

The Clinical Study of Xuefu Zhuyu Decoction in the Intervention of Contrast-Induced Nephropathy after Coronary Angiography

Jingjing Zhao, Weiliang Tang, Huahua Liu, Fangfang Yang, Fang Peng

Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Hospital of Zhejiang University, Shaoxing Zhejiang
Email: sxrmyypf@126.com

Received: Jan. 5th, 2018; accepted: Jan. 18th, 2018; published: Jan. 25th, 2018

Abstract

Objective: To observe and study Xuefu Zhuyu Decoction in the intervention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. **Methods:** 100 patients with coronary artery angiography were randomly divided into conventional treatment group (n = 100) and Xuefu Zhuyu Decoction intervention group (n = 100), intervention group is added with Xuefu Zhuyu Decoction intervention 3 days before and 7 days after the coronary angiography, once a day. **Results:** The serum creatinine (Scr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) changes of intervention group is significantly lower than the routine treatment group ($P < 0.01$). **Conclusions:** Xuefu Zhuyu Decoction have protective effects on the kidney in coronary artery angiography, significantly reduces the happening of the contrast-induced nephropathy.

Keywords

Xuefu Zhuyu Decoction, Coronary Angiography, Contrast-Induced Nephropathy

血府逐瘀汤干预冠脉造影术后对比剂肾病的临床研究

赵晶晶, 唐伟良, 刘华花, 杨芳芳, 彭放

绍兴市人民医院, 浙江大学绍兴医院, 浙江 绍兴
Email: sxrmyypf@126.com

收稿日期: 2018年1月5日; 录用日期: 2018年1月18日; 发布日期: 2018年1月25日

摘要

目的：观察血府逐瘀汤干预冠状动脉造影术对比剂肾病的临床研究。方法：纳入冠状动脉造影术患者200例，随机分为常规治疗组(n = 100)和血府逐瘀汤干预组(n = 100)，两组患者在冠状动脉造影术前、后常规给予抗血小板、调脂及常规水化治疗，且均不禁食、禁水，血府逐瘀汤干预组在此基础上，于冠状动脉造影术前3天和术后7天加用血府逐瘀汤干预，每天一剂；检测各组患者血清肌酐(Scr)、肾小球滤过率估测值(eGFR)在冠脉造影前后改变。结果：血府逐瘀汤干预组血清肌酐(Scr)、肾小球滤过率估测值(eGFR)的变化明显低于常规治疗组($P < 0.01$)。结论：血府逐瘀汤对冠状动脉造影术中的肾脏具有保护作用，明显减少对比剂肾病的发生。

关键词

血府逐瘀汤，冠状动脉造影术，对比剂肾病

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着我国人口老龄化和社会转型，冠心病的发病率不断提高，患者群体不断增长，严重危害着人民群众的生命健康，为更好地诊治冠心病，冠状动脉造影及后续的经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, CI)治疗技术已广泛应用于临床，且手术量也呈连年增长趋势。与此同时，PCI术后的并发症也不断增加，其中对比剂所造成的肾脏损害即对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)近年来引起临床工作者的广泛关注，占全部医院获得性肾衰竭的11% [1]。CIN指血管内注射对比剂后3天内，在排除其他因素的前提下，肾功能发生损害，血清肌酐Scr水平升高0.5 mg/dl (44.2 μmol/L)或较基础值升高25%。CIN多表现为非少尿型急性肾衰竭，通常在应用对比剂后24 h~96 h内出现，在1周~3周后肾功能回到基线或接近基线水平，但亦有25%~30%的患者可能进入慢性肾衰竭阶段。通常情况下，CIN发病率<2%，但对于伴有肾功能不全、糖尿病及其他危险因素的患者，尽管术前进行水化治疗，其发病率仍可高达25%~60%，病死率为3.8%~6.4%，增加了医疗风险，严重影响患者的预后及生活质量，已成为继支架内再狭窄和支架内血栓之后心血管医生所面临的又一重大挑战。

CIN的危险因素包括慢性肾功能不全、糖尿病、充血性心力衰竭、高龄、高血压、左室射血分数<40%、低血压、脱水、使用肾毒性药物等。危险因素具有累加效应，危险因素数量的增多将导致CIN危险急剧升高，而目前国际上尚无标准的治疗措施，主要通过预防减少CIN的发生，主要包括：1) 基础肾功能评估，是预测接受PCI的患者发生CIN危险的重要方法，CIN中国共识委员会建议，对所有患者在使用碘对比剂检查之前均应计算eGFR值；2) 合理使用造影剂，包括尽可能减少对比剂用量及使用等渗对比剂；3) 预防性血液透析，实践证明并不能有效减少CIN发生风险；4) 药物治疗，包括N-乙酰半胱氨酸、抗氧化剂、他汀、腺苷受体抑制剂等，但尚无证据表明上述药物的预防及治疗效果；5) 水化治疗，可降低造影剂造成的高渗状态，是目前唯一被循证医学证实的最经济、有效预防措施，而且副作用少。因此，如何有效预防或减少CIN的发生，是目前面临的重要难题。血府逐瘀汤是以活血化瘀为代表的一种方剂，具有降低血黏度，改善血液流变性的作用，还可以清除氧自由基，提高超氧化物歧化酶的活性，抑制脂

质过氧化反应。本研究通过观察血府逐瘀汤干预冠状动脉造影术后对比剂肾病的临床研究, 以进一步探讨血府逐瘀汤对于 CIN 的作用及其机制和 CIN 的预防治疗措施。

2. 资料与方法

一般资料: 选取 2015 年 6 月至 2017 年 1 月就诊于我院心内科, 具有 PCI 术适应症的 200 例患者。按照随机数码表, 随机分为: 常规治疗组(常规组 100 例)和血府逐瘀汤干预组(干预组 100 例), 各组患者术前年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、造影剂种类、剂量等比较差异无显著意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

纳入标准: 1) 年龄大于 40 周岁小于 60 周岁的冠心病或可疑冠心病患者: 包括不明原因的胸痛或心律失常; 2) 根据加拿大心血管病学会(CCS)心绞痛分级分为 II~IV 级; 3) 签署知情同意书, 了解冠脉造影剂不良反应及注意事项并自愿参加本研究。

排除标准: 1) 有含碘药物或食物过敏史; 2) 肺动脉高压、支气管哮喘; 3) 妊娠和哺乳期妇女; 4) 心功能不全、心力衰竭; 5) 急性感染期, 贫血、甲状腺功能异常、恶性肿瘤; 6) 急慢性肾衰竭、使用肾毒性药物, 等患者; 7) 未控制的严重室性心律失常, 未纠正的电解质紊乱或洋地黄中毒, 发热性、出血性疾病等患者; 8) 1 个月内重复接受对比剂检查的患者; 9) 冠状动脉造影术中同时需行 PCI 术的患者。

治疗方法: 所有入选患者随机分为常规组和干预组, 各组患者均在我科进行冠状动脉造影术, 所有患者术前常规给予抗血小板、调脂及常规水化治疗, 且均不禁食、禁水; 常规水化治疗的方法为: 分别于术前 6 h 开始持续至术后 12 h 给予等渗晶体液 1 ml/kg·h 静脉水化; 冠脉造影术中所用对比剂均为碘比醇注射液(法国 UERBET 生产), 术后各组继续抗血小板、调脂治疗。干预组: 在采用常规治疗的基础上加用上血府逐瘀汤, 血府逐瘀汤用法为于冠脉造影术前 3 天及术后 7 天加服, 血府逐瘀汤由绍兴市人民医院制剂室提供, 煎煮方法: 温水浸泡 1 小时, 文火煎煮 45 分钟, 取汁, 再煎二汁, 两次约煎 400 ml, 混合后早晚 2 次服, 每日 1 剂。

血府逐瘀汤的配方为: 桃仁四钱(13.7 克), 红花三钱(10.3 克), 当归三钱(9 克), 生地黄三钱(9 克), 川芎一钱半(5 克), 赤芍二钱(6 克), 牛膝三钱(9 克), 桔梗一钱半(5 克), 柴胡一钱(3 克), 枳壳二钱(6 克), 甘草一钱(3 克)。

观察指标: 血清肌酐(Scr)的测定: 冠脉造影术前、术后第 1 天、3 天、7 天分别抽取空腹静脉血 5 ml, 使用本院生化室的 OLYMPUS AU2700 自动生化仪进行血清肌酐测定; 并根据冠脉造影前基础 Scr 及术后 72 hScr 判断患者是否发生 CIN。

Table 1. General situation of two groups

表 1. 两组患者一般情况比较

项目	常规组	干预组	P 值
男:女/例	28:22	26:24	0.52
年龄/岁	62.3 ± 7.2	63.6 ± 6.3	0.65
体重/kg	68.2 ± 8.1	69.1 ± 7.6	0.67
高血压/例(%)	56 (56%)	58 (58%)	0.58
糖尿病/例(%)	20 (20%)	22 (22%)	0.64
吸烟史/例(%)	64 (64%)	62 (62%)	0.65
造影剂用量/ml	30 ± 10.2	31 ± 9.5	0.53

肾小球滤过率估测值(eGFR):观察患者术前及术后第1天、3天、7天的肾小球滤过率估测值(eGFR)。肾小球滤过率估测值(eGFR)采用适合中国人的改良MDRD公式[2]进行计算: $eGFR(\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\sim 2) = 175 \times \text{SCr}(\text{mg/dl})^{-1} \cdot 154 \times \text{年龄} - 0.203 \times 0.79$ 女性。根据Scr计算eGFR值作为评估患者肾功能的指标。

统计学处理:采用SPSS13.0统计软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间计量资料采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验。

3. 结果

两组患者冠脉造影术前血SCr、eGFR比较:常规组SCr在冠脉造影术后第3天与第7天较术前均升高,而eGFR均降低,差异有统计学意义(见表2),而干预组在冠脉造影术前、后,SCr、eGFR无统计学差异;干预组在冠脉造影术后第3天与第7天SCr、eGFR分别与常规组SCr、eGFR比较,差异均有统计学意义(见表2)。

72小时内CIN的发生率比较:常规组5例(5%)发生CIN,干预组0例,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

4. 讨论

近年来随着冠脉病变介入治疗中造影术实施数量的增加,术后并发CIN发生率呈增长趋势,对住院患者的预后带来不利影响,增加患者的诊疗费用,目前尚无有效的治疗措施,应对CIN的关键仍在于预防。CIN的发病机制包括:1)肾脏血流动力学变化和肾髓质缺氧;2)肾小管损伤及肾小管细胞的凋亡;3)肾小管堵塞;4)免疫因素:对比剂是一种外源性物质,可作为过敏原使机体产生相应抗体。其基本病理变化是急性肾小管坏死,肾小管上皮细胞严重颗粒和空泡变性,进而崩解脱落,细胞碎屑阻塞于肾小管腔,位于肾髓质的髓袢和集合管病变尤为严重,肾间质弥漫水肿,肾小球病变不明显。

目前认为,活性氧引起的氧化应激在对比剂造成肾的直接损伤中起到关键作用。对比剂通过改变肾脏血流动力学,导致肾内渗透压增高,引起肾实质缺血缺氧,激活氧自由基产生途径,导致活性氧的产生。氧自由基诱导脂质过氧化反应,导致生物膜的损害,造成肾小管的损伤显著增多,进一步证实对比剂对肾小管上皮细胞的毒性作用。因此,探寻一条合理的预防干预途径,有效减少甚至抑制体内炎症反应以及氧化应激反应,或许有助于减少CIN的发生,而血府逐瘀汤在这一领域展示出了其积极有效的一面。

血府逐瘀汤是清代名医王清任活血化瘀诸方中颇具代表性的一首方剂,系由桃红四物汤(生地易熟地,赤芍易白芍)合四逆散(枳壳易枳实)加桔梗、牛膝而成。现代药理学研究表明:红花、桃仁、赤芍有抑制血小板和红细胞的聚集、稳定红细胞膜、降低血黏度,改善血液流变性的作用,故血府逐瘀汤具有降低造影剂的黏滞性及其造成的高渗状态,增加尿量防治肾小管的阻塞,减轻肾脏髓质的缺血的作用;同时

Table 2. Scr, eGFR of two groups before and after coronary angiography

表 2. 两组患者冠脉造影前后血SCr、eGFR比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SCr(umol/l)				eGFR			
	术前	术后1天	术后3天	术后7天	术前	术后1天	术后3天	术后7天
常规组 (100例)	75.1 \pm 5.1	78.1 \pm 5.2 ^a	99.6 \pm 4.2 ^b	86.1 \pm 5.4 ^c	83.1 \pm 7.3	79.3 \pm 7.5 ^a	75.1 \pm 6.2 ^b	74.1 \pm 8.5 ^c
干预组 (100例)	76 \pm 8.3	75.7 \pm 8.2 ^{ad}	75.7 \pm 8.3 ^{ae}	74.9 \pm 5.2 ^{ad}	81.7 \pm 6.2	82.4 \pm 8.1 ^{ad}	83.7 \pm 7.1 ^{ae}	84.7 \pm 7.4 ^{ad}

注:与术前比,^a $P > 0.05$,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$;与常规组相比,^d $P < 0.05$;^e $P < 0.01$ 。

红花、赤芍也具有清除氧自由基的作用[3] [4] [5] [6]。当归具有清除氧自由基, 提高超氧化物歧化酶的活性, 抑制脂质过氧化反应, 降低丙二醛的含量[7]。故可以清除氧自由基, 进一步保护肾小管, 避免肾功能的损伤。

郭昌星[8]等研究在理论上证实血府逐瘀汤能提高机体细胞抗氧化酶的活性, 降低脂质过氧化, 改善氧自由基代谢水平, 在清除氧自由基、阻断自由基损伤以及抗脂质过氧化方面有一定的功效, 在一定程度上能阻止炎症反应进一步发展。本研究结果表明血府逐瘀汤可以干预冠状动脉造影术后对比剂肾病的发生, 这可能与血府逐瘀汤具有清除氧自由基、改善血液流变性的功用, 从而起到保护肾小管, 减轻肾髓质缺血性损伤, 减少 CIN 发生率的作用。

本研究结果显示血府逐瘀汤干预组血清肌酐(Scr)、肾小球滤过率估测值(eGFR)的变化明显低于常规治疗组($P < 0.01$), 表明血府逐瘀汤对冠状动脉造影术中的肾脏具有保护作用, 明显减少对比剂肾病的发生, 与之前文献报导的血府逐瘀汤具有降低造影剂的黏滞性及其造成的高渗状态, 具有清除氧自由基、阻止炎症反应的作用一致。然而, 本研究的结论仅仅建立在临床检验的结果上, 未深入研究血府逐瘀汤干预前后组织病理及分子机制的变化; 再者, 本研究观察的指标有限, 未观察 β_2 -微球蛋白等指标, 而且 SCr 易受年龄、种族、体重、肌肉含量及代谢、蛋白摄入和性别等因素影响, 因此, 仅依据现有指标不足以准确评价肾功能。所以, 本课题组将会克服现有问题, 继续研究血府逐瘀汤在冠脉造影术后 CIN 预防中的作用, 探索改善其预后的方法, 相信随着对 CIN 发病机制认识的深入和新的有效预防策略的出现, 将使其得到更加有效的防治。

基金项目

浙江省中医药科学研究基金项目(2015ZB119)。

参考文献 (References)

- [1] Nash, K., Hafeez, A. and Hou, S. (2002) Hospital-Acquired Renal Insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases the Official Journal of the National Kidney Foundation*, **39**, 930-936.
- [2] 马迎春, 左力, 王梅, 等. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10): 589-595.
- [3] 王达理, 曾爱萍, 南柏松. 红花水提物抗自由基保护心肌细胞的作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(2): 34-35.
- [4] 阮金兰, 赵钟祥, 曾庆忠, 等. 赤芍化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(9): 965-969.
- [5] 汪宁, 刘青云, 彭代银, 等. 桃仁活血化淤作用的研究进展[J]. 安徽中医学院学报, 2002, 21(3): 63.
- [6] 张秋雁, 苏剑锋, 周小青, 等. 桃仁及红花不同配伍比的血府逐瘀汤对大鼠急性心肌缺血和血流变性的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(3): 155-157.
- [7] 王成天, 王炎林, 曾锐, 等. 当归注射液对大鼠心肌缺血一再灌注损伤的保护作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2001, 21(2): 122.
- [8] 郭昌兴, 杨兴易, 林兆奋, 等. 血府逐瘀汤对全身炎症反应综合征患者氧自由基的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(4): 228-229.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2166-6067，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：tcm@hanspub.org