

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.05.008

不同干预方式预防大鼠造影剂肾病的比较研究*

李娜¹ 刘润梅¹ 翟红霞¹ 李良¹ 郭晓东² 殷亚昕¹ 陈海威¹
王磊¹ 赵志坤¹ 夏云峰^{1△}

(1 解放军总医院第一附属医院干一科 北京 100048; 2 解放军第 302 医院 北京 100039)

摘要 目的:对比等渗氯化钠水化、碳酸氢钠水化、大剂量他汀、小剂量他汀、大剂量他汀加等渗氯化钠水化五种干预方式对大鼠造影剂肾病的预防效果,探讨各自的优势及不足,为临床预防造影剂肾病提供可借鉴的方法。**方法:**选取 SD 大鼠 105 只,随机分为 7 组,每组 15 只。A 组:均为肾功能正常的健康大鼠;B 组:即对照组,未给予任何干预方法;L 组:采用等渗氯化钠水化干预;T 组:采用碳酸氢钠水化干预;S1 组:服用大剂量他汀;S2 组:服用小剂量他汀;(S1+L)组:服用大剂量他汀加等渗氯化钠水化。干预 48 小时后测定各组大鼠的尿素氮(BUN)及肌酐(Cr)水平,并与未给予干预组进行比较。**结果:**① S1、S2、(S1+L)三组的 BUN 和 Cr 水平均低于 B 组、L 组及 T 组,差异具有统计学意义($P<0.05$);② S1 组、S2 组及 (S1+L)组之间相互比较,BUN 和 Cr 水平无明显差异($P>0.05$);③ L 组与 T 组之间比较 BUN 和 Cr 水平,差别无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**他汀类药物预防造影剂肾病能够起到一定的作用,但其最终机制尚未明确,我们需在今后的临床实践中进一步研究证实。

关键词:造影剂肾病;他汀类药物;预防作用

中图分类号:Q95-3,R814 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)05-830-04

Comparative Research on the Prevention of Contrast-induced Nephropathy on Rats by Different Interventions*

LI Na¹, LIU Run-mei¹, ZHAI Hong-xia¹, LI Liang¹, GUO Xiao-dong², YIN Ya-xin¹, CHEN Hai-wei¹, WANG Lei¹,
ZHAO Zhi-kun¹, XIA Yun-feng^{1△}

(1 The First Hospital Affiliated to General Hospital of PLA, 100048, Beijing, China; 2 302 Hospital of PLA, Beijing, 100039, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the advantages and disadvantages of five different interventions on the prevention of contrast-induced nephropathy, which including the hydration with normal saline, the hydration with sodium bicarbonate, the gavage with big dose statin, the gavage with small dose statin and the combination of the hydration with normal saline and the gavage with big dose statin, so as to provide a reference for clinical. **Methods:** 105 adult SD rats were selected and randomly divided into seven groups with fifteen rats in each one. Group A: Healthy rats with normal renal function; Group B: Rats without any interventions; Group L: Intervention with the isotonic sodium chloride hydration; Group T: By the hydration with sodium bicarbonate; Group S1: By the high-dosed statin; Group S2: By the low-dosed statin; Group (S1+L): Combination of the isotonic sodium chloride hydration and high-dosed statin. Then the levels of serum creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN) of rats in different groups were detected and compared after intervening for 48 hours. **Results:** ① The levels of BUN and Scr in group S1, S2 and (S1+L) were lower than those of the group B, group L and group T with statistically significant differences($P<0.05$); ② There was no significant difference about the levels of BUN and Scr in the group S1, group S2 and group (S1+L) when comparing with each other ($P>0.05$); ③ There was no statistically significant difference about the levels of BUN and Scr between group L and group T ($P>0.05$). **Conclusions:** It is suggested that the statins could prevent the contrast-induced nephropathy. However, the ending mechanism of statins should be further studied in the clinical practices.

Key words: Contrast-induced nephropathy; Statins; Prevention

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R814 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)05-830-04

前言

随着现代医学的发展及诊疗要求,放射诊断及介入治疗技术被广泛应用于临床中,并逐渐成为临床领域的金标准或新途径,但放射诊断和介入治疗需依靠造影剂进行,促使造影剂的

使用泛滥,由此引发的肾病(contrast induced nephropathy, CIN)发生率也随之升高,目前已跃居医源性肾损害的第三位,其病死率高达 34%^[1]。Levy 等^[2]对 16248 例行冠状动脉造影检查或介入治疗的患者进行回顾性调查显示,并发 CIN 患者的在院病死率为 34%,远远高于无 CIN 并发症患者的病死率 7%。另有

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(30901795)

作者简介:李娜(1981-),女,医师,主要研究方向:老年冠心病的相关机制及治疗

△通讯作者:夏云峰(1963-),男,硕士研究生导师,主任医师,主要从事老年心血管病的临床工作

(收稿日期:2013-07-19 接受日期:2013-08-15)

研究表明,在 1486 例行冠状动脉支架的急性心肌梗死患者中,并发 CIN 患者的在院病死率为 27.3%,远期病死率为 47%;而无 CIN 并发症患者的在院病死率为 18.1%,远期病死率为 31%^[9]。大量文献报道说明,造影剂肾病发生率超过了氨基糖苷类抗生素^[4],这不得不引起医学界的重视。本研究通过观察相同条件下的不同干预方式对造影剂肾病大鼠的干预效果,为临床预防造影剂肾病提供实验数据及理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料及分组

吡啶美辛(纯度 >99%,由 sigma 公司生产,美国);L-NAME(纯度 >99%,由 sigma 公司生产,美国);碘比醇(100 mL:35 g(I),法加柏制药生产);阿托伐他汀钙片(20 mg/片,辉瑞制药公司生产);生理盐水(100 mL:0.9 g);碳酸氢钠注射液(250 mL:12.5 g);盐酸氯胺酮注射液(2 mL:0.1 g);速眠新注射液(1.5 mL/支)。清洁级成年雄性 SD 大鼠 105 只(220±20 g)饲养于解放军总医院第一附属医院动物实验室,实验开始前将鼠尾进行标记,随机分为 7 组:肾功能正常组(A,n=15);未给予干预组即对照组(B,n=15);氯化钠水化组(L,n=15);碳酸氢钠水化组(T,n=15);大剂量他汀组(S1,n=15);小剂量他汀组(S2,n=15);大剂量他汀加氯化钠水化组(S1+L,n=15)。

1.2 实验方法

1.2.1 他汀组 实验前 3 天开始予以喂食阿托伐他汀钙片。大剂量他汀组剂量为 80 mg/kg/d,小剂量他汀组为 10 mg/kg/d,连续喂食 3 天,第 4 天制作造影剂肾病模型,在制作造影剂肾病模型前 12 小时所有大鼠均禁食水。

1.2.2 生理盐水水化组 在制作造影剂肾病模型前 12 小时所有大鼠均禁食水,以 1 mL/kg·h 的速度计算出 6 小时内所需给予的等渗氯化钠量,并于制作造影剂模型前 6 小时开始每 2 小时

经腹腔注射一次,将总量经三次注射完。

1.2.3 碳酸氢钠水化组 在制作造影剂肾病模型前 12 小时所有大鼠均禁食水,以 1 mL/kg·h 的速度计算出 6 小时内所需给予的碳酸氢钠的量,并于制作造影剂模型前 6 小时开始每 2 小时经腹腔注射一次,将总量经三次注射完。

1.2.4 造影剂肾病模型 大鼠禁食水 12h 后,于鼠尾静脉注射预先配置的吡啶美辛 10 mg/kg,15 分钟后于鼠尾静脉注射左旋硝基精氨酸甲酯(L-NAME)10 mg/kg,15 分钟后再于鼠尾静脉注射碘比醇(3 g I/kg)。未给予干预组大鼠仅执行造影剂肾病模型步骤。

1.2.5 标本采集及检测方法 于给予碘比醇 48 小时后取大鼠血液标本,方式为心脏取血,取血前将盐酸氯胺酮及速眠新混合(比例为氯胺酮 1 mL+速眠新 1.5 mL),以 1 mL/kg 肌注,麻醉起效后固定大鼠,于心脏取血。选用日立 7180 检测仪器进行 BUN、Cr 检测。

1.3 统计学分析

使用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 BUN 水平

如图 1、2 所示,肾功正常组 BUN 平均值是 3.4,S1+L 组 BUN 平均值为 5.45,S1 组 BUN 平均值为 5.54,S2 组 BUN 平均值为 5.78。S1 组,S2 组及(S1+L)组的 BUN 水平高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);S1 组,S2 组及(S1+L)组的 BUN 水平,组间比较无显著差异($P>0.05$);T 组与 L 组的 BUN 水平无显著差异($P>0.05$)。

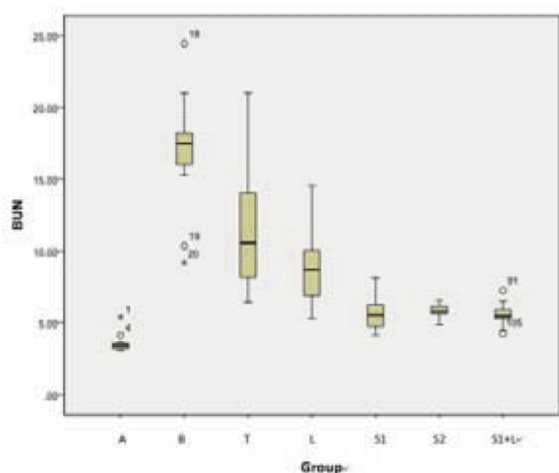


图 1 各组 BUN 水平盒型图

Fig.1 Box Plots of BUN level of each group

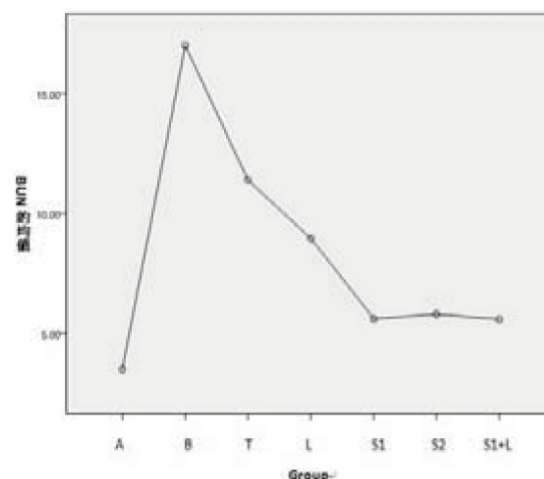


图 2 各组 BUN 水平均值

Fig.2 Mean value of BUN level of each group

2.2 Cr 水平

如图 3、4 所示,肾功正常组 Cr 中位数为 23,S1+L 组 Cr 为 25,S1 组 Cr 为 27,S2 组 Cr 为 32;各组 Cr 值与肾功正常组均值具有显著差异($P<0.05$);S1+L 组 C 与肾功能正常组无显著差异($P>0.05$);S1 组,S2 组及(S1+L)组的 Cr 值,组间比较无显

著差异($P>0.05$)。

2.3 肾功能正常组、未给予干预组与其他组 BUN、Cr 均值差

由表 1 可知,相对于 T 组(等渗氯化钠水化)、L 组(碳酸氢钠水化)及 B 组(未给予干预),S1(大剂量他汀),S2(小剂量他汀)及 S1+L(大剂量他汀+碳酸氢钠水化)三组 BUN 水平虽略高,

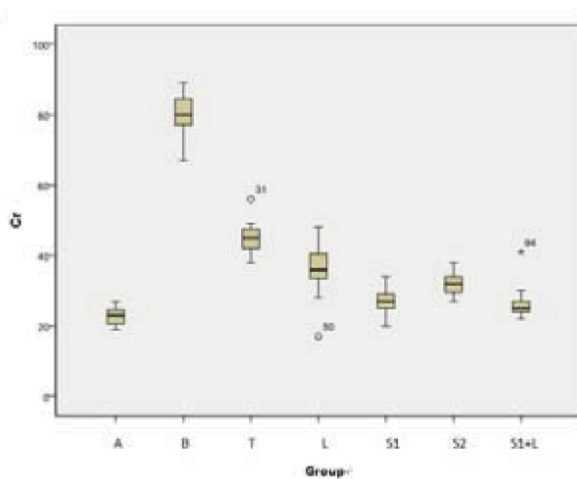


图3 各组 Cr 水平盒型图

Fig.3 Box Plots of Cr level of each group

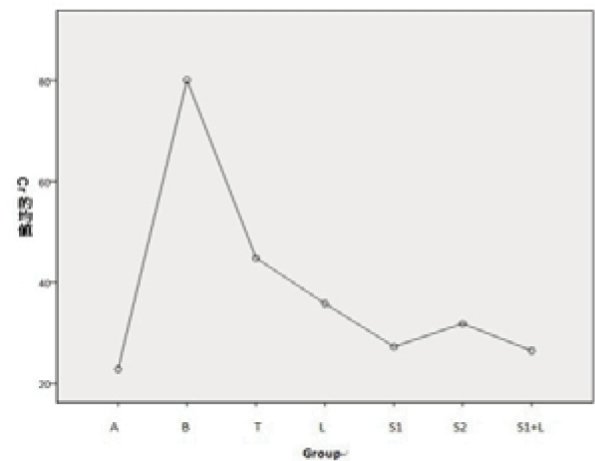


图4 各组 Cr 水平均值

Fig.4 Mean value of Cr level of each group

表 1 肾功能正常组、未给予干预组与其他组 BUN, Cr 均值差

Table 1 Mean difference of BUN and Cr levels when group A or B compared with others¹

	Group A		Group B	
	BUN(mmol/L)	Cr(mmol/L)	BUN(mmol/L)	Cr(mmol/L)
Group T	-7.88± 1.03	35.33± 1.33	5.60± 1.40	35.33± 1.94
Group L	-5.45± 0.70	44.33± 1.99	8.04± 1.17	44.33± 2.44
Group S1	-2.10± 0.34	52.93± 1.15	11.39± 1.00	52.93± 1.82
Group S2	-2.29± 0.19	48.33± 1.04	11.19± 0.96	48.33± 1.75
Group S1+L	-2.08± 0.25	53.73± 1.34	11.41± 0.98	53.73± 1.95
Group A	-----	-----	13.48± 0.97	57.40± 1.66
Group B	-13.48± 0.96	57.40± 1.66	-----	57.40± 1.66

但更接近于正常值;未给予干预的组与正常组差异最大。相对于 T 组(等渗氯化钠水化)、L 组(碳酸氢钠水化)及 B 组(未给予干预),S1+L 组(大剂量他汀 + 碳酸氢钠水化)和 S1 组(大剂量他汀)的 Cr 水平更接近于正常值;未给予干预的组与正常组差异最大。

3 讨论

造影剂肾病的机制尚未完全明确,它导致了患者病死率的增加。内皮素是血管内皮细胞分泌的肽类缩血管物质,可强烈而持久地收缩血管。实验证实,对比剂使血中血管收缩因子 ET 水平升高^[6]。造影剂对肾小管上皮细胞、系膜细胞的直接毒性作用。最主要的特征是近端肾小管细胞质的空泡形成和渗透性利尿以及蛋白尿。以上两方面影响,导致了氧化应激和肾小管上皮细胞、系膜细胞的能量代谢障碍、钙离子储积和细胞凋亡^[7]。

本研究中,大剂量他汀组、小剂量他汀组、大剂量他汀加生理盐水水化组相比未给予干预组(对照组)BUN、Cr 水平低于未给予干预组、碳酸氢钠组和氯化钠组,这前三种干预方式的 BUN、Cr 的均值水平更接近肾功能正常组($P < 0.05$)。这表明大剂量他汀组、小剂量他汀组、大剂量他汀加生理盐水水化这三种干预方式降低造影剂对肾脏损伤的作用要优于生理盐水水化组及碳酸氢钠水化组,大剂量他汀组、小剂量他汀组、大剂量他汀加生理盐水水化组之间相比,未见差异($P > 0.05$)。这三组的

共同特点为均使用了不同剂量的他汀。虽然他汀类药物预防造影剂肾病的确切机制尚未明确,但目前的研究已证实,他汀类药物具有改善内皮功能、抑炎症、抗氧化、抑制血小板聚集和血栓形成、抑制血管平滑肌细胞增殖、抗细胞凋亡等作用^[5,8]。临床上使用他汀类药物降脂治疗的同时,可能可以抑制脂质酶氧化和非酶途径的氧化过程,改善血管内皮功能的作用,从而延缓动脉粥样硬化的进程^[9,12]。抑制炎症反应,抑制促炎症因子的释放,减轻对肾小管细胞的毒性作用;减少内皮素的合成,改善肾脏血流灌注不足和局部缺血,预防缺血性肾病^[13]。阿托伐他汀为 HMG-CoA 还原酶选择性抑制剂,作为一种潜在的保护剂,可显著改善内皮功能,减少对对比剂肾病的发生危险,其作用是独立于有效的控制胆固醇水平之外的^[10,14]。也曾有动物实验表明,他汀类药物通过抗氧化机制,减轻缺血再灌注造成的肾损伤^[11,15]。Chana 等^[16]则直接报道他汀类药物,能有效抑制白蛋白诱导的近曲小管细胞炎症表型转化和炎性细胞因子的分泌,从而肯定他汀类药物对肾小管上皮的保护作用。结合本实验,考虑阿托伐他汀钙在预防造影剂对肾脏损害中起到作用。也有荟萃分析^[17-20]指出,对于需要应用造影剂检查或治疗的患者,应首选水化治疗的方案,在水化治疗的基础上,如无其他治疗的需要,并不一定额外加用他汀类药物。但本实验中虽然水化相比未给予干预组能够降低造影剂对肾脏的损害,但较使用阿托伐他汀钙组,并未显示出水化预防造影剂肾损害的优于他汀。

分析原因可能与样本数量、生物种类及水化途径等不同有关。

综上所述,虽然不同干预方式预防造影剂肾损害中的作用尚存在争议,但结合本实验及既往相关研究证实,他汀在预防造影剂肾损害中能起到一定作用。本实验对等渗氯化钠水化、碳酸氢钠水化、大剂量他汀、小剂量他汀、大剂量他汀加氯化钠水化五种干预方式进行横向比较后得出结论,阿托伐他汀确实起到保护肾功能的作用,但其最终机制有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality[J]. *Am J Med*, 1997, 103: 368-375
- [2] Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis[J]. *JAMA*, 1996, 275(19): 1489-1494
- [3] Kowalczyk J, Lenarczyk R, Kowalski O, et al. Different types of Renal Dysfunction in Patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention [J]. *J Interv Cardiol*, 2007, 20(2): 143-152
- [4] Yang Yiwei. Risk factors and treatment status quo of contrast associated nephropathy[J]. *China Medical Herald*, 2012, 9(4): 7-8
- [5] Norman EI, Vandana SM. Radiocontrast nephropathy [J]. *Curr Interv Card Rep*, 2000, 2: 335
- [6] Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat [J]. *J Clin Invest*, 1994, 94: 1069-1075
- [7] Detrenis S, Meschi M, Musini S, et al. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20: 1542-1550
- [8] Ray S, Dutta A. Contrast-induced nephropathy [J]. *Indian Heart J*, 2008, 60: 133-138
- [9] Idee J, Boehm J, Prigent p, et al. Role of apoptosis in the pathogenesis of contrast-induced nephropathy and hints for its possible prevention by drug treatment [J]. *Anti-inflammatory and Anti-allergy Agents in Medical Chemistry*, 2006, 5: 139-146
- [10] Sarafidis PA. Statin pleiotropy against renal injury[J]. *J Car-diometab Syndr*, 2009, 4: E4-9
- [11] 肖丹,郭荣,陈清勇,等.冠状动脉粥样硬化性心脏病介入操作后造影剂肾病发病的相关因素分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(09): 1675-1681
- Xiao Dan, Guo Rong, Chen Qing-yong, et al. Correlation Factors of Contrast-induced Nephropathy after Coronary Artery Intervention among Patients with Coronary Atherosclerotic Heart Disease [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2013, 13(09): 1675-1681
- [12] 刘文君,李莹,吴娟,等.不同剂量的阿托伐他汀对急性心肌梗死患者血管内皮功能及动脉粥样斑块稳定性的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(15): 2940-2942+2917
- Liu Wen-jun, Li Ying, Wu Juan, et al. Effect of Different Doses of Atorvastatin on the Vascular Endothelial Function and Atherosclerotic Plaque Stability in Patients with Acute Myocardial Infarction [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2013, 13(15): 2940-2942+2917
- [13] Xue yan, Su Jinzi. The progress of statins prevention of contrast induced nephropathy[J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Research*, 2011, 9(16): 457-460
- [14] Patti G, Nusca A, CheHo 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: 279-285
- [15] Sharyo S, Yokota-Ikeda N, Mori M, et al. Pravastatin improves renal ischemic reperfusion injury by inhibiting the mevalonate pathway[J]. *Kidney Int*, 2008, 74: 577-584
- [16] Chana RS, Sidaway JE, Brunskill NJ. Statins but not thiazolidinediones attenuate albumin-mediated chemokine production by proximal tubular cells independently of endocytosis [J]. *AM J Nephrol*, 2008, 28: 823-830
- [17] Dulak J, Loboda A, Jazwa A. Atorvastatin affects several angiogenic mediators in human endothelial cells [J]. *Endothelium*, 2005, 12: 233-241
- [18] Bonnet J, McPhemon R, Tedgui A, et al. Comparative effects of 10mg vs 80mg 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 Thor*, 2008, 30: 2298-2313
- [19] McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(6): 27-36
- [20] Sui zhun, Wang mi, Wang mei, et al. Meta analysis on the prevention of contrast-induced nephropathy using statins [J]. *Chinese Journal of Blood Purification*, 2010, 19(12): 658-661