

造影剂肾病的相关临床研究进展

李寒松¹, 廖永玲²

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院, 江西 赣州

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9日

摘要

随着冠脉介入诊疗术和增强CT在临床中的广泛应用, 国内使用造影剂的人群每年达到2~3千万人, 造影剂肾病(Contrast Induced Nephropathy, CIN)发生率为1%~5%, 每年发生CIN约20~100万例。目前针对CIN并无有效治疗方法, 所以临床医生的主要目标是预防, 合理使用造影剂及充分水化被认为是最有效的预防手段。本文就CIN诊断标准、危险因素、早期诊断及预防进行综述。

关键词

造影剂肾病, 危险因素, 早期诊断, 预防

Progress of Related Clinical Research on Contrast Induced Nephropathy

Hansong Li¹, Yongling Liao²

¹The First School of Clinical Medicine of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: Mar. 9th, 2024; accepted: Apr. 2nd, 2024; published: Apr. 9th, 2024

Abstract

With the extensive clinical application of coronary interventional diagnosis and treatment and enhanced CT, the number of people using contrast media in China reaches 20~30 million each year, and the incidence of Contrast Induced Nephropathy (CIN) is 1%~5%, with about 200,000 to 1 million cases of CIN occurring every year. At present, there is no effective treatment for CIN, so the main goal of clinicians is prevention, and rational use of contrast media and adequate hydration are considered to be the most effective means of prevention. This article reviews the diagnostic criteria, risk factors, early diagnosis and prevention of CIN.

文章引用: 李寒松, 廖永玲. 造影剂肾病的相关临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 422-429.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441039

Keywords

Contrast Induced Nephropathy, Risk Factors, Early Diagnosis, Prevention

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. 定义

造影剂肾病是指静脉或动脉注射含碘造影剂引起的肾功能突然恶化[1], 是冠状动脉造影及经皮冠状动脉介入治疗的并发症之一, 目前它是院内急性肾功能衰竭的第三大常见原因, 仅次于肾灌注减少和术后急性肾功能衰竭[2]。其常用诊断标准是在使用碘造影剂造影后 72 小时内, 血肌酐水平较基线上升 0.5 mg/dL (44 μ mol/L)或 $\geq 25\%$, 但 2018 欧洲泌尿生殖放射学会(ESUR)提出将 CIN 定义为造影剂给药后 48~72 小时内血肌酐增加 ≥ 0.3 mg/dl 或较基线升高 50%~90%更为准确[3]。造影剂肾病又被称为造影剂诱导的急性肾损伤(CI-AKI), 属于急性肾损伤(AKI)的一种特殊形式, 根据 KDIGO AKI 指南的诊断标准, 当使用碘造影剂后血肌酐在 48 h 内升高 ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 μ mol/L)或确认或推测 7 天内血肌酐较基础值升高 50%, 或尿量减少(< 0.5 mL/kg/h, 持续 ≥ 6 小时), 也可诊断为 CIN [4]。

2. 危险因素

目前针对 CIN 并无有效治疗方法, 因此识别 CIN 的高危患者、危险因素对于预防和处理 CIN 具有重要意义。Mehran 等人[5]通过临床调查研究, 提出 CIN 的八大危险因素, 分别为: 低血压、IABP (主动脉内球囊反搏)、充血性心力衰竭(NYHA III/IV 级)、年龄 > 75 岁、贫血、糖尿病、造影剂用量、肾功能不全, 并建立了 CIN 风险评估表(表 1)。但其缺点在于这是一种事后分析, 并且没有将肾毒性药物使用、造影剂类型、术前水化等因素纳入其中。

Table 1. CIN risk assessment table

表 1. CIN 风险评估表

(a)		评分
危险因素		
低血压		5
主动脉内球囊反搏		5
充血性心力衰竭		5
年龄 > 75 岁		4
贫血		3
糖尿病		3
造影剂用量		1 分/100 mL
肾功能不全	血肌酐 > 1.5 mg/dL	4
	eGFR 40~60 mL/min/1.73m ²	2
	eGFR 20~40 mL/min/1.73m ²	4
	eGFR < 20 mL/min/1.73m ²	6

续表

风险评分	(b)	
	CIN 风险	透析风险
≤5	7.5%	0.04%
6~10	14.0%	0.12%
11~16	26.1%	1.09%
>16	57.3%	12.8%

2.1. 肾功能不全

既往存在的慢性肾脏病(CKD, eGFR < 60 mL/min/1.73m²)是 CIN 发生最重要的危险因素。Abe [6]等人所纳入的 4371 例接受心导管术的患者中, 其中 1650 名患者先前存在 CKD, 在研究队列中, CIN 的整体发病率为 5%, CKD 患者 CIN 的发生率显著高于非 CKD 患者(11% vs 2%, $p < 0.0001$)。

2.2. 糖尿病

糖尿病及造影剂对肾脏可能产生协同不良影响, 其都能促进活性氧(ROS)的生成, ROS 可清除 NO, 从而使 NO 依赖的血管舒张功能失活, 进一步加重血管收缩和缺氧, 导致肾小管及血管内皮细胞损伤, 继而降低肾小球滤过率, 引起肾功能不全[7] [8]。Toprak [9]等对 421 例 eGFR 在 15~60 ml/min/1.73m² 的糖尿病及正常血糖患者行冠脉造影(Coronary Angiography, CAG)检查, 发现糖尿病组 CIN 发生率为 20%, 其中有 3.6% 的患者需血透治疗, 而正常血糖组发病率仅为 5.5%。糖尿病合并 CKD 患者 CIN 的发生率更高, 在一项共纳入 1575 例接受冠脉介入治疗的糖尿病患者的研究中, 术前肾功能正常的患者中有 15% 发生 CIN, 而既往存在 CKD 的患者中 CIN 发病率高达 27% ($p < 0.0001$) [10]。此外, 也有人认为糖尿病引起的急性高血糖是 CIN 的独立危险因素之一, 据报道, 糖尿病患者中, 高血糖水平患者(血糖 ≥ 150 mg/dL)相较于血糖水平正常糖尿病患者发病率明显升高。尽管糖尿病患者 CIN 整体发病率较正常人高, 但也有学者发现对于肾功能完好且没有其他危险因素的糖尿病人群, CIN 的发病率通常与非糖尿病人群相当。

2.3. 年龄

随着年龄的增长, 肾小球毛细血管通透性和滤过表面积降低, 毛细血管超滤系数显著降低, 肾血浆流量和肾小球滤过率降低[11], 这些因素增加了老年患者 CIN 的发病率。Maioli [12]研究发现年龄 > 73 岁患者 CIN 发病率是年轻患者的 3 倍。

2.4. 造影剂的选择及用法用量

碘化造影剂对肾小管上皮细胞及内皮细胞的直接细胞毒性效应是 CIN 发生的主要机制之一[13], 故造影剂的选择及用法用量对 CIN 的发生有很大影响。高剂量及 72 h 内重复使用造影剂同样增加了患 CIN 的风险[14]。第一代造影剂是离子型和高渗型, 会带来更高的肾毒性, 目前已很少使用。与之相比, 低渗型造影剂(碘海醇)或等渗型造影剂(碘克沙醇)引起 CIN 的风险要低得多。碘克沙醇是一种非离子型二聚体等渗型造影剂, 与低渗透造影剂相比, 肾毒性的风险甚至更低[15] [16]。此外, 造影剂用量与 CIN 的发生率密切相关, 在 185 例接受碘克沙醇冠状动脉造影术的 3~5 期慢性非透析依赖性肾病患者中, 通过多变量分析, 与 CIN 相关的唯一显著因素是使用的造影剂的量, 每增加 20 毫升造影剂, 优势比增加 2.12 (95% CI 1.4~3.4, $p = 0.0002$) [17]。

2.5. 其他

此外, 急性 ST 段抬高型心肌梗死、心房颤动、高脂血症、肥胖(BMI ≥ 30)、高尿酸血症、肾毒性药

物的使用、女性均会加重 CIN 风险。

3. 早期诊断

造影剂诱导的急性肾损伤(CI-AKI)是心导管术后的重要并发症,由于 CI-AKI 会对肾脏造成时间相关的损伤,早期诊断有助于进行针对性的预防和治疗,最终减少并发症和改善预后,因此早期诊断至关重要。目前 CI-AKI 的诊断依赖于血肌酐,但血肌酐并不是 CI-AKI 的可靠指标,血肌酐主要反映滤过能力的功能变化,而不是真正的损伤标志物,所以需要一些高灵敏度和特异度的生物标志物来帮助我们进行早期诊断[18] [19]。

3.1. 胱抑素 C (Cys C)

Cys C 是一种小分子非糖基化蛋白,大小为 13 kDa,在正常情况下可被肾小球自由过滤,并被肾小管完全重吸收和分解,是肾小球滤过的生物标志物。除 GFR 外,与其他任何病理生理状态均无相关性,在估计肾小球滤过率方面,胱抑素 C 比血肌酐更准确[20]。Wang [21]等人对接受冠状动脉造影术的病人按术后 48 h 血清肌酐变化将患者分为 CIN 组及非 CIN 组,非 CIN 组患者术前术后血清肌酐、Cys C 差异均无统计学意义。CIN 组患者血清 Cys C 在 24 h 时升高最大,显著高于基线水平($p < 0.001$),随后下降,但在 48 h 仍保持较高水平($p < 0.01$)。血清肌酐在水平 48 h 达高峰($p < 0.001$),24 h 差异无统计学意义。Cys C 作为 CIN 的早期诊断生物标志物其诊断能力优于血肌酐,可作为 CIN 的独立预测因子。

3.2. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)

NGAL 是肾上皮细胞损伤后产生的一种大小为 25 kDa 的蛋白,是在受损的肾单位中特异性地诱导,然后释放到血液和尿液中[22]。多项研究[23] [24]证明,NGAL 对 CIN 的早期诊断具有一定价值,并且优于血肌酐。He [25]等人在研究中发现造影剂暴露 6 h 内,血 NGAL 的诊断效果较好,在 6 h 后尿 NGAL 的诊断效果优于血 NGAL。但 NGAL 的增加可能不仅仅来自于肾脏,在炎症、中毒、缺血、心血管疾病、代谢性疾病和肿瘤转化等各种病理状态下,NGAL 也在肝脏和上皮细胞等组织中表达,尽管 Cys C 与血/尿 NGAL 水平的升高相比有延迟,但 Cys C 的灵敏度更高,相较之下,Cys C 作为 CIN 的早期诊断指标更合适。

3.3. 肾损伤分子-1 (KIM-1)

KIM-1 是一种大小为 38.7 kDa 的 I 型跨膜糖蛋白,在正常肾脏和其他器官中不表达,当肾脏受到损伤时,尤其是在缺血再灌注损伤后,它的表达显著上调,近端小管细胞是上调 KIM-1 表达的主要部位。KIM-1 是预测 CIN 的相对较好的生物标志物,但最佳检测时间还有些争议,Li [26]等人认为最佳检测时间是造影剂暴露后 24 h,但 Akdeniz [27]及 Wybraniec [28]却认为造影剂暴露后 6 h 尿 KIM-1 值最有意义。

KIM-1 不仅仅与肾脏损伤有关,还参与肾脏保护与修复。肾小管上皮细胞损伤后可发生程序性细胞死亡(细胞凋亡),清除凋亡和坏死细胞是减轻炎症和促进组织修复所必需的。KIM-1 在肾上皮细胞上具有吞噬表型,它通过下调天然免疫和炎症反应,介导吞噬凋亡细胞碎片和坏死组织,从而保护肾脏免受急性损伤[29] [30]。

3.4. MicroRNAs (miRNAs)

miRNAs 是一类小的非编码 RNA,在真核生物基因转录后起调节作用。它们是包括细胞生长、分化、发育和凋亡在内的各种细胞活动的强有力的调节剂。大量研究证实特定循环 miRNAs 的表达水平与其在特定组织中的表达之间存在显著相关性,此外 miRNAs 表达还具有疾病特异性,并与疾病活动度密切相关。

关。因此 miRNAs 作为某种特定疾病的诊断标志物的功能越来越受到大家的关注[31] [32]。Sun 等人[33] 在造影剂诱导的大鼠急性肾损伤模型中发现 CI-AKI 组 miRNA-188, miRNA-30a 和 miRNA-30e 相比非 CI-AKI 组上调显著, 并在 4 h 达到峰值, 该结果在临床病例对照研究中得到证实。此外使用 miRNA 复合物对 CI-AKI 预测有很高的准确性, 三重阳性 miRNA 复合物(倍数变化: miRNA-188 > 1.343, miRNA-30a > 1.405, miRNA-30e > 1.428)预测 CI-AKI 特异性高达 97.18%。但由于其检测方法较为复杂且费用较高, 因此在临床工作中应用极少。

3.5. 其他

除了上述指标外, β -2 微球蛋白(β 2-m)、N-乙酰基- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、肝型 - 脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、白介素-18 (IL-18)、炎症因子、抗凝血酶 III、肿瘤坏死因子、肾动脉阻力指数(RRI)也被认为是潜在的生物标志物, 但其对于 CIN 的预测价值尚存在争议。

4. 预防

迄今为止, 对于造影剂诱导的肾损伤尚无标准有效的治疗方案, 因此如何预防该病发生, 降低 CIN 风险率仍是我们所关注的重点。

4.1. 水化

水化是预防 CIN 最简单同时也是最重要的措施, 常用水化方式包括口服水化、静脉水化及二者相结合的方式。水化扩容可以降低造影剂浓度, 抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统, 诱导血管舒张, 从而减少 CIN 的发生[34]。

目前常用静脉水化方案包括在造影剂给药前 4 小时和给药后 4 小时内, 每小时静脉滴注 0.9%氯化钠 3~4 mL/kg 的标准方案以及在造影剂给药前 12 小时和给药后 12 小时内, 以每小时 1 mL/kg 的速度静脉滴注 0.9%氯化钠的长方案[35]。但对于某些需行急诊冠状动脉介入治疗的高风险率患者, 术前没有足够时间完成生理盐水水化处理, 可予以 1.4%碳酸氢钠溶液静脉快速滴注, 同时术后行补救性静脉水化, 该方法有较好的肾脏保护性, 可降低 CIN 风险率。

充足的静脉水化可以预防 CIN, 但对于某些心功能不全患者, 水化扩容过程可能会进一步增加心脏前负荷, 引起肺水肿甚至急性心力衰竭, 故针对这些患者应控制液体输入速度并监测心功能, 但输注过慢, 水化容量不足不能有效预防 CIN, 有学者提出可以通过中心静脉置管测量中心静脉压, 通过中心静脉压及时调整输液速度, 但缺点在于此法有创, 不易为患者所接受, 故在临床工作中应用极少。

尽管静脉水化能够有效预防 CIN 的发生, 但对于肾功能良好且无其他明显危险因素的患者, 围手术期没有必要使用预防性或补救性的静脉水化策略。对于这部分患者, 定时、定量口服水化和常规静脉水化对 CIN 的预防效果相当, 且术前口服水化、术后定时定量口服水化执行起来更为方便, 还可减轻患者消化道不适症状。

4.2. 合理使用造影剂

在对比剂的选择上, 应尽可能选择低渗型或等渗型造影剂, 同时避免在 72 h 内重复高剂量使用造影剂。此外, 在行冠脉介入治疗时, 手术医师应努力提升自身技术水平, 最大限度地减少造影剂用量。

4.3. 远端缺血预适应

远端缺血预适应(RIPC)是指靶器官在发生长期缺血或再灌注损伤之前, 通过阻断非靶组织(如肢体)的血流来诱导短暂的缺血发作, 这是一种保护缺血和再灌注损伤的适应性反应。它可以促进其他器官对

更严重的损伤的产生耐受, 并使其适应更严重的损伤。RIPC 可通过对前臂进行 4 个循环的缺血和再灌注来完成, 方法是在上臂周围以高于实际收缩压 50 mmHg 的血压袖带扩张 5 min, 然后再灌注 5 min, 重复 4 次。尽管 RIPC 对肾脏的保护机制尚未完全明确, 但已有多项研究证实 RIPC 可有效预防 CIN, 尤其是针对中、高风险患者。

4.4. 药物

尽管目前没有指南推荐某种药物用来预防 CIN, 但临床研究发现 N-乙酰半胱氨酸、碳酸氢钠、AdipoRon、前列环素、他汀类药物、前列地尔、重组人脑利钠肽、维生素 E、钙通道阻滞剂等药物均对 CIN 有不同程度的预防作用。此外在使用造影剂之前, 应尽可能避免使用利尿剂及氨基糖苷类药物、非甾体抗炎药、铂类、甲氨蝶呤等肾毒性药物。另外对于 ACEI/ARB 类药物对 CIN 的影响有较大争议, 有学者认为 ACEI/ARB 类药物可预防 CIN, 但也有研究发现 ACEI/ARB 类药物会增加 CIN 风险, 还有人认为该类药物对 CIN 无影响。

5. 小结与展望

CIN 显著增加病死率、延长住院时间、增加医疗费用, 与不良预后密切相关, 但由于目前发病机制不明, 缺乏有效的治疗手段, 因此早诊断、早预防仍是重点。在预防 CIN 方面, 联合多种保护措施可能比单一保护措施更有效。期待未来研究人员能进一步明确 CIN 发病机制, 完善防治措施, 尽早解决这一临床难题。

参考文献

- [1] Katzberg, R.W. and Lamba, R. (2009) Contrast-Induced Nephropathy after Intravenous Administration: Fact or Fiction? *Radiologic Clinics*, **47**, 789-800. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2009.06.002>
- [2] Hou, S.H., Bushinsky, D.A., Wish, J.B., et al. (1983) Hospital-Acquired Renal Insufficiency: A Prospective Study. *The American Journal of Medicine*, **74**, 243-248. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90618-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90618-6)
- [3] Van Der Molen, A.J., Reimer, P., Dekkers, I.A., et al. (2018) Post-Contrast Acute Kidney Injury—Part 1: Definition, Clinical Features, Incidence, Role of Contrast Medium and Risk Factors: Recommendations for Updated ESUR Contrast Medium Safety Committee Guidelines. *European Radiology*, **28**, 2845-2855. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5246-5>
- [4] Kellum, J.A. and Lameire, N. (2013) Diagnosis, Evaluation, and Management of Acute Kidney Injury: A KDIGO Summary (Part 1). *Critical Care*, **17**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/cc11454>
- [5] Mehran, R., Aymong, E.D., Nikolsky, E., et al. (2004) A Simple Risk Score for Prediction of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Intervention: Development and Initial Validation. *Journal of the American College of Cardiology*, **44**, 1393-1399. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(04\)01445-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(04)01445-7)
- [6] Abe, M., Morimoto, T., Akao, M., et al. (2014) Relation of Contrast-Induced Nephropathy to Long-Term Mortality after Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*, **114**, 362-368. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.05.009>
- [7] Heyman, S.N., Rosenberger, C., Rosen, S., et al. (2013) Why Is Diabetes Mellitus a Risk Factor for Contrast-Induced Nephropathy? *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 123589. <https://doi.org/10.1155/2013/123589>
- [8] Wong, P.C., Li, Z., Guo, J., et al. (2012) Pathophysiology of Contrast-Induced Nephropathy. *International Journal of Cardiology*, **158**, 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.115>
- [9] Toprak, O., Cirit, M., Yesil, M., et al. (2007) Impact of Diabetic and Pre-Diabetic State on Development of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **22**, 819-826. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl636>
- [10] Nikolsky, E., Mehran, R., Turcot, D., et al. (2004) Impact of Chronic Kidney Disease on Prognosis of Patients with Diabetes Mellitus Treated with Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*, **94**, 300-305. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.04.023>
- [11] Bansal, S., and Patel, R.N. (2020) Pathophysiology of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Interventional Cardiology Clinics*, **9**, 293-298. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2020.03.001>

- [12] Maioli, M., Toso, A., Gallopin, M., *et al.* (2010) Preprocedural Score for Risk of Contrast-Induced Nephropathy in Elective Coronary Angiography and Intervention. *Journal of Cardiovascular Medicine*, **11**, 444-449. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328335227c>
- [13] Scoditti, E., Massaro, M. and Montinari, M.R. (2013) Endothelial Safety of Radiological Contrast Media: Why Being Concerned. *Vascular Pharmacology*, **58**, 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.10.004>
- [14] Zhang, F., Lu, Z. and Wang, F. (2020) Advances in the Pathogenesis and Prevention of Contrast-Induced Nephropathy. *Life Sciences*, **259**, Article ID: 118379. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118379>
- [15] Davidson, C., Stacul, F., McCullough, P.A., *et al.* (2006) Contrast Medium Use. *The American Journal of Cardiology*, **98**, 42-58. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.01.023>
- [16] Hossain, M.A., Costanzo, E., Cosentino, J., *et al.* (2018) Contrast-Induced Nephropathy: Pathophysiology, Risk Factors, and Prevention. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, **29**, 1-9. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.225199>
- [17] Kane, G.C., Doyle, B.J., Lerman, A., *et al.* (2008) Ultra-Low Contrast Volumes Reduce Rates of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Coronary Angiography. *Journal of the American College of Cardiology*, **51**, 89-90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.019>
- [18] Lameire, N., Biesen, W.V. and Vanholder, R. (2008) Acute Kidney Injury. *Lancet*, **372**, 1863-1865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61794-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61794-8)
- [19] Urbchat, A., Obermuller, N. and Haferkamp, A. (2011) Biomarkers of Kidney Injury. *Biomarkers*, **16**, S22-S30. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2011.587129>
- [20] Ferguson, T.W., Komenda, P. and Tangri, N. (2015) Cystatin C as a Biomarker for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **24**, 295-300. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000115>
- [21] Wang, M., Zhang, L., Yue, R., *et al.* (2016) Significance of Cystatin C for Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Medical Science Monitor*, **22**, 2956-2961. <https://doi.org/10.12659/MSM.897241>
- [22] Singer, E., Marko, L., Paragas, N., *et al.* (2013) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: Pathophysiology and Clinical Applications. *Acta Physiologica*, **207**, 663-672. <https://doi.org/10.1111/apha.12054>
- [23] Li, H., Yu, Z., Gan, L., *et al.* (2018) Serum NGAL and FGF23 May Have Certain Value in Early Diagnosis of CIN. *Renal Failure*, **40**, 547-553. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1487860>
- [24] Liao, B., Nian, W., Xi, A., *et al.* (2019) Evaluation of a Diagnostic Test of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Urine KIM-1 in Contrast-Induced Nephropathy (CIN). *Medical Science Monitor*, **25**, 565-570. <https://doi.org/10.12659/MSM.912569>
- [25] He, Y., Deng, Y., Zhuang, K., *et al.* (2020) Predictive Value of Cystatin C and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **15**, e0230934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230934>
- [26] Li, Q., Huang, Y., Shang, W., *et al.* (2020) The Predictive Value of Urinary Kidney Injury Molecular 1 for the Diagnosis of Contrast-Induced Acute Kidney Injury after Cardiac Catheterization: A Meta-Analysis. *Journal of Interventional Cardiology*, **2020**, Article ID: 4982987. <https://doi.org/10.1155/2020/4982987>
- [27] Akdeniz, D., Celik, H.T., Kazanci, F., *et al.* (2015) Is Kidney Injury Molecule 1 a Valuable Tool for the Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy? *Journal of Investigative Medicine*, **63**, 930-934. <https://doi.org/10.1097/JIM.0000000000000243>
- [28] Wybraniec, M.T., Chudek, J., Bozentowicz-Wikarek, M., *et al.* (2017) Prediction of Contrast-Induced Acute Kidney Injury by Early Post-Procedural Analysis of Urinary Biomarkers and Intra-Renal Doppler Flow Indices in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Journal of Interventional Cardiology*, **30**, 465-472. <https://doi.org/10.1111/joic.12404>
- [29] Yin, W., Kumar, T., Lai, Z., *et al.* (2019) Kidney Injury Molecule-1, a Sensitive and Specific Marker for Identifying Acute Proximal Tubular Injury, Can Be Used to Predict Renal Functional Recovery in Native Renal Biopsies. *International Urology and Nephrology*, **51**, 2255-2265. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02311-1>
- [30] Yin, C. and Wang, N. (2016) Kidney Injury Molecule-1 in Kidney Disease. *Renal Failure*, **38**, 1567-1573. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1193816>
- [31] Saliminejad, K., Khorram Khorshid, H.R., Soleymani Fard, S., *et al.* (2019) An Overview of MicroRNAs: Biology, Functions, Therapeutics, and Analysis Methods. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 5451-5465. <https://doi.org/10.1002/jcp.27486>
- [32] Bhaskaran, M. and Mohan, M. (2014) MicroRNAs: History, Biogenesis, and Their Evolving Role in Animal Devel-

-
- opment and Disease. *Veterinary Pathology*, **51**, 759-774. <https://doi.org/10.1177/0300985813502820>
- [33] Sun, S.Q., Zhang, T., Ding, D., *et al.* (2016) Circulating MicroRNA-188, -30a, and -30e as Early Biomarkers for Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of the American Heart Association*, **5**, e004138. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004138>
- [34] Pistolesi, V., Regolisti, G., Morabito, S., *et al.* (2018) Contrast Medium Induced Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Journal of Nephrology*, **31**, 797-812. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0498-y>
- [35] 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)