

对比剂诱导急性肾损伤的机制与预防策略

赵健斌 吴登轩 陈世群 刘 勇 谭 宁 陈纪言

【摘要】 对比剂诱导的急性肾损伤(CIAKI)是使用碘对比剂后较常见的并发症。碘对比剂的细胞毒性是 CIAKI 发病的触发因子,能直接损伤肾小管上皮细胞和血管内皮细胞,最终导致肾髓质缺氧。而碘对比剂的高黏度延缓了其通过肾小管的时间,加重了细胞损伤。水化和减少对比剂用量可有效预防 CIAKI。

【关键词】 碘对比剂;细胞毒性;黏度;急性肾损伤;水化
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.05.007

碘对比剂广泛应用于心血管系统 CT 血管成像和数字减影血管造影检查及辅助介入治疗。碘对比剂的使用可引起急性肾损伤(AKI),称为对比剂诱导的急性肾损伤(CIAKI),是医源性 AKI 的一个重要原因^[1]。CIAKI 患者的院内并发症和死亡率较高,可出现长期的肾功能受损^[2]。

关于何种对比剂引起 CIAKI 的风险较低,长期以来存在争议^[3]。临床研究发现离子型高渗对比剂(high-osmolar contrast media, HOCM)的 CIAKI 发生率显著高于非离子型低渗对比剂(low-osmolar contrast media, LOCM)^[4],但尚无法证实 LOCM 和非离子型等渗对比剂(iso-osmolar contrast media, IOCM)肾脏安全性的差异^[3]。研究认为对比剂的细胞毒性和黏度在 CIAKI 的发病过程中起重要作用。目前,CIAKI 无特异性的预防和治疗方案,水化是唯一被临床指南一致推荐的预防措施^[3,5]。下文将从对比剂产生的病理生理学效应方面论述 CIAKI 的发病机制,并对 CIAKI 的有效预防措施进行讨论。

1 对比剂细胞毒性的病理生理学效应

发生 CIAKI 时,最易受累的部位是肾脏外髓质^[6-7]。肾髓质缺氧是 CIAKI 发病的关键^[8],碘对比剂可通过多种机制导致肾髓质缺氧,其中最主要的机制是肾髓质的灌注降低导致供氧量减少^[7]。碘对比剂主要通过直小血管降支(DVR)的收缩作用导致肾髓质灌注降低^[9]。通过研究游离的 DVR

发现碘对比剂可直接引起 DVR 收缩,所有类型的碘对比剂引起 DVR 的收缩程度相似^[3],而碘对比剂的细胞毒性是真正的触发因子^[10]。

碘对比剂的细胞毒性可能与碘有关。所有类型的碘对比剂在光解作用下均会产生少量的游离碘,极少量的游离碘就可能具有很高的细胞毒性。目前还未发现无细胞毒性和临床肾毒性的碘对比剂^[10]。

碘对比剂的细胞毒性可直接损伤血管内皮细胞,使之合成释放的一氧化氮(NO)减少,内皮素水平升高^[11]。碘对比剂的细胞毒性还可使细胞产生氧化应激。从大鼠分离出髓祥升支粗段(TAL)进行的模型实验中发现,在正常氧供的环境下,碘对比剂会引起实验模型的氧化应激,这表明氧化应激不完全是因为缺氧引起的^[12]。氧化应激导致活性氧簇(ROS)如超氧化物的浓度增加,可进一步加重内皮细胞的损伤,最终导致血管舒张因子和收缩因子失衡,引起 DVR 血管收缩。NO 生物利用度下降可导致血管对血管紧张素 II 和其他血管收缩因子的敏感性增加,进一步加重肾髓质的低灌注。碘对比剂也可引起肾皮质血管收缩,加重肾髓质低灌注,并引起肾小球滤过率(GFR)下降。而缺氧可加重局部的氧化应激^[13],增强管球反馈(TGF),使肾髓质灌注降低^[12]。

此外,碘对比剂的细胞毒性可直接损伤肾小管上皮细胞功能^[14]。

2 对比剂的渗透压和黏度产生的病理生理学效应

碘对比剂的渗透压和黏度能够加重对比剂细胞毒性产生的不良效应,此外对比剂的渗透压和黏度本身还能产生病理生理学效应。早期研究提示

碘对比剂的渗透压可能是引起 CIAKI 的主要原因, 比较 HOCM 和 LOCM 肾脏安全性的临床研究结果提示, 降低对比剂的渗透压可使 CIAKI 的发生率下降^[4]。但事实上, 只有在渗透压 > 800 mOsmol/kg 的 HOCM 上观察到渗透压与肾毒性存在相关性^[15]。肾髓质具有高渗环境, 这表明对比剂的渗透压不可能像影响人体其他组织细胞那样去影响肾髓质。血管内给药的对比剂在到达肾脏前已被很大程度地稀释, 渗透压和黏度均会下降。在对比剂通过肾小管的过程中, 水被重吸收, 对比剂不断被浓缩, 肾小管液的渗透压和黏度都会升高, 而黏度升高幅度更明显。理论上, 只有当肾小管液的渗透压超过周围髓质时, 高渗透压才会直接损伤肾小管细胞, 可能只有渗透压 > 800 mOsmol/kg 的 HOCM 才能在肾小管内被浓缩达到这种高渗透压^[4]。这提示在 LOCM 和 IOCM 时代(渗透压 < 800 mOsmol/kg), 对比剂的渗透压不是引起 CIAKI 的一个重要因素。

液体流过管道时的流速会随着压力梯度的增加而增加, 随着阻力的增加而下降。根据 Poiseuille 定律^[16], 液体在管道中流动的阻力和液体黏度呈正比, 故阻力随着液体黏度的增加而增加。在管道压力梯度一定的情况下, 液体黏度增加会使流速下降, 流速下降所致的液体滞留反过来会导致管道上游压力增加。肾小管和 DVR 的管径小、管腔相对较长, 对比剂的高黏度在 CIAKI 的病理生理学过程中发挥着重要作用。

对比剂在肾小管内浓缩, 故而肾小管液的黏度会升高。多项比较 LOCM 和 IOCM 的体内外实验提示, 这两种类型的对比剂具有不同的渗透压和不同的黏度。IOCM 的渗透压低于 LOCM, 但黏度显著高于后者^[17], 大约为 LOCM 黏度的 2 倍^[3, 18]。也就是说, IOCM 降低渗透压是以显著增加对比剂黏度为代价的。LOCM 相对较高的渗透压有利于防止肾小管液黏度过高, 这是因为肾小管内水的重吸收是由肾小管管腔和肾间质之间的渗透压梯度所驱动, 无法被重吸收的对比剂产生的渗透力可减小这种渗透压梯度, 产生渗透性利尿作用。LOCM 较 IOCM 的利尿作用强, 可对抗肾小管的浓缩, 大大降低了尿液黏度。

注射对比剂后肾小管液的高黏度会引起肾内多种功能紊乱^[19]。(1)肾小管液黏度增加使其流动阻力出现同等程度的增加, 增加了肾小管内压力,

阻碍了肾小球滤过。(2)肾小管内阻力增加可显著降低肾小管液流速, 故 IOCM 较 LOCM 在肾内的滞留时间显著延长, 与上皮细胞的接触时间增加, 对肾小管的损伤加重^[20]。(3)肾小管内压力增加会引起肾小管扩张, 但由于肾被膜限制, 会使肾间质压力增加, 压迫包括 DVR 在内的肾血管, 导致血管阻力增加, 引起肾髓质血流量下降^[9, 11, 21]。(4)当血液经过高渗性的肾髓质时, 水分进入高渗性的肾间质中, 使血管内的对比剂浓缩, 血液黏度增加, 血流速度变慢, DVR 中血流量降低, 加重了对比剂细胞毒性对血管内皮细胞的损伤。

总之, 黏度是 CIAKI 发生的主要病理生理学因素之一。从发病机制上看, LOCM 引起 CIAKI 的风险应该比 IOCM 低, 但是许多临床研究和荟萃分析的结果却是两者之间无显著差异^[22]。最可能的原因是几乎所有前瞻性临床研究在给药前都依据研究方案对患者进行了充分的水化, 否则不符合伦理要求^[22]。对比剂黏度和浓度之间存在指数关系, 因此即使轻微稀释也会大大降低肾小管液的黏度。水化降低了 IOCM 和 LOCM 之间因黏度和渗透压差异而产生 CIAKI 风险的差异, 对于不能充分水化的患者, LOCM 可能在临床上要比 IOCM 更有优势, 这已在瑞典注册研究中得到证实^[23]。

3 CIAKI 的预防策略

目前, 除了大剂量 N-乙酰半胱氨酸可能有作用, 还没有哪种药物在减少 CIAKI 风险方面有确切疗效^[24-26]。因无法避免碘对比剂的细胞毒性, 目前最有效的预防策略是尽量减小碘对比剂通过肾小管时的尿液黏度, 加速对比剂的排泄, 减少对比剂的细胞毒性带来的不良效应, 而通过水化即可达到这一目的。脱水是 CIAKI 的主要危险因素之一, 应该避免出现这种情况。低血容量会激活肾素-血管紧张素系统(RAS)和血管加压素(ADH)^[4]。血管紧张素 II 和 ADH 可使肾小管对液体的重吸收增多, 尿量减少^[4]。此外, 血管紧张素 II 还可导致肾血管收缩, 加重对比剂诱导的肾髓质低灌注。水化则可对 RAS 和 ADH 产生抑制作用^[27]。

另外, 减少对比剂的使用剂量, 既可减少细胞毒性, 又可降低对比剂在血管内和肾小管内的黏度, 也可有效预防 CIAKI^[26, 28]。研究发现, 当对比剂的使用剂量减半后, 大鼠尿量增加, 同时尿液黏度增加和 GFR 下降的幅度也趋缓^[18]。临床研究发现当对比剂的使用剂量减少后, CIAKI 的发生率下

降^[29]。这和目前临床实践指南推荐使用最小剂量的对比剂是一致的^[26]。

4 结论

碘对比剂具有细胞毒性,可直接损伤肾小管上皮细胞和血管内皮细胞,并引起氧化应激,使 DVR 血管收缩;同时,碘对比剂在流经肾髓质时会被浓缩,使肾小管液黏度呈指数性增加,肾血流量和肾小管液流量下降,滞留的对比剂加重了对肾小管细胞和血管内皮细胞的损伤,最终导致肾髓质低灌注和缺氧,降低了 GFR,从而引起 CIAKI。LOCM 由于具有比 IOCM 更低的黏度和更高的渗透压,能够快速经过肾脏排泄,在未充分水化的患者中,使用 LOCM 优于 IOCM。目前,应遵循临床指南的推荐,对患者尤其是高风险患者做好水化,同时使用最低剂量的碘对比剂,以有效预防 CIAKI 的发生,降低 CIAKI 给患者预后带来的不良影响。

参 考 文 献

- [1] Bartorelli AL, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy [J]. J Interv Cardiol, 2008, 21(1):74-85.
- [2] Chronopoulos A, Cruz DN, Ronco C. Hospital-acquired acute kidney injury in the elderly [J]. Nat Rev Nephrol, 2010, 6(3):141-149.
- [3] Ohno I, Hayashi H, Aonuma K, et al. Guidelines on the use of iodinated contrast media in patients with kidney disease 2012; digest version : JSN, JRS, and JCS Joint Working Group[J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(4):441-479.
- [4] Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, et al. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention[J]. Eur Heart J, 33(16):2007-2015.
- [5] Holmes D. Acute kidney injury: Hydration status linked to risk of contrast-induced AKI[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(5):241.
- [6] Sadat U. Radiographic contrast-media-induced acute kidney injury: pathophysiology and prophylactic strategies[J]. ISRN Radiol, 2013, 2013:496438.
- [7] Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 284(2):F253-266.
- [8] Sendeski MM. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2011, 38(5):292-299.
- [9] Sendeski M, Patzak A, Pallone TL, et al. Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy[J]. Radiology, 2009, 251(3):697-704.
- [10] Sendeski MM, Persson AB, Liu ZZ, et al. Iodinated contrast media cause endothelial damage leading to vasoconstriction of human and rat vasa recta[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(12):F1592-1598.
- [11] Ulas T, Buyukhatipoglu H, Dal MS, et al. Urotensin- II and endothelin- I levels after contrast media administration in patients undergoing percutaneous coronary interventions[J]. J Res Med Sci, 2013, 18(3):205-209.
- [12] Liu ZZ, Schmerbach K, Lu Y, et al. Iodinated contrast media cause direct tubular cell damage, leading to oxidative stress, low nitric oxide, and impairment of tubuloglomerular feedback[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(8):F864-872.
- [13] Curtis LM, Agarwal A. HOpe for contrast-induced acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2007, 72(8):907-909.
- [14] Donadio C, Tramonti G, Lucchesi A, et al. Tubular toxicity is the main renal effect of contrast media[J]. Ren Fail, 1996, 18(4):647-656.
- [15] Calvin AD, Misra S, Pflueger A. Contrast-induced acute kidney injury and diabetic nephropathy [J]. Nat Rev Nephrol, 2010, 6(11):679-688.
- [16] Carlson JE, Hedlund LJ, Trenkner SW, et al. Safety considerations in the power injection of contrast media via central venous catheters during computed tomographic examinations[J]. Invest Radiol, 1992, 27(5):337-340.
- [17] Jost G, Lengsfeld P, Lenhard DC, et al. Viscosity of iodinated contrast agents during renal excretion[J]. Eur J Radiol, 2011, 80(2):373-377.
- [18] Seeliger E, Becker K, Ladwig M, et al. Up to 50-fold increase in urine viscosity with isoosmolar contrast media in the rat[J]. Radiology, 2010, 256(2): 406-414.
- [19] Hörl WH. Contrast induced nephropathy [J]. Wien Klin Wochenschr, 2009, 121(1-2):15-32.
- [20] Arana E, Catalá-López F. Contrast-induced nephropathy in patients at risk of renal failure undergoing computed tomography: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Med Clin (Barc), 2010, 135(8):343-350.
- [21] Andreucci M, Solomon R, Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:741018.
- [22] Van Praet JT, De Vriese AS. Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2007, 16(4):336-347.
- [23] Zhang JJ, Hogstrom B, Malinak J, et al. Effects of viscosity on power and hand injection of iso-osmolar iodinated contrast media through thin catheters[J]. Acta Radiol, 2016, 57(5): 557-564.
- [24] 路新磊. 对比剂所致急性肾功能损害的预防策略[J]. 国际心血管病杂志, 2010, 37(3): 158-161.
- [25] 包丽雯. 对比剂肾病预防措施研究[J]. 国际心血管病杂志, 2010, 37(5): 298-318.
- [26] Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines [J]. Eur Radiol, 2011, 21(12): 2527-2541.

- reverses murine cardiac hypertrophy [J]. J Clin Invest, 2008,118(3):879-893.
- [13] Weber D, Heisig J, Kneitz S, et al. Mechanisms of epigenetic and cell-type specific regulation of Hey target genes in ES cells and cardiomyocytes [J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 79:79-88.
- [14] Peng C, Zhu J, Sun HC, et al. Inhibition of histone H3K9 acetylation by anacardic acid can correct the over-expression of Gata4 in the hearts of fetal mice exposed to alcohol during pregnancy [J]. PLoS One, 2014,9(8):e104135.
- [15] Gao W, Pan B, Liu L, et al. Alcohol exposure increases the expression of cardiac transcription factors through ERK1/2-mediated histone3 hyperacetylation in H9c2 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015,466(4):670-675.
- [16] Backs J, Olson EN. Control of cardiac growth by histone acetylation/deacetylation [J]. Circ Res, 2006,98(1):15-24.
- [17] Shen P, Feng X, Zhang X, et al. SIRT6 suppresses phenylephrine-induced cardiomyocyte hypertrophy through inhibiting p300 [J]. J Pharmacol Sci, 2016 Apr 1. [Epub ahead of print].
- [18] Suzuki H, Katanasaka Y, Sunagawa Y, et al. Tyrosine phosphorylation of RACK1 triggers cardiomyocyte hypertrophy by regulating the interaction between p300 and GATA4 [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862 (9): 1544-1557.
- [19] Peng C, Zhang W, Zhao W, et al. Alcohol-induced histone H3K9 hyperacetylation and cardiac hypertrophy are reversed by a histone acetylases inhibitor anacardic acid in developing murine hearts [J]. Biochimie, 2015,113(3):1-9.
- [20] Chowdhury R, Nimmanapalli R, Graham T, et al. Curcumin attenuation of lipopolysaccharide induced cardiac hypertrophy in rodents [J]. ISRN Inflamm, 2013,2013:539305.
- [21] 周瑶瑶, 张俊峰. 姜黄素在心血管疾病中的应用[J]. 国际心血管病杂志, 2015,42(1):41-43.
- [22] Eom GH, Nam YS, Oh JG, et al. Regulation of acetylation of histone deacetylase 2 by p300/CBP-associated factor/histone deacetylase 5 in the development of cardiac hypertrophy [J]. Circ Res, 2014,114(7):1133-1143.
- [23] Papait R, Cattaneo P, Kunderfranco P, et al. Genome-wide analysis of histone marks identifying an epigenetic signature of promoters and enhancers underlying cardiac hypertrophy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110 (50): 20164-20169.
- [24] 彭 昌, 张维华, 潘 博, 等. 组蛋白乙酰化酶对心脏发育核心转录因子 Mef2c 的动态调控作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2014,16(4):418-423.
- [25] Gusterson RJ, Jazrawi E, Adcock IM, et al. The transcriptional co-activators CREB-binding protein (CBP) and p300 play a critical role in cardiac hypertrophy that is dependent on their histone acetyltransferase activity [J]. J Biol Chem, 2003,278(9):6838-6847.
- [26] Lin YH, Warren CM, Li J, et al. Myofibril growth during cardiac hypertrophy is regulated through dual phosphorylation and acetylation of the actin capping protein CapZ [J]. Cell Signal, 2016,28(8):1015-1024.
- [27] Qiao W, Zhang W, Gai Y, et al. The histone acetyltransferase MOF overexpression blunts cardiac hypertrophy by targeting ROS in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014,448(4):379-384.
- [28] Voelter-Mahlknecht S. Epigenetic associations in relation to cardiovascular prevention and therapeutics [J]. Clin Epigenetics, 2016,8:4.
- (收稿:2016-04-14 修回:2016-05-06)
(本文编辑:胡晓静)

(上接第 282 页)

- [27] Seeliger E, Ladwig M, Sargsyan L, et al. Proof of principle: hydration by low-osmolar mannitol-glucose solution alleviates undesirable renal effects of an iso-osmolar contrast medium in rats[J]. Invest Radiol, 2012, 47(4):240-246.
- [28] Owen RJ, Hiremath S, Myers A, et al. Canadian Association of Radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: update 2012[J]. Can Assoc Radiol J, 2014, 65(2):96-105.
- [29] Kooiman J, Seth M, Share D, et al. The association between contrast dose and renal complications post PCI across the continuum of procedural estimated risk[J]. PloS One, 2014,9 (3):e90233.
- (收稿:2016-04-10 修回:2016-06-22)
(本文编辑:胡晓静)