

· 临床研究 ·

水化治疗对肾功能不全患者血尿酸水平的影响

柯媛媛, 岑锦明, 杨希立, 许兆廷

(广东省佛山市第一人民医院心内科 528000)

摘要:目的 探讨水化治疗对轻度肾功能不全患者冠状动脉介入治疗后的血尿酸水平的影响。方法 对拟行冠状动脉造影检查的患者,测定血尿酸、肌酐水平,根据患者血肌酐水平,分为肾功能正常组、肾功能轻度异常组。共入选 348 例患者,其中肾功能正常组 295 例,肾功能轻度异常组 53 例。所有入选患者均行冠状动脉造影,冠状动脉狭窄大于 70% 的患者行冠状动脉内支架植入术,对肾功能轻度异常组术前 12 h 及术后 24 h 行水化治疗,水化后复查血尿酸、肌酐水平。结果 冠心病与非冠心病患者血尿酸水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),肾功能轻度异常组手术前后血肌酐水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而肾功能轻度异常组术后血尿酸水平较术前下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 对肾功能轻度异常患者围术期行水化治疗,可安全耐受冠状动脉内介入治疗,水化治疗可能降低肾功能不全患者血尿酸水平。

关键词:尿酸;肌酐;水化;肾功能不全

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)16-1593-02

Influence of hydration therapy to level of serum uric acid in patients with renal insufficiency

Ke Yuanyuan, Cen Jinming, Yang Xili, Xu Zhaoyan

(Department of Cardiology, Foshan First People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of hydration therapy to the level of serum uric acid in the patients with mild renal insufficiency(MRI) who underwent percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** The levels of serum uric acid and creatinine were tested in the patients undergoing coronary arteriography(CAG). According to the level of serum creatinine, the patients were divided into two groups: the MRI group($n=53$) and the normal renal function group(control group, $n=295$). The patients with coronary artery stenosis over 70% confirmed by CAG underwent PCI. The patients in the MRI group received hydration therapy at 12 h before procedure and at 24 h after CAG and PCI. The serum uric acid and creatinine were tested again after hydration. **Results** The differences of the serum levels of uric acid between the coronary artery disease(CAD) patients and the non-CAD patients were not significant($P>0.05$), and the differences of the serum uric acid in the MRI group before and after the administration of CAG and PCI were not significant($P>0.05$). While the serum levels of uric acid in the MRI group were decreased after hydration, the difference was significant($P<0.05$). **Conclusion** The patients with mild MRI can safely tolerate PCI if using hydration during perioperative period. Hydration can decrease the level of serum uric acid in the patients with MRI.

Key words: uric acid; creatinine; hydration; renal insufficiency

对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)是对比剂应用过程中重要的并发症,是目前继手术和低血压之后医源性急性肾功能不全的第 3 位原因,而原有肾功能障碍是 CIN 的最主要危险因素^[1-2]。在冠心病患者中合并轻度肾功能不全(mild renal insufficiency, MRI)相当普遍,接受造影检查和介入手术的患者也不断增加,所以 CIN 也引起了大家的重视。许多研究证实水化治疗可以减少 CIN 的发生,本研究也发现对于轻度肾功能不全的患者,冠状动脉介入治疗前后进行水化治疗,不会引起肾功能恶化。同时也发现一个有趣的现象,水化治疗可以降低血尿酸水平,是否可将水化治疗用于急性痛风的治疗,尤其是合并肾功能不全的患者,值得进一步探讨。现就水化治疗对轻度肾功能不全患者介入手术前后血尿酸及肌酐(creatinine, Cr)水平的影响报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选 2010 年 4 月至 2011 年 6 月于佛山市第一人民医院心内科住院,根据胸痛症状、心电图、运动平板、心脏发射型计算机断层仪(emission computerized tomography, ECT)或冠状动脉 CT, 疑诊为冠心病的患者,行冠状动脉造影检查,冠状动脉病变狭窄在 70% 以上的患者进一步行冠状动脉内支架植入术,所有患者术前均检查肾功能、血尿酸水平。对肾功能轻度异常($Cr>131 \mu\text{mol/L}$)的患者术前 12 h、术后 24 h 行水化治疗(生理盐水以 $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度持续

静滴),水化治疗后检测血肌酐、尿酸水平。共入选病例 348 例,冠心病患者 206 例,非冠心病患者 142 例;其中,肾功能正常组 295 例(男 152 例,女 143 例),肾功能轻度异常组 53 例(男 28 例,女 25 例)。除有自身免疫性疾病、恶性肿瘤、肝功能异常、肾功能明显异常($Cr>210 \mu\text{mol/L}$)、系统性炎症疾病、近 6 个月内有手术或外伤史,近 1 个月有活动性出血、心功能不全(纽约心脏学会心功能 III 级及以上)、急性心肌梗死的患者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及测定 所有患者于入院后次日清晨采肘静脉血,检测血肌酐(采用苦味酸法检测,参考值 $62 \sim 115 \mu\text{mol/L}$)、尿酸水平(采用尿酸酶比色法测定,参考值 $208 \sim 428 \mu\text{mol/L}$)。根据血肌酐水平分为肾功能轻度异常组($131 \mu\text{mol/L} < Cr < 210 \mu\text{mol/L}$)、肾功能正常组($Cr < 120 \mu\text{mol/L}$)。对肾功能轻度异常组术前 12 h 及术后 24 h 行水化治疗(生理盐水以 $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度持续静滴)。水化治疗结束后复查血尿酸、肌酐水平。

1.2.2 冠状动脉介入手术 所有患者行冠状动脉造影,采用 Seldinger 法穿刺桡动脉或股动脉,成功后分别行左、右冠状动脉造影,使用非离子性造影剂(优维显 370)。冠状动脉狭窄超过 50% 诊断为冠心病,对冠状动脉狭窄大于 70% 的患者进一步行支架植入术。对比剂限量计算公式: $5 \text{ mL} \times \text{体质量}(\text{kg}) / \text{Scr}(\text{mg/dL})$ 。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	性别(n)		血脂(mmol/L)				空腹血糖 (mmol/L)	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)
		男	女	TC	TG	LDL-C	HDL		
冠心病组	68.2 \pm 7.5	105	101	4.32 \pm 0.93	2.59 \pm 1.87	2.51 \pm 0.68	1.03 \pm 0.21	5.34 \pm 1.56	390.01 \pm 139.70
非冠心病组	61.7 \pm 8.9	70	72	4.16 \pm 0.75	1.98 \pm 1.65	2.52 \pm 0.56	1.10 \pm 0.25	5.19 \pm 0.86	382.66 \pm 121.90

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用 t 检验, 手术前后比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病组与非冠心病组在发病年龄、性别、血糖、血脂、尿酸方面比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 肾功能轻度异常组较肾功能正常组血尿酸水平高, 差异有统计学意义, 见表 2。

表 2 肾功能轻度异常组和肾功能正常组血肌酐、尿酸水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肌酐($\mu\text{mol/L}$)	尿酸($\mu\text{mol/L}$)
肾功能正常组	295	91.12 \pm 16.25	346.89 \pm 121.79
肾功能轻度异常组	53	157.04 \pm 29.24 [#]	439.42 \pm 133.92 [#]

[#]: $P < 0.05$, 与肾功能正常组比较。

2.3 肾功能轻度异常患者术后血肌酐水平较术前无进行性升高, 手术前后血肌酐比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 而水化后血尿酸水平较术前下降, 血尿酸水平手术前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 肾功能轻度异常患者手术前后血尿酸、肌酐水平比较($\bar{x} \pm s$)

肾功能轻度异常患者	肌酐($\mu\text{mol/L}$)	尿酸($\mu\text{mol/L}$)
冠脉造影术前	157.04 \pm 29.24	439.42 \pm 133.92
冠脉造影术(水化)后	156.42 \pm 28.07	358.19 \pm 85.12 [#]

[#]: $P < 0.05$, 与术前比较。

3 讨论

CIN 的发生机制目前尚未完全明确, 肾灌注减少、肾小管微栓塞形成、氧化应激、对比剂肾脏滞留及对肾小管直接毒性作用被认为是导致 CIN 的主要机制^[3]。而 CIN 的相关危险因素包括先存的肾功能不全、糖尿病、高龄、充血性心力衰竭、使用肾毒性药物和对比剂的类型、剂量, 其中原有肾功能不全是发生 CIN 的最重要独立危险因素^[1,4]。预防 CIN 的措施包括水化治疗、减少对比剂用量、选用非离子型对比剂及低渗对比剂、应用抗氧化剂乙酰半胱氨酸、碳酸氢盐、透析等^[5]。但到目前为止, 没有任何一个药物经过权威机构验证, 可以降低 CIN 的发生。其中水化治疗是公认的有效预防 CIN 的最基本措施。水化可以增加肾血流量, 减少肾血管收缩, 减少对比剂在肾脏滞留时间, 减少管型形成, 从而降低 CIN 的发生。本研究也证实对于轻度肾功能不全患者介入治疗前行水化治疗是安全有效的。

高尿酸血症常与传统的代谢性心血管危险因素高血压、高脂血症、2 型糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗等伴发, 故一直被认为是代谢异常的一种标志。但近 20 年来 10 多项前瞻性大规模临床研究, 采用多因素回归分析证实高尿酸血症是心血管疾病的独立危险因素^[6-7]。目前虽没有循证证据显示降低血尿酸水平可降低心血管事件风险, 但高尿酸血症与血管、心脏、肾脏不良预后密切相关, 降低血尿酸治疗有望成为一种心血管疾病防

治的新途径。尿酸是冠心病死亡的独立危险因素, 而且, 心血管造影剂对存在左心室功能障碍的患者也增加血尿酸水平^[8-10]。尿酸亦与肾脏关系密切, 尿酸结晶沉积可导致肾小动脉和慢性间质炎症使肾损害加重, 还可直接使肾小球入球小动脉发生微血管病变, 导致慢性肾脏疾病^[11-12]。由于无症状高尿酸血症患者在发生痛风之前往往不被重视, 但高尿酸血症与血管、心、肾不良预后密切相关, 因此, 对存在心脑血管疾病合并高尿酸血症的患者在痛风发作前就应积极干预。目前治疗痛风急性发作的药物主要是非甾体类抗炎药或秋水仙碱, 而对于肾功能不全的患者, 这两种药物均需要慎用或减量。无症状高尿酸血症的治疗, 包括促尿酸排泄的药物及抑制尿酸生成的药物, 丙磺舒、苯磺唑酮及苯溴香豆酮均属促进尿酸排泄的药物, 但当尿中尿酸浓度高时, 促尿酸排泄药是无效的或有害的。别嘌呤醇是目前唯一在临床使用的黄嘌呤氧化酶抑制剂, 能抑制尿酸的生成。它是治疗慢性痛风的首选用药。但应注意其有引起患者痛风急性发作的可能, 且在服用噻嗪类利尿剂的患者, 别嘌呤醇的毒性增加。对肾功能衰竭和服用利尿剂患者, 别嘌呤醇应降低治疗剂量, 因此对高尿酸血症或痛风的合并肾功能不全患者进行治疗, 均需考虑上述药物的剂量、安全性及其他的药物不良反应。本研究发现水化治疗可以降低血尿酸水平, 且不会引起肾功能恶化, 可能成为治疗慢性肾功能不全合并高尿酸血症或痛风的一种新方法。推测其可能的机制为增加肾的血流量, 减少肾血管收缩, 促进尿酸的排泄, 减少尿酸在肾小管内的沉积, 从而减少管型及尿酸对肾间质及肾血管的损害, 使其可能成为治疗高尿酸血症或痛风的一种安全有效的方法, 尤其是对合并肾功能不全的患者。但本研究样本量较少, 关于此类的相关文献报道也较少见, 水化治疗是否可以推广应用于肾功能不全合并高尿酸血症或痛风的治疗还需要进一步的临床试验证实。

参考文献:

- [1] Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology (Review)[J]. *Kidney Int Suppl*, 2006, 69(2): S8-10.
- [2] McCullough P. Outcomes of contrast-induced nephropathy: experience in patients undergoing cardiovascular intervention [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 67(3): 335-343.
- [3] Tumlin J, Stacul F, Adam A, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(6): 14-20.
- [4] Katzberg RW, Hailer C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape(Review) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2006, 69(3): S3-7.
- [5] Briguori C, Airoidi F, D'Andrea D, et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial(REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies[J]. *Circulation*, 2007, 115(10): 1211-1217.
- [6] Meisinger C, Koenig W, Baumert J, et al (下转第 1597 页)

- 对策研究[J]. 重庆医学, 2010, 39(4): 413-414.
- [2] Chen WY, He L. Advances in molecular genetics of schizophrenia[J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2005, 27(3): 401-407.
- [3] Jim VO, Bart PR, Richie P. Gene-environment interactions in schizophrenia; review of epidemiological findings and future directions[J]. Schizophr Bull, 2008, 34(6): 1066-1082.
- [4] 姜海鸥, 王斌, 粟丽. 叶酸代谢与人类肿瘤发生的机制及对策[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(7): 5-7.
- [5] 闻荣海, 周晓娟. 精神分裂症的表观遗传学机制及其相关药物的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(10): 892-896.
- [6] Feng LG, Song ZW, Xin F, et al. Association of plasma homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene variant with schizophrenia; A Chinese Han population-based case-control study[J]. Psychiatry Res, 2009, 168(3): 205-208.
- [7] García-Miss Mdél R, Pérez-Mutul J, López-Canul B, et al. Folate, homocysteine, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha levels, but not the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, are risk factors for schizophrenia[J]. J Psychiatr Res, 2010, 44(7): 441-446.
- [8] Kang HJ, Choe BM, Kim SH, et al. No association between functional polymorphisms in COMT and MTHFR and schizophrenia risk in Korean population[J]. Epidemiol Health, 2010, 32: e2010011.
- [9] Kempisty B, Mostowska A, Górska I, et al. Association of 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR) gene with bipolar disorder and schizophrenia[J]. Neurosci Lett, 2006, 400(3): 267-271.
- [10] Lee YS, Han DH, Jeon CM, et al. Serum homocysteine, folate level and methylenetetrahydrofolate reductase 677, 1298 gene polymorphism in Korean schizophrenic patients[J]. Neuroreport, 2006, 17(7): 743-746.
- [11] Muntjewerff JW, van der Put N, Eskes T, et al. Homocysteine metabolism and B-vitamins in schizophrenic patients: low plasma folate as a possible independent risk factor for schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2003, 121(1): 1-9.
- [12] Philibert R, Gunter T, Hollenbeck N, et al. No association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism with schizophrenia[J]. Psychiatr Genet, 2006, 16(5): 221-223.
- [13] Sazci A, Ergul E, Kucukali I, et al. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene with schizophrenia; association is significant in men but not in women[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(7): 1113-1123.
- [14] Vilella E, Virgos C, Murphy M, et al. Further evidence that hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1289C polymorphisms are not risk factors for schizophrenia[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(7): 1169-1174.
- [15] 叶向梅, 张鑫, 王红玲. MTHFR 基因多态性与精神分裂症的关联研究[J]. 黑龙江医学, 2010, 34(9): 641-655.
- [16] 杨东英, 陆小兵, 李佑辉, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及血浆同型半胱氨酸(HCY)水平与首发精神分裂症的关系[J]. 中国行为医学科学, 2007, 16(10): 901-902.
- [17] 彭婷, 李笑天, 王丽. 孕母叶酸摄入与 MTHFR 基因 C677T 多态性对子代先天性心脏病发病风险研究[J]. 环境与健康杂志, 2009, 26(8): 687-690.
- [18] 张国富, 唐红, 任彩丽. 精神分裂症患者血浆硫化氢、同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B6 水平变化研究[J]. 新乡医学院学报, 2010, 27(6): 603-605.
- [19] Cheryl LG, Michael GB, Juan AA, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T variant modulates folate status response to controlled folate intakes in young women[J]. J Nutr, 2003, 133(5): 1272.
- [20] Arinami T, Yamada N, Yamakawa-Kobayashi K, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase variant and schizophrenia/depression[J]. Am J Med Genet, 1997, 74(5): 526.
- [21] 邓红, 刘协和, 蔡贵庆, 等. 甲基四氢叶酸还原酶 C677T 与精神分裂症的连锁不平衡研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2002, 19(3): 198-200.

(收稿日期: 2011-09-28 修回日期: 2011-11-22)

(上接第 1594 页)

- al. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population: the MONICA/KORA cohort study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(6): 1186-1192.
- [7] Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study[J]. Arthritis Rheum, 2009, 61(2): 225-232.
- [8] Nadkar MY, Jain VI. Serum uric acid in acute myocardial infarction[J]. Assoc Physicians India, 2008, 56: 759-762.
- [9] Kowalczyk J, Francuz P, Swoboda R, et al. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with different types of renal dysfunction and acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention[J]. Nephron Clin Pract, 2010, 116(2): c114-122.
- [10] Spoon DB, Lerman A, Rule AD, et al. The association of serum uric acid levels with outcomes following percutaneous coronary intervention[J]. Interv Cardiol, 2010, 23(3): 277-283.
- [11] Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(3): 239-247.
- [12] Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease[J]. Am Soc Nephrol, 2008, 19(12): 2407-2413.

(收稿日期: 2011-09-18 修回日期: 2011-12-20)