

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00041

肾移植患者冠状动脉造影及介入治疗的临床应用(附6例报告)

刘凤璇, 秦永文, 陈峰, 张必利, 许旭东, 赵仙先*

第二军医大学长海医院心血管内科, 上海 200433

[摘要] **目的** 了解肾移植患者合并冠心病的临床特征, 分析对此类患者行冠状动脉造影及介入治疗的安全性和有效性。**方法** 入选 2005 年至 2011 年在我院心内科接受冠脉造影的 6 例肾移植患者, 对一般资料、冠脉造影及预后情况进行回顾性分析。**结果** 6 例肾移植患者中, 3 例冠脉造影阴性, 另 3 例合并糖尿病的患者经冠脉造影确诊为冠心病。确诊为冠心病的 3 例患者中, 1 例为不稳定性心绞痛, 分 2 次行支架植入, 共植入 5 根支架; 1 例诊断为急性下壁心肌梗死, 冠脉造影提示右冠脉完全闭塞, 植入 2 根支架; 1 例诊断为急性非 ST 段抬高心肌梗死, 冠脉造影提示 3 支血管多节段弥漫病变, 未能植入支架。6 例患者造影前和造影后肾功能指标相比差异无统计学意义, 随访期间所有患者未出现肾功能恶化。**结论** 对肾移植患者进行冠脉造影及介入治疗是安全、可行的, 可显著提高肾移植患者的生存质量。

[关键词] 肾移植; 冠心病; 冠状动脉造影; 对比剂肾病

[中图分类号] R 692; R 541.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)01-0041-05

Coronary angiography and percutaneous coronary intervention in kidney transplant patients: a report of 6 cases

LIU Su-xuan, QIN Yong-wen, CHEN Feng, ZHANG Bi-li, XU Xu-dong, ZHAO Xian-xian*

Department of Cardiovasology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical characteristics of kidney transplant patients combined with coronary heart disease, and to analyze the safety and efficacy of coronary angiography and percutaneous coronary intervention for them. **Methods** Six kidney transplant patients underwent coronary angiography in our department between 2005 and 2011. The clinical characteristics, coronary angiography data and prognoses of the patients were retrospectively analyzed. **Results** Three patients had normal coronary angiograms and the other 3 combined with diabetes mellitus also had coronary heart diseases as found by coronary angiography. One case had unstable angina and was implanted with a total of 5 stents during 2 sessions. Another case had acute inferior wall myocardial infarction (caused by complete occlusion of the right coronary artery) was implanted with 2 stents. The other case had acute non-ST-segment elevation myocardial infarction and coronary angiography revealed multi-segment diffuse lesions in 3 arteries; stent implantation failed in this patient. There was no significant difference in renal functions before and after coronary angiography in the 6 patients, and there was no deterioration of renal function during the follow-up. **Conclusion** Coronary angiography and percutaneous coronary intervention are safe and feasible for kidney transplant patients, and they can greatly improve the quality of life of the patients.

[Key words] kidney transplantation; coronary disease; coronary angiography; contrast induced nephropathy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(1):41-45]

终末期肾病患者多伴有高血压、糖尿病、血脂异常等, 最终有 50% 左右死于心血管疾病^[1]。肾移植是终末期肾病最有效的治疗方法, 但移植后长期服用糖皮质激素、免疫抑制剂会增加心血管疾病的发病率, 使得冠心病仍为此类患者的主要死因^[2]。冠状动脉造影是目前评价冠脉病变程度的“金标准”, 对比剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN)是

其常见的并发症之一。合并冠心病的肾移植患者进行冠脉造影和经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCD)会进一步增加对比剂的用量, 导致 CIN 发病风险升高^[3]。如何预防这类特殊人群出现 CIN 并保护移植肾脏功能, 引起心内科、肾内科和泌尿外科医生的广泛关注。本研究入选 6 例在我科行冠脉造影的肾移植患者, 分析其临床资料和

[收稿日期] 2012-11-07

[接受日期] 2012-12-24

[作者简介] 刘凤璇, 博士生. E-mail: suxuan.liu@gmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161257, E-mail: chcardiovasology@foxmail.com

冠脉特点并评估冠脉造影的临床应用价值和安全性。

1 临床资料

1.1 一般资料 入选 2005 年至 2011 年在我院心内科接受冠脉造影的 6 例肾移植患者,男 3 例、女 3 例,年龄 42~73 岁,肾移植术后 2~21 年。肾移植术后 4 例患者采用“泼尼松+环孢素+霉酚酸酯”方案(Pred+CsA+MMF)、1 例采用“泼尼松+环孢素+硫唑嘌呤”方案(Pred+CsA+Aza)、1 例采用“泼尼松+他克莫司+霉酚酸酯”方案(Pred+FK506+MMF)治疗。6 例患者入院前均存在活动后胸闷、胸痛,予药物保守治疗控制不佳。入院后查

肌钙蛋白(cTnI)和脑钠肽(BNP),例 1 cTnI 为 0.15 ng/mL、BNP 为 274 pg/mL,例 3 cTnI 为 19.69 ng/mL、BNP 为 297 pg/mL,其余患者 cTnI 和 BNP 正常。采用 Cockcroft-Gault 公式计算内生肌酐清除率(Ccr)估测肾小球滤过率(eGFR)并评估患者的肾功能,轻度肾功能不全:60~90 mL/min,中度肾功能不全:30~59 mL/min,重度肾功能不全:15~29 mL/min,极重度肾功能不全:<15 mL/min。本研究 6 例患者术前血肌酐(Scr)水平为(143.67±47.78) μmol/L,Ccr 为(44.83±17.94) mL/min。例 1 为重度肾功能不全,其余 5 例为轻度到中度肾功能不全。详见表 1。

表 1 肾移植患者的临床资料

Tab 1 Clinical data of the kidney transplant patients

Case	Age (year)	Sex	Body weight m/kg	Time post transplant (year)	Treatment post transplant	Combined disease
1	73	Male	60	21	Pred+CsA+Aza, stain, CCB, insulin	HT and DM
2	57	Male	74	11	Pred+CsA+MMF, stain, CCB, insulin	HT and DM
3	48	Female	60	2	Pred+CsA+MMF, stain, insulin	DM
4	42	Male	72	3	Pred+FK506+MMF, stain, CCB	HT
5	52	Female	60	5	Pred+CsA+MMF, stain, CCB	HT
6	55	Female	62	6	Pred+CsA+MMF, stain, CCB	HT

Case	Smoking (pieces per day for years)	cTnI ρ _B /(ng·mL ⁻¹)	BNP ρ _B /(pg·mL ⁻¹)	Scr c _B /(μmol·L ⁻¹)	Urea c _B /(mmol·L ⁻¹)	HGB ρ _B /(g·L ⁻¹)	Ccr (mL·min ⁻¹)
1	400	0.15	274	210	20.8	89	23.55
2	400	<0.04	25.4	195	14.6	83	38.74
3	None	19.69	297	96	6.7	138	39.41
4	None	<0.04	28.0	113	11.2	137	76.80
5	None	<0.04	50.0	138	11.0	90	39.41
6	None	<0.04	45.0	110	10.8	110	51.09

Pred: Prednisone; CsA: Cyclosporin A; Aza: Zzathioprine; CCB: Calcium channe blocker; MMF: Mycophenolate mofetil; FK506: Tacrolimus; HT: Hypertension; DM: Diabetes mellitus; cTnI: Cardiac troponin I; BNP: Brain natriuretic peptide; Scr: Serum creatinine; HGB: Hemoglobin; Ccr: Creatinine clearance

1.2 方法 选择右侧桡动脉或右侧股动脉为穿刺点,穿刺成功后应用 Judkins 方法^[4] 进行选择性冠脉造影,多体位投照,多部位造影。冠状动脉狭窄超过 50% 诊断为冠心病,狭窄超过 75% 予支架植入。根据 Gensini 方法^[5] 对冠脉狭窄程度进行评分。狭窄程度为 1%~25%、26%~50%、51%~75%、76%~90%、91%~99%、100% 分别计 1、2、4、8、16、32 分;冠状动脉各段所占系数:左主干计 5 分;前降支近、中、远段分别计 2.5、1.5、1 分;第一、二对角支分别计 1、0.5 分;回旋支近、远段分别计 2.5、1 分,钝缘支计 1 分;右冠状动脉近、中、远段,后降支,左心室后支各计 1 分。进行定量评分时,将各段系

数与之相对应的狭窄程度的计分相乘,然后将各狭窄段总积分相加即为该患者冠脉狭窄程度的 Gensini 评分。

术中使用非离子型等渗对比剂碘克沙醇注射液(威视派克,通用电器药业)。造影前及造影后 12 h 以 1 mL/(kg·h) 的速度静滴 0.9% 的氯化钠溶液。监测术前及术后 1、2、3 d 肾功能。CIN 诊断标准:造影术后 24~72 h Scr 较术前基础水平升高 ≥ 25%,或升高 ≥ 44.2 μmol/L,并排除心衰、严重心律失常、心肌梗死等影响因素^[6]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用百分率表示,对造影术前、术后

的肾功能指标采用配对 t 检验, 检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 冠脉造影结果 6例患者经冠脉造影检查, 例4、例5、例6无明显血管狭窄。其中例5患者心脏彩超提示左室流出道狭窄, 术中测压: 主动脉压 178/96(131) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 左室压力 220/15(94) mmHg, 右室压力 41/6(17) mmHg, 诊断为肥厚型梗阻性心肌病(hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM)。另3例患者冠脉造影显示血管存在异常。例1诊断为急性非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI), 造影显示前降支开口及近段、回旋

支中段、右冠脉近段存在狭窄, 狭窄程度 80%~90%, 不宜介入治疗。例2诊断为不稳定性心绞痛(unstable angina, UA)、陈旧性下壁心肌梗死(old inferior myocardial infarction, OIMI), 造影显示前降支近中段三处节段性狭窄, 回旋支中段分出钝缘支后狭窄, 右冠脉迂曲、全程动脉粥样硬化, 起始部、近段、中远段、远段分叉前狭窄, 狭窄程度 50%~99%。该患者分2次完成介入治疗, 第一次右冠脉植入3根支架, 3个月后择期完成前降支重建, 植入2根支架。例3诊断为急性下壁心肌梗死(acute inferior myocardial infarction, AIMI), 造影显示右冠脉近段局限性狭窄, 狭窄程度 90%, 右冠脉中段完全闭塞, 植入2根支架。详见表2。

表2 肾移植患者的冠脉造影资料

Tab 2 Coronary angiographic features of the kidney transplant patients

Case	Diagnosis	EF(%)	Route	Iodixanol V/mL	Location and degree of coronary stenosis (%)	Gensini score	PCI
1	NSTEMI	55	Femoral	60	Ostium and proximal LAD stenosis: 80%-90%; Middle LCX stenosis: 90%; Proximal RCA stenosis: 90%	56.0	Failed PCI
2	UA, OIMI	58	Radial	220	Proximal and middle LAD segmental stenosis: 50%-80%; Middle LCX stenosis: 85%; RCA segmental stenosis: 98%-99%	48.5	RCA: EXCEL 2.75 mm×36 mm, 3.0 mm×36 mm, 3.5 mm×36 mm; LAD(3 months later): EXCEL 3.5 mm×33 mm, Firebird2 4.0 mm×18 mm
3	AIMI	50	Radial	160	Proximal RCA stenosis: 90%; Middle RCA totally occlusion	40.0	Middle RCA: TIVOL 2.75 mm×35 mm; Proximal and middle RCA: TIVOL 3.0 mm×35 mm(3 mm overlap)
4	/	57	Radial	80	Negative	0	/
5	HOCM	67	Femoral	80	Negative	0	/
6	/	58	Radial	80	Negative	0	/

NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction; UA: Unstable angina; OIMI: Old inferior myocardial infarction; AIMI: Acute inferior myocardial infarction; HOCM: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy; EF: Ejection fraction; LAD: Left anterior descending artery; LCX: Left circumflex artery; RCA: Right coronary artery; PCI: Percutaneous transluminal coronary intervention

2.2 对比剂对肾功能的影响 所有患者术中使用碘克沙醇造影剂, 剂量为 60~220 mL(表2)。所有患者均未发生 CIN。冠脉造影前和造影后 1、3 d 的 Scr 分别进行配对 t 检验, 结果显示差异无统计学意义($P=0.270$; $P=0.266$)。冠脉造影前和造影后 1、3 d 的尿素分别进行配对 t 检验, 结果显示差异无统计学意义($P=0.413$; $P=0.522$)。详见表3。

2.3 随访结果 随访4个月至1年, 所有患者均未见肾功能进一步恶化, 例1患者未能植入支架, 术后仍有反复心绞痛发作, 例2、例3患者术后症状明显

缓解, 例5患者1年后死于肾移植术后重症肺炎。

表3 肾移植患者造影前后肾功能资料

Tab 3 Renal function data of patients before and after coronary angiography

	Scr $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	Urea $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$
Preoperative	143.67±47.78	12.52±4.77
Postoperative day 1	135.17±33.33	11.88±4.17
Postoperative day 3	132.17±33.01	11.77±3.15

Scr: Serum creatinine

3 讨论

肾移植患者存在慢性肾功能不全的基础,往往伴随高血压、糖尿病等多种冠心病危险因素,移植后长期服用糖皮质激素和免疫抑制剂会进一步加速冠心病的进程^[7-8]。本研究中6例肾移植患者,移植后服用激素及免疫抑制剂的时间为2~21年。例1、例2是中老年男性,合并高血压、糖尿病、吸烟等多种危险因素,肾移植后服用激素及免疫抑制剂的时间长达10年和21年,冠脉造影表现为多血管、多节段的弥漫及闭塞病变。例3是绝经前女性,肾移植后2年,移植后出现血糖升高,未予正规治疗,冠脉表现为单支血管的闭塞病变。3例存在冠脉病变的患者均合并糖尿病,但冠脉病变的严重程度存在差异,考虑可能与肾功能不全的病程和移植后服用激素及免疫抑制剂的时间长短有关。

冠心病的血运重建主要包括PCI和冠状动脉旁路移植术(CABG)。肾移植患者进行心脏手术时围术期死亡率达6%~10%^[9-11],CABG一般不作为首选的治疗方法。因此,冠脉造影和PCI成为肾移植患者首选的筛查和治疗手段。CIN是冠脉造影的常见并发症之一,通常情况下发病率很低,为2%~3%^[12]。高龄、基础肾脏疾病、心功能不全、糖尿病、大剂量对比剂的使用、脱水及肾毒性物质等都是发生CIN的危险因素^[13]。目前CIN的发病机制尚未完全阐明,原因可能有:对比剂通过氧自由基对肾小管的直接毒性作用,对比剂引起的血管舒缩失衡和管型堵塞以及各种血管活性物质造成的髓质缺血等^[14]。肾移植患者存在基础肾脏病史,伴随多种心血管危险因素,术后长期服用肾毒性药物,出现CIN的风险极高。如何有效预防并减少肾移植患者CIN的发生,成为近来备受关注的课题。

2003年的NEPHRIC研究^[15]入选了拟行造影的135例肾功能不全合并糖尿病患者,首次进行低渗对比剂碘海醇与等渗对比剂碘克沙醇的安全性对比,结果显示碘克沙醇引起CIN的发生率为3%,而碘海醇为26%,碘克沙醇组具有更好的肾脏耐受性。根据大规模的临床试验和荟萃分析,2007年美国心脏学会(ACC)和美国心脏病协会(AHA)在UA/NSTEMI患者治疗临床指南中建议对慢性肾功能不全患者进行造影时,优先选择等渗对比剂^[16]。同年6月CARE研究^[17]在中、重度慢性肾功能不全患者中比较等渗对比剂碘克沙醇和低渗对

比剂碘帕醇CIN的发病率,结果表明两组CIN发病率无显著差异,而碘帕醇组Scr升高和eGFR的平均峰值降低均低于碘克沙醇组,显示出更好的肾脏耐受性。CARE研究^[18]长期随访的结果表明,应用碘帕醇的患者1年以上远期不良事件发生率明显低于碘克沙醇组,有力地推翻了等渗对比剂优于低渗对比剂的结论。2009年的NEPHRIC II研究^[19]进一步指出对比剂剂量可能是CIN发生的独立危险因素。2011年ACC和AHA关于UA/NSTEMI的指南取消了等渗对比剂的推荐,而把术前评估、围术期的充分水化和根据肾功能限制对比剂最大用量作为I类推荐^[20]。目前对于肾移植患者还缺乏CIN风险评估的大规模临床试验,但根据上述慢性肾功能不全患者行冠脉造影的相关研究,我们认为肾移植患者并非冠脉造影的禁忌。

本研究中,对于冠脉正常的常规造影,需要的对比剂用量一般控制在50~80 mL。6例肾移植患者入院后的Scr水平为96~210 $\mu\text{mol/L}$,根据Cockcroft-Gault公式评估肾功能,例1为重度肾功能不全,其余5例患者为轻、中度肾功能不全。6例患者造影前及造影后12 h应用0.9%氯化钠溶液以1 mL/(kg·h)加强水化治疗,均成功进行冠脉造影。例1患者诊断为NSTEMI,造影提示多支血管、多节段病变,但考虑高龄、重度肾功能不全,告知家属CIN风险较高,家属遂放弃PCI治疗。例3患者冠脉造影提示右冠脉近段重度狭窄、中段完全闭塞,在右冠脉植入2根支架,整个过程对比剂用量达160 mL。该患者经随访未见肾功能恶化,胸痛症状显著改善。例2患者冠脉造影提示多支血管、多节段病变,达到完全血运重建使用的对比剂剂量也随之增大。我们决定分次完成支架植入,每次对比剂用量不超过220 mL,经长期随访未出现肾功能进一步损害。肾移植患者目前尚无等渗和低渗对比剂的大规模临床研究,本研究仍选用等渗性非离子型对比剂。与造影前相比,6例患者造影后第1天和第3天的Scr和尿素水平差异无统计学意义,随访期间未见肾功能进一步恶化。例5患者心脏彩超提示左室流出道狭窄,经主动脉根部及左室测压诊断为肥厚型梗阻性心肌病,1年后死于肾移植术后重症肺炎,与冠脉造影和PCI无显著关联。

根据这6例患者的经验,我们认为对肾移植患者进行冠脉造影是安全、可行的。造影前准确评估患者的肾功能,围术期加强水化治疗,术者技术熟

练、PCI策略得当,尽量减少对比剂用量,对预防肾移植患者出现CIN具有重要意义。但本研究是单中心回顾性研究,样本病例数较少,所有患者造影均选用等渗对比剂。对于肾移植患者能否选用低渗对比剂以及造影后远期不良事件的发生,还有待进一步研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] McCullough P A, Jurkovitz C T, Pergola P E, McGill J B, Brown W W, Collins A J, et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state; Results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 1122-1129.
- [2] Stewart G, Jardine A G, Briggs J D. Ischaemic heart disease following renal transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15: 269-277.
- [3] Kumar N, Dahri L, Brown W, Duncan N, Singh S, Baker C, et al. Effect of elective coronary angiography on glomerular filtration rate in patients with advanced chronic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 1907-1913.
- [4] Judkins M P. Percutaneous transfemoral selective coronary arteriography [J]. *Radiol Clin North Am*, 1968, 6: 467-492.
- [5] Gensini G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51: 606.
- [6] McCullough P A, Wolyn R, Rocher L L, Levin R N, O' Neill W W. Acute renal failure after coronary intervention; incidence, risk factors, and relationship to mortality [J]. *Am J Med*, 1997, 103: 368-375.
- [7] Peckett A J, Wright D C, Riddell M C. The effects of glucocorticoidson adipose tissue lipid metabolism [J]. *Metabolism*, 2011, 60: 1500-1510.
- [8] Park S J, Shin J I. Complications of nephrotic syndrome [J]. *Korean J Pediatr*, 2011, 54: 322-328.
- [9] Bolman R M 3rd, Anderson R W, Molina J E, Schwartz J S, Levine B, Simmons R L, et al. Cardiac operations in patients with functioning renal allografts [J]. *J Thorac Cardiovas Surg*, 1984, 88: 537-543.
- [10] Mitruka S N, Griffith B P, Kormos R L, Hattler B G, Pigula F A, Shapiro R, et al. Cardiac operations in solid-organ transplant recipients [J]. *Ann Thorac Surg*, 1997, 64: 1270-1278.
- [11] de Souza Delgado D, Gerola L R, Hossne N A Jr, Branco J N, Buffolo E. Myocardial revascularization in renal transplant patients [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2002, 79: 476-483.
- [12] Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens C H. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy; a meta-analysis of 13 randomized trials [J]. *Am Heart J*, 2006, 151: 140-145.
- [13] Evola S, Lunetta M, Macaione F, Fonte G, Milana G, Corrado E, et al. Risk factors for contrast induced nephropathy; a study among Italian patients [J]. *Indian Heart J*, 2012, 64: 484-491.
- [14] Marenzi G, Cabiati A, Milazzo V, Rubino M. Contrast-induced nephropathy [J]. *Intern Emerg Med*, 2012, 7 Suppl 3: S181-S183.
- [15] Aspelin P, Aubry P, Fransson S G, Strasser R, Willenbrock R, Berg K J; Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 491-499.
- [16] Anderson J L, Adams C D, Antman E M, Bridges C R, Califf R M, Casey D E Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2007, 116: e148-e304.
- [17] Solomon R J, Natarajan M K, Doucet S, Sharma S K, Staniloae C S, Katholi R E, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study; a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease [J]. *Circulation*, 2007, 115: 3189-3196.
- [18] Solomon R J, Mehran R, Natarajan M K, Doucet S, Katholi R E, Staniloae C S, et al. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events; cause and effect? [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 1162-1169.
- [19] Laskey W, Aspelin P, Davidson C, Rudnick M, Aubry P, Kumar S, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures [J]. *Am Heart J*, 2009, 158: 822-828.
- [20] Anderson J L, Adams C D, Antman E M, Bridges C R, Califf R M, Casey D E Jr, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2011, 123: e426-e579.