

【综述】

2.1 对比剂的直接细胞毒性 对比剂是一种三碘苯衍生物。由于光解作用,碘可从对比剂中释放出来,即使非常少的剂量也可能具有细胞毒性^[6]。所

有类型的碘对人体细胞均存在直接毒性作用,特别是对肾小管上皮细胞和内皮细胞;扫描电子显微镜可以看到这种损伤:细胞收缩、细胞核突出、内皮层开窗、细胞膜上微绒毛的形成(“起泡”)和细胞凋亡。目前,具体损伤机制尚未明确,已经提出的可能机制有:对比剂可通过激活 caspase-3、caspase-9 和 B 淋巴细胞瘤(B-cell lymphoma,Bcl)-2 直接参与细胞凋亡相关信号通路^[7],并通过引起膜蛋白的再分布、DNA 断裂、细胞间连接的破坏、细胞增殖减少和钙调节紊乱导致线粒体功能障碍^[8]。

2.2 对比剂的缩血管作用 对比剂进入人体后,肾血管经历短暂的血管扩张阶段后,对比剂会诱导由内皮素、腺苷介导的强烈收缩肾脏血管作用,同时抑制一氧化氮介导的舒张血管作用^[9]。平滑肌细胞内钙水平的变化与腺苷的浓度有关,腺苷会导致肾脏中的血管收缩时间延长^[10]。由于向肾脏髓质供血的外髓直血管降支(descending vasa recta,DVR)距离很远,且动静脉分流扩散,导致低氧分压,因此,使髓质处于低氧供状态。使用对比剂后流向髓质的血流减少了 40%,氧气输送量减少了 60%,进一步加重肾小管细胞损伤^[10-11]。有研究表明,对比剂会影响红细胞的细胞膜骨架,这可导致微循环障碍(尤其是对于冠状动脉疾病患者),加重组织缺氧^[12]。

2.3 活性氧的产生 大量研究表明,无论是直接还是间接作用,对比剂的使用都会增强肾脏活性氧(reactive oxygen,ROS)的产生和氧化应激,进而导致细胞膜损伤,细胞凋亡和坏死,特别是在肾髓质厚升支(thick ascending limb of renal medulla,mTAL)内和外髓质的近端肾小管段中^[13-15]。ROS 主要产生于 mTAL。对比剂进入人体后,ROS 代谢物(丙二醛和 F2 异前列腺素)生成增加,且在造影剂使用后立即发生,这些代谢物是脂质过氧化的标志物,可进一步使 ROS 产生增加。对比剂给药后产生超氧阴离子,通过与一氧化氮的化学相互作用导致过氧亚硝酸盐的形成,然后使一氧化氮依赖的血管舒张功能失效,加重肾血流减少;而活性氧和氧化应激破坏的内皮细胞释放内皮素触发的神经体液机制也将导致血管收缩。ZHAO 等^[16]研究表明,重组人斯钙素-1(stanniocalcin-1,STC-1)可通过线粒体质量控制,抑制对比剂诱导的线粒体损伤、氧化应激、炎症反应和细胞凋亡。Nrf2 作为 STC-1 的分子靶点,可通过相关信号通路的激活发挥保护肾脏作用。

2.4 对比剂的渗透压 对比剂可被肾小球滤过并随尿液排出,对比剂所致高渗透压会引起渗透性利尿,导致 Henle 袢上段的钠重吸收增加,肾小管氧耗增加,髓质缺氧和上皮肾小管损伤进一步加重,降低

肾小球滤过率^[17]。MCCULLOUGH 等^[18]研究发现,对比剂产生的高渗环境在细胞凋亡中发挥重要作用。所有碘化对比剂都是渗透性利尿剂,较高渗透压的对比剂会引起更大的利尿作用。因此,当给予对比剂时,患者可因渗透性利尿导致脱水,肾血流减少,肾滤过减少。这也可能有助于解释预防性水合作用对 CIN 的有益作用。但也有研究表明,高渗对比剂的不良影响可能依赖于其电荷而不是高渗透压^[19]。

2.5 对比剂的黏度 等渗对比剂较低渗对比剂黏度更高,肾小管液体的高黏度会导致各种肾内功能紊乱:首先,肾小管液体黏度的增加会以相同的程度增加血管阻力,从而增加肾小管压力,阻碍肾小球滤过;其次,血管阻力的增加显著减慢了肾小管血液流动,对比剂与肾小管上皮细胞的接触时间延长,肾小管损伤更大;最后,肾小管压力的增加会扩张肾小管,并且由于肾被膜相当坚韧,肾间质压力会增加,这将压迫肾血管,其中包括狭窄的 DVR,血管阻力增加进而导致髓质血流量的减少。有动物实验表明,等渗非离子对比剂黏度较高,与肾小管细胞的接触时间相对较长,更有可能导致细胞损伤^[20]。等渗与低渗离子型对比剂哪种效果更优,值得进一步探究。

综上所述,CIN 的发生与对比剂所致肾血管收缩、ROS 的生成及碘剂的直接毒性作用密切相关。

3 CIN 危险因素

由于既往研究大多采用高渗对比剂,或主要研究方向是心血管造影,而目前临床大多采用低渗或等渗对比剂静脉注射,因此,CIN 的发生率实际上被高估了^[21]。但不可否认的是在高危患者中 CIN 的发生率不容小觑。因此,在早期阶段识别有风险的 CIN 患者,以实施预防策略,降低 CIN 的发生率非常重要。慢性肾功能不全、糖尿病是 CIN 发生的重要因素,此外,高渗对比剂、对比剂用量较大、高龄、肾毒性药物的使用、低血压、血容量不足、女性、充血性心力衰竭、肝硬化、动脉粥样硬化和贫血等均会增加 CIN 的发生率。在接受冠状动脉造影术(coronary angiography,CAG)的患者中,CIN 的发生率为 2% ~ 25%^[22-23]。接受经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention,PCI)治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 CIN 总体发生率达 13.3%,其与高血压、糖尿病、既往心肌梗死病史、年龄、左前降支受损、Killip 分级 ≥ 2 及左心室射血分数降低密切相关^[24]。有研究表明,肥胖及低密度脂蛋白胆固醇、术前血糖水平较高也可能是 CIN 的危险因素^[25-27]。

4 CIN 预防措施

目前,尚无改善既定 CIN 结局的治疗措施,因此早期诊断和预防成为关键。尽量减少对比剂的用量并提供足够的水合作用是有效预防的基石。

4.1 识别高危患者 CIN 在原有肾功能正常的患者中并不常见。实际上,CIN 在肾功能不全的患者中更常见,特别是糖尿病肾病患者^[28]。在临床诊疗过程中,需依危险因素分层,制定个体化的预防措施,做好充足的术前准备,尽可能减少 CIN 的发生。目前,除依据肌酐升高来评估肾脏功能外,胱抑素 C 因半衰期短,与肌酐相比能够更早地显示出血清中水平变化而被认为是一个更好地反映肾功能变化的指标。胱抑素 C 是一种内源性低分子量蛋白酶抑制剂,很容易通过肾小球膜滤过,既不被分泌也不被肾单位重吸收,性质较为稳定。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白也可作为 CIN 的早期诊断指标^[29]。

4.2 对比剂渗透压及用量 高渗离子型对比剂因其较强的肾损害已被淘汰。目前,临床中常用的是低渗或等渗非离子型对比剂。DU 等^[30] 纳入了 9 431 例接受 PCI 术的患者为研究对象,结果表明,与使用低渗对比剂的患者相比,使用等渗对比剂能显著降低 PCI 患者术后 CIN 的发生率。但也有研究显示,等渗对比剂尽管渗透压更低,但黏度更高,而目前由于水化治疗的普遍开展,稍高渗透压的对比剂所致 CIN 发生率已经明显降低,故等渗对比剂因其较高的黏度可能会增加 CIN 的发病率^[31]。

对比剂用量降低将很大程度减少 CIN 的发生。《中华放射学杂志》关于碘对比剂使用指南(第 2 版)推荐,如果有必要进行重复造影,建议 2 次时间间隔大于 14 d^[32]。对比剂不存在任何“安全”剂量,即使是非常有限的对比剂剂量也可能在高危患者中引起 CIN。在所有患者中,应使用解决临床诊断问题所需最小量的对比剂。

4.3 对比剂的给药途径 同等剂量的对比剂通过各级动脉及静脉进入人体,在肾脏中分布浓度不同,对肾脏的损伤也不同。WANG 等^[33] 研究表明,对于注射碘克沙醇($1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)的兔模型,经肾动脉注射较相同剂量的经股动脉或耳静脉注射所致的肾损伤更为显著。欧洲泌尿生殖放射学会更新的指南中明确了静脉对比剂给药的 CIN 发生风险低于动脉给药(相似剂量)^[34]。临床实践证明,通过桡动脉进行 PCI 术的大出血率较通过腹动脉低^[35],大出血会导致血流动力学不稳定,进而影响肾灌注,导致肾功能受损。一项荟萃分析表明,与股动脉入路相比,经桡动脉入路行 PCI 患者的 CIN 发生率更低,尤其是

对于 ST 段抬高型心肌梗死患者中更为明显^[36]。

4.4 水化治疗 肾细胞中对比剂的浓度和持续时间是影响 CIN 发生的重要影响因素。有研究发现,二肽酶-1 可促进肾小管重吸收对比剂,抑制二肽酶-1 的分泌可能成为预防和治疗 CIN 的新策略^[37]。在机体水合状态下,对比剂排泄快,而在脱水状态下,对比剂的吸收会增强,这解释了对有 CIN 风险的患者进行水化治疗的有效性^[37]。水化治疗能够预防 CIN 的发生,原因主要在于:水化治疗可纠正患者亚临床脱水状态;抑制管-球反馈,扩张肾小管;促进对比剂排出;缓解肾小管堵塞。但关于水化治疗中补液给药的最佳体积和方案尚未达成共识。

有研究证实,静脉给药水化治疗 CIN 优于口服^[38-40]。但也有研究表明,静脉和口服 2 种水化方式在冠状动脉性心脏病合并心功能不全患者中均可有效预防 CIN 的发生,且无明显统计学差异,但对于心功能Ⅲ级患者口服给药水化治疗更为安全^[41]。

既往有研究表明,等渗生理盐水较半等渗液体水化治疗在预防 CIN 方面效果更优^[42]。但钱惠东等^[43] 研究表明,对于心功能不全行冠状动脉介入术的患者,半参与等渗盐水 2 种水化方式预防 CIN 发生的效果相当。碳酸氢钠可通过碱化肾小管液、减少自由基的产生减轻肾脏损害。但 ZAPATA-CHICA 等^[44] 研究发现,碳酸氢钠与氯化钠对存在 CIN 危险因素患者的水化治疗效果比较差异无统计学意义。一项大型且有足够效力的随机双盲对照试验表明,与质量分数 0.9% 氯化钠相比,碳酸氢钠水化治疗并未减少接受血管造影术患者的肾脏并发症风险^[45]。

4.5 停用肾毒性药物 对存在 CIN 风险的患者,需要对所用药物进行审查,并在临床上适当地停用可能具有肾毒性的药物,包括两性霉素 B、顺铂、抗排斥药物、非甾体抗炎冠状动脉造影药物、抗生素等,尤其是,氨基糖苷类抗生素为首要的肾毒性药物。血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂也有可能增加 CIN 的发生。研究显示,接受 CAG 或 PCI 治疗的 11 447 例患者中,服用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂的患者比未服用药物者更有可能出现对比剂诱发的急性肾损伤(优势比 1.43,95% 置信区间:1.06 ~ 1.94)^[46]。

二甲双胍通常以原型经肾脏排泄,没有直接的肾毒性,但是,当使用对比剂后肾血管内皮细胞及肾小管受到损伤,二甲双胍排泄减慢,导致二甲双胍蓄积而造成乳酸酸中毒。荷兰相关指南中指出^[47],如果肾小球滤过率 $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,则从对比剂注射当日起停止使用二甲双胍;如果肾小球滤过率无明显恶化,建议在对比剂输注 2 d 后重新开始使

用二甲双胍。对于肾功能不全的患者,建议在患者接受静脉注射对比剂时停止使用二甲双胍。

4.6 中西医结合治疗 对于 CIN 的防治,目前仍以西医为主,中医疗法仍处于探索阶段。研究发现,N-乙酰半胱氨酸溶液、尼可地尔、前列地尔、还原性谷胱甘肽、强化阿托伐他汀、维生素 C 等均可预防 CIN 的发生。一项多中心研究结果表明,N-乙酰半胱氨酸溶液在降低 CIN 的发生率、病死率方面缺乏疗效^[48]。但另一项荟萃研究表明,在接受对比剂给药的患者中,N-乙酰半胱氨酸溶液给药可显著降低血清肌酐水平^[49]。此外,有研究发现,尼可地尔可以通过减少 ROS 的生成、激活心血管 ATP 敏感性钾通道,减少慢性肾病患者的氧化应激,从而改善肾脏损伤。FAN 等^[50]研究发现,在接受心导管术治疗的肾功能不全患者中,口服尼可地尔能够在一定程度上减少 CIN 的发生。

中医学认为,对比剂为外邪之物,其防治 CIN 的宗旨为增强自身抵御外邪及康复的能力^[51]。有研究表明,冬虫夏草、尿毒清颗粒、丹红注射液、肾康注射液、红花黄色素注射液等均对 CIN 的发生具有一定的预防作用^[52-56]。

4.7 促排尿 肾脏外髓质转运活动增强会增加耗氧量,从而引起肾缺氧,其在 CIN 的发病中起重要作用。呋塞米可通过减少活跃的肾小管重吸收来保护肾脏,其机制可能为:尿量增加将减少对比剂与肾小管上皮的接触时间,从而减少肾小管上皮损伤。保持高尿流率、减少对比剂在肾小管中的暴露时间是减少对比剂所致肾脏损害的关键。有研究发现,使用呋塞米对成人 CIN 患者没有显著的临床益处,大剂量呋塞米甚至会增加肾毒性^[57-58]。沈虹等^[59]一项针对 CIN 高风险患者的研究表明,与单纯水化治疗相比,水化联合小剂量呋塞米治疗能够降低 CIN 的发生率,同时在一定程度上能够预防心功能的恶化。目前,CIN 患者术后使用利尿剂是否有一定的肾脏获益,仍需进一步探究。

4.8 血液净化对比剂 造影后血液净化能够在一定程度上降低血液中对对比剂浓度,对于肾功能较差的患者,使用对比剂后短时间内血液净化能够避免肾功能进一步恶化。一项关于肾脏替代疗法的荟萃分析显示,血液透析可能会增加 CIN 的发生风险^[60]。ANDREUCCI 等^[61]研究表明,预防性血液透析并不能降低 CIN 的发生率,即使立即进行透析,早期损伤已经引发了无法逆转的致病事件。但有研究表明,行 PCI 术高危患者术后尽早开始短时间血液净化能够预防慢性肾脏病 3 期和 4 期患者 CIN 的发生^[62]。总的来说,考虑到资源影响以及与血液净

化相关的风险,不推荐预防性使用血液净化。

5 小结

肾血管收缩、ROS 生成及对此剂的直接毒性作用与 CIN 的发生密切相关,水化治疗、使用低渗或等渗对比剂及中药等在一定程度上可预防 CIN 的发生。未来有待更为详细深入的探究,相信随着国内外各界学者的协同合作,一定能在减少 CIN 发生方面有所发展。

参考文献:

[1] KITAJIMAK,MAEDA T,WATANABE S,et al. Recent issues in contrast-induced nephropathy[J]. *Int J Urol*,2011,18(10):686-690.

[2] GEENEN R W F,KINGMA H J,VAN DER MOLEN A J. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention[J]. *Insights Imaging*,2013,4(6):811-820.

[3] 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.

[4] REAR R,BELL R M,HAUSENLOY D J. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions[J]. *Heart*,2016,102(8):638-648.

[5] HOSSAIN M,COSTANZO E,COSENTINO J,et al. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology, risk factors, and prevention[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*,2018,29(1):1-9.

[6] CALVIN A D,MISRA S,PFLUEGER A. Contrast-induced acute kidney injury and diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*,2010,6(11):679-688.

[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] SENDESKI M M. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,2011,38(5):292-299.

[9] KEANEY J J,HANNON C M,MURRAY P T. Contrast-induced acute kidney injury: how much contrast is safe[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2013,28(6):1376-1383.

[10] OYARZUN C,GARRIDO W,ALARCON S,et al. Adenosine contribution to normal renal physiology and chronic kidney disease[J]. *Mol Aspects Med*,2017,55:75-89.

[11] SEELIGER E,SENDESKI M,RIHAL C S,et al. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention[J]. *Eur Heart J*,2012,33(16):2007-2015.

[12] FRANKE R,SCHARNWEBER T,FUHRMANN R,et al. Effect of radiographic contrast media on the Spectrin/Band3-network of the membrane skeleton of erythrocytes[J]. *PLoS One*,2014,9(2):e89512.

[13] GEENEN R W F,KINGMA H J,VAN DER MOLEN A J. Pathophysiology of contrast-induced acute kidney injury[J]. *Interv Cardiol Clin*,2014,3(3):363-367.

[14] KUSIRISIN P,CHATTIPAKORN S C,CHATTIPAKORN N. Contrast-induced nephropathy and oxidative stress: mechanistic in-

- sights for better interventional approaches [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1).
- [15] 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.
 - [16] ZHAO F, FENG L, LIU Q, *et al.* Stanniocalcin-1 alleviates contrast-induced acute kidney injury by regulating mitochondrial quality control via the Nrf2 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:1-17.
 - [17] ANDREUCCI M, FAGA T, SERRA R, *et al.* Update on the renal toxicity of iodinated contrast drugs used in clinical medicine [J]. *Drug Healthc Patient Saf*, 2017, 9:25-37.
 - [18] MCCULLOUGH P A, CHOI J P, FEGHALI G A, *et al.* Contrast-induced acute kidney injury [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(13):1465-1473.
 - [19] SENDESKI M M. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(5):292-299.
 - [20] LENHARD D C, FRISK A, LENGSELD P, *et al.* The effect of iodinated contrast agent properties on renal kinetics and oxygenation [J]. *Invest Radiol*, 2013, 48(4):175-182.
 - [21] LUK L, STEINMAN J, NEWHOUSE J H. Intravenous contrast-induced nephropathy: the rise and fall of a threatening idea [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(3):169-175.
 - [22] CRIMI G, LEONARDI S, COSTA F, *et al.* Incidence, prognostic impact, and optimal definition of contrast-induced acute kidney injury in consecutive patients with stable or unstable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. Insights from the all-comer PRODIGY trial [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 86(1):e19-e27.
 - [23] MESSENGER J C, HO K K L, YOUNG C H, *et al.* The national cardiovascular data registry (NCDR) Data quality brief [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(16):1484-1488.
 - [24] HE H, CHEN X R, CHEN Y Q, *et al.* Prevalence and predictors of contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI): a meta-analysis [J]. *J Interv Cardiol*, 2019, 2019:2750173.
 - [25] KABEER M A, CROSS J, HAMILTON G, *et al.* Obesity as a risk factor for radiographic contrast-induced nephropathy [J]. *Angiology*, 2021, 72(3):274-278.
 - [26] LIU Y, LIU Y, CHEN J, *et al.* LDL cholesterol as a novel risk factor for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(2):453-459.
 - [27] IBRAHIM A W. Contrast-induced nephropathy following coronary angiography: role of pre-procedural hyperglycemia as an emerging risk factor [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020, 21(11):1386-1388.
 - [28] KATZBERG R W, NEWHOUSE J H. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe [J]. *Radiology*, 2010, 256(1):21-28.
 - [29] LI H, YU Z, GAN L, *et al.* Serum NGAL and FGF23 may have certain value in early diagnosis of CIN [J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1):547-553.
 - [30] DU M, JIANG L, TANG X, *et al.* Contrast induced nephropathy and 2-year outcomes of iso-osmolar compared with low-osmolar contrast media after elective percutaneous coronary intervention [J]. *Korean Circ J*, 2020, 51(2):174.
 - [31] KIM K, JEONG B, LEE Y, *et al.* Three-dimensional kidney-on-a-chip assessment of contrast-induced kidney injury: osmolality and viscosity [J]. *Micromachines*, 2022, 13(5):688.
 - [32] 中华医学会放射学分会质量控制与安全管理专业委员会. 肾病患者静脉注射碘对比剂应用专家共识 [J]. *中华放射学杂志*, 2021, 55(6):580-590.
 - QUALITY CONTROL AND SAFETY MANAGEMENT COMMITTEE OF RADIOLOGY SOCIETY OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Expert consensus of iodinated contrast agent use in patients with renal diseases [J]. *Chin J Radiol*, 2021, 55(6):580-590.
 - [33] WANG Z, REN K. Evaluation of iodine contrast-induced acute kidney injury via different injection routes using BOLD-MRI [J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1):341-353.
 - [34] 陶舒敏, 张龙江, 吴献华. 《欧洲泌尿生殖放射学会对比剂安全委员会 2018 年指南》对比剂使用后急性肾损伤部分的解读 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2019, 42(5):593-597.
 - TAO S M, ZHANG L J, WU X H. Interpretation of 2018 guidelines of Contrast Media Safety Committee (CMSC) of the European Society of Urogenital Radiology on post-contrast acute kidney injury [J]. *J Interv Radiol*, 2019, 42(5):593-597.
 - [35] 贾凌云, 李中华, 张宇晨. 股动脉入路和桡动脉入路 PCI 治疗老年冠心病合并冠状动脉慢性完全闭塞病变的效果比较 [J]. *中国实用医刊*, 2022, 49(3):47-50.
 - JIA L Y, LI Z H, ZHANG Y C. Comparison of PCI by femoral artery approach versus radial artery approach in the treatment of senile coronary heart disease complicated by chronic total coronary occlusion [J]. *Chin J Pract Med*, 2022, 49(3):47-50.
 - [36] ANDÒ G, COSTA F, TRIO O, *et al.* Impact of vascular access on acute kidney injury after percutaneous coronary intervention [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2016, 17(5):333-338.
 - [37] LAU A, CHUNG H, KOMADA T, *et al.* Renal immune surveillance and dipeptidase-1 contribute to contrast-induced acute kidney injury [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7):2894-2913.
 - [38] 郑茂蔚, 廖宝霞, 年蔚, 等. 高海拔地区静脉水化和口服水化预防肾功能不全老年患者对比剂肾病临床研究 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(2):336-339.
 - ZHANG M W, LIAO B X, NIAN W, *et al.* Clinical study of intravenous hydration and oral hydration in the prevention of contrast induced nephropathy in elderly patients with cardiac insufficiency at high altitude [J]. *Chin J Gerontol*, 2019, 39(2):336-339.
 - [39] 赵亮, 李虹. 两种水化疗法对预防对比剂肾病的效果研究 [J]. *医学与哲学*, 2010, 31(2):28-29.
 - ZHAO L, LI H. Comparative study on two kinds of hydration therapy in prevention of contrast-induced nephropathy [J]. *Med Philosophy*, 2010, 31(2):28-29.
 - [40] 谢玉波, 权力, 杨勇, 等. 不同水化途径防治对比剂肾病的临床研究 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2015, 15(3):151-154.
 - XIE Y B, QUAN L, YANG Y, *et al.* Clinical study of different hydration ways to prevent contrast induced nephropathy [J]. *J Clin Nephrol*, 2015, 15(3):151-154.
 - [41] 丁力, 庄国红, 丁巍. 静脉水化和口服水化预防肾功能不全患者对比剂肾病临床应用 [J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25(1):

- 15-18.
- DING L,ZHUANG G H,DING B. Clinical application of intravenous hydration or oral hydration in preventing contrast-induced nephropathy in patients with cardiac insufficiency[J]. *J Interventional Radiol*,2016,25(1):15-18.
- [42] MUELLER C,BUERKLE G,BUETTNER H J,*et al.* Prevention of contrast media-associated nephropathy; randomized comparison of 2 hydration regimens in 1 620 patients undergoing coronary angioplasty[J]. *Arch Intern Med*,2002,162(3):329-336.
- [43] 钱惠东,蒋文龙,郑若龙,等. 不同水化方式预防心功能不全患者术后出现对比剂肾病的疗效[J]. *江苏医药*,2014,40(2):232-233.
- QIAN H D,JIANG W L,ZHENG R L,*et al.* Effect of different hydration methods on preventing contrastagent nephropathy in patients with cardiac insufficiency after operation[J]. *Jiangsu Med J*,2014,40(2):232-233.
- [44] ZAPATA-CHICA C A,BELLO M D,SERNA-HIGUITA L M,*et al.* Sodium bicarbonate versus isotonic saline solution to prevent contrast-induced nephropathy;a systematic review and meta-analysis[J]. *Colomb Med (Cali)*,2015,46(3):90-103.
- [45] WEISBORD S D,GALLAGHER M,JNEID H,*et al.* Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine[J]. *N Engl J Med*,2018,378(7):603-614.
- [46] RIM M Y,RO H,KANG W C,*et al.* The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury;a propensity-matched study[J]. *Am J Kidney Dis*,2012,60(4):576-582.
- [47] GOMEZ H H,DE ARRIBA V C,BULDAIN P M,*et al.* Nephrotoxicity due to iodine contrasts in computerized tomography studies of diabetic outpatients on metformin[J]. *An Sist Sanit Navar*,2013,36(2):197-201.
- [48] ACT INVESTIGATORS. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography; main results from the randomized acetylcysteine for contrast-induced nephropathy trial (ACT) [J]. *Circulation*,2011,124(11):1250-1259.
- [49] FENG Y,HUANG X,LI L,*et al.* N-acetylcysteine versus ascorbic acid or N-acetylcysteine plus ascorbic acid in preventing contrast-induced nephropathy;a meta-analysis[J]. *Nephrology (Carlton)*,2018,23(6):530-538.
- [50] FAN Y,WEI Q,CAI J,*et al.* Preventive effect of oral nicorandil on contrast-induced nephropathy in patient with renal insufficiency undergoing elective cardiac catheterization[J]. *Heart Vessels*,2016,31(11):1776-1782.
- [51] 李博,欧柏青,向羿,等. 中医药防治经皮冠脉介入术后造影剂肾病的研究进展[J]. *中医药导报*,2022,28(4):201-205.
- LI B,OU B Q, XIANG Y,*et al.* Research progress of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention[J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*,2022,28(4):201-205.
- [52] 赵凯,高晟,李永健,等. 冬虫夏草预防 2 型糖尿病肾功能不全患者对比剂肾病的作用[J]. *中国老年学杂志*,2017,37(4):886-888.
- ZHAO K,GAO S,LI Y J,*et al.* Preventive effects of cordyceps sinensis against contrast-induced nephropathy in type 2 diabetics with renal insufficiency undergo-ing coronary angiography [J]. *Chin J Gerontol*,2017,37(4):886-888.
- [53] 丁文飞,钟爱民,王金艳,等. 尿毒清颗粒对造影剂肾病的实验研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*,2014,15(7):612-615.
- DING W F,ZHONG A M,WANG J Y,*et al.* Experimental study of Uroduqing granules on contrast-induced nephropathy[J]. *Chin J Integr Tradit West Nephrol*,2014,15(7):612-615.
- [54] 牛哲莉,李明明,杨洪娟,等. 丹红注射液对造影剂肾病的预防作用[J]. *河北中医*,2015,37(5):747-749.
- NIU Z L,LI M M,YANG H J,*et al.* Preventive effects of Danhong injection on contrast-induced nephropathy [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*,2015,37(5):747-749.
- [55] 陈海威,张津津,熊丹,等. 肾康注射液对老年慢性肾病患者造影剂肾病的防治作用[J]. *中国中西医结合杂志*,2016,36(7):792-796.
- CHEN H W,ZHANG J J,XIONG D,*et al.* Prevention and treatment of Shenkang injection for contrast-induced nephropathy in elder patients with chronic kidney disease [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*,2016,36(7):792-796.
- [56] 张成果,扈晓霞,孙少卿,等. 红花黄色素对造影剂肾病的预防作用[J]. *中国中西医结合杂志*,2015,35(3):368-371.
- ZHANG C G,HU X X,SUN S Q,*et al.* Preventive effect of safflower yellow pigment on contrast-induced nephropathy[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*,2015,35(3):368-371.
- [57] DUSSOL B,MOUSSI-FRANCES J,MORANGE S,*et al.* A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension [J]. *Nephrol Dial Transplant*,2005,20(2):349-353.
- [58] WANG H. Furosemide with saline hydration for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography;a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Med Sci Monit*,2015,21:292-297.
- [59] 沈虹,江开航,梁秀梅. 水化联合小剂量利尿剂预防高危患者对比剂肾病的研究[J]. *临床放射学杂志*,2017,36(6):894-897.
- SHEN H,JIANG K H,LIANG X M. Preventive effect of hydration combined with low-dose furosemide on contrast-induced nephropathy in patients with high risk factors[J]. *J Clin Radiol*,2017,36(6):894-897.
- [60] CRUZ D N,GOH C Y,MARENZI G,*et al.* Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy;a systematic review[J]. *Am J Med*,2012,125(1):66-78.
- [61] ANDREUCCI M,FAGA T,PISANI A,*et al.* The choice of the iodinated radiographic contrast media to prevent contrast-induced nephropathy[J]. *Adv Nephrol*,2014,2014:1-11.
- [62] 王振伟,单安琪,李竹,等. 术后短时间血液滤过对慢性肾病患者对比剂肾病的预防[J]. *中国介入心脏病学杂志*,2019,27(10):574-578.
- WANG Z W,SHAN A Q,LI Z,*et al.* Short-term hemofiltration for prevention of contrast induced nephropathy in patients with stage 3 or stage 4 chronic kidney disease after operation[J]. *Chin J Interventional Cardiol*,2019,27(10):574-578.