# Research progress of the mechanism in contrast-induced acute kidney injury in the context of diabetes mellitus

*LI Yanfei*, *REN Ke**

(*Department of Radiology*, *Xiang'an Hospital of Xiamen University*, *Xiamen* 361102, *China*)

[**Abstract**] With the development of radiology, the application of contrast agent is more frequent, and the incidence of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) is increasing. At present, the pathogenesis of CI-AKI is not completely clear, especially of CI-AKI in the context of diabetes mellitus (DM). The high glucose state in DM may promote CI-AKI. The research advances of the mechanism of CI-AKI in the context of DM were reviewed in this article.

[**Keywords**] diabetes mellitus; diabetic nephropathies; contrast media

**DOI**: 10.13929/j.issn.1672-8475.2020.01.016

# 糖尿病基础上对比剂诱导急性肾损伤发生机制研究进展

李彦飞，任 克*

（厦门大学附属翔安医院放射科，福建 厦门 361102）

[**摘 要**] 对比剂应用日益频繁，对比剂诱导急性肾损伤（CI-AKI）的发生随之增加。对于 CI-AKI 的发病机制尚不完全清楚，尤其对糖尿病（DM）基础上 CI-AKI 的发病机制研究甚少。DM 的高糖状态可促进 CI-AKI 发生。本文对糖尿病 CI-AKI 发生机制的研究进展进行综述。

[**关键词**] 糖尿病；糖尿病肾病；造影剂

[**中图分类号**] R587.1；R445 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1672-8475(2020)01-0055-05

碘对比剂导致的急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）称为对比剂肾病（contrast-induced nephropathy，CIN），更为准确的说法为对比剂诱导急性肾损伤（contrast-induced acute kidney injury，CI-AKI）。欧洲泌尿生殖放射协会（European Society of Urogenital Radiology，ESUR）将 CI-AKI 定义为：血管内注射碘对比剂后 3 天内血清肌酐升高≥0.5 mg/dl（44.2 μmol/L）或较基线值升高≥25%，同时排除其他病因导致的 AKI[1]。CI-AKI 是目前仅次于肾灌注不足和肾毒性药物引起的第 3 位医院内获得性 AKI 常见原因[2]。糖尿病（diabetes mellitus，DM）及其急、慢性并发症严重威胁人类健康，且是可诱发其他疾病发生的基础性疾病。糖尿病肾病（diabetes nephropathy，DN）是 DM 常见慢性并发症，DM 伴或不伴 DN 均为 CI-AKI 的独立危险因素。CI-AKI 在肾损伤患者中的发生率明显升高，在 DM 相关肾病中尤为显著[3]。CI-AKI 发病率在非 DM 患者中约为 13%，在 DM 患者中约为 5.7%～29.4%[4]。本文对 DM 基础上 CI-AKI 发生机制研究进展进行综述。

## 1 高糖状态下 CI-AKI 肾脏的病理生理学变化

目前研究[5-6]认为 CI-AKI 的发生主要包括两大机制，即肾实质氧化损伤（尤其是外髓质缺氧）及对比剂对肾毛细血管和肾小管的毒性作用，活性氧（reactive oxygen species，ROS）在两种机制中发挥桥梁作用，而高

[**第一作者**] 李彦飞（1990—），男，山东泰安人，在读博士。研究方向：腹部影像诊断基础与临床。E-mail：liyanfei_496@sina.com

[**通信作者**] 任克，厦门大学附属翔安医院放射科，361102。E-mail：renke815@sina.com

[**收稿日期**] 2019-08-27 [**修回日期**] 2019-11-10

糖状态可能增加 ROS[7]。

1.1　缺氧与毒性是 CI-AKI 的首要原因　对比剂首先改变肾脏血流动力学，导致缺氧。相关证据包括 DM 动物模型 MR 血氧水平依赖成像显示肾外髓质区去氧血红蛋白含量增加，乏氧标志物哌莫硝唑生成，肾髓质缺氧诱导因子含量增加[8-9]。缺氧导致以 ROS 为主的氧化产物大量出现，形成氧化应激，进而使蛋白质和酶活性异常，脱氧核糖核酸双链结构改变和功能受损及脂质受损。对比剂毒性主要导致肾血管内皮和肾小管上皮凋亡和坏死增加[10]。此外，内皮受损致一氧化氮（nitric oxide，NO）减少[11]，微血管扩张受限，抗氧化能力减弱。CI-AKI 时细胞内外 $Na^+/Ca^{2+}$ 交换异常，细胞内 $Ca^{2+}$ 累积，进一步导致细胞损伤[12]。上述变化的机制可能包括对比剂穿过细胞膜损伤线粒体，降低呼吸链效率，促使细胞色素释放，诱发线粒体途径介导的细胞凋亡；同时线粒体损伤也可产生 ROS，进一步损伤细胞。

综上，对比剂通过改变肾脏微循环而造成肾组织缺氧，继而导致肾组织损伤和过量 ROS 产生；同时，对比剂对肾小管上皮和肾血管内皮的线粒体产生毒性作用，介导线粒体凋亡途径；ROS 在上述改变中发挥核心作用。

1.2　高糖状态下 CI-AKI 血管活性物质变化及缺氧　DM 或 DN 对 CI-AKI 发生的缺氧和毒性损伤尤其敏感[13]。高糖使人体抗氧化系统缺陷，伴氧化应激水平上调，易促发炎症反应，损伤血管内皮功能；也可认为 DM 和 DN 的某些病理生理改变是 CI-AKI 发生的潜在因素，如耗氧量增加、ROS 增加、内皮素合成增加、腺苷含量升高、NO 和前列腺素（prostaglandin，PG）含量下降等物质代谢紊乱等[14]。尤其是 ROS 的产生，对人体各个脏器均产生不利影响，加快疾病进程。DM 和 DN 中 ROS 产生的主要原因为还原型辅酶Ⅱ氧化酶活性增加及线粒体超氧化物产生增多[15]。ROS 无特定作用对象，可以攻击脂质、蛋白、氨基酸并产生不稳定分子，终产物可能引起多种代谢效应。给予健康受试者、DN 和慢性肾脏病患者对比剂后，发现内皮素水平均显著升高。内皮素增多使肾血管收缩，加重缺氧和肾小管上皮损伤。腺苷是三磷酸腺苷代谢产物，促进肾脏血管收缩[16]，加剧肾实质缺氧。DN 患者肾髓质 NO 减低[17]及 ROS 使 NO 含量下降均抑制血管扩张，PG 合成减少促进肾血管收缩，二者加剧肾脏缺氧。DM 高糖状态进一步增加某些离子泵功能负荷，如肾小管上皮细胞的钠离子-葡萄糖转运蛋白负荷，进而增加氧耗[18]。

综上，高糖可能是 CI-AKI 发生的危险因素，一方面其促发氧化应激反应，使 ROS 增多；另一方面使血管活性物质功能紊乱，肾脏血管收缩，供氧不足。高糖还加重某些离子泵负荷，使耗氧增多。CI-AKI 也可加重原有 DM 和 DN 的病理生理进程，二者互为因果，使肾脏功能持续受损（图 1）。

## 2　高糖致免疫学变化促进 CI-AKI 发生

碘对比剂可导致恶心、呕吐、支气管痉挛、低血压等免疫反应。高糖亦可致体内发生免疫学改变；但高糖状态下免疫学改变促进 CI-AKI 发生的机制尚未明确。

2.1　细胞因子　DM 患者血浆内多种细胞因子上调，且可反映病情进展，如肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、白细胞介素（interleukin，IL）、干扰素（interferon，IFN）等，上述因子可能直接或间接促进 CI-AKI 发生。

2.1.1　TNF-α 和 IL-1　HASEGAWA 等[19]发现，DM 大鼠肾基底膜细胞与巨噬细胞共培养，可产生大量 TNF-α 和 IL-1。TNF-α 主要由单核-巨噬细胞和 T 细胞产生，亦可由肾脏细胞产生[20]，可直接导致肾脏细胞损伤、凋亡及坏死。此外，TNF-α 可诱导肾脏细胞生成 ROS，间接损伤肾脏[21]。IL-1 在肾再灌注损伤炎

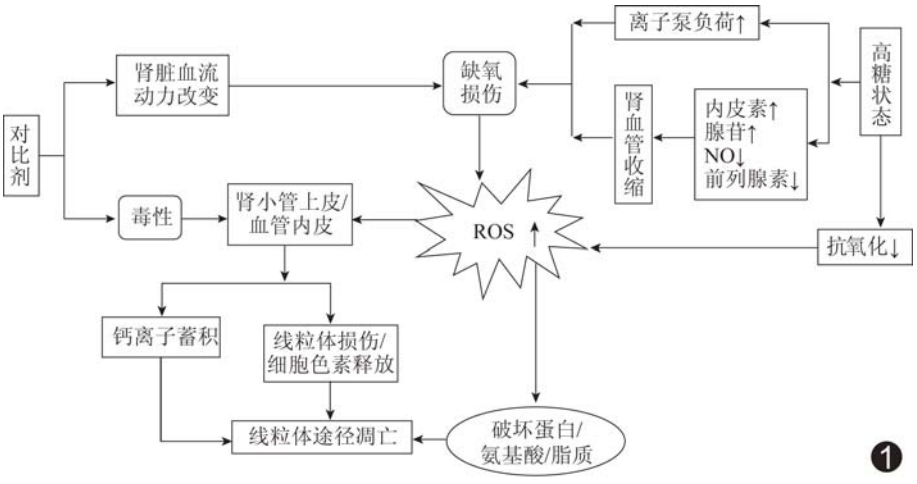


**图 1**　高糖状态与 CI-AKI 病理生理变化的关系

症反应中扮演重要角色[22]。IL-1β 是 IL-1 亚型，与 Nod 样受体家族 Pyrin 域蛋白 3（Nod-like receptor pyrin3，NLRP3）/caspase-1/IL-1β 有关，具有重要作用。

2.1.2　TGF-β、IL-18 和 IFN-γ　单核-巨噬细胞和 T 细胞可产生 IL-18。DN 肾小管上皮细胞 IL-18 含量增加，进而促进 IFN-γ 释放，激活丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）途径。LEE 等[23]发现，艾叶提取物中的黄酮类化合物可通过阻断 MAPK 磷酸化途径而发挥抗细胞凋亡作用，间接证明 IL-18 可能促进 CI-AKI 发生。TGF-$\beta_1$ 是 IL-18 的上游分子，在肾脏纤维化中起到重要作用。KILARI 等[24]发现对比剂可以活化生长转化因子 β/pSmad3 信号通路，并增加结缔组织生长因子、基质金属蛋白酶 9（metallomatrix protease，MMP-9）和Ⅳ型胶原表达，进而促进细胞凋亡。YARIBEYGI 等[25]观察 IL-18 在 DN 中的作用，认为 IL-18 可通过影响多种细胞因子和信号通路而促进 DN 发生，其机制可能包括促进系膜细胞增生和肾小球纤维化，增加氧化应激反应，诱导细胞凋亡和坏死等。

2.1.3　IL-6　肾小球间质纤维化是 DN 的重要特征，DN 患者血清 IL-6 水平高于单纯 DM 患者[26]。IL-6 促进肾脏系膜细胞增生，使肾小球内皮细胞通透性增加、纤维连接蛋白表达上调[27]，共同介导肾脏纤维化。CI-AKI 作为一类特殊病因的 AKI，常伴发肾脏纤维化。

2.1.4　IL-33　ONK 等[28]发现，IL-33 在 DM 大鼠的肾脏和血清中显著升高，并在给予对比剂的 DM 大鼠中进一步升高，褪黑素可以逆转这一过程，并缓解肾损伤。OWEIS 等[29]分析 202 例接受冠状动脉造影患者的血清，发现血清 IL-33 可作为 CI-AKI 的预测因子。

2.1.5　IL-22　与上述细胞因子不同，IL-22 可能在 DM 和 CI-AKI 中起到抑制炎症反应和缓解肾损伤的作用。WANG 等[30]发现 DM 患者和 DM 动物模型血清 IL-22 表达均下降，IL-22 表达上调可缓解动物模型肾损伤并减低高糖诱导的纤维蛋白和Ⅳ型胶原过表达，进而减轻 DN 肾脏纤维化和蛋白尿，而上述作用可能与 NLRP3/caspase-1/IL-1β 有关。

综上，多种细胞因子参与 DM 和 CI-AKI 的发生发展，但细胞因子与 DM 基础上 CI-AKI 的发生是否相关仍需进一步观察。

2.2　模式识别和免疫细胞　既往研究[31]发现，中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞及肥大细胞在肾病中发挥作用；除了淋巴细胞，其余 4 种均为固有免疫系统成员。固有免疫细胞通过表达模式识别受体，如 Toll 样受体（Toll-like receptors，TLR）和 Nod 样受体（Non-like receptors，NLR），与特定配体如损伤相关分子模式（damage associated molecule patterns，DAMP）因子和病原相关分子模式（pathogen associated molecule patterns，PAMP）因子结合而发挥免疫作用。既往关于 DM 免疫细胞作用的研究[32]较多集中在胰岛和脂肪，发现其作用结果是导致胰岛细胞损伤或胰岛素抵抗及肥胖等，而在 CI-AKI 中的研究较少。

高糖状态可诱导 TLR 过表达，DM 患者脂肪、视网膜、冠状动脉和肾脏血管内皮 TLR2 和 TLR4 表达增加[32]。亦有研究[33]显示，在 AKI 中，TLR 与 DAMP 或 PAMP 作用引发或调节免疫反应。在 DM 和 DN 中，DAMP 可能是 ATP、DNA 的代谢产物，或是有害颗粒如尿酸结晶，也可由射线照射产生，可随细胞溶解、细胞外泌或酶基质释放暴露于免疫系统。此外，固有免疫细胞表达 TLR，与 DAMP 结合后激活某些信号通路（NF-κB 和 MAPK）并促进炎症因子释放，其中一些分子可能促进 CI-AKI 发生。LAU 等[34]发现 CI-AKI 的免疫监视涉及多个过程，其中包括 NLRP3 依赖的炎症反应。有研究[30]显示，IL-22

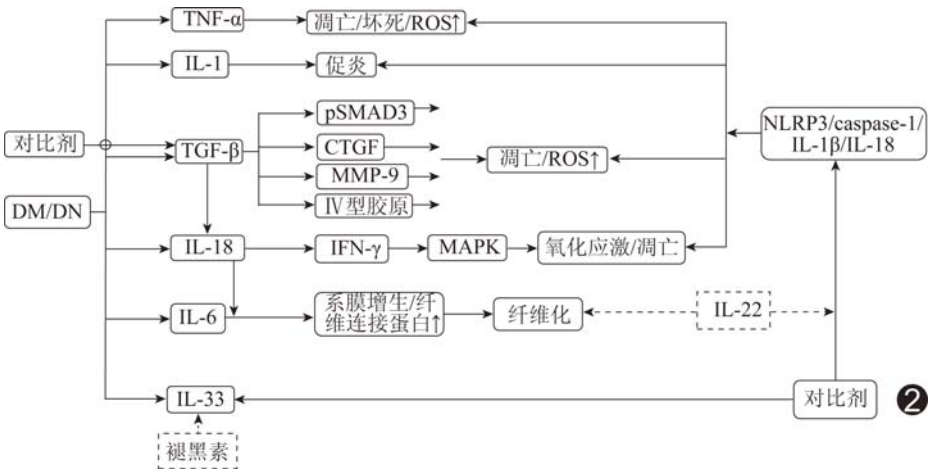


**图 2**　CI-AKI 和高糖条件下相关细胞因子对肾脏的作用

可通过抑制 NLRP3/caspase-1/IL-1β 炎症反应通路缓解 DN 的肾损伤和纤维化进程。YARIBEYGI 等[35]报道，消退素可通过抑制 NLRP3、NF-κB 通路及炎症细胞募集、调节氧化应激等抗炎途径缓解 DN。

综上，DM 和/或 DN 中固有免疫细胞和模式识别受体可能对 CI-AKI 形成的某些 DAMP 做出应答，加重或抑制炎症反应。这些效应与高糖状态下某些病理生理改变重叠，为 DM 促进 CI-AKI 发生及相关机制提供新的研究思路(图 2)。

## 3 小结与展望

CI-AKI 的发生机制尚未完全清楚，目前认为相关机制主要包括对比剂对肾实质氧化损伤和对比剂的肾毒性作用，尤其 ROS 产生是 CI-AKI 的关键步骤，DM 的高糖状态可促进 CI-AKI 发生，尤其是血管活性物质变化后造成的缺氧促进肾脏损伤。另外，某些细胞因子的变化和作用可能与 DM 状态下肾脏功能改变有关。未来将进一步探讨 CI-AKI 的发病机制及 DM 作为 CI-AKI 危险因素的机制，为临床提供可预防和治疗 CI-AKI 的新途径。

## [参考文献]


[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] GLEESON T G, BULUGAHAPITIYA S. Contrast-induced nephropathy[J]. AJR Am J Roentgenol, 2004, 183(6): 1673-1689.

[3] 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.

[4] MEHRAN R, NIKOLSKY E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk[J]. Kidney Int Suppl, 2006(100): S11-S15.

[5] 刘文杰，申强. 对比剂肾病发病机制及其预防策略的研究进展[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2017，25(3)：118-120.

[6] 杨章丽，贾晓云，许键. 对比剂肾病发病机制及预防策略研究进展[J]. 中外医学研究，2016，14(30)：161-163.

[7] 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.

[8] ZHANG Y, WANG J, YANG X, et al. The serial effect of iodinated contrast media on renal hemodynamics and oxygenation as evaluated by ASL and BOLD MRI[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2012, 7(4): 418-425.

[9] ROSENBERGER C, KHAMAISI M, ABASSI Z, et al. Adaptation to hypoxia in the diabetic rat kidney[J]. Kidney Int, 2008, 73(1): 34-42.

[10] CAIAZZA A, RUSSO L, SABBATINI M, et al. Hemodynamic and tubular changes induced by contrast media[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 578974.

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

[12] YANG D, YANG D. Role of intracellular $Ca^{2+}$ and $Na^{+}/Ca^{2+}$ exchanger in the pathogenesis of contrast-induced acute kidney injury[J]. Bio Med Res Int, 2013, 2013: 678456.

[13] HEYMAN SN, ROSENBERGER C, ROSEN S, et al. Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy?[J]. BioMed Res Int, 2013, 2013: 123589.

[14] EVANS R G, INCE C, JOLES J A, et al. Haemodynamic influences on kidney oxygenation: Clinical implications of integrative physiology[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013, 40(2): 106-122.

[15] 杨俊，印于，施斐，等. 静脉使用对比剂后急性肾损伤发生率的 Meta 分析[J]. 中国介入影像与治疗学，2018，15(9)：530-535.

[16] HANSEN P B, SCHNERMANN J. Vasoconstrictor and vasodilator effects of adenosine in the kidney[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 285(4): F590-F599.

[17] NECHEMIA-ARBELI Y, KHAMAISI M, ROSENBERGER C, et al. In vivo evidence suggesting reciprocal renal HIF-1 up-regulation and STAT3 activation in response to hypoxic and non-hypoxic stimuli[J]. Clinical Exp Pharmacol Physiol, 2013, 40(4): 262-272.

[18] VALLON V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(5): R1009-R1022.

[19] HASEGAWA G, NAKANO K, SAWADA M, et al. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 1991, 40(6): 1007-1012.

[20] DONG X, SWAMINATHAN S, BACHMAN L A, et al. Resident dendritic cells are the predominant TNF-secreting cell in early renal ischemia-reperfusion injury[J]. Kidney Int, 2007, 71(1): 619-628.

[21] KOIKE N, TAKAMURA T, KANEKO S. Induction of reactive oxygen species from isolated rat glomeruli by protein kinase C activation and TNF-α stimulation, and effects of a phosphodiesterase inhibitor[J]. Life Sciences, 2007, 80(18): 1721-1728.

[22] 巩晶，陈乙铭，高成杰. 注射用乌司他丁在肾移植手术患者肾脏缺血再灌注损伤后对 IL-1、TNF-α 及尿量的影响[J]. 广东医学，2018，39(S1)：207-208，211.

[23] LEE D, KIM C E, PARK S Y, et al. Protective effect of artemisia argyi and its flavonoid constituents against contrast-induced cytotoxicity by iodixanol in LLC-PK1 cell[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): pii: E1387.

[24] KILARI S, YANG B, SHARMA A, et al. Increased transforming growth factor beta and pSMAD3 signaling in a murine model for contrast induced kidney injury[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6630.

[25] YARIBEYGI H, ATKIN S L, SAHEBKAR A. Interleukin-18 and diabetic nephropathy: A review[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5674-5682.

[26] MAHADEVAN P, LARKINS R G, FRASER J R, et al. Increased hyaluronan production in the glomeruli from diabetic rats: A link between glucose-induced prostaglandin production and reduced sulphated proteoglycan[J]. Diabetologia, 1995, 38(3): 298-305.

[27] COLEMAN D L, RUEF C. Interleukin-6: An autocrine regulator of mesangial cell growth[J]. Kidney Int, 1992, 41(3): 604-606.

[28] ONK D, ONK A O, TURKMEN K, et al. Melatonin attenuates contrast-induced nephropathy in diabetic rats: The role of interleukin-33 and oxidative stress[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 9050828.

[29] OWEIS A O, ALSHELLEH S A, DAOUD A K. Inflammatory milieu in contrast-induced nephropathy: A prospective single-cancer study[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2018(11): 211-215.

[30] WANG S, LI Y, FAN J, et al. Interleukin-22 ameliorated renal injury and fibrosis in diabetic nephropathy through inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(7): e2937.

[31] KANASKI K, TADURI G, KOYA D, et al. Diabetic nephropathy: The role of inflammation in fibroblast activation and kidney fibrosis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2013(4): 7.

[32] WADA J, MAKINO H. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(1): 13-26.

[33] PARASKEVI P, VASSILIOS L, THEODOROS E, et al. Oxidative stress and acute kidney injury in critical illness pathophysiologic mechanisms-biomarkers-interventions, and future perspectives[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 6193694.

[34] 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.

[35] YARIBEYGI H, ATKIN S L, SIMENTAL-MENDÍA L E, et al. Anti-inflammatory effects of resolvins in diabetic nephropathy: Mechanistic pathways[J]. J Cell Physiol, 2019, Feb11. doi: 10.1002/jcp.28315.

# 2020 年医学影像新技术发展论坛暨《中国医学影像技术》杂志编委会第一轮通知

医学影像是 21 世纪医学发展最快的学科之一。放射、超声、核医学等各影像学科新技术的不断出现共同促进了临床医学的发展。“2020 年中国医学影像新技术发展论坛暨《中国医学影像技术》杂志编委会”定于 2020 年 7 月 3－5 日在北京召开。本次会议由中国科学院声学研究所主办，首都医科大学宣武医院、中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院协办，《中国医学影像技术》期刊社承办。

此次会议以“医学影像新技术发展”为主题，密切围绕 CT、MR、超声、核医学新技术，涵盖新技术应用的规范化、人工智能、数据分析等内容，以专家讲座、经验介绍等形式，邀请国内外《中国医学影像技术》编委会专家莅会并进行精彩学术报告。通过追踪医学影像各学科技术的新进展，对临床和科研的热点问题进行深入讨论。

衷心期待全国医学影像学同道的参与和指导，进一步推动我国医学影像学新技术的发展

详情请登录网站(http://www.cjmit.com)查看