

•神经介入 Neurointervention•

对比剂连续应用对颅内大血管闭塞患者肾功能影响的前瞻性研究

杭宇, 王绍显, 贾振宇, 刘兴龙, 王斌, 周春, 施海彬, 刘圣

【摘要】目的 评价连续应用等渗性对比剂对急性前循环大血管闭塞性脑卒中患者肾功能的影响。**方法** 本项目为单中心前瞻性设计注册研究(ClinicalTrials.gov, NCT03132558)。选取 2016 年 9 月至 2018 年 5 月在南京医科大学第一附属医院卒中绿色通道诊治的急性缺血性脑卒中(AIS)患者。根据检查和治疗方案,将患者分为 CTA 组(入院后仅接受头颅 CTA 评估颅内血管情况)和 DSA 组(入院头颅 CTA 明确颅内前循环大血管闭塞后即行血管内治疗)。两组患者应用同一等渗性对比剂。比较患者术前和对比剂应用后 48 h 血清肌酐(SCr)值,观察对比剂肾病(CIN)发生率。**结果** 共纳入 309 例患者,其中 CTA 组 194 例,DSA 组 115 例。CTA 组、DSA 组患者对比剂平均应用剂量分别为(93.4±9.2) mL、(187.3±18.7) mL ($P<0.05$);基线 SCr 均值分别为(76.4±26.9) μmol/L、(74.7±27.5) μmol/L ($P=0.588$),对比剂应用 48 h 后分别为(75.1±26.0) μmol/L、(81.5±69.5) μmol/L ($P=0.249$)。17 例患者(5.5%)发生 CIN,其中 CTA 组 7 例(3.6%),DSA 组 10 例(8.7%) ($P=0.058$)。**结论** 急性前循环大血管闭塞性脑卒中患者短期内连续应用等渗性对比剂未显著增加 CIN 发病率。

【关键词】 急性缺血性脑卒中;对比剂;血管内治疗;肾功能

中图分类号:R743 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-11-1091-04

The effect of continuous use of iodinated contrast agent on the renal function in patients with occlusion of intracranial large artery: a prospective study HANG Yu, WANG Shaoxian, JIA Zhenyu, LIU Xinlong, WANG Bin, ZHOU Chun, SHI Haibin, LIU Sheng. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province 210029, China

Corresponding author: LIU Sheng, E-mail: liusheng@njmu.edu.cn

【Abstract】Objective To evaluate the effect of continuous use of isotonic iodinated contrast agent on the renal function in patients with acute ischemic stroke(AIS) due to anterior circulation large artery occlusion. **Methods** This study was a single-center, prospective, designed and registration study(Clinical Trials.gov, number: NCT03132558). AIS patients, who were treated at the Green Channel for Stroke in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University of China between September 2016 and May 2018, were enrolled in this study. Based on the examination and treatment methods, the patients were divided into CTA group (receiving only CTA to assess the cerebral arteries after admission) and DSA group(emergency endovascular treatment was carried out as soon as the diagnosis of anterior circulation large artery occlusion was confirmed by cerebral CTA). The same isotonic iodinated contrast agent was adopted in all patients of both groups. The preoperative serum creatinine(SCr) level and postoperative 48-hour SCr level were tested, and the incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) was calculated. **Results** A total of 309 consecutive patients were enrolled in the study. CTA group had 194 patients and DSA group had 115 patients. In CTA group and DSA group, the mean used doses of contrast agent were (93.4±9.2) mL and (187.3±18.7) mL respectively ($P<0.05$), the baseline SCr levels were (76.4±26.9) mg/dL and (74.7±27.5) mg/dL respectively ($P=0.588$), and the postoperative 48-hour SCr levels were (75.1±26.0) mg/dL and (81.5±69.5) mg/dL respectively ($P=0.249$). CIN

occurred in 17 patients (5.5%), including 7 patients (3.6%) in CTA group and 10 patients (8.7%) in CTA group ($P=0.058$). **Conclusion** Short-term continuous use of isotonic iodinated contrast agent does not significantly increase the incidence of CIN in patients with AIS due to anterior circulation large artery occlusion. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 1091-1094)

【Key words】 acute ischemic stroke; iodinated contrast agent; endovascular treatment; renal function

对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)是对比剂应用后 48 h 内发生且无其他原因可解释的急性肾功能损伤^[1], 不仅延长患者住院时间、增加医疗费用, 还可能进展至不可逆性肾损伤。随着近年急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)治疗快速发展, 含碘对比剂头颅 CTA 和 CT 灌注(CTP)成像广泛地应用于 AIS 影像学评估, 同时接受 DSA 导引下血管内治疗患者不断增加。有研究认为对 AIS 患者行头颅 CTA 检查不会增加 CIN 发病率^[2-4]。然而部分急性大血管闭塞的 AIS 患者往往在完成头颅 CTA 检查基础上短时间内开始行血管内治疗, 这无疑会增加对比剂用量, 但是否会增加 CIN 发生率鲜有文献报道。本研究旨在探讨急性前循环大血管闭塞性脑卒中患者在完成 CTA 检查后接受血管内治疗中连续应用等渗性对比剂对肾功能的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本项目为前瞻性设计注册的分组对照研究(ClinicalTrials.gov, NCT03132558), 获得医院伦理委员会批准。选取 2016 年 9 月至 2018 年 5 月在南京医科大学第一附属医院脑卒中绿色通道诊治的 AIS 患者。入组标准: ①入院头颅 CTA 检查提示可疑 AIS; ②年龄 ≥ 18 岁; ③发病至入院在 6 h 内; ④头颅 CT 平扫排除脑出血和大面积脑梗死。排除标准: ①完成 CTA 检查至开始血管内治疗时间间隔超过 2 h; ②头颅 CTA 检查后另行其他部位 CTA 检查; ③后循环大血管闭塞; ④入院时和头颅 CTA 检查后 48 h 随访血清肌酐(SCr)值缺失。根据检查和治疗方案, 将患者分为 CTA 组(入院后除头颅 CTA 评估颅内血管情况外, 未行其他含对比剂影像学检查)和 DSA 组(入院头颅 CTA 明确颅内前循环大血管闭塞后即行血管内治疗), 分析不同剂量等渗性对比剂对患者肾功能的影响。

1.2 影像学检查与评估

所有患者入院后先行头颅 CT 平扫检查(GE 64 排 CT 扫描仪), 扫描范围自颅顶至第 5 颈椎椎体。

排除脑出血和大面积脑梗死后, 头颅 CTA 评估颅内血管情况, 如存在颅内大血管闭塞且满足机械取栓适应证, 随即行血管再通治疗。CTA 检查: 双筒高压注射器以 4 mL/s 速率注射等渗性对比剂(1.5 mL/kg, 碘克沙醇 320 mg I/mL, 美国 GE Healthcare 公司)。对比剂最大用量为 100 mL, 注射后再以相同速率注射 0.9%氯化钠溶液 20 mL。

1.3 脑卒中治疗方案

患者出现脑卒中症状后, 一旦影像学评估排除出血性脑卒中且符合静脉溶栓指征, 即及时给予溶栓治疗, 对满足血管内治疗适应证等前循环患者行介入再通治疗。血管内治疗包括支架取栓、血栓抽吸、导管接触溶栓、球囊或支架血管成形, 由术者根据术中情况决定。治疗过程中采用与 CTA 检查相同的等渗性对比剂, 并详细记录对比剂用量, 术后常规给予静脉滴注适量 0.9%氯化钠溶液水化治疗。

1.4 临床数据采集

收集患者年龄、性别、身高、体质量以及既往病史(高血压、糖尿病、高血脂、冠心病)、慢性肾功能不全史、非甾体类抗炎药服用史、二甲双胍服用史及吸烟史等。记录两组患者入院时和血管内治疗后 24~48 h 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和术中主要并发症发生情况。检测患者术前和对比剂应用后 48 h SCr 值, 观察 CIN 发生率。CIN 定义: 对比剂应用 48 h 后患者 SCr 绝对值升高 $44 \mu\text{mol/L}$ 或相对值升高 25%。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 t 检验, 非正态分布资料用秩和检验; 计数资料以率(%)表示, 用 χ^2 检验或 Fisher 确切检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共纳入 309 例 AIS 患者, 其中 CTA 组 194 例, DSA 组 115 例。CTA 组患者静脉溶栓率明显高于 DSA 组患者(81/194, 41.8% 比 33/115, 28.7%, $P < 0.05$)。两组患者年龄、心房颤动史、血红蛋白含量和术前

NIHSS 评分差异均有统计学意义($P<0.05$),其余基线资料差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基线资料对比

参数	CTA 组 (n=194)	DSA 组 (n=115)	P 值
年龄/岁	65.2±11.9	68.3±11.9	<0.05
女性/n(%)	61(31.4)	43(37.4)	0.285
既往病史/n(%)			
高血压	114(58.8)	69(60.0)	0.831
糖尿病	56(28.9)	24(20.9)	0.121
高脂血症	21(10.8)	6(5.2)	0.092
冠心病	34(17.5)	15(13.0)	0.297
吸烟史/n(%)	50(25.8)	25(21.7)	0.424
既往脑梗死/n(%)	36(18.6)	21(18.3)	0.948
心房颤动/n(%)	19(9.8)	42(36.5)	<0.05
心力衰竭/n(%)	0	1(0.9)	0.372
慢性肾功能不全史/n(%)	2(1.0)	1(0.9)	0.889
既往造影接触史/n(%)	9(4.6)	5(4.3)	0.905
非甾体类抗炎药服用史/n(%)	24(12.4)	13(11.3)	0.780
二甲双胍服用史/n(%)	20(10.3)	9(7.8)	0.503
术前 NIHSS 评分	5.9±5.7	14.0±5.8	<0.05
入院后 24~48 h NIHSS 评分	3.3±6.7	9.6±8.8	<0.05
血红蛋白/(g/L)	141.9±18.3	137.6±16.1	<0.05
白细胞计数/(g/L)	7.9±2.8	8.2±2.6	0.381
静脉溶栓/n(%)	81(41.8)	33(28.7)	<0.05

两组患者对比剂应用后常规接受水化和对症支持治疗。DSA 组术中未发生手术相关严重并发症,其中 91 例 Solitaire 支架取栓,1 例导管抽吸取栓,3 例导管接触溶栓,3 例发现颈动脉夹层行支架植入,4 例颈动脉狭窄行支架植入,13 例静脉溶栓后闭塞血管再通。CTA 组、DSA 组分别有 23 例、14 例发生出血转化;入院后 24~48 h NIHSS 评分分别为 3.28±6.66、9.63±8.82($P<0.05$)。CTA 组入院后 24~48 h NIHSS 评分与术前相比,差异无统计学意义(3.28±6.66 比 5.90±5.68, $P=0.714$), DSA 组入院后 24~48 h NIHSS 评分与术前相比显著降低(9.63±8.82 比 14.00±5.77, $P<0.05$)。

DSA 组对比剂应用剂量明显高于 CTA 组[(187.3±18.7) mL 比 (93.4±9.2) mL, $P<0.05$],而同组中发生 CIN 与未发生 CIN 患者对比剂应用剂量差异无统计学意义[(190.4±14.8) mL 比 (184.2±20.6) mL, $P=0.678$; (98.3±2.3) mL 比 (89.5±10.4) mL, $P=0.325$]。CTA 组、DSA 组术前基线 SCr 均值分别为 (76.4±26.9) $\mu\text{mol/L}$ 、(74.7±27.5) $\mu\text{mol/L}$,对比剂应用 48 h 后分别为 (75.1±26.0) $\mu\text{mol/L}$ 、(81.5±69.5) $\mu\text{mol/L}$, ΔSCr 均值分别为 (-1.2±14.3) $\mu\text{mol/L}$ 、(5.1±62.3) $\mu\text{mol/L}$,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。共有 17 例患者(17/309, 5.5%)符合 CIN 诊断标准,且均无慢性肾功能不全病史,其中 CTA 组 7 例(3.6%),DSA 组 10

例(8.7%)($P>0.05$)。CTA 组、DSA 组 CIN 患者对比剂应用后 CIN ΔSCr 均值,分别为 (38.8±23.2) $\mu\text{mol/L}$ (55.2%±34.7%)、(99.7±189.1) $\mu\text{mol/L}$ (92.6%±143.5%),差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。进一步比较存在差异的基线资料,结果显示两组 CIN 患者仅心房颤动、术前 NIHSS 评分和对比剂总量差异有统计学意义($P<0.05$)(表 3)。两组 17 例 CIN 患者均未进展至无尿,无需血液透析治疗,其中 13 例予以保守治疗后好转,4 例因大面积脑梗死死亡(死亡前 SCr 恢复至基线水平有 2 例)。

表 2 两组患者肾功能变化对比

参数	CTA 组(n=194)	DSA 组(n=115)	P 值
基线 SCr/($\mu\text{mol/L}$)	76.4±26.9	74.7±27.5	0.588
48 h SCr/($\mu\text{mol/L}$)	75.1±26.0	81.5±69.5	0.249
$\Delta\text{SCr}/(\mu\text{mol/L})$	-1.2±14.3	5.1±62.3	0.287
CIN/n(%)	7(3.6)	10(8.7)	0.058
CIN $\Delta\text{SCr}/(\mu\text{mol/L})$	38.8±23.2	99.7±189.1	0.414
对比剂总量/mL	93.4±9.2	187.3±18.7	<0.05

表 3 CIN 患者部分资料对比

参数	CTA 组(n=7)	DSA 组(n=10)	P 值
年龄/岁	60.6±9.1	70.6±10.9	0.066
血红蛋白/(g/L)	155.3±16.2	141.6±16.8	0.115
心房颤动/n(%)	0	4(40.0)	<0.05
静脉溶栓/n(%)	2(28.6)	1(10.0)	0.326
术前 NIHSS 评分	7.6±5.6	15.1±6.4	<0.05
对比剂总量/mL	98.3±2.3	190.4±14.8	<0.05

3 讨论

近年来多项研究表明,大血管闭塞的 AIS 患者在一定的血管内治疗时间窗接受机械取栓比静脉溶栓更为有效^[57]。这使得更多 AIS 患者通过头颅 CTA 或 CTP 检查评估是否有血管内治疗可能性,直接导致患者接受更多对比剂。AIS 患者通常有较多基础疾病,对比剂应用时比普通人群更容易发生 CIN。本研究结果显示,虽然连续接受 CTA 和 DSA 检查的大血管闭塞性 AIS 患者发生 CIN 比例稍高于单纯 CTA,但 CIN 发病率差异并无统计学意义。

根据《2018 美国卒中协会(ASA)/美国心脏协会(AHA)急性缺血性脑卒中患者早期管理指南》^[8],超过血管内治疗时间窗患者依然可接受 CTP 或多模态 MR 检查评估。考虑到超窗患者和窗内患者基线资料存在一定差别,本研究未将接受头颅 CTP 检查患者纳入分析。另外,后循环闭塞患者症状较重,基线资料与前循环闭塞患者差别较大,且血管内治疗时间窗与前循环闭塞患者明显不同,故也将其排除。

既往研究表明,头颅 CTA 检查不增加 AIS 患者 CIN 发病率^[2-4],但也有研究发现对比剂剂量是 CIN

独立危险因素^[9]。理论上 AIS 患者短期内连续接受 CTA 和 DSA 检查,可能会增加 CIN 发病率。本研究共纳入 309 例 AIS 患者,其中 17 例发生 CIN,两组 CIN 发病率及同组间发生 CIN 与未发生 CIN 患者对比剂应用剂量差异无统计学意义,这与之前回顾性研究结果类似^[10-11],证实在一定剂量范围内短时间连续应用对比剂不会明显增加 CIN 发病率。本研究显示 DSA 组 CIN 发生率略高于 CTA 组(8.7%比 3.6%, $P=0.058$),对比剂应用剂量明显高于 CTA 组,提示术者应避免不必要的重复造影,以降低对比剂用量。既往相关文献报道高渗对比剂更容易引发 CIN,应尽量选用等渗或低渗对比剂^[12],加之血管内治疗均应首选非离子型对比剂,因此本研究中 CTA 检查和血管内治疗过程均应用相同的等渗性对比剂。如果其他类型对比剂应用纳入分析,结果可能会有所差异。另外,伴有糖尿病和/或慢性肾脏疾病患者 CIN 发病率将大大提高^[13],本研究结果表明这两种危险因素在 CTA 组和 DSA 组间差异无统计学意义,因此在两组 CIN 患者中未予进一步分析。

本研究中两组患者基线资料,如年龄、血红蛋白、静脉溶栓、心房颤动和术前 NIHSS 评分存在一定差异,其中 DSA 组患者年龄大于 CTA 组,血红蛋白值低于 CTA 组,差异均有统计学意义;年龄 > 70 岁和贫血均被认为是发生 CIN 主要危险因素^[14],这可能对研究结果产生一定影响;CTA 组静脉溶栓比例明显高于 DSA 组,可能是由于部分大血管闭塞患者超过了静脉溶栓治疗时间窗并直接接受血管内治疗,但目前未见研究表明溶栓治疗会影响 CIN 发生率,且 17 例发生 CIN 患者中 DSA 组和 CTA 组静脉溶栓比例差异均无统计学意义;DSA 组心房颤动、术前 NIHSS 评分均显著高于 CTA 组,且进一步分析发现两组发生 CIN 患者中该指标差异有统计学意义,可能是由于心房颤动患者栓子脱落易引起颅内大血管闭塞,同时颅内大血管闭塞患者 NIHSS 评分会明显增高,但目前也未见研究表明心房颤动和 NIHSS 评分会影响 CIN 发生。

本研究存在一定局限性。两组患者间基线资料存在差异,未能进行倾向性匹配分析,这可能会影响前瞻性研究结果;仅关注急性期 CIN,对迟发型 CIN 及长期肾功能情况未行评估,这也是本中心将要进一步研究的课题。

综上所述,急性前循环大血管闭塞性脑卒中患者诊治过程中短期内行 CTA 和血管内治疗时,连续应用等渗性对比剂未显著增加 CIN 发病率。但 DSA 组 CIN 发病率有增高趋势,其远期影响还有待大样

本随机对照研究进一步证实。

[参考文献]

- [1] Mohammed NM, Mahfouz A, Achkar K, et al. Contrast-induced nephropathy[J]. Heart Views, 2013, 14: 106-116.
- [2] Brinjikji W, Demchuk AM, Murad MH, et al. Neurons over nephrons systematic review and meta-analysis of contrast-induced nephropathy in patients with acute stroke[J]. Stroke, 2017, 48: 1862-1868.
- [3] Ehrlich ME, Turner HL, Currie LJ, et al. Safety of computed tomographic angiography in the evaluation of patients with acute stroke: a single-center experience[J]. Stroke, 2016, 47: 2045-2050.
- [4] Demel SL, Grossman AW, Khoury JC, et al. Association between acute kidney disease and intravenous dye administration in patients with acute stroke: a population-based study[J]. Stroke, 2017, 48: 835-839.
- [5] Qureshi A, Saleem M, Aytac E. Comparison of endovascular treatment with intravenous thrombolysis for isolated M2 segment of middle cerebral artery occlusion in acute ischemic stroke[J]. J Vasc Interv Neurol, 2017, 9: 8-14.
- [6] Yoshimura S, Sakai N, Uchida K, et al. Endovascular therapy in ischemic stroke with acute large-vessel occlusion: recovery by endovascular salvage for Cerebral Ultra-Acute Embolism Japan Registry 2[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7: e008796.
- [7] Xiong YJ, Gong JM, Zhang YC, et al. Endovascular thrombectomy versus medical treatment for large vessel occlusion stroke with mild symptoms: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13: e0203066.
- [8] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2018, 49: e46-e110.
- [9] 谭中宝,狄镇海. 对比剂肾病的预防——介入治疗围手术期处理[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 261-264.
- [10] Hall SL, Munich SA, Cress MC, et al. Risk of acute kidney injury associated with neuroimaging obtained during triage and treatment of patients with acute ischemic stroke symptoms[J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8: 1231-1234.
- [11] Sharma J, Nanda A, Jung RS, et al. Risk of contrast-induced nephropathy in patients undergoing endovascular treatment of acute ischemic stroke[J]. J Neurointerv Surg, 2013, 5: 543-545.
- [12] 杜贝贝,杨 萍. 对比剂肾病的诊治进展[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35: 1150-1152.
- [13] 翟伟振,陶 涛,萧 滋,等. 心血管介入术后对比剂肾病的影响因素分析[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48: 779-781.
- [14] 张龙江,祁 吉. 对比剂肾病:一个值得关注的问题[J]. 中华放射学杂志, 2007, 41: 882-884.

(收稿日期:2020-09-17)

(本文编辑:边 佳)