

· 论著 ·

左卡尼汀联合水化对肾功能不全患者造影剂肾病的预防

胡乃峰¹

【摘要】目的 探讨左卡尼汀对慢性肾功能不全患者造影剂肾病（CIN）的预防作用。**方法** 选取149例拟行择期冠状动脉（冠脉）造影的肾功能不全患者，分为对照组（ $n=73$ ）和左卡尼汀组（ $n=76$ ）。两组患者均接受常规水化预处理，左卡尼汀组在术前2 h和术后24 h给予左卡尼汀20 mg/kg。术前及术后24、48、72 h测定两组血肌酐（SCr）、胱抑素C（CysC）、肾小球滤过率（eGFR）水平，比较术后72 h内组间CIN发生率的差别。**结果** 两组术前生理指标基本无差异。术后24、48、72 h左卡尼汀组的SCr和CysC水平低于对照组，eGFR高于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。左卡尼汀组的CIN发生率低于对照组（ $P<0.05$ ）。**结论** 左卡尼汀可降低肾功能不全CIN发生率；常规水化治疗联合左卡尼汀预处理较单纯水化预处理能更有效保护肾脏功能。

【关键词】 左卡尼汀；造影剂肾病；肾功能不全

【中图分类号】 R692

【文献标志码】 A

开放科学（源服务）标识码（OSID）



Prevention from contrast-induced nephropathy with levocarnitine and hydration in patients with renal insufficiency Hu Naifeng. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Qingdao Binhai University, Qingdao 266400, China.

Corresponding author: Hu Naifeng, E-mail: ybtougao@sina.com

[Abstract] Objective To discuss the protective effect of levocarnitine (L-carnitine) on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with chronic renal insufficiency. **Methods** CIN patients ($n=149$) with planned coronary angiography (CAG) were chosen and divided into control group ($n=73$) and L-carnitine group ($n=76$). Both groups received routine hydration pretreatment, and L-carnitine group was given L-carnitine (20 mg/kg) 2 h before the operation and 24 h after the operation. The levels of serum creatinine (SCr), serum cystatin C (Cys C) and glomerular filtration rate (GFR) were detected in 2 groups before the operation and 24 h, 48 h and 72 h after the operation, and incidence rate of CIN was compared between 2 groups 72 h after the operation. **Results** There were no differences in physiological indexes basically between 2 groups before the operation. The levels of SCr and CysC were lower, and GFR level was higher in L-carnitine group than those in control group ($P<0.05$) 24 h, 48 h and 72 h after the operation. The incidence rate of CIN was lower in L-carnitine group than that in control group ($P<0.05$). **Conclusion** L-carnitine can reduce incidence rate of CIN, and routine hydration pretreatment combined with L-carnitine has higher kidney protective effect than simple hydration pretreatment.

[Key words] Levocarnitine; Contrast-induced nephropathy; Renal insufficiency

造影剂肾病（CIN）是可疑或已确诊冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）的患者行冠状动脉（冠脉）造影术、支架植入术或冠脉CT的常见并发症，尤其是伴有慢性肾功能不全患者会导致肾功能进一步恶化^[1]。研究表明，CIN的发生是由造影剂诱发的肾血管收缩进一步引发肾髓质缺氧及造影剂对肾细胞的直接毒性导致的^[2]，高危人群如慢性肾病、糖尿病、心力衰竭（心衰）患者对CIN尤为敏感，发生率成倍增高^[3]。水化治疗是目前预防CIN的常规措施，但即使充分水化，CIN对高危人群尤其慢性肾病患者的威胁仍居高不下^[4]。如何有效预防和降低CIN对肾病患者的影响是目前研究的热点。本研究旨在探索上述药物联用预防慢性

肾病患者CIN的获益是否优于单纯水化治疗。

1 资料与方法

1.1 资料和分组 本研究选取青岛滨海学院附属医院于2020年6月至2021年1月行择期冠脉造影术的肾功能不全的冠心病患者。纳入标准：按照国际通用的MDRD^[5]计算肾小球滤过率（eGFR） <60 ml/min。排除标准：eGFR <15 ml/min；造影剂过敏；孕妇；规律透析；急性肾衰；心功能不全（EF $<50\%$ ）；严重肝功能不全者。

1.2 数据采集 将149例患者分为两组：左卡尼汀联合水化组（76例）和单纯水化组（73例）。单纯水化组（水化组）于术前6 h和术后即刻开始的12 h连续静滴生理盐水，滴速1 ml/kg·h。左卡尼汀联合水化组（联合组）除上述相同治疗外，术前2 h静脉注射左卡尼汀20 mg/kg；术后24 h再次静脉注射左卡尼汀20 mg/kg，总量控制在50~100

作者单位：¹266400 青岛，青岛滨海学院附属医院肾内科

通讯作者：胡乃峰，E-mail:ybtougao@sina.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2021.07.27

mg/kg·d的安全剂量内。监测血肌酐 (SCr)、eGFR、胱抑素C (CysC) 指标; 监测时间点为术前和术后连续3 d。主要研究终点为CIN发生率, 定义为SCr上升25%或SCr值上升0.5 mg/dl (44.2 μmol/L)^[1]。次要终点是SCr、CysC、eGFR术后24、48及72 h的变化。

1.3 统计学分析 应用SPSS 25.0软件进行数据分析。符合正态或近似正态分布的计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述, 不满足正态分布的计量资料采用中位数 (M) 和四分位数 (QR) 描述, 同一组内采用配对样本t检验或Wilcoxon秩和检验, 组间比较采用独立样本t检验或U检验。计数资料采用绝对数和百分数描述, 两组间差异采用卡方检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料比较 共149例患者纳入本研究, 分为联合组76例和水化组73例。入组患者均完成前述监测过程, 基本指标如表1所示, 两组患者的年龄、性别、体重、血压、心率、血红蛋白 (Hb)、SCr、eGFR、CysC、左室射血分数 (LVEF) 等基本生理指标均无统计学差异 ($P > 0.05$)。

表1 两组患者基本资料比较

项目	联合组 (n=76)	水化组 (n=73)	P值
年龄 (岁)	62.6 ± 9.2	61.1 ± 10.1	0.3445
性别 (男/女)	65.8/34.2	61.6/38.4	0.6140
体重 (kg)	73.5 ± 11.8	75.2 ± 12.2	0.3887
收缩压 (mmHg)	125 ± 24	120 ± 21	0.1787
舒张压 (mmHg)	72 ± 15	74 ± 13	0.3867
心率 (次/min)	82 ± 12	80 ± 14	0.3501
血红蛋白 (g/L)	120 ± 24	118 ± 23	0.6046
SCr (μmol/L)	147.9 ± 10.6	151.9 ± 15.9	0.0718
eGFR (ml/min)	45.3 ± 3.2	44.8 ± 3.1	0.3346
CysC (mg/L)	1.10 ± 0.28	1.18 ± 0.27	0.0781
LVEF (%)	51.9 ± 10.5	53.5 ± 12.7	0.4025

注: SCr: 肌酐; eGFR: 肾小球滤过率; CysC: 胱抑素C; LVEF: 左室射血分数

2.2 两组肾功能指标比较 入选患者均伴肾功能不全, 均存在SCr、CysC升高及eGFR减低, 术前比较两组上述指标均无统计学差异 ($P > 0.05$)。术后24 h、48 h、72 h两组间SCr、eGFR、CysC比较均有统计学差异, 联合组肾功能指标均优于水化组, 尤以24 h和48 h的差异更为显著 ($P < 0.01$); 术后24 h及48 h的SCr、eGFR、CysC指标均较术前呈恶化趋势, 而术后72 h各指标逐渐恢复并接近术前; 72 h指标显示联合组优于水化组, ($P < 0.05$), 提示常规水化治疗具有保护造影剂肾损伤的作用, 联合左卡尼汀可进一步减轻肾损伤 (表2)。

2.3 两组CIN比较 149例患者中, 使用造影剂后

表2 治疗前、后两组患者肾功能指标比较

项目	联合组 (n=76)	水化组 (n=73)	P值
SCr (μmol/L)	-	-	-
术前	147.9 ± 10.6	151.9 ± 15.9	0.0718
术后24 h	149.1 ± 12.5	165.1 ± 18.1	<0.001
术后48 h	149.7 ± 16.4	169.6 ± 15.8	<0.001
术后72 h	145.6 ± 14.3	154.3 ± 13.7	0.0002
eGFR (ml/min)	-	-	-
术前	45.3 ± 3.2	44.8 ± 3.1	0.3346
术后24 h	43.7 ± 5.4	40.8 ± 2.9	0.0001
术后48 h	41.5 ± 3.3	38.5 ± 5.1	<0.001
术后72 h	45.2 ± 3.8	43.6 ± 4.2	0.0159
CysC (mg/L)	-	-	-
术前	1.10 ± 0.28	1.18 ± 0.27	0.0781
术后24 h	1.28 ± 0.36	1.47 ± 0.38	0.0021
术后48 h	1.31 ± 0.47	1.52 ± 0.43	0.0051
术后72 h	1.12 ± 0.34	1.25 ± 0.39	0.0315

注: SCr: 肌酐; eGFR: 肾小球滤过率; CysC: 胱抑素C

72 h内发生CIN24例, 其中左卡尼汀联合水化组8例, 单纯水化组16例。组间比较SCr升高25%及SCr上升0.5 mg/dl均显示联合组优于水化组, 但未达到统计学差异 ($P=0.058, 0.079$); 组间CIN发生率联合组显著低于水化组 (10.5% vs. 21.9%, $P < 0.05$), 具有统计学差异。

3 讨论

本研究表明, 左卡尼汀可有效预防或减少慢性肾功能不全患者造影剂肾病的发生率, 对冠脉造影剂造成的肾损伤具有保护作用。流行病学调查显示, CIN发生率根据患者伴随疾病不同, 发生率高达24%, 但机制尚未阐明^[4,6]。研究发现: 造影剂的高渗透压对肾上皮细胞的直接毒性, 肾小管的主动应激反馈, 一氧化氮、腺苷、内皮素、前列腺素、血管紧张素等因子的降低均导致肾血管舒缩失调, 肾间质压力升高, 最终导致肾髓质缺氧和急性肾小管坏死^[7,8]。相应的预防措施 (如水化、碳酸氢钠碱化、N-乙酰半胱氨酸等) 已广泛用于临床, 但疗效不尽人意^[9]。探索优化的CIN预防措施是临床有待解决的问题。

左卡尼汀是哺乳动物能量代谢中必需的体内天然物质, 主要功能是促进脂类代谢。它既能将长链脂肪酸带进线粒体基质, 促进氧化分解, 为细胞提供能量; 又能将线粒体内产生的短链脂酰基输出。左卡尼汀的主要作用是促进脂类代谢, 在低氧缺血时, 脂酰-CoA堆积, 线粒体内的长链脂酰卡尼汀也堆积, 游离卡尼汀因大量消耗而减低。缺血低氧导致ATP降低, 细胞膜和亚细胞膜通透性升高, 堆积的脂酰-CoA可致膜构造改变, 膜相崩解而引起细胞死亡。另外, 低氧时以糖无氧酵解为主, 脂肪酸等堆积导致酸中毒, 细胞自溶死亡。补充左卡尼汀可使堆积的脂酰-CoA进入线粒体内, 使氧化磷酸化停止, 从而改善肾损伤^[10-12]。

本研究在常规水化的基础上联合左卡尼汀治疗,以左卡尼汀改善细胞代谢和低氧导致的肾上皮细胞损伤为理论基础,旨在探索一条新的预防CIN的治疗方案。应用造影剂72 h内,联合组对CIN的预防和改善作用优于水化组,肾功能的重要生理指标(SCr、eGFR、CysC等)经左卡尼汀处理,均明显优于单纯水化治疗;CIN发生率明显降低,且左卡尼汀组自身对照,肾功能指标的恢复程度优于水化组。左卡尼汀对肾功能不全患者造影剂肾病具有防护作用。本研究局限性在于:入选病例数较少;尚未完成所有随访;部分患者失访。后续将进行多中心、大样本量的前瞻性研究,为指导临床用药提供参考。

参考文献

- [1] Ki YJ, Kwon SA, Kim HL, *et al.* The Prevention of Contrast Induced Nephropathy by Sargogrelate: a Prospective Randomized Controlled Clinical Trial[J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(4): e261.
- [2] Feldkamp T, Kribben A. Contrast media induced nephropathy: definition, incidence, outcome, pathophysiology, risk factors and prevention[J]. *Minerva Med*, 2008, 99(2): 177-96.
- [3] Azzalini L, Candilio L, McCullough PA, *et al.* Current Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Coronary Angiography and Intervention: A Reappraisal of the Literature[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(10): 1225-8.
- [4] Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, *et al.* Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, 29(1): 1-9.
- [5] Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, *et al.* Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(12): 929-37.
- [6] Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, *et al.* Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(6): 417-24.
- [7] Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies[J]. *Crit Care Nurse*, 2013, 33(1): 37-46.
- [8] Geenen RW, Kingma HJ, van der Molen AJ. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention[J]. *Insights Imaging*, 2013, 4(6): 811-20.
- [9] Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(2): 247-55.
- [10] Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, Fernández-Fernández C, *et al.* Significance of L-carnitine for human health[J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(8): 578-94.
- [11] Bonomini M, Di Liberato L, Zammit V, *et al.* Current Opinion on Usage of L-Carnitine in End-Stage Renal Disease Patients on Peritoneal Dialysis[J]. *Molecules*, 2019, 24(19): 3449.
- [12] 刘岳, 来永强. 左卡尼汀联合参麦注射液应用于不停跳冠状动脉旁路移植手术患者的疗效观察[J]. *中国医药*, 2018, 13(7): 992-995.

本文编辑: 孙竹

(上接868页)

- [4] 中华医学会心血管病分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管病内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 382-400.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(5): 359-76.
- [6] 中华医学会心血管病学分会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 380-93.
- [7] Tok D, Turak O, Yayla C, *et al.* Monocyte to HDL ratio in prediction of BMS restenosis in subjects with stable and unstable angina pectoris[J]. *Biomark Med*, 2016, 10(8): 853-60.
- [8] Kuriyama N, Kobayashi Y, Yamaguchi M, *et al.* Usefulness of rotational

atherectomy in preventing polymer damage of everolimus-eluting stent in calcified coronary artery[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(5): 588-9.

- [9] Yuichi Saito, Daniel Grubman, Ecaterina Cristea, *et al.* The Firehawk Stent: A Review of a Novel Abluminal Groove-Filled Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent[J]. *Cardiol Rev*, 2020, 28(4): 208-12.
- [10] Gao RL, Xu B, Lansky AJ, *et al.* A randomised comparison of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: clinical and angiographic follow-up of the TARGET I trial[J]. *EuroIntervention*, 2013, 9: 75-83.
- [11] 戴敬, 吕树铮, 宋现涛, 等. 冠心病合并糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗中的支架选择和远期预后[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(12): 1325-7.

本文编辑: 阮燕萍

(上接872页)

- [9] Tonio PA, De Bruyne B, Pijls NH, *et al.* Fractional Flow Reserve versus angiography for guiding percutaneous intervention[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(3): 213-24.
- [10] Zhang D, Lv S, Song X, *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis[J]. *Heart*, 2015, 101(6): 455-62.
- [11] 王明礼, 刘建平, 钟理, 等. 血流储备分数在多支血管病变患者中指导经皮冠状动脉介入治疗疗效的荟萃分析[J]. *重庆医学*, 2014, 43(7): 823-5.
- [12] 崔孔勇, 吕树铮, 柳弘, 等. 血流储备分数与冠状动脉造影指导的多支血管病变介入治疗疗效比较的荟萃分析[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(8): 636-41.
- [13] Lopez-Palop R, Carrillo P, Torres F, *et al.* Results of Fractional Flow

Reserve Measurement to Evaluate Nonculprit Coronary Artery Stenoses in Patients With Acute Coronary Syndrome[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2012, 65(2): 164-70.

- [14] Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, *et al.* Fractional flow reserve vs angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(2): 100-11.
- [15] 高丽华, 陈欣, 卢志成, 等. 心肌血流储备分数在冠状动脉多支病变介入治疗中的应用[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(21): 3544-6.
- [16] 丁钰轩, 王永进, 高宏波, 等. 血流储备分数指导下完全血运重建对非ST段抬高型急性冠状动脉综合征多支血管病变患者预后的影响[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(2): 111-5.

本文编辑: 李丹花