

冠脉介入诊疗与痛风发作的相关性研究进展

辛文豪 黄峥嵘

【摘要】冠脉介入诊疗后引起痛风的急性发作在临床工作中越来越常见,虽总体数量较少,但这一现象的出现值得引起临床工作者的重视,通过了解其产生机制及相关因素可以帮助我们识别高危患者,进而采用适当的诊疗方法,快速诊断及治疗,降低发病率,减轻患者的痛苦。

【关键词】冠脉介入; 痛风; 危险因素; 机制

doi: 10.14033/j.cnki.cfmr.2018.10.092

文献标识码 A

文章编号 1674-6805(2018)10-0186-03

进入新世纪以来,血管造影技术的应用日益广泛,尤其是在心血管疾病的诊疗方面突飞猛进,解除患者痛苦的同时也带来了相关的负面作用。通过近几年的临床观察,既往有痛风病史的部分患者在行冠脉造影或支架植入后常引起急性痛风发作,不仅给患者带来病痛的困扰,严重者可引起相关关节的损伤及肾功能的损害,客观上也延长了住院时间,加重了经济负担,也常伴发代谢综合征的其他症状。我国部分临床工作者均注意到这一现象,并对相关病例进行初步的探讨^[1-2],但对其机制研究及相关性分析并未系统性进行,国内外文献也较少关于此方面的针对性研究。本文根据近年来的相关文献资料,对介入诊疗后痛风发作的发病机制、危险因素和预防现状等进行简要综述,对冠状动脉介入诊疗后痛风发作的机制进行相关性的分析及探讨,为后期的进一步研究及相关患者的预防提供参考。

1 冠脉介入诊疗的相关特点

冠脉介入诊疗是一个系统的诊疗体系,主要包括冠脉造影(coronary angiography, CAG)及冠状动脉支架植入术(percutaneous coronary intervention, PCI),是基于造影剂的运用而进行一系列冠状动脉诊疗的微创手段,其对痛风的发作可从致炎作用、造影剂的特点、造影剂肾病等几个方面初步探讨。

1.1 介入诊疗对机体的致炎作用

过去大量研究及临床试验发现经皮冠状动脉介入治疗术后相关炎症因子表达明显升高。肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)等相关炎症因子是参与体内炎症反应的重要介质,也可引起相关的免疫损伤。PCI作为一种有创手术,可通过对氧化应激产物的激活来促进这些炎症因子的表达^[3]。在唐忠俊等^[4]的研究中,通过比较冠脉介入患者手术前后炎症因子,发现所有患者术后6h、IL-6、IL-10、hs-CRP及MMP-9水平明显较术前6h升高,并且术后24h均稍有下降但仍明显高于术前6h,比较差异有统计学意义。分析认为,术后炎症因子水平的升高原因可能与介入手术对冠脉血管的内皮细胞损伤程度有关,进而引起包括关节等全身各处的炎症反应。

基金资助:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81670224)

福建中医药大学 福建 福州 350100

厦门大学附属第一医院

通信作者:黄峥嵘

1.2 造影剂的特点

造影剂根据其渗透压分为高渗性、等渗性、低渗性,可能通过对肾脏的影响进一步减少对尿酸的排泄从而进一步引起痛风的发作。

1.2.1 造影剂的渗透性 不同类型的造影剂对肾功能有不同影响。对于有基础肾功能不全或是诊断为急性冠脉综合征且需要进行急诊冠脉造影手术的患者,美国心脏病学会推荐等渗性造影剂。但瑞典注册实验结果却称,等渗性造影剂引起造影剂肾病的发生高于低渗性造影剂^[5]。该文探讨原因指出,等渗性造影剂与血浆渗透压相似,但是相对于肾组织其渗透压较低,低渗透性造影剂与肾脏渗透压相似度高,肾小管对其吸收相对较少,对肾脏的损伤也进一步减轻。Schindler等^[6]研究表明,在使用低渗性造影剂发生造影剂肾病的发病率与传统的高渗性造影剂有所降低。一些高危的患者避免用高渗性造影剂以减少发生造影剂肾病危险。

1.2.2 造影剂的黏度 造影剂有黏度特征,能对肾脏的结构和功能造成损害。肾脏血管的灌注及肾小球的滤过两方面可对其进行解释,首先在血管灌注方面,造影剂促使血液相对黏稠,血液流速减慢,在进入肾脏血管后使局部肾脏组织氧供明显减少,从而局部缺氧;其次在肾小球滤过方面,接近99%的水分在肾小管被重新吸收,从而使肾小管里面的滤过液更加黏稠,最后阻塞肾小管,对肾小管造成进一步损伤。研究发现碘海醇组的造影剂肾病发病率明显高于碘帕醇,因为碘海醇浓度高于碘帕醇^[6]。

1.2.3 造影剂用量 造影剂的用量与肾病的发生密不可分,且呈正相关。研究表明,造影剂用量>300ml是CIN的独立危险因素^[7]。Cigarroa提出造影剂限制量(Vmax)计算公式为:Vmax(ml)=体重(kg)×5/血肌酐(mg/dl),体重×5不超过300;用量超过阈值的人群中造影剂肾病发生率为20%~40%,未超过阈值人群中仅为0%~5%。所以在临床中对于所有行冠脉介入诊疗的患者应尽可能减少造影剂量的使用。

1.2.4 重复造影时间 频繁的造影也是造影剂肾病的独立危险因素,72h内再次使用造影剂可是造影剂肾病的发生显著提升。为避免此种情况,可在冠脉造影及支架植入时注意给药的频度,如需复查造影则尽可能延长间隔,第1次造影后3个月内应避免再次进行造影。

1.3 造影剂肾病

造影剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN)是指造影

剂应用于身体动静脉血管后短时间内出现的肾脏损伤,排除其他相关导致肾损伤因素,造影剂使用 3 d 内血清肌酐提高至少 25%,或 44 $\mu\text{mol/L}$,既往存在肾功能不全患者,造影剂肾病发病率可达 50%^[8],多数情况下因表现为无症状性肾功能减退可能被忽略^[9]。其机制尚未完全清楚,现有的指南及专家共识倾向于造影剂的肾毒性、氧化应激及肾缺血有关。目前水化法广泛应用于 CIN 的预防,碳酸氢钠较生理盐水更能有效降低发生率^[10-11]。

2 痛风及急性发作期相关机制

痛风是一种常见的关节病,是由于慢性高尿酸血症及其相关关节受累^[12],病情严重程度逐渐加重,并影响到越来越多的人。其有广泛的临床表现,与严重的肾脏和心血管疾病有关,并增加死亡风险,主要包括急性发作性关节炎、痛风石形成及慢性关节炎、尿路结石,重者可出现关节残疾和肾功能不全。其发作从单关节开始,逐步蔓延至多关节,急性发作期可无先兆,夜间痛醒,且进行性加重,疼痛可呈撕裂者,部分患者可有发热、寒战、头痛、心悸、恶心等全身症状,可伴有白细胞升高、红细胞沉降率(ESR)增快。慢性痛风是痛风患者未经治疗高尿酸血症的自然演变。欧洲防治风湿病联盟公布了 2016 年度痛风治疗的最新建议^[13],基于痛风及其合并症的病理生理学研究,认为是否存在有效的治疗是很重要的,控制急性发作和终身的血清尿酸降低消除尿酸盐结晶必不可少。

急性痛风性关节炎发作的机制十分复杂,关节内尿酸浓度过饱和形成结晶,作为异物进而触发机体固有免疫反应,大量中性粒细胞进入关节腔导致关节及其周围组织的急性炎症反应,诱导释放多种炎症因子及趋化因子 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、IL-8 等^[14],但其具体的发病机制及自我缓解机制还不是很清楚。随着分子生物学及免疫学的进展,人们发现炎症细胞、细胞因子及炎症体对于痛风性关节炎的发生、发展直至自然缓解具有重要意义^[15]。

3 机制的探讨

结合目前已明确的共识及结论,参考相关的临床资料,我们可以从以下两个方面入手来探析冠脉介入诊疗对痛风的急性发作的影响及机制。首先,造影剂肾病目前是非常成熟的一个观点,大量研究结果也指向于此,而在介入诊疗后肾功能的急性改变可进一步影响尿酸的代谢从而使其大量沉积于机体组织中,痛风的产生与嘌呤的代谢紊乱或尿酸的排泄减少导致的高尿酸血症直接相关,急性发作的机制虽不十分明确,但血尿酸的增多势必对其有足够的诱导作用;其次,介入治疗对机体的致炎作用目前已日益突出^[16],正受到越来越多人们的关注,相关的炎症因子可自内皮产生通过血管扩散至各靶向器官,作用于全身,而痛风的发作机制中同样也体现相关炎症因子的作用,TNF- α 、hs-CRP、IL-6、IL-18 等因子共同存在于这两种机制中,通过分析相关炎症因子的作用,可以大胆将二者联系起来,是否存在一定的内在联系,致使冠脉介入诊疗过程中的炎症因子诱发痛风的急性发作,亦或是某种内在的相互作用导致这一结果的发生,这需要临床试验及大量基础方面实验进一步证明来证实我们的论断。

3.1 IL-6

IL-6 是由具有免疫及内分泌功能以及其他相关的多种细胞分泌产生炎症因子,具有多种作用。在人体应对自身及外界的各种炎症及损伤反应中发挥着重要的作用,IL-6 同时对血管的通透性及内皮生长因子的产生具有促进作用,可促使炎症细胞渗出^[17]。研究已证实 IL-6 的异常表达与自身各系统的多种疾病的发生及进一步发展均具有密切关联^[18]。

3.2 TNF-

TNF- α 主要由活化的单核或巨噬细胞产生,能够杀伤和抑制肿瘤细胞而无明显毒性,帮助中性粒细胞进行吞噬作用,可抗感染,引起发热,诱导肝细胞急性期蛋白的合成,促进细胞增殖和分化,是重要的炎症因子,并参与机体自身免疫病的病理损伤,是多种信号通路的关键环节。

3.3 hs-CRP

C 反应蛋白是由肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物,是心血管事件危险最强有力的预测因子之一。越来越多的研究证明 C 反应蛋白在人体血管疾病及并发症的发生方面有着重要预测作用^[19],也是危险因素之一,高血压合并糖尿病患者冠心病的发病率与其呈正相关。

4 危险因素

4.1 高嘌呤饮食

嘌呤摄入量与痛风事件风险增加相关,至今没有研究是否富含嘌呤食物的摄入引发痛风反复发作时间大规模临床试验,澄清这一环节并量化其大小,将有助于痛风患者作出明智的决定,应该限制或避免的食物,可以帮助降低复发性痛风发作的风险。

为了解决这些问题,Zhang 等^[20]进行了一个大规模病例交叉研究,研究了包括动物和植物中嘌呤的总摄入量以及嘌呤的含量与复发痛风发作的风险之间的关系,高嘌呤饮食的患者痛风的发病率较低嘌呤患者增加了 5 倍,证实高嘌呤饮食是痛风急性发作的独立危险因素,这也对于即将行冠脉介入诊疗的痛风患者提供了客观的饮食指导,避免术后急性痛风的发作。

4.2 高血压

长期的血压升高可导致全身血管的硬化^[21],体现在肾脏方面,肾小管可因缺氧而使局部乳酸含量增多,尿酸在大量乳酸的作用下排泄受到抑制作用,排出进而减少,大量的尿酸滞留在体内,进而引起高尿酸血症,因此血压的规范化管理对痛风的发作有着一定的减少作用。

4.3 肥胖与高脂血症

流行病学调查资料证实,55%~70% 以上的痛风及高尿酸血症患者处于超重或肥胖状态,3/4 以上伴有高脂血症,20% 左右体重基本正常,仅 5%~10% 体重略低于正常标准,故痛风、肥胖,高尿酸血症及高脂血症三者之间关系密切,相关有研究显示,血清尿酸值与肥胖度呈显著正相关^[22]。另外也有研究发现:即使外在肥胖不明显,体内内脏蓄积脂肪的程度与血清尿酸值呈正相关^[23],调查结果显示男性肥胖及体重的提高会使痛风发生的可能大大提高,反之,则风险下降^[24]。

4.4 高尿酸血症

高尿酸血症在引起痛风发作方面目前已经取得相当范围共识,住院病人接受介入诊疗后则可大大增加痛风发作概率,为控制这一危险因素,有效避免其发生,对于高尿酸患者住院期间常规降尿酸治疗,可减少痛风的发作^[25]。

5 预防策略

对于冠脉介入诊疗术后痛风事件的发生,预防优于治疗,对于患者综合获益更高。其根本发生机制目前未充分明确,临床工作中对于既往痛风患者或尿酸水平高的患者可从如下几个方面进行预防处理:术前可充分水化处理,可稀释造影剂浓度、提高肾脏血流量,同时也减少了造影剂在肾脏的停留,《KDIGO 指南》推荐使用等渗 NaCl 或 NaOH 扩容^[26],维持在造影前后 6 h 以预防造影剂肾病的发生;术中尽可能使用等渗或低渗造影剂,减少造影剂用量及手术时间,造影剂的用量没有绝对安全剂量,无论是介入诊断还是治疗都提倡尽可能减少用量,以及下次使用造影剂的时间间隔 2 周及以上;控制危险因素,住院期间控制含嘌呤类较多食物的摄入,控制血压、血糖水平,对于既往服用二甲双胍的糖尿病患者调整双胍类用药。

6 展望

痛风作为一种慢性疾病,控制其病情发展尤为重要,稳定的慢性病程对患者长期的生活有较好的获益。冠脉介入诊疗后引起痛风的急性发作引起发热、头痛、寒战、心悸和恶心等全身症状,不仅增加了患者的痛苦,延长了住院期,同时对肾脏、心血管等都有不同程度的影响,明确相关危险因素,探究其发生机制及相关危险因子,可在今后此类问题的进一步研究及临床工作的应用产生有重要意义。随着冠脉介入诊疗技术的不断开展应用及普及,此类现象的逐渐增多也必将引起业界的关注及重视,更多的研究及医疗手段将更好地服务于广大患者。

参考文献

[1] 杨宝, 杨艳琴, 普燕芳. 造影剂引起痛风发作一例报告 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(9): 157-158.
 [2] 张敏. 造影剂引起痛风发作一例分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(36): 177-178.
 [3] Palmerini T, Tomasi L, Barozzi C, et al. Detection of tissue factor antigen and coagulation activity in coronary artery thrombi isolated from patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e81501.
 [4] 唐忠俊, 张胜, 陈宇. 冠脉介入治疗对不稳定型心绞痛冠心病患者血清炎症因子水平的影响 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(7): 69-71.
 [5] Jakobsen J A. Physiological effects of contrast media for use in multidetector row computed tomography [J]. Eur J Radiol, 2007, 62(2): 14-25.
 [6] Schindler R, Stahl C, Venz S, et al. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments [J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16(7): 1471-1474.
 [7] Aspelin P, Aubry P, Fransson S G, et al. 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(6): 491.
 [8] Marenzi G, Cabiati A, Milazzo V, et al. Contrast-induced nephropathy [J]. Intern Emerg Med, 2012, 7(3): 181-183.
 [9] Andreucci M, Faga T, Pisani A, et al. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy through a Knowledge of Its Pathogenesis and Risk Factors [J]. Scientific World Journal, 2014, 2014: 823169.
 [10] Mahmoodi K, Sohrabi B, Ilkhchooy F, et al. The efficacy of hydration with normal saline versus hydration with sodium bicarbonate in the prevention of contrast-induced nephropathy [J]. Heart Views, 2014, 15(2): 33-36.
 [11] Koc F, Ozdemir K, Altunkas F, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with diabetes mellitus undergoing coronary angiography and/or intervention: a multicenter prospective randomized study [J]. J Investig Med, 2013, 61(5): 872-877.
 [12] 中华医学会风湿病学分会. 2016 中国痛风诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(11): 892-899.
 [13] Nuki G, Doherty M, Richette P. Current management of gout: practical messages from 2016 EULAR guidelines [J]. Pol Arch Intern Med, 2017, 127(4): 267-277.
 [14] 万春平, 李兆福, 徐翔峰, 等. 急性痛风性关节炎免疫学发病机制研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2012, 1(4): 52-55.
 [15] Rider T G, Jordan K M. The modern management of gout [J]. Rheumatology, 2010, 49(1): 5-14.
 [16] 赵俊文. 冠脉介入对冠心病患者血流及炎症因子的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(5): 1-4.
 [17] 王硕, 李时荣. VEGF、IL-6 在类风湿关节炎发病中的作用研究进展 [J]. 山东医药, 2014, 54(7): 94-96.
 [18] 高鹏, 毛立群, 王越, 等. IL-6/IL-6 受体与相关临床疾病的研究进展 [J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2012, 21(10): 821-824, 842.
 [19] 董政, 孙黎明, 王怡练, 等. 冠心病患者血清中血管内皮细胞生长因子与超敏 C 反应蛋白变化 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(12): 177-179.
 [20] Zhang Y, Chen C, Choi H, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2012, 71(9): 1448-1453.
 [21] 王星. 外周血管动脉粥样硬化与老年高血压的相关因素分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(19): 38-39.
 [22] 邢宇, 宋晓彬, 施克新, 等. 高尿酸血症与代谢综合征的相关性研究 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(8): 9-11.
 [23] Hamada Hiroshi. Viscus lipopexic obesity and hyperuricemia [J]. Japanese Medical Introduction, 2006, 27(2): 75.
 [24] 熊俊慧, 刘坚, 陈坚. 痛风及高尿酸血症危险因素的 Logistic 回归分析 [J]. 浙江临床医学, 2016, 18(4): 665-666.
 [25] 杨舟, 詹锋, 林书典, 等. 血尿酸持续达标治疗在难治性痛风中的意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(19): 106-110.
 [26] Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for acute kidney injury [J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): 179-184.

(收稿日期: 2017-10-27)