

碘对比剂引起急性肾损伤的相关危险因素分析

朱俊, 杜倩*

重庆医科大学附属第三医院(捷尔医院)药剂科, 重庆 401120

摘要: **目的** 探讨不同程度碘对比剂后急性肾损伤的危险因素及其转归预后。**方法** 筛选2016年4月1日至2019年8月31日于重庆医科大学附属第三医院住院期间发生碘对比剂后急性肾损伤(PC-AKI)的患者,按照急性肾损伤分层标准将其分为非严重损伤组(A组)和严重损伤组(B组),从基本人口学资料、基础疾病、药物使用情况、转归预后等方面分析两组患者的特点及差异。**结果** 1 920例患者中发生PC-AKI者90例,其中A组72例(80.00%),B组18例(20.00%),B组中最终需肾脏替代治疗(血液透析)干预者11例(12.22%)。A组与B组间一般情况、基础肾功能、碘对比剂的使用以及联用肾毒性药物、静脉水化量等观察指标无统计学差异。B组合并慢性疾病者更多,其中冠心病(55.56% vs 29.17%)、心肌梗死(27.78% vs 5.56%)患病率差异具有统计学意义($P < 0.05$),行血液透析的患者第一诊断为心肌梗死者占45.45%。65.85%的患者在使用对比剂后10 d内肌酐仍高于基线,54.54%的透析患者在出院时仍需透析治疗,81.81%的透析患者出院时死亡或放弃治疗。**结论** 合并冠心病、心肌梗死的患者更容易发生严重PC-AKI,当合并这些疾病的患者使用碘对比剂时,临床医师应密切关注其肾功能的变化。PC-AKI的肾功转归较差,发生PC-AKI后需透析治疗的患者往往预后不良。

关键词: 碘对比剂; 对比剂后急性肾损伤; 冠心病; 心肌梗死; 血液透析

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)04-0760-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.033

Risk factors of post-contrast acute kidney injury caused by iodine contrast agent

ZHU Jun, DU Qian

Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China

Abstract: Objective To investigate the risk factors and prognosis of different degrees of post-contrast acute kidney injury. **Methods** A retrospective analysis was performed for the patients admitted to The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from April 2016 to August 2019, the patients who met the diagnostic criteria of post-contrast acute kidney injury (PC-AKI) were divided into without serious injury group (group A) and serious injury group (group B), the characteristics and differences between two groups were analyzed by collecting the medical records of basic demographic datas, diseases, drugs and outcomes. **Results** 90 patients were diagnosed with PC-AKI among the 1 920 patients, including 72 patients (80.00%) in group A and 18 patients (20.00%) in group B, 11 patients in group B were treated with renal replacement therapy (hemodialysis) after using iodine contrast agent. There were no significant differences in general information, basic renal function, use of iodine contrast agent, nephrotoxic drug and intravenous hydration between two groups. Patients in group B had the higher prevalence of chronic diseases, especially the coronary heart disease (55.56% vs 29.17%) and myocardial infarction (27.78% vs 5.56%) ($P < 0.05$), myocardial infarction was the first diagnosis in 45.45% of the patients requiring hemodialysis. 65.85% of patients had a creatinine above baseline within 10 days after using contrast agent, 54.54% of the patients requiring hemodialysis couldn't stop receiving hemodialysis prior to discharge, 81.81% of the patients requiring hemodialysis died or gave up the treatment prior to discharge. **Conclusion** Patients with coronary heart disease or myocardial infarction were more likely to have severe PC-AKI. Doctors should pay close attention to patients' renal function after using contrast agent, especially when they had these diseases. The renal function of most patients with PC-AKI didn't return to baseline, the patients requiring hemodialysis after PC-AKI usually had poor outcomes.

Key words: iodine contrast agent; post-contrast acute kidney injury; coronary heart disease; myocardial infarction; hemodialysis

收稿日期: 2019-10-22

基金项目: 中国健康促进基金会医药知识管理专项基金(KNKT-ZX-1601)

第一作者: 朱俊(1990—),女,学士,药师,研究方向为临床药学。Tel:17783375180 E-mail: zhujun@hospital.cqmu.edu.cn

*通信作者: 杜倩(1985—),女,博士,主管药师,研究方向为医院药学和临床药学。E-mail: duqian@hospital.cqmu.edu.cn

随着医学影像学的发展及介入诊疗技术的不断更新,碘对比剂在临床的使用越来越普遍,但其导致的急性肾损伤也不容忽视。对比剂后急性肾损伤(post-contrast acute kidney injury, PC-AKI)是指血管内注射碘对比剂后发生的急性肾功能下降^[1],是医院获得性肾功能不全的主要原因之一^[2],其发生率约4.5%~11.4%^[3],PC-AKI的发生可能增加患者肾衰竭和死亡风险^[4-5],导致住院时间延长,增加医疗资源负担^[6]。有研究发现,肾损伤程度与预后明显相关^[7],轻度损伤患者往往不需干预,而严重肾损伤患者的远期死亡率明显高于轻度损伤患者^[8],这部分患者应为重点关注人群,但目前研究主要集中于PC-AKI的总体发生率和危险因素,鲜少对重度PC-AKI的危险因素、预后等信息开展研究。

本研究从一所综合性三甲医院1 920例使用碘对比剂前后均监测肾功的患者中,提取发生PC-AKI的患者90例,根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)标准,对急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)损害程度分层,探讨不同程度PC-AKI的人群特征、危险因素及转归预后,重点分析严重PC-AKI的危险因素,以提醒临床医师尽早识别严重PC-AKI的高危人群,提前做好预防和及时进行干预,避免严重不良反应发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年4月1日—2019年8月31日所有在重庆医科大学附属第三医院住院期间使用碘对比剂(碘海醇、碘克沙醇、碘美普尔、碘帕醇)且用药前7 d、用药后2 d内检查血清肌酐值的出院病例,共1 920例。以患者使用碘对比剂前最近1次肌酐值作为基线,筛选出使用碘对比剂后2 d内肌酐较基线增加 $\geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ 或超过基线50%以上的病例^[9]。排除在使用碘对比剂前行血液透析的患者、非血管内途径(如食道碘水造影、经内镜逆行性胰胆管造影术、T管造影、输尿管CT成像CTU等)使用碘对比剂患者、基线值极低($< 10 \mu\text{mol/L}$)的患者。最终纳入符合上述标准的PC-AKI患者90例。本研究经重庆医科大学附属第三医院医学伦理委员会批准,受理号为2019-19-01(免)。

1.2 分组方法

肾损伤程度分组标准:根据2012年KDIGO对AKI的分层标准^[9],将90例患者分成非严重损伤(A组)和严重损伤(B组)两组。严重损伤(即AKI 3期)的定义:使用碘对比剂后2 d内肌酐值较基线升

高 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$,或需要启动肾脏替代治疗,或 \geq 基线值3.0倍。其余患者纳入非严重损伤组(即AKI 1期、2期)。

此外,本研究为进一步考察严重PC-AKI患者的危险因素与转归预后,提取行肾脏替代治疗的患者信息作为B组的亚组进一步分析。

1.3 观察指标与判定依据

本研究主要观察合并其他疾病(包括慢性疾病、肾脏相关疾病)、基础肾功能、碘对比剂使用情况、肾毒性药物、静脉水化量对PC-AKI的影响,及不同程度PC-AKI的转归预后。其他慢性疾病是指发病率较高且可能对肾功能有影响的几种慢性疾病,包括高血压、糖尿病、冠心病、心力衰竭、心肌梗死。

纳入观察的肾毒性药物包括:血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂(ACEI/ARB)、非甾体抗炎药(NSAIDs)、袢利尿剂、甘露醇、羟乙基淀粉、肾毒性抗菌药(如氨基糖苷类、万古霉素等)。若患者在使用碘对比剂前后2 d内使用上述药物则判定为使用肾毒性药物。

静脉水化量的判定依据^[10]:指使用碘对比剂前后24 h静脉输液量之和,采用三分位法将其分成3组观察。

转归的判断依据^[11]:(1)未行肾脏替代治疗的患者,根据使用碘对比剂后3~10 d内最后1次肌酐值与基线的比较结果,分成痊愈、好转、未好转3种情况,痊愈指肌酐降至基线及以下,好转指肌酐高于基线但未达到PC-AKI诊断标准,未好转指肌酐仍在PC-AKI诊断标准以上(≥ 1.5 倍基线或超过基线 $\geq 26.4 \mu\text{mol/L}$)。(2)行肾脏替代治疗(全部为血液透析)患者,经透析治疗后的血肌酐值无法反映真实的肾脏功能,因此根据这部分患者疾病的转归预后判断,分为死亡、放弃治疗、好转。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行分析。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行两组间的比较;非正态分布计量资料以中位数表示。计数资料以频数(百分比)表示,采用 χ^2 检验和确切概率法进行两组间的比较。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基础情况

所有1 920例患者中,符合PC-AKI标准的患者共90例,占比4.69%。其中,非严重损伤组(A组)72

例(80.0%),严重损伤组(B组)18例(20.0%),B组中有11例(12.22%)需行肾脏替代治疗(全部为血液透析);所有患者的年龄范围为30~88岁,女性38例(42.2%),B组的女性比例与平均年龄均高于A组,但无统计学意义。B组患者合并其他慢性疾病的比例更高,其中冠心病、心肌梗死患病率差异具有统计学意义($P < 0.05$),但是否合并肾脏相关疾病无明显差别。需透析的患者,合并高血压、冠心病、急性心肌梗死的最多,其中第一诊断为急性心肌梗死者5例(占45.45%)。基础肾功能方面,B组合并慢性肾功能不全、肾小球滤过率(GFR) $< 60 \text{ mL/min}$ 的患者比例较A组更低,但最终全部行血液透析治疗。需行透析治疗患者的血肌酐基线值高于其他患者,但无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 用药情况

对比剂类型、给药途径与使用次数均无统计学差异($P > 0.05$)。大部分患者均合并使用了肾毒性药物,但肾毒性药物品种数及药物种类,组间无统计学差异($P > 0.05$)。静脉水化量范围为0~11 400 mL,中位数为3 471 mL,组间无统计学差异($P > 0.05$)。见表2。

2.3 转归预后

2.3.1 非透析患者 根据发生PC-AKI后血肌酐的变化趋势判断肾功能转归。其中,38例(42.22%)患者尽管在使用对比剂后2 d内肌酐升高,但此后3~

10 d内未复查肌酐值,无法判断转归。未透析且多次复查血肌酐的患者仅41例,B组末次肌酐值较诊断PC-AKI时降低幅度更大(56.76% vs 20.12%),但超过基线幅度也更大(153.46% vs 23.67%)。总体来看,14例(34.15%)肌酐降至基线以下,15例(36.58%)患者未好转,两组肌酐转归情况无统计学差异。见表3。

2.3.2 透析患者 11例(12.22%)患者在使用碘对比剂后,因少尿或无尿、严重肾功能不全、严重电解质紊乱或脓毒血症等原因行血液透析治疗。其中8例(72.73%)基础肾功能较好(肾小球滤过率 $\geq 60 \text{ mL/min}$),平均基线值(100.45 ± 70.35) $\mu\text{mol/L}$,于使用碘对比剂(3.00 ± 1.79) d后(范围0~6 d)行透析治疗,透析时平均肌酐值为(249.00 ± 181.70) $\mu\text{mol/L}$,升高幅度范围15.11%~712.64%。出院或死亡时6例(54.54%)患者仍需持续透析治疗,终止透析治疗患者中3例(27.27%)肌酐降至基线以下,2例(18.18%)远高于基线。最终6例(54.54%)患者死亡,3例(27.27%)放弃治疗,2例(18.18%)好转出院。

3 讨论

3.1 发生PC-AKI的概况

本研究所单位是由重庆医科大学整体负责医院管理及运营的一所非营利性、新型混合所有制医院,为所在区域的唯一一家综合性三甲医院,服务辐射人口180余万。医院设立25个临床科室,年出院4万余人次,年手术1.5万台,各临床专业均衡

表1 患者基础信息

Table 1 General information of patients

组别	n/例	性别/例		平均年龄/岁	高血压/例	糖尿病/例	冠心病/例
		男	女				
A	72	44	28	62.90±14.34	29	21	21
B	18	8	10	64.83±15.62	10	7	10*
B组透析	11	5	6	68.82±14.28	8	4	9#
组别	n/例	心力衰竭/例	心肌梗死/例	肌酐基线值/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		基础GFR异常/例	
A	72	16	4	85.06±51.34		21	
B	18	6	5*	85.94±60.12		3	
B组透析	11	4	5#	100.45±70.35		3	
组别	n/例	肾脏相关疾病/例	肾脏相关疾病种类/例				
			糖尿病肾病	肾(盂)积水	肾脏肿瘤	肾动脉狭窄	肾挫裂伤
A	72	18	8	4	5	1	1
B	18	5	3	2	1	0	0
B组透析	11	3	2	1	1	0	0

与A组比较:* $P < 0.05$;与B组比较:# $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs A group; # $P < 0.05$ vs B group

表2 患者用药情况
Table 2 Drug information of patients

组别	n/例	对比剂类型/例					对比剂给药途径/例		
		碘海醇	碘克沙醇	碘美普尔	碘帕醇	2种对比剂	静脉	动脉	静脉+动脉
A	72	38	13	2	15	4	52	17	3
B	18	10	4	0	3	1	14	4	0
B组透析	11	5	3	0	2	1	8	3	0

组别	n/例	使用对比剂次数/例			肾毒性药物/例	肾毒性药物品种数/例			
		1次	2次	3次及以上		1种	2种	3种	4种
A	72	47	18	7	57	25	24	6	2
B	18	10	4	4	16	7	7	1	1
B组透析	11	5	4	2	11	6	4	0	1

组别	n/例	肾毒性药物种类/例					静脉水化量/例			
		袢利尿剂	ACEI/ARB	甘露醇	羟乙基淀粉	NSAIDs	抗菌药	<2 200 mL	2 200-4 400 mL	>4 400 mL
A	72	49	19	11	11	5	4	26	25	21
B	18	16	4	4	1	2	1	4	6	8
B组透析	11	11	3	1	0	2	1	2	5	4

表3 非透析患者肾功能变化及转归

Table 3 Changes of renal function and prognosis in patients without hemodialysis

组别	n/例	基线肌酐值/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	诊断时肌酐值/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	末次肌酐值/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	诊断PC-AKI时较基线升高幅度/%	末次肌酐较诊断时降低幅度/%
		A	37	85.75±61.80	132.77±80.79	106.05±71.52
B(未透析)	4	65.00±26.24	381.00±159.59	164.75±173.24	486.15	56.76

组别	n/例	末次肌酐较基线升高幅度/%	末次复查肌酐与碘对比剂用药间隔/d	肾功能转归/例		
				痊愈	好转	未好转
A	37	23.67	6.49±2.67	12	11	14
B(未透析)	4	153.46	7.75±2.63	2	1	1

发展,收治病种多样,因此,本研究探讨的对比剂后急性肾损伤的情况具有可代表性。本研究1920例使用碘对比剂的患者中有90例发生PC-AKI,发生率4.69%,与文献报道的4.5%~11.4%相符^[3]。对比剂后急性肾损伤的发病机制包括肾脏血流动力学改变、肾髓质缺血缺氧、对比剂直接导致肾小管毒性损伤、氧自由基损伤、免疫因素和肾小管堵塞等^[11]。

3.2 PC-AKI的危险因素

PC-AKI的发生可能与碘对比剂的使用直接相关,也可能是其他合并情况与碘对比剂耦合在一起所致,原有肾功能不全、肾脏疾病、糖尿病、心力衰竭、肾毒性药物、高血压等均是PC-AKI的危险因素^[1,12]。本研究发现高血压、糖尿病、心力衰竭、肾脏疾病在肾损伤程度上无统计学差异,但合并冠心病、心肌梗死的患者肾损伤程度更重($P<0.05$)。冠

心病患者经皮冠脉介入治疗(PCI)术后AKI发生率为8.5%^[13],急性心肌梗死患者AKI的发生率高达29.9%~35.7%^[14-15],提示冠心病、心肌梗死患者发生AKI的几率远高于其他人群。蔡宗群等^[15]发现随着AKI分期越高(肾损伤程度越重),急性心肌梗死患者发生主要不良心血管事件(MACE)的危险度越高。本研究9例急性心肌梗死患者中有5例发生了严重肾损伤(均接受了血液透析治疗),最终仅1例好转出院(4例死亡或放弃治疗),进一步证实了急性心肌梗死患者更容易发生严重肾功能损伤且预后不良。

多个研究发现,肾功能不全是发生PC-AKI的主要危险因素,但本研究发现PC-AKI的严重程度与基础肾功能无明显相关性。同时,在使用对比剂前就伴有肾功能不全($\text{GFR}<60\text{ mL/min}$)的患者,其发生严重肾损伤概率反而更小(16.67% vs

29.17%)，猜测可能是由于这部分患者基础肌酐值较高，当发生PC-AKI后，肌酐增长幅度相对更小的原因（肾损伤程度主要依据肌酐增长幅度判断）。另外，严重肾损伤组中有8例（72.73%）患者基础肾功能良好，这也提示临床医生，在诊治PC-AKI时，不应忽略基础肾功能正常的患者，因为这一部分人群也有可能发生严重AKI。

3.3 PC-AKI患者的转归预后

肌酐升高通常发生在使用对比剂后24 h内，4 d内达高峰，10 d内回到基线^[1]，因此本研究统计了患者在使用对比剂后10 d内肌酐变化情况。结果显示，非透析患者中仅34.15%肌酐降至基线以下。本研究中需行肾脏替代治疗的患者占0.57%（11/1 920），与龙锋^[17]提出的0.67%（2/297）相近。Mccullough等^[18]发现因造影剂肾病（CIN）需要透析治疗的患者在出院时死亡率接近1/3，1年死亡率>55%，本研究中54.54%的透析患者出院时死亡，提示透析患者预后较差。本研究发现有38例（42.22%）患者并未在2 d后继续复查肾功（包括3例严重PC-AKI患者），而这一结果也进一步表明临床医生并未对PC-AKI患者加以足够的关注。

综上，本研究对不同程度肾损伤的PC-AKI患者进行了回顾性分析，发现冠心病、心肌梗死是发生严重PC-AKI的危险因素，且合并心肌梗死的患者预后较差；无论患者基础肾功如何均有可能发生PC-AKI以及严重PC-AKI，因此在诊治使用碘对比剂的患者时临床医师不仅要关注肾功异常的人群，也应关注基础肾功正常的人群；PC-AKI的好转率较差，尤其是发生严重肾损伤的患者，透析患者预后不良。本研究结果可提醒临床医师无论患者基础肾功如何，合并冠心病、心肌梗死的患者使用碘对比剂时都应严密监测肾功，以及时采取干预措施、避免或降低碘对比剂对肾脏的损伤。

由于本研究为回顾性分析，无法统计所有患者肌酐转归，且平均统计时间为使用碘对比剂后6~8 d，可能低估了患者肌酐恢复情况，此外样本量偏小，严重肾损伤者仅18例，数据可能存在偏倚，因此在未来还需要更大样本的、多中心的、前瞻性的研究来探讨导致严重PC-AKI的危险因素及干预措施，以为临床提供更多参考意见。

参考文献

[1] American College of Radiology. ACR manual on contrast media-version 10.3 [EB/OL]. (2019-01-16)[2019-09-12]. https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf.

- [2] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency [J]. *Am J Kid Dis*, 2002, 39(5): 930-936.
- [3] Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Thomsen H S, et al. Nephropathy after administration of iso-osmolar and low-osmolar contrast media: Evidence from a network meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2): 375-380.
- [4] Sadeghi H M. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003, 108(22): 2769-2775.
- [5] Bartholomew B A, Harjai K J, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(12): 1515-1519.
- [6] Subramanian S, Tumlin J, Bapat B, et al. Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies [J]. *Value Health*, 2007, 10(2): 119-134.
- [7] 董文霞, 俞娅芬, 彭俊琼, 等. 住院肿瘤患者对比剂肾病的发病及预后相关危险因素分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(1): 120-123.
- [8] Kenichi C, Mohamed A W, Nora W K, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: Impact of contrast agents, predictive factors, and prognostic importance in 203 patients with long-term follow-up [J]. *J Cardiol*, 2015, 66(6): 514-519.
- [9] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [J]. *Kidney Int*, 2012(Suppl 2): 1-138.
- [10] 李雪, 郑淑梅, 屈梅香. 影像科碘对比剂输注安全专家共识 [J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27(8): 707-712.
- [11] 陈登海. 造影剂肾病的发病机制、诊断及防治 [J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(12): 1267-1269.
- [12] 冠心病介入诊疗对比剂应用专家共识组. 冠心病介入诊疗对比剂应用专家共识 [J]. *中国心血管病研究*, 2010, 8(12): 881-889.
- [13] 申华, 秦政, 周玉杰, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病合并慢性肾功能不全患者临床特征和经皮冠状动脉介入围术期急性肾损伤发生情况及远期预后评估 [J]. *中国医药*, 2019, 14(6): 801-805.
- [14] 孙妍蓓, 陶源, 刘必成, 等. 急性肾损伤在急性心肌梗死患者短期和长期预后中的预测作用 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(11): 813-820.
- [15] Nakahashi H, Kosuge M, Sakamaki K, et al. Combined impact of chronic kidney disease and contrast-induced nephropathy on long-term outcomes in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction who undergo primary percutaneous coronary intervention [J]. *Heart Vessels*, 2016, 32(1): 1-8.
- [16] 蔡宗群, 郭舜奇, 廖清高. 急性心肌梗死并发的急性肾损伤对患者住院期间发生主要不良心脏事件的影响 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(12): 1165-1169.
- [17] 龙锋. 等渗或低渗对比剂对急诊PCI术后急性肾损伤的影响 [D]. 上海: 第二军医大学, 2017.
- [18] Mccullough P. Outcomes of contrast-induced nephropathy: Experience in patients undergoing cardiovascular intervention [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 67(3): 335-343.