

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.12.1330

· 论 著 ·

冠状动脉造影术前应用瑞舒伐他汀和阿托伐他汀对老年患者肾功能影响的对比分析

窦鸿伟^{1△}, 王国位^{1△}, 陈亮^{1,2}, 李攀¹, 阚通¹, 秦永文^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院心血管内科, 上海 200433

2. 解放军联勤保障部队 904 医院心血管内科, 无锡 214000

[摘要] **目的** 探讨冠状动脉造影术前使用瑞舒伐他汀和阿托伐他汀对老年患者术后肾功能影响。**方法** 纳入 2018 年 1 月至 6 月在海军军医大学(第二军医大学)长海医院心血管内科行冠状动脉造影术的老年患者 345 例, 按照接受他汀类药物的不同分为瑞舒伐他汀组(171 例)和阿托伐他汀组(174 例), 然后再将两组患者分别分为 <70 岁和 ≥70 岁亚组。所有患者均继续原有常规用药并于每晚睡前服用常规剂量他汀类药物, 分别于术前、术后 72 h 内测定血清肌酐水平, 并分析各组患者术后造影剂肾病的发生情况。**结果** 瑞舒伐他汀组患者冠状动脉造影术后血清肌酐水平为 (99.2±28.9) μmol/L, 高于术前水平 [(92.2±29.5) μmol/L], 差异有统计学意义 ($t=4.734$, $P<0.01$); 阿托伐他汀组术前、术后血清肌酐水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。无论 <70 岁亚组还是 ≥70 岁亚组的患者, 瑞舒伐他汀组术后血清肌酐水平均较术前升高 [(88.0±15.6) μmol/L vs (82.3±13.5) μmol/L, (104.8±32.2) μmol/L vs (97.2±33.7) μmol/L], 差异均有统计学意义 ($t=3.858$ 、 3.657 , P 均 <0.01); 阿托伐他汀组 <70 岁亚组的患者术后血清肌酐水平高于术前水平 [(128.3±44.4) μmol/L vs (122.4±43.4) μmol/L], 差异有统计学意义 ($t=2.854$, $P=0.006$), 而 ≥70 岁亚组患者术前、术后血清肌酐水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。瑞舒伐他汀组患者造影剂肾病的发生率高于阿托伐他汀组 [21.1% (36/171) vs 6.9% (12/174)], 差异有统计学意义 ($\chi^2=14.430$, $P<0.01$), 并且瑞舒伐他汀组 ≥70 岁亚组患者的造影剂肾病发生率高于 <70 岁亚组的患者 [28.9% (33/114) vs 5.3% (3/57)], 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.825$, $P<0.01$), 但阿托伐他汀组 ≥70 岁和 <70 岁亚组患者的造影剂肾病发生率无明显差异 ($P>0.05$)。**结论** 与瑞舒伐他汀相比, 阿托伐他汀对老年患者冠状动脉造影术后肾功能更具保护作用, 造影剂肾病的发生率更低, 且这种保护作用在 ≥70 岁亚组的高龄患者中更明显。

[关键词] 瑞舒伐他汀; 阿托伐他汀; 冠状血管造影术; 肾功能; 造影剂肾病**[中图分类号]** R 692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)12-1330-06

Effects of rosuvastatin and atorvastatin before coronary angiography on postoperative renal function in elderly patients: a comparative analysis

DOU Hong-wei^{1△}, WANG Guo-wei^{1△}, CHEN Liang^{1,2}, LI Pan¹, KAN Tong¹, QIN Yong-wen^{1*}

1. Department of Cardiovasology, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Cardiovasology, No. 904 Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA, Wuxi 214000, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective** To explore the effects of preoperative rosuvastatin and atorvastatin on postoperative renal function in elderly patients undergoing coronary angiography. **Methods** From Jan. 2018 to Jun. 2018, 345 patients undergoing coronary angiography in Department of Cardiovasology of Changhai Hospital of Navy Medical University (Second Military Medical University) were divided into rosuvastatin group ($n=171$) and atorvastatin group ($n=174$). The patients in the two groups were further divided into <70 years subgroup and ≥70 years subgroup. All patients continued to take the original routine medications and routine dose of statins before bedtime. The serum creatinine levels were measured before and within 72 hours after coronary angiography. The incidence of contrast-induced nephropathy was analyzed in each group.

[收稿日期] 2018-08-30 **[接受日期]** 2018-11-23**[基金项目]** 上海市卫生系统优秀人才培养计划(2017YQ029)。Supported by Outstanding Talent Training Plan of Health System of Shanghai (2017 YQ029)。**[作者简介]** 窦鸿伟, 硕士生, 住院医师。E-mail: 285004684@qq.com; 王国位, 博士生, 主治医师。E-mail: 744164750@qq.com[△]共同第一作者(Co-first authors)。

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161263, E-mail: chqinyw@163.com

Results The postoperative serum creatinine level of the patients in the rosuvastatin group was $(99.2 \pm 28.9) \mu\text{mol/L}$, which was higher than that before operation $([92.2 \pm 29.5] \mu\text{mol/L})$; and the difference was statistically significant ($t=4.734$, $P<0.01$). There were no significant differences in the serum creatinine levels before and after operation in the patients of the atorvastatin group ($P>0.05$). The postoperative serum creatinine level was significantly higher than that before operation in the rosuvastatin group, regardless of the age of <70 or ≥ 70 years $([88.0 \pm 15.6] \mu\text{mol/L}$ vs $[82.3 \pm 13.5] \mu\text{mol/L}$, $t=3.858$, $P<0.01$; $[104.8 \pm 32.2] \mu\text{mol/L}$ vs $[97.2 \pm 33.7] \mu\text{mol/L}$, $t=3.657$, $P<0.01$). The postoperative serum creatinine level was significantly higher than preoperative one in the patients aged <70 years in the atorvastatin group $([128.3 \pm 44.4] \mu\text{mol/L}$ vs $[122.4 \pm 43.4] \mu\text{mol/L}$, $t=2.854$, $P=0.006$), but the postoperative and preoperative serum creatinine levels were not significantly different in the patients aged ≥ 70 years ($P>0.05$). The incidence of contrast-induced nephropathy was significantly higher in the rosuvastatin group than that in the atorvastatin group (21.1% [36/171] vs 6.9% [12/174], $\chi^2=14.430$, $P<0.01$). And the incidence of contrast-induced nephropathy in the patients aged ≥ 70 years was significantly higher than that in the patients aged <70 years of the rosuvastatin group (28.9% [33/114] vs 5.3% [3/57], $\chi^2=12.825$, $P<0.01$). Conversely, there was no significant difference in the incidence of contrast-induced nephropathy between the patients aged ≥ 70 years and <70 years in the atorvastatin group ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with rosuvastatin, atorvastatin has a more potent effect on protecting renal function and reducing the incidence of contrast-induced nephropathy in elderly patients after coronary angiography, and this advantage is more obvious in the patients aged ≥ 70 years.

[Key words] rosuvastatin; atorvastatin; coronary angiography; renal function; contrast-induced nephropathy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(12): 1330-1335]

造影剂肾病 (contrast-induced nephropathy, CIN), 又称对比剂致急性肾损伤 (contrast induced acute kidney injury, CI-AKI), 是指血管内注射碘造影剂后 72 h 内发生的急性肾损伤, 并排除其他病因引起的肾损伤^[1]。随着我国人口的老齡化及影像学、介入诊疗技术的发展, 造影剂的应用越来越广泛, CIN 正成为医源性肾功能衰竭的重要原因, 仅次于肾灌注不足和肾毒性药物, 占全部医源性肾功能衰竭的 11%^[2]。CIN 在普通人中发病率约为 2%, 但是在伴有高龄、糖尿病、肾功能减退或其他危险因素的患者中发病率明显增高^[3]。高龄, 即 ≥ 70 岁是 CIN 发生的独立危险因素, 高龄老人由于常常合并各种疾病及器官功能老化, 是 CIN 主要的危险人群之一, 一旦发生 CIN 则可能增加死亡率、治疗费用和住院时间^[4]。他汀类药物可有效预防 CIN^[5], 但是不同他汀类药物对冠状动脉造影术后肾功能、CIN 发生率的影响一直存在争议, 且专门针对老年人这一群体的研究较少。本研究对比分析了不同他汀类药物对冠状动脉造影术后老年患者肾功能的影响, 为临床进一步防治 CIN 提供新的理论依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 纳入 2018 年 1 月至 6 月在海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院心血管内科行冠

状动脉造影检查的老年患者 345 例。纳入标准: 住院患者, 年龄 ≥ 60 岁, 性别不限, 接受冠状动脉造影术检查; 排除标准: 1 个月内曾服用肾毒性药物, 碘过敏, 肾动脉狭窄, 休克, 急性肾功能衰竭, 血液透析, 恶性肿瘤, 配合度差, 冠状动脉造影证实为扩张性心肌病、肥厚性心肌病等疾病, 以及临床资料不全的患者。本研究已通过海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院医学伦理委员会审批。

1.2 研究方法 患者因可疑冠状动脉粥样硬化性心脏病收治入院, 给予常规阿司匹林、氯吡格雷或替格瑞洛、硝酸酯类、他汀类药物, 按既往病史、门诊处方或自行服药情况将患者分为瑞舒伐他汀组 ($n=171$, 患者每晚睡前服用瑞舒伐他汀 10 mg) 和阿托伐他汀组 ($n=174$, 患者每晚睡前服用阿托伐他汀 20 mg), 再将这两组患者分别分为 <70 岁和 ≥ 70 岁两个亚组。所有患者在接受冠状动脉造影检查时应用碘普罗胺或碘克沙醇, 后根据造影结果选择针对性的治疗方法, 即不予处置、球囊扩张和 (或) 支架置入术, 术后用药依据检查结果而定, 且服用方法与术前一致。

1.3 观察指标 (1) 一般临床资料, 包括年龄、性别、身高、体质量指数 (body mass index, BMI)、既往史 [高血压病史 (根据《中国高血压防治指南 2010》^[6]分为 1~3 级)、糖尿病史、吸

烟史、冠状动脉造影术史、高胆固醇血症史]、美国纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级 (I~IV)、左心室射血分数 (left ventricle ejection fraction, LVEF)、术前使用他汀类药物种类、是否水化治疗 [标准水化治疗方案: 造影前 3~12 h 开始静脉滴注生理盐水 1~1.5 mL/(kg·h), 直至使用造影剂后 6~12 h, 并保持尿量 >150 mL/h]; (2) 实验室检查指标, 包括术前和术后 72 h 内血清肌酐水平、术前估计的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 和术前尿蛋白水平; (3) 术中应用造影剂的种类及剂量。(4) CIN 发生情况。CIN 诊断标准: 使用造影剂后 72 h 内, 血清肌酐水平较术前基线水平升高 ≥25% 或 44.2 μmol/L 并排除其他影响肾功能的因素。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计数资料以例数和百分数表示, 两组间比较采用 χ^2 检验; 呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验, 术前、术后资料的比较采用配对 t 检验; 呈偏态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 两组基线资料的比较 瑞舒伐他汀组 171 例, 其中男 132 例、女 39 例, 年龄为 (72.9±7.0) 岁, BMI 为 (25.2±4.0) kg/m²; ≥70 岁的患者 114 例 (66.7%); 高血压病患者 135 例 (78.9%), 糖尿病患者 45 例 (26.3%), 高胆固醇血症患者 21 例 (12.3%), 吸烟者 54 例 (31.6%), 既往行冠状动脉造影术者 54 例 (31.6%)。阿托伐他汀组 174 例, 其中男 144 例、女 30 例, 年龄为 (73.6±9.2) 岁, BMI 为 (24.4±3.1) kg/m²; ≥70 岁的患者 102 例 (58.6%); 高血压病患者 150 例 (86.2%), 糖尿病患者 57 例 (32.8%), 高胆固醇血症患者 21 例 (12.1%), 吸烟者 51 例 (29.3%), 既往行冠状动脉造影术者 51 例 (29.3%)。两组患者的性别、年龄、BMI、身高、≥70 岁患者的占比等一般资料的差异均无统计学意义 (P 均 >0.05), 且两组患者在 LVEF、NYHA 心功能分级构成比以及既往病史方面的差异也均无统计学意义 (P 均 >0.05)。两组术前均有部分患者行水化治疗, 但接受水化治疗的患者占比差异无统计学意义 (P >0.05)。见表 1。

表 1 瑞舒伐他汀组和阿托伐他汀组患者的基线临床资料

Tab 1 Baseline clinical data of patients in rosuvastatin and atorvastatin groups

Index	Rosuvastatin group $N=171$	Atorvastatin group $N=174$	Statistic	P value
Female n (%)	39 (22.8)	30 (17.2)	$\chi^2=1.670$	0.196
Age (year), $\bar{x} \pm s$	72.9±7.0	73.6±9.2	$t=0.767$	0.444
≥70 years n (%)	114 (66.7)	102 (58.6)	$\chi^2=2.385$	0.123
Body mass m/kg , $\bar{x} \pm s$	72.0±14.1	70.4±11.6	$t=1.102$	0.271
Height h/cm , $\bar{x} \pm s$	168.7±7.9	169.4±7.7	$t=0.890$	0.374
BMI ($kg \cdot m^{-2}$), $\bar{x} \pm s$	25.2±4.0	24.4±3.1	$t=1.899$	0.058
Hypertension history n (%)	135 (78.9)	150 (86.2)	$\chi^2=3.164$	0.075
Level 1	30 (17.5)	21 (12.1)	$\chi^2=4.504$	0.105
Level 2	39 (22.8)	39 (22.4)		
Level 3	66 (38.6)	90 (51.7)		
Diabetes mellitus history n (%)	45 (26.3)	57 (32.8)	$\chi^2=1.719$	0.190
Smoking history n (%)	54 (31.6)	51 (29.3)	$\chi^2=0.210$	0.647
Coronary angiography history n (%)	54 (31.6)	51 (29.3)	$\chi^2=0.210$	0.647
Hypercholesterolemia history n (%)	21 (12.3)	21 (12.1)	$\chi^2=0.004$	0.952
NYHA cardiac function grading n (%)			$\chi^2=5.273$	0.153
I	36 (21.0)	42 (24.1)		
II	111 (64.9)	96 (55.2)		
III	21 (12.3)	27 (15.5)		
IV	3 (1.8)	9 (5.2)		
LVEF (%), $\bar{x} \pm s$	58.9±7.2	58.3±7.0	$t=0.842$	0.400
Hydration therapy n (%)	42 (24.6)	57 (32.8)	$\chi^2=2.832$	0.092

BMI: Body mass index; NYHA: New York Heart Association; LVEF: Left ventricle ejection fraction

2.2 两种他汀类药物对冠状动脉造影术后肾功能的影响 瑞舒伐他汀组中, 术前检查发现 21 例 (14.0%) 患者有蛋白尿, 171 例患者的术前 eGFR 为 $(74.6 \pm 21.3) \text{ mL} \cdot \text{min} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、术前血清肌酐水平为 $(92.2 \pm 29.5) \mu\text{mol/L}$; 阿托伐他汀组中, 术前检查发现 57 例 (32.8%) 患者有蛋白尿, 174 例患者的术前 eGFR 为 $(58.8 \pm 18.5) \text{ mL} \cdot \text{min} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、术前血清肌酐水平为 $(125.1 \pm 43.8) \mu\text{mol/L}$; 瑞舒伐他汀组患者上述术前肾功能指标均优于阿托伐他汀组, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=20.670$, $t=7.406$ 、 8.196 ; P 均 <0.01)。

瑞舒伐他汀组患者冠状动脉造影术后血清肌酐水平为 $(99.2 \pm 28.9) \mu\text{mol/L}$, 高于术前水平 [$(92.2 \pm 29.5) \mu\text{mol/L}$], 差异有统计学意义

($t=4.734$, $P<0.01$); 阿托伐他汀组术后血清肌酐水平为 $(124.8 \pm 38.8) \mu\text{mol/L}$, 稍低于术前水平 [$(125.1 \pm 43.8) \mu\text{mol/L}$], 但差异无统计学意义 ($t=0.138$, $P=0.890$)。瑞舒伐他汀组 <70 岁和 ≥ 70 岁亚组患者术后血清肌酐水平均高于术前水平 [$(88.0 \pm 15.6) \mu\text{mol/L}$ vs $(82.3 \pm 13.5) \mu\text{mol/L}$, $(104.8 \pm 32.2) \mu\text{mol/L}$ vs $(97.2 \pm 33.7) \mu\text{mol/L}$], 差异均有统计学意义 ($t=3.858$ 、 3.657 , P 均 <0.01)。阿托伐他汀组 <70 岁亚组患者术后血清肌酐水平高于术前水平 [$(128.3 \pm 44.4) \mu\text{mol/L}$ vs $(122.4 \pm 43.4) \mu\text{mol/L}$], 差异有统计学意义 ($t=2.854$, $P=0.006$); ≥ 70 岁亚组患者术后血清肌酐水平低于术前水平 [$(122.4 \pm 34.3) \mu\text{mol/L}$ vs $(127.0 \pm 44.2) \mu\text{mol/L}$], 但差异无统计学意义 ($t=1.558$, $P=0.122$)。见表 2。

表 2 瑞舒伐他汀组和阿托伐他汀组不同年龄段患者的血清肌酐水平

Tab 2 Serum creatinine levels of patients with different ages in rosuvastatin and atorvastatin groups

Group	n	c _B /($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), $\bar{x} \pm s$		t value	P value
		Preoperative	Postoperative		
Rosuvastatin	171	92.2±29.5	99.2±28.9	4.734	<0.01
<70 years	57	82.3±13.5	88.0±15.6	3.858	<0.01
≥70 years	114	97.2±33.7	104.8±32.2	3.657	<0.01
Atorvastatin	174	125.1±43.8	124.8±38.8	0.138	0.890
<70 years	72	122.4±43.4	128.3±44.4	2.854	0.006
≥70 years	102	127.0±44.2	122.4±34.3	1.558	0.122

2.3 两组患者冠状动脉造影术后 CIN 发生率 瑞舒伐他汀组中 36 例 (21.1%) 患者发生 CIN, 阿托伐他汀组 12 例 (6.9%) 患者发生 CIN, 两组 CIN 发生率差异有统计学意义 ($\chi^2=14.430$, $P<0.01$)。瑞舒伐他汀组和阿托伐他汀组 <70 岁亚组患者的 CIN 发生率分别为 5.3% (3/57) 和 8.3% (6/72), 两组差异无统计学意义 ($\chi^2=14.430$, $P=0.740$); 瑞舒伐他汀组 ≥ 70 岁亚组患者的 CIN 发生率为 28.9% (33/114), 高于阿托伐他汀组 ≥ 70 岁亚组患者的 CIN 发生率 [5.9% (6/102)], 亦高于同组 <70 岁患者的 CIN 发生率, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=19.357$ 、 12.825 , P 均 <0.01); 但在阿托伐他汀组中 ≥ 70 岁和 <70 岁亚组患者的 CIN 发生率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.105$, $P=0.745$)。

2.4 两组使用不同造影剂患者的术后 CIN 发生率 瑞舒伐他汀组 138 例 (80.7%) 患者使用碘普罗胺、33 例 (19.3%) 使用碘克沙醇, 阿托伐他

汀组 135 例 (77.6%) 患者使用碘普罗胺、39 例 (22.4%) 使用碘克沙醇, 两组使用造影剂的种类差异无统计学意义 ($\chi^2=0.507$, $P=0.476$)。瑞舒伐他汀组和阿托伐他汀组造影剂使用剂量分别为 160 (100, 180) mL 和 145 (30, 160) mL, 差异有统计学意义 ($Z=-3.456$, $P=0.001$)。瑞舒伐他汀组和阿托伐他汀组术后总 CIN 发生率分别为 21.1% (36/171) 和 6.9% (12/174), 其中瑞舒伐他汀组使用碘普罗胺患者造影术后 CIN 发生率高于阿托伐他汀组 [21.7% (30/138) vs 6.7% (9/135)], $\chi^2=12.661$, $P<0.01$], 而两组使用碘克沙醇造影术后 CIN 发生率差异无统计学意义 [18.2% (6/33) vs 7.7% (3/39)], $\chi^2=0.967$, $P=0.325$ 。

3 讨论

无论是否合并肾功能不全, 他汀类药物对患

者的肾功能影响不大。瑞舒伐他汀治疗心力衰竭对照试验 (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure, CORONA)、一级预防中应用他汀类药物的理由——评价瑞舒伐他汀的干预试验 (Justification for the Use of Statins in Prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, JUPITER)、瑞舒伐他汀对内膜中层厚度影响的测评 (Measuring Effects on Intima-media Thickness: an Evaluation of Rosuvastation, METEOR) 研究分别评价了 10、20、40 mg 瑞舒伐他汀对肾功能的影响, 结果提示与空白对照组相比, 瑞舒伐他汀并不会增加肾功能损害的风险^[7-9]。Stein 等^[10]和张瑞英等^[11]研究也发现, 使用瑞舒伐他汀强化治疗不会增加无肾脏基础疾病患者发生肾功能不全或肾功能衰竭的风险。本研究结果与上述研究结果基本一致, 但由于本研究纳入患者均进行了冠状动脉造影术, 造影过程中使用的造影剂本身会对肾功能产生负面影响, 使血清肌酐水平呈不同程度地上升, 甚至引起 CIN。本研究中阿托伐他汀组患者的血清肌酐水平无明显变化, 提示阿托伐他汀对老年患者冠状动脉造影术后肾功能有保护作用; 但瑞舒伐他汀是否具有保护作用尚无法确定, 若其有保护作用亦不如阿托伐他汀效果明显。既往研究证实了两种他汀类药物对肾脏的保护作用, 但哪一种他汀类药物的保护作用更强尚无定论^[12-15]。Verdoodt 等^[16]的综述也提示阿托伐他汀和瑞舒伐他汀均可能对肾脏有保护作用, 但不能作为常规肾脏保护药物。另外冠状动脉造影术自身可影响患者肾功能, 因此本研究仍可以推测瑞舒伐他汀可能对老年患者冠状动脉造影术后肾功能有保护作用。考虑到年龄因素, 本研究 ≥ 70 岁亚组的高龄患者中, 阿托伐他汀组患者术后血清肌酐水平无明显变化, 瑞舒伐他汀组术后血清肌酐水平上升; 而 < 70 岁亚组的患者中, 两组术后血清肌酐水平均上升。所以阿托伐他汀对老年患者冠状动脉造影术后肾功能的保护作用在 ≥ 70 岁的患者中更明显。

本研究结果显示, 瑞舒伐他汀组患者的 CIN 发生率高于阿托伐他汀组。考虑到瑞舒伐他汀和阿托伐他汀在人体内的主要代谢和排泄方式不同, 二者在预防 CIN 的发生率方面可能存在差异。阿托伐他汀口服吸收良好, 通过肝内首关代谢, 经细胞色素 P450 3A4 代谢为多种活性代谢

物, 大部分以代谢物的形式经胆汁排出。而瑞舒伐他汀由于具有相对水溶性而避免了在消除前被细胞色素 P450 广泛代谢, 其为细胞色素 P450 代谢的弱底物, 约 90% 剂量的瑞舒伐他汀以原形随粪便排出, 其余部分通过肾脏代谢经尿液排出, 尿中约 5% 为原形。越来越多的研究也探讨了他汀类药物预防 CIN 发生的问题。预防或防止事件发生的新途径 II (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events II, NAPLES II) 试验、阿托伐他汀减轻造影剂肾病患者减少血管成形术时心肌损伤 (atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty-contrast-induced nephropathy, ARMYDA-CIN) 试验均证明阿托伐他汀对 CIN 有预防作用^[17-18]。多项临床试验的 meta 分析也表明, 短期使用大剂量他汀类药物可降低 CIN 的发生风险^[19-20]。年龄是多种老年慢性病的独立危险因素, 所以本研究将年龄因素作为纳入标准之一, 以期得出对目前老年介入医学具有指导意义的结论。本研究 ≥ 70 岁的高龄患者中, 瑞舒伐他汀组 CIN 发生率高于阿托伐他汀组; 而对于 < 70 岁的患者, 两组 CIN 发生率无明显差异。因此, 阿托伐他汀在预防老年人冠状动脉造影术后 CIN 发生方面较瑞舒伐他汀更具优势, 且这种优势主要体现在 ≥ 70 岁的高龄老人中。

本研究仍存在以下局限性: (1) 未考虑造影检查间隔时间过短对 CIN 的影响。本研究纳入患者中 105 例有既往冠状动脉造影术史, 距离此次造影检查间隔时间均 ≥ 1 年。(2) 血清肌酐、eGFR、尿蛋白等基础肾功能指标及造影剂等的差异难以消除, 这些均可能影响研究结果。临床医师多倾向于对肾功能相对较差的患者应用阿托伐他汀调脂、稳定斑块, 且更加注重预防 CIN, 所以阿托伐他汀组患者的基础肾功能较差也正是这个原因, 本研究造影剂的使用剂量也有不同, 阿托伐他汀组患者应用的造影剂剂量更少。本研究中冠状动脉造影术应用了 2 种造影剂, 在应用高渗造影剂碘普罗胺患者中, 瑞舒伐他汀组 CIN 的发生率高于阿托伐他汀组, 而应用等渗造影剂碘克沙醇患者中两组 CIN 的发生率无明显差异, 所以不同造影剂可能会对本研究的结果产生一定影响。(3) 虽然本研究排除了既往服药史中存在肾毒性药物的患者, 但是

纳入病例中糖尿病患者较多, 二甲双胍服用情况仍不可知。虽然二甲双胍并没有肾毒性, 但其会增加 CIN 时乳酸酸中毒的发生率, 进而影响研究结果。

(4) 本研究未设置空白对照组, 无法明确瑞舒伐他汀是否对冠状动脉造影术后肾功能具有保护作用。我们期待能有更详尽、设计更完善的研究, 进一步探究阿托伐他汀与瑞舒伐他汀对老年患者冠状动脉造影术后肾功能影响的差异。

综上所述, 与瑞舒伐他汀相比, 阿托伐他汀对老年患者冠状动脉造影术后肾功能更具保护作用, 且 CIN 的发生率更低, 这一保护作用在 ≥ 70 岁的高龄患者中更明显。所以对于基础肾功能相对较差的高龄患者, 选择阿托伐他汀可能比瑞舒伐他汀更合理、有效。本研究对于当前临床工作中他汀类药物的选择具有一定的指导意义, 但仍需要进一步的临床试验验证。

参考文献

- [1] REAR R, BELL R M, HAUSENLOY D J. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions[J]. *Heart*, 2016, 102: 638-648.
- [2] NASH K, HAFEEZ A, HOU S. Hospital-acquired renal insufficiency[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: 930-936.
- [3] GOLSHAHI J, NASRI H, GHARIPOUR M. Contrast-induced nephropathy; a literature review[J]. *J Nephrothol*, 2014, 3: 51-56.
- [4] OKUMURA K, SONE T. Risk assessment and prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography[J]. *Intern Med*, 2012, 51: 519-521.
- [5] CHALIKIAS G, DROSOS I, TZIAKAS D N. Prevention of contrast-induced acute kidney injury: an update[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30: 515-524.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2011, 3: 42-93.
- [7] KJEKSHUS J, APETREI E, BARRIOS V, BÖHM M, CLELAND J G, CORNEL J H, et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2248-2261.
- [8] RIDKER P M, MACFADYEN J, CRESSMAN M, GLYNN R J. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1266-1273.
- [9] CROUSE J R 3rd, RAICHLIN J S, RILEY W A, EVANS G W, PALMER M K, O'LEARY D H, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial[J]. *JAMA*, 2007, 297: 1344-1353.
- [10] STEIN E A, VIDT D G, SHEPHERD J, CAIN V A, ANZALONE D, CRESSMAN M D. Renal safety of intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: a retrospective analysis of renal adverse events among 40,600 participants in the rosuvastatin clinical development program[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221: 471-477.
- [11] 张瑞英, 杨栓锁, 郑文权, 乔增勇. 瑞舒伐他汀强化治疗对急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后血脂、炎症细胞因子和预后的影响[J]. *上海医学*, 2016, 39: 391-395.
- [12] DE ZEEUW D, ANZALONE D A, CAIN V A, CRESSMAN M D, HEERSPINK H J, MOLITORIS B A, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3: 181-190.
- [13] SOROF J, BERNE C, SIEWERT-DELLE A, JØRGENSEN L, SAGER P; URANUS study investigators. Effect of rosuvastatin or atorvastatin on urinary albumin excretion and renal function in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 72: 81-87.
- [14] WU Y, WANG Y, AN C, DONG Z, LIU H, ZHANG Y, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis[J]. *Circ J*, 2012, 76: 1259-1266.
- [15] SAVARESE G, MUSELLA F, VOLPE M, PANENI F, PERRONE-FILARDI P. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: a meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 2482-2489.
- [16] VERDOODT A, HONORE P M, JACOBS R, DE WAELE E, VAN GORP V, DE REGT J, et al. Do statins induce or protect from acute kidney injury and chronic kidney disease: an update review in 2018[J]. *J Transl Int Med*, 2018, 6: 21-25.
- [17] QUINTAVALLE C, FIORE D, DE MICCO F, VISCONTI G, FOCACCIO A, GOLIA B, et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury[J]. *Circulation*, 2012, 126: 3008-3016.
- [18] PATTI G, RICOTTINI E, NUSCA A, COLONNA G, PASCERI V, D'AMBROSIO A, et al. Short-term, high-dose *Atorvastatin* pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty—contrast-induced nephropathy] trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108: 1-7.
- [19] ZHOU Y, YUAN W J, ZHU N, WANG L. Short-term, high-dose statins in the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Nephrol*, 2011, 76: 475-483.
- [20] LI Y, LIU Y, FU L, MEI C, DAI B. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7: e34450. doi: 10.1371/journal.pone.0034450.