

## • 综 述 •

# 造影剂肾病研究进展

郭 敏, 邹阳春

【关键词】 造影剂; 肾病

【中图分类号】 R595.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)03-03

随着造影技术的广泛应用,造影剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN)越来越多地见于临床,尤其常见于心血管疾病冠状动脉介入治疗后。CIN 延长患者住院时间,增加患者病死率,属严重并发症,已引起广泛关注。尽管已经采取了一些有效措施如选择合适的患者、造影剂类型和剂量、正确的水化和停用其他肾毒性制剂等来降低CIN 的发生率,CIN 仍然是医院获得性急性肾衰竭的第三大主要原因,在老年人群中更为突出<sup>[1]</sup>。因此,如何防治 CIN 已经成为重要的医学课题。本文就 CIN 的发病机制、危险因素及防治措施等方面的现状进行综述。

### 1 定 义

CIN 是指造影剂注射 3d 内,发生无其他原因可解释的急性肾功能不全,通常以血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 比造影前升高 25% 或  $44\mu\text{mol/L}$  作为诊断标准<sup>[2]</sup>。

### 2 发病机制

CIN 的发病机制尚未完全阐明,可能的发病机制有肾血流量减少、氧化应激、造影剂对肾小管细胞的直接毒性作用等。

研究显示,造影剂降低肾脏血流量,明显减少髓质血流,降低氧分压,引起肾损伤<sup>[3]</sup>。抗氧化剂乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)和抗坏血酸证实对预防 CIN 有效,从而说明氧化应激在 CIN 的发生机制中可能比肾脏血流量减少起更重要的作用<sup>[4,5]</sup>。另外造影剂对肾小管细胞有直接毒性作用,引起肾小管细胞凋亡,肾小管阻塞,损害肾功能<sup>[6]</sup>。

### 3 危险因素

导致 CIN 的危险因素较多,主要危险因素是存在肾功能不全和糖尿病肾病基础病变,其他主要危险因素通过有效容量损耗(如慢性心力衰竭、肝硬

化、肾病综合征、脱水、低血压)或者内皮细胞功能损害(高龄、动脉粥样硬化、高血压、高脂血症、糖尿病)、合用肾毒性制剂如非甾体类消炎药等<sup>[7]</sup>。CIN 的风险评分:基础  $\text{SCr} \geq 115 \text{ mmol/L}$  为 7 分,休克 3 分,女性、多支血管经皮冠状动脉介入和糖尿病均为 2 分<sup>[8]</sup>。

3.1 基础肾功能受损 肾功能正常的患者 CIN 发病率比较低,而原有肾功能不全的患者 CIN 的发病率可以明显升高。Rihal 等<sup>[9]</sup>对 7586 例经皮冠状动脉介入患者治疗的大规模研究显示,SCr 每升高  $44.2 \mu\text{mol/L}$ ,CIN 的发生率提高 3.3%。 $0 \leq \text{SCr} \leq 1.1 \mu\text{mol/L}$  者,CIN 发生率为 2.4%; $106.1 \mu\text{mol/L} \leq \text{SCr} \leq 168.0 \mu\text{mol/L}$  者,CIN 发生率为 5.4%。而基础 SCr 高的患者 CIN 发生率明显高于 SCr 水平正常患者, $176.8 \mu\text{mol/L} \leq \text{SCr} \leq 246.4 \mu\text{mol/L}$  时,CIN 发生率为 22.4%。Bartholomew 等<sup>[7]</sup>在对 20 479 例经皮冠状动脉介入治疗的患者研究显示,在原有肾功能不全的情况下,随肌酐清除率 (clearance rate of creatinine, CCr) 的下降,CIN 的发生率增高。肾功能正常的患者 ( $\text{CCr} \geq 90 \text{ ml/min}$ ) CIN 发生率为 0.6%;轻度肾功能不全患者 ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{CCr} \leq 89 \text{ ml/min}$ ) CIN 的发生率为 1.4%;中度肾功能不全 ( $\text{CCr} < 60 \text{ ml/min}$ ) CIN 的发生率是 6.4%。说明造影前原有肾功能不全是发生 CIN 最重要的独立的危险因素。

3.2 糖尿病 糖尿病是引起 CIN 的另一大危险因素。相同肾功能的患者,是否同时合并糖尿病显著影响 CIN 的发生率。 $0 \leq \text{SCr} \leq 97.2 \mu\text{mol/L}$  时,有无糖尿病 CIN 发生率分别为 3.7% 和 2.0%; $106.1 \mu\text{mol/L} \leq \text{SCr} \leq 168.0 \mu\text{mol/L}$  时,有无糖尿病 CIN 发生率为 4.5% 和 1.9%<sup>[9]</sup>。Zagler 等<sup>[10]</sup>观察发现,CCr < 10 ml/min 者有无糖尿病 CIN 的发生率分别为 85%、50%,CCr < 20 ml/min 者有无糖尿病发生 CIN 分别为 45%、15%,CCr < 30 ml/min 者有无糖尿病发生 CIN 分别为 15%、3%,CCr 40 ml/min 时为 3%、0%,CCr 越低,引起 CIN 的危险性越大,而

合并糖尿病时发生 CIN 可能性更大。

**3.3 造影剂的剂量和理化性质** 一般认为 CIN 的发生与剂量相关,造影剂的肾毒性与剂量成正比,应用剂量越大,CIN 发生率越高。Alamartine 等<sup>[11]</sup>研究显示,发生 CIN 的患者中造影剂的使用剂量是(102±80)g,而未发生 CIN 的患者,造影剂的使用量仅为(81±62)g。故 CIN 的发生与造影剂剂量直接相关。

造影剂分为高渗、低渗和等渗。目前大多数研究认为高渗性造影剂更容易引发 CIN,最近的一项随机研究(NEPHRIC study)对 129 例 132.6 μmol/L ≤ 基础 SCr ≤ 309.4 μmol/L 患者进行研究,比较了低渗造影剂碘海醇(iohexol)和等渗造影剂碘克沙醇(iodixanol)引起的 CIN 的发生率,结果显示,64 例应用碘克沙醇的 CIN 发生率为 3%,65 例应用碘海醇的 CIN 发生率为 26%<sup>[12]</sup>,所以对肾功能下降的患者主张应用等渗造影剂。

**3.4 其他相关危险因素** 包括脱水、慢性心力衰竭、高血压、高龄(>70 岁)、肝功能异常、低血钾、周围血管病变、使用肾毒性药物(如非甾体消炎药)等。

CIN 发生的危险因素可以多个共存,在评估 CIN 的危险性时,既要考虑危险因素的主次,又要考虑患者同时具有危险因素的数目。危险因素越多,发生 CIN 的风险越大。

#### 4 临床表现

造影剂肾病的主要临床表现为:(1)注射造影剂后 48h 内出现一过性蛋白尿;(2)尿酶如乙酰氨基葡萄糖苷酶(NAG)、丙氨酸氨基转移酶(AAP)等浓度增高,出现 α<sub>2</sub>-微球蛋白尿、β<sub>2</sub>-微球蛋白尿,尿比重及渗透压下降;(3)造影后 24~48 h 出现 SCr 升高,3~5 d 达高峰,7~10 d 恢复至造影前水平,严重者可发生急性肾功能衰竭(80%为非少尿型急性肾衰竭,少数呈少尿型甚至无尿);(4)停药后肾功能可逐渐恢复,不可逆肾衰较少见,但年迈、原有肾功能不全者多不可逆而呈慢性肾功能衰竭。

#### 5 预防及治疗

临床大多数情况下的 CIN 是良性的,一般在 1~2 周内缓解。但 CIN 可增加非肾脏病并发症的风险,延长住院时间。

**5.1 掌握适应证** 要减少 CIN 的发生率,首先就要确定患者是否具有 CIN 的高危险因素,对于原有严重的肾功能不全、糖尿病肾病或同时具有多种危险因素的高危患者,要尽量避免进行放射性造影,或改用磁共振成像(MRI)、计算机体层成像(CT)等

代替。

**5.2 选择造影剂的类型和剂量** 高渗性造影剂相对于低渗性、等渗性造影剂来说,肾毒性更大<sup>[1]</sup>。所以对于高危患者应选用低渗或等渗性造影剂,以减少 CIN 的发生风险。近来研究认为,等渗性造影剂的肾损害较低渗性造影剂更小,所以对肾功能下降的患者选择等渗造影剂<sup>[12,13]</sup>。

另外造影剂黏度对肾功能的影响非常关键。高黏度的造影剂会滞留于肾脏,危害髓质的循环,引起肾损伤<sup>[14]</sup>,因此低黏度的造影剂为最佳选择。

造影剂的肾毒性是与剂量成正比的,所以对于高危患者应尽量减少造影剂的使用量,避免短期内重复造影。

**5.3 水化疗法** 造影前应鼓励患者多饮水,必要时静脉补液。一般补液方法采用 0.45% 盐水,造影前 1~2 h 开始以 1 ml/(kg·h)的速度静滴,持续至造影后 24 h,若患者存在负氮平衡可适当增加补液速度。0.9% 的等渗盐水是否比 0.45% 的低渗盐水更具有保护作用尚存争议,最近研究表明,0.9% 的等渗盐水要优于 0.45% 的低渗盐水<sup>[15]</sup>。

**5.4 抗氧化剂** 对高危患者,联合水化和 NAC 能减少 CIN 的发生率<sup>[16,17]</sup>。最新报道,一种新的抗氧化剂咖啡酸苯乙醚(caffeic acid phenethyl ester, CAPE),可能跟 NAC 在防止 CIN 方面同样有效<sup>[18]</sup>。

另外资料显示,高危人群造影前应用碳酸氢钠+NAC 可使 CIN 的发生率明显下降,其发生率为 1.9%,而应用生理盐水+NAC 者 CIN 发生率 9.9%<sup>[19]</sup>。

**5.5 利尿剂** 渗透性利尿剂甘露醇和祥利尿剂呋塞米(速尿)等对 CIN 的预防作用尚无定论,不主张用于 CIN 的预防。也有学者认为,甘露醇可引起髓质血管内红细胞聚集,减少髓质血流,加重造影剂的肾损害,特别是糖尿病患者更有可能增加 CIN 的发生率。

**5.6 血管扩张剂** 通过血管扩张可增加肾脏血流量,增加末梢肾小管转运活性,包括多巴胺、前列腺素等,但也可能增加髓质低氧,反而增加 CIN 的发生。

**5.7 血液透析与血液滤过** 血液透析与血液滤过能滤过血液中的造影剂,尽管存在争议,但目前基本认为,对存在慢性肾功能不全的患者,行血液透析和血液滤过对预防 CIN 是有效的,可以明显降低 CIN 的发生率和住院患者的病死率<sup>[20]</sup>,可用于高危人群 CIN 的防治。

总之,CIN 尚无特效的治疗方法,预防更是关

键。主要措施是维持水、电解质平衡,造影前后密切监测肾功能指标,积极处理并发症,加强营养支持。在高危人群,减少造影剂的剂量和反复造影,避免体液丧失或应用非甾体类消炎药。

## 6 预后

CIN是造影剂使用中严重的主要并发症,其发病机制尚未完全明了。CIN大多属亚临床型,可不经治疗而恢复,预后相对较好。急性少尿型的CIN预后较差,部分患者需维持性透析。目前尚无特殊治疗方法,关键在于预防,但尚未有特效的预防措施。严格掌握适应证,了解存在的危险因素,选用低黏度等渗造影剂及联合采用多种方法预防,可能减少CIN的发生。

### 【参考文献】

- [1] Liistro F, Falsini G, Bolognese L. The clinical burden of contrast media-induced nephropathy[J]. *Ital Heart J*, 2003, 4(10): 668-676.
- [2] Morcos SK, Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media[J]. *Abdom Imaging*, 2003, 28(2): 187-190.
- [3] Liss P, Hansell P, Carlsson PO, *et al.* Iodinated contrast media decrease renomedullary blood flow. A possible cause of contrast media-induced nephropathy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 645: 213-218.
- [4] Pannu N, Manns B, Lee H, *et al.* Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(4): 1366-1374.
- [5] Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, *et al.* Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention[J]. *Circulation*, 2004, 110(18): 2837-2842.
- [6] Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity[J]. *Kidney Int*, 2003, 64(1): 128-139.
- [7] Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, *et al.* Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(12): 1515-1519.
- [8] Ghani AA, Tohamy KY. Risk score for contrast induced nephropathy following percutaneous coronary intervention [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2010, 62(1):81-89.
- [9] Rihal CS, Textor SC, Grill DE, *et al.* Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention [J]. *Circulation*, 2002, 105(19): 2259-2264.
- [10] Zagler A, Azadpour M, Mercado C, *et al.* N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials[J]. *Am Heart J*, 2006, 151(1): 140-145.
- [11] Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, *et al.* Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations[J]. *Eur J Intern Med*, 2003, 14(7):426-431.
- [12] Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, *et al.* Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(6): 491-499.
- [13] Nguyen SA, Suranyi P, Ravenel JG, *et al.* Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function[J]. *Radiology*, 2008, 248(1): 97-105.
- [14] Jost G, Pietsch H, Sommer J, *et al.* Retention of iodine and expression of biomarkers for renal damage in the kidney after application of iodinated contrast media in rats [J]. *Invest Radiol*, 2009, 44(2): 114-123.
- [15] Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, *et al.* Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1 620 patients undergoing coronary angioplasty[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(3): 329-336.
- [16] Kamiyama N, Ogawa R, Hamada H, *et al.* Preventive effect of N-acetylcysteine on contrast-induced nephropathy following coronary angiography and angioplasty[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2008, 128(9): 1333-1339.
- [17] Chen SL, Zhang J, Yei F, *et al.* Clinical outcomes of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective, multicenter, randomized study to analyze the effect of hydration and acetylcysteine[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 126(3): 407-413.
- [18] Colbay M, Yuksel S, Uslan I, *et al.* Novel approach for the prevention of contrast nephropathy[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2010, 62(1):81-89.
- [19] Briguori C, Airoidi F, D'Andrea D, *et al.* Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies [J]. *Circulation*, 2007, 115(10): 1211-1217.
- [20] Marenzi G, Marana I, Lauri G, *et al.* The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(14): 1333-1340.

(收稿日期:2008-12-26;修回日期:2009-09-24)