

ment on catheter-based left atrial appendage occlusion [J]. *EuroIntervention*, 2015, 10(9):1109-1125.

[35] Schellinger PD, Tsivgoulis G, Steiner T, et al. Percutaneous left atrial appendage

occlusion for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: review and Critical Appraisal [J]. *J Stroke*, 2018, 20(3):281-291.

收稿日期:2019-03-15

对比剂诱导的急性肾损伤研究现状

杜梦阳 袁晋青

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院, 北京 100037)

【摘要】对比剂诱导的急性肾损伤是一种心血管介入领域常见的医源性问题,常合并近期及远期的死亡率增加,甚至可能加速发展为肾功能不全。很多研究最终发现谨慎选择患者、水化、应用新型对比剂、减少对比剂用量是预防对比剂诱导的急性肾损伤最好的方法。现对这一领域的研究现状进行综述。

【关键词】对比剂;急性肾损伤;造影剂肾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.004

Contrast-induced Acute Kidney Injury

DU Mengyang, YUAN Jinqing

(Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Contrast-induced acute kidney injury is a common iatrogenic problem in the field of cardiovascular intervention, often combined with an increase in short-term and long-term mortality, and may even accelerate the development of renal insufficiency. Many studies have finally found that careful selection of patients, hydration, application of new contrast agents, and reduction of contrast agents are the best ways to prevent contrast-induced acute kidney injury. The current research status in this field is reviewed in this article.

【Key words】 Contrast; Acute kidney injury; Contrast-induced nephropathy.

对比剂诱导的急性肾损伤(contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI)是指血管内途径应用含碘对比剂后出现的急性肾功能损害^[1]。其发病多无明显的临床症状和体征,易被临床医生忽视。随着心脏介入诊治技术的广泛开展,CI-AKI已成为心血管疾病介入诊疗常见的并发症之一。CI-AKI可增加肾功能衰竭和死亡风险^[2-3],并造成住院时间延长和住院费用增加,据文献报告 CI-AKI 的发生率为 0%~24%。CI-

AKI 常为一过性,在 2~3 d 内到达峰值并在 7~10 d 内恢复。现对其定义、发生机制、危险因素和防治的研究现状阐述如下。

1 定义

CI-AKI 又称造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN),目前尚无统一定义标准,2003 年欧洲泌尿生殖放射学会对比剂使用指南中的定义是国际上广泛接受的定义^[4],即血管内注入对比剂 3 d 内

血清肌酐较基线水平升高 25%, 或较基线水平升高 $44.2 \mu\text{mol/L}$, 并排除其他原因所致。以往对于急性肾功能损伤的定义一直存在较大的争议, 直至 2012 年改善全球肾病预后组织 (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) 发布了临床指南, 确定了 KDIGO 标准定义, 即 48 h 内血清肌酐较基线值升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或 $\geq 50\%$ 。Centola 等^[5]将两种定义在 402 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中进行了对比研究, 结果发现 KDIGO 定义与死亡率等有着更高的相关性。国内学者也在冠状动脉介入治疗人群中进行过对比研究, 发现 KDIGO 诊断标准与冠状动脉介入治疗患者的高危特征和术后主要不良事件发生率更为相关。

2 发生机制

迄今为止, 有关 CI-AKI 的发病机制尚未完全阐明, 通常认为与以下因素密切相关: (1) 造影剂的毒性作用: 碘对比剂的细胞毒性可直接损伤血管内皮细胞, 肾脏细胞暴露在高渗的造影剂后其毒性效应的特征为近曲肾小管上皮细胞发生空泡样改变和肾小管上皮细胞极性紊乱甚至细胞凋亡。血管内皮的损伤使其合成 NO 减少, 内皮素水平升高, 影响血管的舒张功能, 加重了缺血缺氧。Louie 等^[6]研究发现 24 h 内造影剂滞留与肾损伤的相关性甚至比 24 h 内肌酐值更高。有些研究认为对比剂毒性作用与碘有关, 所有碘对比剂都会产生少量的游离碘, 足以产生很高的细胞毒性。(2) 缩血管作用: 多项研究发现, 对比剂进入肾脏血管后引起肾脏血管的收缩^[7-9]。Sendeski 等^[10]发现造影剂显著引起外周髓质血流下降, 而肾髓质血流下降还会导致髓袢升支需氧和供氧不平衡, 进而出现氧化应激损伤肾小管功能。有研究认为应用碘对比剂后钙离子内流发挥一定的作用。此外还有很多物质被认为在肾血管收缩中起作用, 有研究发现在应用对比剂后 5 min 可观察到内皮素浓度的升高, 值得注意的是, 只有造影剂用量在 150 mL 以上时才能发现这种现象。(3) 利尿作用: 较高渗透压的对比剂可导致渗透性利尿作用, 使血容量下降, 从而激活肾素-血管紧张素系统 (RAS), 产生缩血管作用, 进一步导致肾脏低灌注和缺血缺氧^[9]。(4) 对比剂的黏滞性: 血管内血液流动阻力与血液黏度成正比, 高黏度的对比剂增加肾小管内压力, 阻碍肾小球滤过, 引起肾髓质血流下降, 使得对比剂滞留时间延长, 加剧了对比剂对肾脏的直接毒性作用^[11]。这也一定程度上解释了近年很多关于低渗和等渗对比剂的比较性研究中未

发现明显区别, 推测可能是由于等渗造影剂尽管渗透压较低, 但其黏度更高, 抵消了其渗透压的优势, 且随着水化在冠心病介入过程中的普遍应用, 略高的渗透压对肾脏的影响被明显降低。

如图 1 所示, 对比剂的上述四个特点相互作用, 共同导致肾脏特别是髓质的缺血缺氧, 导致肾组织氧化应激反应, 这也能解释只有水化是最有效的预防措施, 其稀释造影剂浓度, 降低黏度, 改善肾灌注, 补充血容量并加速对比剂的排泄, 减少对对比剂滞留时间, 最终达到预防 CI-AKI 的作用。

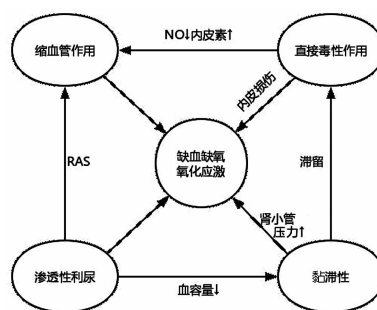


图 1 CI-AKI 机制示意图

3 危险因素

识别 CI-AKI 的高危患者、危险因素对于预防和处理 CI-AKI 具有重要意义。其中, 慢性肾功能不全和糖尿病是最重要的两大危险因素, 其他增加 CI-AKI 发生风险的因素还包括: 较大的造影剂用量、高渗型对比剂、高龄、心血管疾病、血流动力学不稳定以及部分合并用药等。

一些研究发现慢性肾功能不全增加 CI-AKI 的发生风险。Narula 等^[12]对 HORIZONS-AMI 研究进行的亚组分析共纳入 2 968 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者, 结果发现肌酐清除率 $< 60 \text{ mL/min}$ 的人群其 AKI 发生风险增加至 1.67 倍 (95% CI 1.19 ~ 2.38, $P = 0.003$)。Manske 等^[13]研究发现, 糖尿病合并肾功能不全的患者发生 CI-AKI 风险是无糖尿病肾病患者的 4 倍。

对比剂用量及类型也有很大影响, 高剂量及 72 h 内反复应用造影剂是 CI-AKI 高危因素。非离子型对比剂在苯环上引入多个含羟基的亲水侧链, 水溶性好, 黏滞度低, 不产生带电离子, 肾损伤更小。目前新型的低渗或等渗型非离子型造影剂较此前大大降低了 CI-AKI 的发生率。有关等渗非离子对比剂是否优于低渗非离子型对比剂尚存在争议, 有待机制的深入研究和更多临床随机对照研究论证。

此外, 高龄患者通常血管硬度增加, 血管内皮的舒张和修复功能下降, 从而导致高龄患者 CI-AKI 的风险增加。在急性冠脉综合征患者中, 当合并有效循环

血容量下降,甚至血流动力学不稳定时往往导致肾灌注减低,肾功能损伤。在稳定性冠心病合并心功能不全患者中,如果出现长时间低血压、应用利尿剂、口服血管紧张素转换酶抑制剂类药物也会导致肾灌注减低,进而出现肾功能损伤^[14]。另外,非甾体抗炎药、环孢素 A 等的应用也可能增加 CI-AKI 的发生风险,因此应用造影剂前避免使用上述药物有着重要的预防意义。

通过风险评估模型对高危患者进行风险分层和评估有重要临床意义。2004 年 Mehran 等提出了 Mehran 评分,共纳入八项因素:低血压、主动脉内球囊反搏、充血性心力衰竭、慢性肾脏疾病、糖尿病、年龄 >75 岁、贫血和对比剂用量。但其缺点在于较为复杂且只能在应用对比剂后使用。2009 年 Ranucci 首次提出 ACEF 评分,仅包含年龄、肌酐和射血分数三个因素,在评估 CI-AKI 风险方面有较高的准确性,且在应用对比剂前即可进行预估,具有更好的实用性。

4 防治措施

由于对比剂诱导的急性肾损伤并无标准有效的治疗措施,因此预防仍是处理对比剂肾病的重点。(1)明确应用对比剂的指征:如病情允许尽量使用其他替代检查方法,如必须应用对比剂则应积极监测肾功能,减少肾损伤的发生。(2)水化预防:水化是预防 CI-AKI 最简单也是最重要的措施。通常建议 0.9% 氯化钠 1 mL/(kg·h) 术前 6~12 h 滴注,术后滴注 6~12 h^[15]。充血性心力衰竭患者应酌情减量并监测心功能变化。有研究发现 0.9% 盐水优于 0.45% 氯化钠, Solomon 等^[16]对比了碳酸氢钠与生理盐水在水化中的作用,发现生理盐水对预防 CI-AKI 作用更好。(3)饮水预防:饮水是一种方便有效的补充血容量的方式,但能否代替静脉输注生理盐水尚无定论,一项荟萃分析表明,饮水能达到输液相同的效果^[17]。该研究提示那些门诊行 CT 检查的患者和其他无条件进行充分水化的患者有可能通过适当饮水达到同样的预防造影剂肾病的效果。(4)合理使用对比剂:应尽量选择低渗甚至等渗对比剂,同时应不断改良技术设备,最大限度地减少造影剂的用量,且尽量避免在短时间内反复应用对比剂。具体用量应根据患者的身高、体重和肾功能酌情选择, Marenzi 等^[18]研究发现大剂量造影剂增加造影剂肾病风险 ($OR\ 2.80, P = 0.02$),造影剂的用量尽量控制在 300 mL 以内。(5)药物预防:近年根据不同的机制对很多药物的预防作用进行了研究,如 N-乙酰半胱氨酸、他汀类药物、利尿剂、碳酸氢钠、维生素 C 和钙离子拮抗剂等,均未能在预防 CI-AKI 方面显示出明显获益^[19-24]; (6)预防性的

血液透析:由于成本高昂和相关并发症的存在,不建议应用于肾功能正常的患者,仅建议用于慢性肾脏疾病的高危阶段^[25]。

综上所述, CI-AKI 是目前心血管介入过程中常见的并发症,积极识别高危患者并采取有效的预防措施有重要的意义,目前水化作为唯一有效且简单易行的预防措施,已得到充分的确证,期待未来在 CI-AKI 的发生机制及新的预防措施方面能有进一步探索。

参考文献

- [1] McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, et al. Contrast-induced acute kidney injury [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(13):1465-1473.
- [2] Sadeghi HM, Stone GW, Grines CLJ, et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003, 108(22):2769-2775.
- [3] Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(9):1780-1785.
- [4] Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology [J]. *Am J Roentgenol*, 2003, 181(6):1463-1471.
- [5] Centola M, Lucereziotti S, Salerno-Uriarte D, et al. A comparison between two different definitions of contrast-induced acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 210:4-9.
- [6] Louie EK, Al-Sadir J, Emmanouel D, et al. Quantitative effects of osmotic diuresis following angiographic contrast administration [J]. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1986, 12(4):235-239.
- [7] Tumlin J, Stacul F, Adam A, et al. Contrast-induced nephropathy: clinical insights and practical guidance - A report from the CIN consensus working panel [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(6A):2K-4K.
- [8] Rauch D, Drescher P, Pereira FJ, et al. Comparison of iodinated contrast media-induced renal vasoconstriction in human, rabbit, dog, and pig arteries [J]. *Invest Radiol*, 1997, 32(6):315-319.
- [9] Moreau JF, Droz D, Noel LH, et al. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media [J]. *Invest Radiol*, 1980, 15:S54-S60.
- [10] 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.
- [11] 赵健斌, 吴登轩, 陈世群, 等. 对比剂诱导急性肾损伤的机制与预防策略 [J]. *国际心血管病杂志*, 2016, 43(5):280-282.
- [12] Narula A, Mehran R, Weisz G, et al. Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(23):1533-1540.
- [13] Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography [J]. *Am J Med*, 1990, 89(5):615-620.
- [14] Jurado-Román A, Hernández-Hernández F, García-Tejada J, et al. Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(9):1174-1178.
- [15] Khwaja A. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):c179-c184.
- [16] Solomon R, Gordon P, Manoukian SV, et al. Randomized trial of bicarbonate or saline study for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(9):1519-1524.
- [17] Hiremath S, Akbari A, Shabana W, et al. Prevention of contrast-induced acute

- kidney injury: is simple oral hydration similar to intravenous? A systematic review of the evidence [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60009.
- [18] Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(12): 1780-1785.
- [19] 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.
- [20] Solomon R, Gordon P, Manoukian SV, et al. Randomized trial of bicarbonate or saline study for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(9): 1519-1524.
- [21] Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Rahimizadeh E, et al. Current status of sodium bicarbonate in coronary angiography: an updated comprehensive meta-analysis and systematic review [J]. *Cardiol Res Pract*, 2015, 2015: 690308.
- [22] Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(6): 406-416.
- [23] 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): pii: e003968.
- [24] Feng Y, Huang X, Li L, et al. N-acetylcysteine versus ascorbic acid or N-acetylcysteine plus ascorbic acid in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(6): 530-538.
- [25] 高照, 黄奕君, 许晋川. 造影剂肾病防治的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3): 501-505.

收稿日期: 2019-03-23

Ang-(1-12)/Chymase 轴: 新型胞内分泌机制为治疗开辟新方向

吴佳欣 谢旭东

(浙江大学附属第一医院心血管内科, 浙江 杭州 310003)

【摘要】随着肾素-血管紧张素系统肽谱的逐渐丰富, 传统的肾素-血管紧张素系统正在经历重大的修正。研究发现目前正在广泛使用的血管紧张素系统抑制剂对心脏疾病的有益作用低于预期, 这导致新的由非肾素途径介导的、具有高度特异性和组织/细胞依赖性的血管紧张素 II 形成机制的提出。现综述血管紧张素-(1-12) 是细胞内血管紧张素 II 的主要替代底物, 独立于循环肾素-血管紧张素系统, 以及糜蛋白酶作为转化酶在其中的关键作用。

【关键词】血管紧张素-(1-12); 糜蛋白酶; 肾素-血管紧张素系统; 血管紧张素肽; 胞内分泌

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.005

Angiotensin-(1-12)/Chymase Axis: Novel Intracrine Mechanism for Opening a New Era of Therapy

WU Jiaxin, XIE Xudong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang, China)

【Abstract】 With the gradual enrichment of the peptide spectrum of renin-angiotensin system, the traditional renin-angiotensin system is undergoing major corrections. The study found that the currently widely used angiotensin system inhibitors have less beneficial effects in the heart diseases than expected, and this leads to the new proposal of mechanism of angiotensin II formation mediated by non-renin pathways, with high specificity and histo/cell dependence. This review addresses that angiotensin-(1-12), as a major endogenous substrate of intracellular angiotensin II, is independent of the circulating renin-angiotensin system, and chymase is as a key enzyme in the heart.

【Key words】 Angiotensin-(1-12); Chymase; Renin-angiotensin system; Angiotensin peptides; Intracrine