

远程缺血后适应对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 治疗后的肾功能保护作用

殷 莺², 邱 洪¹, 杨向军¹, 钱云霞¹, 王海鹏¹

(1. 苏州大学附属第一医院心内科, 江苏苏州 215006; 2. 苏州大学附属第一医院血透中心, 江苏苏州 215006)

摘要: **目的** 评估远程缺血后适应 (remote ischemic postconditioning, RIC) 对急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗后减少急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的效果。 **方法** 选取苏州大学附属第一医院 2014 年诊断为 STEMI 并行急诊 PCI 治疗的患者 150 例, 排除不符合条件的患者后根据随机数字表法随机分为两组。在开通罪犯血管后立即用血压计袖带反复对实验组患者上肢进行束缚。比较两组 AKI 的发生率并计算出各组估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR), 比较各组术前术后 eGFR。 **结果** 符合条件入选患者 137 例, 其中 RIC 组 71 例, 对照组 66 例。两组基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。RIC 组 AKI 发生率 9.9%, 对照组为 31.8%; RIC 组术后 3 d 的 AKI 发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。对照组术后 eGFR 下降均值为 $(-13.199\pm 22.34) \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, RIC 组为 $(-2.29\pm 19.34) \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$; RIC 组 eGFR 下降值小于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。 **结论** RIC 可减少 STEMI 患者行急诊 PCI 治疗后 AKI 的发生率, 并有保护患者肾功能的作用。

关键词: 心肌梗死; 远程缺血后适应; 急性肾损伤

中图分类号: R542.2+2

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2015)05-0594-03

Renoprotection by remote ischemic postconditioning in patients with STEMI undergoing percutaneous coronary intervention

YIN Ying², QIU Hong¹, YANG Xiang-jun¹, QIANG Yun-xia¹, WANG Hai-peng¹

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215006, China; 2. Department of Hemodialysis Center, The First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215006, China)

Abstract: Objectives To assess the efficacy of remote ischemic postconditioning (RIC) by repeating blood pressure cuff inflations and deflations in one of the upper limbs and its value in preventing acute kidney injury (AKI) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Totally 150 patients with STEMI were enrolled in The First Affiliated Hospital of Suzhou University in 2014, and the eligible patients were randomized to receive RIC by cycles of inflation and deflation of the blood pressure cuff in one of the upper limbs once criminal vessel was opened up. The primary endpoint was AKI, and the secondary endpoint was change in estimated glomerular filtration rate (eGFR). **Results** A number of 137 eligible patients were included. They were randomly divided into RIC group (71 patients) and control group (66 patients). There were no significant differences in age, gender, hypertension, baseline serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN) and eGFR before PCI between the two groups ($P>0.05$). AKI rate in RIC group was 9.9% versus 31.8% in controls three days after PCI. Patients in control group had a higher risk of AKI after PCI than those in RIC group ($P<0.05$). A sharp decrease of eGFR in control group was $(-13.199\pm 22.34) \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ versus $(-2.29\pm 19.34) \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ in RIC group. The decline of eGFR in control group was obviously sharper than that in RIC group ($P<0.05$). **Conclusions** RIC by repeating blood pressure cuff inflations and deflations during PCI is found to confer renoprotection and reduce the risk of AKI in patients with STEMI.

Key words: myocardial infarction; remote ischemic postconditioning; acute kidney injury

作者简介: 殷莺 (1985-), 女, 住院医师, 研究方向为急性肾损伤及血液净化; 共同第一作者: 邱洪 (1984-), 男, 硕士, 研究方向为冠状动脉介入治疗。

通信作者: 杨向军, E-mail: yang_xiangjun@163.com

近年来,随着经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗技术广泛应用于临床,给大量冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者带来了福音,但随之而来的患者术后肾功能的减退越来越引起国内、外临床医师的广泛关注。有调查显示,PCI 治疗后出现急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发病率在逐步提升,直接影响了患者的术后生存率和预后^[1,2]。尽管经过临床医师不断努力,术前和术后采取水化、强化他汀类治疗、使用低渗性造影剂等等^[3],对于术后减少肾功能损伤起到了一定的效果^[4],但目前临床上仍没有一个有效、规范的方法来应对急诊 PCI 治疗后造成的急性肾功能的损伤。缺血后适应是人体内源性保护机制已经得到广泛认识^[5]。近期有关于远程缺血后适应(remote ischemic preconditioning, RIC)(束缚上肢法)对于 PCI 治疗后保护肾功能的报道^[5]。但国内临床上仍缺乏相关数据资料,特别是对于急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)的患者。基于以上理由,本研究对 STEMI 行急诊 PCI 治疗的患者行反复束缚上肢的 RIC 处理,评价其对于患者肾功能的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 3 月至 2014 年 11 月在苏州大学附属第一医院住院,诊断为急性 STEMI 的患者 150 例。入选标准:(1)缺血性胸痛超过 30 min;(2)体表心电图至少 2 个相邻导联 ST 段抬高 ≥ 0.2 mV;(3)持续性胸痛开始至入组时间 12 h 内。共 137 例符合标准,其中实验组 71 例,对照组 66 例。排除标准:非 STEMI 患者;过急诊 PCI 治疗时间窗患者;术前溶栓患者;慢性肾功能不全患者[估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) <30 mL/min]。

1.2 研究方法

两组术前及时服用负荷剂量阿司匹林 300 mg,氯吡格雷 300 mg。并急查肾功能、电解质、心肌酶谱、肌钙蛋白。立即急诊 PCI 治疗,术中应用球囊和支架撑开闭塞段,让罪犯血管再通后即刻对 RIC 组患者用血压计袖带反复对上肢进行束缚[200 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)压力,持续 10 min,袖带放气,并立即重复 4 次],之后两组均按照常规阿司匹林 100 mg、氢氯吡格雷 75 mg、阿托伐他

汀 20 mg,并对症处理心力衰竭、心律失常等并发症。在术后 24~96 h 内对两组患者复查生化全套、心肌酶谱以及超声心动图,监测尿素、肌酐、白蛋白、肌钙蛋白浓度,选取最高水平的一次指标入组统计资料。统计术前、术后肌酐值的变化,计算两组 AKI 的发病率。通过统计年龄,性别,术前和术后尿素氮、肌酐、白蛋白,根据改良 MDRD 公式,计算两组 eGFR,并进行组间、组内比较。

1.3 急性肾损伤诊断标准

术后 72 h 内,血清肌酐浓度升高超过 25%,或者绝对升高 44 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 20.0 软件进行统计。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立 *t* 检验;计数资料以率或百分数表示,采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

150 例患者中,排除慢性肾脏病 4 期(eGFR <30 mL/min $\cdot 1.73$ m 2)共 5 例和过急诊时间窗 8 例,剩余 137 例入组本研究。将 137 例患者按随机数字表法随机分为 RIC 组 71 例,对照组 66 例。两组在年龄、性别构成、吸烟、原发性高血压(高血压)、冠状动脉病变严重程度、术前血尿素氮浓度、术前血肌酐浓度、术前 eGFR 等临床基本情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1 和表 2。

表 1 两组计量基线资料比较 [$\bar{x} \pm s$]

项目	实验组	对照组	<i>P</i> 值
<i>n</i>	71	66	
年龄/岁	58.30 \pm 14.07	57.83 \pm 14.13	0.848
eGFR/mL \cdot min $^{-1}\cdot 1.73$ m 2	105.62 \pm 28.27	111.45 \pm 32.21	0.260
血肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	7.25 \pm 19.77	70.34 \pm 23.15	0.804
血尿素氮/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	5.12 \pm 1.57	5.37 \pm 1.84	0.383

表 2 两组计数基线资料比较 [*n*(%)]

项目	实验组	对照组	<i>P</i> 值
<i>n</i>	71	66	
性别(女)	11(15.5)	7(10.6)	0.398
吸烟	60(84.5)	57(86.3)	0.596
高血压	47(66.2)	39(59.1)	0.390

2.2 两组急性肾损伤发生率比较

收集术后 3 d 内血清肌酐浓度指标,计算出

其与术前血清肌酐浓度差值的百分比,根据 AKI 定义,若得出的值大于 25%,或者术后肌酐升高 $44 \mu\text{mol/L}$ 以上视作 AKI 发生。137 例患者中血清肌酐浓度超过基线 25% 以上的患者有 28 例,总 AKI 发病率 20.4%。其中, RIC 组 71 例患者中血清肌酐浓度超过基线 25% 以上的患者有 7 例, AKI 发病率为 9.9%; 对照组 66 例患者中血清肌酐浓度超过基线 25% 以上的患者有 21 例, AKI 发病率为 31.8%。RIC 组 AKI 发生率明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 两组术前、术后估算肾小球滤过率比较

两组的术前、术后 eGFR 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组术前、术后 eGFR 比较
[$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$]

组别	n	术前	术后
实验组	71	105.63±28.26	95.72±34.41*
对照组	66	111.45±32.21	98.30±34.22**

注:与同组术前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.4 两组估算肾小球滤过率下降幅度比较

eGFR 变化值为术后 eGFR 减去术前 eGFR 所得数值。RIC 组 eGFR 变化值明显低于对照组,差异有统计学意义 [$(-2.29 \pm 19.34) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ vs. $(-13.199 \pm 22.34) / \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, $P < 0.01$]。

3 讨论

RIC 最早是由 Przyklenk 在 1993 年提出,通过结扎冠状动脉回旋支使其经历短暂缺血再灌注后,能够减少左前降支支配的心肌区域的长时间缺血损伤^[6]。Whittaker 和 Przyklenk 于 2012 年对 45 例急性心肌梗死行 PCI 治疗的患者进行反复 4 个循环的球囊扩张和收缩,并比较两组的 eGFR,提出 RIC 对心肌保护作用的同时,对于肾脏也有潜在的保护作用^[7]。随后 2013 年 Georgios Giannopoulos 对 225 例非 STEMI 的患者随机分两组,对 RIC 组进行袖带束缚上肢的方法,进行肾功能的测定,提出 RIC 对于非 STEMI 患者 PCI 治疗后 AKI 的发病率以及 30 d 的预后有明显改善^[8]。

RIC 的机制比较复杂,可能是由于远程器官缺血适应后释放并激活诱导因子,包括内源性物质释放,如神经肽、降钙素^[11]、腺苷^[9]和缓激肽^[12],通过神经元途径激活局部传入神经。它们交替着刺激作用在远程器官上的输出神经上,产生调节

保护作用。鸦片肽、红细胞生成素、内源性大麻素、血管紧张素-1、前列腺素受体和相关的信号传导途径都和 RIC 的保护机制有关。通过释放机体保护因子,在体内产生抗细胞凋亡和抗炎症应答^[10],表现为终止预炎症和预凋亡基因作用,同时由多种效应器的介导调节线粒体通道的活性,减少氧自由基对细胞的损害,提高缺血再灌注损伤的抵抗^[13]。

用袖带对上肢进行反复束缚的缺血后适应法,对于 STEMI 患者 PCI 治疗后是否存在保护肾功能的作用是本研究的目的。在本研究中,应用球囊和支架让罪犯血管再通后,即刻对患者的上肢进行束缚,造成上肢缺血状态,束缚后的上肢会释放并激活内源性物质,通过神经元途径,对肾脏进行调节保护作用。研究结果显示,患者行 PCI 治疗后的 eGFR 水平均有下降趋势,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),这可能与肾脏的缺血再灌注损伤或者造影剂影响有关^[14,15]。但 RIC 患者 AKI 发病率低于对照组患者,eGFR 水平下降明显低于对照组。多方面研究证明, RIC 虽然不能完全抑制 STEMI 患者 PCI 治疗后肾功能的损伤,但能够相对降低 eGFR 下降水平,并有效减少术后 AKI 的发生率,减少术后患者短期以及长期并发症发生率和病死率。

另外, RIC 在临床上易于操作、无创伤、迅速,并且不增加患者额外的费用。如果能够合理运用到临床,将会具有重大的意义^[16,17],值得去探讨研究。当然,还需要更大规模的实验,继续扩大样本量,得到大量的长期随访的数据来判断 RIC 能否真正的有益于临床。

参考文献:

- [1] RIHAL C S, TEXTOR S C, GRILL D E, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention[J]. Circulation, 2002, 105(19): 2259-2264.
- [2] LINDSAY J, APPLE S, PINNOW E E, et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2003, 59(3): 338-343.
- [3] 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

(下转第 631 页)