

# 碘造影剂肾病的损伤机制和预防策略

蔺明霞 党莹

空军军医大学唐都医院 陕西西安 710038

**摘要:** 本文主要探究了碘造影剂肾病的损伤机制, 并阐述了临床上应对碘造影剂肾病的临床手段, 对药物预防CIN的研究进行相应的分析。

**关键词:** 造影剂; 肾病, 造影剂; 损伤

## 引言<sup>1</sup>

随着CT增强检查、动脉造影和动脉介入治疗等影像学诊断和治疗的快速发展, 造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)已成为院内获得性急性肾损伤的第三大病因, 发病率仅次于肾灌注不足和肾毒性药物, 约占全部病例的11%。在多个高危因素同时并存的人群中, 其发病率高达50%;CIN一旦发生, 不但增加患者病死率, 还增加其他疾病的发生率, 延长住院时间, 增加患者的治疗费用。目前CIN发病机制尚不清楚, 等渗和低渗造影剂肾毒性评价尚有争议, 除水化疗法外, 指南尚未推荐确切有效的药物预防CIN。CIN已经成为放射学家、心脏病学家和肾脏病学家共同关注的问题。因此, 研究CIN的发病机制及预防措施具有重要的科学价值。

## 一、CIN的损伤机制

### 1.1 ICM对肾小管上皮细胞的毒性

ICM是三碘化苯衍生物, 其中所含的碘对人体细胞有极大的杀伤力, 尤其是对肾小管上皮细胞和内皮细胞具有直接毒性作用。ICM按照其渗透压可分为高渗造影剂、低渗造影剂和等渗造影剂。然而, 不同ICM中不同浓度的碘会导致它们产生不同的渗透压和黏度性质, 这是造成CIN的重要因素, ICM对肾小管上皮细胞的毒性强弱依次为高渗造影剂>低渗造影剂>等渗造影剂。此外, ICM还可以分为离子型和非离子型, 非离子型的肾毒性作用较小, 因此, 目前临床上较多使用等渗非离子型造影剂ICM可以破坏线粒体活性, 造成能量代谢障碍, 继而诱导肾小管上皮细胞损伤及凋亡; ICM也可通过激活caspase-3、caspase-9以及Bcl-2途径直接刺激

## 作者简介:

蔺明霞, 1982年生, 陕西西安人, 汉、女、本科、主管护师、毕业于西安交通大学、放射护理学方向  
党莹, 1990年出生, 陕西宝鸡人, 汉族、女、本科、初级、毕业院于西安交通大学、放射护理学方向

涉及凋亡信号的传导途径来发挥作用。另一方面, ICM对管状细胞的直接毒性作用还可以导致内质网应激, 这可能引起胞浆Ca<sup>2+</sup>蓄积、钙蛋白酶-1和钙蛋白酶-2活化, 进而使caspase或溶酶体破裂、组织蛋白酶释放或PARP-1裂解。

### 1.2 ICM对肾脏血流动力学的影响

1.2.1 RAS介导的肾血管收缩RAS可引起ICM依赖性肾血管收缩, 由于造影剂的渗透压增加和Na<sup>+</sup>向远端小管的传递增加激活了这一系统。肾小球内压和肾小球滤过率通常由传入和传出小动脉张力调节。在肾血流量减少的情况下, 肾小球内压是由传入小动脉的血管舒张和传出小动脉的血管收缩维持的, 后者由RAS调节。血管紧张素转换酶抑制剂可减少输出小动脉的收缩, 增加肾髓质的血供, 缺血的减少阻碍了活性氧自由基的形成, 从而降低造影剂急性肾损伤的风险。

### 1.2.2 血管舒缩物质分泌的影响

ICM通过增加腺苷和内皮素的释放诱导肾血管收缩, 使血液从髓质流向皮质。因此, 流向髓质的肾血流量和GFR减少, 随后导致肾髓质缺血。在这一过程中, 肾脏组织缺血缺氧可引起氧化应激并释放ROS, 从而导致急性肾小管坏死。ROS通过调节其他血管收缩剂的作用、刺激血管收缩剂的产生和调节血管舒张剂的作用, 如一氧化氮等限制肾微循环并间接影响肾血管张力。由于正常情况下外延髓的氧分压非常低, ICM诱导的血管收缩和导致肾缺血因素的结合, 可能进一步将氧传递降低到低于临界水平, 进而促进CIN的发生血管收缩物质的分泌和直接细胞毒性之间可能存在相互作用。肾内血管收缩降低了肾小球滤过压, 而肾小管损伤导致管型形成, 从而阻塞肾小管, 增加肾小管内压, 最终导致肾小管后漏, 减少肾小管液体流量, 二者均加重CIN。

### 1.3 ICM诱导氧化应激

ICM可以诱导活化转录因子的表达增加, ATF2是组

蛋白修饰基因之一, 可以激活氧化应激系统。ROS, 如超氧化物、过氧化氢和羟自由基, 都参与了炎症反应。ICM导致的肾实质缺氧可引起ROS的过量释放, 直接引发肾小管和血管内皮损伤。这反过来又可能加重肾实质缺氧, 加重内皮功能紊乱和肾小管运输失调。酪氨酸酶残基的亚硝化作用会产生一些不良反应, 如前列环素合酶和一氧化氮合酶, 它们参与髓质血管扩张剂的合成, 结果便会出现更严重的血管收缩和组织损伤。

## 二、应对CIN的临床手段

### 2.1 水化疗法

水化是CIN预防性治疗的基石, 其基本原理是降低肾小管中ICM的浓度和黏度, 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活以及抗利尿激素的产生, 继而增加尿量, 加速造影剂排出体外, 减少ICM与肾脏的相互作用。目前, 水化疗法多采用静脉补液、口服静脉补液相结合等方式, 因此多鼓励患者在使用ICM前饮用大量的液体。补液的常用量: 从ICM给药前4h开始, 静脉注射  $100\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$  的0.9%NaCl

注射液, 持续24h。有研究表明, 0.9%NaCl注射液比0.45%NaCl注射液预防CIN的效果更佳。水化疗法有时与利尿剂(甘露醇或呋塞米)或具有抗氧化作用的药物结合使用, 但需要注意的是, 在静脉注射NaCl注射液的同时使用呋塞米会导致肾功能不全的恶化。在临床上, 用于水化作用的溶媒除了NaCl注射液外, 1.4%碳酸氢盐亦被应用于临床。碳酸氢盐对肾保护作用的关键机制可能是肾小管细胞氧化应激的减少。碳酸氢盐可直接清除NO产生的过氧亚硝酸盐, 静脉注射碳酸氢盐可直接导致碱化尿液和肾小管内pH升高, 进而减少Fe<sup>3+</sup>催化的自由基生成, 降低蛋白尿引起的氧化损伤。0.9%NaCl注射液和1.4%碳酸氢盐水化效果未见明显差异。然而在危重病人中, 平衡晶体溶液(如林格氏液)可能更为可取, 因为其有效地避免了高氯血症性酸中毒的有害影响。此外, 在标准水化作用的基础上鼻饲吸氧对CIN有预防作用, 是降低CIN发病率的有效策略。

### 2.2 血液净化治疗

血液过滤因风险高, 仅应用于极高危的CIN患者, 但血液过滤对CIN的治疗作用显著。Khan等的研究表明, 几乎所有造影剂都在24h内排出体外。以一组肾功能受损且使用ICM的患者为例, 根据肾损害程度, 血浆半衰期在3.7~15h, 而肌酐清除率较低的患者半衰期较长。单次透析可直接清除血液中60%~90%的ICM; 一般情况下, 需要进行数次血液透析以消除所有造影剂, 从而有

效地防止因CIN而导致的肾功能不全的恶化。

## 三、药物预防CIN的研究

### 3.1 尼可地尔和前列地尔

CIN是经皮冠状动脉介入治疗后常见且较为严重的并发症, 尼可地尔是一种ATP敏感的钾通道开放剂, 常被用来预防冠状动脉血流缓慢。有研究发现, 尼可地尔能激活肾脏细胞质中的鸟苷酸环化酶, 导致肾细胞内环鸟苷酸的增加和细胞内Ca<sup>2+</sup>的减少, 引起肾血管平滑肌舒张, 从而扩张肾动脉, 增加肾血流量, 改善肾缺血, 因此前列地尔有望成为防治CIN的一种新的有效药物。

### 3.2 普罗布考

普罗布考是抗氧化剂类降脂药, 有显著的抗氧化应激、抗炎能力以及改善肾血管内皮的功能, 它具有较强的抗氧化和降脂作用, 有研究报道普罗布考对CIN的发展能起到预防作用。试验结果表明, 普罗布考联合水化组CIN发生率为4.0%(13/321), 对照组为水化组10.9%(35/320), 证实了普罗布考联合水化治疗与单纯水化治疗相比, 能更有效地降低冠心病PCI患者CIN的发生率。索新祺等[35]亦通过临床试验证实了普罗布考对冠心病患者介入治疗术后CIN起到一定的预防保护作用, 试验结果显示: 普罗布考组CIN发生率4.0%, 对照组CIN发生率10.9%, 2组比较差异有统计学意义(P<0.05), 住院期间及术后14d随访2组患者均未出现肌无力、肝功能异常、心血管事件等不良反应。普罗布考对CIN的预防作用机制可能与其发挥抗炎、抗氧化应激等作用有关。

### 3.3 枸橼酸钠/钾

有研究指出, 决定CIN发生率的可能是达到的碱性尿液pH值, 而不是碳酸氢盐本身。使用碳酸氢盐进行水化作用导致了尿液碱化及肾小管内pH升高, 从而降低了Fe<sup>3+</sup>催化的自由基生成和蛋白尿引起的氧化损伤, 枸橼酸钠/钾可对抗这些影响。的试验结果显示: CIN病例共22例(12.29%), 其中治疗组10例(11%), 安慰剂组12例(13.6%), 治疗组CIN阴性患者尿pH值明显高于CIN阳性患者(P<0.05)。枸橼酸钠/钾溶液对肾功能不全患者CIN的预防作用不明显, 但在服用枸橼酸钠/钾后尿pH值至少升高1.6个单位的亚组患者中可能存在预防作用[36]。通过临床试验比较枸橼酸钠/钾和NaHCO<sub>3</sub>对CIN的预防作用。经PCI与非PCI介入治疗患者的枸橼酸钠/钾和NaHCO<sub>3</sub>对CIN的预防作用无显著性差异。NaHCO<sub>3</sub>组和枸橼酸钠/钾组给药48h后GFR的平均绝对变化分别为(-0.60 ± 1.58)和(-0.71 ± 1.38)。NaHCO<sub>3</sub>组术后血钾较枸橼酸钠/钾组降低(3.90 ± 0.33vs4.14 ± 0.39), 因此枸橼

酸钠/钾可能是低钾血症风险患者的一个更安全的选择。

#### 四、结语

目前, ICM广泛应用于各种疾病的辅助检查, 如心脑血管疾病的诊疗中行冠脉造影、PCI术等, AKI是应用ICM后发生的严重并发症之一, 会造成严重的后果, 增加患者入院率和延长患者住院时间, 且目前尚无有效的治疗方法, 关键在于预防。然而, 临床基于ICM的医学检查和干预的需求不断增加, 因此除了现有水化方案, 还需要继续从ICM对肾小管上皮细胞的毒性作用、改善

肾小管血流动力学、减轻氧化应激等方面更深入地了解ICM的病理生理特征及发病机制, 从而探索行之有效的预防和治疗方法。

#### 参考文献:

- [1]王瑞强. 氧化应激在造影剂肾病中的作用及干预研究[D]. 郑州大学, 2014.
- [2]吴学胜. 碘造影剂肾病及预防[J]. 河北北方学院学报(医学版), 2010, 27(01): 76-78.