

碘造影剂肾病的损伤机制和预防策略

孙晓琳, 董得时, 杨世磊* (大连医科大学附属第一医院药学部, 辽宁 大连 116011)

摘要: 随着医学影像学技术的广泛应用, 碘造影剂肾病的发生日益增多, 已成为导致急性肾衰竭的第 3 位致病因素。目前碘造影剂肾病的损伤机制并未完全明确, 既往研究表明碘造影剂对肾小管上皮细胞的毒性作用、肾小管血流动力学改变以及氧化应激等机制参与造影剂肾病的发病过程。目前碘造影剂肾病防治方案主要有水化疗法、血液净化治疗、相关药物预防, 如尼可地尔、前列地尔、普罗布考、枸橼酸钠/钾、硝酸异山梨酯、辅酶 Q10、曲美他嗪、N-乙酰半胱氨酸、余甘子提取物、丹酚酸 B、川芎嗪等, 这些方案的预防效果及机制还有待进一步研究探讨。本文就碘造影剂肾病的损伤机制和预防策略予以综述, 为其研究与治疗提供参考。

关键词: 碘造影剂; 肾脏毒性; 水化; 氧化应激

中图分类号: R961 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)02-0261-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.02.021

引用本文: 孙晓琳, 董得时, 杨世磊. 碘造影剂肾病的损伤机制和预防策略[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(2): 261-268.

Damage Mechanism and Prevention Strategy of Iodine Contrast-induced Nephropathy

SUN Xiaolin, DONG Deshi, YANG Shilei* (Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

ABSTRACT: As the extensive development of contrast technology, the incidence of iodine contrast-induced nephropathy(CIN) is increasing, which become the third pathogenic factor leading to acute renal failure. However, up to now, the pathogenesis of CIN is not completely clear yet. Previous studies have shown that toxicity of contrast agents to the renal tubular cells, changes in hemodynamics and oxidative stress are involved in the pathogenesis of CIN. Nowadays, the prevention of CIN mainly concentrate on the hydrated therapy, blood purification treatment, related drug prevention such as nicorandil, alprostadil, probucol, sodium/potassium citrate, isosorbide dinitrate, coenzyme Q10 and trimetazidine, N-acetylcysteine, phyllanthus emblica extract, salvianolic acid B, ligustrazine, etc. Their preventive effects and mechanism need to be further research. This paper through reviewing the pathogenesis and prevention of CIN, provides reference basis for the research and treatment of CIN.

KEYWORDS: iodine contrast media; nephrotoxicity; hydration; oxidative stress

碘造影剂(iodine contrast media, ICM)具有肾脏毒性, 可引起急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)或慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的恶化。造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)是指应用 ICM 后 72 h 内血肌酐水平升高 $44 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或比基础值升高 $>25\%$, 并且排除其他病因引起的肾损伤^[1]。ICM 引起的 AKI 占此类病例的 11%, 自从 1955 年第 1 例 CIN 被报告以来, CIN 已逐步被大家认知, 是医院获得性肾损伤的第 3 大病因^[2]。CIN 在有高危因素的患者中的发病率高达 15%, 这些高危因素有糖尿病、心血管疾病、使用利尿剂、多发性骨髓瘤、高血压和高尿酸血症等^[3], 而普通患者的发病率 $\leq 1\%$ ^[4]。CIN 确切的损伤机制尚不明确, 可能与 ICM 对肾小管上皮细胞的毒性、肾素-血管紧张素系统

(renin-angiotensin system, RAS)介导的肾血管收缩、血管舒缩物质分泌、氧化应激等有关, 见图 1。CIN 可导致严重后果, 甚至增加死亡率、增加心血管疾病发病率等, 且尚无有效的治疗方案, 重点在于预防。本文就 CIN 的损伤机制和预防策略予以综述。

1 CIN 的损伤机制

1.1 ICM 对肾小管上皮细胞的毒性

ICM 是三碘化苯衍生物^[5], 其中所含的碘对人体细胞有极大的杀伤力, 尤其是对肾小管上皮细胞和内皮细胞具有直接毒性作用。ICM 按照其渗透压可分为高渗造影剂 ($>1\,500\text{ mOsm}\cdot\text{kg}^{-1}$)、低渗造影剂 ($550\sim 850\text{ mOsm}\cdot\text{kg}^{-1}$) 和等渗造影剂 ($290\text{ mOsm}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[6]。然而, 不同 ICM 中不同浓度的碘会导致它们产生不同的渗透压和黏度性质,

基金项目: 辽宁省自然科学基金项目(2019-ZD-0652); 大连市医学科学研究计划项目(1912006)

作者简介: 孙晓琳, 女, 硕士 E-mail: sunxl610@163.com

*通信作者: 杨世磊, 男, 博士, 副主任药师

E-mail: yangshi_lei@163.com

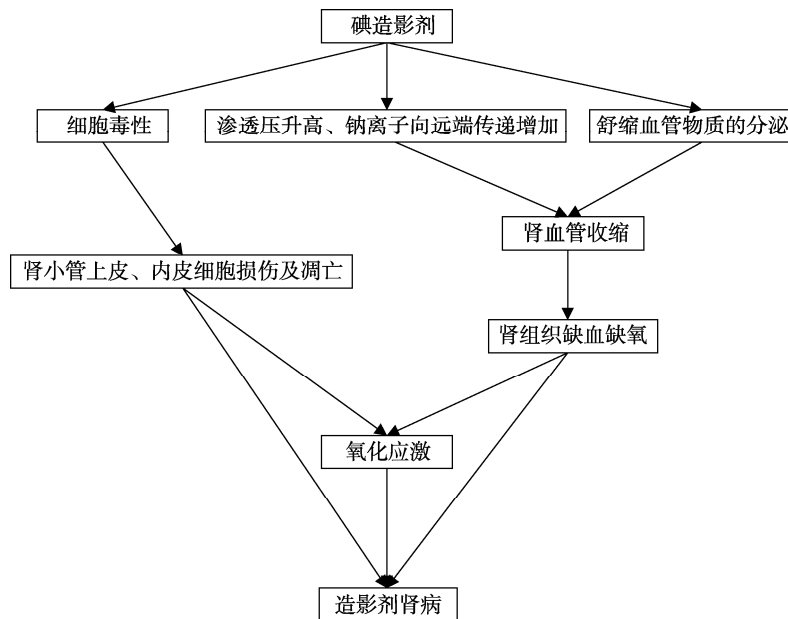


图1 造影剂肾病的损伤机制

Fig. 1 Damage mechanism of contrast-induced nephropathy

这是造成 CIN 的重要因素, ICM 对肾小管上皮细胞的毒性强弱依次为高渗造影剂>低渗造影剂>等渗造影剂。此外, ICM 还可以分为离子型和非离子型, 非离子型的肾毒性作用较小, 因此, 目前临床上较多使用等渗非离子型造影剂。Romano 等^[7]提出, ICM 可以破坏线粒体活性, 造成能量代谢障碍, 继而诱导肾小管上皮细胞损伤及凋亡; ICM 也可通过激活 caspase-3、caspase-9 以及 Bcl-2 途径直接刺激涉及凋亡信号的传导途径来发挥作用^[7]。另一方面, Naziroğlu 等^[8]提出, ICM 对管状细胞的直接毒性作用还可以导致内质网应激, 这可能引起胞浆 Ca^{2+} 蓄积、钙蛋白酶-1 和钙蛋白酶-2 活化, 进而使 caspase 或溶酶体破裂、组织蛋白酶释放或 PARP-1 裂解^[8]。

1.2 ICM 对肾脏血流动力学的影响

1.2.1 RAS 介导的肾血管收缩 RAS 可引起 ICM 依赖性肾血管收缩, 由于造影剂的渗透压增加和 Na^+ 向远端小管的传递增加激活了这一系统。肾小球内压和肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)通常由传入和传出小动脉张力调节。Dangas 等^[9]提出, 在肾血流量减少的情况下, 肾小球内压是由传入小动脉的血管舒张和传出小动脉的血管收缩维持的, 后者由 RAS 调节。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)可减少输出小动脉的收缩, 增加肾髓质的血供, 缺血的减少阻碍了活性氧自由基

(reactive oxygen species, ROS)的形成, 从而降低造影剂急性肾损伤的风险^[9]。

1.2.2 血管舒缩物质分泌的影响 ICM 通过增加腺苷和内皮素的释放诱导肾血管收缩, 使血液从髓质流向皮质。因此, 流向髓质的肾血流量和 GFR 减少, 随后导致肾髓质缺血^[10]。在这一过程中, 肾脏组织缺血缺氧可引起氧化应激并释放 ROS, 从而导致急性肾小管坏死。ROS 通过调节其他血管收缩剂的作用、刺激血管收缩剂的产生和调节血管舒张剂的作用, 如一氧化氮(nitric oxide, NO)等限制肾微循环并间接影响肾血管张力。Pistolesi 等^[11]提出, 由于正常情况下外延髓的氧分压非常低, ICM 诱导的血管收缩和导致肾缺血因素的结合, 可能进一步将氧传递降低到低于临界水平, 进而促进 CIN 的发生。

Caiazza 等^[12]的研究表明, 血管收缩物质的分泌和直接细胞毒性之间可能存在相互作用。肾内血管收缩降低了肾小球滤过压, 而肾小管损伤导致管型形成, 从而阻塞肾小管, 增加肾小管内压, 最终导致肾小管后漏, 减少肾小管液体流量, 二者均加重 CIN。

1.3 ICM 诱导氧化应激

ICM 可以诱导活化转录因子 2(activating transcription factor-2, ATF2)的表达增加, ATF2 是组蛋白修饰基因之一, 可以激活氧化应激系统。ROS, 如超氧化物(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)和羟自由

基(OH⁻),都参与了炎症反应。ICM 导致的肾实质缺氧可引起 ROS 的过量释放,直接引发肾小管和血管内皮损伤。这反过来又可能加重肾实质缺氧,加重内皮功能紊乱和肾小管运输失调^[13]。酪氨酸酶残基的亚硝化作用会产生一些不良反应,如前列环素合酶和一氧化氮合酶,它们参与髓质血管扩张剂的合成,结果便会出现更严重的血管收缩和组织损伤^[14]。

2 应对 CIN 的临床手段

2.1 水化疗法

水化是 CIN 预防性治疗的基石^[2],其基本原理是降低肾小管中 ICM 的浓度和黏度,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活以及抗利尿激素的产生,继而增加尿量,加速造影剂排出体外,减少 ICM 与肾脏的相互作用^[15]。

目前,水化疗法多采用静脉补液、口服静脉补液相结合等方式,因此多鼓励患者在使用 ICM 前饮用大量的液体。补液的常用量:从 ICM 给药前 4 h 开始,静脉注射 100 mL·h⁻¹ 的 0.9% NaCl 注射液,持续 24 h^[16]。有研究表明,0.9% NaCl 注射液比 0.45% NaCl 注射液预防 CIN 的效果更佳^[17-18]。水化疗法有时与利尿剂(甘露醇或呋塞米)或具有抗氧化作用的药物结合使用,但需要注意的是,在静脉注射 NaCl 注射液的同时使用呋塞米会导致肾功能不全的恶化^[19]。在临床上,用于水化作用的溶媒除了 NaCl 注射液外,1.4%碳酸氢盐亦被应用于临床。碳酸氢盐对肾保护作用的关键机制可能是肾小管细胞氧化应激的减少^[20]。碳酸氢盐可直接清除 NO 产生的过氧亚硝酸盐,静脉注射碳酸氢盐可直接导致碱化尿液和肾小管内 pH 升高,进而减少 Fe³⁺催化的自由基生成,降低蛋白尿引起的氧化损伤^[21]。0.9% NaCl 注射液和 1.4% 碳酸氢盐水化效果未见明显差异。然而在危重病人中,平衡晶体溶液(如林格氏液)可能更为可取,因为其有效地避免了高氯血症性酸中毒的有害影响^[22]。此外,Minoo 等^[23]的临床试验表明,在标准水化作用的基础上鼻饲吸氧对 CIN 有预防作用,是降低 CIN 发病率的有效策略。

2.2 血液净化治疗

血液过滤因风险高,仅应用于极高危的 CIN 患者,但血液过滤对 CIN 的治疗作用显著。Khan 等^[24]的研究表明,几乎所有造影剂都在 24 h 内排出体外。以一组肾功能受损且使用 ICM 的患者为

例,根据肾损害程度,血浆半衰期在 3.7~15 h,而肌酐清除率较低的患者半衰期较长。单次透析可直接清除血液中 60%~90%的 ICM;一般情况下,需要进行数次血液透析以消除所有造影剂^[25],从而有效地防止因 CIN 而导致的肾功能不全的恶化。

3 药物预防 CIN 的研究

3.1 尼可地尔和前列地尔

CIN 是经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后常见且较为严重的并发症,尼可地尔是一种 ATP 敏感的钾通道开放剂,常被用来预防冠状动脉血流缓慢。有研究发现,尼可地尔能激活肾脏细胞质中的鸟苷酸环化酶,导致肾细胞内环鸟苷酸的增加和细胞内 Ca²⁺的减少,引起肾血管平滑肌舒张,从而扩张肾动脉,增加肾血流量,改善肾缺血,因此前列地尔有望成为防治 CIN 的一种新的有效药物^[26]。Zhang 等^[27]的临床试验中,将肾功能不全即肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl)≤60 mL·min⁻¹ 的患者分为尼可地尔组(尼可地尔 10 mg,每日 3 次,加以水化作用, n=125);对照组(仅水化, n=125),结果显示:尼可地尔组 CIN 发生率为 1.6%(2/125),对照组 CIN 发生率为 9.6%(12/125), P<0.011,而 2 组住院期间主要不良事件发生率无明显差异(4.0% vs 4.8%)。Iranirad 等^[28]的一项临床前瞻性、随机、对照试验中,将肾功能不全(CrCl ≤ 60 mL·min⁻¹)的患者按 1:1 随机分为尼可地尔治疗组(n=150)和常规治疗组(n=150),所有患者以 1.0 mL·kg⁻¹·h⁻¹ 的速度静脉滴注 0.9%的 NaCl 注射液,PCI 术前 12 h 开始,PCI 术后 12 h 结束;尼可地尔组给予静脉补液和口服尼可地尔,每次 10 mg,PCI 术前 1 d 开始,术后 3 d 结束,对照组仅给予静脉补液。对照组 64 例中 14 例(21.9%)发生 CIN,尼可地尔组 64 例中 3 例(4.7%)发生 CIN,2 组在给药后 72 h CIN 发生率有显著性差异(P=0.008)。以上 2 个试验均证实了应用尼可地尔可有效预防 PCI 术后肾功能不全患者 CIN 的发生,其机制除增加肾血流量外,还可能涉及减少缺氧引起的氧自由基对肾脏的损伤和发挥抗炎作用等^[29]。

除尼可地尔外,前列地尔亦被发现对 PCI 术后 CIN 的发生有预防作用。前列地尔又名前列腺素 E1,它是肾血管扩张剂,可增加肾血流量^[30]。Yang 等^[31]的试验中,将 300 个非急诊肾功能不全患者(将行 PCI 术,且 30 mL·min⁻¹ ≤ CrCl ≤ 60 mL·min⁻¹)

随机 1:1 分为前列地尔组和对照组,前列地尔组患者接受前列地尔治疗($20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,术前 0.5~1 h 开始,术后 3 d 结束);而对照组的患者仅行相同体积和速率的水化疗法。前列地尔组 CIN 发生率为 2.7%(4/150),对照组 CIN 发生率为 8.7%(13/150),进一步证实了前列地尔预防性应用可预防肾功能不全患者行 PCI 术后 CIN 的发生。

3.2 普罗布考

普罗布考是抗氧化剂类降脂药,有显著的抗氧化应激、抗炎能力以及改善肾血管内皮的功能^[32],它具有较强的抗氧化和降脂作用,有研究报道普罗布考对 CIN 的发展能起到预防作用^[33]。Fu 等^[34]的试验结果表明,普罗布考联合水化组 CIN 发生率为 4.0%(13/321),对照组为水化组 10.9%(35/320),证实了普罗布考联合水化治疗与单纯水化治疗相比,能更有效地降低冠心病 PCI 患者 CIN 的发生率。索新祺等^[35]亦通过临床试验证实了普罗布考对冠心病患者介入治疗术后 CIN 起到一定的预防保护作用,试验结果显示:普罗布考组 CIN 发生率 4.0%,对照组 CIN 发生率 10.9%,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),住院期间及术后 14 d 随访 2 组患者均未出现肌无力、肝功能异常、心血管事件等不良反应。普罗布考对 CIN 的预防作用机制可能与其发挥抗炎、抗氧化应激等作用有关^[35]。

3.3 枸橼酸钠/钾

有研究指出,决定 CIN 发生率的可能是达到的碱性尿液 pH 值,而不是碳酸氢盐本身。使用碳酸氢盐进行水化作用导致了尿液碱化及肾小管内 pH 升高,从而降低了 Fe^{3+} 催化的自由基生成和蛋白尿引起的氧化损伤,枸橼酸钠/钾可对抗这些影响。Ghorbani 等^[36]的试验结果显示:CIN 病例共 22 例(12.29%),其中治疗组 10 例(11%),安慰剂组 12 例(13.6%),治疗组 CIN 阴性患者尿 pH 值明显高于 CIN 阳性患者($P<0.05$)。枸橼酸钠/钾溶液对肾功能不全患者 CIN 的预防作用不明显,但在服用枸橼酸钠/钾后尿 pH 值至少升高 1.6 个单位的亚组患者中可能存在预防作用^[36]。

Abouzeid 等^[37]通过临床试验比较枸橼酸钠/钾和 NaHCO_3 对 CIN 的预防作用。经 PCI 与非 PCI 介入治疗患者的枸橼酸钠/钾和 NaHCO_3 对 CIN 的预防作用无显著性差异。 NaHCO_3 组和枸橼酸钠/钾组给药 48 h 后 GFR 的平均绝对变化分别为 (-0.60 ± 1.58) 和 (-0.71 ± 1.38) 。 NaHCO_3 组术后血钾较

枸橼酸钠/钾组降低(3.90 ± 0.33 vs 4.14 ± 0.39),因此枸橼酸钠/钾可能是低钾血症风险患者的一个更安全的选择^[37]。

3.4 硝酸异山梨酯联合水化

硝酸酯类药物可以降低心脏前负荷,从而降低肺水肿风险。Qian 等^[38]针对 CKD 和充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)患者的临床试验验证了硝酸异山梨酯联合水化的 CIN 发生率低于对照组(12.8% vs 21.2%, $P=0.018$),且在 90 d 的随访中,硝酸盐组的主要不良事件(死亡、心肌梗死、中风、急性心力衰竭住院)发生率较低($P=0.002$),说明硝酸盐充分水化可安全有效地降低 CKD 和 CHF 患者 CIN 的风险。此外,硝酸酯类药物可增加肾血管中 NO 的水平,提高水化作用的安全性和有效性。

3.5 辅酶 Q10(coenzyme Q10, CoQ10)联合曲美他嗪(trimetazidine, TMZ)

研究表明, TMZ 有抗缺血再灌注心肌细胞凋亡、抗氧化的细胞保护作用,且能恢复线粒体膜稳定性,减轻 Ca^{2+} 诱导的线粒体损伤^[39]。CoQ10 是一种细胞内抗氧化剂,可保护线粒体膜蛋白、膜磷脂和低密度脂蛋白胆固醇免受自由基诱导的氧化应激损伤^[40],而氧化应激损伤是 CIN 可能的发病机制之一,因此 CoQ10 可能对 CIN 有预防作用。Chen 等^[41]的临床试验表明,PCI 术后 72 h, CoQ10+TMZ 组 CIN 发生率明显低于对照组(6.67% vs 21.3%, $P=0.01$)。体内试验表明,CoQ10 和 TMZ 能显著降低 ICM 静脉注射所致的血尿素氮和血肌酐的浓度,并能减轻肾小管的病理损伤,降低了肾功能不全患者选择性心导管术后 CIN 的发生率。CoQ10 与 TMZ 联合应用具有较强的抗氧化作用,二者联合使用通过降低氧化应激水平起到对肾脏的保护作用。

3.6 他汀类药物

他汀类药物除了具有降脂作用外,还具有改善内皮功能、抑制氧化应激、抗炎和免疫调节功能等多种作用。Su 等^[42]提出,阿托伐他汀减轻 AKI 细胞凋亡的能力可能与 Rho 激酶-1 的抑制有关。早期应用阿托伐他汀可通过抑制 Rho/rock 通路,阻止 ICM 诱导的肾小管凋亡的发生,并呈剂量依赖性发挥其保护作用。Bonett 等^[43-44]提出,他汀类药物能够降低对血管紧张素 II 的血管收缩效应,并减少内皮素的合成,从而预防肾血流灌注

不足和髓质缺氧等情况的发生。在体外,他汀类药物能够增加血红素加氧酶-1蛋白的产生,干扰NADPH氧化酶活性,减少黏附分子的表达以及减少自由基的形成^[45]。在缺血再灌注损伤模型中,用他汀类药物治疗的大鼠可以减轻其血肌酐水平的升高^[46]。

Fu等^[47]的1项临床试验中,对照组90例患者和大剂量阿托伐他汀组46例患者(36.4% vs 18.5%, $P<0.001$)出现基于cystatin C(CyC)的CIN,大剂量阿托伐他汀预防性治疗降低了基于CyC的CIN的风险,并提示CyC可靠的CIN早期诊断指标。因此可以推测,他汀类药物可以通过多途径、多机制联合对CIN起到预防和治疗作用。

3.7 *N*-乙酰半胱氨酸(*N*-acetylcysteine, NAC)

NAC具有抗氧化作用及血管舒张特性,它在实验模型中对药物诱导的肾损伤具有显著的保护作用^[8,17,22,48-49]。NAC可通过减弱TGF- β 1表达,改善肾小管上皮细胞空泡样变性、坏死和脱落,从而发挥其对造影剂诱导的大鼠AKI的保护作用^[50]。NAC亦可降低促凋亡基因Bax蛋白的表达,增加Bcl-2蛋白表达,通过抗细胞凋亡途径,发挥其对大鼠肾脏的保护作用^[51]。除了抗氧化性能外,NAC还具有其他可能与CIN预防相关的生物学作用。在某些情况下,通过稳定NO甚至增加NO的产生,在ICM的作用下可能会产生不良反应^[52]。此外,NAC的巯基可能抑制血管紧张素转换酶,从而减少血管紧张素II的产生^[53]。综上,NAC平衡了造影剂输注后的氧化应激负担,有效地抑制了CIN的疾病进展,对肾脏起到了很好的保护作用^[54]。

3.8 余甘子提取物

余甘子提取物可通过抗氧化作用来防止CIN。余甘子的果实被普遍认为是抗坏血酸、没食子酸和酚类化合物的混合物^[55]。没食子酸是一种具有多羟基的多酚化合物,能够赋予质子以破坏自由基的链式反应,从而作为脂质过氧化抑制剂。有研究采用HPLC对余甘子提取物进行了分析,表明其发挥抗氧化作用的主要底物为没食子酸^[56],且其具有较高的自由基清除作用^[57]。有研究证实,在CIN诱导前给予余甘子提取物的大鼠,其肾组织中丙二醛含量降低,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶活性升高^[58]。上述结果表明,余甘子提取物对CIN大鼠模型具有明显的肾脏保护作用。

3.9 丹酚酸 B

丹酚酸B对CIN具有体内外保护作用^[59],它通过PI3K/Akt/Nrf2途径抑制氧化应激并减轻了肾功能不全、肾小管损伤和肾小管细胞凋亡的水平^[60]。丹酚酸B诱导Akt磷酸化和Nrf2的激活,减轻肾功能障碍、肾小管损伤和肾小管细胞凋亡的水平。上述作用可通过使用一种具有特异性的PI3K抑制剂来消除,Nrf2的体外敲除使丹酚酸B的抗氧化和细胞保护作用逆转。因此,丹酚酸B通过抗氧化应激途径对CIN起到了预防和治疗作用^[61]。

3.10 川芎嗪

p38 MAPK是一种重要的促炎信号调节因子,它通过抑制CCL2/CCR2信号通路,对ICM诱导的AKI具有肾保护作用^[62]。有研究证实,ICM通过p38 MAPK途径诱导肾小管上皮细胞凋亡是CIN的重要损伤机制^[63-64]。除CIN外,ICM的体内暴露还导致肠损伤,Gong等^[63]在实验中发现了明显的肠道损伤迹象,包括绒毛毛细血管充血和绒毛肿胀变钝。他们通过Western blotting检测到caspase-3的丰度增加,证实了小肠绒毛毛细血管内皮细胞的炎症。因此,AKI不仅是一种肾脏疾病,而且还与系统功能失调有关,并有许多并发症^[65]。有趣的是,川芎嗪还显示了保护小肠免受ICM所致损伤的功效,它的保护作用与其抗氧化、抗炎和抗凋亡功能密切相关^[66]。此外,Gong等^[63]通过高倍透射电镜对CIN大鼠肾小管细胞程序性死亡(自噬与凋亡)和有丝分裂进行了超微结构分析,结果表明川芎嗪通过调节CIN大鼠肾小管细胞的自噬、有丝分裂和凋亡起到对CIN大鼠的保护作用,其明显减少了自噬体的数量、有丝分裂的程度以及TUNEL染色检测到的凋亡细胞的频率。

3.11 叔丁基对苯二酚(*tert*-butylhydroquinone, *t*-BHQ)

t-BHQ是一种合成抗氧化剂,它可诱导Nrf2转录活性,增加抗氧化酶表达,从而起到对氧化应激的保护作用。Gavia-garcía等^[67]通过试验证实了*t*-BHQ通过恢复大鼠的抗氧化保护机制[主要是谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶(SOD)],诱导了对脂质和蛋白质氧化损伤的保护作用。Zhou等^[68]通过测定使用ICM处理后的动物血清肌酐和尿素氮水平,发现二者显著升高,且动物肾脏出现了严重的病理改变,包括管腔充血、肾小管坏死、空泡变性。但经*t*-BHQ治疗后,血药

浓度明显降低, 病灶明显改善, 结果表明 *t*-BHQ 可能具有肾脏保护作用。另通过测定 Nrf2、Sirt3、Ac-SOD2 和 SOD2 的蛋白水平证实了 *t*-BHQ 激活了 Nrf2/Sirt3/SOD2 途径, 该通路参与了 CIN 诱导的 HK-2 细胞氧化损伤, *t*-BHQ 通过 Nrf2/Sirt3/SOD2 途径介导了对 HK-2 细胞的保护作用。

4 总结

目前, ICM 广泛应用于各种疾病的辅助检查, 如心脑血管疾病的诊疗中行冠脉造影、PCI 术等, AKI 是应用 ICM 后发生的严重并发症之一, 会造成严重的后果, 增加患者入院率和延长患者住院时间, 且目前尚无有效的治疗方法, 关键在于预防。然而, 临床基于 ICM 的医学检查和干预的需求不断增加, 因此除了现有水化方案, 还需要继续从 ICM 对肾小管上皮细胞的毒性作用、改善肾小管血流动力学、减轻氧化应激等方面更深入地了解 ICM 的病理生理特征及发病机制, 从而探索行之有效的预防和治疗方法。

REFERENCES

- [1] STACUL F, VAN DER MOLEN A J, REIMER P, et al. Contrast induced nephropathy: Updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(12): 2527-2541.
- [2] FAUCON A L, BOBRIE G, CLÉMENT O. Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies[J]. *Eur J Radiol*, 2019(116): 231-241.
- [3] MAMOULAKIS C, TSAROUHAS K, FRAGKIADOULAKI I, et al. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies[J]. *Pharmacol Ther*, 2017(180): 99-112.
- [4] REZAEI M A, MOHAMMADPOUR A H, IMENSHAHIDI M, et al. Protective effect of erythropoietin on myocardial apoptosis in rats exposed to carbon monoxide[J]. *Life Sci*, 2016(148): 118-124.
- [5] CHRISTIANSEN C. X-ray contrast media—an overview[J]. *Toxicology*, 2005, 209(2): 185-187.
- [6] CHALIKIAS G, DROSOS I, TZIAKAS D N. Prevention of contrast-induced acute kidney injury: An update[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(5): 515-524.
- [7] ROMANO G, BRIGUORI C, QUINTAVALLE C, et al. Contrast agents and renal cell apoptosis[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(20): 2569-2576.
- [8] NAZIROĞLU M, YOLDAŞ N, UZGUR E N, et al. Role of contrast media on oxidative stress, Ca(2+) signaling and apoptosis in kidney[J]. *J Membr Biol*, 2013, 246(2): 91-100.
- [9] DANGAS G, IAKOVOU I, NIKOLSKY E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(1): 13-19.
- [10] PERSSON P B, HANSELL P, LISS P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(1): 14-22.
- [11] PISTOLESI V, REGOLISTI G, MORABITO S, et al. Contrast medium induced acute kidney injury: A narrative review[J]. *J Nephrol*, 2018, 31(6): 797-812.
- [12] CAIAZZA A, RUSSO L, SABBATINI M, et al. Hemodynamic and tubular changes induced by contrast media[J]. *Biomed Res Int*, 2014(2014): 578974. Doi: 10.1155/2014/578974.
- [13] PISANI A, RICCIO E, ANDREUCCI M, et al. Role of reactive oxygen species in pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy[J]. *Biomed Res Int*, 2013(2013): 1-6.
- [14] DETRENIS S, MESCHI M, MUSINI S, et al. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: State of the art[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(8): 1542-1550.
- [15] STACUL F, ADAM A, BECKER C R, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(6a): 59K-77K.
- [16] ANDREUCCI M, FAGA T, PISANI A, et al. Acute kidney injury by radiographic contrast media: Pathogenesis and prevention[J]. *Biomed Res Int*, 2014(2014): 362725. Doi: 10.1155/2014/362725.
- [17] PATTHARANITIMA P, TASANARONG A. Pharmacological strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury[J]. *Biomed Res Int*, 2014(2014): 236930. Doi: 10.1155/2014/236930.
- [18] ELLIS J H, COHAN R H. Prevention of contrast-induced nephropathy: An overview[J]. *Radiol Clin North Am*, 2009, 47(5): 801-11, v.
- [19] KWOK C S, PANG C L, YEONG J K, et al. Measures used to treat contrast-induced nephropathy: Overview of reviews[J]. *Br J Radiol*, 2013, 86(1021): 20120272. Doi: 10.1259/bjr.20120272.
- [20] HEYMAN S N, ROSEN S, KHAMAISI M, et al. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy[J]. *Invest Radiol*, 2010, 45(4): 188-195.
- [21] PAVLIDIS A N, JONES D A, SIRKER A, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusions[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(6): 844-851.
- [22] MOLEN A J, REIMER P, DEKKERS I A, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: Risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(7): 2856-2869.
- [23] MINOO F, LESSAN-PEZESHKI M, FIROUZI A, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with oxygen supplementation: A randomized controlled trial[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2016, 10(5): 291-298.
- [24] KHAN S F, KALANTARI K. The use of iodinated contrast media in patients with end-stage renal disease[J]. *Semin Dial*, 2014, 27(6): 607-610.
- [25] BAHRAINWALA J Z, LEONBERG-YOO A K, RUDNICK M R. Use of radiocontrast agents in CKD and ESRD[J]. *Semin Dial*, 2017, 30(4): 290-304.

- [26] KO Y G, LEE B K, KANG W C, et al. Preventive effect of pretreatment with intravenous nicorandil on contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography (PRINCIPLE Study)[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(4): 957-964.
- [27] ZHANG P, LI W Y, YANG S C, et al. Preventive effects of nicorandil against contrast-induced nephropathy in patients with moderate renal insufficiency undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Angiology*, 2020, 71(2): 183-188.
- [28] IRANIRAD L, HEJAZI S F, SADEGHI M S, et al. Efficacy of nicorandil treatment for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients undergoing cardiac catheterization: A prospective randomized controlled trial[J]. *Cardiol J*, 2017, 24(5): 502-507.
- [29] FAN Y, WEI Q, CAI J, et al. Preventive effect of oral nicorandil on contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing elective cardiac catheterization [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(11): 1776-1782.
- [30] LUO C Q, LI T, ZHANG C, et al. Therapeutic effect of alprostadil in diabetic nephropathy: Possible roles of angiopoietin-2 and IL-18[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(3): 916-928.
- [31] YANG S C, FU N K, ZHANG J, et al. Preventive effects of alprostadil against contrast-induced nephropathy inpatients with renal insufficiency undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Angiology*, 2018, 69(5): 393-399.
- [32] ZHANG Q B, CHEN L M, SI Z H, et al. Probucol protects endothelial progenitor cells against oxidized low-density lipoprotein via suppression of reactive oxygen species formation *in vivo*[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(1): 89-101.
- [33] NAVARESE E P, GURBEL P A, ANDREOTTI F, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures-a systematic review and network meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0168726. Doi: 10.1371/journal.pone.0168726.
- [34] FU N, YANG S, ZHANG J, et al. The efficacy of probucol combined with hydration in preventing contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention: A multicenter, prospective, randomized controlled study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(1): 105-112.
- [35] SUO X Q, YANG S C, MA Z H, et al. Effect of probucol on preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Nat Med J China(中华医学杂志)*, 2017, 97(41): 3234-3238.
- [36] GHORBANI A, YAZDANKHAH S, ADEL M H, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing elective coronary angioplasty or angiography with sodium potassium citrate solution, a double blind randomized clinical trial[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2019, 13(3): 182-190.
- [37] ABOUZEID S, ELHOSSARY H. Na/K citrate versus sodium bicarbonate in prevention of contrast-induced nephropathy[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2016, 27(3): 519. Doi: 10.4103/1319-2442.182386
- [38] QIAN G, LIU C F, GUO J, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy by adequate hydration combined with isosorbide dinitrate for patients with renal insufficiency and congestive heart failure[J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(1): 21-25.
- [39] LIU Z, CHEN J M, HUANG H, et al. The protective effect of trimetazidine on myocardial ischemia/reperfusion injury through activating AMPK and ERK signaling pathway[J]. *Metabolism*, 2016, 65(3): 122-130.
- [40] INDO H P, YEN H C, NAKANISHI I, et al. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2015, 56(1): 1-7.
- [41] CHEN F, LIU F, LU J C, et al. Coenzyme Q10 combined with trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease complicated with renal dysfunction undergoing elective cardiac catheterization: A randomized control study and *in vivo* study[J]. *Eur J Med Res*, 2018, 23(1): 23. Doi: 10.1186/s40001-018-0320-2
- [42] SU J, ZOU W, CAI W, et al. Atorvastatin ameliorates contrast medium-induced renal tubular cell apoptosis in diabetic rats via suppression of Rho-kinase pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014(723): 15-22.
- [43] BONETTI P O, LERMAN L O, NAPOLI C, et al. Statin effects beyond lipid lowering: Are they clinically relevant?[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(3): 225-248.
- [44] WIERZBICKI A S, POSTON R, FERRO A. The lipid and non-lipid effects of statins[J]. *Pharmacol Ther*, 2003, 99(1): 95-112.
- [45] AKYUZ S, YAYLAK B, ALTAY S, et al. The role of statins in preventing contrast-induced acute kidney injury: A narrative review[J]. *Angiology*, 2015, 66(8): 701-707.
- [46] PISANI A, SABBATINI M, RICCIO E, et al. Effect of a recombinant manganese superoxide dismutase on prevention of contrast-induced acute kidney injury[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(3): 424-431.
- [47] FU N K, LIANG M, YANG S C. High loading dose of atorvastatin for the prevention of serum creatinine and cystatin C-based contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention[J]. *Angiology*, 2018, 69(8): 692-699.
- [48] LI X, WU D, SHEN J, et al. Rapamycin induces autophagy in the melanoma cell line M14 via regulation of the expression levels of Bcl-2 and Bax[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(1): 167-172.
- [49] GONG X, DUAN Y, ZHENG J, et al. Tetramethylpyrazine prevents contrast-induced nephropathy via modulating tubular cell mitophagy and suppressing mitochondrial fragmentation, CCL2/CCR2-mediated inflammation, and intestinal injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019(2019): 7096912. Doi: 10.1155/2019/7096912.
- [50] MENG X M, TANG P M K, LI J, et al. TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis[J]. *Front Physiol*, 2015(6): 82. Doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_16.
- [51] SONG X F, REN H, ANDREASEN A, et al. Expression of Bcl-2 and Bax in mouse renal tubules during kidney development[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32771. Doi: 10.1371/journal.pone.0032771.
- [52] BRIGUORI C, QUINTAVALLE C, DE MICCO F, et al. Nephrotoxicity of contrast media and protective effects of

- acetylcysteine[J]. Arch Toxicol, 2011, 85(3): 165-173.
- [53] FISHBANE S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: Figure 1[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(1): 281-287.
- [54] PALLI E, MAKRI S D, PAPANIKOLAOU J, et al. The impact of N-acetylcysteine and ascorbic acid in contrast-induced nephropathy in critical care patients: An open-label randomized controlled study[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 269. Doi: 10.1186/s13054-017-1862-3.
- [55] KUSIRISIN W, SRICHAIRATANAKOOL S, LERTTRAK ARNNON P, et al. Antioxidative activity, polyphenolic content and anti-glycation effect of some Thai medicinal plants traditionally used in diabetic patients[J]. Med Chem, 2009, 5(2): 139-147.
- [56] PENG C C, HSIEH C L, WANG H E, et al. Ferulic acid is nephrodamaging while Gallic acid is renal protective in long term treatment of chronic kidney disease[J]. Clin Nutr, 2012, 31(3): 405-414.
- [57] KUMARAN A, KARUNAKARAN R J. Nitric oxide radical scavenging active components from *Phyllanthus emblica* L[J]. Plant Foods Hum Nutr, 2006, 61(1): 1-5.
- [58] TASANARONG A, KONGKHAM S, ITHARAT A. Antioxidant effect of *Phyllanthus emblica* extract prevents contrast-induced acute kidney injury[J]. BMC Complement Altern Med, 2014(14): 138.
- [59] LIU T Q, LIU S P, YU X F, et al. Salvianolic acid B prevents iodinated contrast media-induced acute renal injury in rats via the PI3K/Akt/Nrf2 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016(2016): 7079487. Doi: 10.1155/2016/7079487.
- [60] XU X, LI H, HOU X, et al. Punicalagin induces Nrf2/HO-1 expression via upregulation of PI3K/AKT pathway and inhibits LPS-induced oxidative stress in RAW_{264.7} macrophages[J]. Mediators Inflamm, 2015(2015): 380218. Doi: 10.1155/2015/380218.
- [61] KOC F, OZDEMIR K, KAYA M G, et al. Intravenous N-acetylcysteine plus high-dose hydration versus high-dose hydration and standard hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: CASIS multicenter prospective controlled trial[J]. Int J Cardiol, 2012, 155(3): 418-423.
- [62] OHNO K, KUNO A, MURASE H, et al. Diabetes increases the susceptibility to acute kidney injury after myocardial infarction through augmented activation of renal Toll-like receptors in rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 313(6): H1130-H1142.
- [63] GONG X Z, WANG Q, TANG X C, et al. Tetramethylpyrazine prevents contrast-induced nephropathy by inhibiting p38 MAPK and FoxO1 signaling pathways[J]. Am J Nephrol, 2013, 37(3): 199-207.
- [64] GONG X Z, CELSI G, CARLSSON K, et al. N-acetylcysteine amide protects renal proximal tubular epithelial cells against iohexol-induced apoptosis by blocking p38 MAPK and iNOS signaling[J]. Am J Nephrol, 2010, 31(2): 178-188.
- [65] PARK S W, CHEN S W, KIM M, et al. Cytokines induce small intestine and liver injury after renal ischemia or nephrectomy[J]. Lab Invest, 2011, 91(1): 63-84.
- [66] TÓTH Š, PEKÁROVÁ T, VARGA J, et al. Intravenous administration of tetramethylpyrazine reduces intestinal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Am J Chin Med, 2013, 41(4): 817-829.
- [67] GAVIA-GARCÍA G, ROSAS-TREJO M L Á, GARCÍA-MENDOZA E, et al. T-BHQ protects against oxidative damage and maintains the antioxidant response in malnourished rats[J]. Dose Response, 2018, 16(3): 1559325818796304. Doi: 10.1177/1559325818796304.
- [68] ZHOU Q, WANG X, SHAO X, et al. Tert-butylhydroquinone treatment alleviates contrast-induced nephropathy in rats by activating the Nrf2/Sirt3/SOD2 signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019(2019): 4657651. Doi: 10.1155/2019/4657651.

收稿日期: 2020-11-23
(本文责编: 曹粤锋)