

造影剂肾病发生的预测模型与相关预测指标研究现状及进展

陈海霞, 王 顺*

新疆医科大学第一附属医院肾脏病中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月25日; 录用日期: 2023年11月21日; 发布日期: 2023年11月28日

摘 要

造影剂肾病是指接触碘造影剂后并排除其他原因所造成的急性肾损伤, 近年来, 随着各种增强检查的发展, 造影剂肾病也被越来越重视, 能提前预测对比剂肾病的发生对临床医生及患者来说都意义重大, 本文从目前常见的对比剂肾病临床预测指标及目前常用的预测模型进行综述。

关键词

对比剂肾病, 预测模型, Mehran评分

Research Status and Progress of Prediction Models and Related Predictors of the Occurrence of Contrast-Agent Nephropathy

Haixia Chen, Shun Wang*

Kidney Disease Center of The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 25th, 2023; accepted: Nov. 21st, 2023; published: Nov. 28th, 2023

Abstract

Contrast-induced nephropathy refers to acute kidney injury caused by exposure to iodine contrast agents and exclusion of other causes, and in recent years, with the development of various enhancement tests, contrast-induced nephropathy has also been paid more and more attention. Predicting the occurrence of contrast agent nephropathy in advance is of great significance to both

*通讯作者。

clinical doctors and patients. This article reviews the common clinical predictive indicators and commonly used predictive models of contrast agent nephropathy.

Keywords

Contrast Agent Nephropathy, Predictive Model, Mehran Score

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)也称为对比剂肾病,是指接触碘造影剂后并排除其他原因所造成的急性肾损伤,该情况常发生在接触造影剂后的1~3天。由于各种介入手术及相关检查技术的开展,对比剂的使用量增加,CIN的发生率不断升高,CIN也已成为继药物及肾缺血诱导的肾损伤后第三大医源性急性肾功能衰竭的病因[1],占发病率的11%,但目前仍缺乏有效的治疗策略[2][3],故而早期预测CIN的发生并进一步指导临床诊断及予以干预治疗极为重要,截至目前也有相当多的学者对CIN的早期预测模型进行了研究,然而研究较多的预测模型多为行经皮冠状动脉介入术(PCI)后的对比剂肾病的预测模型,本文就目前相关CIN预测模型及临床常用的相关实验室预测指标进行阐述,以期对该领域研究发展提供科学依据。

2. CIN的定义及发生机制

2.1. CIN的定义

目前最常用的CIN的定义和诊断标准是:排除由其他原因所导致的肾功能障碍,SCr的绝对值在使用对比剂后1~3天内至少增加44.2 umol/L (0.5 mg/dl),或患者的SCr在原有的基线水平上增高25%以上。当患者行相关造影检查后,其血肌酐(SCr)的变化通常在24小时内升高,96小时达到峰值,而后在7~10天后恢复到正常水平;对于心导管手术来说,也需要血管内注射对比剂,其使用量较大,对于此类检查,CIN发生的时间较短,速度较快,通常为3~5天。目前对于CIN的定义及鉴定方法,以前者使用较多。而在对比剂使用后,可自行恢复的患者占大多数,其预后较好,有些患者在早期出现少尿,但后期可恢复或进展,但也有患者肾脏可出现不可恢复的损伤且程度不同,较重者后期甚至需要透析或者肾脏移植等替代治疗法[4],这更说明了提前预测CIN的发生并及时予以治疗措施的重要性。

2.2. CIN的发生机制

对比剂对于肾脏的影响主要是造成急性肾小管的坏死并且其对肾小球的损伤不是特别明显,CIN的发生机制极其复杂,尚未完全阐明,目前所研究的发生机制主要有:对比剂对于肾小管上皮细胞以及血管内皮细胞的直接肾毒性、血流动力学障碍即肾脏低灌注、氧化应激及炎症反应等,但究竟是何种机制在其发生过程中起主要作用尚不明确。对比剂作用于内皮细胞可使其出现损伤即凋亡,这一损伤过程可引起氧化应激,同时血管扩张剂NO也被消耗,从而引起肾血管收缩、肾髓质血流减少,进一步导致肾脏缺血和缺氧,还可以增加活性氧的产生和释放[5]、诱导内皮素,血管紧张素的合成增加,再促进血管收缩,而这一缺氧-损伤-再缺氧的过程,形成了一个恶性循环。

此外, CIN 的发生中也可能涉及到一些免疫细胞的变化, 这主要与对比剂诱导的类过敏反应有关, 其确切机制具体不明, 早年的研究者表明, 含对比剂的分子与抗原特异性位点不会直接结合[6], 而后有研究者发现[7], 大分子使位于嗜碱性粒细胞和肥大细胞上的免疫球蛋白 E 上的抗原结合位点过载, 这种结合有非特异性, 所以在使用对比剂后, 免疫细胞的数量即浓度较高的患者更易引起肾功能损伤。当然除了这些机制, CIN 的发生还和很多外部及内部因素有关, 比如年龄、基础疾病如糖尿病、高尿酸血症、基线肾功能受损的病人, 还有对比剂的类型, 使用离子型高渗对比剂的患者 CIN 的发生率是明显增加的, 除了以上所述的危险因素外, 还有对比剂的剂量, 对比剂的给药途径等, 2018 年 ESUR [8]提出, 动脉注射对比剂较静脉注射发生 CIN 的风险更高。所以我们要结合很多因素来更好的预测 CIN 的发生, 这就促使很多学者在这方面进行探究。

3. 目前常用的造影剂肾病的预测模型

3.1. Mehran 评分

对于 CIN 的预测模型, 最经典的就是 Mehran 评分了, 这是 2004 年 Mehran 等人基于美国行 PCI 术后发生 CIN 的患者首次开发的 CIN 风险预测工具, 该评分模型包括一下一些指标: 是否行主动脉球囊反搏术、低血压、NYHA III/IV 级心力衰竭和/或肺水肿病史、血清肌肝、年龄、贫血、糖尿病史、对比剂剂量、肾小球滤过率估测值(eGFR)这八个变量, 较为全面的评估了 CIN 发生的影响因素, 并给不同的影响因素赋分, 根据该评分标准, 可评为低危, 中危, 高危, 极高危四组, 其 CIN 发生率有着很明显的变化。因该评分研究人群为美国东北部患者且大多数患者病情较为稳定的 CHD 患者, 由于存在地理环境及人种特点, 医疗条件等方面的不同, 该评分的应用存在一定的局限性。其次该评分纳入的变量中有围术期的变量, 这在 PCI 手术前一般难以收集, 不利于提前识别出不同危险程度的 CIN 患者[9]。

3.2. CHA2DS2-VASc 评分

CHA2DS2-VASC 评分目前在临床上多用来评估房颤患者合并卒中等风险, 该评分中包含, 高龄、性别、糖尿病、心力衰竭等危险因素, 相比与之前所提出的模型, 该预测模型相对于简便, 方便适用于临床, 部分研究指出, 该评分可用于预测 PCI 术后不良事件的发生。CIN 作为 PCI 术后常见并发症, 因此有学者对此模型预测 CIN 做了相关研究, 也证明了该模型对 CIN 良好的预测能力[10]。

3.3. Chen 评分

Chen 评分是 2019 年由我国学者所研究的针对接受行 CAG/PCI 的 DM 患者发生 CIN 风险的预测模型, 该模型有限定人群即糖尿病患者, 包括 4 个独立变量: 高龄, 急性心肌梗死, 血清肌肝 > 1.5 mg/dl, 主动脉球囊反搏术, 根据以上评分标准可分为低风险, 中风险及高风险, CIN 发生率为 0.63%, 14.62%, 63.64%。经相关验证, 该模型目前为预测特别是 DM 患者经 PCI 治疗后对比剂肾病和预后的简单可靠的风险工具。通过该评分所得出的风险分层, 可进一步指导临床对 DM 患者发生 CIN 进行有效筛查和管理, 并及时采取一定的预防措施[11]。

4. 目前常用 CIN 预测指标

4.1. 红细胞分布宽度(RDW)

RDW 是常用来反映红细胞体积大小异质程度的指标, 目前的研究表明, RDW 也可以显示机体潜在炎症反应是否启动。炎症及氧化应激可以使红细胞生成减少或红细胞损伤增加, 从而导致红细胞大小不一致[12] [13], 并且通过影响红细胞膜及铁的代谢等进一步干扰红细胞的成熟从而使得 RDW 增加[14]。

因此, RDW 可反应炎症及氧化应激水平, 从而预测 CIN 的发生。近年也有研究结果证明[15], RDW 对增强 CT 后 CIN 的发生有良好的预测能力, 并与之前所报道的研究结果相似。据早年研究[16] [17], RDW 还有高血压、心绞痛、心功能不全等疾病的死亡风险的上升也与之有关, 这对于 CIN 预测来说是一个极有研究价值的指标。

4.2. 高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)

hs-CRP 是血液中的一种炎症因子, 可经 IL-6 等炎症因子刺激肝脏细胞后合成, 当其升高时, 表示血管内皮发生损伤, 最终导致血管损伤。hs-CRP 在正常人或者病情较为稳定的患者中, 水平极低, 甚至几乎测不到, 而在机体发生炎症反应如肾脏血管内皮受损时, 浓度可上升, 本文已阐述过在 CIN 的发生机制中有炎症反应作用, 包括炎症细胞因子、趋化因子的增加、白细胞粘附因子的上调以及各种炎症细胞浸润等, 虽有关研究表明 CRP 促进 CIN 发展的具体机制不明[18]。但术前 hs-CRP 值仍能为临床医师识别并干预 PCI 术后 CIN 高风险患者提供一定的积极价值。

4.3. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)

NGAL 是由中幼粒细胞及晚幼粒细胞分化阶段合成的一种重要载脂蛋白, 其循环过程可被肾小管的进曲小管重吸收, 在肾小管出现肾脏缺血缺氧或肾毒性损害时大量分泌, 继而在短时间内在血液中含有大幅升高, 当近端小管受损时, 其重吸收功能障碍, 在尿液中的含量也会升高。Sun [19]等研究表明其在肾脏损伤发生 2 h 内即可出现变化, 远早于 SCr, 与肾脏病理改变同步。正因为其变化较快且易于收集, 故被认为诊断早期 CIN 的优良指标。但也有研究认为其与早期预测无关[20]。在临床工作中, 因该指标常在 CIN 发生后变化及其变化的观察时间不便收集患者的相关实验室结果, 对于 CIN 的预测而言临床难度较大, 故该项指标使用率并不是很高, 在常见的预测模型中也很少将其纳入, 因此对 NGAL 的预测能力的使用还可继续探究。

4.4. 中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil /lymphocyte ratio, NLR)

当 CIN 发生时, 由于缺血、感染或肾毒性的影响, 肾血管内皮和管状上皮发生了结构和功能的改变, 随后巨噬细胞、自然杀伤细胞、淋巴细胞等炎症细胞浸润。NLR 是中性粒细胞和淋巴细胞两种细胞亚群的比值, 反映机体炎症状态的能力较中性粒细胞更稳定, 具有更高的敏感性, 预测作用也更好, 并且相对于中性粒细胞及淋巴细胞两项指标而言, 两者的比值更稳定, 在预测模型中的预测能力更简便并具有说服力。谷晓岚等[21]研究发现 NLR 及 NGAL 对行增强 CT 后发生 CIN 的 DM 患者的预测价值无明显差异, 且优于 SCr、hs-CRP 等炎症指标, 这对于 NGAL 而言, 该指标收集方便且实用, 为较好的预测指标。其他相关研究[22]表明 NLR 对多种疾病都有其独特的预测价值。

4.5. 胱抑素 C (Cys-C)

Cys-C 为小分子蛋白质, 无组织特异性, 在机体内只能被肾脏清除, 血清胱抑素(sCys-C)水平由肾小球滤过率决定, sCys-C 升高表示肾功能滤过功能障碍, 可使造影剂排除障碍, 从而造成肾脏损伤, 引发 CIN。相比 SCr, 其半衰期短, 故在急性肾损伤发生时, 其浓度增加更快, 且因其受年龄、性别等其他因素影响较小, 基于这些性质特征, 与之前的一些研究结果相符[23], Zhang [24]等的研究数据表明, 在识别 CIN 病例时, sCys-C 比 Scr 更敏感, 并且他们提出 sCys-C 增加 15%可以作为检测 CIN 的最佳阈值, 但是在后来 Lee [20]的队列研究种接受直接 PCI 治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者中发现, 血浆 NGAL 和胱抑素 C 均不是心力衰竭患者 CIN 的独立危险因素; 此外, 它们与 1 年死亡率或 1 年时的血液透析需

求无关。基于其研究的局限性, 此结论还需要多中心、大量数据的验证。

5. 小结

CIN 目前被认为是 PCI 后的严重并发症, 经多项研究均报道其引起的不良后果, 但由于其具体发生机制的复杂性, 我们的发现并未解决其发生的根本原因, 从而更好地实现干预临床决策, 指导临床。目前我们所熟知的预测其形成的模型大多是完善 PCI 术后的模型, 但基于各个模型的局限性, 我们仍需要进一步探索, 包括目前我们所认为的相关预测指标, 有一些指标的预测性能在国内外也有一定的争议性, 需要进一步验证。如今, 随着增强 CT 检查的普及, CIN 的发生率也逐渐升高, 这可能是因为增强 CT 相关检查与冠状动脉造影检查所致 CIN 相关的病理生理学机制不同, 例如, 在增强 CT 检查中, 对比剂通常在 10~20 s 内静脉注射, 而在 PCI 中, 则是经过几分钟的小剂量动脉注射, 故而专家学者们之前所建立的适用于 PCI 术后的预测模型可能不适用于接受增强 CT 静脉造影检查的患者, 针对这一方面, 我们还需进一步完善其相适用的评分模型, 在评分模型中, 电子计算机预测模型是目前所急缺的, 能迅速并且准确地提取患者的基本情况并进行危险程度的划分, 针对不同风险分层的患者及时采取相关干预措施, 努力做到既改善患者不良预后, 也大力节约医疗资源。因此, 我们还有很大的探索空间。

参考文献

- [1] Inokuchi, R., Hara, Y., Yasuda, H., Itami, N., Terada, Y. and Doi, K. (2017) Differences in Characteristics and Outcomes between Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Nephrology*, **88**, 167-182. <https://doi.org/10.5414/CN109011>
- [2] Liu, Q., Duan, S.B., Wang, L., et al. (2023) Apelin-13 Alleviates Contrast-Induced Acute Kidney Injury by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress. *Renal Failure*, **45**, Article ID: 2179852. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2179852>
- [3] Wang, H., Gao, T., Zhang, R., et al. (2023) The Intellectual Base and Global Trends in Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Bibliometric Analysis. *Renal Failure*, **45**, Article ID: 2188967. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2188967>
- [4] 乔凤婕. 远程缺血预处理对对比剂肾病的预防作用[D]. [硕士学位论文]. 济南: 泰山医学院, 2017.
- [5] Pflueger, A., Abramowitz, D. and Calvin, A.D. (2009) Role of Oxidative Stress in Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Diabetes Mellitus. *Medical Science Monitor*, **15**, RA125-RA136.
- [6] Lasser, E.C. (2004) Chasing Contrast Molecules: A 45-Year Quixotic Quest. *Academic Radiology*, **11**, 1190-1196. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2004.07.006>
- [7] Iyer, R.S., Schopp, J.G., Swanson, J.O., Thapa, M.M. and Phillips, G.S. (2013) Safety Essentials: Acute Reactions to Iodinated Contrast Media. *Canadian Association of Radiologists Journal*, **64**, 193-199. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2011.12.014>
- [8] van der Molen, A.J., Reimer, P., Dekkers, I.A., et al. (2018) 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. *European Radiology*, **28**, 2845-2855. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5246-5>
- [9] 陈凯, 陈丽玲, 应明, 陈世群, 刘勇, 周颖玲. 造影剂肾病的危险因素及新型预测模型的建立[J]. 岭南心血管病杂志, 2021, 27(2): 132-137.
- [10] 刘峰. CHA_2DS_2-VASc 评分对择期经皮冠脉介入术后对比剂肾病发生风险的预测价值[J]. 河南医学研究, 2021, 30(4): 630-632.
- [11] Zeng, J.F., Chen, S.Q., Ye, J.F., Chen, Y., Lei, L., Liu, X.Q., Liu, Y., Wang, Y., Lin, J.J. and Chen, J.Y. (2019) A Simple Risk Score Model for Predicting Contrast-Induced Nephropathy after Coronary Angiography in Patients with Diabetes. *Clinical and Experimental Nephrology*, **23**, 969-981. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01739-0>
- [12] 王子龙, 孙百义, 裴慧, 张焕轶, 杨申, 周发展. 对比剂肾病风险预测的研究进展[J]. 中华卫生应急电子杂志, 2020, 6(2): 118-120.
- [13] 刘胜宝, 季汉华. 红细胞分布宽度及高敏 C 反应蛋白与行冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征患者出现对

- 比剂肾病相关性研究[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(3): 220-224.
- [14] Patel, K.V., Ferrucci, L., Ershler, W.B., Longo, D.L. and Guralnik, J.M. (2009) Red Blood Cell Distribution Width and the Risk of Death in Middle-Aged and Older Adults. *Archives of Internal Medicine*, **169**, 515-523. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.11>
- [15] 李华珍, 王红, 梁文武. 冠状动脉介入术导致对比剂肾病危险因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(6): 529-532.
- [16] 杨斌武, 张钰, 吴增颖, 等. 非瓣膜病慢性心力衰竭患者红细胞分布宽度[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(12): 2601-2602.
- [17] 李幼奇, 肖少彬, 林克宣, 倪丽, 黄成文, 刘冠贤, 石咏军. 红细胞分布宽度对增强计算机断层扫描后患者发生对比剂肾病的早期预测价值[J]. 中华肾脏病杂志, 2019(6): 415-420.
- [18] Gu, G., Yuan, X., Zhou, Y., Liu, D. and Cui, W. (2019) Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein Combined with Procalcitonin Predicts High Risk of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Intervention. *BMC Cardiovascular Disorders*, **19**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1137-9>
- [19] 孙冬璇, 杨挺. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对造影剂肾病的早期诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(24): 5728-5731.
- [20] Nguyen, L.S., Spagnoli, V., Kerneis, M., Hauguel-Moreau, M., Barthélémy, O., Collet, J.P., Montalescot, G. and Silvain, J. (2019) Evaluation of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C as Biomarkers of Acute Kidney Injury after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Percutaneous Coronary Intervention. *Archives of Cardiovascular Diseases*, **112**, 180-186. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.11.006>
- [21] 谷晓岚, 张德龙, 李欣宇, 刘颖姝, 李宁, 高政南. 比较中性粒细胞与淋巴细胞比值与传统炎性指标对 2 型糖尿病患者增强 CT 后造影剂肾病的预测价值[J]. 临床荟萃, 2019, 34(12): 1094-1097.
- [22] 黄婉静, 刘清杏, 廖永康, 黄金华, 曾振华, 何志豪, 何雷. 中性粒细胞与淋巴细胞的比值在早期糖尿病肾病患者中的变化及意义[J]. 天津医药, 2015, 43(2): 214-216.
- [23] Briguori, C., Visconti, G., Rivera, N.V., Focaccio, A., Golia, B., Giannone, R., Castaldo, D., De Micco, F., Ricciardelli, B. and Colombo, A. (2010) Cystatin C and Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circulation*, **121**, 2117-2122. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919639>
- [24] Zhang, W.F., Zhang, T., Ding, D., Sun, S.Q., Wang, X.L., Chu, S.C., Shen, L.H. and He, B. (2017) Use of both Serum Cystatin C and Creatinine as Diagnostic Criteria for Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Its Clinical Implications. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e004747. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004747>