

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00916

前列地尔注射液对成人体外循环术后急性肾损伤早期患者肾功能的保护作用

Renal protective effects of alprostadil injection on early phase acute kidney injury after adult cardiopulmonary bypass

薛清, 李白翎, 王崇, 颜涛, 钟铿, 李鑫, 张冠鑫*

第二军医大学长海医院胸心外科, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨前列地尔注射液对成人体外循环术后急性肾损伤(AKI)早期患者肾功能的保护作用。**方法** 85例成人体外循环术后 AKI 早期患者, 随机分为对照组 42 例和研究组 43 例。对照组和研究组均予常规治疗, 研究组在常规治疗的同时给予前列地尔注射液 10 μg+生理盐水 10 ml 缓慢静注, 1 次/12 h, 连用 7 d。对照治疗期间(7 d), 对照组 2 例、研究组 3 例患者因需透析治疗被剔除。观察治疗前后两组患者尿量(UV)、尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿 α₁-微球蛋白(α₁-MG)、尿 β₂-微球蛋白(β₂-MG)、血清肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)的变化, 并计算两组患者 ICU 停留时间、对照治疗结束后透析治疗率。研究组患者使用前列地尔注射液期间观察药物不良反应。**结果** 与对照组相比, 研究组治疗后 UV 明显增加(P<0.05), 尿 NAG、尿 α₁-MG、尿 β₂-MG、Scr、BUN 降低(P<0.05)。研究组 ICU 停留时间少于对照组(P<0.05), 但两组对照治疗结束后透析治疗率差异无统计学意义。研究组患者使用前列地尔注射液期间无严重不良反应。**结论** 前列地尔注射液对成人体外循环术后 AKI 早期患者的肾功能具有一定的保护作用。

[关键词] 前列地尔; 体外循环; 急性肾损伤

[中图分类号] R 654.1

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2010)08-0916-03

体外循环虽然促进了心脏外科手术的发展, 但也可能引起严重的并发症, 急性肾损伤(AKI)就是其中之一^[1]。AKI 一旦发展为肾功能衰竭, 预后极差。因此, 近年来越来越多的临床研究着重于改善体外循环术后 AKI 早期患者的肾功能。本研究通过分析成人体外循环术后 AKI 早期患者应用前列地尔注射液(alprostadil injection, 凯时)的临床资料, 探讨前列地尔注射液对成人体外循环术后 AKI 早期患者肾功能的保护作用。

1 资料和方法

1.1 研究对象 入选标准: 选择 2005 年 1 月至 2009 年 12 月成人体外循环术后 AKI 早期患者。AKI 的定义: 肾脏结构或功能异常<3 个月, 包括血、尿、组织学、影像学或肾损伤标志物检查

的异常; 并可分为 1、2、3 期^[2], 分别对应于以往 RIFLE 标准的肾功能不全危险、肾损伤、肾功能衰竭^[3]。本研究中 AKI 早期患者指的是 AKI 1 期和 2 期患者, 分期标准见表 1。排除标准: 术前存在肾功能不全、严重心衰、青光眼、胃溃疡、间质性肺炎、恶性肿瘤、严重神经系统疾病者; 术后因低心排、肝功能不全引起的肾功能不全者; 既往本制剂过敏者; 妊娠或可能妊娠妇女。

共入选患者 85 例, 随机分为对照组 42 例和研究组 43 例。对照治疗期间(7 d), 对照组 2 例、研究组 3 例患者因需透析治疗被剔除。最终对照组和研究组各 40 例患者。两组患者在 AKI 分期、年龄、性别、术前纽约心脏病协会心功能分级、术前左心室射血分数、体外循环时间、主动脉阻断时间、辅助循环时间等方面均无统计学差异。两组患者一般资料见表 1 和表 2。

表 1 各组患者 AKI 分期资料(时间窗为 48 h)

分期	分期标准		对照组 (n)	研究组 (n)
	血清肌酐	尿量		
1 期	升高>3 mg/L 或增加>50%	<0.5 ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 持续 6 h	14	15
2 期	升高 200%~300%	<0.5 ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 持续 12 h	26	25

1.2 治疗方案 两组患者均予常规治疗, 包括调整心功能, 维持循环稳定; 扩张肾血管(多巴胺), 增加肾血流; 利尿; 维持内环境稳定; 控制感染; 改善缺氧; 补充营养等。研究组患者在采取上述方案的同时给予前列地尔注射液(北京泰德制药有限公司生产)10 μg+生理盐水 10 ml 经中心静脉缓慢注射, 1 次/12 h, 连用 7 d。

1.3 观测指标 有研究表明, 联合检测尿量(UV)、尿酶、尿微量蛋白、血清肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)等指标在判断早期肾损伤方面较单纯检测 Scr、BUN 更为灵敏可靠^[4]。本研究观察治疗前和治疗后第 3、5、7 天两组患者 UV、尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿 α₁-微球蛋白(α₁-MG)、尿 β₂-微球蛋白(β₂-MG)、Scr、BUN 的变化, 并计算两组患者 ICU

[收稿日期] 2010-03-12 **[接受日期]** 2010-05-11

[作者简介] 薛清, 硕士, 医师. E-mail: xq9911310@yahoo.com.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873443, E-mail: zhanggx_ch@163.com

停留时间、对照治疗结束后透析治疗率。研究组患者使用前列地尔注射液期间观察药物不良反应。

表2 各组患者术前及术中资料

特征	对照组 (n=42)	研究组 (n=43)
年龄(岁)	57.64±10.21	58.83±11.02
男性(例)	25	26
术前纽约心脏病协会心功能分级(例)		
I级	4	3
II级	9	8
III级	15	16
IV级	12	13
术前左心室射血分数(例)		
>50%	31	29
40%~50%	9	11
体外循环时间 t/min	102.91±20.55	104.23±19.16
主动脉阻断时间 t/min	57.74±15.14	59.56±17.28
辅助循环时间 t/min	57.18±15.32	56.94±14.38

表3 治疗前后UV、尿NAG、尿 α_1 -MG、尿 β_2 -MG、Scr、BUN水平的比较

指标	组别	(x±s)			
		治疗前	治疗3 d	治疗5 d	治疗7 d
UV(ml·h ⁻¹)	对照组	20.23±5.02	41.23±4.17	54.32±4.14	56.87±6.73
	研究组	21.58±4.61	50.08±3.77*	60.44±7.78*	63.69±5.63*
尿NAG z _B /(U·L ⁻¹)	对照组	29.21±6.76	31.39±6.56	28.63±4.75	28.32±4.37
	研究组	28.64±5.35	25.23±4.16*	23.51±4.97*	23.11±6.41*
尿 α_1 -MG ρ_B (mg·L ⁻¹)	对照组	29.57±3.27	29.13±1.31	26.49±2.35	26.81±5.83
	研究组	28.26±5.42	24.02±6.26*	21.89±3.47*	20.88±4.46*
尿 β_2 -MG ρ_B (mg·L ⁻¹)	对照组	10.21±2.71	10.34±1.37	9.74±2.56	8.97±1.96
	研究组	9.83±4.37	6.12±1.54*	5.39±1.13*	4.08±1.15*
Scr c _B /(μ mol·L ⁻¹)	对照组	132.19±10.24	235.57±8.65	239.68±10.54	228.23±9.38
	研究组	133.42±9.89	214.78±9.13*	209.49±11.52*	182.91±6.41*
BUN c _B /(mmol·L ⁻¹)	对照组	10.19±2.62	17.98±4.84	18.77±3.28	17.67±3.92
	研究组	11.58±2.76	12.64±3.27*	12.52±2.16*	12.19±3.59*

* P<0.05 与对照组相比。对照组 n=42; 研究组 n=43

3 讨论

体外循环是一个复杂的病理生理过程,其导致AKI的机制至今仍未完全阐明。既往研究多认为与长时间低温低流量非搏动性肾灌注、炎症反应和氧自由基等物质释放、红细胞破坏所产生的游离血红蛋白堵塞肾小管、术中收缩肾血管药物及肾毒性药物的使用、缺血再灌注损伤等因素有关。近年来随着技术和设备的不断进步,体外循环术后AKI虽已明显减少,但仍时有发生。总结临床经验发现,如果早期即予适当治疗,体外循环术后AKI仍是可逆的;反之,AKI可发展为肾功能衰竭。体外循环术后一旦肾功能衰竭,极可能继发多器官功能衰竭,最终死亡率可高达50%以上^[1]。因此,对体外循环术后AKI的早期干预是治疗的关键。

前列地尔注射液主要成分为前列腺素E1(prostaglandin E1, PGE1)。PGE1是一种高效生物活性物质,具有扩张血管、抑制血小板聚集、保护血管内皮等作用^[5]。注射后主要

1.4 统计学处理 采用SPSS 11.0软件进行分析。计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,并采用two-sample t检验;计数资料采用Pearson χ^2 检验。检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 肾功能检测结果 结果(表3)表明:两组患者治疗前的UV、尿NAG、尿 α_1 -MG、尿 β_2 -MG、Scr、BUN差异无统计学意义。与对照组患者相比,研究组患者治疗后UV增加(P<0.05),尿NAG、尿 α_1 -MG、尿 β_2 -MG、Scr、BUN降低(P<0.05)。

2.2 ICU停留时间比较及不良反应发生情况 结果表明:研究组ICU停留时间少于对照组[(11.9±5.8) d vs (17.5±6.9) d, P<0.05],但两组对照治疗结束后透析治疗率差异无统计学意义(5.0% vs 7.5%)。

不良反应:研究组患者经中心静脉缓慢注射前列地尔注射液,未见休克、头晕、胸闷、心悸、心律失常、血压下降等不良反应。

分布在肾、肝、肺组织中,代谢产物以肾脏排泄为主。凯时是以脂微球为药物载体的静脉注射用前列地尔制剂。由于脂微球的包裹,前列地尔不易失活,且具有易于分布到受损血管部位的靶向特性。

本研究结果显示对照组和研究组患者对照治疗后UV、尿NAG、尿 α_1 -MG、尿 β_2 -MG、Scr、BUN以及ICU停留时间存在明显差异,提示前列地尔注射液可能通过多个环节保护体外循环术后AKI早期患者的肾功能:扩张肾血管,增加肾血流量;抑制血小板聚集,防止血栓形成;降低血液黏度和红细胞聚集性,增强红细胞的变形能力,改善血液流变学;介导和恢复基底膜蛋白合成,改善肾小球基底膜的滤过特性;抑制炎症介质产生和炎症细胞浸润,减轻炎症反应^[6];稳定溶酶体膜,减少氧自由基的生成;调控Na⁺-K⁺-ATP酶,拮抗利尿激素,排钠利尿^[7];改善心功能,稳定循环,维持肾脏灌注。前列地尔注射液虽然在一定程度上能够改善AKI早期患者的肾功能,但是本研究中仍有5例患者快速进展为肾

功能衰竭,并影响到全身状况,提示对于此类患者药物治疗的同时仍需及时透析干预。

综上所述,前列地尔注射液对成人体外循环术后 AKI 早期患者的肾功能具有一定的保护作用。

[参考文献]

[1] 徐激斌. 术后急性肾功能不全的处理[M]//张宝仁,徐志云. 心脏瓣膜外科学. 北京:人民卫生出版社,2007: 880-887.

[2] Mori K, Lee H T, Rapoport D, Drexler I R, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury[J]. J Clin Invest, 2005, 115:610-621.

[3] Bagshaw S M, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN cri-

teria for acute kidney injury in critically ill patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23: 1569-1574.

[4] 许书添,孙启全. 肾移植患者急性肾损伤的早期生物学标志[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2009, 18: 181-187.

[5] 白丽娜,周旻,李月红. 前列地尔脂微球载体制剂的药理作用机制的研究进展[J]. 中日友好医院学报, 2008, 22: 47-50.

[6] Takahashi H K, Xue D, Iwagaki H, Tamura R, Katsuno G, Yagi T, et al. Prostaglandin E1-initiated immune regulation during human mixed lymphocyte reaction[J]. Clin Immunol, 2005, 115:85-92.

[7] Nakayama Y, Nonoguchi H, Kiyama S, Kohda Y, Inoue T, Tomita K. Long-term renoprotective effect of combination therapy with prostaglandin E1 and angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with chronic renal failure[J]. Hypertens Res, 2005, 28:733-739.

[本文编辑] 贾泽军