

造影剂肾病患者相关生化指标的早期诊断及风险预测进展

翟依玲¹ 罗长军² 张林潮²

1 广西医科大学附属柳铁中心医院急诊医学科 广西柳州 545007

2 广西医科大学附属柳铁中心医院心血管内科 广西柳州 545007

【摘要】 造影剂肾病 (contrast induced nephropathy, CIN) 的发病率、病死率逐年攀升, 成为导致急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的第三位致病因素, 早期诊断形势严峻。生物标志物对 CIN 的早期诊断及预后评估至关重要, 缺乏敏感、特异的生物标志物, 易导致诊断滞后, 延误早期干预时机。传统单一指标无法高效能预测 CIN 及评估预后。尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶 (N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NAG) 与血同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY) 与 CIN 关系密切, 两者联合检测可为 CIN 早期识别和风险预测提供更高级别循证证据, 指导 CIN 防治, 实现高效能、无创性预测及评估病情, 改善患者预后。

【关键词】 造影剂肾病; 生物标志物; 诊断

【中图分类号】 R692

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-4083 (2021) 01-183-03

【基金项目】 尿 NAG 联合血 HCY 预测冠脉介入患者造影剂肾病诊断和预后的前瞻性研究 (2019BJ10615), 柳州市科技重点研发计划项目; 尿 NAG 联合血 HCY 预测重症患者急性肾损伤及预后的前瞻性研究 (2020KY03028), 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目

Early diagnosis and risk prediction progress of related biochemical indexes in patients with contrast induced nephropathy

Zhai Yiling¹, Luo Changjun², Zhang Linchao²

1 Department of Emergency Medicine, The Affiliated Liutie Central Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou Guangxi 545007, China

2 Department of Cardiovascular, The Affiliated Liutie Central Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou Guangxi 545007, China

【Abstract】 The incidence and mortality of contrast induced nephropathy (CIN) have been increasing year by year, becoming the third leading cause of acute kidney injury (AKI), and the situation of early diagnosis is severe. Biomarkers are important for the early diagnosis and prognosis of CIN, the lack of sensitive and specific biomarkers can easily lead to delayed diagnosis and delay the early intervention. Traditional single indicators cannot effectively predict CIN and assess the prognosis. Urinary NAG and blood HCY are closely related to CIN. The combined detection of the two can provide higher-level evidence-based evidence for early identification and risk prediction of CIN, guide CIN prevention and treatment, achieve high-efficiency, non-invasive predictive assessment of disease condition, and improve patient prognosis.

【Key words】 Contrast induced nephropathy; Biomarker; Diagnosis

造影剂肾病 (CIN) 是造影剂在临床应用过程中出现的常见并发症, 是最常见导致急性肾损伤 (AKI) 的原因之一。造影剂导致急性肾损伤 (contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI) 在临床上通常表现为非少尿型和少尿型急性肾衰竭。实验室检验可见低比重尿、蛋白尿、管型尿等。早期识别诊断 CIN 是减轻肾损伤的关键, 可尽早评估病情并调整临床策略积极改善预后。本文就早期识别 CIN 的相关指标及研究进展做一综述。

1 CIN 的流行病学与冠心病介入的相关性

CIN 发病率较高, 全世界范围内每年约有 15 万例患者因造影剂的应用而发生 CIN, 国外研究分析显示 CIN 发病率可在 1%~30% 内波动^[1], 并且患病率在逐年攀升, CI-AKI 位居医源性肾损伤病因的前三位^[2]。严重 CIN 的生存率极低, 院内死亡率达 35% 以上, 2 年死亡率甚至高达 80%^[3]。CIN 进展严重或进行肾替代治疗。在心血管领域, CIN 已成为冠脉介入术后支架再狭窄和血栓形成临床医生无法逃避的又一重大难题。目前针对这种医疗获得性疾病仍需预防为主, 尚无有效的治疗措施。

2 CIN 的定义与诊断

临床上目前使用较为广泛的是欧洲泌尿生殖学会 (ESUR) 提出的 CIN 诊断标准: 静脉内使用含碘造影剂后 72 小时内血清肌酐水平比基础值升高 44.2 μmol/L (0.5mg/dL) 或比基础值升高 25%, 且不能用其他原因解释^[4]。2007 年我国指南修改了该标准里使用造影剂后肾功能损害的时间为 48 小时以内。

由 Harjai 等人提出的新的 CIN 评估分类观点, 把 CIN 分为 3 级: 0 级 (较基线水平血清肌酐值升高 <25% 且绝对值升高 <0.5mg/dL); 1 级 (较基线水平血清肌酐值升高 ≥ 25% 且绝对值升高 <0.5mg/dL); 2 级 (较基线水平血清肌酐值升高 ≥ 25% 且绝对值升高 ≥ 0.5mg/dL)^[5]。

CIN 患病率和死亡率高, 其重要原因是临床上目前基于血肌酐的诊断标准反应迟缓, 具有明显的滞后性, 甚至是被动的, 往往在肾小球滤过率大幅下降到一定程度, 肾脏损害已经确定, 血清肌酐才开始上升, 不能早期、精确的预警肾脏特定时期损伤的部位和程度, 影响诊治。近年来, 国外研究发现了诸多可能预测或早期诊断 AKI 的生物标志物约 20 余种, 例如肾损伤分子-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1)、胱抑素 C (cystatin C, CysC)、尿液胰岛素样生长因子结合蛋白-7 (insulin like growth factor binding protein-7, IGFBP-7)、白细胞介素-18 (interleukin 18, IL-18) 以及 HCY 等, 它们在早期预测 AKI 发生及疾病进展中发挥着重要的预警作用。如何选择早期的高效能生物标志物, 成为了 CI-AKI 领域追逐的一大热点和难点。

3 CIN 的发病机制

多数研究认为 CIN 的发病机制主要与造影剂对肾小管直接毒性作用存在关联, 另外造影剂导致肾髓质的氧供减少、影响了肾脏血液灌注: 1、肾小管直接毒性作用: 接触含较多电解质的碘造影剂后, 肾小管堵塞, 进而诱发肾小管损伤^[6];

2、髓质缺血和肾血流动力学改变：含碘造影剂可减少一氧化氮(CO)的产生，使肾血管强烈收缩，造成肾脏血液灌注减弱；3、氧化应激：造影剂进入血管内造成氧自由基的大量生成，肾小管受损；4、冠脉介入损伤：与其形成的胆固醇微小栓子机制仍有待挖掘验证；5、免疫因素。

4 CIN 相关新型生物标志物的重要性

4.1 尿 NAG 酶与肾小管损伤关系密切

近曲小管上皮中尿 NAG 酶含量丰富，早期肾小管损害后，尿中 NAG 酶即出现异常升高，其活性与细胞损伤程度密切相关，常作为临床监测各种肾小管间质疾病、肾移植排斥反应、药物肾毒性较为出色的指标^[7]。统计显示，CIN 组尿 NAG 浓度于造影操作后 8 小时以内展现出较好的敏感性，而血肌酐水平在造影后 2-3 天才逐步升高，这揭示了肾脏功能受损方面尿 NAG 在时限上提前出现于传统指标血肌酐^[8]。在吉俊等人对冠脉介入患者低渗非离子造影剂使用后肾功能影响的前瞻性研究中，发现近 20 例 CIN 阳性患者，尿 NAG 提前于 1-2 天可出现水平上升，反映出了造影剂所致早期肾小管损害^[9]。虽然其潜在的预测仍有待探索，但通过对尿 NAG 酶的检测，能尽早发现 CIN 并预测损伤程度，在 CI-AKI 早期检测生物学指标中占有重要地位。

4.2 血 HCY 参与介导 CIN

血 HCY 是一种含硫氨基酸，具有内皮细胞毒性，可导致血小板功能紊乱，血管内皮细胞受损，促使动脉粥样硬化形成，是动脉粥样硬化的主要危险因素。HCY 可加剧血管内血栓形成，导致肾小球硬化，进一步影响肾功能。与 HCY 代谢清除有关的酶类都存在于肾脏，当肾功能损害时酶活性丧失或酶的缺乏可导致 HCY 蓄积。高 HCY 血症是急性心脑血管事件的危险因素，是增加 CIN 发病的原因所在。An 主导的通过对猪冠状动脉血管张力的研究表明，CIN 发生过程中，高浓度的 HCY 直接导致血管内皮细胞损伤及氧化应激反应，同时参与的 PI3K/Akt 信号通路抑制加剧内皮细胞受损^[10]。国内一项 Meta 分析阐明，与非 HCY 血症患者相比，高 HCY 血症患者在 CIN 的发病风险上高出 1.59 倍^[11]。Peng 等研究证实，严重心脑血管不良事件的复合结局与血浆 HCY 浓度呈显著正相关^[12]。由于 HCY 在细胞毒性、髓质缺血、缺氧、血管内皮损伤、血栓形成、动脉粥样硬化、氧化应激、免疫等机制上均参与介导了 CIN，是研究 CIN 可靠的、重要的指标之一。

4.3 尿 NAG 联合血 HCY 检测与 CIN 风险预测

CIN 病因及发病机制异常复杂，涵盖了多重病理生理表达，而利用单一某种标志物，反映的仅仅是 CI-AKI 发生发展过程中的某一局部变化，对 CIN 发生进展的整体并未呈现全面的监测能力。目前，没有单一一种生物标志物能够较好地同时反映肾小球、肾间质和肾小管损伤，加之各种标志物表达的意义不尽相同，对 AKI 的预测能力各有千秋，如 NGAL 在肾脏缺血再灌注损伤后呈高表达，IL-18 水平在急性肾小管坏死中明显升高，这可能是单一一种生物标志物无法准确、高效能预测 CIN 的原因之一。而联合两种或两种以上标志物有助于早期诊断的拓展。Luo 等人发现联合形式比单一标志物独立分类研究显现出了更高的诊断效能，且时间上可提前至使用造影剂后的 6-24 小时^[13]，起到了高效的预警作用。为此，国际指南建议推荐联合两种或两种以上的生物标志物以提高早期诊断的效能和准确性。值得注意的是，如果组合随意、盲目，则可能造成临床诊断偏差，治疗延误，标志物的优化组合在 CI-AKI 预测及预后评估上仍是未来研究的热点及难点。

此外，诸多临床不良因素在 CIN 的风险评估中也占着重要的地位。年龄、基础疾病、血管病变支数、造影剂剂量、Mehran 评分、Killip 分级、术后血 HCY、CysC、尿 NAG 等都是冠脉介入患者术后发生 CIN 的重要高危因素^[14、15]，而尿 NAG、血 HCY 与 CIN 诊断和预后密切相关，以往常用于高血压肾病、糖尿病肾病、紫癜性肾炎、慢性肾功能不全的早期诊断和研究，用于造影剂引起肾功能损害的研究不多。因此，联合检测尿 NAG 和血 HCY 对冠脉介入治疗患者造影剂肾病的早期诊断和评估预后很可能具有较强的预测能力。与单一指标相比，两指标联合既可以同时反映肾组织及血管内皮病变、又能同时反映肾小球、肾小管病变，而且精准性更高，为接受介入治疗患者早期识别和预后预测提供更高级别的循证证据，改善预后，造福广大患者。

5 科学问题与展望

综上所述，CIN 诊断与分期标准存在诸多不足严重影响 CIN 的防治。将来对冠脉介入患者 CIN 的早期诊断和风险预测，应当以不同生物标志物或其组合，同时结合不同人群、高危因素和不同病因等构建相应的临床预测或诊断模型以指导 CIN 防治。目前依赖血肌酐的 CIN 诊断标准势必会不断得到改进。

参考文献

- [1] Martinez LF, Tobar C. Accuracy of point-of-care serum creatinine devices for detecting patients at risk of contrast-induced nephropathy: a critical overview[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2014, 51(6): 332-343.
- [2] Nikolsky E, Aymong ED, Dugas G, et al. Radiocontrast nephropathy: identifying the high-risk patient and the implications of exacerbating renal function[J]. Rev Cardiovasc Med, 2003, 4(1): S7-S14.
- [3] Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(5): 1542-1548.
- [4] Stacul F, Van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast-induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines[J]. Eur Radiol, 2011, 21(12): 2527-2541.
- [5] Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and proposal for a novel nephropathy grading system[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(6): 812-819.
- [6] Wong PC, Z, Guo J, et al. Pathophysiology of contrast induced nephropathy[J]. Int J Cardiol, 2012, 158(2): 186-192.
- [7] Ren L, Ji J, Fang Y, et al. Assessment of urinary N-acetyl-b-glucosaminidase as an early marker of contrast induced nephropathy[J]. J Int Med Res, 2011, 39(2): 647-653.
- [8] Jiang C, Qi C, Sun K, et al. Diagnostic value of N-acetyl-b-glucosaminidase for the early prediction of acute kidney injury after percutaneous nephrolithotripsy[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(1): 197-200.
- [9] 吉俊, 丁小强, 许迅辉, 等. 低渗非离子造影剂对冠状动脉介入治疗患者肾功能影响的前瞻性研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(7): 388-392.

(下转第 186 页)

3.3 保暖护理

在目前保暖护理要做好以下几点措施：第一避免患者在手术室外停留，在手术之前相关的护理人员可以为患者提供恒温水毯或者是充气保温毯，并将温度调节为 40℃，直至患者离开手术室再进行关闭，确保患者的舒适和温暖。随着临床护理的深入研究，数字化水暖手术床被广泛的应用在临床中，通过水为介质，对其进行可控式加温和控温循环，一方面实现了恒温保暖的作用，另一方面也实现了术中防御低体温的创新。第二要注意患者外露部位的保暖，尽可能的减少患者头部、胸部以及四肢的裸露，可以利用保暖棉被或者是保暖手术布进行局部保暖，避免患者出现低体温情况；在对患者的皮肤进行消毒的时候，尽量使用加温的消毒用品，并提高消毒速度和消毒效率，以此来缩短消毒所使用的时间，在消毒完成之后及时铺设无菌巾，减少患者皮肤暴露的时间。第三尽量减少体腔温度的流失。在对患者进行静脉输入的时候可以将输液的温度加温至 36℃ 左右，此外可以将切口冲洗液加温至 37—40℃，在血液输入中可以将复温至 29—32℃ 之间输给患者，通过以上几种措施最大程度上保障患者因液体输入的情况所产生的热量流失，进而出现低体温的现象^[18-20]。

3.4 心理护理

在手术室管理工作开展中也要加强对心理护理的重视，及时安排相关的护理人员进行术前探视。一方面让患者对麻醉和手术的过程有一个基本的了解和掌握，减轻患者的心理压力，避免在术前因心理压力过大导致血压升高，甚至出现寒战的现象，造成低体温的出现。另一方面巡回护士要及时的陪伴在患者左右，能够及时了解患者的实际需求，并给予一定能够的关心和爱护，从而有效的调整患者的心理环境，使其思想放松，没有压力和负担，最大程度上减少寒战现象的发生，以此提升术中护理干预成效。

4 总结

综上所述，手术过程中受到多种因素的影响导致患者出现低体温现象，不仅会对手术的成效造成负面影响，严重的时候还会患者的生命健康造成一定的危害。基于此在临床护理中，要加强对患者体温情况的重视，文章先是对术中患者低体温发生的原因进行了分析，并在次基础上提出相关的护理干预策略，旨在能够避免患者出现低体温几率，与此同时也为术中临床护理工作和相关的护理人员提供参考依据，避免术中低体温的发生，最大程度上保障患者的生命健康。

参考文献

- [1] 李波, 李敏. 探讨手术患者低体温的原因和护理干预措施[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020:49-49.
- [2] 张荣. 术中低体温的影响因素分析与护理干预[J]. 护理实践与研究, 2020:125-126.
- [3] 于桂艳. 手术中低体温干预措施新进展[J]. 健康大视野, 2019:295, 297.
- [4] 边芳, 范春梅. 手术室患者实施低体温预防护理的效果观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018:222.
- [5] 王语嫣. 外科手术中低体温的护理干预研究进展[J]. 家庭医药, 2018:275-276.
- [6] 陈玲. 手术病人术中低体温的发生原因分析及护理对策[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2019:272-273.
- [7] 郑艳珺. 对接受手术的患者进行预防低体温护理的效果探析[J]. 当代医药论丛, 2019:267-268.
- [8] 张明珠. 手术室患者低体温发生的因素及护理措施探讨[J]. 饮食保健, 2019:135-136.
- [9] 刘焕英. 手术室患者低体温预防及护理措施的研究[J]. 心血管病防治知识, 2018:87-89.
- [10] 申文冬, 旷文娟. 术中低体温发生原因及预防进展[J]. 医药前沿, 2018:21-23.
- [11] 李蕾, 李凌霄. 围手术期低体温护理的研究进展[J]. 临床医药文献杂志(电子版), 2017:4151-4152.
- [12] 常佳琦, 朱玲. 围手术期低体温研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2017:54-55.
- [13] 崔秋艳, 杨宝霞. 手术患者术中低体温影响因素及护理措施的研究进展[J]. 当代护士(下旬刊), 2017:22-24.
- [14] 李娟, 隋丽娟, 于英, 刘亚男. 术中低温危害及防治研究进展[J]. 当代医学, 2017:199-200.
- [15] 邢云. 手术患者术中低体温的危害及预防措施[J]. 《中国医药指南》, 2018:296-297.
- [16] 徐慧民. 围术期病人低体温的护理研究进展[J]. 全科护理, 2018.
- [17] 尹楠楠, 李程, 周沛红. 外科手术中低体温的护理干预研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017:194.
- [18] 李莲英. 术中低体温对手术患者的影响及护理措施的研究进展[J]. 中国当代医药, 2018.
- [19] 刘燕梅, 李莲英, 李雪清. 术中低体温的危险因素和防护措施研究进展[J]. 护士进修杂志, 2020:440-443.
- [20] 刘建平. 手术中低体温的相关因素和护理研究进展[J]. 中国社区医师, 2017:8-9.

(上接第 184 页)

[10] An Y M, Feng H, Zhang X Z, et al. Homocysteine ameliorates the endothelium-independent hypoxic vasoconstriction via the suppression of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in porcine coronary arteries[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486 (1): 178-183.

[11] 饶小胖, 宋雷, 王鹏, 徐美华, 王霄, 刘长江. 高同型半胱氨酸血症与造影剂性肾病的 Meta 分析[J]. 中外医学研究, 2018, 16 (34): 11-13.

[12] Qin X, Wang Y, Li Y, et al. Risk factor for renal function decline in adults with normal kidney function: a 7-year cohort study[J]. J Epidemiol Community Health, 2015, 69 (8): 782-788.

[13] Luo Q, Zhou F, Dong H, et al. Implication of combined urinary biomarkers in early diagnosis of acute kidney injury following percutaneous coronary intervention[J]. Clin Nephrol, 2013, 79 (2): 85-92.

[14] Suhua Li, Xixiang Tang, Long Peng, et al. A head-to-head comparison of homocysteine and cystatin C as pre-procedure predictors for contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary computed tomography angiography[J]. Clinica Chimica Acta, 2015, 15 (444): 85-91.

[15] 李顺宝, 苑国富, 于兵, 等. 血 Hcy、Cys-C 对冠脉介入术后对比剂肾病的预测价值[J]. 中国医药导刊, 2015, 17 (11): 1115-1117.