

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.034>

慢性肾病患者对比剂肾病的研究进展

马玉苹 综述 吴红赤 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 随着临床对比剂应用的增加, 对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)的发病率也随之升高, CIN为血管内应用对比剂后出现的一过性肾功不全。CIN发生率的增加导致住院时间延长、血液透析治疗的需要增加、主要不良心血管事件发生率增加。据统计, 肾功能正常的患者CIN的发病率很低, 只有不到2%, 但对于合并慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)的患者, 其发病率则上升至12%~27%。然而, 目前对于CIN没有特异性治疗措施, 临床上以预防为主。

[关键词] 慢性肾病; 对比剂肾病; 发病机制; 预防

Research progress in contrast-induced nephropathy for patients with chronic kidney disease

MA Yuping, WU Hongchi

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract With the increase of clinical contrast agents, the incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) is enhanced. Contrast nephropathy is a transient renal dysfunction after contrast agents in the blood vessel. The augment in the incidence of contrast induced nephropathy results in longer hospital stay, increased need for hemodialysis treatment, and an increased incidence of major adverse cardiovascular events. According to statistics, the incidence of CIN in patients with normal renal function is very low, less than 2%. However, for patients with chronic kidney disease (CKD), the incidence increases to 12%–27%. However, there is no specific treatment for contrast nephropathy, which is mainly based on prevention.

Keywords chronic kidney disease; contrast-induced nephropathy; pathogenesis; precaution

近年来, 慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)患者需越来越警惕对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)的发生, 分析相关的危险因素后, 有针对性地预防, 一定程度上可降

低CKD患者CIN的发病率, 而且改进后的含碘对比剂肾毒性降低, 尽管如此, CKD患者CIN的发病率依然较高。CIN发生后, 会增加院内相关事件发生率, 如大出血、靶血管血运重建等, 而

收稿日期 (Date of reception): 2017-10-16

通信作者 (Corresponding author): 吴红赤, Email: 2462684173@qq.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12541264)。This work was supported by the Science and Technology Research Project from Heilongjiang Provincial Education Department, China (12541264).

且会增加死亡、卒中等远期严重不良事件的发生率,说明远期不良事件发生发展过程中,CIN促进作用明显。

1 CKD 患者 CIN 诊断标准

2012年改善全球肾脏病预后指南(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)将对对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)定义为:48 h内血清肌酐增高 ≥ 0.3 mg/mL(26.5 μ mol/L)或较基线血清肌酐增高 $\geq 50\%$,且明确或经推断其发生在7 d之内,并能够排除其他病因所致的急性肾损伤^[1-2]。

2 CKD 患者 CIN 危险因素

CIN是一个严重的问题,所以有必要预测,如有可能,阻止其发展。研究证明CIN的主要危险因素包括充血性心力衰竭、高龄、贫血、低血压、糖尿病、对比剂剂量、血肌酐清除率等,其中尤其以糖尿病合并肾功能不全患者为重。危险评分可以用来预测CIN的发生以及是否需要肾替代治疗^[3]。CKD表现为肾小球滤过率低(glomerular filtration rate, GFR)、升高的血清肌酐或预先存在的肾病,是公认CIN独立危险因素。

3 CKD 患者 CIN 发病机制

CKD患者CIN的病理生理机制复杂。目前大部分学者认为CKD患者CIN的主要发病机制为肾的血流动力学改变、氧化应激作用、对比剂对肾的毒性机制^[4]。

3.1 对比剂对肾血流动力学的影响

CKD患者CIN最核心的发病机制为肾血流动力学改变。对比剂在血管内注射之后会立即引起肾血管扩张,使肾血流量增加,但持续的时间比较短暂,随后延长血管收缩,肾内血管阻力增加,血流量减少,这一血流动力学变化导致GFR降低和肾缺血,特别是在肾髓质中^[5],对CKD患者的影响较肾功能正常的患者明显,甚至导致不可逆性损伤;对比剂诱导渗透性利尿,导致大量的水及电解质随尿液流失,使血容量进一步减少,加重肾髓质缺血缺氧^[6]。研究^[7]表明CKD患者应用对比剂后肾血流量和肾血管阻力方面表现出明显变化。

3.2 氧化应激作用

目前认为ROS引起的氧化应激作用在CKD患者CIN的病理生理机制中也很关键。在肾小管内对比剂的转运方式是自由滤过,这迅速增加细胞外液渗透压,加快离子转运,经过一系列化学变化之后导致肾产生的ROS增多。研究^[8]证明ROS可引起肾小管和毛细血管内皮的直接损伤,影响球管平衡,还可增强血管收缩,加重组织缺氧,CKD患者的本身基础肾功能也增加了肾髓质对ROS的敏感性,进一步加重肾损害。

3.3 对比剂对肾的毒性机制

有研究表明对比剂可以诱发细胞凋亡通路的启动,主要的机制是对比剂引起肾小管上皮细胞内钙离子(Ca^{2+})超载;同时对比剂的毒性也可能是通过影响细胞表面蛋白的性质或改变其分布位置,从而影响细胞两级极性^[9],上述机制相互作用下导致CKD患者的GFR进一步下降。

4 CKD 患者 CIN 预防措施

4.1 水化治疗

水化是预防CIN的最有效策略。水化价廉,通常无风险,对于应用对比剂的CKD患者,推荐使用自由盐和口服液摄入或避免液体限制。水化治疗预防CKD患者CIN的原理为:水化治疗可钝化对比剂对肾髓质的血管收缩作用,通过增加血容量,使肾血液灌注增加,减轻对比剂的渗透性利尿作用,稀释对比剂在肾小管内的浓度,减少肾缩血管物质生成,缓解肾血管收缩,减轻肾髓质缺血。大量研究^[10-11]证明水化治疗可降低CKD患者发生CIN的风险,显著降低血液透析治疗的需要。

4.2 抗氧化治疗

抗氧化治疗主要是减少对对比剂对肾的直接或间接作用而产生的ROS。这一机制可有效缓解CKD患者的肾功能进一步损伤,现临床上比较常用的抗氧化剂有他汀类药物、碳酸氢钠以及N-乙酰半胱氨酸(N-Acetyl-L-cysteine, NAC)等。1)他汀类药物:大多数学者认为大剂量的他汀类药物降低CKD患者CIN的发病率,有较明显的预防作用,研究^[12]证明应用对比剂前2 d及应用对比剂后3 d夜间服用10 mg瑞舒伐他汀钙能降低CKD患者发生CIN的风险。2)碳酸氢钠:应用碳酸氢盐的一个主要的基础假设是管状酸的碱化降低游离氧自由基的产生并保护肾免受氧化损伤。3)NAC: NAC

有清除活性氧的能力,减少谷胱甘肽的消耗,刺激血管扩张介质的产生,不过NAC是否能有效地预防CKD患者CIN的发生仍存在争议^[13]。

4.3 远程缺血预处理

远程缺血预处理(remote ischemic preconditioning, RIP)是预先给予远处的肢体或肾动脉等反复、短暂的缺血再灌注处理,可减轻靶器官遭受长时间缺血损害。临床上常用的具体操作流程为在行冠状动脉介入诊疗前1 h用止血带捆绑于上臂加压超过收缩压50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)维持5 min松开5 min,重复上述步骤4次^[14]。这一应用近年得到推广,研究^[15]表明:RIP能明显降低中重度CKD患者行冠状动脉介入后CIN的发病率。

4.4 血液滤过

血液滤过治疗可有效地除去CKD患者血液中残留的对比剂及其他体内毒素,纠正电解质紊乱,维持内环境稳定,减轻对肾的进一步损伤。但应用血液透析滤过后CIN的发生率能否降低,目前还未得到证实。有学者^[16]证明CKD3期患者应用对比剂后行血液滤过CIN发生率增加,但是对于CKD4期或5期患者,CIN发生率降低,因此对于严重肾功能不全的CKD患者,应用对比剂治疗后行血液滤过可以减少CIN的发生,是一个可供选择的减少CIN的预防措施^[17],但不推荐使用预防性间歇性血液透析或血液渗透来预防CKD患者CIN的发生。

4.5 对比剂的选择

由于对比剂可引起肾小管渗透压升高,导致肾利钠利尿作用增强,从而造成肾功损害,因而选择适合的对比剂可有效地预防CKD患者CIN的发生。研究^[18]证明高渗离子型对比剂比低渗及等渗非离子型对比剂更容易诱发CIN的发生,对于CKD患者应该尽量避免使用高渗对比剂。对比剂剂量可参考Cigarroa公式: $5(\text{mL}) \times \text{患者体重}(\text{kg}) / \text{血肌酐}(\text{mg/dL})$,最大剂量不要超过300 mL。通常情况下,两次对比剂使用时间应间隔2周以上,间隔时间缩短会使CIN的发生率增加^[19]。

4.6 避免肾毒性药物的应用

对于CKD患者,再加上一些肾毒性药物,将进一步加重肾损害,导致CIN的发生率增加。已有研究^[20]表明:利尿剂如呋塞米和甘露醇会增加肾代谢负担,加重患者病情变化;免疫抑制剂如环孢素A能加重肾髓质缺氧缺血;磺胺类、氨基糖苷

类以及其他肾毒性药物如利福平、抗肿瘤药物等诱发CIN的作用也比较明显,应用对比剂之前应停用这些药物至少3 d。

5 结语

CKD是CIN的独立危险因素,不可否认现阶段CIN的发病率比过去要低,前提是临床医生识别患有危险因素的患者,尤其是CKD患者,并使用上述预防措施,特别是在放射学检查之前,之中和之后监测肾功能,积极应用预防策略促进血液动力学稳定性。提高风险意识和预防策略的可用性可以降低CKD患者CIN的发生率。

参考文献

1. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184.
2. Lameire N, Kellum JA; KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2)[J]. Crit Care, 2013, 17(1): 205.
3. 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.
4. Arelio A, Durante A. Contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary interventions: pathogenesis, risk factors, outcome, prevention and treatment[J]. Cardiology, 2014, 128(1): 62-72.
5. Wong PC, Li Z, Guo J, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy[J]. Int J Cardiol, 2012, 158(2): 186-192.
6. Bucher AM, De Cecco CN, Schoepf UJ, et al. Is contrast medium osmolality a causal factor for contrast-induced nephropathy?[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 931413.
7. Fernandes SM, Martins DM, da Fonseca CD, et al. Impact of iodinated contrast on renal function and hemodynamics in rats with chronic hyperglycemia and chronic kidney disease[J]. Biomed Res Int, 2016: 3019410.
8. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S, et al. Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy?[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 123589.
9. Yang D, Yang D. Role of intracellular Ca²⁺ and Na⁺/Ca²⁺ exchanger in the pathogenesis of contrast-induced acute kidney injury[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 678456.
10. Andreucci M, Faga T, Pisani A, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy through a knowledge of its pathogenesis and risk

- factors[J]. ScientificWorldJournal, 2014, 2014: 823169.
11. Putzu A, Boscolo Berto M, Belletti A, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury by furosemide with matched hydration in patients undergoing interventional procedures: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(4): 355-363.
 12. Li J, Li Y, Xu BJ, et al. Short-term rosuvastatin therapy prevents contrast-induced acute kidney injury in female patients with diabetes and chronic kidney disease: a subgroup analysis of the TRACK-D study[J]. Thorac Dis, 2016, 8(5): 1000-1006.
 13. Xu R, Tao A, Bai Y, et al. Effectiveness of N-Acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(9): e003968
 14. Gholoobi A, Sajjadi SM, Shabestari MM, et al. The impact of remote ischemic pre-conditioning on contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography and angioplasty: a double-blind randomized clinical trial[J]. Electron Physician, 2015, 7(8): 1557-1565.
 15. Savaj S, Savoj J, Jebraili I, et al. Remote ischemic preconditioning for prevention of contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients[J]. Iran J Kidney Dis, 2014, 8(6): 457-460.
 16. Hung YM, Lin SL, Hung SY, et al. Preventing radiocontrast-induced nephropathy in chronic kidney disease patients undergoing coronary angiography[J]. World J Cardiol, 2012, 4(5): 157-172.
 17. 王昆, 徐标, 王涟, 等. 严重肾功能不全患者冠状动脉介入治疗后行血液滤过预防对比剂肾病的发生[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(9): 578-581.
WANG Kun, XU Biao, WANG Lian, et al. Continuous hemofiltration for prevention of contrast induced nephropathy in patients with advanced chronic kidney disease after percutaneous coronary intervention[J]. Chinese Journal of Interventional Cardiology, 2014, 22(9): 578-581.
 18. Sudarsky D, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2011, 7(4): 85-99.
 19. Minsinger KD, Kassis HM, Block CA, et al. Meta-analysis of the effect of automated contrast injection devices versus manual injection and contrast volume on risk of contrast-induced nephropathy[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(1): 49-53.
 20. Chang CF, Lu TM, Yang WC, et al. Gene polymorphisms of interleukin-10 and tumor necrosis factor- α are associated with contrast-induced nephropathy[J]. Am J Nephrol, 2013, 37(2): 110-117.

本文引用: 马玉苹, 吴红赤. 慢性肾病患者对比剂肾病的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(12): 2717-2720. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.034

Cite this article as: MA Yuping, WU Hongchi. Research progress in contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(12): 2717-2720. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.034