

·综述 General review·

对比剂肾病的预防——介入治疗围手术期处理

谭中宝, 狄镇海

【摘要】 对比剂肾病的预防是介入诊疗界研究的热门课题。对比剂肾病目前尚无有效治疗措施,对于存在高危因素的患者,在进行介入治疗时采取必要的预防策略显得尤为重要。本文就介入治疗围手术期如何降低对比剂肾病的发生进行讨论。

【关键词】 对比剂肾病; 急性肾损伤; 预防; 对比剂; 介入放射学; 围手术期

中图分类号:R692 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-03-0261-04

Perioperative prevention of contrast induced nephropathy in patients undergoing interventional procedures TAN Zhong-bao, DI Zhen-hai. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China

Corresponding author: DI Zhen-hai, E-mail: dizhenhai@163.com

【Abstract】 Contrast induced nephropathy (CIN) is one of the hot topics that has attracted a lot of attention in the field of interventional radiology. There are no effective therapeutic measures to deal with CIN so far. For patients with high risk, the use of various perioperative measures for the prevention of contrast induced nephropathy is very important when iodinate contrast medium is used during the performance of interventional procedures. This paper aims to introduce the main preventive measures which can be employed in perioperative period and to discuss the prevention strategy in order to lower the occurrence of CIN. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 261-264)

【Key words】 contrast induced nephropathy; acute renal damage; prevention; contrast medium; interventional radiology; perioperative period

碘对比剂肾病 (contrast induced nephropathy, CIN) 是肾脏疾病中较为常见的疾病。CIN 通常是指对比剂使用后 72 h 内出现以血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 上升超过 $44 \mu\text{mol/L}$ (0.5 mg/dl) 或较基础值上升 $> 25\%$ 并排除其他原因所致的急性肾功能损害^[1-2]。在介入治疗中 CIN 总的发生率约 3%, 高危患者罹患率明显提高, 可达 50%^[3-4]。一旦发生 CIN, 目前没有有效的治疗措施, 其发生与死亡及住院时间的延长密切相关, 因此预防 CIN 成为临床应用对比剂的关键。血管性介入手术不可避免的需要使用一定量的碘对比剂, 本文就介入围手术期如何预防 CIN 给予讨论。

1 术前预防

1.1 鉴别危险因素、了解肾功能

具有高危因素的患者, 使用对比剂后发生 CIN 的发病率明显提高。欧洲泌尿放射学会 (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) 最新报道认为对比剂肾病独立危险因素主要包括慢性肾脏疾病 (CKD)、糖尿病、心功能不全、脱水、高龄 (> 70 岁)、肾毒性药物、血流动力学改变 (如肾动脉低灌注)、易患急性肾功能疾病患者、多发性骨髓瘤合并肾损害、高渗对比剂、对比剂剂量过大及短期内重复使用等^[1]。也有部分患者可能合并其中多项危险因素, 其 CIN 发生率更高。因此对比剂使用前应详细询问是否存在以上危险因素, 可采用对比剂风险评估表进行 CIN 风险评价^[5]。在诸多高危因素中, 肾功能损害是发生 CIN 的最重要危险因素。ESUR 最新指南要求对于存在以上高危因素的患者, 急症介入手术如果可以推迟手术时间者对比剂使用前应首先行肾功能检测, 反之, 不能推迟手术者需在使用对比剂 7 d 内行肾功能检查; 对于择期行介入治疗术前必须进行肾功能检查^[1]。

血清肌酐改变作为诊断 CIN 目前仍广为应用,但它存在个体差异等缺陷,不是评价肾功能的理想标志^[6]。美国国家肾脏基金会指出血清肌酐不能单独据此评估肾脏功能,推荐采用内生肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr)或肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)^[7]。ESUR 也建议采用 eGFR 作为评估肾功能不全的方法^[1]。目前应用于计算 Ccr 和 eGFR 的方法有很多种,常用计算公式为:

$$\text{Ccr}(\text{ml}/\text{min}) = [140 - \text{年龄}(\text{岁}) \times \text{体重}(\text{kg})] \div (72 \times \text{Scr}) \times (0.85 \text{ 女性});$$

$$\text{eGFR}(\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times \text{年龄}(\text{岁})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性}) \times (1.210 \text{ 黑人})。$$

(Scr: mg/dl)

1.2 水化扩容

水化是目前广泛公认有效的降低 CIN 发生率的预防措施。其机制是足够容量的水化可提高肾脏血流,即在肾小管内产生稀释性利尿利于对比剂排出、减少肾素-血管紧张素系统的激活、抑制抗利尿素的分泌及降低内源性肾血管扩张剂的产生(一氧化氮、前列环素)^[8]。常用的水化方法为静脉补液(0.9% NaCl 或 NaHCO₃ 液)。虽然目前大部分文献趋向于静脉水化优于口服,但也有文献报道口服水化与静脉水化无明显差异^[9]。2008 版《对比剂使用指南》建议对于肾功能正常者可以采用口服补液方式水化^[10]。ESUR 推荐静脉输注生理盐水至少在对对比剂使用前 6 h 及使用后 6 h 内以 1 ~ 1.5 ml·kg⁻¹·h⁻¹ 的速度进行;输注 NaHCO₃ 可在对比剂使用前 1 h(3 ml·kg⁻¹·h⁻¹)至使用后 6 h(1 ml·kg⁻¹·h⁻¹)^[1]。

目前对于究竟选用 NaCl 还是 NaHCO₃ 尚有争议。NaHCO₃ 被认为可以碱化尿液减少自由基产生,可以更有效防治 CIN 发生^[11]。而最近一项荟萃分析表明 NaHCO₃ 并不比 NaCl 更具优势^[12]。由于生理盐水可增加心脏负荷,对于心功能不全患者更适合采用 NaHCO₃ 水化^[13]。

1.3 药物预防

1.3.1 停用肾毒性药物

停用肾毒性药物和影响肾脏排泄功能的药物,更替已经证实可影响 CIN 预后的药物。昔布类药物、氨基糖苷类药物、万古霉素、两性霉素 B、某些免疫抑制剂(环孢素 A、他克莫司等)、及顺铂等有肾毒性;髓祥利尿剂(如呋塞米)、非甾体抗炎类药物可导致肾脏灌注和肾小球滤过率下降。这两类药物术前均应停用^[1,14]。二甲双胍是成人非胰岛素依赖性糖尿病的一线治疗用药,

其本身不具有肾毒性,但双胍类药物抑制线粒体内乳酸向葡萄糖转化,一旦患者发生 CIN,则可致体内乳酸水平明显升高,引起严重乳酸性酸中毒,增加 CIN 死亡。因此对比剂使用前应停用双胍类药物,改用其他药物控制血糖,只有在对比剂使用 48 h 后明确患者未发生急性肾功能损害时方可重新使用^[15]。目前研究发现甘露醇、内皮素受体拮抗剂是潜在有损害肾功能药物^[16]。对于血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物目前观点尚不一致^[17]。ESUR 指南建议对于存在危险因素的患者对比剂使用前 24 h 应停用肾毒性药物,但在特殊情况下,ACEI、髓祥利尿剂及少量的非甾体抗炎类药物是否应用需衡量利弊^[1]。

1.3.2 预防药物

近年来,预防 CIN 研究热点主要集中于抗氧化剂、他汀类及血管扩张剂的研究,但至今尚无公认可以完全阻断 CIN 发生的药物^[1]。

N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)具有抗氧化、清除自由基、减轻氧化应激反应的功能,可以扩张肾血管,抑制血管紧张素转化酶合成并稳定一氧化氮。近年来,NAC 的随机对照临床试验及荟萃分析较多,但其结果并不一致。NAC 最为常用的使用方法是术前 24 h 及手术当天口服 NAC, 600 mg, 2 次/d, 对预防 CIN 发生有一定的效果^[1]。抗坏血酸(维生素 C)是常用的抗氧化剂,研究显示抗坏血酸可以抵抗对比剂及肾毒性药物对肾脏的氧化应激损害^[18]。Spargias 等^[19]通过对 231 例血清肌酐 $\geq 106.6 \mu\text{mol/L}$ 的高危患者进行随机双盲对照研究显示采用维生素 C 可明显降低 CIN 的发生(CIN 发生率分别为采用维生素 C 组 9%,非维生素 C 组 20%)。也有文献显示使用抗坏血酸其 CIN 的发生率较不使用没有明显差异^[20]。他汀类药物预防 CIN 的可能机制是该类药物可防止缺氧导致的一氧化氮合酶表达减少和显著改善内皮功能。有研究显示预防性使用他汀类药物可降低术后 CIN 发生^[21],但也有文献提出他汀类药物并不能降低 CIN 的发生率。

其他方面,腺苷受体抑制剂(茶碱/氨茶碱)、非诺多泮/多巴胺、钙通道阻滞剂、前列腺素 E、心房钠利尿肽降低 CIN 尚不完全明确^[16]。目前研究也趋向于联合应用多种方法预防 CIN。

2 术中预防

2.1 对比剂选择

介入治疗过程中,无论是否伴有肾功能损害,

都应该避免使用离子型对比剂,首选非离子型对比剂。目前大多数研究认为高渗对比剂更容易引发 CIN。近期多项临床荟萃分析显示,经动脉造影使用碘克沙醇(等渗对比剂)较碘海醇(低渗对比剂)的 CIN 发生率低,碘克沙醇与碘普胺(低渗对比剂)相比 CIN 发生率无明显差异^[22-23]。ESUR 指南推荐对于有 CIN 高危因素患者应采用低渗或等渗对比剂。

2.2 对比剂剂量

对比剂剂量是 CIN 发生的独立危险因素。有文献认为对比剂剂量:肌酐清除率比值大于 2.6 是糖尿病患者 CIN 发生的警戒线^[24]。Freeman 等^[25]通过对 16 592 例使用对比剂的患者进行分析后推算出最大对比剂剂量计算公式 [maximum radiographic contrast dose, MRCD (ml) = 体重(kg) × 5/Scr(mg/dl)],当对比剂使用量超过 MRCD 时,因 CIN 需接受透析治疗的患者为 2.4%,而未超出 MRCD 时,仅 0.2%的患者需透析治疗。对于所有患者,术者应最低限度地使用对比剂去解决需要解决的问题,避免不必要的重复造影。这就需要术者具备熟练的操作技术。对于需要反复造影才能明确血管病变的诊断,如糖尿病足,可采用 DSA 技术和步进技术一次完成一侧肢体的检查,从而减少了对比剂的用量^[26]。路图技术是在确定最佳工作机位后于透视下注射对比剂,图像经 2 次减影,再次进行透视时,就可以形成以保留白色血管图像为背景的动态透视图,即路图。以此路图作为进一步操作的背景,对导丝和导管的插入起导向作用,减少术中不必要的多次注入对比剂^[27]。Konishi 等^[28]采用一种高敏感射线发射与接收技术,发现该技术可以显著降低对比剂使用剂量。

3 术后防治

3.1 密切观察

术后应常规进行生命体征、尿量及肾功能指标监测,尽早发现急性肾功能衰竭,以寻求进一步治疗。ESUR 指南建议对比剂使用后 48 ~ 72 h 应监测 eGFR^[1]。

3.2 继续水化

介入治疗术后可根据患者的全身情况,灵活掌握静脉补液的最佳持续时间和剂量。ESUR 推荐静脉输注生理盐水至少在对比剂使用前 6 h 及使用后 6 h 内以 $1 \sim 1.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度进行;输注 NaHCO_3 ($1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)可在对比剂使用后 6 h 内实施,可有效降低 CIN 的发生率^[1]。

3.3 血液透析和血液过滤

对比剂使用后是否需要透析或血液过滤治疗主要取决于患者使用对比剂时潜在危险因素的多少^[29]。目前的观点多倾向于对于存在多个危险因素的患者,行介入治疗时应做好透析或血液过滤准备。当 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 时应考虑透析^[30]。ESUR 推荐对于根据 CIN 的极高危的患者,如肾功能 5 级或 ICU 患者,可考虑血液过滤^[1]。

CIN 是碘对比剂使用中的严重并发症,目前尚无公认有效的治疗方法,关键在于预防。应主动发现危险因素,并在介入治疗术前、术中及术后做好充分预防措施,降低 CIN 的发生。

[参考文献]

- [1] Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines[J]. Eur Radiol, 2011, 21: 2527 - 2541.
- [2] 滕皋军. 对比剂肾病:介入手术必须重视的并发症[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 457 - 458.
- [3] Mautone A, Brown JR. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing elective and urgent procedures[J]. J Interv Cardiol, 2010, 23: 78 - 85.
- [4] Brartorelli AL, Marenzi G. Contrast induced nephropathy[J]. J Interv Cardiol, 2008, 21: 74 - 85.
- [5] Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, et al. Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after percutaneous coronary intervention A novel approach tailored to current practice[J]. Int J Cardiol, 2011: [epub ahead of print].
- [6] Thomsen HS, Morcos SK. Members of contrast media safety committee of European society of urogenital radiology(ESUR). in which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration[J]. Eur Radiol, 2005, 15: 749 - 754.
- [7] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Ann Intern Med, 2003, 139: 137 - 147.
- [8] Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy[J]. Am J Cardiol, 2006, 98: 59K - 77K.
- [9] Dussol B, Morange S, Loundoun A, et al. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21: 2120 - 2126.
- [10] 中华医学会放射学分会. 中国医师协会放射医师分会[J]. 中华放射学杂志, 2008, 42: 320 - 325.
- [11] Brar SS, Hiremath S, Dangas G, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol,

- 2009, 4: 1584 - 1592.
- [12] Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, et al. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53: 617 - 627.
- [13] Trivedi H, Nadella R, Szabo A. Hydration with Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Nephrol*, 2010, 74: 288 - 296.
- [14] Thomsen HS, European society of urogenital radiology. European society of urogenital radiology guidelines on contrast media application[J]. *Curr Opin Urol*, 2007, 17: 70 - 76.
- [15] Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 379 - 386.
- [16] Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148: 284 - 294.
- [17] ACT investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy trial (ACT) [J]. *Circulation*, 2011, 124: 1250 - 1259.
- [18] Cetin M, Devrim E, Serin Kiliçoglu S, et al. Ionic high-osmolar contrast medium causes oxidant stress in kidney tissue: partial protective role of ascorbic acid[J]. *Ren Fail*, 2008, 30: 567 - 572.
- [19] Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention [J]. *Circulation*, 2004, 110: 2837 - 2842.
- [20] Alexopoulos E, Spargias K, Kyrzopoulos S, et al. Contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving non-ionic low-osmolar versus iso-osmolar contrast media [J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339: 25 - 30.
- [21] Patti G, Ricottini E, Nusca 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.
- [22] Heinrich MC, Häberle L, Müller V, et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Radiology*, 2009, 250: 68 - 86.
- [23] Reed M, Meier P, Tamhane UU, et al. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2: 645 - 654.
- [24] Worasuwannarak S, Pornratanarangsri S. Prediction of contrast-induced nephropathy in diabetic patients undergoing elective cardiac catheterization or PCI: role of volume-to-creatinine clearance ratio and Iodine dose-to-creatinine clearance ratio [J]. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93 (Suppl 1): S29 - S34.
- [25] Freeman RV, O'donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90: 1068 - 1073.
- [26] 任重阳, 狄镇海, 毛学群, 等. DSA 步进技术在糖尿病下肢血管病变诊断中的应用[J]. *介入放射学杂志*, 2010, 19: 737 - 740.
- [27] 何玉圣, 鲁东, 吕维富, 等. DSA 特殊功能在子宫肌瘤栓塞治疗中的价值[J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18: 868 - 871.
- [28] Konishi T, Matsushita S, Hyodo K, et al. Reducing the dose of contrast medium in angiography by use of a highly sensitive receiver and synchrotron radiation system[J]. *AJR*, 2011, 197: W508 - W513.
- [29] Lee PT, Chou KJ, Fang HC. Preventing contrast-induced nephropathy in patients with baseline renal dysfunction undergoing coronary angiography [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2009, 11: 71 - 78.
- [30] Thomsen HS. European society of urogenital radiology: European society of urogenital radiology guidelines on contrast media application[J]. *Curr Opin Urol*, 2007, 17: 70 - 76.

(收稿日期:2011-09-20)

(本文编辑:俞瑞纲)