

# Progress in Mechanisms of Contrast-Induced Nephropathy

Peiqi Wu, Tengfei Xi, Zhiwei Xu\*

Department of Pathophysiology, Zhongshan Medical College, Sun Yat-sen University, Guangzhou  
Email: [44699236@qq.com](mailto:44699236@qq.com)

Received: Oct. 20<sup>th</sup>, 2014; revised: Nov. 3<sup>rd</sup>, 2014; accepted: Nov. 13<sup>th</sup>, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

---

## Abstract

Contrast-induced nephropathy (CIN), one of the most severe complications after using contrast agent, is a common reason of acute renal insufficiency which occurs in hospital and a severe threat to human health. Common risk factors of CIN include chronic renal insufficiency, diabetes, age and else. The mechanisms of CIN are complex, including the change of haemodynamics of renal, direct renal toxicity of contrast agent, obstruction of kidney tubules and immunological factors. The changes of renal hemodynamic and direct renal toxicity of contrast agent are critical factors in the development of CIN. Studies on risk factors and mechanism of CIN provide theoretical basis for the prevention and treatment of CIN, indicate new direction, and help to reduce adverse effects after using contrast agent for diagnosis and treatment. The current paper is to review the most recent development.

## Keywords

Contrast-Induced Nephropathy, Risk Factor, Mechanism, Review

---

# 对比剂肾病发病机制研究进展

吴佩琪, 席腾飞, 许志威\*

中山大学中山医学院病理生理学教研室, 广州  
Email: [44699236@qq.com](mailto:44699236@qq.com)

收稿日期: 2014年10月20日; 修回日期: 2014年11月3日; 录用日期: 2014年11月13日

\*通讯作者。

## 摘要

造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)是造影剂的使用中最为严重的并发症,是院内发生急性肾功能不全的常见病因,严重威胁患者的健康。CIN常见的危险因素主要包括慢性肾功能不全、糖尿病及高龄等。CIN发病机制复杂,主要包括肾脏血流动力学改变、造影剂的直接肾毒性、肾小管阻塞以及免疫因素等,其中肾脏血流动力学改变和造影剂的直接肾毒性是CIN发生的关键因素。研究CIN发病的危险因素和病理生理机制,可为CIN的预防和治疗提供理论基础,开辟新途径和新方向,并减少介入诊断与治疗的副作用。本文旨在综述这些最新进展。

## 关键词

造影剂肾病, 危险因素, 发病机制, 综述

## 1. 引言

随着现代诊治技术的发展,医疗介入时代的到来,血管造影技术的应用愈加广泛,而血管造影术需要使用大剂量含碘造影剂,造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)的发生率亦随之增加[1]。目前药物导致的急性肾损伤患者约占20%,而造影剂为药物导致急性肾损伤的第二大因素,仅次于氨基糖苷类抗生素,CIN已成为院内获得性急性肾功能衰竭的第3大原因[2]。造影剂所致的急性肾衰竭大约占有医源性肾衰的10%,使患者院内停留时间延长,并提示预后不良。CIN是造影剂使用后最严重的并发症,CIN的发生机制已成为当前国内外研究热点[3]。

## 2. 定义及诊断标准

造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)又称对比剂肾病,是指造影剂导致的急性肾功能损害。根据2011年欧洲泌尿生殖放射协会造影剂安全委员会的造影剂指南,CIN诊断标准为:除外其他原因的情况下,血管内应用造影剂3d内出现的急性肾功能不全,即血清肌酐值较基础值升高超过25%或比基础水平升高 $44\ \mu\text{mol/L}$  [4]。而根据2012年《改善全球肾脏病预后指南》,将CIN分为III级,诊断时间为48h~7d,其定义为:在48h内,血肌酐值较基础值增加 $26.5\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或升高达基线值的1.5倍以上(前提是基线已知或推测该项改变发生在过去1周以内),或尿量 $<0.5\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 达6h以上[5]。

## 3. 危险因素

与CIN发病相关的常见的危险因素主要包括慢性肾功能不全、糖尿病、大剂量的造影剂使用、充血性心力衰竭、高龄( $>75$ 岁)、脱水以及合并使用其他肾毒性物质等。普通人群CIN发病率 $<2\%$ ,而有高危因素的患者发病率可达 $20\%\sim 30\%$ 。因此应用造影剂前明确有无CIN发病相关的危险因素显得尤为重要[6]。根据2006年的国际造影剂肾病专家共识,高危患者使用大剂量( $>100\ \text{mL}$ )造影剂会导致CIN发生率升高,且造影剂用量不存在阈值,对极高危患者,即使 $20\sim 30\ \text{mL}$ 的剂量也可能导致CIN。此外,动脉内应用造影剂以及2d内重复应用造影剂均可增加CIN发生的危险性[7]。对CIN进行危险分层有利于临床工作的进展,众多学者在各自的研究中提供了多种不同的评估方法,但这些评估方法和模型等还需更多类似的研究和其他前瞻性研究,以验证其有效性,从而应用于临床。

## 4. 发病机制

CIN的发病机制比较复杂,目前认为肾脏血流动力学改变是CIN发生的关键因素,另外造影剂对肾

小管的直接肾毒性、免疫因素及肾小管阻塞均在 CIN 发生中起重要作用。

#### 4.1. 肾脏血流动力学改变与 CIN 的发生

肾脏血流动力学的改变是 CIN 发生的关键因素，注射造影剂后首先出现短暂的肾血管急性扩张，随后肾血管则长时间的收缩，血液重分布使流向肾髓质血流明显减少，因而肾髓质处于缺氧状态，从而导致肾组织尤其是肾髓质的缺血、缺氧性损伤和坏死，由此促进了 CIN 的发生发展。造影剂渗透性利尿使血容量减少，导致肾血管收缩的物质如内皮素、腺苷增加和肾素 - 血管紧张素系统激活，舒血管物质如一氧化氮、前列腺素等生成减少，造影剂增加血液的黏稠度，使肾脏内血液流动速度减慢、氧供量明显减少，这些机制共同造成肾血管持续收缩，局部组织缺氧，造成肾功能不全。

肾脏血流动力学改变的相关机制包括：

##### 4.1.1. 血管收缩相关因素

###### 1) 内皮素

内皮素是由肾脏内皮细胞、肾小球系膜细胞合成的一种血管活性因子，可导致入球 - 出球小动脉显著、持久收缩，引起肾小球滤过率下降。

刘毅等[8]的研究发现，给糖尿病肾功能损害大鼠模型注射高渗造影剂，可引起 CIN，且血浆内皮素轻度升高，但与糖尿病对照组相比无明显差异；而肾组织内，特别是肾间质内皮素-1 及内皮素-1 受体表达则明显增加，提示 CIN 的发生可能与血循环中内皮素浓度无关，而与肾脏局部的内皮素系统高表达、活性增加有关。但曹宪英等[9]则认为血液中内皮素浓度的测定可作为早期敏感的指标来反映 CIN 的程度。内皮素拮抗剂可能在预防和减轻 CIN 方面有一定作用，但还需更多的研究以证实。

###### 2) 腺苷

腺苷是腺苷三磷酸代谢的中间产物，可使肾血管收缩。据报道，造影剂可通过抑制线粒体酶的活性和增加 ATP 的分解使腺苷的生成增多，腺苷激动肾入球小动脉上的  $\alpha_1$  受体使其收缩，同时激动出球小动脉上的  $\alpha_2$  受体使其扩张，从而降低了肾血流量和肾小球灌注压，使肾小球滤过率降低[10]。茶碱作为腺苷受体拮抗剂，能抑制  $\alpha_1$  受体导致的肾血管收缩作用，可降低 CIN 发生率。Malhis 等[11]的一项关于 280 例患者的随机试验显示，应用造影剂前静脉滴注或口服茶碱 200 mg 连续 2 d，可使 CIN 发生率由 7.9% 降至 1.6%，表明使用茶碱可以预防 CIN。Bilasy 等[12]的研究同样支持这一观点。

###### 3) 肾素 - 血管紧张素系统

肾素 - 血管紧张素系统对血管的舒缩功能起调控作用，直接影响肾血流动力学，在 CIN 发病机制中起重要作用，但有关其机制的研究较少。有研究发现[13]应用血管紧张素 II 的阻断剂可使造影剂引起的缩血管作用明显减弱，也缓解了后者对肾脏的损伤，表明肾素血管紧张素酶抑制剂可能对 CIN 有一定的保护作用。

##### 4.1.2. 血管扩张相关因素

###### 1) 前列腺素

前列腺素具有强烈扩血管作用，可对抗血管升压素并抑制近球细胞释放肾素，从而舒张肾小动脉特别是对肾髓质的血管，以维持肾血流和肾小球滤过率。造影剂能抑制前列腺素生成，使得肾内血管活性物质比例失调，导致肾血管进行性收缩，进而造成 CIN。Spargias 等[14]的一项对 208 例肾功能不全患者的随机实验表明，应用造影剂前予伊洛前列素 1 ng/(kg·min) 静脉滴注，应用造影剂后继续使用伊洛前列素 4 h，可显著降低 CIN 的发生率。

###### 2) 一氧化氮(NO)

NO 是一种强烈的血管舒张因子,在肾血流动力学调节方面有着关键作用,与前列腺素协同扩张血管,并且 NO 与内皮素在血管舒缩调节中互为拮抗,对 CIN 起到预防和保护的作用[15]。但有关 NO 应用为 CIN 保护剂的研究较少,其有效性和安全性等仍需探讨。

### 3) 造影剂粘滞性

一般在生理情况下,肾小管内液体的粘度低于血浆,而使用高粘度造影剂后,肾小管内液体的粘滞度增加,流体阻力及肾小管内压力亦增加,甚至导致肾小管堵塞,滤液反漏入肾小管,造成肾间质水肿,影响肾脏血液循环;另外造影剂的高粘滞度也使肾髓质血流缓慢,肾脏微循环血流缓慢、血流量减少,肾小球滤过率下降,髓质血流减少[16]。

## 4.2. 造影剂的直接肾毒性与 CIN 的发生

近端小管是造影剂造成肾脏直接损伤最常见的靶点,原因主要是近端小管具有复杂的转运系统和多种生物催化酶,其中以钠-钾 ATP 酶为关键,钠-钾 ATP 酶活性的检测在临床上可用于评价肾毒性细胞损伤程度。Fishbane 等[17]的研究显示,造影剂可使肾小管上皮细胞发生气球样变,同时使溶酶体和线粒体功能改变、细胞内钙离子超载和腺苷三磷酸减少,而细胞膜通透性降低和细胞间紧密连接重分布可引起细胞剥离。Zager 等[18]的研究还认为,造影剂的直接毒性可除导致肾小管细胞线粒体损伤外,还增加了细胞色素 C 释放,并且等离子体膜的损伤导致细胞膜更易受磷脂酶 A2 的攻击。

### 4.2.1. 造影剂与氧自由基损伤

氧自由基导致的肾损伤是公认 CIN 发生的重要机制之一,许多研究都支持这一观点,并且以抗氧化药物为主的研究也是当前防治 CIN 的研究热点之一。氧化应激反应中氧自由基的介导在 CIN 的发病机制中起着重要作用。肾脏遭受造影剂刺激时,胞内活性氧产生,且其合成速率大于排泄速率,造成神内积聚,氧化-抗氧化失衡,引起生物膜脂质过氧化、细胞内蛋白变性以及 DNA 损害等,直接导致肾脏细胞组织损伤[19]。有关自由基清除剂预防 CIN 的临床研究也因此成为另一大热点,其中 N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)是目前研究较多的一种自由基清除剂。NAC 是一种含巯基的自由基清除剂,可促进谷胱甘肽合成,调节细胞代谢,还有抗氧化应激及抗毒物损伤的作用。另外, NAC 还可通过抑制血管紧张素转换酶活性来减少血管紧张素生成,并诱导血管内皮 NO 酶表达进而促进 NO 释放, NAC 与 NO 结合形成更稳定的化学形式 S-亚胺基,而 S-亚胺基亦具有扩血管作用,从而影响肾脏血流动力学[20]。

### 4.2.2. 造影剂与细胞凋亡及损伤

实验表明造影剂达到一定剂量时能显著抑制肾小球内皮细胞生存,并影响肾血管内皮细胞的功能,甚至诱导其凋亡,细胞凋亡是 CIN 损伤的又一重要机制。氧化应激也可通过线粒体途径介导对比剂诱导的肾小管上皮细胞凋亡[21]。Lee 等人[22]的研究认为, c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号转导途径对活化转录因子 2 的调控,造影剂诱导细胞凋亡的一大途径。JNK 信号通路在促进细胞凋亡中极为重要,各种应激刺激(如高渗、缺血-再灌注等)均可激活该通路,活化转录因子 2 与 JNK 的 N 端区域结合促使转录因子活性区磷酸化,形成的同二聚体或异二聚体复合体和许多基因启动子上的激活蛋白 1 结合,提高激活蛋白 1 的转录活性,提高促凋亡蛋白的表达。

## 4.3. 肾小管阻塞与 CIN 的发生

肾小管上皮细胞受到造影剂的直接损伤后,损伤坏死的上皮细胞脱落至管腔,且管内的 Tamm-Horsfall 糖蛋白与含电解质的造影剂相互作用形成胶状沉淀物,以及之前提到的造影剂导致管内液体粘滞度增高,共同引起肾小管堵塞,从而损伤肾功能[23]。

#### 4.4. 免疫因素与 CIN 的发生

目前有部分研究认为 CIN 与自身免疫反应存在一定的联系,造影剂可能作为一种过敏原进入机体,并诱导机体对其形成相应抗体,二者形成的抗原抗体复合物沉积于肾单位,导致肾脏产生免疫相关的炎症反应,从而导致 CIN 的发生发展,目前这一理论仍需进一步的研究以证实。

### 5. 总结与展望

随着现代临床诊疗技术的进步,造影剂应用日益广泛,使得 CIN 成为临床一个不容忽视的一个疾病。CIN 发生相关的危险因素多,应用造影剂前应充分评估可能导致 CIN 的危险性,我们既要考虑危险因素的主次,又要考虑危险因素的数目,危险因素越主要、越多,发生 CIN 的风险越大。另外,CIN 的发生是多种病理生理机制共同作用的结果,肾脏血流动力学改变是发病的关键因素,另外造影剂对肾小管的直接肾毒性、肾小管阻塞及免疫因素均在 CIN 发生中起重要作用。目前 CIN 的发病学尚未研究清楚,需要进行更多的基础及临床研究以进一步探讨明确 CIN 的发病原因和机制,进而更有效地防治 CIN。

### 基金项目

国家自然科学基金(81102709); 高校博士点基金(20110171120056)。

### 参考文献 (References)

- [1] Manabe, K., Kamihata, H., Motohiro, M., et al. (2012) Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury. *European Journal of Clinical Investigation*, **42**, 557-563.
- [2] 李雪梅 (2010) 药物导致的急性肾损伤. 中华医学会、中华医学会肾脏病学分会, 中华医学会肾脏病学分会 2010 学术年会专题讲座汇编, 中华医学会、中华医学会肾脏病学分会, 1.
- [3] Briguori, C., Visconti, G., Rivera, N.V., et al. (2010) Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*, **121**, 2117-2122.
- [4] Stacul, F., Van der Molen, A.J., Reimer, P., et al. (2011) Contrast induced nephropathy: Updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *European Radiology*, **21**, 2527-2541.
- [5] Khwaja, A. (2012) KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*, **120**, c179-c184.
- [6] 张翱, 倪兆慧, 王玲, 等 (2010) 冠状动脉介入术患者造影剂肾病的危险因素多中心调查. *中国中西医结合肾病杂志*, **11**, 214-218.
- [7] Wong, P.C., Li, Z., Guo, J., et al. (2012) Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *International Journal of Cardiology*, **158**, 186-192.
- [8] 刘毅, 林凡, 郑尘飞, 袁谦, 王禄萍, 许菲菲, 徐玉兰 (2002) 内皮素与糖尿病造影剂肾病发生的关系研究. *中国现代医学杂志*, **20**, 7-9.
- [9] 曹宪英, 解忠伟, 赵昱星 (2010) 造影剂肾病与血、尿内皮素水平相关性的研究及护理要点. *黑龙江医学*, **12**, 950.
- [10] Nough, H., Eghbal, F., Soltani, M., et al. (2013) Incidence and main determinants of contrast-induced nephropathy following coronary angiography or subsequent balloon angioplasty. *CardioRenal Medicine*, **3**, 128-135.
- [11] Malhis, M., Al-Bitar, S. and Al-Deen Zaiat, K. (2010) The role of theophylline in prevention of radiocontrast media-induced nephropathy. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, **21**, 276-283.
- [12] Bilasy, M.E., Oraby, M.A., Ismail, H.M., et al. (2012) Effectiveness of theophylline in preventing contrast-induced nephropathy after coronary angiographic procedures. *Journal of Interventional Cardiology*, **25**, 404-410.
- [13] Teplan, V. (2012) Contrast Nephropathy and Prevention. *Vnitř Lek.*, **58**, 553-556.
- [14] Spargias, K., Adreanides, E., Demerouti, E., et al. (2009) Iloprost prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation*, **120**, 1793-1799.
- [15] Herts, B.R., Schneider, E., Obuchowski, N., et al. (2009) Probability of reduced renal function after contrast-enhanced CT: A model based on serum creatinine level, patient age, and estimated glomerular filtration rate. *American Journal*

- of Roentgenology*, **193**, 494-500.
- [16] Seeliger, E., Flemming, B., Wronski, T., et al. (2007) Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 2912-2920.
- [17] Fishbane, S., Durham, J.H., Marzo, K., et al. (2004) N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 251-260.
- [18] Zager, R.A., Johnson, A.C. and Hanson, S.Y. (2003) Radiographic contrast media-induced tubular injury: Evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney International*, **64**, 128-139.
- [19] Persson, P.B., Hansell, P. and Liss, P. (2005) Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney International*, **68**, 14-22.
- [20] Trivedi, H., Daram, S., Szabo, A., et al. (2009) High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *American Journal of Medicine*, **122**, 874.e9-e15.
- [21] Stewart, J.D., Hengstler, J.G. and Bolt, H.M. (2011) Contrastagent-induced nephrotoxicity: Role of oxidative stress and apoptosis through the mitochondrial pathway. *Archives of Toxicology*, **85**, 163-164.
- [22] Lee, H.C., Sheu, S.H., Yen, H.W., et al. (2010) JNK/ATF2 pathway is involved in iodinated contrast media-induced apoptosis. *American Journal of Nephrology*, **31**, 125-133.
- [23] Nikolsky, E., Aymong, E.D. and Dangas, G. (2003) Radiocontrast nephropathy: Identifying the high-risk patient and the implications of exacerbating renal function. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **4**, S7-S14.