

• 双低剂量 CT 成像专题 •

静脉注射碘克沙醇(270 mg I/ml)肾脏不良反应的临床观察

吴静云, 王霄英, 张保翠

【摘要】 目的:探讨静脉注射碘克沙醇(270 mg I/ml)对肾功能的影响。**方法:**回顾性分析行冠状动脉 CTA 检查的 432 例连续患者的病例资料,根据对比剂的使用情况将研究对象分为:等渗对比剂组,注射碘克沙醇(270 mg I/ml),115 例;低渗对比剂组,注射碘帕醇(370 mg I/ml),317 例。搜集同期住院患者中行平扫 CT 的 110 例连续患者资料作为对照组。比较 3 组患者的临床特点,检查前后血清肌酐(Scr)和估计肾小球滤过率(eGFR)的变化,以及对比剂肾病(CIN)的发病率。**结果:**432 例患者均未发生严重的急性不良反应。三组年龄差异有统计学意义($P < 0.05$);其中等渗对比剂组平均年龄较低渗对比剂组及对照组大($P < 0.017$)。三组的性别构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组间 CIN 危险因素的差异有统计学意义($P < 0.05$);其中等渗对比剂组有危险因素的患者比例较低渗对比剂组及对照组多($P < 0.017$);低渗对比剂组有危险因素的患者比例较对照组多($P < 0.017$)。CT 检查后各组 Scr 和 eGFR 的变化(与检查前基线值比较):等渗对比剂组 Scr 下降,eGFR 升高($P < 0.05$);低渗对比剂组检查后 Scr 升高($P < 0.05$);对照组 Scr 及 eGFR 的变化均无统计学意义。等渗对比剂组、低渗对比剂组 CIN 发病率分别为 2.6%、7.9%。13.6% 的平扫患者出现了符合 CIN 诊断标准的 Scr 升高。等渗对比剂组 CIN 的发病率明显低于对照组($P < 0.017$)。等渗对比剂组与低渗对比剂组、低渗对比剂组与对照组 CIN 发病率差异均无统计学意义。**结论:**静脉注射等渗对比剂碘克沙醇(270 mg I/ml)对肾功能没有影响,静脉注射低渗对比剂碘帕醇(370 mg I/ml)后 Scr 升高,两组的 CIN 发病率接近。不注射碘对比剂的 CT 检查患者,在检查后也可能由于其他因素导致肾功能降低,其“CIN”的发病率比注射等渗对比剂组高,与低渗对比剂组接近,因此判断 CIN 时应除外其他影响因素,避免对 CIN 的过度诊断。

【关键词】 碘克沙醇; 碘帕醇; 对比剂肾病

【中图分类号】 R814.42; R816.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)03-0239-03

Renal adverse effect of intravenous administration of iodixanol (270mg I/ml) WU Jing-yun, WANG Xiao-ying, ZHANG Bao-cui, Department of Radiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the adverse effects of iodixanol on renal function of patients. **Methods:** Totally 432 in-patients undergone coronary CTA examination were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups: iso-osmolar contrast media group (IO group), 115 cases, using iodixanol (270mg I/ml), and low-osmolar contrast media group (LO group), 317 cases, using iopamidol (370mg I/ml). One hundred and ten in-patients undergone unenhanced CT were recruited as control group. The clinical features, changes of plasma Scr and eGFR (estimated glomerular filtration rate), incidence of CIN (contrast-induced nephropathy) were compared and analyzed. **Results:** No serious acute adverse events were recorded. The average age of IO group was much smaller than that of LO group and control group ($P < 0.017$). No statistically difference was found in sex constituent ratio between these three groups. There were more patients with risk factors in IO group than in the other two groups ($P < 0.017$), and more patients with risk factors in LO group than in control group ($P < 0.017$). The plasma Scr decreased and eGFR increased in IO group ($P < 0.05$). The plasma Scr increased in LO group ($P < 0.05$). The plasma Scr and eGFR showed no statistically significant difference before and after unenhanced examination. Incidence of CIN: the incidence of CIN in IO group and LO group was 2.6% and 7.9%, respectively. 13.6% of patients in control group met the definition of CIN with increased Scr after unenhanced CT examination. The incidence of CIN in IO group is much lower than that of control group ($P < 0.017$). There was no statistically significant difference in incidence of CIN between IO group and LO group, as well as between LO group and control group. **Conclusion:** There is no adverse effect on renal function in IO group, while there is increase of Scr in LO group. The incidence of CIN in IO group is close to that in LO group. The increase of Scr could be observed in patients without contrast media administration, so the judgment of "CIN" should be cautious, with careful discrimination of other factors of renal function impairment.

【Key words】 Iodixanol; Iopamidol; Contrast-induced nephropathy

材料与方法

1. 临床资料

作者单位:100034 北京,北京大学第一医院医学影像科
作者简介:吴静云(1985—),女,广西人,博士,住院医师,主要从事泌尿生殖系统影像诊断工作。
通讯作者:王霄英, E-mail: cjr. wangxiaoying@vip.163.com

回顾性搜集 2011 年 1 月—2013 年 12 月住院患者中行冠状动脉 CTA 检查或者 CT 平扫的连续病例资料,患者要有检查前 2 周内及检查后 3 天内血清肌酐(serum creatinine, Scr)记录。排除标准:不符合上述标准或临床资料记录不完整的患者。符合入组条件

的冠状动脉 CTA 检查患者共 432 例,根据对比剂使用情况将其分为两组:等渗对比剂组,使用碘克沙醇(270 mg I/ml),115 例;低渗对比剂组,使用碘帕醇(370 mg I/ml)组,317 例。符合入组条件的 CT 平扫检查患者共 110 例,作为对照组。

2 随访指标及测定

所有患者随访 10 天,记录检查前 2 周内、检查后 3 天内及第 7~10 天的 Scr。计算肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration rate,eGFR)^[1],公式具体如下:

男性: $eGFR = 175 \times Scr^{-1.234} \times age^{-0.179}$
女性: $eGFR = 175 \times Scr^{-1.234} \times age^{-0.179} \times 0.79$
注:Scr,血清肌酐值;age,年龄

CIN 的诊断标准:排除其他原因,注射对比剂后 3 天内发生的急性肾损害,Scr 较注射前基线值增加 >25%或绝对值增加 >44.2 μmol/l。

3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,计量资料使用配对样本 *t* 检验、方差分析,计数资料使用 χ^2 检验。三组比较以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,再进行两两比较时使用 Bonferroni 调整,以 $P<0.017$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 三组人口学数据的比较

等渗对比剂组(男 71 例,女 44 例),平均年龄(65.25±12.44)岁。低渗对比剂组(男 175 例,女 142 例),平均年龄(61.59±10.40)岁。对照组(男 59 例,女 51 例),平均年龄(60.02±17.68)岁。三组年龄的差异有统计学意义($P<0.05$),其中等渗对比剂组平均年龄大于低渗对比剂组及对照组($P<0.017$),低渗对比剂组与对照组平均年龄的差异无统计学意义。三组性别构成比的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2. 三组危险因素的比较

三组的 CIN 危险因素的差异有统计学意义(表 1)。两两比较发现,等渗对比剂组有糖尿病、慢性肾病、心脏病等危险因素的患者比例较低渗对比剂组及对照组多($P<0.017$)。低渗对比剂组有慢性肾病的患者比例较对照组多($P<0.017$)。

表 1 三组患者对比剂肾病危险因素 (例)

危险因素	等渗对比剂组 (n=115)	低渗对比剂组 (n=317)	对照组 (n=110)	<i>P</i> 值
糖尿病	46	81	22	0.002
高血压	79	165	50	0.020
慢性肾病	2	114	16	0.000
心脏病	35	3	18	0.000

3. 三组检查前及检查后 3 天内 Scr 及 eGFR 的变化

记录三组检查前、后的 Scr,并计算 eGFR(表 2)。各组内进行自身前、后对照,等渗对比剂组检查后 Scr 下降,eGFR 升高($P<0.05$)。低渗对比剂组检查后 Scr 升高($P<0.05$),但检查前、后 eGFR 的差异无统计学意义。对照组检查前、后 Scr 及 eGFR 的差异均无统计学意义。

表 2 三组患者检查前与检查后 3 天内血清 Scr 及 eGFR

参数	等渗对比剂组 (n=115)	低渗对比剂组 (n=317)	对照组 (n=110)
检查前			
Scr	86.64±18.28	81.60±15.64	112.9±101.5
eGFR	86.40±21.41	85.26±20.95	84.57±39.34
检查后			
Scr	83.66±18.59	83.36±16.34	118.94±117.53
eGFR	82.23±19.48	87.06±18.03	83.58±38.41
变化值			
Scr	-2.98±12.22*	1.76±12.16*	6.03±46.99
eGFR	4.17±17.76*	-1.80±20.32	-0.10±23.58
CIN 例数(%) [△]	3(2.6%)	25(7.9%)	15(13.6%)

注:* 检查前后 Scr、eGFR 自身对照差异有统计学意义($P<0.05$);[△] $P=0.006$ 。

4. CIN 发病率

等渗对比剂组 3 人发生 CIN,低渗对比剂组 25 人发生 CIN,两组的 CIN 发病率分别为 2.6%、7.9%。有 13.6%的平扫 CT 患者出现了符合 CIN 诊断标准的 Scr 升高。三组 CIN 发病率的差异有统计学意义,两两比较发现等渗对比剂组 CIN 的发病率低于对照组($P<0.017$)。等渗对比剂组与低渗对比剂组、低渗对比剂组与对照组“CIN”发病率的差异均无统计学意义。增强扫描的患者中,发生 CIN 的患者在检查后 7~10 天 Scr 恢复到基线水平。

讨 论

CIN 是指排除其他原因,注射对比剂后 3 天内发生的急性肾损害,Scr 较注射前基线值增加 >25%或绝对值增加 >44.2 μmol/l^[2]。CIN 的发病率从普通人群 2%到重度肾功能不全患者 50%不等^[3]。

欧洲泌尿生殖放射协会专门成立的对比剂安全委员会提出了 CIN 相关的诊断和预防指南。目前公认 CIN 危险因素包括患者相关及检查相关的危险因素。患者相关危险因素包括:eGFR<60 ml/min/1.73 m² 的患者经动脉注射对比剂、eGFR<45 ml/min/1.73 m² 患者经静脉注射对比剂、患者合并以下情况:年龄>70 岁、糖尿病肾病、脱水、充血性心力衰竭(NYHA 3~4 级)、近期心肌梗死(<24h)、主动脉球囊反搏泵置入、血容比低、确诊或怀疑急性肾功能不全等。检查相关危险因素包括:经动脉注射对比剂、高渗对比剂、大剂量对比剂、短期多次注射对比剂等^[2]。本研究中,相对于低渗对比剂组及对照组,等渗对比剂组有 CIN 患者相关危险因素的病例较多。

CIN 发生的病理生理机制复杂,确切的发病机制

目前尚不清楚,但肾髓质缺氧被认为是 CIN 发生的重要原因^[4]。可能的发病机制有:①对比剂导致肾脏血流动力学变化。对比剂对肾脏血流的影响呈双向性,注射对比剂后,肾血管急性短暂扩张,肾血流量增加,随后长时间收缩,肾髓质血流减少 10%~25%,导致缺血性损伤或细胞坏死^[5]。②活性氧及自由基的作用。注射对比剂后肾髓质血流量下降,但钠离子重吸收需氧量增加,导致活性氧增多,一旦活性氧增多超过细胞的清除能力,则可造成缺血再灌注损伤^[2]。③对比剂对肾小管细胞的直接毒性作用。高渗对比剂较低渗及等渗对比剂对肾小管的直接毒性更显著。对比剂可直接导致细胞膜蛋白重新分布,细胞外 Ca^{2+} 减少, DNA 断裂,细胞间连接破坏,细胞增殖下降,细胞凋亡等作用直接对肾小管细胞产生毒性^[6]。

本研究中,行冠状动脉 CTA 检查的患者,使用了两种碘双对比剂,其理化特性不同。碘克沙醇的碘原子数目与溶解粒子数目的比值为 6:1,为非离子型、双聚体六碘对比剂,与正常体液等渗。碘帕醇的碘原子数目与溶解粒子数目的比值为 3:1,为非离子型、三碘对比剂,渗透压稍高于正常体液。高渗对比剂和低渗对比剂引起的渗透性利尿大于等渗对比剂,远端钠离子的排泄和髓袢的负荷增加,导致低氧或血容量不足,继而激活压力调节激素的分泌,损伤肾脏功能^[7],因此有研究认为,等渗对比剂肾毒性更低。本研究发现等渗对比剂组在检查后 Scr 下降,eGFR 升高,而低渗对比剂组在检查后 Scr 升高,可能与对比剂的渗透压相关。

但是,静脉注射碘对比剂与肾脏损伤之间是否存在确切的关系,目前仍未得到公认的结论,虽然有很多相关研究,但结果并不一致,所以这个领域仍受到很多研究者的关注,但缺乏高质量的研究证据。首先,静脉注射对比剂的肾毒性很大程度是由心血管介入造影经动脉注射对比剂的研究中推测的^[8]。其次,这些研究大多没有对照组,不能排除其他医源性或自身生理改变导致的 Scr 升高^[9]。有 13 个包括对照组的研究发现:没有注射对比剂的患者,发生急性肾损伤的比率与注射对比剂的患者一样常见,甚至更常见^[10]。本研究纳入了同时期住院患者中进行 CT 平扫的病例作为对照,发现对照组在检查后 Scr 变化符合“CIN”定义的病例数明显多于使用对比剂的患者,与其他研究者发现的结果类似。对照组患者是由于其他原因导致了肾功能的改变,与对比剂无关。

本研究有一定的局限性:虽然本研究加入了对照组,但是对照组的样本较少,在今后的研究中可进一步扩大样本量;另外,对于流行病学研究,单中心数据的证据水平较低,下一步应开展多中心研究,以验证本研究的结论。

总之,静脉注射等渗对比剂碘克沙醇(270 mg I/ml)对肾功能没有影响,静脉注射低渗对比剂碘帕醇(370 mg I/ml)后 Scr 升高,两组的 CIN 发病率接近。而不注射碘对比剂的 CT 检查患者,在检查后也可能由于其他因素导致肾功能降低,因此判断 CIN 时应除外其他影响因素,避免对 CIN 的过度诊断。使用对比剂过程中,应按照最新的操作指南,尽可能预防、早期发现 CIN 的发生。

参考文献:

- [1] Ma YC, Chen JH, Luo Q, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10): 2937-2944.
- [2] Stacul F, Vander Molen A, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy; updated ESUR contrast media safety committee guidelines[J]. Eur Radiol, 2011, 21(12): 2527-2541.
- [3] Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy; the wheel has turned 360 degrees[J]. Acta Radiol, 2008, 49(6): 646-657.
- [4] Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(1): 288-296.
- [5] Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, et al. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy[J]. Invest Radiol, 2010, 45(4): 188-195.
- [6] Haller C, Hizoh I. The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells in vitro[J]. Invest Radiol, 2004, 39(3): 149-154.
- [7] Jakobsen JA. Renal effects of iodixanol in healthy volunteer and patients with severe renal failure[J]. Acta Radiol Suppl, 1995, 399(suppl): 191-195.
- [8] Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe[J]. Radiology, 2010, 256(1): 21-28.
- [9] Baumgarten DA, Ellis JH. Contrast-induced nephropathy: contrast material not required[J]. AJR, 2008, 191(2): 383-386.
- [10] Bansal GJ, Darby M. Measurement of change in estimated glomerular filtration rate in patients with renal insufficiency after contrast-enhanced computed tomography: a case-control study[J]. J Comput Assist Tomogr, 2009, 33(3): 455-459.

(收稿日期: 2014-01-08)