doi:10.11659/jjssx.08E021123

·综 述·

造影剂相关急性肾损伤的研究进展

邵 柳[1],王雪芹[1],钟婷婷[2],黎新慎[2],袁建国[1] (1.重庆大学附属肿瘤医院普通内科,重庆 400000;2.绵阳市第三人民医院/四川省精神卫生中心介入诊疗中心,四川 绵阳 621000)

[摘 要] 造影剂相关急性肾损伤(CA-AKI)是指动脉或静脉造影剂给药后数日内出现肾功能下降。随着造影剂的普遍应用,CA-AKI 的潜在风险也相应增加,目前已成为慢性肾病的重要诱因。本研究从病理生理机制、检测指标、危险因素、预防和治疗措施等方面对 CA-AKI 进行综述,以期在深入了解 CA-AKI 的基础上,探讨可能的检测方法和治疗策略。

[关键词] 造影剂;急性肾损伤;慢性肾病

[中图分类号] R445.4;R459.5;R589.9 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-08-23

Research progress of contrast-associated acute kidney injury

SHAO Liu[1], WANG Xue-qin[1], ZHONG Ting-ting[2], LI Xin-shen[2], YUAN Jian-guo[1] (1. Department of General Internal Medicine, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400000, China; 2. Interventional Clinic Center, Third People's Hospital of Mianyang/Sichuan Province Mental Health Center, Mianyang Sichuan 621000, China)

Abstract: Contrast-associated acute kidney injury (CA-AKI) refers to the decline in renal function within a few days after administration of arterial or arteriovenous contrast agent. With the widespread use of contrast agent, the potential risk of CA-AKI is also increasing, which has become the important cause of chronic kidney disease. The study reviewed the pathophysiological mechanism, detection indexes, risk factors, prevention and treatment measures of CA-AKI, in order to explore possible detection methods and treatment strategies with a deep understanding of CA-AKI.

Keywords: contrast agent; acute kidney injury; chronic kidney disease

造影剂相关急性肾损伤(contrast-associated acute kidney injury,CA-AKI)、药物毒性肾损伤和灌注不足性肾损伤并称为三大医源性肾损伤,其中 CA-AKI 的发病率一直居高不下,对于 CA-AKI 的诊断和治疗研究也从未停止。20 世纪 70 年代,研究者们对肾病患者进行静脉肾盂造影时发现,急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)等不良反应发生率与高剂量造影剂密切相关,CA-AKI 也由此被报道并逐渐被熟知[1-2]。CA-AKI 是指造影剂血管内给药后肾功能下降,大部分患者血清肌酐在给药后 2 ~ 3 d 达到峰值,并在 1 ~ 3 周内恢复到基线值,但也有部分患者肾功能无法恢复而转为慢性肾病,且 CA-AKI 的发生与原发性肾疾病患者病死率的升高密切相关[2]。CA-AKI 是造影剂使用后的常见并发症,在肾功能正常患者中的发生率为 10%,而在老年人、糖尿病患者及肾毒性药物使用人群中的发生率为 25% ~50%[3]。大多数 CA-AKI 患者症状不明显,因而难以被发现,但部分患者CA-AKI 可能造成严重肾功能损害,引起少尿,严重时需要透析治疗,病死率也相应上升[4]。随着造影剂的普遍使用,CA-AKI 的潜在风险也相应增加,CA-AKI 常导致慢性肾病的发生和进展,造成巨大的疾病负担[5]。因此,研究 CA-AKI 早期的检测方法及有效的治疗手段具有重要的临床意义。

1 CA-AKI 的病理生理机制

CA-AKI 的主要病理生理机制为血流动力学紊乱、直接肾损伤和间接肾损伤,以上三要素相互关联,共同作用于急性肾小管坏死[4]。其中血流动力学紊乱机制主要表现为造影剂引起肾髓质和肾皮质血流异常分布[6]。直接肾损伤机制主要表现为造影剂对肾小管上皮细胞的毒性作用,通过破坏细胞膜,增加细胞内 Ca^{2+} 的水平,激活促凋亡的未折叠蛋白反应,降低 ATP 水平并抑制 PI3K/AKT/mTOR 轴,诱导肾小管上皮细胞凋亡、坏死和脱落,从而造成肾小管堵塞和肾功能下降。间接肾损伤机制与缺血性损伤有关,造影剂改变肾血管血液动力学后,内皮素等血管收缩因子与一氧化氮等血管舒张因子分泌失衡,肾血管一过性舒张,随后持续性收缩,肾缺血缺氧,而肾髓质相对肾皮质更易

[基金项目] 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2019jcyj-msxmX0643);绵阳市第三人民医院重点培育项目(202007)

[通信作者] 袁建国,E-mail:578012475@qq.com

发生缺氧损伤,从而引起渗透压梯度破坏和尿液浓缩功能障碍[7]。造影剂通过作用于肾管状结构和血管内皮,引发肾灌注不足和缺氧损害是 CA-AKI 的主要致病机制。

2 CA-AKI 的检测指标

血清肌酐水平为造影剂应用后肾功能变化检测的敏感指标[8]。根据血清肌酐可计算肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)估算值,GFR 估算值低于 60 mL·min^{-1}·(1.73 m^2)$^{-1}$则认为肾功能不适合常规给予造影剂[4];GFR 估算值低于 30 mL·min^{-1}·(1.73 m^2)$^{-1}$则为高危患者,可进行预防性静脉扩容等治疗[9]。世界肾疾病改善组织提出了基于血清肌酐水平的 CA-AKI 定义[10],即应用造影剂后 7 d 内血清肌酐相比基线水平增长≥1.5 倍,48 h 内血清肌酐水平至少升高 0.3 mg/dL(26.5 μmol/L),或 6 h 内持续尿量低于 0.5 mL·kg^{-1}·h^{-1}。但是,血清肌酐水平易受血容量和药物作用的影响,导致其对肾损伤的检测敏感性高而特异性低[10]。因此,未来 CA-AKI 的诊断标准可能会纳入联合指标,包括基于血氧监测的肾 BOLD-MRI 以及早期肾损伤标志物胱抑素 C 等。

3 CA-AKI 的危险因素和造影剂的规范使用

研究显示,控制 CA-AKI 的危险因素有助于缩短患者住院时间,减少慢性肾病等的发生,并降低患者病死率[11]。CA-AKI 的危险因素包括患者自身因素和医源性因素。自身因素中慢性肾病为高危因素和独立危险因素,且慢性肾病分期与 CA-AKI 的发生风险呈正相关[12];有研究显示,慢性肾病患者行冠状动脉造影后 90 d 内肾功能进行性下降的风险明显上升,故此类患者不宜行常规冠状动脉造影和冠状动脉三维 CT[13];慢性肾病患者经动脉给药和造影剂使用量是继发 CA-AKI 最重要的危险因素,此类患者应谨慎给予造影剂,以减少 CA-AKI 的发生[5]。ST 段抬高型心肌梗死患者接受经皮冠状动脉介入治疗后,发生 CA-AKI 的风险增高,且合并低血压和动脉粥样硬化等易加重 CA-AKI[14]。慢性肾病和糖尿病患者的 CA-AKI 发病率高达 50%,尤其对于慢性肾病患者,其发生 CA-AKI 的风险与肾功能障碍程度成正比。充血性心力衰竭、心肌梗死、高血压、低血压、低血容量、贫血、免疫功能障碍和营养不良均为 CA-AKI 发生的高危因素[4,15]。一项大样本回顾性研究显示,应用过造影剂的患者 180 d 内再次应用造影剂后,CA-AKI 的发生率显著上升,故认为 180 d 内再次应用造影剂为发生 CA-AKI 的危险因素[15]。Fähling 等[7]总结了 CA-AKI 的危险因素,与患者自身相关的因素包括其他因素所致的 AKI、合并使用肾毒性药物、糖尿病肾病、循环功能障碍、脱水状态、贫血、年龄超过 70 岁、AKI 或慢性肾疾病史、GFR 降低(静脉内给予造影剂为 GFR 低于 45 mL·min^{-1}·(1.73 m^2)$^{-1}$,动脉内给予造影剂为 GFR 低于 60 mL·min^{-1}·(1.73 m^2)$^{-1}$,与医疗活动相关的因素包括大剂量造影剂、使用渗透压或粘度过大的造影剂、多次应用造影剂、动脉内给予造影剂,但目前对于动脉内给予造影剂更易致 CA-AKI 尚存在争议。值得注意的是,在应用造影剂的患者中,除造影剂外的 AKI 致病因素众多,对于 AKI 的发生是否由造影剂直接引起尚不清楚,因此,CA-AKI 研究应尽量控制这些干扰因素,包括休克状态、高血压、心血管疾病、糖尿病和慢性肾病等[16]。

造影剂的规范使用对于减少 CA-AKI 的发生十分重要。与高渗性造影剂相比,低渗性和等渗性造影剂造成的肾损伤风险较低[17]。单次应用高剂量造影剂(大于 350 mL 或大于 4 mL/kg),或初次给药后 72 h 内重复应用造影剂会导致肾损伤风险明显增加[8]。另外,动脉造影相对 CT 的肾损伤风险更高,这是由于动脉造影会产生更高的血药浓度,肾代谢负担也相应增加。造影剂合并肾毒性药物的应用也会增加 CA-AKI的发生风险[5]。得益于目前造影剂改进、危险因素识别以及预防干预措施的逐渐完善,CA-AKI 的发生率已有所降低。一项针对儿童患者的队列研究发现,与未使用造影剂的对照组相比,CT 血管造影并不会增加CA-AKI的发生率、透析率和死亡结局[18]。一项荟萃分析显示,静脉注射碘化造影剂不会显著增加 AKI 风险、透析率及病死率,无论患者使用何种对比剂、是否合并糖尿病或肾功能不全,其接受 CT 血管造影后的透析率都仅为 0.3%[19]。另一项荟萃分析亦显示,急性缺血性卒中患者进行 CT 检查时,静脉注射对比剂 AKI 的风险未明显增加[20]。研究血管造影后 CA-AKI的发病率,需区分血液动力学变化、胆固醇或血栓栓塞肾动脉等其他干扰因素所引起的 AKI[2]。如未能有效使用造影检查,则可能增加误诊风险,严重时会导致患者病情恶化[21]。合并可代偿性肾功能障碍的冠心病患者以往进行血管造影往往受限,目前有望经过谨慎评估后进行血管造影[22]。通过识别危险因素、规范使用造影剂,可在很大程度上降低 CA-AKI 的发生风险。

4 CA-AKI 的预防和治疗

目前尚缺乏治疗 CA-AKI 的统一标准,因此,预防

CA-AKI 的发生尤为关键[9]。临床观察到静脉输液扩容具有保护作用。对于冠状动脉造影患者,术前给予静脉输注生理盐水,相对于口服补液方案,能够显著降低 CA-AKI 的发生率,且使用等渗生理盐水较使用半等渗生理盐水发生 CA-AKI 的风险更低[5]。目前美国放射学会指南建议应用造影剂前后均需静脉输注等渗生理盐水(100 mL/h,血管造影前 6 ~ 12 h 及血管造影后 4 ~ 12 h)[23]。对于门诊患者和急诊手术患者可采用简化方案,于术前 1 ~ 3 h 和术后 6 h 内静脉输注等渗生理盐水[24]。静脉输液扩容加用或不加用大剂量他汀类药物、N-乙酰半胱氨酸,可能是预防 CA-AKI 的首选治疗方法,其中大剂量他汀类药物是指每日服用辛伐他汀 40 ~ 80 mg、瑞舒伐他汀 20 ~ 40 mg 或阿托伐他汀 40 ~ 80 mg[25]。N-乙酰半胱氨酸和他汀类药物有助于降低 CA-AKI 的发生率,但其具体机制尚不明确;近年来,大量的临床试验研究了 N-乙酰半胱氨酸对 CA-AKI 的预防作用,但这些临床试验与相应的荟萃分析结果差异很大且没有定论,故目前不推荐常规使用 N-乙酰半胱氨酸预防 CA-AKI 或血管造影后的长期不良事件[26]。

有研究指出,围术期口服尼可地尔可降低术后 48 h 内血清肌酐和胱抑素 C 的增长水平,并显著降低患者的 CA-AKI 发生率[3]。McCullough 等[11]通过回顾心脏介入手术应用碘化造影剂诱发的 CA-AKI 发现,使用低剂量水溶性造影剂并通过静脉补液有助于降低CA-AKI的发生率。应用他汀类药物可降低CA-AKI的发生率并减轻其严重程度,而使用肾素—血管紧张素系统抑制剂则可能增加 CA-AKI 的发生风险。Vanmassenhove 等[27]认为应尽可能应用低剂量造影剂,并根据CA-AKI的危险分层制订相应的预防方案。对于 GFR 估算值高于 60 $mL\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$ 的低危患者,推荐于注射造影剂前后 12 h 分别自主饮水1 L;对于无糖尿病或心衰、GFR 估算值为 30 ~ 60 $mL\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$,或有糖尿病或心衰、GFR 估算值为 45 ~ 60 $mL\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$ 的中危患者,推荐于注射造影剂前2 h至注射造影剂后6 h每小时口服补液(1 g 食盐兑入 150 mL 水);对于无糖尿病或心衰、GFR 估算值低于 30 $mL\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$,或有糖尿病或心衰、GFR 估算值低于 45 $mL\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$,或合并单克隆丙种球蛋白病的患者推荐于注射造影剂前后 12 h 分别静脉输注 1 L 生理盐水。

5 小结

综上,CA-AKI 主要是由造影剂的直接和间接肾毒性作用引起的肾灌注不足和缺氧损害,常导致慢性肾病的发生和进展。通过识别众多危险因素、规范使用造影剂、避免合并使用肾毒性药物,可以在很大程度上降低 CA-AKI 的发生风险,并缩短造影患者的住院周期、降低病死率和改善预后。目前 CA-AKI 尚缺乏统一的治疗标准,可结合糖尿病、心衰和 GFR 估算值对行造影患者的 CA-AKI 进行危险分层,并采取相应预防方案。目前 CA-AKI 常见的预防措施包括使用最低剂量的造影剂,避免在数日内多次应用造影剂,造影剂应用前停用肾毒性药物和二甲双胍,减少照射时间,应用不需要造影剂的替代成像方法,防治高钾血症和代谢性酸中毒,静脉补液扩容,预防性使用碳酸氢盐溶液、N-乙酰半胱氨酸和维生素 C;目前对于预防性使用利尿剂和活性氧清除制剂等方法尚存在争议[4,7]。应注意血清肌酐水平检测对于 CA-AKI 的特异性较低,而早期肾损伤标志物胱抑素 C、基于血氧监测的肾 BOLD-MRI 等联合指标有望成为 CA-AKI 的新诊断标准,并为认识 CA-AKI 提供新的视角。另外,CA-AKI 的治疗药物较为缺乏,尼可地尔、N-乙酰半胱氨酸和他汀类等药物的保护机制需要进一步明确。由此可见,造影剂的改进、CA-AKI 检测方法及治疗药物的开发尚存在较大的研究空间和价值。

[参考文献]

[1] Swartz RD, Rubin JE, Leeming BW, et al. Renal failure following major angiography[J]. Am J Med, 1978, 65: 31 - 37. doi: 10.1016/0002 - 9343(78)90689 - 7.

[2] van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury-Part 1: definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines[J]. Eur Radiol, 2018, 28(7): 2845 - 2855. doi: 10.1007/s00330 - 017 - 5246 - 5.

[3] Ma X, Li X, Jiao Z, et al. Nicorandil for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Cardiovasc Ther, 2018, 36(2): e12316. doi: 10.1111/1755 - 5922.12316.

[4] Scharnweber T, Alhilali L, Fakhran S. Contrast-induced acute kidney injury: pathophysiology, manifestations, prevention, and management [J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2017, 25(4): 743 - 753. doi: 10.1016/j.mric.2017.06.012.

[5] Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-associated acute kidney injury[J]. N Engl J Med, 2019, 380(22): 2146 - 2155. doi: 10.1056/NEJMra1805256.

[6] Heyman SN, Rosen S, Brezis M. Radio-contrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney[J]. Exp Nephrol, 1994, 2: 153 - 157. doi: 10.1148/radiology.195.1.82.

[7] Fähling M, Seeliger E, Patzak A, et al. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury [J]. Nat Rev Nephrol, 2017,

13(3):169 - 180. doi:10.1038/nrneph.2016.196.

[8] Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine[J]. N Engl J Med, 2018, 387(7):603 - 614. doi:10.1056/NEJMoa1710933.

[9] Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial[J]. Ned Tijdschr Geneeskd, 2018, 161(17):1734 - 1745. doi: 10.1016/S0140 - 6736(17)30057 - 0.

[10] Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(5):649 - 672. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.349.

[11] McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, et al. Contrast-induced acute kidney injury[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(13):1465 - 1473. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.099.

[12] McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(6A):27K - 36K. doi:10.1016/j.amjcard.2006.01.022.

[13] James MT, Ghali WA, Tonelli M, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function[J]. Kidney Int, 2010, 78(8):803 - 809. doi:10.1038/ki.2010.258.

[14] Sgura FA, Bertelli L, Monopoli D, et al. Mehran contrast-induced nephropathy risk score predicts short-and long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation-myocardial infarction[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3(5):491 - 498. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.955310.

[15] Krause TM, Ukhanova M, Lee RF, et al. Risk predictors for postcontrast acute kidney injury[J]. J Am Coll Radiol, 2018, 15(11):1547 - 1552. doi:10.1016/j.jacr.2018.04.015.

[16] Do C. Intravenous contrast: friend or foe? A review on contrast-induced nephropathy[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2017, 24(3):147 - 149. doi:10.1053/j.ackd.2017.03.003.

[17] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014, 130(25):e344 - e426. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.017.

[18] McDonald JS, McDonald RJ, Tran CL, et al. Postcontrast acute kidney injury in pediatric patients: a cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 72(6):811 - 818. doi:10.1053/j.ajkd.2018.05.014.

[19] McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis[J]. Radiology, 2013, 267(1):119 - 128. doi:10.1148/radiol.12121460.

[20] Brinjikji W, Demchuk AM, Murad MH, et al. Neurons over nephrons: systematic review and meta-analysis of contrast-induced nephropathy in patients with acute stroke[J]. Stroke, 2017, 48(7):1862 - 1868. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016771.

[21] Luk L, Steinman J, Newhouse JH. Intravenous contrast-induced nephropathy: the rise and fall of a threatening idea[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2017, 24(3):169 - 175. doi:10.1053/j.ackd.2017.03.001.

[22] Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15:2462 - 2468. doi:10.1097/01.ASN.0000135969.33773.0B.

[23] Kodzwa R. ACR manual on contrast media: 2018 updates[J]. Radiol Technol, 2019, 91(1):97 - 100. doi:10.7205/milmed - d - 10 - 00028.

[24] Gupta RK, Bang TJ. Prevention of contrast-induced nephropathy (CIN) in interventional radiology practice[J]. Semin Intervent Radiol, 2010, 27:348 - 359. doi:10.1055/s - 0030 - 1267860.

[25] Su X, Xie X, Liu L, et al. Comparative effectiveness of 12 treatment strategies for preventing contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and bayesian network meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2017, 69(1):69 - 77. doi:10.1053/j.ajkd.2016.07.033.

[26] Pistolesi V, Regolisti G, Morabito S, et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review[J]. J Nephrol, 2018, 31(6):797 - 812. doi:10.1007/s40620 - 018 - 0498 - y.

[27] Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, et al. Management of patients at risk of acute kidney injury[J]. Lancet, 2017, 389(10084):2139 - 2151. doi:10.1016/S0140 - 6736(17)31329 - 6.

(编辑:贺绍梅)