

对比剂所致急性肾功能损害的预防策略

路新磊综述 韩雅玲 王效增审校

【摘要】 对比剂所致急性肾功能损害是对比剂应用过程中的重要并发症,是医院获得性肾功能衰竭中第三大常见病因占 7%~15%,仅次于肾脏血流灌注减少和肾毒性药物,也是冠心病介入治疗领域继再狭窄、支架内血栓后的第三大难题。有证据表明,即使持续性轻度血清肌酐升高,也可导致病死率升高及需要透析治疗的比例增加,为此需要找到具有针对性的预防措施以改善患者治疗的安全性。

【关键词】 对比剂;肾功能损害;渗透压;他汀类药物;预防

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.03.011

对比剂所致急性肾功能损害(contrast induced acute kidney injury, CIAKI)是指排除其他肾脏损害因素,血管内注射碘对比剂后 72 h 内发生的急性肾功能损害,一般以血清肌酐(SCr)水平升高 0.5 mg/dl(44.2 μ mol/L),或比基础值升高 25%作为临床诊断标准,SCr 一般在注射对比剂后 2~5d 达到峰值,10~14 d 恢复基线水平^[1,2]。

1 CIAKI 的发病机理

所有水溶性的含碘对比剂均通过对肾脏上皮细胞直接的毒性作用和(或)诱导肾髓质缺血、缺氧产生肾毒性^[3]。

1.1 对比剂直接的细胞毒性作用

(1)氧化应激损伤。可能是对比剂直接的细胞毒性作用机制。病理学研究发现注射对比剂后肾脏近曲小管细胞和皮质内带的细胞质空泡化及溶酶体改变,抗氧化酶和超氧化物歧化酶活性减低及脂质过氧化反应标志物丙二醛水平升高^[4]。(2)对比剂渗透压的毒性作用。高渗对比剂(HOCM)可导致肾脏血管收缩,血管内皮损害,红细胞变形及血液流变学改变,全身血管扩张,体液平衡失调及直接肾小管毒性作用。低渗对比剂(LOCM)的渗透性利尿作用比等渗对比剂(IOC)明显^[5]。这种利尿作用可能增加远端肾小管钠的转运,增加髓质做功,引起缺氧或容量不足,继发性激活血管调节激素,造成肾脏损害。(3)对比剂黏度的毒性作用。高黏度的非离子二聚体 IOC 使血液中红细胞聚集、变形能力差,增加肾小管内液体的黏度,使液体流动阻力增大而淤滞于肾小管内,导致肾小管损

伤,肾小囊内压增加,滤液反漏入肾小管,造成肾间质水肿、压力增高,使肾髓质血流量、红细胞浓度和氧分压(PO₂)减少,延长管-球反馈反应,可能会比 LOCM 引起更高的 SCr 水平^[5]。(4)注射途径。动脉内注射对比剂的肾毒性远较静脉注射时高^[6]。因为动脉途径注射时对比剂直接流入肾动脉,肾动脉局部的对比剂浓度较静脉途径给药时高。

1.2 对比剂诱导肾髓质缺血缺氧产生肾毒性

(1)对比剂可诱发腺苷、内皮素及其他肾血管收缩剂的释放,引起肾血管收缩,致肾髓质缺血、缺氧^[7]。(2)引起红细胞聚集在髓质区、肾脏微循环血流缓慢、肾血流量减少,进一步损害氧输送^[4]。高黏度的非离子二聚体 IOC 在肾小管通过时间增加可导致肾小球滤过率(GFR)下降、溶质转运时间延长、氧耗量增加及因肾小管周围的血管受压,减少肾血流,减少利尿,显著增加尿液的黏度。

2 CIAKI 的预防策略

CIAKI 是一个医源性疾病,一旦发生,治疗效果不好且预后较差,故其预防远比治疗更为重要。其预防策略主要包括以下 6 个方面:

2.1 识别 CIAKI 高危患者

国外对比剂肾病(CIN)共识工作委员会建议,将患者的现病史、既往史与肾功能情况相结合来筛查 CIAKI 高危患者,根据 SCr 值,用适合中国人的改良肾脏病饮食调整研究公式(MDRD 公式)^[8]估算肾小球滤过率(eGFR)值。根据 eGFR 值进行 CIAKI 危险分层,同时还需兼顾其他危险因素的评价,如基线肾功能损害^[1]、糖尿病、高龄、动脉内应用、肾毒性药物用药史、血流动力学不稳定和贫血等^[9,10]。有多种危险因素的患者在冠脉造影后更容易发生 CIAKI,应根据冠脉病变特征、心功能状况、

作者单位:121001 锦州市,辽宁医学院研究生院(路新磊);
110016 沈阳军区总医院全军心血管病研究所(韩雅玲、王效增)

手术成功的把握、效/价比及肾脏保护等方面权衡利弊^[9]。

2.2 停用肾毒性药物

在使用对比剂前几天,应停用二甲双胍、袢利尿剂、非甾体类抗炎药(NSAIDs)、环氧化酶(COX)-2 抑制剂、氨基糖甙类、两性霉素 B 等对肾功能有害的药物。双胍类降糖药本身无肾毒性,但其可抑制肝脏糖异生,引起体内乳酸水平增高,肾功能受损时药物及乳酸排泄障碍,易发生药物蓄积和乳酸中毒,增加死亡风险。NSAIDs 能抑制 COX 活性,干扰花生四烯酸代谢,使前列腺素合成受阻,使肾脏血管收缩,血流减少,造成缺血性肾损害。

2.3 静脉水化

水化可增加血容量,下调肾素-血管紧张素-醛固酮系统,减少水从肾小管重吸收到间质,使肾小管保留较多的水分,对比剂被稀释,渗透压和黏滞度降低,减少管型形成,且水化使心房和肝脏感受到体液的扩张,反馈到下丘脑,抑制下丘脑分泌抗利尿激素,因此直小血管的血流量增加,减少肾血管收缩,髓质的供血量增加,从而起到保护肾脏的作用。有研究指出补充等渗晶体液优于补充低渗生理盐水,静脉滴注优于术前静脉快速注射,静脉补液优于口服补液。推荐监测尿量 $>150\text{ ml/h}$,保持一直有尿,但不推荐强制利尿,当达到理想的尿量时,CIAKI 的发生率可下降 50%^[11]。

2.4 药物预防

2.4.1 血管扩张剂 (1)茶碱类药物:氨茶碱是甲基黄嘌呤类衍生物,非特异性的腺苷受体拮抗剂,通过减轻对比剂注射后的缩血管效应,防止其所致的肾脏区域性低灌注,发挥预防 CIAKI 的作用。美国 CIN 专家共识工作组建议,茶碱可用于高危患者预防 CIAKI。(2)钙拮抗剂(CCB):CCB 减少钙离子经电压依赖型钙通道向细胞内转移,有明显舒张全身血管包括肾血管的作用。鉴于 CCB 的扩血管特性,硝苯地平、尼群地平、非洛地平和氨氯地平都被用于有 CIAKI 发病风险患者的小型研究中,但未能证明它们中任何一个能有效减少 CIAKI 的发病率^[12]。(3)非诺多泮/多巴胺:非诺多泮是一种选择性多巴胺 A1 受体激动剂,可以使肾血管扩张和增加肾血流量,理论上可以选择性地增加肾髓质血流量。一项前瞻性、随机、双盲试验显示,对轻、中度肾损害的患者,小剂量多巴胺($2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)加入 0.45% 盐水静脉内用药与充分扩容相比,在减少 CIAKI 风险上效果一致。

2.4.2 抗氧化药物 (1)N-乙酰半胱氨酸(NAC):可能是通过清除氧自由基、抗氧化效应、诱导谷胱氨肽合成、抑制血管紧张素转化酶生成或加强一氧化氮(NO)的扩血管效应,降低 CIAKI 的发生率。也有证据提示 NAC 的抗氧化作用具有剂量依赖性,高剂量 NAC 能更好地预防 CIAKI 的发生。(2)他汀类调脂药:可能是在肾小球水平上保护内皮细胞功能、维持 NO 水平、同时减少某些炎症因子,降低 CIAKI 发生风险^[13]。Khanal 等^[14]对 29 409 例患者的回顾性研究表明,他汀类药物早期干预可降低 CIAKI 的发生率,具有肾脏保护作用。Patti 等^[15]发表的冠心病患者他汀类药物预防 CIAKI 的研究,将患者随机分为既往他汀类药物治疗组 and 对照组,术后 CIAKI 的发生率分别为 3% 和 27% ($P<0.0001$),他汀类药物组 SCr 更低, GFR 更高, 4 年随访主要心脏不良事件(MACE)的发生率更低,生存率显著提高,结果证明了他汀类药物的肾脏保护作用 and 减少 MACE 的长期疗效。(3)普罗布考:是一类作用特殊的降脂兼抗氧化药物,可掺入到脂蛋白颗粒中影响脂蛋白代谢,产生调脂作用,且有抑制氧自由基产生,促进氧自由基清除,防止低密度脂蛋白胆固醇氧化的作用^[16]。2009 年发表的一项普罗布考预防 CIAKI 的随机临床研究显示:普罗布考组与对照组相比,术后 SCr 峰值及其与基线 SCr 的差值(ΔSCr)明显降低($P<0.05$),说明普罗布考具有保护肾功能,减轻肾损害的作用^[17]。(4)维生素 C:维生素 C 具有保护巯基、促进氧化型谷胱甘肽还原的作用,还原型谷胱甘肽能够使细胞膜的脂质过氧化物还原,减少氧化应激和氧自由基对肾组织的损伤。一项入选 231 例心脏导管术患者的多中心、双盲、安慰剂对照试验显示,维生素 C 能降低 CIAKI 的发生率^[18]。(5)A 型利钠肽和 B 型利钠肽(ANP 和 BNP):是分别由心房/心室肌分泌的循环多肽激素,其分泌水平与心房/心室内容量和(或)压力负荷有关,在血循环动力容积和压力调节的保护性代偿机制中起重要作用。有研究表明 BNP 可扩张肾小球的入球小动脉、收缩出球小动脉,改善 GFR 和滤过分数,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经活性,促进尿钠排泄,减少水钠潴留。一项观察 ANP 肾脏保护作用的研究表明,ANP 能预防慢性肾病(CKD)($1.3\text{ mg/dl}\leq\text{SCr}\leq 6\text{ mg/dl}$)患者 CIAKI 的发生,且其肾脏保护作用可持续 1 个月^[19]。

2.5 血液透析

血透能保证血管内有足够的血容量,减少尿毒

症毒素,降低高危患者术后少尿、血容量过大、电解质失衡的风险。Marenzi 等^[20]发现围造影期接受血透治疗可有效预防 CIAKI,改善预后。一般推荐对比剂给药前 6 h 和给药后 12~18 h 进行血透,而非常高危的患者[SCr 3.0~4.0 mg/dl, eGFR 15~20 ml/(min·1.73 m²)]术后需要进行血透^[21]。

2.6 合理应用对比剂

对比剂伴随介入治疗的发展而不断进步,经历了离子型向非离子型的转型,又经历了 HOCM、LOCM 和 IOCM 3 种不同渗透压的改变,大大减少了毒性反应。合理选择和使用对比剂,是减少 CIAKI 的关键所在。(1)剂量:多因素分析显示,在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)和周围血管造影中,对比剂的用量是 CIAKI 的独立预测因子^[9]。每增加 100 ml 对比剂 CIAKI 危险性增加 12%,用量超过 5 ml/kg 时就极可能导致 CIAKI 并需要透析治疗^[22]。一般以毫升为单位,对比剂的用量不得超过基线 eGFR 值的 2 倍^[23]。有明显 CKD 的患者,诊断性导管术计划使用的对比剂应少于 30 ml,如果继而进行 PCI,合理用量应少于 100 ml。(2)类型:第一代离子型单体 HOCM,渗透压为血浆的 5~8 倍,毒性反应大,肾功能不全患者应用后发生 CIAKI 的危险很高。第二代非离子型单体 LOCM,渗透压仍为血浆的 2~3 倍。第三代非离子型二聚体 IOCM,具有无限水溶性,降低了对比剂的渗透压,但导致分子结构增大,黏稠度增加。

CARE 研究^[24]是一项前瞻性、多中心、随机、双盲平行试验,结果发现:(1)尽管 LOCM 碘比乐和 IOCM 碘克沙醇在高危患者肾脏耐受性上没有显著差异,但在给药后 SCr 升高幅度和 GFR 下降幅度上,显示出有利于碘比乐的显著性差异;(2)渗透压不是 CIAKI 发生的独立危险因素,当对比剂的渗透压<1 000 mOsm/kg 时,黏滞度是比渗透压更重要的导致 CIAKI 的危险因素。该研究否定了渗透压是 CM 诱发 CIAKI 最重要的危险因素这一传统的观点。2008 年 ACC 公布的对比剂和冠状动脉血运重建术后的肾毒性(CONTRAST)研究结果提示,在预防已有肾功能不全而需行 PCI 的患者,采用水化、LOCM 的方法或许比 IOCM 更有效。

与之相反,高危患者行血管造影术后的肾毒性(NEPHRIC)研究,是一个多中心、随机、双盲研究,比较在高危患者中 IOCM 碘克沙醇和 LOCM 碘海醇的肾毒性,结果显示碘克沙醇组的 CIAKI 发生率(3%)显著低于碘海醇组(26%), $P=0.001$;LOCM

组 SCr 升高幅度显著高于 IOCM 组($P=0.001$),CKD 和糖尿病者冠脉造影使用的对比剂中碘克沙醇发生 CIAKI 的风险最低^[25]。McCullough 等^[26]总结了在接受血管造影术的成年患者中比较碘克沙醇和其他几种 LOCM 的多项双盲、随机、对照试验,认为 IOCM 碘克沙醇对肾功能的影响低于 LOCM,并认为 CIAKI 的重要危险是对比剂的渗透压而非黏滞度和离子性。2007 年 ACC/AHA/SCAI 联合更新指南已将 IOCM 的应用作为 I A 类推荐。

总之,对比剂类型与预防 CIAKI 的关系尚无定论,需要更进一步的临床研究证实。但目前临床研究的结果更多地支持在 CKD 合并糖尿病的高危人群中,IOCM 可以有效预防 CIAKI。IOCM 在保证等渗的特征时如何降低黏滞度(如使用前加热到 37℃),需进一步开发具有优越显影特性同时更加接近生理特点的对比剂。

3 结论

对于 CIAKI 应该重在预防,目前的基本共识仍强调对已有基础肾脏疾病[特别是 GFR<60 ml/(min·1.73 m²)]、合并糖尿病、高龄、女性、低体重的患者进行危险分层,停用肾毒性药物(如 NSAIDs、二甲双胍等)、严格掌握 PCI 适应证及必要时采取分次进行的策略、手术前后充分水化、口服或静脉使用抗氧化剂及肾血管扩张剂、应用非离子型、渗透压、黏滞度均接近生理状态的对比剂,尽量使用最小剂量且避免在 72 h 内重复多次注射等是比较确定和有效的预防措施。现有的预防 CIAKI 的临床试验存在普遍性不足,如样本量不够大、干预时间短或没有考虑基线肾功能及对比剂的剂量等。虽然在 CIAKI 预防方面已经取得一定成果,但围绕预防策略开展多中心、大型随机临床试验是必须的。瑞舒伐他汀预防糖尿病患者 CIAKI 前瞻性、多中心、随机对照临床研究(TRACK-D),是由全军心血管内科专业委员会委托沈阳军区总医院设计并牵头,由全国 53 家医院参与的多中心协作研究,以拟行冠状动脉或外周血管介入诊治的合并轻、中度肾功能不全的糖尿病患者为研究对象,计划多中心入选受试者 3 000 例,随机分为瑞舒伐他汀组和对照组。分别在介入术后 72 h 及 30 d 时比较两组 CIAKI 和不良事件(肾功能恶化住院、急性肾衰、透析或血滤、NYHA 分级心功能恶化 I 级以上、急性左心衰、全因死亡)的发生率,同时观察糖尿病患者 CIAKI 的发生规律及短期预后,为预防糖

尿病患者 CIAKI 寻找新的方法。也将为他汀类调脂药预防临床极高危患者发生 CIAKI 提供中国人可靠的临床证据。

参 考 文 献

- [1] Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the european society of urogenital radiology [J]. Am J Roentgenol, 2003,181(6):1463-1471.
- [2] McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast induced nephropathy [J]. Am J Cardiol, 2006,98(6A):5K-13K.
- [3] Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality [J]. Rev Cardiovasc Med, 2003,4 (Suppl 5): S28-S33.
- [4] Parvez Z, Rahman MA, Moncada R. Contrast media-induced lipid peroxidation in the rat kidney [J]. Invest Radiol, 1989, 24(9):697-702.
- [5] Seeliger E, Flemming B, Wronski T, et al. Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics [J]. J Am Soc Nephrol, 2007,18(11):2912-2920.
- [6] Campbell DR, Flemming BK, Mason WF, et al. A comparative study of the nephrotoxicity of iohexol, iopamidol and ioxaglate in peripheral angiography [J]. Can Assoc Radiol J, 1990,41(3):133-137.
- [7] Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, et al. Early renal medullary hypoxic injury from radio-contrast media-induced acute renal failure [J]. Kidney Int, 1991,40(4): 632-642.
- [8] Ma YC, Zou L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10): 2937-2944.
- [9] 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.
- [10] Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions [J]. Kidney Int, 2005,67(2):706-713.
- [11] Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty [J]. Arch Intern Med, 2002,162(3):329-336.
- [12] Bartorelli AL, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy [J]. J Interv Cardiol, 2008,21(1): 74-85.
- [13] McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury [J]. J Am Coll Cardiol, 2008,51(15):1419-1428.
- [14] Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin Therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions [J]. Am J Med, 2005,118(8): 843-849.
- [15] Patti G, Nusca A, Chello M, et al. Usefulness of Statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Am J Cardiol, 2008,101(3):279-285.
- [16] Miida T, Seino U, Miyazaki O, et al. Probucol markedly reduced HDL phospholipids and elevated prebeta 1-HDL without delayed conversion into alpha-migrating HDL: putative role of angiopoietin-like protein 3 in probucol-induced HDL remodeling [J]. Atherosclerosis, 2008,200(2):329-335.
- [17] Li G, Yin L, Liu T, et al. Role of probucol in preventing contrast-induced acute kidney injury after coronary interventional procedure [J]. Am J Cardiol, 2009,103(4):512-514.
- [18] Spargias K, Alexopoulos E, Kyzopoulos 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.
- [19] Morikawa S, Sone T, Tsuboi H, et al. Renal protective effects and the prevention of contrast-induced nephropathy by atrial natriuretic peptide [J]. J Am Coll Cardiol, 2009,53(12): 1040-1046.
- [20] Marenzi G, Bartorelli AL. Hemofiltration in the prevention of radiocontrast agent induced nephropathy [J]. Minerva Anesthesiol, 2004,70(4):189-191.
- [21] Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high risk patients [J]. Am J Med, 2006,119(2):155-162.
- [22] 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.
- [23] Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al. NHLBI dynamic registry investigators; Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2007,50(7):584-590.
- [24] Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Cardiac angiography in renally impaired patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease [J]. Circulation, 2007, 115(25):3189-3196.
- [25] 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.
- [26] McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, et al. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media [J]. J Am Coll Cardiol, 2006,48(4):692-699.

(收稿:2009-11-26 修回:2010-02-03)

(本文编辑:朱 映)