

## ·综述 General review·

## 对比剂肾病研究进展

王玉萍, 沈世林, 苏东君, 何岳珍, 陈辅环

【摘要】 随着对比剂在现代医学中广泛应用,对比剂肾病(CIN)也引起临床上更多关注。肾缺血和肾小管毒性被认为是 CIN 发病机制。相关检测指标除血清肌酐(SCr)外,中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、胱抑素 C(Cys C)、肾损伤分子-1(KIM-1)、尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)和微小核糖核酸(miRNA)是最有前景的生物标志物。对比剂造影前必须评估患者自身危险因素(基础肾功能情况、糖尿病、贫血、高同型半胱氨酸等)和对比剂相关危险因素(对比剂渗透压、黏滞度、用量、应用频度等)。CIN 治疗目前仍以水化疗法为主,其它方法包括他汀类、血管扩张剂、抗氧化剂、中医药等药物治疗,以及血液净化疗法。该文就 CIN 诊断、发病机制、危险因素和防治措施等研究进展作一简要综述。

【关键词】 对比剂;对比剂肾病;预防

中图分类号:R692 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-06-0572-04

**Research progress in contrast-induced nephropathy** WANG Yuping, SHEN Shilin, SU Dongjun, HE Yuezen, CHEN Fuhuan. The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province 730000, China

Corresponding author: WANG Yuping, E-mail: 185707111@qq.com

【Abstract】 With the wide application of contrast media in modern medicine, contrast-induced nephropathy (CIN) has attracted more clinical attention. Renal ischemia and renal tubular toxicity have been considered to be the pathogenesis of CIN. The most promising biomarkers, except for serum creatinine, include neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), cystatin C (Cys C), kidney injury molecule-1 (KIM-1), urine N-acetyl beta-D amino glucosidase (NAG) and micro molecular RNA (microRNA). Before use of contrast media for angiography, both the patient's own risk factors and the contrast-associated risk factors should be carefully evaluated. The patient's own risk factors include basic renal function, diabetes, anemia, homocysteine, etc. The contrast-associated risk factors include the osmotic pressure, viscosity, dosage, application frequency of the used contrast agent, etc. At present, hydration therapy is still the main method for CIN, and other therapeutic methods include medication, such as statins, vasodilators, antioxidants, traditional Chinese medicine, etc., and blood purification therapy. This paper aims to make a brief summary about the research progress in CIN, focusing on its diagnosis, pathogenesis, risk factors and preventive measures. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 572-575)

【Key words】 contrast media; contrast-induced nephropathy; prevention

对比剂肾病(CIN)是第三大医源性肾衰竭常见原因,仅次于肾灌注不足和肾毒性药物所致肾功能损伤;发生率不足 2%,但病死率高达 34%。

## 1 CIN 诊断

血管内注入碘对比剂 24~72 h 内,在排除其它

病因前提下出现肾功能损伤,即血清肌酐(SCr)相对基础值升高 $\geq 25\%$ 或绝对升高 $>44.2 \mu\text{mol/L}$ ,可诊断为 CIN<sup>[1]</sup>。

SCr 是目前应用最广的肾功能评价指标,但其受年龄、性别、肌肉量等多种因素影响,常在肾损伤后 1~2 d 始升高,且灵敏度不高,常难于早期发现而贻误病情。中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL,载脂蛋白-2)是一新型蛋白,机体接触肾毒性物质或发生缺血性损伤 6 h 后,血液、尿液中会出现大量 NGAL<sup>[2]</sup>,可用于评估疾病严重程度及治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.06.023

作者单位: 730000 兰州大学第一医院(王玉萍、沈世林、苏东君、何岳珍);甘肃省景泰县人民医院(陈辅环)

通信作者: 王玉萍 E-mail: 185707111@qq.com

效果,其特异度为 95.2%,灵敏度为 75%。研究发现胱抑素 C(cystatin C, Cys C)浓度在造影后 8 h 即可检测到<sup>[3]</sup>,尿 N-乙酰- $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)在造影后 1 d 即明显升高<sup>[4]</sup>,还有微小核糖核酸(miRNA)<sup>[5]</sup>,这些标志物在造影后表达均较 SCr 早,尤其是造影前后肾损伤分子-1(KIM-1)变化与血肌酐变化呈直线正相关,是急性肾损伤新型生物指标中较好标志物<sup>[6]</sup>,更早反映肾功能变化。

## 2 发病机制

目前普遍认为肾缺血和肾小管毒性是 CIN 主要发病机制。对比剂应用后初期肾血管扩张,继而出现持续性血管收缩、肾血流量及肾小球滤过率降低,加之血浆渗透压增高引起血容量增加,产生渗透性利尿,使水钠及其它电解质排泄增加,血容量减少,导致缩血管物质释放增加,肾内血流重新分布,髓质血流减少而发生缺血缺氧性损伤。肾小管是肾脏重吸收的重要部位,也是对比剂损伤的主要部位,对比剂进入机体后诱导肾小管上皮细胞过度凋亡,造成肾小管损伤。此外,基础肾损伤状况下注射对比剂引起氧自由基增加,可改变氧化应激状态,致使急性肾损伤<sup>[7]</sup>。造影后肾脏微血管内出现微胆固醇栓子,发生急性胆固醇栓塞综合征,也可导致急性肾衰竭。也有研究提出抗原抗体免疫反应导致 CIN,但需要进一步研究证实。

## 3 危险因素及评估

### 3.1 患者自身相关危险因素

CIN 发生率依据患者基础状况不同有很大差异,慢性肾功能不全是 CIN 最危险因素<sup>[8]</sup>。高同型半胱氨酸增加急性冠状动脉综合征患者介入术后 CIN 风险,其发生率为 22%,高于对照组(15.7%)<sup>[9]</sup>。低血红蛋白患者 CIN 发生率为 14.7%,血红蛋白正常患者仅为 5%<sup>[10]</sup>。急性高血糖作为一种新危险因素近年受到临床上很大关注,尤其是那些既往无糖尿病而发生急性高血糖患者被视为高危群体。有报道,糖代谢正常、糖耐量受损、糖尿病组患者 CIN 发病率分别为 9.5%、22.0%、34.0%,且随病程延长而升高;不同糖尿病病程(<8 年、<16 年、 $\geq 16$  年)患者 CIN 发生率分别为 16.7%、30.8%、58.8%<sup>[11]</sup>。

### 3.2 对比剂因素

尽管对比剂不断改良,由离子型至非离子型,高渗型至等渗型、低渗型,但仍不能避免 CIN 发生。研究发现非离子型对比剂的肾毒性远低于离子型

对比剂。大部分学者认为对比剂渗透负荷是导致 CIN 发生的重要因素,高渗型对比剂更易造成肾损伤已成为共识,但低渗型与等渗型对比剂对肾功能的影响尚有争议。研究显示 CIN 发病率在应用等渗型与低渗型对比剂总体患者中无差异,在肾功能降低患者中等渗型对比剂明显低于低渗型<sup>[12]</sup>。但另有研究显示等渗型对比剂所致 CIN 发病率不优于低渗型<sup>[8]</sup>。临床上除关注各型对比剂渗透浓度外,还选择黏度较低对比剂,即使具有很好的肾脏耐受性,同样需注意术中用量,以预防迟发性 CIN<sup>[13]</sup>。

### 3.3 风险评估

CIN 风险评估系统有 Mehran 评分和 William Beaumont 医院(WBH)评分。Mehran 评分是目前较好的 CIN 风险评价系统<sup>[14-15]</sup>,风险参数中低血压、主动脉球囊反搏术、心力衰竭(美国纽约心脏病协会 NYHA 分级 III/IV 级和/或肺水肿病史)分别为 5 分,血清肌酐 $>132 \mu\text{mol/L}$ 、年龄 $>75$  岁分别为 4 分,贫血、糖尿病史分别为 3 分;对比剂剂量每 100 ml 为 1 分;肾小球滤过率估测值(eGFR)60~40 为 2 分,40~20 为 4 分, $<20$  为 6 分;总分 $\leq 5$  分为低危,6~10 分为中危,11~15 分为高危, $\geq 16$  分为极高危,CIN 发生率分别为 7.5%、14.0%、26.1%、57.3%。CIN 发生率随风险评分上升,危险因素越多 CIN 风险越高,尤其是老年人存在心肾功能异常,伴有糖尿病等多个危险因素,为 CIN 高危患者。

## 4 预防和治疗

### 4.1 水化疗法

水化疗法是目前广泛应用的防治 CIN 方法。水化通过补充血容量、增加肾血流量和肾小球滤过率降低肾小管对比剂浓度,加快清除肾小管内排泄物。同时,水化性利尿导致肾内前列环素产生增加,引起肾髓质相应区域血管舒张,发挥神经激素有益效应,从而降低 CIN 发生率。0.9%氯化钠溶液是经典水化剂,静脉和口服水化均可预防 CIN<sup>[16]</sup>。也有研究显示,碳酸氢钠水化较氯化钠水化能更有效地预防 CIN<sup>[17]</sup>,且静脉滴注持续时间越长效果越佳<sup>[18]</sup>。碳酸氢钠可提高肾组织局部 pH 值至中性或偏碱性,可碱化尿液,减少自由基生成,降低对比剂对肾脏损伤,但碳酸氢钠在减少临床终点事件方面无明显优势<sup>[19]</sup>。

### 4.2 血液透析和血液滤过

造影后血液净化可有效清除对比剂,但对原有肾脏疾病患者接受对比剂检查后马上予以血液透析,

不但不能预防 CIN,而且可能加重肾衰竭。因此不建议采用预防性血液透析,或血液滤过预防 CIN<sup>[20]</sup>。

#### 4.3 药物预防

术前 3 d 服用阿托伐他汀能够降低对比剂使用后血超敏 C 反应蛋白、尿蛋白及尿  $\alpha$  微球蛋白水平,以减轻炎症反应,预防 CIN 发生,但与他汀类使用剂量无显著相关性<sup>[21-24]</sup>。但也有研究表明,高剂量阿托伐他汀(80 mg)比单纯水化和 N-乙酰半胱氨酸更易降低 CIN 风险<sup>[25]</sup>。

前列地尔通过增加血管平滑肌细胞内环磷酸腺苷含量发挥扩血管作用,预防 CIN<sup>[26]</sup>。其它血管扩张剂如钙离子通道阻滞剂预防 CIN 效果不一,其临床意义有待进一步证实,不作为常规预防用药。

预防性口服抗氧化剂维生素 C 可防止高风险患者发生 CIN。依达拉奉清除氧自由基,抗脂质过氧化,减轻再灌注损伤,起到主动预防 CIN 作用<sup>[27]</sup>,结合水化具有协同预防作用。N-乙酰半胱氨酸是否能降低 CIN 发生风险,仍存在争议<sup>[28-29]</sup>。

目前研究结果显示,利尿剂对 CIN 无明显预防作用,造影前应用利尿剂降低循环血量,可加重 CIN 风险;造影后应用甘露醇、速尿等促进对比剂排泄,对降低 CIN 发生无效,甚至有害。

龚学忠<sup>[30]</sup>认为“毒瘀互结”是 CIN 主要病理环节,并予以解毒化瘀的川黄汤加减治疗,取得了较好疗效。肾康注射液具有泄浊化瘀之功,用于防治老年冠心病患者介入术后 CIN 有效<sup>[31]</sup>,其所需液体摄入量较少,对心功能影响小,具有水化疗法不可比拟的优势。丹红注射液可缩短肾损害恢复时间<sup>[32]</sup>。冬虫夏草、川芎制剂有助于保护 2 型糖尿病伴肾功能不全患者发生 CIN<sup>[33-34]</sup>。动物实验研究显示姜黄素可降低 CIN 大鼠肾小管上皮细胞坏死指数、肾小管上皮细胞凋亡率、肾髓质淤血程度、肾脏丙二醛水平、血肌酐和肾脏指数,从而预防 CIN 发病<sup>[35]</sup>。

综上所述,目前对 CIN 仍以预防为主,对有并发症患者可更改造影方式,如碘对比剂联合二氧化碳造影,也可予以对比剂加热降低其黏度,但仍需进一步大样本研究证实其可靠性。此外,还应寻找更多有效的预防和治疗措施,将 CIN 风险降至最低。

#### [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] Muratoglu M, Kavalei C, Kilicli E, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in early detection of contrast-induced nephropathy[J]. Clin Invest Med, 2016, 39: E88-E94.

[3] Wang M, Zhang L, Yue R, et al. Significance of cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 2956-2961.

[4] 吴卫华. 尿 NAG 检测在造影剂肾病早期诊断中的应用[J]. 检验医学, 2012, 27: 318-320.

[5] Sun SQ, Zhang T, Ding D, et al. Circulating microRNA-188, -30a, and -30e as early biomarkers for contrast-induced acute kidney injury[J]. J Am Hear Assoc, 2016, 5: e004138.

[6] 李军辉, 宣昶有, 简桂花, 等. KIM-1 检测冠脉造影后造影剂肾病的前瞻性研究[J]. 中华全科医学, 2012, 10: 1513-1515.

[7] 陈 军, 焦占全, 李广平. MPO、NO 在造影剂肾病中的表达及其与氧化应激的关系[J]. 中外医学研究, 2012, 10: 1-3.

[8] 俞 岗, 宣昶永, 汪年松, 等. 487 例冠脉造影后造影剂肾病的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12: 34-36.

[9] 鄢高亮, 孔文杰, 王 栋, 等. 血浆同型半胱氨酸水平对急性冠脉综合征患者介入治疗后对比剂肾病的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44: 32-37.

[10] Xu JZ, Zhang ML, Ni YH, et al. Impact of low hemoglobin on the development of contrast-induced nephropathy: a retrospective cohort study[J]. Exp Ther Med, 2016, 12: 603-610.

[11] 陈文平, 冯 烈. 不同糖代谢及相关因素对造影剂肾病的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20: 765-767.

[12] 贾若飞, 金泽宁. 低渗与等渗对比剂在正常人群和高危患者中的应用[J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33: 508-512.

[13] 潘静薇, 陆志刚, 张佳胤, 等. 冠状动脉介入治疗后迟发型对比剂肾病[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 15-19.

[14] Araujo GN, Wainstein MV, McCabe JM, et al. Comparison of two risk models in predicting the incidence of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention[J]. J Interv Cardiol, 2016, 29: 447-453.

[15] Abellas-Sequeiros RA, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, et al. Mehran contrast nephropathy risk score: is it still useful 10 years later?[J]. J Cardiol, 2016, 67: 262-267.

[16] 丁 力, 庄国红, 丁 飏. 静脉水化和口服水化预防心功能不全患者对比剂肾病临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 15-18.

[17] 金 松, 陶 祥, 张 源. 两种水化疗法预防造影剂诱发肾病的效果比较[J]. 药学与临床研究, 2012, 20: 71-73.

[18] Abouzeid S, Mosbah O. Evaluation of different sodium bicarbonate regimens for the prevention of contrast medium-induced nephropathy[J]. Electron Physician, 2016, 8: 1973-1977.

[19] 邹芳琴, 徐高四, 徐石张, 等. 碳酸氢钠预防造影剂肾病疗效的 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33: 4133-4136.

[20] Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy[J].

- Nephrol Dial Transplant, 2012, 27: 4263-4272.
- [21] 张东亚, 朱 静, 陈建昌, 等. 阿托伐他汀对造影剂肾病的预防作用[J]. 苏州大学学报·医学版, 2011, 31: 290-293.
- [22] 杨 洁, 丁致民, 刘 芳, 等. 不同剂量阿托伐他汀对冠状动脉造影后造影剂肾病的预防作用[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31: 3905-3907.
- [23] 何贵新. 大剂量阿托伐他汀联合水化对老年急诊 PCI 术后造影剂肾病的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28: 578-580.
- [24] Fu M, Dai W, Ye Y, et al. High dose of atorvastatin for the treatment of contrast-induced nephropathy after carotid artery stenting[J]. Am J Ther, 2015, [Epub ahead of print].
- [25] Khosravi A, Dolatkhan M, Hashemi HS, et al. Preventive effect of atorvastatin (80 mg) on contrast-induced nephropathy after angiography in high-risk patients: double-blind randomized clinical trial[J]. Nephrourol Mon, 2016, 8: e29574.
- [26] 戴 萌, 王忠明, 韩江玲, 等. 前列地尔对冠脉介入治疗患者造影剂肾病的预防作用[J]. 山东医药, 2012, 52: 62-63.
- [27] 汪丽君, 赵立波, 谢代鑫, 等. 依达拉奉联合水化预防造影剂急性肾损伤[J]. 中日友好医院学报, 2012, 26: 15-17.
- [28] Wang N, Qian P, Kumar S, et al. The effect of N-acetylcysteine on the incidence of contrast-induced kidney injury: a systematic review and trial sequential analysis[J]. Int J Cardiol, 2016, 209: 319-327.
- [29] Khaledifar A, Momeni A, Ebrahimi A, et al. Comparison of N-acetylcysteine, ascorbic acid, and normal saline effect in prevention of contrast-induced nephropathy[J]. ARYA Atheroscler, 2015, 11: 228-232.
- [30] 龚学忠. 从“毒瘀互结”论治造影剂肾病[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46: 57-59.
- [31] 王新东, 沈建平, 姜 彬. 肾康注射液预防老年冠心病介入术后对比剂肾病的疗效观察[J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29: 426-428.
- [32] 王忠良, 刘 敏, 张义勤. 丹红注射液对 PCI 术后造影剂肾损害的预防作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31: 1611-1614.
- [33] Kai Z, Yongjian L, Sheng G, et al. Effect of dongchongxiacao (cordyceps) therapy on contrast-induced nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal insufficiency undergoing coronary angiography[J]. J Tradit Chin Med, 2015, 35: 422-427.
- [34] 李长永, 张志刚, 李 娜, 等. 口服川芎制剂预防对比剂肾病的疗效和安全性[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 102-105.
- [35] 彭炎强, 史 伟, 陈永松, 等. 姜黄素预防造影剂对大鼠肾小管上皮细胞的损伤[J]. 实用医学杂志, 2011, 27: 4025-4027.
- (收稿日期: 2016-10-22)
- (本文编辑: 边 倩)