

• 糖尿病影像学专题 •

血肌酐正常人群中糖尿病与对比剂肾病的相关性研究

叶锦棠, 张保翠, 罗健, 王蕊, 王霄英

【摘要】 目的:探讨行 CT 增强扫描时,血清肌酐(Scr)正常人群中糖尿病与对比剂肾病(CIN)的相关性。**方法:**回顾性收集 2011 年 10 月—2012 年 4 月在本院行 CT 增强扫描的 Scr 正常人群,共 1163 例患者入组,其中男 632 例,女 531 例。记录患者是否合并糖尿病、高血压、冠心病、肿瘤等病史情况,使用肾脏疾病饮食改良(MDRD)公式计算肾小球滤过率(eGFR)。记录患者在 CT 增强扫描前 2 周内及检查后 48~72 h 内的 Scr 值,以判断是否发生 CIN。应用 logistic 多因素回归分析探讨糖尿病是否为 CIN 的独立危险因素。**结果:**1163 例 Scr 正常人群中,糖尿病患者 182 例,非糖尿病患者 981 例;67 例 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$,其中 6 例 $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 。CT 增强扫描后 48~72 h,共检出 CIN 101 例(糖尿病患者中 16 例,非糖尿病患者中 85 例)。Logistic 回归分析认为糖尿病是 CIN 的一个独立危险因素($P < 0.001$)。**结论:**糖尿病是 CIN 的一个独立危险因素,即使是 Scr 正常人群,行 CT 增强检查时,仍应对糖尿病患者给予重点观察和监测。

【关键词】 对比剂;糖尿病;对比剂肾病;血清肌酐;体层摄影术,X 线计算机

【中图分类号】 R587.1; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)02-0123-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.02.006

A study on the correlation between diabetes mellitus and contrast-induced nephropathy in patient population with normal serum creatinine level YE Jin-tang, ZHANG Bao-cui, LUO Jian, et al. Department of Radiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the correlation between diabetes mellitus and contrast-induced nephropathy (CIN) in patient population of normal serum creatinine (Scr) level. **Methods:** Data of 1163 patients undergoing contrast enhanced CT were analyzed retrospectively. Clinical history including hypertension, coronary heart disease and cancer was recorded. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated following MDRO equation. CIN was recognized by comparison of serum creatinine before and after CT scan. Logistic regression was used for analysis to explore if diabetes mellitus was an independent risk factor of CIN. **Results:** The history of diabetes mellitus was found in 182 patients, and the other 981 without history of diabetes mellitus. 67 of the patients were detected being $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, moreover, 6 of them were detected being $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. CIN was diagnosed in 101 cases. It was proved by logistic regression that diabetes mellitus is an independent risk factor of CIN ($P < 0.001$). **Conclusion:** Diabetes is an independent risk factor of CIN. Diabetic patients, even with normal Scr level, should be paid more attention when undergoing contrast enhanced CT.

【Key words】 Contrast medium; Diabetes mellitus; Contrast-induced nephropathy; Serum creatinine; Tomography, X-ray computed

CT 是临床常用的影像学检查方法,为了提高病灶的检出率,常需要注射碘对比剂进行增强扫描。对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)是使用对比剂后的并发症之一,已成为医源性急性肾功能衰竭的第 3 位原因^[1]。临床工作者应了解碘对比剂使用的适应证和禁忌证,并评估 CIN 的发生风险。尽管已有广泛认可的临床指南来指导对比剂的使用,预防和处理不良反应的发生,但各种指南对 CIN 的诊断、预防和处埋建议也不尽相同。通常认为, CIN 确实存在,但非常少见,常见于基础肾功能异常的人群,对这类人群应进行碘对比剂注射前的筛查,即增强扫描前应测量血清肌酐(serum creatinine, Scr)或估计肾小球滤过

率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)进行风险评估^[2]。对肾功能正常人群是否需要筛查,尚无明确的共识。但实际上,基础肾功能正常不一定意味着肾脏没有病生理改变。特别是糖尿病患者,使用 Scr 标准诊断肾功能异常($\text{Scr} > 133 \mu\text{mol/L}$)时,往往会漏诊糖尿病肾病的早期患者^[3]。本研究拟探讨以 Scr 为诊断标准的“肾功能正常人群($\text{Scr} \leq 133 \mu\text{mol/L}$)”在合并糖尿病时, CIN 的发生情况。

材料与方法

1. 病例资料

回顾性收集 2011 年 10 月—2012 年 4 月在本院行 CT 增强检查的患者 1163 例,其中男 632 例,女 531 例,年龄 14~89 岁,中位年龄 58 岁。记录患者是否存在高血压、冠心病、肿瘤等病史情况。全部入组患者根

作者单位: 100034 北京 北京大学第一医院医学影像科

作者简介:叶锦棠(1979—),男,广东东莞人,博士,副主任医师,主要从事儿科影像学诊断工作。

通讯作者:王霄英, E-mail: cjr.wangxiaoying@vip.163.com

据临床是否确诊糖尿病进行分组。所有患者均无碘对比剂过敏史,并签署碘对比剂使用知情同意书。

2. CT 增强扫描及对比剂使用情况

CT 增强扫描:使用双筒高压注射器,经右侧肘正中静脉以 3.0~5.5 mL/s 的流率注射 60~80 mL 对比剂,继以相同的流率注射 30 mL 生理盐水。碘对比剂的剂型包括碘帕醇 370(370 mg I/mL)、碘佛醇(320 mg I/mL)、碘帕醇 300(300 mg I/mL)和碘普罗胺(300 mg I/mL)。在 CT 增强扫描前 2 周内及检查后 48~72 h 内分别测量所有患者的 Scr,检测前 4 h 内禁食。

根据 Scr 结果,应用肾脏疾病饮食改良研究简化公式(modification of diet in renal disease,MDRD)^[4]计算 eGFR: $eGFR_{男} = 175 \times Scr - 1.234 \times 年龄 - 0.179$; $eGFR_{女} = 175 \times Scr - 1.234 \times 年龄 - 0.179 \times 0.79$ 。

3. CIN 的诊断标准

排除其他原因,注射对比剂后 3 d 内发生急性肾损害;Scr 较注射前基线值增加 >25% 或绝对值增加 >44.2 $\mu\text{mol/L}$ 。

4. 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验或者方差分析进行统计学比较;计数资料采用率或构成比表示,使用卡方检验进行统计学分析;logistic 多因素回归分析糖尿病是否为 CIN 发生的独立因素。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

1163 例入组病例中,糖尿病患者 182 例,非糖尿病患者 981 例。糖尿病组及非糖尿病组的临床资料及统计结果见表 1。

1163 例入组病例的 Scr 为 36~129 $\mu\text{mol/L}$,中位数为 80 $\mu\text{mol/L}$,均处于正常范围(<133 $\mu\text{mol/L}$)。根据 MORD 公式得出:67 例 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$,其中 6 例 $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 。确诊 CIN 患者 101 例,其中糖尿病组 16 例(16/182),非糖尿病组 85 例(85/981)。糖尿病组及非糖尿病组发生 CIN 的情况见图 1。

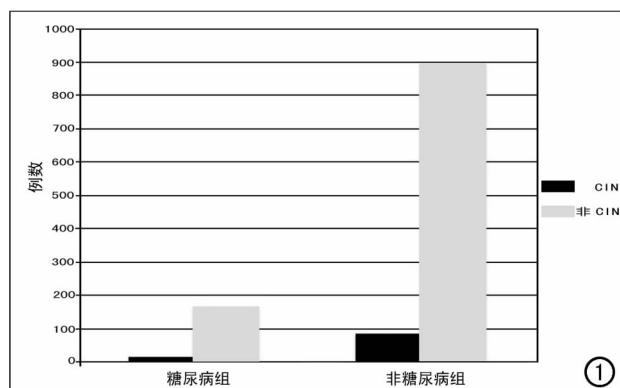


图 1 糖尿病组及非糖尿病组 CIN 发生比较。

以是否发生 CIN 为结局变量,采用 logistic 回归分析进行危险因素的研究,结果发现糖尿病的 OR 值为 0.095,95%CI 为 0.589~1.803, $P < 0.001$,分析结果认为,糖尿病为 CIN 的独立危险因素。

讨 论

CIN 的病理生理机制目前尚不明确,可能为多种因素所致,其中对比剂对肾小管上皮细胞的直接毒性作用以及肾脏灌注减少被认为是导致 CIN 的主要机制^[5]。既往研究表明,引起 CIN 的危险因素很多,包括高龄^[6]、冠心病^[7]、高血压^[8]、慢性肾脏疾病^[9]、所用对比剂剂型^[10]、糖尿病^[11]等,但这些研究的设计常不能除外混杂因素的影响,结论也不完全一致。另外,除了已知注射碘对比剂会导致 CIN 的发生,注射钆对比剂是否有肾毒性并导致 CIN,目前尚无定论,且仅有少数的研究报道^[12]。

本文系回顾性研究,为了单独评估糖尿病与 CIN 的相关性,分析了糖尿病组及非糖尿病组之间的临床基线情况。本研究发现,年龄、高血压、冠心病、肿瘤病史以及使用的对比剂剂型在两组间的差异均具有统计学意义。受到如此多因素的影响,简单的卡方检验并不能有效说明糖尿病与 CIN 间的相关性。为此,logistic 多因素回归分析是最好的统计选择。本研究重点探讨糖尿病与 CIN 的关系,以糖尿病作为独立因素进行分析,结果发现糖尿病的确为发生 CIN 的独立危险因素($P < 0.001$)。

肾功能正常的糖尿病患者与非糖尿病患者出现

表 1 糖尿病组及非糖尿病组的临床资料及统计结果

组别	例数	性别(%)		年龄	高血压(%)	冠心病(%)	肿瘤病史(%)	对比剂剂型(%)			
		男	女					D370	V320	U300	D300
糖尿病	182	98(53.8)	84(46.2)	64.5 $\pm$ 9.7	111(61.0)	69(37.9)	42(23.1)	80(44.0)	20(11.0)	56(30.8)	26(14.3)
非糖尿病组	981	534(54.4)	447(45.6)	56.8 $\pm$ 14.1	334(34.0)	129(13.1)	308(31.4)	235(24.0)	260(26.5)	340(34.7)	146(14.9)
统计值*	—	0.008		19.385	49.378	61.497	6.026	40.608			
P 值	—	0.927		0.000	0.000	0.000	0.014	0.000			

注:D370 为碘帕醇 370(370 mg I/mL),V320 为碘佛醇(320 mg I/mL),U300 为碘帕醇 300(300 mg I/mL),D300 为碘普罗胺(300 mg I/mL)。统计值*:糖尿病与非糖尿病组年龄比较采取独立样本 *t* 检验,统计值为 *F*;性别构成、高血压、冠心病、肿瘤病史比率的比较采取卡方检验,统计值为 χ^2 ;对比剂剂型采取 Kruskal-Wallis 检验,统计值为 *H*。

CIN 风险的比较结果目前各文献报道尚不一致,但所有研究均认为合并肾功能障碍的糖尿病患者发生 CIN 的概率明显增高^[13]。作为 CIN 的一个重要的独立危险因素,糖尿病患者更容易发生 CIN 的机制可能为:糖尿病的高糖内环境可以诱导线粒体产生反应性氧化产物(reactive oxygen species, ROS),而 ROS 的增加是糖尿病慢性并发症的共同基础^[14],ROS 可以:①激活多元醇旁路;②增加蛋白质非酶糖化;③激活蛋白激酶 C;④激活己糖胺途径。通过这些途径导致细胞损伤,引起弥漫性肾基底膜增厚、系膜增生和蛋白、补体、纤维蛋白原等沉积在肾小球的不同部位,最终导致 eGFR 下降;另外,高血糖引起肾小球内压力升高导致肾小球内皮细胞的损伤,从而增加糖尿病患者对对比剂的敏感性,使 CIN 的发生率显著增加。实际上,这个过程是逐渐发生的,当测量的 Scr 为正常值时,已经存在了。本研究的结果发现,即使是肾功能正常(以 Scr 为标准)的患者,糖尿病也会导致发生 CIN 的危险性增高,应引起足够的重视。

值得注意的是,Scr 虽然是临床简便的筛查指标,但其对 CIN 的风险评估并不准确。本研究结果显示,使用 Scr 和 eGFR 评估对比剂风险的结果不完全一致。本组 1163 例患者,Scr 均处于正常范围($<133 \mu\text{mol/L}$),以 Scr 为标准均为注射对比剂的低危人群,但 67 例患者 $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$,为动脉内注射碘对比剂的高风险人群,其中 6 例 $\text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$,为静脉内注射碘对比剂的高风险人群。本研究结果与国内外多项研究发现一致^[15,16]:Scr 正常时,不一定能保证患者是碘对比剂使用的低危人群。特别是在中国人群中,仅依靠问卷调查或者 Scr 来判断肾功能是不够的,建议常规采用 eGFR 来评估肾功能。此外,eGFR 除了是更准确的对比剂使用筛查指标外,其对冠心病介入治疗后的预后判断也是很好的指标。孙明裕等^[17]研究发现,对 Scr 正常的冠心病患者行冠脉介入治疗时,eGFR 是对侧支循环不充分的重要预测因素,故单纯监测对比剂增强检查前的 Scr 是不够的,eGFR 可更准确地对人群进行危险分层,这也是各种对比剂相关指南均使用 eGFR 指标来进行分层的原因。

本研究有一定的局限性。首先,CIN 的评判应除外其他肾损害的因素,需要更好的实验设计,包括设置对照组等^[10];其次,糖尿病的病程、严重程度、治疗情况等都会影响肾脏的功能,应对糖尿病肾病进行分期加以区分以符合真正的临床流程,在今后的研究中,拟增大样本量,进一步研究糖尿病肾病的分期与 CIN 的关系。

总之,糖尿病是 CIN 的一个独立危险因素。即使

对 Scr 正常人群,行 CT 增强检查时,仍应对糖尿病患者给予重点观察和监测。

参考文献:

- [1] Gleeson TG, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy[J]. AJR, 2004, 183(6):1673-1689.
- [2] McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, et al. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate[J]. Radiology, 2014, 271(1):65-73.
- [3] Ivanac-Jankovic R, Lovcic V, Magas S, et al. The novella about diabetic nephropathy[J]. Acta Clin Croat, 2015, 54(1):83-91.
- [4] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10):589-595.
- [5] Chyou AC, Thodge A, Feldman ND, et al. Statins in the prevention of contrast-induced nephropathy[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2015, 17(4):375.
- [6] Fu N, Li X, Yang S, et al. Risk score for the prediction of contrast-induced nephropathy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Angiology, 2013, 64(3):188-194.
- [7] Tehrani S, Laing C, Yellon MD, et al. Contrast-induced acute kidney injury following PCI[J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43(5):483-490.
- [8] Lee J, Cho JY, Lee HJ, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing intravenous contrast-enhanced computed tomography in Korea: a multi-institutional study in 101487 patients[J]. Korean J Radiol, 2014, 15(4):456-463.
- [9] Piskinpas S, Altun B, Akoglu H, et al. An Uninvestigated risk factor for contrast-induced nephropathy in chronic kidney disease: proteinuria[J]. Ren Fail, 2013, 35(1):62-65.
- [10] 吴静云, 王霄英, 张保翠. 静脉注射碘克沙醇(270mg I/mL)肾脏不良反应的临床观察[J]. 放射学实践, 2013, 29(3):239-241.
- [11] Andreucci M, Solomon R, Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(5):741018.
- [12] 罗健, 刘婧, 王霄英, 等. 静脉注射对比剂钆喷替酸葡甲胺对肾功能正常及轻、中度异常者近期血清肌酐值的影响[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(12):1253-1257.
- [13] Calvin AD, Misra S, Pflueger A. Contrast-induced acute kidney injury and diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2010, 6(11):679-688.
- [14] Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S, et al. Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013(11):123589.
- [15] Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, et al. Contrast medium-induced nephrotoxicity risk assessment in adult inpatients: a comparison of serum creatinine level- and estimated glomerular filtration rate-based screening methods[J]. Radiology, 2013, 269(1):92-100.
- [16] 赵凯, 吴静云, 王霄英, 等. 冠状动脉 CTA 检查前患者肾功能情况调查[J]. 放射学实践, 2014, 29(3):245-248.
- [17] 孙明裕, 褚俊, 韩永生. 肌酐正常的冠心病患者肾小球滤过率对冠状动脉侧支循环的影响及危险因素[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(4):331-334.

(收稿日期:2015-12-20 修回日期:2016-01-10)