99	79.98±13.04	4.48±0.91	1.43±0.84	1.26±0.34	2.55±0.71
β -受体阻滞剂组($n=47$)	64.40±11.61	32(68)	25.13±3.60	125.79±15.93	74.89±13.19	4.03±0.99	1.50±0.91	1.09±0.35	2.30±0.82
ACEI/ARB组($n=50$)	65.04±6.52	25(50)	24.37±3.05	134.86±17.17	76.52±10.29	4.15±0.97	1.60±0.91	1.16±0.30	2.28±0.80
CCB组($n=46$)	65.67±9.25	26(57)	24.45±2.81	139.43±14.57	78.91±9.28	4.23±0.87	1.34±0.61	1.20±0.30	2.38±0.74

组别	UA(μ mol/L)	FBG(mmol/L)	造影剂用量(ml)	Scr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	eGFR[ml/(min·1.73 m ²)]	eGFR>90 [ml/(min·1.73 m ²)]	eGFR<60 [ml/(min·1.73 m ²)]	Ccr(ml/min)
单纯水化组 ($n=50$)	330.48±82.36	5.35±1.06	122.32±56.11	63.62±16.01	5.25±1.17	112.04±27.17	11(22)	1(2)	97.86±29.83
β -受体阻滞剂组($n=47$)	378.19±87.31	5.32±1.87	124.83±60.38	66.30±14.61	5.32±1.48	107.05±19.59	8(17)	1(2)	95.88±26.84
ACEI/ARB组($n=50$)	363.88±98.07	5.50±1.25	121.79±59.22	64.94±12.69	5.48±1.30	103.26±20.23	12(24)	1(2)	89.91±23.94
CCB组($n=46$)	343.87±81.79	5.40±1.58	126.48±58.76	63.57±13.90	5.51±1.34	106.93±20.12	8(17)	1(2)	91.98±28.75

表 2 4 组患者造影前后肾功能指标的比较

组别	Scr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)		eGFR[ml/(min·1.73 m ²)]		Ccr(ml/min)	
	术前	术后48 h	术前	术后48 h	术前	术后48 h	术前	术后48 h
单纯水化组($n=50$)	63.62±16.01	64.04±16.66	5.25±1.17	5.34±1.33	112.04±27.17	110.27±25.58	97.86±29.83	97.42±30.39
β 受体阻滞剂组($n=47$)	66.30±14.61	64.53±14.00	5.32±1.48	4.71±1.01 [▲]	107.05±19.59	105.61±18.35 [▲]	95.88±26.84	98.88±28.55
ACEI/ARB组($n=50$)	64.94±12.69	64.98±13.28	5.48±1.30	5.26±1.47	103.26±20.23	103.23±20.29	89.91±23.94	90.02±24.70
CCB组($n=46$)	63.57±13.90	63.28±13.27	5.51±1.34	5.42±1.30 [#]	106.93±20.12	111.52±24.62	91.98±28.75	92.20±30.06

* $P<0.05$, 与单纯水化组比较; [#] $P<0.05$, 与 β 受体阻滞剂组比较; [▲] $P<0.05$, 与同组术前比较。

表 3 β 受体阻滞剂组不同血压水平造影前后肾功能指标的比较

肾功能指标	SBP<140且DBP<90($n=34$)		SBP≥140或DBP≥90($n=13$)	
	术前	术后48 h	术前	术后48 h
Scr(μ mol/L)	64.85±11.72	63.28±11.79	70.08±20.49 [*]	67.81±18.78
BUN(mmol/L)	5.31±1.59	4.71±1.05	5.36±1.19	4.71±0.92
eGFR[ml/(min·1.73 m ²)]	108.58±18.10	105.40±20.44	103.06±23.38	107.77±12.16
Ccr(ml/min)	95.55±23.13	98.53±25.74	96.74±35.91 [*]	99.75±36.06

* $P<0.05$, 与SBP<140且DBP<90组比较。

3 讨论

CIN 的危险因素有很多, 包括: 年龄>60 岁、肾功能不全、高血压、糖尿病、造影剂剂量大、使用具有肾毒性的药物等^[12], 其中最危险的因素是存在慢性肾脏病, 且疾病发展严重程度与发生 CIN 风险有关。当 eGFR<30 ml/(min·1.73 m²) 时, 患者 CIN 发病率是正常人群的 3 倍^[13]。本研究纳入的患者肾功能基础水平平均处于正常值, 造影前均进行了标准水化治疗, 且造影剂用量低于易发生 CIN 的 200 ml^[14], 又排除了其他对肾功能有影响的药物,

因此未观测到 CIN 的发生。

Scr、BUN、eGFR、Ccr 都是常见的用以评价肾功能的指标。其中, Scr 受年龄、饮食、肌肉指数等众多因素影响, 其浓度上升需要时间且只有在 eGFR 下降到 50% 时才升高, 因此难以用于早期预测 CIN 的发生^[15]。BUN 与 Scr 相似, 灵敏度与特异性较差。除了肾功能之外, BUN 的浓度还取决于每日膳食蛋白摄入量、肾血流量、肝功能和患者的水合作用。有趣的是, 在本研究中, 除了单纯水化组以外, 服用抗高血压药的患者在使用造影剂的

短期内 BUN 水平都有轻微幅度的下降,这可能是由于其影响肾功能血流量,导致肾功能短暂性的失调,临床意义不大。在造影前评估基础肾功能损害(主要依靠 eGFR)是预测患者发生 CIN 危险的最重要的标志。本研究中,除了 β 受体阻滞剂组 eGFR 水平在造影后有轻微下降,其余 ACEI/ARB、CCB 组未见明显变化。但 β 受体阻滞剂组的下降是在正常范围内且 β 受体阻滞剂作为冠心病患者用来降低心率的基础用药,并不建议术前停用。但对于发生急性肾损伤或 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者,在临床可行的情况下,还是应当谨慎去除非必要的潜在肾毒性药物^[16]。另外,根据研究结果,应当格外关注那些本身基础血压控制不佳的人群,在确定无 CIN 发生的前提下,肾功能恢复至基线水平后,再重新启动药物治疗。

此外,作为一项回顾性分析,本研究也存在一定的局限性。①未探讨造影剂对不同肾功能损伤患者的影响。②评估的是短期内肾功能的变化,而未长期动态跟踪造影剂术后一段时间内降压药对肾功能的影响。③CIN 的早期预测指标不够全面,目前研究发现的一些更敏感的生物标记物,如肾阻力指数(RRI)、肾损伤分子(KIM-1)、胱抑素 C(CysC)可被选择。④未对高血压药物详细再分类,且药物使用周期未进行分层分析,忽略了长期用药对结果可能产生的影响。因此,期待未来有更多前瞻性的、大样本量的研究去进一步指导临床安全用药。

【参考文献】

- [1] MAWRI S, MICHAELS A, GIBBS J, et al. CRT-100.78 ACE inhibitors and ARBs in post-percutaneous coronary intervention contrast-induced nephropathy (CIN): to hold or not to hold? JACC: Cardiovasc Interv, 2018, 11(4): S22.
- [2] VACHHARAJANI T, HOSSAIN M, COSTANZO E, et al. Contrast-Induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2018, 29(1): 1.
- [3] KODZWA R. ACR manual on contrast media: 2018 updates[J]. Radiol Technol, 2019, 91(1): 97-100.
- [4] JO S H, LEE J M, PARK J, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 12 studies with 4, 493 patients[J]. Cardiology, 2015, 130(1): 4-14.
- [5] CHEN Y T, CHAN C K, LI W Y, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibition decreased contrast-associated acute kidney injury in chronic kidney disease patients[J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(1): 641-650.
- [6] WOLAK T, ALIEV E, ROGACHEV B, et al. Renal safety and angiotensin II blockade medications in patients undergoing non-emergent coronary angiography: a randomized controlled study[J]. Isr Med Assoc J, 2013, 15(11): 682-687.
- [7] ROSENSTOCK J L, BRUNO R, KIM J K, et al. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy[J]. Int Urol Nephrol, 2008, 40(3): 749-755.
- [8] ROSADO INGELMO A, DOÑA DIAZ I, CABAÑAS MORENO R, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2016, 26(3): 144-155; quiz2pfollowing155.
- [9] 李飞, 杨定平. 对比剂肾病的发病机制及防治[J]. 临床肾脏病杂志, 2013, 13(9): 426-429.
- [10] 陈彩玲, 黄铮, 赖雯苑, 等. ACEI/ARB与CCB防治高血压病伴慢性肾功能不全患者发生造影剂肾病的效果比较[J]. 心脏杂志, 2015, 27(6): 703-707.
- [11] OGUZHAN N, CILAN H, SIPAHIOGLU M, et al. The lack of benefit of a combination of an angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker on contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease[J]. Ren Fail, 2013, 35(4): 434-439.
- [12] 王仁秀, 姜松, 解秀芬, 等. 经皮冠状动脉介入治疗后并发造影剂肾病危险因素的Meta分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(9): 74-80.
- [13] MOLEN A J, REIMER P, DEKKERS I A, et al. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors[J]. Eur Radiol, 2018, 28(7): 2845-2855.
- [14] 王琼涛, 吉六舟, 张进锋, 等. 冠心病患者经皮冠状动脉介入术后发生造影剂肾病的危险因素[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(11): 1078-1081.
- [15] WANG M, ZHANG L, YUE R Z, et al. Significance of cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 2956-2961.
- [16] DAVENPORT M S, PERAZELLA M A, YEE J, et al. Use of intravenous iodinated contrast media in patients with kidney disease: consensus statements from the American college of radiology and the national kidney foundation[J]. Kidney Med, 2020, 2(1): 85-93.

【收稿日期】 2021-01-22 【修回日期】 2021-04-22

【本文编辑】 李睿旻