

· 临床研究 ·

老年患者造影剂肾损害的诊断指标探讨

王兆星, 马 清, 陈海平

(首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心老年肾内科, 北京 100050)

【摘要】目的 通过对比分析老年患者造影前后血清肌酐 (SCr) 及血清胱抑素 C (CysC) 等生物学指标的变化, 探讨更适用于老年患者造影剂肾损害的诊断指标。**方法** 收集 2010 年 5 月至 2011 年 2 月于北京友谊医院医保中心及心内科接受血管造影检查的年龄 ≥ 60 岁患者的相关资料共 41 例。用酶法测定入选患者造影前及造影后 2h, 24h, 48h, 72h SCr 值。留取患者造影前及造影后 2h、24h、48h、72h 血清及尿液样本, 予酶联免疫吸附测定法检测患者血清 CysC、中性粒细胞明胶酶相关性载脂蛋白 (NGAL) 及尿液 NGAL、肾损伤分子 1 (KIM-1) 数值, 进行造影前后的对比分析。**结果** 依照传统造影剂肾病 (CIN) 的诊断标准, 入选患者中 1 例发生 CIN, 患病率为 2.44%。依照急性肾损伤网络 (AKIN) 诊断标准, 入选患者中 3 例发生急性肾损伤, 患病率为 7.32%。造影后 CysC 升高 $\geq 25\%$ 的患者有 27 例, 所占比例为 65.9%。CysC 水平在造影后 24h 及 48h 较造影前水平显著升高, SCr 水平在造影前后未见明显改变。造影后 CysC 升高 $\geq 25\%$ 患者的血清 NGAL、尿 NGAL 及尿 KIM-1 造影后的上升幅度明显高于 CysC 升高 $< 25\%$ 的患者。**结论** 以 SCr 为指标的传统 CIN 诊断标准不适合老年患者, CysC 可能更加及时、准确地反映老年患者的造影剂肾损害。

【关键词】 造影剂肾病; 诊断指标; 老年人

【中图分类号】 R692.9

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00212

Diagnostic biomarker of contrast media induced kidney injury in elderly patients

WANG Zhaoxing, MA Qing, CHEN Haiping

(Division of Geriatric Nephrology, Medical Care Centre, Affiliated Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Objective To explore the suitable biomarker for timely and accurate diagnosis of contrast media induced kidney injury in elderly patients by comparing the concentration of serum creatinine (SCr), serum cystatin C (CysC) and other biomarkers before and after the angiography. **Methods** Forty-one old patients aged over 60 years having undergone angiography were enrolled in this study. Before the angiography, 2h, 24h, 48h and 72h after the angiography, the SCr value were tested by enzymic method. The serum and urine sample were also collected to test the serum CysC, serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and urine kidney injury molecule-1 (KIM-1) value with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method. The levels of the biomarkers from the different time points were compared and analyzed. **Results** Contrast-induced nephropathy (CIN) occurred in 1 of 41 enrolled patients (2.44%). Acute kidney injury (AKI) occurred in 3 of 41 enrolled patients (7.32%). The concentration of serum CysC increased by over 25% in 27 patients after angiography (65.9%). Before and after angiography, the levels of SCr had no significant change. The levels of serum CysC elevated significantly at 24h and 48h after angiography. Serum NGAL, urine NGAL and urine KIM-1 elevated significantly in the patients with CysC increased by over 25%. **Conclusion** The traditional diagnostic biomarker of CIN is not suitable for elderly patients. CysC may be a timely and accurate biomarker for the diagnosis of contrast media induced kidney injury in elderly patients.

【Key words】 contrast-induced nephropathy; diagnostic biomarker; elderly

随着医学影像学的发展, 放射诊断技术、介入治疗技术的广泛应用, 血管内造影剂的使用频率和剂量不断增加, 导致造影剂肾病 (contrast-induced nephropathy, CIN) 的患病率不断上升。CIN 是血管

内使用造影剂后较为严重的并发症, 导致患者的住院时间延长, 增加患者的治疗费用, 且死亡率高, 近 1/3 需行血液透析治疗的患者在治疗期间死亡^[1,2]。老年患者常合并高龄、慢性肾病、糖尿病、高血压等

多种 CIN 危险因素^[3], 是 CIN 的高危人群。但传统 CIN 的诊断指标血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 对老年患者急性肾损伤不敏感, 易受多种因素影响。本研究旨在将老年患者造影前后 SCr 及血清胱抑素 C (cystatin C, CysC) 的变化进行对比分析, 探讨更适用于老年造影剂肾损害的诊断指标。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2010 年 5 月至 2011 年 2 月于北京友谊医院医保中心及心内科接受胸腹部增强 CT 造影、冠脉造影等各种血管造影检查的年龄 ≥ 60 岁患者 41 例。排除入组前已存在急性肾损伤, 急性心肌梗死, 急慢性感染, 慢性心力衰竭, 进行规律血液透析, 造影剂过敏, 最近 1 周曾行造影剂检查以及顺应性差的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 资料获取 入选患者术前检测 SCr, 术后 2h, 24h, 48h 及 72h 复查。入选患者均留取术前及术后 2h, 24h, 48h 及 72h 的血清及尿液样本, 以 3000 转/min 离心 20 min 后取上清液, 放置在 -80°C 冰箱备用。采用酶联免疫吸附测定法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测患者血清 CysC、中性粒细胞明胶酶相关性载脂蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 及尿液 NGAL 和肾损伤分子-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) 的含量。检测试剂盒为美国 RB 公司产品。所应用造影剂碘普罗胺, 商品名优维显, 为非离子型低渗性造影剂, 由拜耳医药公司生产。

1.2.2 传统 CIN 诊断标准 为 Margulies 等 1992 年提出并一直被广泛应用, 定义 CIN 为排除了其他肾脏损害因素, 在静脉注射造影剂后 48~72h 内发生的急性肾功能减退, 以 SCr 较造影前基础值升高 25%、或 SCr 升高 $44.2\mu\text{mol/L}$ 为标准。2005 年欧洲泌尿生殖放射协会也将该诊断标准列入了对比剂指南。

1.2.3 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 诊断标准 急性肾损伤网络 (acute kidney injury network, AKIN) 制定的 AKI 定义: 48h 内 SCr 上升 $\geq 26.5\mu\text{mol}$ 或较原先水平增高 50%; 和 (或) 尿量减少至 $< 0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$, 持续 $> 6\text{h}$ 。

近来有学者将 CysC 升高 $\geq 25\%$ 作为新的 CIN 诊断标准^[4,5], 本实验沿用该标准进一步评价其适用性。

1.3 统计学处理

所得数据使用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。

计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示; 组间均数比较采用独立样本均数 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

入选患者年龄 60~84 岁, 其中 28 例患高血压病, 12 例患糖尿病, 30 例患冠状动脉粥样硬化性心脏病。全部入选患者的具体临床数据见表 1。入选患者中 6 例合并除高龄以外的 3 种 CIN 危险因素, 21 例合并除高龄以外的 2 种 CIN 危险因素。

表 1 一般临床资料
Table 1 General clinical data (n=41)

项目	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	72.83 $\pm$ 10.17
男性[n(%)]	26(63.41)
体质量(kg, $\bar{x} \pm s$)	64.85 $\pm$ 18.20
高血压病[n(%)]	28(68.29)
糖尿病[n(%)]	12(29.27)
冠状动脉粥样硬化性心脏病[n(%)]	30(73.17)
基础 SCr($\mu\text{mol/L}$)	77.95 $\pm$ 29.20
血清白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	41.63 $\pm$ 6.27
造影剂用量(ml, $\bar{x} \pm s$)	104.67 $\pm$ 46.33

注: SCr: 血清肌酐

2.2 CIN 患病率

依照传统 CIN 的诊断标准, 41 例患者仅 1 例发生 CIN, 患病率为 2.44%。该 CIN 患者 76 岁, 合并有高血压病、糖尿病以及冠状动脉粥样硬化性心脏病等高危因素, 造影后 48h 及 72h 血清肌酐水平较造影前基础值上升大于 25%, 符合传统 CIN 诊断标准。依照 AKIN 诊断标准, 入选患者中 3 人发生 AKI, 患病率为 7.32%。造影后 CysC 升高 $\geq 25\%$ 的入选患者有 27 例, 所占比例为 65.9%。

2.3 SCr 水平改变

入选患者的 SCr 水平在造影后 2h, 24h, 48h, 72h 与造影前 SCr 基础值相比均无显著变化, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 2)。

2.4 CysC 水平改变

造影后 2h CysC 与造影前 CysC 水平无统计学意义 ($P = 0.053$), 造影后 24h 及 48h CysC 与造影前 CysC 水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。而造影后 72h 患者 CysC 基本恢复至造影前水平, 与造影前比较差异无统计学意义 ($P = 0.272$; 表 2)。

表 2 SCr 及 CysC 在造影术前术后的数值变化
Table 2 Levels of SCr and CysC before and after angiography (n = 41, $\bar{x} \pm s$)

指标	造影前	造影后 2 h	造影后 24 h	造影后 48 h	造影后 72 h
SCr($\mu\text{mol/L}$)	77.95 $\pm$ 29.20	76.56 $\pm$ 30.75	78.64 $\pm$ 27.33	78.13 $\pm$ 29.64	79.35 $\pm$ 28.57
CysC($\mu\text{g/L}$)	320.97 $\pm$ 74.87	355.49 $\pm$ 83.95	422.94 $\pm$ 91.85**	379.20 $\pm$ 80.79**	341.51 $\pm$ 76.66

注: SCr: 血清肌酐; CysC: 胱抑素 C。与造影前比较, ** $P < 0.01$

2.5 造影后 CysC 与 SCr 升高的患者所占比例

CysC 与 SCr 相比, CysC 升高大于 15% 的患者有 36 例 (87.8%), 是造影后 SCr 升高大于 15% 的患者所占比例的 4.5 倍。造影后 CysC 升高大于 25% 的患者有 27 例 (65.9%), 是造影后 SCr 升高大于 25% 的患者所占比例的 27.5 倍 (图 1)。

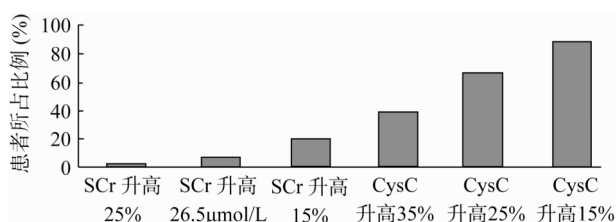


图 1 造影后血胱抑素 C 与血肌酐升高不同程度的患者所占比例
Figure 1 Proportion of patients with different increased extent of CysC and SCr

2.6 血清 NGAL、尿 NGAL 及尿 KIM-1 在造影前后的变化

将入选患者按 CysC 升高 $\geq 25\%$ 和 CysC 升高 $< 25\%$ 分为两组, CysC 升高 $\geq 25\%$ 组中的血清 NGAL、尿 NGAL 及尿 KIM-1 造影后的上升幅度均高于 CysC 升高 $< 25\%$ 组, 差异具有统计学意义 (表 3)。

表 3 血清 NGAL、尿 NGAL 及尿 KIM-1 在造影前后的变化
Table 3 Levels of serum NGAL, urine NGAL and KIM-1 before and after angiography

组别	血清 NGAL ($\mu\text{g/L}$)	尿 NGAL ($\mu\text{g/L}$)	尿 KIM-1 (ng/L)
CysC 升高 $\geq 25\%$	59.51 $\pm$ 19.14	43.75 $\pm$ 22.39	81.26 $\pm$ 45.18
CysC 升高 $< 25\%$	29.11 $\pm$ 21.99*	26.42 $\pm$ 18.49*	41.10 $\pm$ 38.67*

注: CysC: 胱抑素 C; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关性载脂蛋白; KIM-1: 肾损伤分子-1。与 CysC 升高 $\geq 25\%$ 组比较, * $P < 0.05$

3 讨论

根据 Margulies 等 1992 年提出的传统 CIN 诊断标准, CIN 在普通人群的患病率大约为 0.6%~6%, 合并有高龄、糖尿病、慢性肾病等相关危险因素的患者 CIN 患病率可升至 20% 以上, 而在多个危险因素并存的人群中, CIN 的患病率甚至可达到 40%~90%^[6,7]。但目前国内外尚未有专门针对老年人 CIN 的大样本研究报道, 其患病率无从参照。本实验以传统 CIN 诊断标准仅可诊断 1 名患者发生 CIN, 患

病率为 2.44%。但是目前应用的传统 CIN 诊断仅仅依赖于 SCr 的升高, 而 SCr 的升高往往是滞后于实际肾小球滤过率的下降的。当患者已出现 50% 的肾功能损害时, 其 SCr 还可处于正常水平。Solomon^[8]曾报道, 在发生 CIN 的患者中, 大于 90% 的患者是在使用造影剂之后 3d 才出现 SCr 升高, 4~5d 后患者的 SCr 达到高峰。而且 SCr 极易受到很多非肾性因素影响, 包括年龄、性别、肌肉含量、肌肉代谢水平、营养状态以及炎症、容量状态等, 而老年患者年龄高, 肌肉含量、肌肉代谢水平降低, 且容易出现营养不良、感染及脱水症状。可见 SCr 不能及时准确地反映老年人肾功能损伤程度, 延误诊治, 难以成为敏感、可靠的老年人 CIN 诊断指标。因此, 本实验虽然在造影后 72h 内只观察到 1 例患者出现 SCr 升高程度符合传统 CIN 诊断标准, 但并不一定仅有 1 例出现了造影剂导致的 AKI, 部分已产生急性肾损伤的老年患者可能受到肌肉含量、肌肉代谢水平、肉类摄入量等因素影响, 使其 SCr 水平未能像中青年一样产生显著的变化, 或升高的时间出现延迟。

CysC 是由 120 个氨基酸组成的小分子非糖基化蛋白质, 能在几乎所有有核细胞中恒定、持续地转录及表达, 不受年龄、性别、肌肉、饮食和炎症等因素影响。肾脏是清除循环中 CysC 的唯一场所, 它可经肾小球自由滤过, 在近曲小管重吸收并降解, 不被肾小管分泌, 故血清 CysC 水平主要由肾小球滤过率决定。多年来的大量研究普遍提示 CysC 可比 SCr 更好地评判肾功能的改变。本实验结果显示在造影后 24h 及 48h, CysC 水平均较造影前水平显著升高, 提示患者应用造影剂后肾功能出现损伤, 而造影前后的 SCr 水平却未见明显改变。最近 Briguori 等^[9]通过连续对 410 例慢性肾脏疾病的造影患者进行研究, 同样发现, 造影后 48h 内 SCr 升高未达到 26.4 $\mu\text{mol/L}$ 的部分患者 CysC 已经产生了不同程度的升高。多数研究证明, NGAL, KIM-1 均是良好的早期预警 AKI 指标^[10,11]。在 2008 年举行的 AKIN 会议中, CysC, NGAL, KIM-1 等均被视为目前已知的最可能早期预测 AKI 的生物学指标^[12]。本研究结果提示, CysC 升高 $\geq 25\%$ 的患者 NGAL、KIM-1 也

随之明显上升,进一步支持该组患者确实存在造影剂所致的肾损伤。本研究结果中 SCr 与 CysC 在造影后反应差异较大的原因可能为入选患者年龄大、平均体质偏低,肌肉含量相对较少、患病后食欲下降,肉类食物摄入较少以及样本量偏小有关。CysC 不易受到上述因素影响,因此可以正常反映老年人肾功能的改变。且血清 CysC 的测定方法简便快捷,价格适中,现已被部分医院实际应用于肾功能检测,老年患者在造影前及造影后 1~2d 各抽取 2ml 静脉血即可及时、准确的评估有无造影剂肾损害发生,具有较好的临床实用前景。

近来有学者已经开始将 CysC 升高 $\geq 25\%$ 作为新的造影剂肾损伤诊断标准来研究乙酰半胱氨酸的肾保护作用^[4,5]。通过图 1 可以看出,若换用 CysC 作为老年造影剂肾损伤的诊断指标,同样设定造影后较造影前的 CysC 或 SCr 血清浓度升高 25%作为诊断标准的情况下,CysC 对老年造影剂肾损伤的检出率是 SCr 的 27.5 倍,使更多的老年造影剂肾损伤得到及时发现和治疗。由于本次实验入选样本量较少,具体如何设定 CysC 升高的百分比值作为最佳诊断标准尚需要今后更大样本量的进一步研究论证。

综上所述,本研究结果提示,造影剂更容易对老年患者的肾脏造成损害,不应被临床医师忽视,需要采取更好的监测和预防措施。不应单纯依靠 SCr 升高与否来判断老年患者是否发生了造影剂所致 AKI。以 SCr 为指标的传统 CIN 诊断标准不适合老年患者,CysC 可能更及时、准确地评判老年患者的造影剂肾损害。

【参考文献】

- [1] Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach[J]. *Circulation*, 2006, 113(14): 1799-1806.
- [2] McCullough P. Outcomes of contrast-induced nephropathy: experience in patients undergoing cardiovascular intervention[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 67(3): 335-343.
- [3] 周芳芳, 罗 群. 造影剂肾病研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 9(30): 837-840.
- [4] Poletti PA, Saudan P, Platon A, *et al.* I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 189(3): 687-692.
- [5] Droppa M, Desch S, Blase P, *et al.* Impact of N-acetylcysteine on contrast-induced nephropathy defined by cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty[J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(11): 1037-1043.
- [6] Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy[J]. *Am J Med Sci*, 2007, 334(4): 283-290.
- [7] Ultramari FT, Bueno Rda R, da Cunha CL, *et al.* Contrast media-induced nephropathy following diagnostic and therapeutic cardiac catheterization[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2006, 87(3): 378-390.
- [8] Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure[J]. *Kidney Int*, 1998, 53(1): 230-242.
- [9] Briguori C, Visconti G, Rivera NV, *et al.* Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury[J]. *Circulation*, 2010, 121(19): 2117-2122.
- [10] Haase M, Bellomo R, Devarajan P, *et al.* Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(6): 1012-1024.
- [11] Huo W, Liu R, Zhang K, *et al.* WITHDRAWN: Kidney injury molecule-1: a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury[J]. *J Nephrol*, 2012, [Epub ahead of print].
- [12] Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN—time for reappraisal[J]. *Crit Care*, 2009, 13(3): 211.

(编辑: 任开环)