

对比剂肾病预防措施研究

包丽雯综述 施海明审校

【摘要】 对比剂肾病(CIN)是指患者接受治疗或检查的过程中,注射对比剂后,出现血清肌酐水平的上升,导致肾功能下降的疾病。目前,随着对比剂应用的日趋广泛和 CIN 发病率的逐年上升,对 CIN 的研究逐渐增多。通过研究,对 CIN 的发病率、发病机制及危险因素等方面有了比较深入的认识,更多的研究针对 CIN 的预防措施展开。大多数研究结果认为,水化治疗和抗氧化药物的使用可以有效预防 CIN 发生,更多的预防手段正在被不断的研究中。该文将对 CIN 的基础研究进展作一综述,对 CIN 的预防措施进展作重点阐述。

【关键词】 对比剂肾病;发病率;危险因素;预防措施

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.05.013

近年来,随着对比剂应用范围的不断扩大,使用率的不断增加,对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)的发生呈逐年上升的趋势。据统计数据表明,目前 CIN 已成为临床上引起急性肾功能不全的第三大主要病因。CIN 共识工作委员会发表的声明认为,CIN 的临床危险因素包括基础肾功能不全[尤其是肾小球滤过率 $<60\text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]、糖尿病、充血性心力衰竭、使用高渗性对比剂、大剂量使用对比剂、高龄及女性等^[1]。合并以上多种危险因素的患者 CIN 发生率明显增高;动脉使用对比剂相对静脉使用对比剂 CIN 发生率更高。但由于目前对 CIN 的生理机制研究尚不完善,对于 CIN 发病的预防措施研究处于不断探索阶段。本文介绍 CIN 的发病率、发病机制和危险因素等,并重点阐述 CIN 的预防措施研究。

1 发病率

在血管造影手术中,注射对比剂后,60%的患者血清肌酐(sCr)在 24 h 内升高,4~5 d 后升高达峰值,10 d 左右回归正常水平^[2]。因此,不同研究方法的 sCr 检测时间点不同,造成 CIN 发生率的差异,导致发病率的报道各不相同。各项综合研究的评估结果认为,术后 48 h 内为最佳的判断肾功能改变的时间段^[3,4]。此外,虽然对比剂在注射的当天会被肾脏排泄出来,但对于有 CIN 危险因素的患者,仍必须在造影之后的 3~4 d 随访肾功能,以发现延迟肾病的发生。在无基础肾脏、心血管疾病的

患者中,CIN 发生率很低,约在 5%~10%之间。有 CIN 危险因素的患者中,CIN 发病率明显增高,平均在 25%~30%左右,甚至可高达 50%以上。

2 发病机制和临床危险因素

对比剂对肾脏造成损伤的病理机制尚未研究清楚。Tumlin 等^[5]的研究认为对比剂注射后可通过诱发腺苷、内皮素和其他肾血管收缩剂的释放引起急性血管收缩,肾血管供血减少,肾髓质低血流灌注,血液黏滞导致肾脏外层髓质血流量持续下降,致髓质缺氧、缺血性损伤和肾小管细胞的凋亡。此外,对比剂也直接作用于肾小管,引起细胞内钾离子和腺嘌呤核苷酸水平降低,近曲小管细胞钙离子内流,钠离子浓度增加,诱发肾细胞凋亡及蛋白质堵塞肾小管。缺血引起的氧化应激和炎症反应可进一步损伤肾脏,降低肾功能^[6]。

对比剂通过动脉或静脉系统到达靶器官,并经过肾脏排泄,根据渗透性的不同可分成 3 类。泛影葡胺等高渗性对比剂有较好的水溶性,对细小的结构可以清晰显影,它们引起假性变态反应和肾脏毒性的可能性比其他类型的对比剂大^[7]。碘克沙醇等的等渗性、低渗性非离子型对比剂,虽然渗透性低,但其渗透性仍比血浆的渗透性高,也可清晰显影,产生肾毒性的机会也低^[8]。这即是高渗性对比剂为 CIN 危险因素的原因。CIN 共识声明中提到的 CIN 许多危险因素在临床研究中被一一证实^[9,10]。Alamartine 等^[11]的一项 809 例对象的前瞻性研究分别证实了糖尿病、对比剂剂量增多及原有肾功能不全等因素可以增加 CIN 的发病率。对于合并多种

危险因素的患者, CIN 的发生风险显著增加。Rudnick 等^[12]比较了慢性肾病患者在冠状动脉造影术中使用碘克沙醇(等渗)或碘氟醇(低渗)发生 CIN 的差异。结果碘克沙醇组 CIN 发病率为 21.8%, 碘氟醇为 23.8% ($P = 0.78$), 无统计学意义。在糖尿病亚组中碘克沙醇组平均血肌酐峰值改变率为 12.9%, 碘氟醇为 22.4% ($P = 0.01$), 有统计学差异。实验表明, 在有慢性肾病合并糖尿病患者中, 应用等渗性对比剂引起肌酐改变率较低。

此外, Mehran 等^[13]为判断患者 CIN 发生危险程度, 设计了 CIN 临床危险因素评分表。该表包含 8 项危险因素: 低血压、主动脉内球囊反搏、充血性心力衰竭、年龄、贫血、糖尿病、对比剂用量及肾小球滤过率估计值, 每一项内容各有不同的分值。CIN 危险评价通过计算各项分值, 累加分值, 得到相应危险度等级, 预测 CIN 的发病率。评分表共有 4 个危险等级, 其中最低评分 < 6 分, CIN 发生率为 7.5%, 最高评分 > 16 分, CIN 发生率为 57%。

但这些方法未得到循证医学的证实, 是否确实能够准确预测 CIN 的发生率, 尚不明确。

3 预防措施

El-Hajjar 等^[10]对接受冠状动脉 CT(CTA) 检查的患者使用碳酸氢钠以研究 CIN 发生的预防措施。结果发现在肾功能不全的患者中, 应用此项预防措施, 可以使 CIN 的发生率明显降低, 该研究报告仅 1.75% 的患者发生 CIN。说明通过有效的手段, 可以有效预防 CIN 的发生。

根据 CIN 病理机制和临床危险因素, 对行冠脉造影的患者中应用不同的措施预防 CIN 发生, 其中最主要的方法是静脉水化治疗和应用抗氧化药物。

3.1 水化治疗

Persson^[14]认为 CIN 发生的根本原因是血液黏滞度增加, 水化可以通过提高肾实质的渗透压, 减少血液黏滞度, 减小肾小管对对比剂的重吸收, 增加利尿, 从而达到保护肾脏的作用。Bagshaw 等^[15]认为水化治疗之所以能够预防 CIN 发生, 主要是因为水化可以减少对比剂对肾血管的刺激, 促进肾血管扩张, 增加对比剂排泄; 同时, 水化稀释了对比剂, 可以减少对比剂对肾小管的直接肾毒性作用。稀释对比剂和利尿作用解释了水化治疗预防 CIN 的作用机制。生理盐水水化治疗预防 CIN 已取得共识^[1]。碳酸氢钠水化作用与生理盐水的作用相比效果如何, 仍存在争议。Kanbay 等^[16]综合了

1985—2008 年间 17 项关于碳酸氢钠预防 CIN 的研究, meta 分析的结果发现碳酸氢钠比生理盐水和 N-乙酰半胱氨酸(NAC)更好的预防 CIN 作用, OR 值分别为 0.54 和 0.57。

3.2 抗氧化药物治疗

Heyman 等^[6]从氧化应激的角度解释 CIN 的发生, 认为对比剂使肾内氧自由基生成增多, 加重了对肾脏组织的破坏, 同时提出抗氧化剂的预防方法, 如 NAC 用于预防 CIN 发生。其他具有抗氧化作用的药物, 如他汀类药物、维生素 E 及胆红素等也相继得到研究。

3.2.1 NAC Webb 等^[17]对静脉用 NAC 能否减少原有肾功能不全患者 CIN 发病率, 作了一项随机双盲的临床对照研究, 试验将患者分成 2 组, 分别静脉给予 500 mg NAC 和安慰剂, 所有患者在术前给予 200 ml 生理盐水静脉滴注并在术后以 1.5 ml/(kg · h) 的速度静脉滴注维持 6 h, 在术前以及术后 2~8 d 监测 sCr, 若上升 > 0.5 mg/dl 则判断为 CIN。结果 22.0% 被诊断为 CIN, NAC 组 23.3%, 安慰剂组 20.7% ($P = 0.57$), 无统计学意义, 表明 NAC 无预防作用。在水化治疗的前提下, Amini 等^[18]用随机对照研究的方法对患有慢性肾病合并糖尿病的患者口服 NAC(600 mg, 每日二次) 和安慰剂, 结果 NAC 组 CIN 发病率为 11.1%, 安慰剂组为 14.3%, $P = 0.656$ 。该结论显示, 在具备两种危险因素存在的情况下, 水化治疗 + 口服 NAC 也并没有预防 CIN 的效果。

3.2.2 他汀类药物 Zhao 等^[19]对成功接受经皮腔内血管成形术的 279 例急性心肌梗死患者的研究发现, 服用他汀类药物的 56 例患者 CIN 发病率 (7.1%) 低于未服用他汀类药物者 (20.6%, $P < 0.01$)。可能与他汀类降脂外作用相关, 包括稳定斑块, 改善细胞内皮功能等。

Zhou 等^[20]对强化他汀类药物预防 CIN 发生作了临床随机对照研究, 发现在水化治疗前提下术前 12~24 h 内, 患者口服 80 mg 阿托伐他汀低于常规用药剂量可以减少 CIN 发生, 实验结果有统计学意义。Ozhan 等^[21]对单独口服 NAC 和口服 NAC + 阿托伐他汀的患者 CIN 发生率进行研究, 同样显示出他汀类药物对肾功能的保护作用。

3.2.3 维生素 E Tasanarong 等^[22]在慢性肾功能不全患者中研究维生素 E 对预防 CIN 发生的作用, 患者在术前 48、24 h、当天早晨口服 525 IU 的维生

素 E, 与对照组相比 CIN 发生率分别为 23.08% 和 5.88%, $P=0.02$, 说明维生素 E 在慢性肾功能不全患者中具有预防 CIN 作用。

通过各种研究, 发现无论是静脉用还是口服抗氧化剂, 或者联合水化治疗, 预防 CIN 作用并不肯定。

3.3 联合应用

Brown 等^[23] 用 meta 分析 10 项 CIN 的研究结果显示, 碳酸氢钠与 NAC 联合治疗可以更有效地预防 CIN 发生, 但不降低血透患者的比例, 推荐有多种危险因素的患者使用联合预防措施。Castini 等^[24] 对有基础肾功能不全的 156 例患者进行了对照研究, 分别比较静脉注射生理盐水、碳酸氢钠及生理盐水 + NAC 3 种预防 CIN 的方法, 3 组 CIN 发生率分别为 14%、14%、17%, 无统计学差异。说明 3 种具有同等的 CIN 预防作用。Maioli 等^[25] 的大型临床结果显示, 术前联合应用生理盐水 + NAC 与碳酸氢钠 + NAC, 两种治疗方法具有同样的预防 CIN 效果。这些表明, 联合应用水化治疗和抗氧化药物可以更好地预防 CIN 发生, 在合并多种危险因素的患者中, 联合预防方法具有良好的肾功能保护作用。

3.4 其他

除以上被许多临床研究证实的预防措施外, 根据 CIN 发生机制所尝试的其他不同预防手段, 虽然没有被更多的研究证实这些方法的作用, 但仍然可以为今后的研究提供借鉴。其中一种新型抗氧化剂咖啡酸苯酯 (CAPE) 在 Celik 等^[26] 的研究被证实, 可能与 NAC 具有同等的预防 CIN 作用。Kapoor 等^[27] 的前瞻性随机对照研究表明, 低剂量 $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 多巴胺是预防 CIN 的有效手段, 可以防止有糖尿病和肾功能损害的患者病情不再恶化。多巴胺在术前半小时以及术后的 6~8 h 应用, 可以预防 CIN 发生。

参 考 文 献

- [1] McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(15):1419-1428.
- [2] Rudnick M, Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(1):263-272.
- [3] 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.
- [4] Angoulvant D, Cucherat M, Rioufol G, et al. Preventing acute decrease in renal function induced by coronary angiography (PRECORD): a prospective randomized trial[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2009, 102(11):761-767.
- [5] Tumlin J, Stacul F, Adam A, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy [J]. Am J Cardiol, 2006, 98(6A): 14K-20K.
- [6] Heyman SN, Rosen S, Khamaisis M, et al. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy[J]. Invest Radiol, 2010, 45(4):188-195.
- [7] 尚 慧, 石柱华, 金 颖. 离子型与非离子型对比剂的副反应处理[J]. 医学影像学杂志, 2004, 14(4):337-338.
- [8] 卞读军, 肖恩华. 碘克沙醇——一种新型的更安全的对比剂 [J]. 放射学实践, 2005, 20(5):458-459.
- [9] Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(7):1113-1119.
- [10] El-Hajjar M, Bashir I, Khan M, et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency undergoing multidetector computed tomographic angiography treated with preventive measures [J]. Am J Cardiol, 2008, 102(3):353-356.
- [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] Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial [J]. Am Heart J, 2008, 156(4):1776-782.
- [13] Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(7):1393-1399.
- [14] Persson PB. Editorial: contrast medium-induced nephropathy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(Suppl 1):i1.
- [15] Bagshaw SM, Culleton BF. Contrast-induced nephropathy: epidemiology and prevention [J]. Minerva Cardioangiol, 2006, 54(1):109-129.
- [16] Kanbay M, Covic A, Coca SG, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 17 randomized trials [J]. Int Urol Nephrol, 2009, 41(3):617-627.
- [17] Webb JG, Pate GE, Humphries KH, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect [J]. Am Heart J, 2004, 148(3):422-429.

(下转第 318 页)

在本研究中,通过在体外采用 5-aza 诱导分化脐血源性的 MSCs,建立了心肌源性的细胞株。研究证据表明,这个细胞株具有心肌细胞的特点,如心肌标志物肌钙蛋白 I, GATA4, β -肌球蛋白重链的表达。目前已知 β -肌球蛋白重链的基因存在于小型哺乳动物的心室肌,在胚胎期,以 β -肌球蛋白重链基因表达为主,而出生后不久至成年该基因被逐渐关闭, α -肌球蛋白重链基因表达占优势。同样, GATA4 是与心脏发育密切相关的一种特定细胞核转录因子,能够协同激活心脏胚胎基因的重新编程。这些研究结果表明,分化细胞具有胚胎心室肌细胞的特征表型。

本研究结果表明,脐血源性 MSCs 具有多能性,易于分离和体外扩增, 5-aza 能够诱导其分化成心肌样细胞。因此,脐血源性 MSCs 有可能成为干细胞移植可行而便利的来源。

参 考 文 献

- [1] Walker PA, Jimenez F, Gerber MH, et al. Effect of needle diameter and flow rate on rat and human mesenchymal stro-

mal cell characterization and viability[J]. Tissue Eng Part C Methods, 2010, Jan 30. [Epub ahead of print].

- [2] Steinert AF, Proffen B, Kunz M, et al. Hypertrophy is induced during the in vitro chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by bone morphogenetic protein-2 and bone morphogenetic protein-4 gene transfer[J]. Arthritis Res Ther, 2009;11(5):R148.
- [3] Schuh EM, Friedman MS, Carrade DD, et al. Identification of variables that optimize isolation and culture of multipotent mesenchymal stem cells from equine umbilical-cord blood[J]. Am J Vet Res, 2009, 70(12):1526-1535.
- [4] Koninckx R, Hensen K, Daniëls A, et al. Human bone marrow stem cells co-cultured with neonatal rat cardiomyocytes display limited cardiomyogenic plasticity[J]. Cytotherapy, 2009;11(6):778-792.
- [5] Song H, Song BW, Cha MJ, et al. Modification of mesenchymal stem cells for cardiac regeneration[J]. Expert Opin Biol Ther, 2010, 10(3):309-319.
- [6] Sensebé L, Bourin P. Mesenchymal stem cells for therapeutic purposes[J]. Transplantation, 2009, 87(9 Suppl):S49-S53.

(收稿:2010-02-23 修回:2010-04-01)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 300 页)

- [18] Amini M, Salarifar M, Amirbaigloo A, et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease; a randomized clinical trial[J]. Trials, 2009, 10:45.
- [19] Zhao JL, Yang YJ, Zhang Yh, et al. Effect of statins on contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty[J]. Int J Cardiol, 2008;126(3):435-436.
- [20] Zhou X, Jin YZ, Wang Q, et al. Efficacy of high dose atorvastatin on preventing contrast induced nephropathy in patients underwent coronary angiography[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2009;37(5):394-396.
- [21] Ozhan H, Erden I, Ordu S, et al. Efficacy of short-term high-dose atorvastatin for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography[J]. Angiology, 2010, Apr 14. [Epub ahead of print]
- [22] Tasanarong A, Piyayotai D, Thitiarchakul S. Protection of radiocontrast induced nephropathy by vitamin E (alpha tocopherol); a randomized controlled pilot study[J]. J Med

Assoc Thai, 2009;92(10):1273-1281.

- [23] Brown JR, Block CA, Malenka DJ, et al. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis; a meta-analysis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2009;2(11):1116-1124.
- [24] Castini D, Lucreziotti S, Bosotti L, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy: a single center randomized study[J]. Clin Cardiol, 2010;33(3):E63-E68.
- [25] Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(8):599-604.
- [26] Celik S, Erdoğan S, Tuzcu M. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) exhibits significant potential as an antidiabetic and liver-protective agent in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Pharmacol Res, 2009;60(4):270-276.
- [27] Kapoof A, Sinha N, Sharma RK, et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure—a randomised study[J]. Int J Cardiol, 1996;53(3):233-236.

(收稿:2010-05-26 修回:2010-06-25)

(本文编辑:朱 映)