

• 临床研究 •

维生素C预防老年肾功能不全患者造影剂性肾病的临床疗效

周力, 陈晖, 李虹伟, 严松彪, 李敏, 沈璐华

【摘要】 目的 探讨对拟行冠状动脉造影的老年基础肾功能不全患者应用维生素C预防造影剂性肾病的安全性及临床疗效。**方法** 本研究为单中心前瞻性随机对照临床试验,连续入选132例血清肌酐 ≥ 11 mg/L($97.2 \mu\text{mol/L}$)拟行冠状动脉造影的老年患者,随机分为两组。干预组($n=70$)在水化基础上于造影前经静脉予维生素C 3g及造影后口服维生素C 0.5 g 2次/d,连服2 d;对照组($n=62$)仅生理盐水水化;所有患者均于术前及术后接受常规水化,观察术后患者的肾功能及心血管事件。**结果** 维生素C干预组与对照组,在主要终点指标即术后48 h内血清肌酐峰值变化上,两组之间无显著性差异[(0.2 ± 1.7) vs (0.3 ± 2.2) mg/L, $P=0.625$];在次要终点即造影剂性肾病的发病率上,维生素C干预组较对照组低,但无显著性差异(5.6% vs 8.1%, $P=0.594$)。两组患者在院内临床预后及住院时间上无明显差异。**结论** 对于行冠脉造影的老年基础肾功能不全患者短程应用大剂量维生素C有降低造影剂性肾病发生的趋势。

【关键词】 肾病,造影剂性;血管造影术;抗坏血酸**【中图分类号】** R542.22**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1607-5403(2010)06-0509-03

Ascorbic acid in prevention of contrast-induced nephropathy in elderly patients with renal insufficiency

ZHOU Li, CHEN Hui, LI Hongwei, et al

Cardiovascular Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of ascorbic acid in reducing the risk of contrast-induced nephropathy in the elderly renal insufficiency patients who were scheduled to undergo coronary angiography. **Methods** We conducted a single-center, prospective, randomized, controlled trial. A total of 132 consecutive elderly patients with stable serum creatinine levels of at least 11 mg/L ($\geq 97.2 \mu\text{mol/L}$), scheduled to undergo coronary angiography, were randomized into ascorbic acid ($n=70$) and control groups ($n=62$). In ascorbic acid group, patients received intravenous hydration of ascorbic acid (3 g) before the procedure and oral hydration of ascorbic acid after the procedure (0.5 g once, 1 g/d, 2 days). In control group, sodium chloride alone was given. The patients' renal function and cardiovascular events after the procedure were compared between the two groups. **Results** There was no difference between ascorbic acid group and control group in primary end point, the mean peak increase in serum creatinine measured within 48 hours after coronary angiography [(0.2 ± 1.7) vs (0.3 ± 2.2) mg/L, $P=0.625$]. The incidence of contrast-induced nephropathy, a secondary end point, was 5.6% (4/70) in ascorbic acid group and 8.1% (5/62) in control group, with no significant difference between the two groups ($P=0.594$). There was either no difference between the two groups in the in-hospital clinical outcomes or length of hospital stay. **Conclusion** For the elderly patients with renal insufficiency who were scheduled to undergo coronary angiography, short-term application of high-dose ascorbic acid could reduce the incidence of contrast-induced nephropathy.

【Key words】 nephropathy, contrast medium; angiography; ascorbic acid

造影剂性肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)是应用碘造影剂所致的重要并发症,是医源获得性肾衰竭的第三大常见原因,占全部病例的11%,其死亡率高达14%^[1]。随着血管造影和介入手术的

广泛开展,越来越多的患者不可避免地应用到碘造影剂,其中包括CIN的高危人群:老年慢性肾脏病患者。目前临床上预防CIN的方法有限,主要是应用等渗造影剂、限制造影剂用量、避免肾毒性药物及静脉扩

容等,药物预防策略可供选择的并不多。对 CIN 发病机制的研究已证实,继发于肾缺血及再灌注过程中的氧自由基沉积在 CIN 的发病过程中扮演了重要角色^[2]。目前外源性抗氧化剂如 N-乙酰半胱氨酸、维生素 C、他汀类药物等防止 CIN 高危患者的效果尚存争议^[3-7]。本研究通过前瞻性随机对照的方法,探讨对拟行冠状动脉介入诊疗术的老年肾功能不全患者应用维生素 C 预防 CIN 的有效性,以期为临床提供一种经济实用的预防策略。

1 对象与方法

1.1 对象 连续入选 2008 年 9 月至 2009 年 6 月于首都医科大学附属北京友谊医院心脏中心择期冠状动脉介入诊疗术的老年患者 132 例,年龄 60~82 岁,基线血清肌酐 (serum creatinine, SCr) ≥ 11 mg/L (97.2 μ mol/L),其中男 98 例,女 34 例。应用随机数字表将入选患者分为 2 组:干预组(维生素 C 治疗组)70 例,男 52 例,平均年龄(69.4 $\pm$ 7.8)岁;对照组(常规水化组)62 例,男 46 例,平均年龄(69.8 $\pm$ 6.3)岁。排除标准:(1) SCr > 80 mg/L (707 μ mol/L) 或透析维持;(2) 术前 24 h SCr 水平波动超过 5 mg/L (44.2 μ mol/L);(3) 纽约心脏病协会 IV 级充血性心衰或左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $< 35\%$;(4) 术前 7 d 至术后 72 h 期间动脉或静脉内注射其他含碘造影剂;(5) 试验期间应用多巴胺、N-乙酰半胱氨酸、二甲双胍等药物;(6) 近期规律服用维生素 C 超过 1 周者。

1.2 方法 对照组患者均以等渗生理盐水进行常规水化^[8]。术前 2~4 h 至术后 16~20 h 以 1 ml/(kg $\cdot$ h) 的速度持续静脉内给予 0.9% 氯化钠充分扩容,术后鼓励饮水量不少于 1200 ml。维生素 C 治疗组患者在上述

述静脉水化基础上,术前 2~4 h 予 3 g 维生素 C 静脉滴注,术后第 1 天、第 2 天分别口服 1 g 维生素 C (早晚各服 0.5 g),静脉及口服维生素 C 共 5 g。手术操作采用 Seldinger 技术经股动脉或桡动脉径路,按标准操作完成冠状动脉造影及支架术。由术者根据患者具体情况来选择造影剂,应用低渗(碘普罗胺、碘海醇)或等渗(碘克沙醇)非离子型造影剂进行造影。

1.3 观察指标 在手术当天早晨、水化开始之前采集血液样本,测定基线 SCr 水平;在术后第 24、48 h 再次测定 SCr,两次测定中的 SCr 最高值为术后 SCr 水平;若观察到术后 SCr 升高 $\geq 25\%$ 或绝对值升高 ≥ 5 mg/L,则于术后第 72 h、7 d、30 d 重复测定。主要研究终点是接受造影剂后 48 h 内 SCr 峰值的变化;SCr 峰值变化是指术后 48 h 内 SCr 最高值与基线 SCr 值的差值。次要研究终点是 CIN 发病率,CIN 定义为使用造影剂后 48 h 内 SCr 升高 $\geq 25\%$ 或绝对值升高 ≥ 5 mg/L (44.2 mmol/L)^[9]。

1.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用率或构成比表示,组间比较采用校正 χ^2 检验。分析软件采用 SPSS11.5 进行。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床情况及治疗情况比较 两组患者一般临床情况比较差异无统计学意义(表 1)。干预组较对照组患者基线 SCr 水平高,但差异无统计学意义($P = 0.632$)。所有患者基本药物包括:阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素、他汀类药物、硝酸酯类药物、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂。患者全部手术成功,两组治疗情况没有明显差异(表 2)。

表 1 两组患者一般临床情况比较

组别	n (男/女)	BMI (kg/m ²)	基线 SCr (mg/L)	LVEF(%)	糖尿病 [n(%)]	高血压 [n(%)]	eGFR < 60 [n(%)]
干预组	70(52/18)	26 $\pm$ 3	14.8 $\pm$ 2.2	49 $\pm$ 6	32(45.7)	51(72.9)	59(84.3)
对照组	62(46/16)	26 $\pm$ 4	14.6 $\pm$ 2.1	48 $\pm$ 8	29(46.8)	48(77.4)	50(80.1)

注: BMI: 体质指数; LVEF: 左室射血分数; eGFR: 估计肾小球滤过率,应用简化 MDRD 公式计算: $eGFR [ml / (min \cdot 1.73 m^2)] = 186 \times (SCr)^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times 0.742 (\text{女性})$

表 2 两组患者治疗情况比较

组别	n	静脉水化量 (ml)	造影剂剂量 (ml)	操作类型[n(%)]		造影剂类型[n(%)]		
				造影+支架	造影	碘海醇	碘普罗胺	碘克沙醇
干预组	70	1077 $\pm$ 170	136 $\pm$ 71	48(68.6)	22(31.4)	16(22.9)	30(42.9)	24(34.3)
对照组	62	1085 $\pm$ 120	133 $\pm$ 74	42(67.7)	20(32.3)	14(22.3)	28(45.2)	20(32.3)

2.2 SCr 的峰值变化 干预组中, SCr 水平由基线时(14.8 ± 2.2) mg/L 上升至术后 48 h 内的最高水平(15.0 ± 2.8) mg/L, 基线水平与术后最高水平比较无明显统计学差异($P=0.142$)。对照组中, SCr 水平由基线时(14.6 ± 2.1) mg/L 上升至术后 48 h 内的最高水平(14.9 ± 3.4) mg/L, 基线水平与术后最高水平比较无明显统计学差异($P=0.082$)。从两组 SCr 的峰值变化来看, 干预组较对照组略低[(0.2 ± 1.5) vs (0.3 ± 1.7) mg/L], 但无统计学差异($P=0.526$)。

2.3 CIN 的发病率 所有患者中共有 9 例发生 CIN, 其总发病率为 6.8%(9/132); 其中干预组中有 4 例发病, 对照组中有 5 例发病。干预组较对照组发病率低, 但无统计学差异(5.6% vs 8.1%, $P=0.594$)。

2.4 临床随访 对 9 例 CIN 患者分别在术后 72 h、7 d 以及 30 d 时采血测定 SCr, 绝大多数患者(88.9%, 8/9)的 SCr 在术后 72 h 达峰值; 所有患者 30 d 后复查 SCr 均恢复至术前相当水平。干预组与对照组患者住院时间并无明显差异[(12 ± 5) vs (13 ± 4) d, $P=0.279$]。本研究中的绝大多数不良事件均不严重, 亦无需特殊治疗。整个研究期间有 1 例患者出现支架内急性血栓形成, 其余患者均未观察到严重的心脏不良事件(血运重建、心肌梗死、肺水肿、猝死等)。

3 讨论

维生素 C 具有保护巯基、促进还原型谷胱甘肽生成的作用, 后者可减少氧化应激和氧自由基对肾组织造成的损伤^[2,10]。前瞻性随机试验发现, 合用维生素 C 和水化治疗可以显著减少高危患者 CIN 的发生^[5]。在《造影剂性肾病中国专家共识》中, 维生素 C 被列为有“潜在益处”的阳性结果药物。

本研究于术前给予静脉制剂, 术后给予口服制剂, 观察到应用维生素 C 后患者肌酐水平变化不大, 但两组患者整体 CIN 发病率均不高。维生素 C 预防 CIN 与单独水化相比有降低 CIN 发病的趋势, 但是没有明显统计学差异。本研究入选患者以基线 SCr ≥ 11 mg/L 为标准, 有相当部分肾功能轻度受损甚至正常的患者入选, 并有常规水化作保障, 因此本研究 CIN 发病率较文献报道为低, 这也是未得出阳性结果的可能原因。

另外, 口服维生素 C 和静脉制剂两者的生物利用度及维持时间不尽相同。短程应用大剂量维生素 C 可能会影响人体有效摄取, 影响维生素 C 发挥抗氧化、保护肾功能的作用。

总之, CIN 是临床的常见问题, 应该高度重视

并给予积极的预防干预策略。目前水化是唯一被普遍认可的、可减少 CIN 风险的预防措施。本研究证实对于行冠脉造影的老年肾功能不全患者短程应用维生素 C 与常规水化相比可降低 CIN 的发病率及 SCr 增加值, 但差异无统计学意义。在理想造影剂问世之前, 寻找行之有效的 CIN 预防策略仍是临床关注的焦点。

【参考文献】

- [1] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(5): 930-936.
- [2] McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(15): 1419-1428.
- [3] Kay J, Chow WH, Chan TM, *et al.* Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 289(5): 606-608.
- [4] Zagler A, Azadpour M, Mercado C, *et al.* N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials[J]. *Am Heart J*, 2006, 151(1): 140-145.
- [5] Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, *et al.* Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention[J]. *Circulation*, 2004, 110(18): 2837-2842.
- [6] Patti G, Nusca A, Chello M, *et al.* Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(3): 279-285.
- [7] Jo SH, Koo BK, Park JS, *et al.* Prevention of radio-contrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROM-ISS) trial—a randomized controlled study[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(3): 499. e1-e8.
- [8] Trivedi HS, Moore H, Nasr S, *et al.* A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity[J]. *Nephron Clin Pract*, 2003, 93(1): C29-C34.
- [9] Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology[J]. *Am J Roentgenol*, 2003, 181(6): 1463-1471.
- [10] McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy[J]. *Crit Care Clin*, 2005, 21(2): 261-280.

(收稿日期: 2009-12-07; 修回日期: 2010-06-07)