

## ·肿瘤介入 Tumor intervention·

## 伽马刀治疗过程中对比剂肾损伤的防治

杨 黄, 倪志明, 陆春来

**【摘要】 目的** 分析伽马刀治疗过程中急性肾损伤(AKI)的发病机制和危险因素,观察水化等干预治疗的防治作用。**方法** 收集 2007 年 10 月至 2011 年 5 月住院接受伽马刀治疗的体部肿瘤患者,其中 100 例(对照组)按照常规流程进行,100 例(干预治疗组)采用水化、碱化、钙调等预防措施。观察两组 AKI 发生率、临床过程及转归。**结果** 对照组有 18 例 AKI 患者,均发生在造影后 1~5 d,3 例因少尿、高分解状态或高钾而进行血液透析 1~3 次。2 周后所有患者的肾功能逐步改善,4 周恢复至术前水平。干预治疗组有 5 例 AKI,均发生在造影后 48 h 内,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组相比,干预治疗组 AKI 表现较轻,无少尿,血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)和尿酸升高,肾小球滤过率降低的变化幅度较低,1 周时已恢复至术前水平,两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多元回归分析显示,高血压、糖尿病、高脂血症和 Scr 基础值偏高与 AKI 的发生密切相关;与年龄、性别和伽马刀治疗部位无显著相关性。**结论** 伽马刀治疗过程中发生的 AKI 主要与对比剂有关,而非放射性损伤所致。伴有糖尿病、高血压、高脂血症,Scr 基础值偏高者尤易发生。积极防治肾血管收缩能够防止和减轻 AKI 的发生和发展。

**【关键词】** 急性肾损伤; 立体定向放射治疗; 危险因素

中图分类号:R692 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-09-0743-04

**Prevention and treatment of contrast-induced acute kidney injury occurred during gamma-ray stereotactic radiosurgery** YANG Huang, NI Zhi-ming, LU Chun-lai. Department of Nephrology, No.85 Hospital of PLA, Shanghai 200052, China

Corresponding author: YANG Huang, E-mail: yhyfyt2002@yahoo.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the mechanisms and the risk factors of contrast-induced acute kidney injury (AKI) occurred during gamma-ray stereotactic radiosurgery, and to discuss the prevention and treatment of AKI in the tumor patients receiving stereotactic radiosurgery (gamma knife) treatment. **Methods** A total of 200 patient with body tumors, who were admitted to authors' hospital during the period from Oct. 2007 to May 2011 to receive gamma knife treatment, were enrolled in this study. The patients were divided into treatment group ( $n = 100$ ) and control group ( $n = 100$ ). Routine therapeutic procedure was performed in the patients of control group, while certain preventive measures such as hydration, alkalization, calmodulin calcium-regulation, etc. were carried out in the patients of study group. The occurrence of AKI, the clinical condition and outcomes as well as the therapeutic effect were documented. The results were analyzed. **Results** In the control group, 18 patients developed AKI within 1 – 5 days after the use of contrast media. Three patients had to receive hemodialysis for 1 – 3 times due to oliguria, or high decomposition state, or hyperpotassemia. The renal function was gradually improved in two weeks and returned to preoperative state in four weeks in all patients. In the treatment group, AKI occurred in 5 patients within 48 hours after angiography. The difference in the occurrence of AKI between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). In the treatment group, the manifestation of AKI was less severe and no oliguria was seen. The elevation of serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN) and uric acid was mild, and the reduction degree of glomerular filtration rate (GFR) was not severe. And all the above changes returned to preoperative levels in one week. The differences in the above mentioned items between the two groups were

statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multiple regression analysis indicated that the presence of hypertension, diabetes as well as hyperlipidemia and higher base line of serum creatinine level were

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.09.010

作者单位: 200052 上海 解放军第八五医院肾脏科

通信作者: 杨 黄 E-mail: yhyfyt2002@yahoo.com.cn

closely associated with the occurrence of AKI, while the age, sex and the treated region with gamma knife bore no significant relationship to the occurrence of AKI. **Conclusion** AKI occurred during the course of gamma knife treatment is mainly related to the use of contrast agent, and it is not caused by radioactive injury. Patients who have hypertension, diabetes, hyperlipidemia or higher base line of serum creatinine level are apt to develop AKI. The employment of active preventive measures to guard against the renal vasoconstriction can prevent the occurrence of AKI and reduce its severity. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 743-746)

**【Key words】** acute kidney Injury; stereotactic radiosurgery; risk factor

立体定位伽马射线治疗系统(stereotactic radio-surgery, 伽马刀)是晚期肿瘤的重要治疗方法。在体部肿瘤的伽马刀治疗过程中部分病例会发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。而一旦并发 AKI, 患者死亡率明显增加<sup>[1]</sup>。国内外关于伽马刀治疗过程中发生 AKI 的报道较少, 其发病机制尚不明确, 本文旨在观察体部伽马刀治疗过程中 AKI 的发病机制, 拟定相应对策干预治疗。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

2007 年 10 月至 2011 年 5 月我院共收治 1 281 例体部肿瘤患者, 其中首次接受伽马刀治疗者 429 例, 符合入选标准者 200 例, 其中男性 129 例, 女性 71 例, 年龄 30 ~ 72 岁。将 200 例患者根据随机数字表随机分入对照组或干预治疗组, 每组 100 例。对照组按照伽马刀中心以往常规治疗流程进行造影和治疗。干预治疗组则采取以下措施: 术前 3 d 开始口服钙离子拮抗剂(地尔硫草 30 mg, 3 次/d), 停用非甾体类抗炎药、吗啡类止痛药、质子泵抑制剂等可能影响肾血流量的药物; 造影和每次伽马刀治疗前后 6 h 内水化(生理盐水或葡萄糖氯化钠溶液 1 000 ml/次)和碱化(130 mEq/L 碳酸氢钠溶液)。

**1.1.1 患者纳入标准** 临床诊断体部肿瘤, 首次拟接受伽马刀治疗者; 性别和年龄不限; 患者依从性好, 知情同意。

**1.1.2 患者排除标准** 肾脏原发性肿瘤或转移性肿瘤; 伴有梗阻性肾病、慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病、高血压性肾损害、入院时血清肌酐(Scr) > 221.0  $\mu\text{mol/L}$  或已行维持性透析者; 近 3 个月内有接受放疗、化疗或使用有肾毒性药物(抗生素、抗肿瘤药物等)史者; 存在感染、充血性心力衰竭、有效血容量不足者。

### 1.2 伽马刀治疗方法

CT 扫描肿瘤定位(低渗非离子对比剂碘必乐进行增强造影, 1.5 ml/kg, 总量  $\leq$  100 ml); 确定伽

马刀治疗方案(部位、单剂、疗程和总剂量); 造影 48 h 后开始进行伽马刀治疗, 每日 1 次, 单次剂量为 300 ~ 400 cGy, 共 10 ~ 13 次, 通常疗程 2 周。

### 1.3 标本采集与检测

于入院、造影前、造影后 48 h, 伽马刀治疗 1、2、3 和 4 周分别采集血、尿标本送检。用简化 MDRD 公式计算估计肾小球滤过率[eGFR, ml/min],  $\text{eGFR} = 186.3 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times (0.742, \text{女性})$ 。伽马刀单次治疗累及肾脏的射线量(肾脏受照剂量)采用 Whole Body Gama Ray Treatment Planning System(V 99)软件计算。

### 1.4 AKI 诊断标准<sup>[1]</sup>

Scr 值上升  $\geq 44.2 \mu\text{mol/L}$  (0.5 mg/dl), 或较原基础值上升  $\geq 25\%$  者诊断成立。应用含碘对比剂后 2 ~ 3 d 发生者诊断为对比剂性 AKI; 伽马刀治疗 3 次(造影第 5 天)后发生者诊断为伽马刀治疗相关性 AKI。

### 1.5 AKI 的处理

一旦诊断为 AKI, 采用如下强化治疗措施: ① 水化: 记录每日出入量。无少尿或心力衰竭者给予充分补液, > 2 000 ml/d。少尿者则“量出为入”; 浮肿明显并伴心力衰竭者控制每日入液量 < 1 000 ml。② 碱化: 5% 碳酸氢钠注射液 125 ~ 250 ml 静脉滴注, 每天 1 次, 或口服碳酸氢钠片 1.0 g, 每天 3 次。③ 扩血管和利尿: 尿量正常者续用或加用钙离子拮抗剂 30 mg, 每天 3 次; 少尿者加用多巴胺 60 mg 加入生理盐水 30 ml 微量泵持续输入, 自 1  $\mu\text{g}$  (kg/min) 开始, 如无不良反应, 每隔 30 min 增加 0.5  $\mu\text{g}$  (kg/min), 最大剂量维持在 2 ~ 5  $\mu\text{g}$  (kg/min)。疗效不佳者加用托拉塞米 20 mg 静脉注射每天 1 ~ 2 次。在尿量恢复后逐步减量直至停用, 疗程 5 ~ 7 d。④ 降低应激反应和抗血小板凝聚: 前列腺素 E1 (凯时) 20  $\mu\text{g}$  和丹参酮注射液 20 ml, 分别静脉滴注, 每天 1 次。⑤ 高分解状态严重和(或)肾功能恶化程度达透析指征者给予血液透析治疗。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS11.0 统计软件分析。计量资料采用均数  $\pm$  标准差表示, 组间均数的比较采用成组  $t$  检验, 组内均数比较采用配对  $t$  检验; 计数资料采用率表示, 率的比较采用  $\chi^2$  检验。观察终点 Scr 下降百分率分别与患者入组基线血压、Scr eGFR 进行二元变量相关性分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床一般情况比较

两组的基线年龄、性别、肿瘤类型、高血压、糖尿病、高脂血症、血浆白蛋白、肾功能状态等差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 AKI 的情况

从表 1 可见, 在同等剂量对比剂 (1.5 ml/kg) 条件下, 对照组在造影后 48 h 和伽马刀治疗 1 周时出现 Scr、尿素氮 (BUN) 和尿酸显著升高, eGFR 降低,

干预治疗组这些指标亦有所升高, 但幅度显著低于对照组, 伽马刀治疗 1 周时已基本恢复至术前水平。对照组符合 AKI 诊断标准有 18 例, 其中在造影后 48 h 内有 10 例, 其余 8 例则发生在造影后第 3 ~ 5 天, 干预治疗组有 5 例, 均发生在造影后 48 h 内, 显著低于对照组, 这 5 例患者临床表现较轻, 无显著少尿、电解质和酸碱平衡异常, 未接受肾替代治疗, 给予水化和碱化治疗数天即已恢复。对照组有 3 例因尿量减少和 Scr 升高 (2 例), 或高分解状态和高钾血症 (1 例) 临时血液透析 1 ~ 3 次。其余多数病例尿量无明显减少, 从表 2 可见, 给予治疗后, 2 周时肾功能逐步改善, 4 周时恢复至接近术前水平。

### 2.3 相关因素的多元回归分析

从表 3 可见, 高血压、糖尿病、高脂血症和 SCr 基础值偏高与 AKI 的发生密切相关, 而与年龄、性别和伽马刀治疗部位无显著相关性。

表 1 干预治疗对体部伽马刀肿瘤患者肾功能的影响

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	造影前	造影后 48 h 内	伽马刀 1 周	伽马刀 2 周	伽马刀 4 周
对照组 (100 例)					
Scr ( $\mu\text{mol/L}$ )	71.2 $\pm$ 17.8	107.8 $\pm$ 41.2 <sup>a</sup>	110.5 $\pm$ 52.3 <sup>a</sup>	88.9 $\pm$ 3.35	72.7 $\pm$ 16.8
BUN (mmol/L)	8.21 $\pm$ 3.66	14.41 $\pm$ 4.74 <sup>a</sup>	14.15 $\pm$ 5.38 <sup>a</sup>	8.92 $\pm$ 3.21	8.43 $\pm$ 2.3
尿酸 (mmol/L)	402.3 $\pm$ 83.0	460.6 $\pm$ 164.5 <sup>a</sup>	432.1 $\pm$ 93.29 <sup>a</sup>	431.4 $\pm$ 47.8	409.1 $\pm$ 56.2
eGFR (ml/min)	98.9 $\pm$ 25.7	83.2 $\pm$ 35.48 <sup>a</sup>	85.1 $\pm$ 41.3 <sup>a</sup>	95.9 $\pm$ 24.9	99.1 $\pm$ 33.6
干预组 (100 例)					
Scr ( $\mu\text{mol/L}$ )	76.0 $\pm$ 17.5	89.2 $\pm$ 35.3 <sup>ab</sup>	82.3 $\pm$ 24.7 <sup>b</sup>	80.8 $\pm$ 22.11	80.1 $\pm$ 19.89
BUN (mmol/L)	7.80 $\pm$ 2.58	10.9 $\pm$ 4.6 <sup>b</sup>	7.9 $\pm$ 3.13 <sup>b</sup>	8.07 $\pm$ 2.34	8.20 $\pm$ 2.78
尿酸 (mmol/L)	415.0 $\pm$ 100.1	436 $\pm$ 75.6 <sup>b</sup>	421.9 $\pm$ 69.11	419.1 $\pm$ 89.18	407.1 $\pm$ 76.40
eGFR (ml/min)	101.2 $\pm$ 16.3	96.5 $\pm$ 22.9 <sup>ab</sup>	103.2 $\pm$ 21.7 <sup>b</sup>	105.5 $\pm$ 18.6	102.3 $\pm$ 20.50

注: 与造影前相比较 <sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与对照组相同时间段比较 <sup>b</sup> $P < 0.05$

表 2 对比剂造影性急性肾损伤的转归

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	造影前	造影后 48 h 内	伽马刀 1 周	伽马刀 2 周	伽马刀 4 周
对照组 (18 例)					
Scr ( $\mu\text{mol/L}$ )	78.2 $\pm$ 17.8	309.1 $\pm$ 81.2 <sup>a</sup>	311.5 $\pm$ 69.8 <sup>a</sup>	107.1 $\pm$ 39.6	83.4 $\pm$ 36.8
BUN (mmol/L)	8.21 $\pm$ 3.66	24.35 $\pm$ 8.66 <sup>a</sup>	22.63 $\pm$ 10.51 <sup>a</sup>	12.44 $\pm$ 5.21	10.11 $\pm$ 4.37
尿酸 (mmol/L)	402.3 $\pm$ 83.0	592.6 $\pm$ 146.1 <sup>a</sup>	528.9 $\pm$ 91.22 <sup>a</sup>	443.1 $\pm$ 51.8	408.8 $\pm$ 52.6
eGFR (ml/min)	105.1 $\pm$ 22.2	56.2 $\pm$ 17.24 <sup>a</sup>	57.4 $\pm$ 21.8 <sup>a</sup>	97.9 $\pm$ 24.1	101.1 $\pm$ 24.4
干预组 (5 例)					
Scr ( $\mu\text{mol/L}$ )	88.0 $\pm$ 16.9	189.2 $\pm$ 57.1 <sup>ab</sup>	101.2 $\pm$ 24.7 <sup>b</sup>	89.4 $\pm$ 23.01	90.5 $\pm$ 23.08
BUN (mmol/L)	7.80 $\pm$ 2.58	14.91 $\pm$ 5.74 <sup>ab</sup>	8.93 $\pm$ 3.18 <sup>b</sup>	8.07 $\pm$ 2.34	8.20 $\pm$ 2.78
尿酸 (mmol/L)	425.0 $\pm$ 100.1	456 $\pm$ 75.6 <sup>ab</sup>	421.9 $\pm$ 69.11 <sup>b</sup>	419.1 $\pm$ 89.18	426.1 $\pm$ 76.4
eGFR (ml/min)	101.2 $\pm$ 16.3	85.5 $\pm$ 22.9 <sup>ab</sup>	103.2 $\pm$ 21.7 <sup>b</sup>	105.5 $\pm$ 18.6	102.3 $\pm$ 20.5

注: 与造影前相比较 <sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与对照组相同时间段比较 <sup>b</sup> $P < 0.05$

表 3 伽马刀治疗中患者发生急性肾损伤的影响因素分析

影响因素	$P$ 值	$OR$ 值	95%CI
年龄	0.777	0.825	0.246 ~ 2.942
性别	0.638	0.712	0.156 ~ 2.818
糖尿病	0.145	2.567	0.512 ~ 10.923
高血压	0.058	7.561	1.768 ~ 29.278
高血脂	0.112	2.897	0.869 ~ 11.652
伽马刀治疗部位	0.622	1.201	0.313 ~ 4.167
Scr 基础值	0.066	6.082	1.327 ~ 24.765

## 3 讨论

临床上导致 AKI 的因素甚多<sup>[2]</sup>, 故本研究剔除了肾脏肿瘤、各种慢性肾脏病 (包括糖尿病肾病)、血容量不足、感染以及近 3 个月接受过化疗、放疗、有肾毒性的抗生素及抗肿瘤中药治疗病例, 以了解含碘对比剂与放射线损伤是否参与 AKI 的发生和发展。

既往研究显示, 含碘放射对比剂会引起肾血管

强烈收缩,从而缺血、缺氧导致 AKI<sup>[3]</sup>。其病理变化是急性肾小管坏死,临床多表现为非少尿型急性肾功能衰竭。Scr 在造影后 1 ~ 2 d 升高,3 ~ 5 d 达峰,7 ~ 10 d 恢复<sup>[4]</sup>。对照组结果显示,在造影后 48 h 和治疗 1 周时 18 例出现 Scr、BUN 和尿酸升高,eGFR 降低,符合 AKI 诊断标准,其中 10 例(占 56%)发生在造影后 48 h 内(伽马刀治疗前),其余 8 例也在此后 3 ~ 5 d 逐步达到 AKI 诊断标准。2 周时对照组的肾功能逐步改善,4 周时完全恢复至术前水平。其临床演进过程与以往报道对比剂造影性 AKI 基本相符。

全身或局部伽马刀照射导致放射性肾损伤可累及肾小球、肾小管以及间质和血管,主要表现为进行性肾小球硬化和肾间质纤维化,最终出现肾功能衰竭<sup>[4-5]</sup>。由于损伤机制与照射剂量密切相关,因此一般发生在多次伽马刀治疗之后,而且临床表现为逐步加重的过程。此外,伽马刀治疗后肿瘤细胞迅速死亡,机体处于组织坏死、炎症和高分解状态,可出现代谢性酸中毒、高尿酸血症和血液高凝,可以导致 AKI。但本研究显示,对比剂造影 1 周后尽管伽马刀治疗仍在继续中,但没有新的 AKI 病例出现,发生的病例也在逐步改善之中,提示 AKI 的发生与伽马刀放射性损伤和肿瘤溶解综合征无显著相关性。

对比剂造影性肾小管损害在早期阶段是可逆的,主要表现为上皮细胞部分脱落。若肾血管收缩持续存在才会进展为上皮细胞大量坏死<sup>[6]</sup>。因此,早期预防和及时纠正肾血管收缩和保护肾功能是治疗的关键<sup>[7-8]</sup>,包括:① 术前停用可能影响肾血流量的药物,如非甾体类抗炎药物。② 术前和术后及时水化和碱化可以迅速扩容,防止因血容量不足和代谢性酸中毒造成的肾血管收缩;同时可以稀释对比剂浓度,减轻肾小管堵塞,降低管内压,增加肾小球滤过和增加尿量,有利于加速对比剂和组织损伤性代谢产物的排出。③ 降低血管的应激反应、细胞膜钙内流和改善微循环,如给予钙离子通道阻滞剂、前列腺素 E1、丹参注射液等。④ 对有尿量减少的病例可使用小剂量多巴胺持续滴注,以扩张肾血管,增加肾血流量和 GFR,降低肾小管重吸收,拮抗醛固酮的合成释放,与利尿剂合用效果更佳。

从干预治疗组的结果来看,由于术前采用了上

述预防治疗措施,与对照组比较其 AKI 发生率显著降低(18%比 5%),且肾功能损害程度也较轻,无显著少尿、电解质和酸碱平衡异常,未接受肾替代治疗。给予水化和碱化治疗数天后肾功能即恢复至术前水平,恢复速度与对照组比较有显著差异,表明及时有效的干预治疗(水化、碱化、扩血管和降低血管应激性)可以有效地防止和减轻 AKI 的发生和发展。

此外,进一步分析发现,本研究中的 23 例 AKI 病例多为老龄患者,平均年龄 62 岁,多患有糖尿病、高血压、高脂血症,或三者兼有,其中有 7 例入院时就有轻度肾功能不全,与文献报道相似<sup>[9]</sup>。但多元回归分析结果显示,AKI 的发生与糖尿病、高血压、高脂血症和 Scr 基础值偏高密切相关,但与年龄、性别和肾脏局部受照剂量无显著相关性。由于本研究 AKI 例数较少,还有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21: 345 - 352.
- [2] 陈香美. 急性肾损伤 [M]. 北京: 清华同方光盘电子出版社, 2010.
- [3] 周玉杰, 霍 勇, 卢才义, 等. 心脏病介入治疗疑难问题: 造影剂[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2006: 43.
- [4] 殷蔚伯, 谷铎之. 肿瘤放射治疗学 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002.
- [5] 李慧凛, 张金元, 朱义文, 等. 伽马刀治疗过程中肿瘤患者发生急性肾损伤的危险因素研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2008, 24: 588 - 589.
- [6] Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk[J]. Kidney Int, 2006, Suppl 100: S11 - S15.
- [7] Asif A, Preston RA, Roth D. Radiocontrast-induced nephropathy [J]. Am J Ther, 2003, 10: 137 - 147.
- [8] 胡庭杨, 周 兵, 俞文强, 等. 急性肾脏出血合并肾功能不全的超选择性肾动脉栓塞: 临床疗效和安全性分析[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 435 - 438.
- [9] Reddan D, Fishman EK. Radiologists' knowledge and perceptions of the impact of contrast-induced nephropathy and its risk factors when performing computed tomography examinations: A survey of European radiologists[J]. Eur J Radiol, 2008, 66: 235 - 245.

(收稿日期: 2012-05-03)

(本文编辑: 侯虹鲁)