

## ·综述 General review·

## 对比剂肾病研究进展

王 玲, 倪兆慧, 何 奔

【摘要】 随着造影技术在临床的广泛应用,特别是在高龄、有严重合并症患者中的应用,如糖尿病、肾功能衰竭、心功能衰竭、容量不足等患者,使对比剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN)成为医院获得性肾功能衰竭的第三大主要原因,占发病率的 11%。本文主要介绍有关 CIN 病理生理学方面的实验室研究进展、CIN 危险因子等方面的重要临床资料的研究进展以及预防策略及各种药物治疗的研究进展。

【关键词】 对比剂相关肾病;病理生理;危险因素;预测;预防

中图分类号 R692.39 R692.5 文献标识码 A 文章编号:1008-794X(2007)01-0066-04

**The research progress of contrast media induced nephropathy** WANG Ling, NI Zhao-hui, HE Beng.  
Department of Nephrology, Renji Hospital School of Medicine Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200002, China

【Abstract】 As a result of the increasing use of radiologic contrast medium in patients, especially the elderly in severe or clinical condition with attendant comorbidities, such as diabetes mellitus, renal failure, cardiac failure, and volume depletion. Contrast induced nephropathy(CIN) is now the third most common cause of hospital-acquired renal failure and accounts for approximately 11% of the cases. This article mainly introduces the evaluation of laboratory investigations providing insights into the pathophysiology of this disorder and the examination of the important clinical data of CIN including risk factors and diagnosis. The last section deals with renal protection and preventive strategies. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 66-69)

【Key words】 Contrast induced nephropathy; Pathophysiology; Risk factor; Prediction; Prophylaxis

随着造影技术在临床上的广泛应用,特别是在高龄、有严重合并症患者中的应用,使对比剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN)成为医院获得性肾功能衰竭的第三大主要原因,占发病率的 11%<sup>[1]</sup>。在美国,每年约有 100 万次的造影操作, CIN 的发生率达 150 000 次/年。至少 1% 的患者需要透析治疗,住院时间平均延长 17 d,年费用增加达 3 200 万美元。不需要透析的患者住院时间平均延长 2 d(每天 500 美元),等于每年增加 1.48 亿美元<sup>[2]</sup>。在中国,关于 CIN 的统计资料还很少,但 CIN 越来越受到临床医师的关注,本文就近年关于 CIN 的研究进展作一综述。

## 1 对比剂的分类

最早使用的对比剂是离子化单体,其渗透压达 1 500 ~ 1 800 mOsm/kg,如泛影葡胺(diatrizoate)。

由于发现这种对比剂有毒性,随之出现了新的非离子化单体,如目前常用的欧乃派克(Iohexol),称为低渗对比剂,其渗透压也有 600 ~ 850 mOsm/kg,仍高于血浆渗透压。最后为非离子化的等渗二聚体,其渗透压为 290 mOsm/kg,与血浆相似,如碘克沙醇(iodixanol)。

## 2 CIN 的定义

在很多研究中, CIN 的定义为:无其他原因,血管内使用对比剂后发生的急性肾功能下降。具体表现为:使用对比剂后 48 ~ 72 h,血清肌酐水平上升 44  $\mu$ mol/L,或比基础血清肌酐水平上升 25%<sup>[3]</sup>。但血清肌酐水平受年龄、性别、体重等的影响,所以有人提出用肌酐清除率反映 CIN<sup>[4]</sup>。

## 3 CIN 的病理生理

关于 CIN 的病理生理研究众多,主要与 3 个因素相关:①碘剂的直接肾毒性作用;②肾脏微血管栓塞;③对比剂和血栓导致的肾内血管的收缩。

作者单位 200002 上海交通大学医学院附属仁济医院肾内科  
(王 玲) 心内科(倪兆慧、何 奔)

通讯作者:倪兆慧

碘剂的直接肾毒性已经得到证实,而且与对比剂的渗透压相关,体外实验显示,低离子化或非离子化、低渗或等渗的对比剂肾毒性作用较轻。但也有人提出,由于等渗对比剂增加血液黏滞度,减少肾脏血流量,影响组织氧化,与低渗对比剂相比有更多的不良作用<sup>[6]</sup>。

经皮动脉导管介入治疗患者 50% 肾脏微血管内可发现微胆固醇栓子,约 1% 的高危患者,急性胆固醇栓塞综合征 (CES) 可导致急性肾功能衰竭 (ARF)。这种 ARF 虽然并非由对比剂本身直接导致,但与造影过程相关,并且与对比剂所致肾损伤同时发生,所以肾脏微血管栓塞可以视为对比剂肾病和 CES 所致的 ARF 的共同病理生理过程。

肾内的血管收缩可以是对比剂导致的血管反应,也可以是胆固醇栓塞导致的脏器反应,最终都导致肾脏缺血、缺氧损伤。缺氧兴奋交感神经,导致肾脏血流减少,特别是髓质外层缺血<sup>[5]</sup>。而同时,由于对比剂导致渗透性利尿和利钠,使远端肾小管重吸收增加,则髓质外层耗氧量增加,肾脏损伤加重。有研究用微电极方法,发现使用高渗对比剂后,外髓氧分压从基础 26 mmHg 下降到 9 mmHg。也有人用血氧水平依赖的磁共振方法,发现髓质不饱和血红蛋白比例明显增加<sup>[6]</sup>。

#### 4 CIN 的危险因素和意义

在几乎所有使用对比剂的患者,都有轻度而短暂的肾小球滤过率 (GFR) 下降。是否发展成 ARF 主要在于是否存在一定的危险因素。前瞻性多变量试验显示,肾脏损害的基础、糖尿病、慢性心功能不全以及对比剂用量的增加都与 CIN 的危险性相关<sup>[7]</sup>。其他的危险因素包括有效血容量减少 (如脱水、肾病、肝硬化等原因),或者是同时使用肾毒性药物 (如非甾体类抗炎药和氨基苷类)。在所有这些危险因子中,基础肾功能损害是最重要的独立危险因素,如糖尿病 (DM) 肾病患者的 CIN 发生率就明显增高。

CIN 的发病危险在非糖尿病患者中约为 13%,在糖尿病患者中约为 20%。CIN 需要透析的比例很小 (0.5% ~ 2.0%),一旦发生,后果严重,其中 36% 可在住院期间死亡,2 年生存率仅为 19%。最近有研究发现,经皮冠状动脉成形术后短暂的肌酐上升,对远期结果有影响<sup>[8]</sup>。主要原因在于,肾功能减退,使异常的血管病理生理加剧,心血管疾病进展加速。

#### 5 CIN 的临床特点及诊断

CIN 常在对对比剂使用后 24 ~ 72 h 发生,很少伴有少尿。尿液分析可见肾小管上皮管型,或者粗颗粒状棕色管型,但有时可以没有。即使没有血清肌酐上升,对比剂也可以改变尿液的沉淀物,显示不同程度的异常,如出现上皮细胞,上皮细胞管型,颗粒管型和棕色粗颗粒管型等,有时还会有透明管型。造影后 24 ~ 48 h 持续肾图对提示肾功能衰竭非常灵敏 (83% 的肾功能衰竭者肾图阳性),特异性也很高 (93% 无肾功能衰竭者的肾图阴性)。

如使用对比剂前血清肌酐正常,常表现为非少尿型的 ARF。在少尿型的 ARF,少尿持续时间与肌酐上升程度依赖于接受对比剂之前的基础血清肌酐水平。基础肾功能正常或轻度损害患者,少尿持续 2 ~ 5 d,第 7 天肾功能恢复基础水平,常不需透析。30% CIN 患者可遗留一定程度的肾功能受损。

#### 6 CIN 的预防策略

##### 6.1 高危患者的预测

慢性肾脏疾病根据预测的肾小球滤过率 (eGFR) 值定义、分期。虽然血清肌酐水平是反映肾功能的关键指标,但在老年人和妇女常不能有效反映肾功能不全,所以现在用 Cockcroft-Gault 公式或 MDRD 公式来评估 GFR 或肌酐清除率 (Ccr)<sup>[9]</sup>。

多数心血管研究显示  $eGFR < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ , 相当于血清肌酐  $> 132 \mu\text{mol/L}$ , 是发展成 CIN、再狭窄、心肌梗死复发、收缩期或舒张期慢性心功能不全的转折点<sup>[10]</sup>。

多变量预测评分体系指出有多种危险因素的患者在冠脉造影后更容易发生 CIN<sup>[11]</sup>。也有人提出用对比剂用量与 Ccr 的比值 (D/CrCL) 反映 CIN 的危险度,并且通过实验方法测得浓度曲线下面积,发现两者高度相关<sup>[21]</sup>。

大多数进行增强造影的患者并无发展成 CIN 的危险,所以临床实践中应对患者进行预测,仅对高危患者进行有效预防和监测<sup>[13]</sup>。

##### 6.2 CIN 的预防

CIN 预防中有 5 个基本概念 ①水化;②对比剂种类的选择和用量;③造影前后的药物保护;④血液透析和血液滤过;⑤操作后监护。

6.2.1 水化 在操作开始前 3 ~ 12 h,以  $1 \sim 2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  的速度开始静脉输注生理盐水或  $\text{NaHCO}_3$ 。如存在心功能不全或担心血容量过多,应放置右心导管监护。水化目标是使尿量达到 150 ml/h,当达

到理想的尿量后, CIN 的发生率可下降 50%<sup>[14]</sup>。

6.2.2 对比剂种类的选择和用量 一般认为, 对比剂离子强度和渗透压越低, 使用的对比剂量越小, 肾毒性就越小。两项大样本、双盲随机对照试验证实, 在碘海醇(欧乃派克)溶液合作研究( $n = 1196$ )中, 欧乃派克比高离子强度对比剂优越, 特别在糖尿病和有慢性肾病(CKD)基础的患者中更是如此。在进行 PTCA 的高危患者中, 碘克沙醇也比其他造影剂有更少的栓塞发生率, 比碘克沙酸葡(甲)胺减少 45% 心脏不利事件, 所以碘克沙醇在肾脏病高危的患者中应该成为首选<sup>[15]</sup>。也有一些小型的试验, 发现碘克沙醇与其他一些非离子化单体相比, 并没有明显预防 CIN 的优势<sup>[16]</sup>。在任何情况下, 应尽量控制对比剂的用量, 2 次造影间隔应在 10 d 以上<sup>[13]</sup>。

国内有报道认为, 选用肾毒性小的对比剂、控制对比剂的剂量和水化能使老年人安全使用对比剂<sup>[17]</sup>。使用对比剂的剂量是肾功能不全患者发生 CIN 的危险因素, 造影前血清肌酐水平以及对比剂是否超过安全剂量与肾功能不全患者发生 CIN 的预后相关<sup>[18]</sup>。

### 6.2.3 造影前后的药物保护

大量预防 CIN 的随机试验已经明确证实 ①如未随尿量补充血容量, 袢利尿剂或甘露醇会加重 CIN; ②小剂量多巴胺或者选择性多巴胺受体-1 拮抗剂-非诺多巴无肾脏保护作用; ③肾毒性物质, 包括 NASID、氨基苷类、环孢霉素等在围造影期建议停用。

还未发现确切的预防 CIN 的药物, 目前针对 N-乙酰半胱氨酸(NAC)防治 CIN 的研究较多。广泛使用的标准剂量是 NAC 600 mg, 造影前后各 1 d, 口服每天 2 次。对紧急造影的患者, 造影前 1 h 和造影后 4 h 各口服 1 g<sup>[19]</sup>。

在 RAPPID 试验中, 将轻~中度 CRF 患者随机分为两组, 分别接受水化加 NAC 和单独水化治疗。造影前静脉注入 NAC(150 mg/kg), 造影后 50 mg/kg 维持 4 h。对体重 70 kg 的患者, NAC 总量达 14 000 mg, 这比以前用量明显增大。两组中对对比剂用量分别为 238 和 222 ml, CIN 发生率分别为 5% 和 21%( $P = 0.045$ )<sup>[20]</sup>, 证明水化加大剂量 NAC 可有效预防 CIN。但最近 1 份小样本的临床试验显示, 口服 NAC 600 mg, 每天 2 次结合水化治疗, 并不比单用水化治疗更有效<sup>[21]</sup>。

一项关于 NAC 预防 CIN 的荟萃分析研究认

为, 尚不能证实口服 NAC 对肾功能不全患者的附加保护作用, 此研究结论不支持常规使用 NAC 预防 CIN<sup>[22]</sup>。

还有一些其他药物的小规模试验(如, 氨茶碱, 内皮素受体拮抗剂, 钙拮抗剂等)结果很不一致。最近一份研究茶碱类预防 CIN 的荟萃分析显示统计学意义显著, 但作者提出, 将此结果当作临床有效的证据还不足<sup>[23]</sup>。另一份荟萃分析比较了茶碱和 NAC 在预防 CIN 中的作用, 发现两者作用相仿, 但在各个研究中结果不一致, 所以也呼吁完善的临床试验<sup>[24]</sup>。然而, 氨茶碱不失为一种可选择的手段, 而且适用于危重病伴肺部活动性病变时。

6.2.4 血液透析和血液滤过 一份用血液滤过预防 CIN 的试验发现, CRF 患者在围造影期接受血液滤过治疗可有效预防 CIN 导致的肾功能破坏, 可以改善院内和远期结果<sup>[25]</sup>。然而, 最近 Voget 等<sup>[26]</sup>在对比剂使用后即刻开始血液透析并持续 3 h。他们发现这种策略和单用生理盐水水化相比并无更多好处, 相反更易导致肾功能受损, 而且以后需要更多的透析治疗。

以上对血液透析和血液滤过不同结果的可能解释是: 血液滤过的血流动力学稳定, 保证了肾脏的血液灌注。血液滤过还可高容量水化, 可通过对流滤过以及滤膜的吸附作用去除对比剂, 从而减少肾脏对比剂的接触<sup>[27]</sup>。

6.2.5 操作后监护 住院高危患者血浆肌酐应在造影后 24 h 复查。对门诊患者, 特别是那些 eGFR < 60 ml/h 的患者, 建议留院观察, 或者出院后在 48 h 监测血清肌酐水平。发展成严重 CIN 的患者, 都是在造影后 24 ~ 48 h 内肌酐升高 44  $\mu\text{mol/L}$  的。对那些没有肌酐上升也没有相关事件发生的患者, 可予出院。CIN 的危险度也应该知情告之。对 eGFR  $\leq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  时, 应对患者提及血透的可能。最后, 对那些 eGFR  $\leq 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  者, 应请肾脏科医师会诊, 作好造影后透析的准备<sup>[28]</sup>。

到目前为止, 还没有药物能完全预防 CIN, 我们可以通过以下方法减少其发生率 ①水化达到造影后最初 6 h 150 ml/h 的理想尿量; ②选择碘克沙醇作为对比剂; ③限制对比剂用量; ④使 2 次造影间隔达到 10 d 以上; ⑤口服 NAC 600 mg, 每天 2 次(造影前后各服 2 个剂量)。

### [参考文献]

[1] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency

- [ J ] Am J Kidney Dis , 2002 , 39 : 930 - 936.
- [ 2 ] McCullough PA , Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy[ J ] Rev Cardiovasc Med , 2003 , 4( suppl 5 ) : S3 - S9.
- [ 3 ] Thomsen HS , Morcos SK. Contrast media and the kidney. European Society of Urogenital Radiology( ESUR ) guidelines[ J ] Br J Radiol , 2003 , 76 : 513 - 518.
- [ 4 ] 倪 钧 , 沈卫峰 , 张瑞岩 , 等. 非离子型对比剂在肾动脉介入治疗中的安全性研究[ J ] 介入放射学杂志 , 2004 , 13 : 137 - 139.
- [ 5 ] Denton KM , Whweta A , Anderson WP. Preglomerular and post-glomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia[ J ] J Am Soc Nephrol , 2002 , 13 : 27 - 34.
- [ 6 ] Prasad PV , Priatna A , Spokes K , et al. Changes in intra-renal oxygenation as evaluated by BOLD MRI in a rat kidney model for radiocontrast nephropathy[ J ] J Magn Reson Imaging , 2001 , 13 : 744 - 747.
- [ 7 ] Nircis SK. Prevention of contrast media nephrotoxicity-the story so far[ J ] Clin Radiol , 2004 , 59 : 381 - 389.
- [ 8 ] Rihal CS , Textor SC , Grill DE , et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention[ J ] Circulation , 2002 , 105 : 2259 - 2264.
- [ 9 ] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation , classification , and stratification[ J ] Am J Kidney Dis , 2002 , 39 : S1 - 266.
- [ 10 ] Szczech LA , Best P , Crowley E , et al. Outcomes of patients with chronic renal insufficiency in the bypass angioplasty revascularization investigation[ J ] Circulation , 2002 , 105 : 2253 - 2258.
- [ 11 ] Mehran R , Aymong ED , Nikolsky E , et al. A simple risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention : development and initial validation[ J ] J Am Coll Cardiol , 2004 , 44 : 1393 - 1399.
- [ 12 ] Sherwin PF , Cambron R , Johnson JA , et al. Contrast dose-to-creatinine clearance ratio as a potential indicator of risk for radiocontrast induced nephropathy : correlation of D/CrCl with area under the contrast-concentration-time curve using iodixanol [ J ] Invest Radiol , 2005 , 40 : 598 - 603.
- [ 13 ] Thomsen HS. How to avoid CIN guidelines from the European society of Urogenital Radiology [ J ] Nephrol Dial Transplant , 2005 , 20 : i18 - i22.
- [ 14 ] Mueller C , Buerlle G , Buettner , et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy : randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty[ J ] Arch Intern Med , 2002 , 162 : 329 - 336.
- [ 15 ] Davidson CJ , Laskey WK , Hemiller JB , et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA : the COURT trial [ J ] Circulation , 2000 , 101 : 2172 - 2177.
- [ 16 ] Kohemainen H , soiva M. Comparison of Xenetrix 300 and Visipaque 320 in patients with renal failure[ J ] Eur Radiol , 2003 , 13 : B32.
- [ 17 ] 李美花 , 范 利. 老年人对比剂肾病及临床相关因素分析[ J ] 中国老年学杂志 , 2005 , 25 : 649 - 651.
- [ 18 ] 徐 红 , 陈丽萌 , 李学旺. 肾功能不全患者发生对比剂肾病的危险因素和预后[ J ] 中国医学科学院学报 , 2005 , 27 : 232 - 236.
- [ 19 ] Ochoa A , Pellizzon G , Addala S , et al. Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention[ J ] J Interv Cardiol , 2004 , 17 : 159 - 165.
- [ 20 ] Baker CS , Wragg A , Kumar S , et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction : the RAPPID study[ J ] J Am Coll Cardiol , 2003 , 41 : 2114 - 2118.
- [ 21 ] Gulel O , Keles T , Eraslan H , et al. Prophylactic Acetylcysteine Usage for Prevention of Contrast Nephropathy after Coronary Angiography[ J ] J Cardiovasc Pharmacol , 2005 , 46 : 464 - 467.
- [ 22 ] Kshirsagar AV , Poole C , Mottl A , et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy : a meta-analysis of prospective controlled trials [ J ] J Am Soc Nephrol , 2004 , 15 : 761 - 769.
- [ 23 ] Ix JH , McCulloch CE , Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy : a meta-analysis [ J ] Nephrol Dial Transplant , 2004 , 19 : 2747 - 2753.
- [ 24 ] Bagshaw SM , Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy : a systematic review and meta-analysis[ J ] Arch Intern Med , 2005 , 165 : 1087 - 1093.
- [ 25 ] Marenzi G , Bartorelli AL. Hemofiltration in the prevention of radiocontrast agent induced nephropathy[ J ] Minerva Anesthesiol , 2004 , 70 : 189 - 191.
- [ 26 ] Voget B , Ferrari P , Schonholzer C , et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful[ J ] Am J med , 2001 , 111 : 692 - 698.
- [ 27 ] Marenzi G , Bartorelli AL. Recent advances in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy [ J ] Curr Opin Crit Care , 2004 , 10 : 505 - 509.
- [ 28 ] McCullough PA , Soman SS. Contrast-induced nephropathy[ J ] Crit Care Clin , 2005 , 21 : 261 - 280.

( 收稿日期 2005-11-28 )