

· 老年人心血管疾病与代谢相关性疾病专栏 ·

术前血糖水平对急诊冠状动脉介入治疗后造影剂肾病发生率的影响

杨 清, 张建维, 杨士伟, 聂 斌, 周玉杰*

(首都医科大学附属北京安贞医院心血管内科, 北京市心肺血管病研究所, 教育部心血管重构相关疾病重点实验室, 北京 100029)

【摘要】目的 了解术前血糖水平对行急诊冠状动脉介入治疗术的急性ST段抬高型心肌梗死患者造影剂肾病发生率的影响。**方法** 2008年10月至2012年5月期间在首都医科大学附属北京安贞医院接受急诊冠状动脉介入治疗术的急性ST段抬高型心肌梗死患者共745例, 所有患者均应用低渗非离子造影剂。测定介入治疗前和术后第1、2、3天肾功能, 了解造影剂肾病(CIN)发生的独立危险因素, 分析血糖水平对CIN发生率的影响。**结果** 745例患者中, 男性530例, 女性215例, 发生CIN共156例, 发病率为20.9%; CIN组中年龄、糖尿病、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、血糖、左室射血分数(LVEF)及再灌注时间方面, 同非CIN组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); CIN组患者全因死亡率、心源性死亡率、恶性心律失常发生率增加($P < 0.05$); 多因素logistic回归分析显示, 血糖水平、hs-CRP、LVEF是CIN发生的独立危险因素。血糖水平采取四分法, 显示和CIN的发生率密切相关。**结论** 术前的血糖水平和急诊冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者CIN的发生密切相关, 是CIN独立危险因素, 增加急性心肌梗死患者住院期间死亡率。

【关键词】 血糖; 造影剂肾病; 冠状动脉介入治疗

【中图分类号】 R592; R692.9

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00064

Impact of pre-operative blood glucose level on incidence of contrast-induced nephropathy in urgent coronary interventions: analysis of 745 cases

YANG Qing, ZHANG Jian-Wei, YANG Shi-Wei, NIE Bin, ZHOU Yu-Jie*

(Department of Cardiology, Beijing Institute of Cardiopulmonary Vascular Diseases, Key Laboratory of Remodeling-Related Cardiovascular Diseases of Ministry of Education, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

【Abstract】Objective To determine the effect of pre-operative blood glucose level on the incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing urgent percutaneous coronary interventions (PCI). **Methods** A total of 745 ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing urgent coronary interventions in our department from October 2008 to May 2012 were enrolled in this study. All patients received low osmolar nonionic contrast media. Renal function was evaluated by serum creatinine concentration at baseline and each day for the following 3d to analyze the effect of pre-operative glucose level on the incidence of CIN. **Results** Among the 745 patients (530 males and 215 females), there were 156 patients having CIN, with an incidence of 20.9%. There was no significant difference in the age, diabetes mellitus, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), blood glucose level, left ventricular ejection fraction (LVEF), and reperfusion time between the CIN and non-CIN groups ($P < 0.05$). The patients from the CIN group had significantly higher risk of in-hospital all-cause mortality, cardiac death, and arrhythmias ($P < 0.05$). Multiple logistic regression analysis showed that blood glucose, hs-CRP, and LVEF were independent risk factors for CIN. Elevated glucose level as variables categorized into quartiles were independently correlated with the development of CIN ($P < 0.05$). **Conclusion** Elevated pre-operative glucose level has a close correlation with the development of CIN in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing urgent PCI, and increases in-hospital mortality as an independent risk factor for CIN.

【Key words】 blood glucose; contrast-induced nephropathy; percutaneous coronary intervention

含碘造影剂可诱发肾血管收缩, 导致肾髓质血流量减少, 从而引起造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)的发生。在接受冠状动脉介入治

疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的患者中造影剂肾病的发生率为2%~25%, 行急诊冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者由于经常存在血流

动力学不稳定及缺乏足够的时间行充分的水化治疗, 往往CIN的发生率更高^[1]。CIN的发生与患者短期及长期不良预后密切相关^[1]。急性心肌梗死患者常导致血糖代谢的改变及高血糖的发生, 有研究显示术前血糖水平是急性心肌梗死患者CIN发生的强的独立危险因素^[2]。此研究将探讨术前血糖水平对行急诊PCI的急性心肌梗死患者CIN的发病率的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选择自2008年10月至2012年5月期间在首都医科大学附属北京安贞医院接受急诊PCI的急性ST段抬高型心肌梗死患者为研究对象, 所有患者均应用低渗非离子造影剂(碘海醇, iohexol)。

纳入标准: (1) 缺血性胸痛 ≥ 30 min, 休息或含服硝酸甘油不能缓解; (2) 心电图示: ST段在两个或两个以上肢体导联抬高0.1mV或在相邻两个或两个以上胸导联抬高0.2mV, 或新出现的完全性左束支传导阻滞的心肌梗死患者。(3) 发病时间 ≤ 12 h; 伴发心源性休克发生在18h内。

排除标准: (1) 慢性肾功能不全需要腹膜或血液透析的患者; (2) 冠状动脉造影后不适合介入治疗或需行急诊冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft, CABG)的患者; (3) 超过造影剂限量。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 记录患者年龄、性别、血压、造影剂剂量、再灌注时间、血糖、各项生化指标及病史情况等。

1.2.2 水化治疗 所有患者急诊PCI后均住院治疗。应用0.9%的氯化钠以1ml/(kg·h)的速度进行水化治疗12h; 伴有左心功能不全[左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $< 40\%$]或有明显心功能不全症状的患者以0.5ml/(kg·h)的速度进行水化治疗12h。

1.2.3 术前、术中、术后用药情况 根据国际指南的要求, 术前给予阿司匹林300mg嚼服、氯吡格雷600mg顿服, 术中均应用的是普通肝素, 根据临床状况应用GP II b/III a(盐酸替罗非班)、主动脉内球囊反搏等, 术后应用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、硝酸酯类药物、抗血小板药物、他汀类药物等治疗。

1.2.4 血糖 根据入院即刻血糖水平, 采用四分位法, 观察各组血糖水平的CIN发生情况。

1.2.5 住院期间主要不良事件情况 记录包括各种原因的死亡、心源性死亡、顽固性心绞痛、恶性心律失常等情况。并观察CIN对住院天数的影响。

1.2.6 CIN情况 使用造影剂之后3d内, 血清肌酐

浓度与基线相比升高25%, 或绝对值升高44.2 μ mol/L (0.5mg/dl)以上^[3]。

1.2.7 大剂量造影剂 其定义为超过造影剂限量, 造影剂限量(V_{max})计算公式为: $V_{max}(\text{ml}) = W \times 5 / \text{血肌酐}(\text{mg/dl})$, W 为体质量(kg), $W \times 5$ 不超过300。

1.3 统计学处理

所有统计处理均采用SPSS 11.5软件完成。计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示, 计数资料采用率或构成比表示。组间因素比较采用独立样本 t 检验, 计量资料前后比较采用配对 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。根据入院血糖水平, 采取四分位法, 监测每组血糖水平的CIN发生情况, Logistic多因素回归分析影响CIN发生的临床和实验室检查因素。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入选病例及术后CIN发生情况

共入选了符合标准的745例急性ST段抬高型心肌梗死患者, 其中男性530例, 女性215例; PCI术后发生CIN的患者共约156例, CIN的发病率为20.9%。

2.2 CIN组和非CIN组基线临床特点比较

表1结果表明, 两组患者在性别、吸烟、入院白细胞水平、高血压、血脂异常、既往CABG史、既往心肌梗死病史、梗死相关血管及造影剂用量等方面差异无统计学意义; 而在年龄、糖尿病、高敏C反应蛋白(high sensitive C reactive protein, hs-CRP)、血糖、LVEF、再灌注时间方面, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组患者住院期间不良心血管事件及住院时间比较

表2结果表明, CIN组增加患者全因死亡率、心源性死亡率、恶性心律失常发生率($P < 0.05$), 而在顽固性心绞痛发生方面差异无统计学意义($P = 0.420$)。住院天数相比, CIN组住院时间明显增加($P < 0.01$)。

2.4 多因素logistic回归分析

多因素logistic回归分析(表3)显示, 血糖水平、hs-CRP、LVEF是CIN发生的独立危险因素。

2.5 根据血糖水平, 采取四分法评价各组血糖水平的CIN发生率情况

所有患者血糖水平分为四组(< 6.5 , $6.5 \sim 8.5$, $8.5 \sim 11.7$, > 11.7 mmol/L), 详见图1, CIN的发生率分别为8.3%, 16.4%, 25.1%, 33.7%, 各组之间CIN

的发生率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) ; 糖尿病患者的血糖水平分为四组 (< 8.4 , $8.4 \sim 11.8$, $11.8 \sim 15.6$, $> 15.6 \text{ mmol/L}$), 详见图2, CIN的发生率分别为9.1%, 19.5%, 32.6%, 44.7%, 高血糖组CIN的发生率更高 ($P < 0.05$) ; 非糖尿病患者的血糖水平分为四组 (< 6.4 , $6.4 \sim 7.7$, $7.7 \sim 10.1$, $> 10.1 \text{ mmol/L}$), 详见图3, CIN的发生率分别为7.4%, 12.7%, 22.5%, 34.6%, 高血糖组CIN的发生率更高 ($P < 0.05$) 。

表1 两组患者临床资料比较
Table 1 Clinical Characteristics between two groups of patients

项 目	CIN组($n = 156$)	非CIN组($n = 589$)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	$65 \pm 14^{**}$	61 ± 12
男性[n(%)]	112 (72)	418 (71)
吸烟[n(%)]	99 (64)	394 (67)
高血压[n(%)]	86 (55)	341 (58)
糖尿病[n(%)]	48 (31)*	135 (23)
血脂异常[n(%)]	53 (34)	188 (32)
既往CABG史[n(%)]	2 (1.3)	4 (0.7)
既往心肌梗死病史[n(%)]	15 (4.8)	42 (5.9)
Killip > 1 级[n (%)]	33 (21)	112 (19)
白细胞($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	9.89 ± 2.70	9.58 ± 2.50
血红蛋白(mg/L , $\bar{x} \pm s$)	134 ± 35	142 ± 38
hs-CRP(mg/L , $\bar{x} \pm s$)	$8.72 \pm 4.75^{**}$	7.43 ± 3.37
血糖(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	$10.8 \pm 4.0^{**}$	7.5 ± 2.3
LVEF (% , $\bar{x} \pm s$)	$48 \pm 14^{**}$	52 ± 15
肌酐($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	78 ± 20	76 ± 22
eGFR [$\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$, $\bar{x} \pm s$]	78 ± 35	82 ± 37
eGFR $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ [n(%)]	20 (12.8)	59 (10.0)
梗死相关血管		
前降支[n(%)]	74 (47)	65 (45)
回旋支[n(%)]	12 (8)	53 (9)
右冠状动脉[n(%)]	70 (45)	271 (46)
多支病变[n(%)]	89 (57)	318 (54)
手术成功率[n(%)]	142 (91)	542 (92)
支架置入率[n(%)]	139 (89)	530 (90)
IABP使用[n(%)]	13 (8.1)	50 (8.5)
术前TIMI-3级[n(%)]	25 (16)	100 (17)
再灌注时间(h, $\bar{x} \pm s$)	$5.6 \pm 2.2^{**}$	4.7 ± 2.4
造影剂的剂量(ml , $\bar{x} \pm s$)	254 ± 136	235 ± 146

注: CIN: 造影剂肾病; CABG: 冠状动脉旁路移植术; LVEF: 左室射血分数; eGFR: 估算的肾小球滤过率; IABP: 主动脉内球囊反搏。与非CIN组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表2 两组患者住院期间不良心血管事件及住院天数比较
Table 2 Comparison of adverse cardiovascular in-hospital events and hospital days between two groups of patients

项 目	CIN组($n = 156$)	非CIN组($n = 589$)
全因死亡[n(%)]	10 (6.4)*	16 (2.7)
心源性死亡[n(%)]	8 (5.1)*	9 (1.5)
恶性心律失常[n(%)]	22 (14)*	48 (8)
顽固性心绞痛[n(%)]	15 (9.6)	45 (7.6)
住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	$9.7 \pm 5.2^{**}$	7.5 ± 4.3

注: CIN: 造影剂肾病。与非CIN组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表3 多变量分析CIN发生的独立危险因素
Table 3 Multivariate analysis for independent risk factors of CIN

变量	OR值	95%CI	P值
血糖水平	2.36	1.58~3.12	0.015
hs-CRP	1.80	1.32~2.28	0.018
LVEF	1.40	1.07~1.74	0.045

注: CIN: 造影剂肾病; hs-CRP: 高敏C反应蛋白; LVEF: 左室射血分数

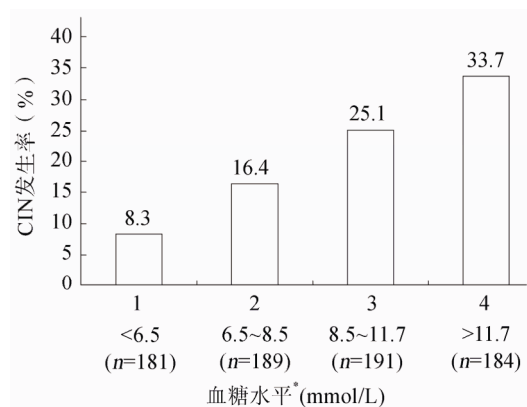


图1 所有患者CIN的发生率情况
Figure 1 Incidence of CIN of study patients with different blood glucose levels
各组两两比较, * $P < 0.05$

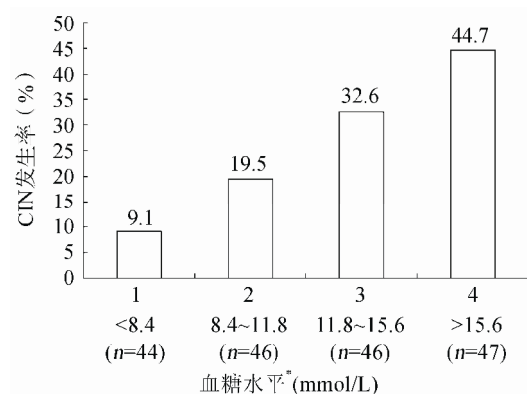


图2 糖尿病患者CIN的发生率情况
Figure 2 Incidence of CIN of diabetic patients with different blood glucose levels
各组两两比较, * $P < 0.05$

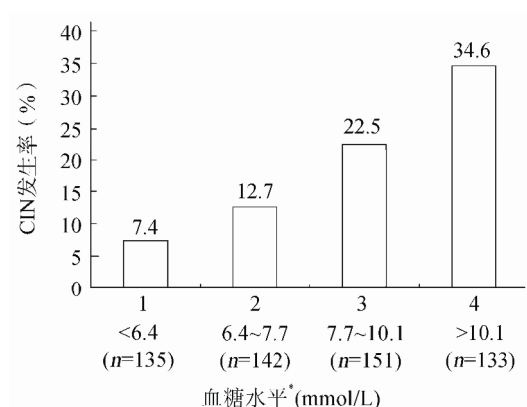


图3 非糖尿病患者CIN的发生率情况
Figure 3 Incidence of CIN of non-diabetic patients with different blood glucose levels
各组两两比较, * $P < 0.05$

3 讨 论

我们的研究显示CIN是急性心肌梗死患者行急诊PCI后常见并发症,即使造影剂的用量没有超过造影剂限量,CIN的发生率仍然达到20.9%。CIN不仅增加患者全因死亡率、心源性死亡率、恶性心律失常发生率,而且增加了患者的住院天数,需引起临床广泛的重视。和Naruse等^[4]研究一致,本研究发现术前的血糖水平是CIN发生的独立危险因素,而且无论是糖尿病患者还是非糖尿病患者,术前的高血糖均增加CIN的发生率。这项研究结果提示有重要的临床价值,可以帮助我们筛查术前CIN的高危人群,并给予积极的预防性治疗,从而降低CIN发生的风险。充分的扩容是预防CIN发生的有效策略。然而,在急诊状况下,充分的扩容是不可能实现的,而在本研究中虽然术后均给予12h的水化治疗,但CIN的发生率仍较高(达到20.9%),提示术后水化治疗对预防CIN的发生疗效不确切。造影剂的用量是CIN发生的危险因素,本研究发现在造影剂限量以下,CIN组和非CIN组在造影剂用量方面没有差异,因此,考虑高血糖、左心功能降低、hs-CRP、再灌注时间等可能促进CIN的发生。急性高血糖在造影剂肾病的发病过程中可能起了关键的作用,目前机制尚不明确,可能的机制为线粒体功能不全^[5],增高的血糖水平和内皮功能不全有关,增加促栓因子的活动^[6],血管炎症标志物^[7];活性氧的产生^[8]有关。大量研究均发现,糖尿病患者无论术前血糖水平如何,均有较高的CIN的发生率。然而最近Marenzi等研究发现类似的结果没在接受急诊PCI的STEMI患者出现^[9],不一致的结果原因不明确。高血糖是增加急性心肌梗死患者并发症和疾病严重程度的标志,还是CIN的直接调节因子目前尚无定论。急性冠脉综合征患者高血糖的根本机制尚不明确,高血糖通常认为是氧化应激的反应。Liu^[10]等研究显示hs-CRP是急性心肌梗死患者PCI后CIN发生的独立危险因素,本研究也发现hs-CRP是CIN发生的独立危险因素,Xinwei等^[11]发现PCI术前给予大剂量的辛伐他汀(80mg)降低CIN的发生。同样,最近Quintavalle^[12]等研究也发现术前给予高负荷量的阿托伐他汀可降低CIN的发生,益处缘于降低了hs-CRP。异常的血流动力学改变与CIN发生密切相关的,异常的血流动力学改变能导致肾血流量的降低,增加交感神经的活动,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,从而导致肾髓质缺氧。心力衰竭(LVEF < 40%)是血流动力学不稳定的另一个重要指标,因此,心力衰竭患者CIN发生率高,是CIN发生的独立危险因素。

水化治疗是目前有效地预防CIN的方法,由于急诊PCI缺乏有效的水化时间,目前尚未发现任何有效的药物能够明显降低急诊PCI后CIN的发生。

CIN可增加急性心肌梗死患者住院期间全因死亡率及心源性死亡率,可能部分逆转了急诊PCI改善生存率的益处^[13]。这些研究结果提示术前hs-CRP及高血糖,是CIN发生独立的危险因素,为防治CIN的发生,提供了新的干预靶点。此外,对于急性高血糖的患者是否通过强化胰岛素治疗能够降低CIN的风险,需要在将来的研究中进一步评估及证实。

总之CIN的发病机制尚不明确,术前的血糖水平和PCI的急性心肌梗死患者CIN的发生密切相关,是CIN独立的危险因素,增加急性心肌梗死患者死亡率及住院天数,需引起临床广泛的关注。

【参考文献】

- [1] Brown JR, Malenka DJ, DeVries JT, *et al.* Transient and persistent renal dysfunction are predictors of survival after percutaneous coronary intervention: insights from the Dartmouth Dynamic Registry[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 72(3): 347-354.
- [2] Stolker JM, McCullough PA, Rao S, *et al.* Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(14): 1433-1440.
- [3] Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines on the safe use of iodinated contrast media[J]. *Eur J Radiol*. 2006, 60(3): 307-313.
- [4] Naruse H, Ishii J, Hashimoto T, *et al.* Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing emergency coronary intervention[J]. *Circ J*, 2012, 76(8): 1848-1855.
- [5] Vanhorebeek I, Gunst J, Ellger B, *et al.* Hyperglycemic kidney damage in an animal model of prolonged critical illness[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 512-520.
- [6] Gesele P, Guglielmini G, De Angelis M, *et al.* Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(6): 1013-1020.
- [7] Esposito K, Nappo F, Marfella R, *et al.* Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans[J]. *Circulation*, 2002, 106(16): 2067-2072.
- [8] Mohanty P, Hamouda W, Garg R, *et al.* Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(8): 2970-2973.
- [9] Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, *et al.* Contrast-induced

- nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(9): 1780-1785.
- [10] Liu Y, Tan N, Zhou YL, *et al.* High-sensitivity C-reactive protein predicts contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention[J]. J Nephrol, 2012, 25(3): 332-340.
- [11] Xinwei J, Xianghua F, Jing Z, *et al.* Comparison of usefulness of simvastatin 20mg versus 80mg in preventing contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2009, 104(4): 519-524.
- [12] Quintavalle C, Fiore D, De Micco F, *et al.* Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury clinical perspective[J]. Circulation, 2012, 126(25): 3008-3016.
- [13] Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, *et al.* Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction[J]. Circulation. 2003, 108(22): 2769-2775.
- (编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

《老年心脏病学杂志(英文版)》征稿启事

《老年心脏病学杂志(英文版)》(*Journal of Geriatric Cardiology*, JGC, ISSN 1671-5141/CN 11-5329/R)是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办的国际性医学学术期刊。本刊由王士雯院士创办于2004年,目前编委会由分布在35个国家的350多位心血管专家组成。本刊是我国第一本也是唯一的反映老年心脏病学这一新兴学科的英文期刊,致力于国际老年心脏病学交流,特别是将国内老年心脏病学及相关领域的学术进展介绍给国外同行。开设的栏目有述评、综述、临床和基础研究论著、病例报告等。

为了更好地促进老年医学学科的发展,加强心血管病学的学术交流,现诚向我国和世界各地专家、学者征集优秀稿件,我们的优势:

快速评审:所有来稿均可在一个月內得到审稿意见,已评审通过的稿件可立即在线优先出版。

评审专家阵容强大:我们有来自世界各地的360名心血管领域专家为我们审稿,能保证每篇稿件的审稿质量,即使您的文章经评审后不能在本杂志上发表,详尽的评审意见也会为您的研究起到非常好的促进作用。

文章可见度高:本刊目前被许多国际著名医学数据库收录,比如PubMed、Scopus、EMBase、DOAJ等,并已于2011年11月被SCIE收录,是我国心脏病学第一个被SCIE收录的医学学术期刊。

地址:100853 北京市复兴路28号,解放军总医院老年心血管病研究所

100088 北京市西城区德胜门外大街83号德胜国际中心B座301室,中国科技出版传媒股份有限公司

联系人:李来福

电话:010-66936756; 010-59790736-8056

传真:010-59790736-8092

电子邮箱:jgc@mail.sciencep.com; lilifu@mail.sciencep.com; journalgc@126.com

在线投稿: <http://www.jgc301.com/ch/index.aspx>