

# 术前血清尿酸浓度与急诊经皮冠状动脉介入治疗后对比剂肾病的关系

邓红胜, 孙喜文, 陈炎, 朱秀龙, 张灿, 邱国, 莫观海  
(广东高州市人民医院心内科, 广东高州 525200)

**摘要:**目的 探讨术前血清尿酸(serum uric acid, SUA)浓度与急性ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者急诊经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗后发生对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)的关系。方法 连续收集2010年8月至2014年10月于广东高州市人民医院住院,拟行急诊PCI治疗的STEMI患者186例,记录急诊SUA和肌酐浓度,PCI治疗48~72 h内肌酐浓度。比较发生CIN与未发生CIN两组患者的临床特点及其他院内不良事件。采用多因素Logistic回归分析探讨SUA与CIN的相关性。结果 186例患者中,CIN的发生率达23.1% (n=43)。与未发生CIN患者相比,发生CIN患者的SUA浓度明显较高,差异有统计学意义[(60.9±20.1)mg/L vs. (48.9±13.2)mg/L, P<0.001]。单因素Logistic分析显示,SUA为CIN的危险因素(OR=1.61, 95%CI: 1.38~1.88, P<0.001)。经校正相关因素的多因素Logistic分析显示,SUA仍然是CIN的独立危险因素(OR=1.32, 95%CI: 1.10~1.60, P=0.003)。同时,受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)显示,预测此类人群发生CIN的SUA最优值为50.5 mg/L (曲线下面积为0.685, P<0.001; 敏感性为74%; 特异性为69%)。结论 术前SUA浓度是STEMI患者行急诊PCI治疗后发生CIN的独立危险因素,早期检测SUA浓度有利于预防CIN的发生。

**关键词:** 心肌梗死; 对比剂肾病; 尿酸; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉

中图分类号: R542.2\*2; R692

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2015)04-0474-04

## Relationship of preoperative serum uric acid and contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention

DENG Hong-sheng, SUN Xi-wen, CHEN Yan, ZHU Xiu-long, ZHANG Can, QIU Guo, MO Guan-hai  
(Department of Cardiology, Gaozhou People's Hospital, Gaozhou, Guangdong 525200, China)

**Abstract: Objectives** To investigate the predictive role of serum uric acid (SUA) concentrations measured in the emergency department in monitoring contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** The STEMI patients who were admitted to Gaozhou People's Hospital and underwent primary PCI from August 2010 to October 2014 were enrolled retrospectively. Their baseline characteristics including SUA and creatinine concentrations in the emergency department and their creatinine concentrations 48-72 hours after PCI were noted. Clinical data and adverse events in hospital between CIN patients and non-CIN patients were compared. Multiple Logistic regression analysis was used to define the independent predictors of CIN. **Results** Among the 186 patients, CIN was observed in 23.1% (n=43) patients. SUA concentration was significantly higher in CIN group compared with that in non-CIN group [(60.9±20.1) mg/L vs. (48.9±13.2) mg/L, P<0.001]. Univariate Logistic analysis demonstrated that SUA was a risk factor of CIN (OR=1.61, 95%CI: 1.38-1.88, P<0.001). Multivariate Logistic analysis indicated that SUA was the independent risk predictor of CIN after adjustment of other potential risk factors (OR=1.32, 95%CI: 1.10-1.60, P=0.003). Receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the cut-off value for SUA was 50.5 mg/L for the prediction of CIN (area under the ROC curve was 0.685, P<0.001; sensitivity was 74%; specificity was 69%) in the population. **Conclusions** Preoperative SUA concentration is a simple independent early predictor of CIN in patients who underwent primary PCI, and early detection may help prevent the progression of CIN.

**Key words:** myocardial infarction; contrast-induced nephropathy; serum uric acid; percutaneous coronary intervention

对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)是经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗后常见的并发症,亦是医源性肾衰竭的重要组成部分。有研究发现,行急诊 PCI 治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者 CIN 的发生率可高达 28%。而发生 CIN 后,不仅显著延长患者的住院时间和增加患者的医疗费用,而且影响患者的远期预后,增加其病死率<sup>[1]</sup>。然而,目前尚无有效的预防和治疗 CIN 的措施,如何早期发现 CIN 的高危人群,已成为 CIN 防治的关键措施之一。高尿酸血症可以导致内皮功能紊乱、激活肾素-血管紧张素系统、氧化应激增加、促炎症及增生作用,而这些机制往往参与 CIN 的发生、发展<sup>[2]</sup>。既往有研究发现血清尿酸(serum uric acid, SUA)浓度与 2 型糖尿病独立相关<sup>[3]</sup>,是糖尿病肾病的独立危险因素<sup>[4]</sup>。同时,有研究表明 SUA 为慢性肾功能不全(CKD)患者行 PCI 治疗后发生 CIN 的独立危险因素。然而,SUA 作为一种可在急诊室进行的一项简单的实验室检查指标,是否与 STEMI 患者行急诊 PCI 治疗后 CIN 的发生有关,目前仍未清楚。故本研究旨在探讨 SUA 对 STEMI 患者行急诊 PCI 治疗后发生 CIN 的预测作用。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

连续性收集 2010 年 8 月至 2014 年 10 月于广东高州市人民医院住院,拟行急诊 PCI 治疗的 STEMI 患者。入选标准:年龄 $\geq 18$ 岁;接受 PCI 治疗的 STEMI 患者;术后住院 3 d 以上。排除标准:术前 24 h 接受过溶栓药物治疗、痛风急性发作;痛风石形成;既往已开始药物治疗的高尿酸血症患者;血液透析或肾移植;2 周内接触过对比剂或 48 h 内使用过二甲双胍、氨基糖甙类药等肾毒性药物,心源性休克、严重感染、近一周有炎症性疾病患者,已知恶性肿瘤患者。所有患者均签署知情同意书。本研究获得我院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

(1)研究共入选 186 例行急诊 PCI 治疗的 STEMI 患者,所有患者分别于急诊 PCI 治疗前留取血清检测 SUA、肌酐浓度等指标,于术后第 1、2、3 天查血清肌酐、血脂浓度等指标,入院 24 h 内行超声心动图评估左心室射血分数。估算肾小球滤过率(eGFR)通过简化 MDRD 公式计算。冠状动脉介入

操作由冠状动脉介入医师依据介入操作规范进行。所有患者 PCI 治疗术中即开始使用 0.9%氯化钠溶液按约 1 mL/(kg·h)的速度水化,并持续到术后 12~24 h,重度心功能不全患者速度减半。住院期间的药物治疗由心血管医师根据指南及病情特点决定。(2)主要终点事件:CIN 发生,定义为冠状动脉造影术后 48~72 h 内血清肌酐值较基线绝对值升高 $\geq 5$  mg/L( $\geq 44.2$   $\mu\text{mol/L}$ )或 25%<sup>[5]</sup>。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件分析资料。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )描述,非正态分布计量资料以  $M(P_{25}\sim P_{75})$  表示;正态分布且方差齐的计量资料两组间均数比较采用独立样本  $t$  检验,对于符合正态分布但方差不齐的采用  $t'$  检验,非正态分布计量资料的比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。计数资料以率、百分数表示,采用  $\chi^2$  或 Fisher 检验进行比较;CIN 危险因素分析采用多因素 Logistic 逐步回归分析,以发生 CIN 为因变量,将年龄、糖尿病、SUA 等变量先进行单因素分析,将  $P<0.05$  的变量纳入多因素 Logistic 回归模型。使用受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)评估 SUA 预测 CIN 的最优值。标准检验水准  $\alpha=0.05$ , $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线特征比较

研究共入选 186 例符合入选和排除标准的患者,男性占 70.8%,年龄为(56.4 $\pm$ 12.4)岁。186 例患者中,CIN 的发生率达 23.1% ( $n=43$ )。与未发生 CIN 患者相比,发生 CIN 患者的 SUA 浓度明显较高、糖尿病和慢性肾功能不全患者的比例更高、肾小球滤过率和射血分数更低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );然而,CIN 组和未发生 CIN 组在吸烟、高血脂及血清低密度脂蛋白浓度等方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表 1 和表 2。

### 2.2 单因素和多因素 Logistic 回归分析结果

对 CIN 可能潜在的危险因素进行单因素 Logistic 分析,结果显示 SUA 为 CIN 的危险因素( $OR=1.61$ ,95%CI:1.38~1.88, $P<0.001$ )。其他危险因素包括年龄,糖尿病,低基础估算肾小球滤过率,高对比剂剂量和 Killip 心功能分级 $\geq 2$ 级,而既往他汀类药物使用为 CIN 的保护因素,见表 3。校正这些相关因素的多因素 Logistic 分析显示,

表 1 发生 CIN 组与未发生 CIN 组的计数基线资料比较

| 项 目               | [n(%)]    |          | P 值    |
|-------------------|-----------|----------|--------|
|                   | 未发生 CIN 组 | 发生 CIN 组 |        |
| n                 | 143       | 43       |        |
| 男性                | 104(73.0) | 25(59.1) | 0.006  |
| 糖尿病               | 29(20.7)  | 18(41.9) | <0.001 |
| 慢性肾病              | 8(6.0)    | 12(29.0) | <0.001 |
| 吸烟                | 79(55.5)  | 23(54.8) | 0.906  |
| 高血脂               | 53(37.2)  | 17(39.8) | 0.637  |
| Killip 分级(≥2 级;%) | 17(11.9)  | 14(33.3) | <0.001 |
| 院前用药史             |           |          |        |
| 他汀类药物             | 27(18.7)  | 4(9.7)   | 0.033  |
| 血管紧张素转换酶抑制剂/      | 36(25.5)  | 8(19.4)  | 0.639  |
| 血管紧张素 II 受体拮抗剂    |           |          |        |
| β 受体阻断药           | 10(7.0)   | 3(7.5)   | 0.840  |
| 钙通道阻滞剂            | 8(6.0)    | 3(7.5)   | 0.576  |
| 梗死相关血管            |           |          |        |
| 左前降支              | 67(47.0)  | 23(53.8) | 0.221  |
| 左回旋支              | 20(14.1)  | 5(10.8)  | 0.385  |
| 右冠状动脉             | (36.6)    | 15(35.5) | 0.830  |
| 病血管数量             |           |          | 0.014  |
| 1 支               | 87(61.2)  | 20(46.2) |        |
| 2 支               | 44(30.8)  | 18(43.0) |        |
| 3 支               | 11(8.0)   | 5(10.8)  |        |

表 2 发生 CIN 组与未发生 CIN 组的计量基线资料比较

| 项 目  | [ $\bar{x}\pm s$ ] |           | P 值    |
|--|--------------------|-----------|--------|
|  | 未发生 CIN 组          | 发生 CIN 组  |        |
| n  | 143                | 43        |        |
| 年龄/岁                                       | 55±12              | 64±11     | <0.001 |
| 疼痛至球囊扩张时间/min                              | 165±116            | 201±136   | 0.005  |
| 门至球囊扩张时间/min                               | 47±10              | 54±12     | 0.041  |
| 左心室射血分数/%                                  | 48±7.8             | 44±9.3    | <0.001 |
| SUA/mg·L <sup>-1</sup>                     | 48.9±13.2          | 60.9±20.1 | <0.001 |
| 基础血清肌酐/mg·L <sup>-1</sup>                  | 8.6±02.0           | 10.3±4.0  | <0.001 |
| 基础估算肾小球滤过率/                                |                    |           | <0.001 |
| mL·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> | 90±23              | 70±23     | 0.002  |
| 血红蛋白/g·L <sup>-1</sup>                     | 136±18             | 129±22    | 0.497  |
| 低密度脂蛋白/mg·L <sup>-1</sup>                  | 1 130±360          | 1 160±420 | 0.410  |
| 高密度脂蛋白/mg·L <sup>-1</sup>                  | 390±120            | 410±120   | <0.001 |
| 对比剂剂量/mL                                   | 256±64             | 286±72    |        |

SUA 仍然是 CIN 的独立危险因素(OR=1.32, 95%CI: 1.10~1.60, P=0.003), 见表 4。

### 2.3 受试者工作曲线分析结果

使用 ROC 曲线分析 SUA 预测 CIN 的最优值, 结果显示 SUA 界值为 50.5 mg/L 时, 其预测 CIN 的敏感性为 74%, 特异性为 69%, 曲线下面积为 0.685(P<0.001), 见图 1。

表 3 CIN 危险因素的单因素分析结果

| 变 量         | 回归系数 | 标准误  | 统计量   | OR   | 95%CI     | P 值    |
|-------------|------|------|-------|------|-----------|--------|
| 尿酸          | 0.22 | 0.06 | 15.19 | 1.61 | 1.38-1.88 | <0.001 |
| 年龄          | 0.27 | 0.13 | 4.11  | 1.11 | 1.02-1.14 | <0.001 |
| 糖尿病         | 0.39 | 0.12 | 10.33 | 2.76 | 1.75-4.35 | <0.001 |
| 他汀类药物       | 0.21 | 0.13 | 2.58  | 0.46 | 0.22-0.95 | 0.033  |
| 基础估算肾小球滤过率  | 0.26 | 0.13 | 4.03  | 0.96 | 0.95-0.97 | <0.001 |
| 造影剂量        | 0.18 | 0.12 | 2.41  | 1.01 | 1.00-1.01 | <0.001 |
| Killip ≥2 级 | 1.29 | 0.14 | 87.30 | 3.70 | 2.26-6.05 | <0.001 |

表 4 CIN 危险因素的多因素分析结果

| 变量          | 回归系数  | 标准误  | 统计量  | OR   | 95%CI     | P 值   |
|-------------|-------|------|------|------|-----------|-------|
| 尿酸          | 0.19  | 0.08 | 5.72 | 1.32 | 1.10-1.60 | 0.003 |
| 年龄          | 0.34  | 0.13 | 7.14 | 1.03 | 1.00-1.06 | 0.019 |
| 糖尿病         | -0.09 | 0.18 | 0.21 | 2.19 | 1.19-4.02 | 0.012 |
| 他汀类药物       | 0.19  | 0.14 | 1.86 | 0.34 | 0.14-0.82 | 0.021 |
| 基础估算肾小球滤过率  | 0.26  | 0.13 | 3.79 | 0.98 | 0.97-0.99 | 0.013 |
| 造影剂量        | 0.19  | 0.13 | 2.15 | 1.01 | 1.00-1.01 | 0.007 |
| Killip ≥2 级 | 1.28  | 0.14 | 9.28 | 1.92 | 0.99-3.72 | 0.065 |

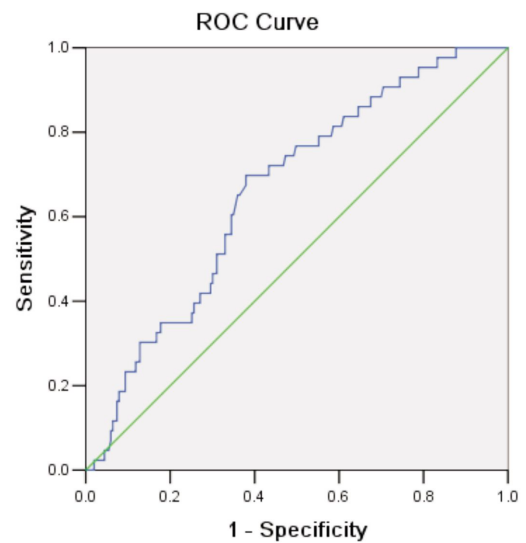


图 1 SUA 预测 CIN 的 ROC 曲线图

### 3 讨 论

本研究发现, STEMI 患者行急诊 PCI 治疗后 CIN 的发生率高达 23.1%, 发生 CIN 患者的 SUA 浓度明显高于未发生 CIN 患者; 同时, SUA 为此类患者行急诊 PCI 治疗后发生 CIN 的独立危险因素。

行急诊 PCI 治疗的 STEMI 患者往往由于血流动力学不稳定, 炎症反应水平更强烈等原因, 导致此类患者 CIN 发生率远远高于择期 PCI 治疗的患者。研究表明, CIN 为此类人群近期和远期不良预

后的独立危险因素,可以显著增加患者的心脏和肾脏不良事件,甚至是远期病死率<sup>[1]</sup>。然而,目前由于缺乏 CIN 的有效治疗措施,所以早期有效筛选高危人群为防治 CIN 的有效措施。

CIN 的病理生理机制非常复杂,并且被认为是多因素共同参与的结果。损伤往往开始于影响肾脏的一些重要疾病,如慢性肾功能不全、糖尿病;其后,对比剂的水溶性,将对肾小管细胞产生直接的细胞毒性,包括肾血管收缩、受损血管舒张、氧化应激增强,从而引起肾髓质缺氧及肾小管直接损伤,最终导致 CIN 发生<sup>[6,7]</sup>。尿酸作为嘌呤代谢的终产物,SUA 浓度反映嘌呤代谢与尿酸排泄间的平衡功能<sup>[8]</sup>。既往多数研究证实高 SUA 浓度与肾脏疾病的发生、发展显著相关<sup>[9-11]</sup>。Chen 等<sup>[12]</sup>发现,在健康中心就诊的  $\geq 40$  岁患者中,低于 60 mg/L 的 SUA 浓度与较轻的肾功能损伤相关。同时,研究亦发现 SUA 浓度与糖尿病相关,并且是糖尿病肾病的独立危险因素。尿酸可灭活血管舒张因子一氧化氮的活性<sup>[13]</sup>。Ho 等<sup>[14]</sup>指出,高 SUA 浓度与内皮功能紊乱相关,并且建议一氧化氮的生物利用度降低可能是这一功能紊乱的主要原因之一。另外,有研究发现,高 SUA 浓度大鼠的肾脏损伤并非独立于血压,而是涉及到肾素-血管紧张素系统及环氧合酶-2 系统。所以,高 SUA 浓度可以引起一氧化氮浓度减少,肾素-血管紧张素系统激活,从而导致肾血管收缩;同时,高 SUA 浓度可抑制内皮细胞的增殖与迁移,导致内皮细胞凋亡,在一定程度上影响肾脏血流灌注,导致肾髓质缺血、缺氧<sup>[15,16]</sup>,这些机制都将会促进 CIN 的发生。由此我们推测 SUA 与 CIN 相关。

既往研究中,Elbasan 等<sup>[17]</sup>发现 SUA 浓度对于肾功能正常患者 PCI 治疗后发生 CIN 有重要预测作用。Toprak 等<sup>[18]</sup>探讨了高 SUA 浓度与慢性肾功能不全患者行 PCI 治疗后发生 CIN 的相关性,发现高 SUA 浓度是 CIN 的一个独立危险因素。而本研究在上述研究的基础上,进一步表明 SUA 浓度是 STEMI 患者急诊 PCI 治疗后 CIN 发生的独立危险因素,从而补充了高 SUA 浓度作为 CIN 危险因素的使用人群范围,并且本研究发现预测 CIN 的最优 SUA 值为 50.5 mg/L。这些研究关于 SUA 与 CIN 的发现,将提示术前降低 SUA 浓度是否可能有利于 CIN 的预防,改善患者预后。Erol 等<sup>[19]</sup>评估了别嘌呤醇预防 CIN 的作用,结果发现口服别嘌呤在降低术后 SUA 浓度的同时 CIN 发生率亦

显著降低。然而,该研究结果需更大规模的试验进一步证实。

同时,本研究多因素分析亦发现,年龄、糖尿病、基线肾功能和造影剂剂量同样为 CIN 发生的危险因素,与既往研究结果相一致<sup>[5]</sup>。另外,我们发现,他汀类药物治疗为 CIN 发生的保护因素。他汀类药物具有除降脂作用外的抗炎抗氧化作用,而炎症反应和氧化应激为 CIN 的重要发病机制,从而推测他汀类药物通过上述机制,降低 CIN 的发生。这一结果与目前大多数研究证实他汀类药物可以减少 CIN 的发生相一致<sup>[19]</sup>。

综上所述,本研究初次表明术前 SUA 浓度是 STEMI 患者行急诊 PCI 治疗后发生 CIN 的独立预测因素,早期检测 SUA 浓度有利于预防 CIN 的发生。然而,本研究存在单中心小样本观察性研究的局限性,研究结果需要后续更多大规模的多中心研究进一步证实。

#### 参考文献:

- [1] WI J, KO Y G, KIM J S, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Heart, 2011, 97(21): 1753-1757.
- [2] FILIOPOULOS V, HADJI YANNAKOS D, VLASSOPOULOS D. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease[J]. Ren Fail, 2012, 34(4): 510-520.
- [3] KODAMA S, SA ITO K, YACHI Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2009, 32(9): 1737-1742.
- [4] HOVIND P, ROSSING P, TARNOW L, et al. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study[J]. Diabetes, 2009, 58(7): 1668-1671.
- [5] SHOLY H, ZUKERMANN R, SONI A, et al. Contrast-induced nephropathy: an update on diagnosis, predictors, implications and preventive strategies[J]. Minerva Med, 2012, 103(6): 465-486.
- [6] MCCULLOUGH P A. Acute kidney injury with iodinated contrast[J]. Crit Care Med, 2008, 36(4): 204-211.
- [7] 雷力成, 彭建军, 杨诺, 等. 小剂量替罗非班在伴肾功能不全的急性 ST 段抬高心肌梗死患者急诊介入治疗中的应用[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(9): 1479-1481.
- [8] STEELE T H. Hyperuricemic nephropathies[J]. Nephron, 1999, 81(1): 45-49.
- [9] OBERMAYR R P, TEMML C, GUTJAHR G, et al. Elevated