

## CT灌注评价兔糖尿病肾病动物模型肾皮质血流动力学变化的实验研究

郑玉丽, 任克, 王永芳, 赵宇, 赵丽

**【摘要】目的:**以兔糖尿病肾病(DN)动物模型为研究对象,利用CT灌注(CTP)参数评价肾皮质的血流动力学变化。**方法:**研究对象为18只血糖正常的新西兰兔,随机选取3只处死,取其双侧肾脏制作病理标本。剩余15只注射四氧嘧啶,72h后分别测量每只兔的血糖浓度,若血糖浓度大于16mmol/L,则认为糖尿病(DM)诱导成功;12周后,若DM诱导成功的新西兰兔血糖浓度持续大于16mmol/L,则认为DN模型诱导成功。采集肾脏基线状态与DN状态的CTP图像,并测量CT灌注参数值,包括血流量(BF)、血容量(BV)、平均通过时间(MTT)和渗透性(PMB)。制作DN肾脏病理标本,观察肾脏病理结构的改变。**结果:**剩余15只兔成功造模8只。正常肾脏及DN肾脏的双侧皮质各个灌注参数值差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ );DN肾脏较正常肾脏皮质的BF值减小[分别为 $(426.64 \pm 21.77)$ 和 $(522.46 \pm 9.70)$  mL/100 mL·min],BV值减小[分别为 $(54.45 \pm 6.16)$ 和 $(56.90 \pm 5.38)$  mL/100mL],PMB值减小[分别为 $(79.12 \pm 6.26)$ 和 $(99.39 \pm 12.69)$  mL/100mL·min],MTT延长[分别为 $(7.71 \pm 1.11)$ 和 $(6.55 \pm 0.69)$  s],且差异均有统计学意义( $P$ 值均 $<0.01$ );光镜下, DN肾脏较正常肾脏肾小球饱满,体积增大,系膜基质增多,系膜细胞增生。**结论:**CTP可以对早期兔DN肾皮质的血流变化进行定量分析,能够有效反映肾功能的变化,为DN的早发现、早治疗提供直接依据。

**【关键词】** 糖尿病肾病; CT灌注; 体层摄影术, X线计算机; 兔

**【中图分类号】** R587.1; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)09-0927-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.09.007

**Experimental study of CT perfusion for renal cortical hemodynamic changes in rabbit model with diabetic nephropathy** ZHEN Yu-li, REN Ke, WANG Yong-fang, et al. Department of Radiology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang, 110001, China

**【Abstract】 Objectives:** To investigate the possibility of using CT perfusion (CTP) parameters to detect renal cortical hemodynamic changes in rabbit model with diabetic nephropathy (DN). **Methods:** Eighteen New Zealand rabbits with normal blood glucose were enrolled into this study. Three of them were randomly sacrificed to obtain pathology specimen of normal kidney. 150mg/kg alloxan monohydrate was injected into the rest 15 rabbits to create DN model. The level of blood glucose was measured 72h after injection. Induced diabetes model was considered successful as the blood glucose level $>16$ mmo/L. If the blood glucose level was persistently  $\geq 16$ mmol/L for 12 weeks, diabetes nephropathy (DN) model was considered to be completed. The baseline renal CTP images as well as that after DN model was acquired respectively; and the renal cortical CT perfusion parameters, including blood flow (BF), blood volume (BV), mean transit time (MTT) and permeability (PMB) were measured and analyzed. Pathology specimen of DN was compared with that of normal kidney and the pathological structural changes were studied. **Results:** No statistical difference was found between bilateral renal cortical perfusion parameters in normal and DN model kidney (all  $P>0.05$ ). Yet, lower BF was assessed in DN rabbits compared with that of normal ones [ $(426.64 \pm 21.76)$  mL/100mL·min vs  $(522.46 \pm 9.70)$  mL/100mL·min], as well as BV [ $(54.45 \pm 6.16)$  mL/100mL vs  $(56.90 \pm 5.38)$  mL/100mL], PMB [ $(79.11 \pm 6.26)$  mL/100mL·min vs  $(99.39 \pm 12.69)$  mL/100mL·min] respectively and longer MTT [ $(7.71 \pm 1.11)$  s vs  $(6.55 \pm 0.69)$  s] respectively could also be revealed, with significant statistical difference ( $P<0.01$  for all). Compared with normal kidney, the DN kidney showed plump and enlarged glomeruli, increased number of mesangial cell and proliferation of mesangial matrix. **Conclusion:** Quantitative analysis of early renal cortical hemodynamic change of rabbit models with DN could be performed on CTP which could reflect the functional changes effectively, and further provide a direct evidence for early detection and early treatment.

**【Key words】** Diabetic nephropathy; CT perfusion; Tomography, X-ray computed; Rabbit

糖尿病(diabetic mellitus, DM)是严重危害人类健康的常见病之一,而在DM患者中糖尿病肾病(dia-

betic nephropathy, DN)是最常见的并发症之一, DN已成为终末期肾功能衰竭(end-stage renal disease, ESRD)的主要原因,也是糖尿病致命的主要病因<sup>[1-2]</sup>。

依据 Mogensen<sup>[3]</sup>对DN的分期,早期DN及早干预可以逆转或维持,不再恶化,故及早发现DN及肾脏损害对于患者的早治疗至关重要。相关研究利用血

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院放射科

作者简介:郑玉丽(1989-),女,山东潍坊人,硕士研究生,主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者:任克, E-mail: renke815@sina.com

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81571635);沈阳市科学技术资助(F15-199-1-40)

液或尿液等微量生化指标来反映早期 DN 肾脏功能的变化<sup>[4-5]</sup>,但是这些肾脏代谢指标只能间接反映肾功能的变化,并不能为肾脏损害提供直接证据,而且因肾脏自身代偿作用,部分生化指标在 DN 早期可能并不发生变化。在 DN 早期,肾脏功能及肾小球血流动力学会发生变化。近年来,利用 CT 灌注(CT perfusion, CTP)技术评价肾实质血流动力学变化来评估肾脏功能越来越受关注。本研究以兔 DN 动物模型为研究对象,通过观察 DN 肾脏皮质各个 CT 灌注参数值的变化,来评价肾脏血流动力学的改变。

## 材料与方法

### 1. 实验动物

本实验所需新西兰兔均由中国医科大学动物实验部提供,共 18 只,均为健康雄性,体重 3.0~4.0 kg/只,血糖正常,自由饮食饲养。

### 2. DN 模型的建立

18 只正常兔适应性饲养 1 周,随机选取 3 只处死,取其双侧肾脏;剩余 15 只进行 CT 灌注扫描,扫描成功 72 h(对比剂完全排泄)后,第一天按 50 mg/kg 的剂量进行四氧嘧啶(5% 浓度)注射,第二天按 100 mg/kg 的剂量注射,48 h 内自由摄取 10% 葡萄糖水。72 h 后,若血糖浓度大于 16 mmol/L,则认为糖尿病(DM)模型诱导成功;12 周后,若 DM 诱导成功的新西兰兔血糖浓度持续大于 16 mmol/L,尿中出现微量白蛋白,则认为 DN 模型诱导成功。随后对兔 DN 模型进行 CT 灌注扫描,完成后处死取其双肾。

### 3. 检查方法

采用西门子新双源 CT(Somatom Definition)行 CT 扫描,麻醉动物后(速眠新,0.1 mL/kg;戊为巴比妥钠,1 mL/kg)取仰卧位进行扫描,将其固定于特制的检查木板上,首先行常规 CT 扫描,选取肾门水平作为灌注扫描层面。兔耳缘静脉内放置 24GA 留置针,连接高压注射器,弹丸式注入对比剂碘克沙醇 320,剂量为 2 mL/kg,流率为 2 mL/s,采用体部灌注扫描,扫描参数:管电压 70 kV,管电流 100 mA,层厚 0.5 mm,延迟 4 s,扫描时间共计 40 s。扫描完成后以 1.5 mm 层厚进行图像重建。

### 4. 图像后处理及数据分析

将采集的图像传输至西门子工作站,使用 VPCT body 灌注软件对图像进行后处理。选取腹主动脉为供血动脉。因肾脏血流灌注不均匀,为避免测量误差,共选取 7 个感兴趣区(region of interest, ROI),分别于轴位肾门水平以“X”形选取 ROI,在冠状面图像上于肾上极、肾门水平、肾下极水平各选取一个 ROI。ROI 尽可能保持大小一致,避开周围血管和组织边

缘,以减少部分容积效应的影响,减小误差。

### 5. 组织学检查

实验结束后,应用过量麻醉药处死所有动物,摘取其双侧肾脏,HE 染色制作病理标本,光镜下观察肾脏病理结构改变。

### 6. 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。每侧肾脏皮质各个参数多次测量取平均值,配对数据差值服从正态分布时采用配对 *t* 检验进行组间比较,不符合正态分布时采用非参数检验中配对样本比较的 Wilcoxon 符号秩检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

### 1. 兔 DN 造模情况

15 只兔全部诱导出 DM,在注射四氧嘧啶后第 5 天~10 周内陆续死亡 7 只,剩余 8 只 12 周后仍存活,且血糖大于 16 mmol/L,尿中出现微量白蛋白,成功诱导 DN。

### 2. CT 灌注参数结果及灌注伪彩图

无论是正常肾脏还是 DN 肾脏,两侧皮质各个灌注参数值差异均无统计学意义( $P$  值均  $> 0.05$ ,表 1,图 1~4);而 DN 肾脏较正常肾脏皮质的血流量(blood flow, BF)减小[分别为  $(426.64 \pm 21.77)$  和  $(522.46 \pm 9.70)$  mL/100 mL·min],血容量(blood volume, BV)减小[分别为  $(54.45 \pm 6.16)$  和  $(56.90 \pm 5.38)$  mL/100 mL],毛细血管表面通透性(permeability, PMB)值减小[分别为  $(79.12 \pm 6.26)$  和  $(99.39 \pm 12.69)$  mL/100 mL·min],平均通过时间(mean transit time, MTT)延长[分别为  $(7.71 \pm 1.11)$  和  $(6.55 \pm 0.69)$  s],DN 肾脏与正常肾脏皮质比较,4 个灌注参数值差异均有统计学意义( $P$  值均  $< 0.01$ ,表 2,图 1~4),其中以 BF 值减小最为显著。与正常肾脏 CT 灌注伪彩图(图 5)相比, DN 肾脏 BF、BV、PMB 灌注伪彩图(图 6)颜色变浅,MTT 灌注伪彩图(图 6c)颜色略变深,时间-密度曲线(time-density curve, TDC)上升段起始时间略延迟,走形略显平缓,波峰降低,且出现时间延迟(图 6e)。

表 1 双侧肾脏 CT 灌注参数值比较

参数	左侧	右侧	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
正常肾脏				
BF	522.59 ± 10.25	522.33 ± 9.82	0.151	0.884
BV	56.76 ± 5.08	57.05 ± 6.00	0.376	0.718
MTT	6.54 ± 0.67	6.55 ± 0.74	0.057	0.956
PMB	99.38 ± 12.65	99.39 ± 13.60	0.016	0.988
DN 肾脏				
BF	427.17 ± 20.48	426.13 ± 24.40	—	0.889
BV	54.53 ± 6.13	54.38 ± 6.61	0.246	0.813
MTT	7.71 ± 1.05	7.71 ± 1.23	0.014	0.989
PMB	80.50 ± 6.49	77.74 ± 6.13	1.799	0.115

注:BF 单位为 mL/100mL·min, BV 单位为 mL/100mL, MTT 单位为 s, PMB 单位为 mL/100mL·min。

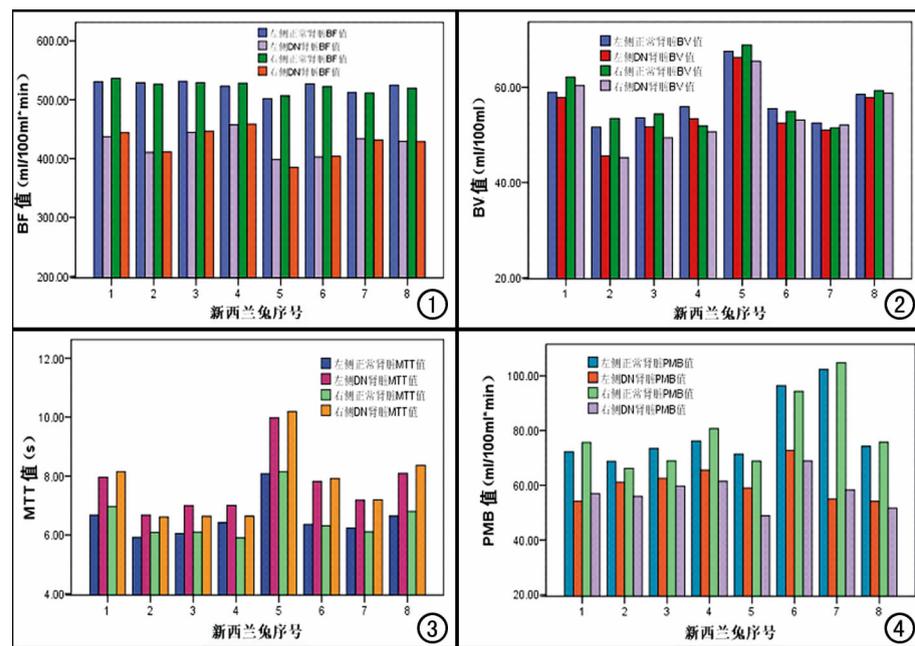


图1 正常肾脏与DN肾脏BF值比较图, DN肾脏BF值明显减小。图2 正常肾脏与DN肾脏BV值比较图, DN肾脏BV值减小。图3 正常肾脏与DN肾脏MTT值比较图, DN肾脏MTT值明显延长。图4 正常肾脏与DN肾脏PMB值比较图, DN肾脏PMB值明显减小。

### 3. 病理结果

DN肾脏与正常肾脏的HE染色相比, 肾小球体积明显增大, 系膜基质增多, 系膜细胞增生(图7)。

表2 正常肾脏与DN肾脏CT灌注参数值比较

参数	正常肾脏	DN肾脏	t值	P值
BF	522.46±9.70	426.64±21.77	20.665	0.000
BV	56.90±5.38	54.45±6.16	—	0.001
MTT	6.55±0.69	7.71±1.11	9.683	0.000
PMB	99.39±12.69	79.12±6.26	—	0.000

注: BF单位为 mL/100mL·min, BV单位为 mL/100mL, MTT单位为 s, PMB单位为 mL/100mL·min。

### 讨论

CTP的理论基础为核医学的放射性示踪剂稀释原理和中心溶剂定律, 即  $BF = BV/MTT$ <sup>[6]</sup>, 它将形态学与功能学相结合, 对组织器官进行综合评价和诊断。在静脉注射对比剂的同时, 连续动态扫描选定层面后, 获得该层面内每一像素的密度随时间变化的曲线, 此曲线反映碘对比剂在组织中量的变化, 间接反映血流在组织中的变化。利用不同的数学模型、灌注软件, 可以得到组织器官的各个灌注参数和灌注伪彩图, 从而全面评价组织器官的血流灌注状态。CTP计算所应用的数学模型主要包括去卷积模型和非去卷积模型。不同的厂家采用不同的模型、算法进行后处理得到各个灌注参数值。1980年, CTP的概念由Axel<sup>[6]</sup>最早提出, 最开始应用于脑部血流灌注分析。目前, CTP在肾脏领域主要应用于肿瘤性病变, 相关研究发现利

用CTP可以评价肿瘤微血管的生成状况、推测肾细胞癌的术前分级、揭示肿瘤不同组织学类型<sup>[7-9]</sup>, 为术前诊断及治疗提供依据, 还可用于监测肾脏血流减少性疾病<sup>[10-13]</sup>, 如高血压肾病、糖尿病肾病、肾动脉狭窄及肾静脉血栓等, 也有文献报道CTP可以对肿瘤的治疗疗效进行评价<sup>[14-17]</sup>。

正常肾脏约占人体体重的0.5%, 安静状态下却接受心输出量的20%~25%, 以每克组织重量计算, 肾脏是全身血流量最多的器官, 而肾脏血流的90%集中于肾皮质, 因此肾脏皮质血流量的改变可以反映整个肾脏的血流变化。其次, 肾脏为位于腹膜后体积较大的对称性实质器官, 血流丰富, 受呼吸运动影响较小, 适合CT灌注扫描。

正常肾脏主要由肾动脉供血, 而肾动脉与腹主动脉的TDC非常相近, 所以本研究在测量TDC时以腹主动脉作为供血动脉, 其TDC分为基线段、上升段、下降段和水平段。正常肾脏的TDC(图5e)呈锯齿状, 上下波动, 有陡直上升段, 波峰较高; DN肾脏(图6e)较正常肾脏的TDC初始上升时间向后推移, 上升段走形略显平缓, 波峰低, 且出现延迟。无论是正常肾脏还是DN肾脏, TDC下降段走行均平缓, 但是并未下降至基线水平, 表明肾脏皮质内有对比剂存留。目前, 判断一侧肾脏缺血的标准是患侧肾脏皮质血流灌注量小于对侧的25%, 而对于双侧肾脏弥漫缺血性病变尚无客观的评价标准<sup>[18]</sup>, 因此, 本研究采用自身前后对照, 观察DN肾脏各个CTP参数值较基线状态的变化情况, 同一个体不同状态的参数值差异更具参考价值。

本研究中DN兔双侧肾脏各个灌注参数值差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ ), 符合DN为弥漫性病变的特点。DN肾脏较基线状态各个灌注参数值差异均有统计学意义( $P$ 值均 $<0.01$ ), BF值、BV值、PMB值减小, MTT值延长, 且BF值减小最为显著。从直观的灌注伪彩图中也可以得到证实, 在同一个体、同比色度的情况下, DN肾脏较正常肾脏的BF、BV、PMB灌注伪彩图颜色变浅, MTT图像颜色略变深。本实验虽采用动物模型, 但与李凯等<sup>[13]</sup>的实验结果相似, 各个灌注参数值的变化趋势也一致, 总结本研究出现该结果的原因可能与以下因素有关: DN初始阶段,

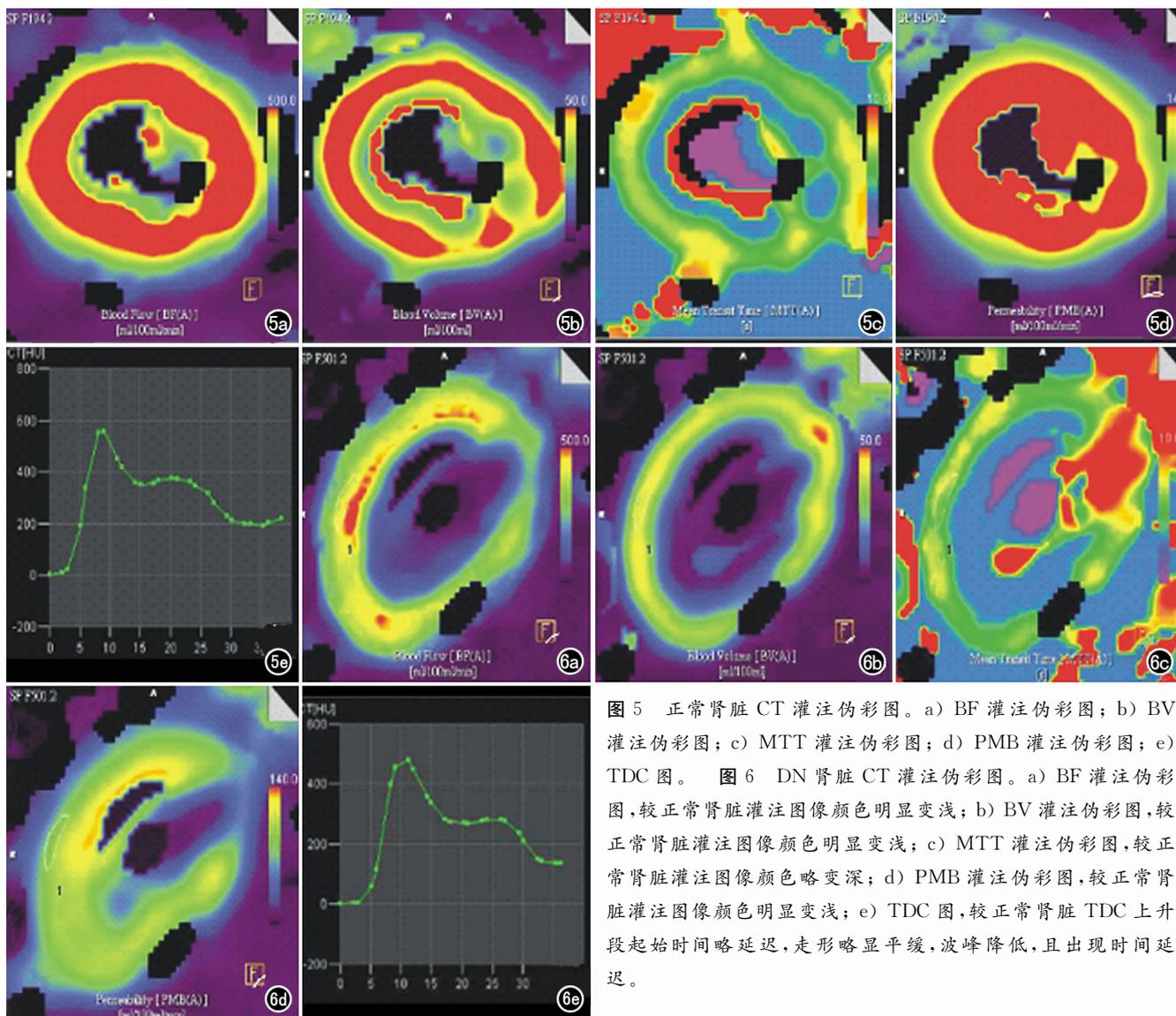


图5 正常肾脏CT灌注伪彩图。a) BF灌注伪彩图；b) BV灌注伪彩图；c) MTT灌注伪彩图；d) PMB灌注伪彩图；e) TDC图。图6 DN肾脏CT灌注伪彩图。a) BF灌注伪彩图，较正常肾脏灌注图像颜色明显变浅；b) BV灌注伪彩图，较正常肾脏灌注图像颜色明显变浅；c) MTT灌注伪彩图，较正常肾脏灌注图像颜色略变深；d) PMB灌注伪彩图，较正常肾脏灌注图像颜色明显变浅；e) TDC图，较正常肾脏TDC上升段起始时间略延迟，走形略平缓，波峰降低，且出现时间延迟。

持续的高血糖使肾内血流动力学发生变化，肾小球呈现“高灌注、高滤过、高血压”的特点，导致肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)增大，随着病情的加重，肾小球毛细血管壁内皮细胞、系膜细胞损伤，细胞基质合成增多，高血压、高滤过导致血浆中部分大分子通过毛细血管壁，滞留于壁上，这将进一步刺激细胞基质的合成<sup>[2,19]</sup>，以上一系列反应导致基底膜增厚，毛

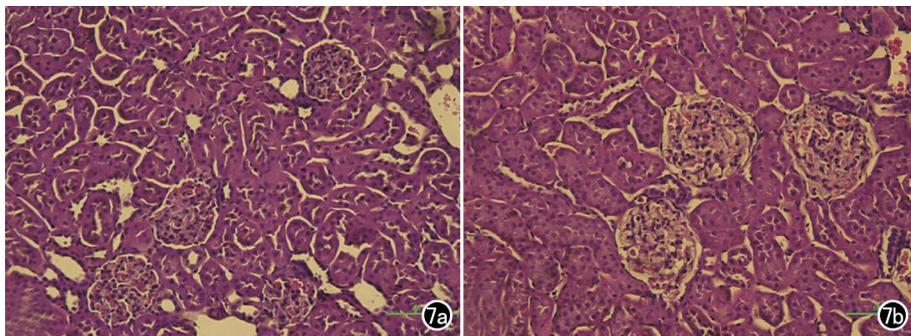


图7 兔肾脏病理图像(HE, ×200)。a) 正常兔肾脏病理图像；b) DN兔肾脏病理图显示肾小球饱满，体积增大，系膜基质增多，系膜细胞增生。

细血管管腔变细、狭窄，因此血流灌注值减小，血流流速减慢，血管通透性降低，从而导致BF值、BV值、PMB值下降，而MTT值延长。Bentley等<sup>[20]</sup>通过建立动物模型对其肾脏进行血流动力学研究发现，肾脏局部血流量的大小主要由微血管的分布容积决定，而不是MTT，DN肾脏毛细血管开放不良，相对分布容积减小，因此虽然MTT延长，但BF值明显减小，而BV值减小幅度较小。DN肾脏的病理表现与以上结论相吻合。由此可见，皮质CTP各参数值的改变可以反映DN早期肾脏功能的变化，其中以BF值改变最为敏感。

本研究测得的正常兔肾脏的CTP各参数值与其他研究<sup>[21-22]</sup>有差异，这可能与个体差异、性别、年龄、实验方法、对比剂类型及注射流率、不同的算法、机器类型等有

关。总之,CTP各个灌注参数相对值的变化具有更重要的临床价值,也是我们研究的重点。

本研究存在的问题:①因兔DN造模有一定的死亡率,本研究造模成功率较低,导致样本量较少,今后仍需加大样本量证实本研究结果的可靠性及可重复性。临床常以GFR作为评价肾功能的金标准,考虑兔容易死亡,本研究未检测GFR,而以病理改变作为诊断DN的标准;②CTP扫描方式为连续动态扫描,故局部组织接受的辐射剂量较大,应该在保证图像质量的前提下尽可能减小mAs<sup>[23]</sup>;③对比剂本身会对肾脏产生损伤,故应尽可能应用肾毒性小的非离子型对比剂,近年来也有学者认为,非离子型对比剂也可以适当应用于肾功能不全的患者<sup>[24-25]</sup>。

综上所述,CTP可以对早期DN肾脏功能变化进行定量分析,其参数可以反映DN肾脏的血流特点和血管特性,其中以BF最为敏感,有助于临床更准确地评估DN肾脏损害,从而进一步提高DN的诊断符合率及筛查率。目前,CTP成像技术在糖尿病肾病领域的应用尚处于初步阶段,报道不多,有待于进一步研究。

#### 参考文献:

[1] KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(2 suppl 2): S12-154.

[2] 赵龙,关广聚. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(7): 554-558.

[3] Mogensen CE. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1986, 46(3): 201-206.

[4] 王晓洪. 生化检测指标对糖尿病肾病早期诊断的临床意义[J]. 糖尿病新世界, 2015, 35(6): 138.

[5] 王旭方,李梦婕,葛永纯,等. 糖尿病肾病患者血清及尿液代谢组学特点及临床意义[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(3): 201-209.

[6] Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid - sequence computed tomography: theoretical analysis[J]. Radiology, 1980, 137(3): 679-686.

[7] Lee TY, Purdie TG, Stewart E. CT imaging of angiogenesis[J]. Q J Nucl Med, 2003, 47(3): 171-187.

[8] Chen Y, Zhang J, Dai J, et al. Angiogenesis of renal cell carcinoma: perfusion CT findings[J]. Abdominal Imaging, 2010, 35(5): 1-7.

[9] 陈英鑫,陈康,李苏建,等. 肾细胞癌 MSCT 灌注参数与细胞增殖活性的相关性研究[J]. 医学影像学杂志, 2009, 19(3): 308-312.

[10] Paul JF, Ugolini P, Sapoval M, et al. Gaux JC (2001) Unilateral renal artery stenosis: perfusion patterns with electron-beam dynamic CT-preliminary experience[J]. Radiology, 2001, 221(1): 261-265.

[11] Al-Said J, Kamel O. Changes in renal cortical and medullary perfusion in a patient with renal vein thrombosis[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2010, 21(1): 123-127.

[12] 王艳,史大鹏,高永举,等. 原发性高血压患者肾脏血流动力学变化的CT灌注研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2013, 21(4): 286-290.

[13] 李凯,龙莉玲,刘春斌. 糖尿病肾病的肾脏 MSCT 灌注初步探讨[J]. 实用放射学杂志, 2014, 30(6): 957-960.

[14] Goh V, Ng QS, Miles K. Computed tomography perfusion imaging for therapeutic assessment: has it come of age as a biomarker in oncology[J]. Invest Radiol, 2012, 47(1): 2-4.

[15] Jiang T, Kambadakone A, Kulkarni NM, et al. Monitoring response to antiangiogenic treatment and predicting outcomes in advanced hepatocellular carcinoma using image biomarkers, CT perfusion, tumor density, and tumor size (RECIST)[J]. Invest Radiol, 2012, 47(1): 11-17.

[16] Ng CS, Xiaohong W, Faria SC, et al. Perfusion CT in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with interferon[J]. AJR, 2010, 194(1): 166-171.

[17] 孙昊,薛华丹,刘炜,等. 肾细胞癌患者栓塞前后CT灌注表现及其健侧体积变化[J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(2): 227-231.

[18] 田建明,邵成伟. 功能成像在体部病变的应用进展[J]. 上海:第二军医大学学报, 2005, 26(7): 720-723.

[19] 刘志红,黎磊石. 糖尿病肾病发病机理[J]. 中华肾脏病杂志, 1999(zh): 120-123.

[20] Bentley MD, Lerman LO, Hoffman EA, et al. Measurement of renal perfusion and blood flow with fast computed tomography[J]. Circ Res, 1994, 74(5): 945-951.

[21] 孙建男,郭启勇,杨立国,等. 多层螺旋CT肾脏灌注成像的实验研究[J]. 中国医学影像技术, 2005, 21(6): 831-833.

[22] 桑俊勇,郝新忠,武志峰,等. MSCT灌注成像评价兔积水肾功能[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(11): 1593-1596.

[23] 黄小华,敬宗林,张小明. 胰腺多层螺旋CT照射剂量与噪声的关系分析[J]. 放射学实践, 2010, 25(6): 688-690.

[24] Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol[J]. Invest Radiol, 2006, 41(11): 815-821.

[25] Thomsen HS, Morcos SK. Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT—a pooled analysis of two randomized trials[J]. Eur Radiol, 2009, 19(4): 891-897.

(收稿日期:2016-10-09 修回日期:2017-02-20)