

# 造影剂肾病的预防研究新进展

景世文<sup>1,2</sup>, 陈莎<sup>1,2</sup>, 林玟瑄<sup>1,2</sup>, 杨俊<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆军区总医院神经内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月9日; 录用日期: 2024年4月2日; 发布日期: 2024年4月11日

## 摘要

血管内介入治疗是目前诊断和治疗脑血管病不可或缺的方式, 随着此项技术的不断成熟、发展以及人口老龄化和慢病流行, 越来越多的患者接受了这项治疗, 但是血管内介入术后引起的造影剂相关性肾病也逐渐增多。造影剂肾病(Contrast-induced nephropathy, CIN)是继肾灌注不足和药物性肾损伤之后发生医院获得性急性肾损伤的三大原因之一。故对于造影剂肾病的认识和预防显得尤为重要, 本文就对于造影剂肾病的流行病学、发病机制、预防、生物标记物的研究进展加以综述, 为临床医师提供借鉴。

## 关键词

造影剂肾病, 水化疗法, 前列地尔, 增强体外反搏, 肾功能观察指标

# New Progress in Prevention of Contrast Media Nephropathy

Shiwen Jing<sup>1,2</sup>, Sha Chen<sup>1,2</sup>, Minxuan Lin<sup>1,2</sup>, Jun Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Neurology, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 9<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 2<sup>nd</sup>, 2024; published: Apr. 11<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Endovascular interventional therapy is currently an indispensable diagnostic and treatment method for the diagnosis and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases. With the continuous maturity and development of this technology, as well as the aging of the population and the prevalence of chronic diseases, more and more patients require this treatment, but the contrast media-associated kidney disease caused by endovascular interventional surgery is also

\*通讯作者。

gradually increasing. Contrast-induced nephropathy (CIN) is one of the three major causes of hospital-acquired acute renal injury following renal hypoperfusion and drug-induced renal injury. Therefore, it is particularly important to understand and prevent contrast induced nephropathy. This article reviews the epidemiology, pathogenesis, prevention and biomarkers of contrast induced nephropathy, so as to provide reference for clinicians.

## Keywords

Contrast Agent Nephropathy, Hydration Therapy, Alprostadil, Enhanced External Counterpulsation, Renal Function Observation Index

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 流行病学

CIN 定义为使用造影剂后 48~72 h 内血肌酐绝对值较基础升高 0.5 mg/dL (44.22  $\mu\text{mol/L}$ ) 或相对升高  $\geq 25\%$ , 并排除其他可能引起肾损害的原因[1]。在普通人群中 CIN 的发生率低于 1%, 但在高危人群(肾功能不全、糖尿病、脱水、充血性心力衰竭、急性冠脉综合症、70 岁以上的患者、贫血患者)中则明显升高。Nash K 等研究认为 CIN 是院内获得性急性肾衰竭的第 3 位原因, 占急性肾衰竭的 11%, 无肾功能损害者 CIN 发生率为 3.3%~8%, 存在肾脏疾病或糖尿病者增加为 12%~26% [2], CIN 轻症者可无明显症状, 严重者可出现蛋白尿、血尿、少尿甚至无尿, 血肌酐峰值多出现在术后第 3 天左右, 约 2 周恢复至正常水平。一些人可发展为肾衰竭, 且这些人中大约 1% 需透析治疗, 尽管数目小, 但该人群的发生率和死亡率惊人的高, 院内死亡率达 30%, 2 年死亡率达 80% [3]。这些研究数据表明, 原有肾功能不全者应用造影剂可导致短期内死亡, 且远期存活率较低。

## 2. 发病机制

CIN 的发病机制目前尚不完全明确, 可能与造影剂导致的以下因素有关:

1) 肾髓质缺血: 造影剂会加重肾髓质氧供需失衡, 引起肾损伤; 还可间接诱导肾血管收缩, 使血流从髓质转移到皮质, 引起肾髓质缺血; 同时造影剂的渗透性负荷会增加重吸收负荷, 提高肾脏耗氧, 导致微循环衰竭、肾脏缺血[1]。

2) 高毒性氢氧自由基形成: 造影剂中的亚铁离子和铜离子等金属阳离子可以催化高毒性氢氧自由基形成, 导致线粒体功能紊乱, 加速缺血再灌注损伤, 进一步加重肾损伤[4]。

3) 造影剂对肾小管上皮细胞的毒性作用: 上皮细胞暴露于造影剂时会出现严重细胞损伤或凋亡, 这是导致造影剂肾病的主要原因之一[4]。

4) 炎症反应: 造影剂对肾髓质上皮细胞及血管内皮细胞有毒性作用, 可以促进氧自由基产生, 从而激活炎症反应[5]。

5) 造影剂会增加血液粘度, 导致微循环障碍, 增加微血管血栓形成的风险[6]。

6) 血管活性物质的减少: 一氧化氮(Nitric oxide, NO)和前列腺素是内皮源性血管舒张因子, 生理状态下持续释放来维持血管的扩张状态, 肾内这些扩血管物质的产生对保持肾灌注及供氧较差的髓质的血流灌注和供氧是重要的, NO 和前列腺素在肾对造影剂的反应中有重要的保护作用。在肾疾病状态下这些

血管活性物质的合成减少而使患者更易发展成为造影剂肾病[7]。

### 3. 造影剂肾病的预防

目前对于 CIN 尚无有效的治疗方法, 主要以预防为主。因此, 早期识别高危患者, 给予相应预防措施显得非常重要。目前发现患者的年龄、性别、术中所用造影剂的类型及其剂量、合并基础疾病(低血压、心功能不全、肾功能不全、糖尿病、心肌梗死等)是介入术后发生 CIN 的危险因素[8]。目前预防 CIN 的主要措施包括水化疗法、药物预防、造影剂的类型及剂量、辅助疗法、避免肾毒性药物等方法。

#### 3.1. 水化疗法

水化疗法是 CIN 应用最广泛和最便宜的预防措施。水化作用可以增加有效循环血容量, 稀释造影剂, 进而增加肾灌注压, 达到利尿作用, 从而减少造影剂对肾小管上皮细胞的直接损伤, 水化治疗还能抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 扩张血管, 减轻髓质缺血[9]。目前临床关于预防 CIN 的主要水化液体包括氯化钠溶液、碳酸氢钠溶液和矿泉水。国内最新一项研究表明碳酸氢钠溶液比氯化钠溶液具有更好的预防效果。碳酸氢钠溶液是通过提高 pH 值和产生肾脏保护性物质来减少活性氧自由基的形成, 从而达到预防目的。一项关于探讨碳酸氢钠溶液与氯化钠溶液疗效的分析指出, 碳酸氢钠溶液可以明显减少 CIN 的发病率, 尤其是对糖尿病患者也同样有效, 但在用药期间会使血钾降低, 应注意水化后患者酸碱平衡情况和血钾水平[10]。

#### 3.2. 药物预防

1) HMG-CoA 还原酶抑制剂(他汀类)药物通过抗炎、抗过敏、抗氧化、改善内皮细胞和血流动力学等作用达到预防 CIN 的目的。一项荟萃分析显示, 瑞舒伐他汀可使 CIN 的发生率降低 47% [11], 汪念东[12]在用阿托伐他汀预防冠脉造影术后发生 CIN 的研究中证明, 患者术前使用大剂量阿托伐他汀联合水化疗法可有效保护老年冠心病患者的肾功能。

2) 乙酰半胱氨酸(NAC)作为一种抗氧化剂, 具有抗氧化、保护组织器官的作用, 是预防 CIN 的一种选择。一项关于增强 CT 患者应用 NAC 的效果随机对照试验的荟萃分析为 NAC 预防 CIN 的有效性提供了证据[13]。

3) 前列腺素 E1 是前列地尔的主要成分, 研究表明, PGE1 能扩张肾血管, 增加肾血流量, 增加肌酐清除率, 抑制血小板聚集, 对肾功能有保护作用, 进而预防 CIN 的发生和发展。此外, PGE1 可通过降低炎症反应而保护肾脏功能, 被认为在 CIN 的进展中发挥重要作用。前列腺素 E1 在缺血引起的肾功能障碍中发挥细胞保护作用, 并能抵抗造影剂对肾小管上皮细胞的直接毒性[14]。

4) 维生素 C 是广为人知的水溶性抗氧化维生素, 能清除很多种类的活性氧, 而活性氧可以降低体内大分子物质如脂类、脱氧核糖核酸(DNA)、蛋白质等[15]。维生素 E 是包括 8 种形式的水溶性维生素, 很多动物实验如顺铂引起的急性肾损伤和缺血再灌注模型证实了维生素 E 的抗氧化作用, 因为它具有保护细胞膜免受过氧化物损伤, 起到细胞膜稳定剂的作用。硫辛酸具有降低氧化应激及肾脏炎症反应的效应, 一些动物研究表明硫辛酸通过抗炎和抗氧化作用来保护肾小管功能及降低蛋白尿。唐庚等[16] Meta 分析得出维生素类可使血管造影术后的 CIN 发病率降低 46%。

#### 3.3. 造影剂的类型及剂量

1) 造影剂类型: 造影剂分为高渗造影剂(渗透压约 2000 mOsm/kg)、低渗造影剂(600~800 mOsm/kg)和等渗造影剂(290 mOsm/kg), 由于高渗造影剂在临床应用中不良反应较多, 已被低渗和等渗造影剂所取代[17]。在一项随机对照研究[18]中指出, 等渗造影剂发生 CIN 的风险较低, 尤其是在糖尿病和存在肾功

能不全的患者。

2) 造影剂剂量: CIN 发生与造影剂用量有关。Cigarroa 等对肾功能不全者推荐的最大造影剂用量为:  $5 \text{ ml} \times \text{体重(kg)/cr (mg/dl)}$ , 一般不超过 300 ml, 造影剂量超过 300 ml 是 CIN 的独立危险因素[19]。有研究发现普通人群每增加 100 ml 造影剂, CIN 风险增高 12% [20]。周阳等人通过比较不同剂量的低渗和等渗造影剂的研究得出, 大剂量的低渗造影剂导致的 CIN 的发生率为 3.7%, 大剂量的等渗造影剂发生率为 5.05% [21]。剂量低至 20~30 ml 也可能诱发 CIN, 这说明造影剂不存在安全剂量。

### 3.4. 辅助疗法

1) 增强体外反搏(Enhanced external counterpulsation, EECP)是一种无创循环辅助装置, 广泛用于心脑血管疾病, 以减少心绞痛症状和硝酸盐的使用, 增加运动耐量, 改善心肌缺血。最近的一项研究表明, EECP 可以提高造影剂的清除率, 降低 CIN 的发生率[22]。首先, EECP 增加了肾血流量, 降低了血浆肾素水平。肾血流量的增加不仅使回流到心脏的血液增加进而引起肾灌注压增加, 还包括一氧化氮的增加。研究表明, EECP 增加血浆一氧化氮浓度, 降低血浆内皮素-1 水平, 并改善肾功能[23]。其次, EECP 诱导的血流剪切应力的增加改善了血管内皮的功能和形态, 减少了氧化应激和炎症反应。同时, 增加的肾血流剪切应力诱导近端小管上皮核因子红细胞 2 相关因子 2 (Nrf2)的表达[24], 激活 Nrf2/Sirtuin-3 (Sirt3)/超氧化物歧化酶 2 (SOD2)信号通路, 改善造影剂诱导的肾损伤[25]。最后, EECP 诱导心房利钠肽升高具有利尿作用[26], 可以改善肾脏的流体剪切应力, 降低造影剂的黏度, 从而减轻造影剂对肾脏的损害。

2) 急性肾损伤设备(Renal Guard 系统)是一种维持高尿流率的液体置换的医疗专用设备, 通过水化和使用呋塞米强制利尿来保证尿量  $> 300 \text{ ml/h}$ , 持续 4 小时, 并实时匹配相应速度静脉输液以防脱水, 一项随机对照实验的 Meta 分析表明, Renal Guard 系统可能会降低接受介入手术的高危患者的 CIN 发生率, 这一措施已经受到欧洲心脏学会指南认可, 这种方法对接受介入治疗的高血压患者可有效降低 CIN 的发生率[27]。

## 4. 避免肾毒性药物

造影前 48 h 应停用正在使用的损害肾功能药物, 如氨基糖苷类、免疫抑制剂、双胍类降糖药、ACEI/ARB 等, 其中特别要注意心血管常见用药的二甲双胍和 ACEI/ARB [28]。

## 5. 肾功能观察指标

研究表明 CIN 的观察指标有血肌酐、胱抑素 C、视黄醇结合蛋白、肌酐清除率、肾小球滤过率、尿酸等。血肌酐(Scr)已被广泛用于监测肾功能, 但受患者自身、年龄、性别等多方面的影响, 其特异性较大[27]。有研究表明, 胱抑素 C 和视黄醇结合蛋白能有效预测早期肾功能的变化, 可以作为介入术后早期诊断造影剂肾病的生物标志物[29]。近几年研究认为, 尿 N-乙酰- $\beta$ -D 葡萄糖苷酶比血清肌酐更加有效, 而  $\alpha$ 1-微球蛋白对高血压患者发生 CIN 的早期诊断效果更为显著, 尿微量白蛋白对诊断糖尿病患者发生 CIN 有重要价值[30]。但是目前关于介入术后 CIN 生物标记物的研究热点集中于中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、白细胞介素-18 (IL-18)、肾损伤分子-1 (KIM-1)对肾功能早期的影响[31]。因此, 在临床使用造影剂后 48~72 h 应该尽早关注和评估患者这些肾功能指标。

## 6. 小结

造影剂肾病随着各类介入诊断和治疗技术的发展而增加。造影前应对患者的危险因素进行评估, 尽可能去除可逆性危险因素。对不可纠正的危险因素, 要选择适当的造影剂, 并尽量减少造影剂用量, 同时还需注意监测造影术前后的肾功能变化。对于高危患者, 需加强分子生物标志物的检测, 早期识别、



诊断。目前尚无有效的药物预防造影剂肾病，但充分水化、风险因素评估、合理选择造影剂类型及限制造影剂用量对减少造影剂肾病发生具有肯定的预防作用。一旦发生要积极采取相关的措施。

## 参考文献

- [1] Rear, R., Bell, R.M. and Hausenloy, D.J. (2016) Contrast-Induced Nephropathy Following Angiography and Cardiac Interventions. *Heart*, **102**, 638-648. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306962>
- [2] Goldenberg, I. and Matetzky, S. (2005) Nephropathy Induced by Contrast Media: Pathogenesis, Risk Factors and Preventive Strategies. *Canadian Medical Association Journal*, **172**, 1461-1471. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040847>
- [3] Gruberg, L., Mintz, G.S, Mehran, R., et al. (2000) The Prognostic Implications of Further Renal Function Deterioration within 48 h of Interventional Coronary Procedures in Patients with Pre-Existent Chronic Renal Insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology*, **36**, 1542-1548. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00917-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00917-7)
- [4] Pisani, A., Riccio, E., Andreucci, M., et al. (2013) Role of Reactive Oxygen Species in Pathogenesis of Radio Contrast-Induced Nephropathy. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 868321. <https://doi.org/10.1155/2013/868321>
- [5] Zhang, F., Lu, Z. and Wang, F. (2020) Advances in the Pathogenesis and Prevention of Contrast-Induced Nephropathy. *Life Sciences*, **259**, Article 118379. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118379>
- [6] Mehran, R., Dangas, G.D. and Weisbord, S.D. (2019) Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 2146-2155. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1805256>
- [7] Agmon, Y., Peleg, H., Greenfeld, Z., et al. (1994) Nitric Oxide and Prostanoids Protect the Renal Outer Medulla from Radiocontrast Toxicity in the Rat. *Journal of Clinical Investigation*, **94**, 1069-1075. <https://doi.org/10.1172/JCI117421>
- [8] Nijssen, E.C., Rennenberg, R.J., Nelemans, P.J., et al. (2017) Prophylactic Hydration to Protect Renal Function from Intravascular Iodinated Contrast Material in Patients at High Risk of Contrast-Induced Nephropathy (AMACING): A Prospective, Randomised, Phase 3, Controlled, Open-Label, Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **389**, 1312-1322. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30057-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30057-0)
- [9] Chen, Y.-H., Fu, Y.-C. and Wu, M.-J. (2019) Does Resveratrol Play a Role in Decreasing the Inflammation Associated with Contrast Induced Nephropathy in Rat Model? *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 147. <https://doi.org/10.3390/jcm8020147>
- [10] Ali-Hassan-Sayegh, S., Mirhosseini, S.J., Rahimizadeh, E., et al. (2015) Current Status of Sodium Bicarbonate in Coronary Angiography: An Updated Comprehensive Meta-Analysis and Systematic Review. *Cardiology Research and Practice*, **2015**, Article ID: 690308. <https://doi.org/10.1155/2015/690308>
- [11] Zhang, J., Guo, Y., Jin, Q., Bian, L. and Lin, P. (2018) Meta-Analysis of Rosuvastatin Efficacy in Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Drug Design, Development and Therapy*, **12**, 3685-3690. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S178020>
- [12] 汪念东, 徐先进, 农彦林, 等. 阿托伐他汀对老年冠心病患者 PCI 术后造影剂肾病的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(1): 31-34.
- [13] Ershad, M., Naji, A. and Vearrier, D. (2023) N-Acetylcysteine. StatPearls, Treasure Island. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725868/>
- [14] Fan, Y., Jiang, Y., Fu, X., et al. (2015) Effects of Liposomal Prostaglandin E1 on Periprocedural Myocardial Injury in Patients with Unstable Angina Undergoing an Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Coronary Artery Disease*, **26**, 671-677. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000294>
- [15] Laroussi, L., Triki, M., Ibn Elhaj, Z., et al. (2017) Vitamine C+sérum bicarbonaté versus sérum bicarbonaté seul dans la prévention de la néphropathie induite par les produits de contraste. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, **66**, 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2017.02.002>
- [16] 唐庚, 马根山. 维生素预防冠状动脉造影术后造影剂肾病的 Meta 分析[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(2): 181-185.
- [17] Andreucci, M., Faga, T., Serra, R., et al. (2017) Update on the Renal Toxicity of Iodinated Contrast Drugs Used in Clinical Medicine. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, **9**, 25-37. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S122207>
- [18] Zhao, F., Lei, R., Yang, S., et al. (2019) Comparative Effect of Iso-Osmolar versus Low-Osmolar Contrast Media on the Incidence of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Imaging*, **19**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0224-6>
- [19] Marenzi, G., Lauri, G., Assanelli, E., et al. (2004) Contrast-Induced Nephropathy in Patients under Going Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, **44**, 1780-1785.

- <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.043>
- [20] Rihal, C.S., Textor, S.C., Grill, D.E., *et al.* (2002) Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure after Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*, **105**, 2259-2264. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000016043.87291.33>
- [21] 周阳, 周小兵, 尹金凤. 不同剂量等渗及低渗造影剂在脑血管介入诊断中肾毒性的比较[J]. 中国当代医药, 2017, 24(30): 4-7.
- [22] Zhang, X., Yao, C., Xiao, Q., Wu, J. and Wu, G. (2022) Enhanced External Counterpulsation: A New Method to Alleviate Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Contemporary Clinical Trials*, **113**, Article 106653. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106653>
- [23] Akhtar, M., Wu, G.F., Du, Z.M., Zheng, Z.S. and Michaels, A.D. (2006) Effect of External Counterpulsation on Plasma Nitric Oxide and Endothelin-1 Levels. *American Journal of Cardiology*, **98**, 28-30. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.01.053>
- [24] Fukuda, Y., Kaishima, M., Ohnishi, T., Tohyama, K., Chisaki, I., Nakayama, Y., *et al.* (2017) Fluid Shear Stress Stimulates MATE2-K Expression via Nrf2 Pathway Activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **484**, 358-364. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.124>
- [25] Zhou, Q., Wang, X., Shao, X.F., Wang, H.L., Liu, X.B., Ke, X.S., *et al.* (2019) Tert-Butylhydroquinone Treatment Alleviates Contrast-Induced Nephropathy in Rats Byactivating the Nrf2/Sirt3/SOD2 Signaling Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 4657651. <https://doi.org/10.1155/2019/4657651>
- [26] Taguchi, I., Ogawa, K., Oida, A., Abe, S., Kaneko, N. and Sakio, H. (2000) Comparison of Hemodynamic Effects of Enhanced External Counterpulsation and Intra-Aortic Balloon Pumping in Patients with Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology*, **86**, 1139-1141. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01175-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01175-9)
- [27] Putzu, A., Boscolo, B.M., Belletti, A., *et al.* (2017) Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury by Furosemide with Matched Hydration in Patients Undergoing Interventional Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **10**, 355-363. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.11.006>
- [28] 董碧蓉. 科学认识和应对造影剂肾病[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(1): 27-29.
- [29] 贺宁, 赵建荣. 生物标记物在急性肾损伤应用中的新进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(62): 97-98.
- [30] Yang, J., Ran, P., Chen, J., *et al.* (2014) Development of Contrast-Induced Acute Kidney Injury after Elective Contrast Media Exposure in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Effect of Albuminuria. *PLOS ONE*, **9**, e106454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106454>
- [31] 夏丽华, 陈香美, 冯哲. 生物标记物在急性肾损伤应用的新进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(5): 449-452.