

心導管手術與顯影劑相關腎病變

黃道民¹ 吳允升² 台大醫院急性腎衰竭研究群(NSARF)

¹ 國立台灣大學醫學院附設醫院雲林分院 內科部

² 國立台灣大學附設醫院 內科部

摘要

隨著醫療進步與人口老化，需要接受侵入性心導管手術的患者逐漸增多，亦隨之嚴重程度提高，顯影劑相關腎病變在心導管手術後已知與許多不良預後有關，包括短期/長期死亡率，延長住院天數與需要長期透析等，但晚近的流行病學資料顯示，此腎病變可能與病人本身的疾病相關性較大，因此如何作病患的危險度分期相當重要，除此之外，傳統以肌酸酐作為診斷標準的急性腎損傷可能會導致診斷過晚，不利於新治療的發展，因此新興急性腎損傷指標的發展也會在本文討論，最後本文會著重在顯影劑腎病變的藥物預防。

關鍵詞：顯影劑 (Contrast)
N-乙醯基半胱氨酸 (N-acetylcysteine)
碳酸鈉溶液 (Sodium bicarbonate)
急性腎損傷 (Acute kidney injury)

前言

傳統上含碘顯影劑相關之腎病變被認為是院內發生急性腎損傷原因的第三位。隨著醫療水準的進步，接受經皮冠狀動脈攝影及介入手術 (Percutaneous Coronary Angiography and Intervention) 的患者日益增多，其中病患本身的共病症 (Comorbidity) 也隨之日增：愈來愈多多重疾病的患者接受經皮冠狀動脈攝影及介入手術，也因此術後發生急性腎損傷的情形也愈來愈多，如何在術前區分高風險族群，施以有效的預防方法，並且限制腎臟功能惡化是照護的重點科目。晚近在相關臨床試驗也有相當進展，本文針對近來經皮冠狀動脈攝影及介入手術發生急性腎損傷的相關研究作綜論分析與探討。

流行病學研究

過去對於含碘顯影劑相關之腎病變的重要性觀念並非一致：究竟是顯影劑本身造成的腎損傷害，或是病人本身的疾病因素使得顯影劑相關之腎病變更容易發生？要探尋這個問題的答案並不容易，James 等人所作的一個統合分析，收錄了 39 個研究約 14000 個患者試著解答這個問題，他們發現在分析死亡率方面，顯影劑相關之腎病變若未經其他因素校正，會發生死亡的風險比是 (relative risk) 是 8.19，而經過多方校正之後，風險比是 2.39；其中研究的歧異度相當大，這也告訴我們過去所知顯影劑相關之腎病變的死亡風險至少有 75% 是來自病患本身的共病症 (comorbidity)，是否有未校正的因

素使得這個關聯(association)消失？除此之外，最嚴重的腎病變可能需要透析，這類患者很清楚會導致不良預後，然而在較輕微不需要透析的患者是否如此仍有爭論：究竟是疾病本身造成，抑或是顯影劑的角色有如此重要¹？

針對這個問題，在晚近的研究或許可以一探堂奧：在644個接受緊急心導管手術的患者中，以心導管手術後一年之綜合終點(composite endpoints，包括死亡，再度心肌梗塞，嚴重出血，再度接受同血管之心導管手術)，作者爲了排除掉嚴重心臟功能不良的影響而加以分層分析。分析發現，心臟功能(LVEF)與腎功能有顯著的交互作用，亦即在心臟功能不佳患者中顯影劑腎病變的發生可能會影響一年後的預後，但在心臟功能仍好(左心房射出分率大於45%)的患者則無影響，這研究成功地證明急性腎損傷本身無法單獨地影響預後，而是病人本身的疾病有所放大效果²。

同時在另一個900餘人的ST段上升急性心肌梗塞患者中，BNP上升也是造成心導管術後顯影劑腎病變的危險因子，風險比約爲1.29(95%信賴區間爲1.10-1.51)，檢測BNP也改進了再分類指數(reclassification index)。此研究也顯示出術前心臟功能不良的確是重要危險子³。然而即便如此，並不表示急性腎損傷的角色在這一類患者不重要，而是急性腎損傷的患者本身的多重疾病造成腎功能惡化，如何在最重症與多發性疾病的患者身上減少急性腎損傷的發生或阻止其惡化才能真正減少疾病造成的負耽。

急性腎損傷新標記

急性腎損傷的診斷目前仍以血清肌酸酐濃度上升爲主，共識上以接受顯影劑檢查後24-72小時內肌酸酐上升25%爲診斷標準；這樣的作法雖然方便且不昂貴，但以血清肌酸酐診斷標準卻錯失早期診斷及治療的先機。在公元2005年，美國辛辛那提兒童醫院團隊經由泛基因方式的搜索策略，發現一個25kDa的蛋白質，在開心手術後2-4小時對急性腎損傷的發生率預測值相當高，其一致指標(Concordance index, c-index)，在尿液爲0.99，而血液中的NGAL一

致指標爲0.98，此項有幾個優勢：1. 在術後兩小時內就可以診斷急性腎損傷，不但在臨床上可以借此偵測不良預後的發生，且可以據此開發新興療法預防或治療急性腎損傷，2. 釐清了所謂腎前腎衰竭與腎實質病變的發野，後續研究也發現在肌酸酐上升，但NGAL未上升的患者其預後較好，後者可能診斷是腎前腎衰竭，此分子的發現也因此開啓了急性腎損傷診斷的新紀元。⁴

目前處理急性腎損傷並無有效方法，因大多數急性腎損傷具有多重因素，並受限於血清肌酸酐，因此不知道詳細發生時機，然而在顯影劑造成之急性腎損傷則可以清楚得知何時爲急性腎損傷之起始點，然而NGAL在顯影劑相關腎病變的研究並不如在開心手術的患者族群研究來得多。2013年Lacquantini等人以60位接受電腦斷層檢查的患者爲題，探討在這一類患者接受顯影劑檢查後發生急性腎損傷的預測力，發現在施打顯影劑之後8小時患者血中NGAL的值用來預測急性腎損傷的一致性指標是0.995(95%信賴區間=0.868-0.992)；而以8小時的尿液中NGAL數值來預測急性腎損傷的一致性指標是0.992(95%信賴區間=0.925-0.1)；兩者皆有強力的預測效果。血清中的NGAL數值訂在115ng/mL時會有最好的預測力(敏感度100%，特異度87.3%)；尿中的NGAL數值訂在90ng/mL時會有最好的預測力，敏感度高達94.1%而特異度會有97.7%⁵。

相較於開心手術患者，NGAL對注射顯影劑發生急性腎損傷在時間上較晚(2小時與8小時)，原因可能來自發生急性腎損傷的精確時間在開心手術並不比注射顯影劑來得精確，因此NGAL在前兩個小時的預測力反而在顯影劑腎病變的預測力來得差。未來在議題上仍有相當空間，包括如何在早期診斷後能作早期治療，治療效果是否有效等⁶。

藥物預防

過往許多藥物被研究是否可以預防顯影劑腎病變，其中最常被研究的是N-acetylcysteine，其他則包括fenoldopam，等張碳酸鈉溶液以

及 statin 等藥物。其中俗稱 statin 的 HMG-Co A reductase 是新近常被研究的藥物。在 208 個患者在接受心導管檢查前服用安慰劑，而 202 個患者服用高劑量的 atorvastatin (80mg)，在接受完心導管檢查後 4.5% 接受 statin 的患者發生急性腎損傷，而 17.8% 接受安慰劑的患者發生急性腎損傷 ($p=0.0005$)。這樣的好處只出現在患者有中低風險顯影劑腎病變的患者⁷，同一個研究中的動物實驗也發現高劑量的 atorvastatin 可以降低發炎物質的堆積，減少急性腎損傷。

以等張碳酸鈉溶液代替生理食鹽水減少急性腎損傷也是近年來的發展重點。在近一步的綜合研究發現，在 19 個研究與 3609 個患者之中，使用等張碳酸鈉溶液可以減少顯影劑相關腎病變 ($OR=0.56$; $95\%CI = 0.36-0.86$; $P=0.008$)；分層分析發現在使用較低滲透壓的顯影劑更是明顯 ($OR 0.40$; $95\% CI 0.23-0.71$, $P=0.002$ ，使用等滲透壓： $OR 0.76$; $95\% CI 0.41-1.43$; $P=0.40$)。因此目前的治療指引有逐漸使用等張碳酸鈉溶液代替生理食鹽水作為術前使用的趨勢。

結語

顯影劑腎病變具有較高的不良預後，近來研究漸漸發現預後之好壞與病人本身原有潛在之疾病有關，但遭受急性腎損傷的患者的確有較大的機會發生死亡或較長的住院天數。本文回顧近兩年來對顯影劑腎病變的新進展，希望可以基於過往的知識照護此急性腎損傷患，讓預後能更加改善。

參考文獻

1. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation* 2011; 123: 409-16.
2. Pyxaras SA, Sinagra G, Mangiacapra F, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention without acute left ventricular ejection fraction impairment. *The Am J Cardiol* 2013; 111: 684-8.
3. Jarai R, Dangas G, Huber K, et al. B-type natriuretic peptide and risk of contrast-induced acute kidney injury in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a substudy from the HORIZONS-AMI trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 813-20.
4. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-8.
5. Lacquaniti A, Buemi F, Lupica R, et al. Can neutrophil gelatinase-associated lipocalin help depict early contrast material-induced nephropathy? *Radiology* 2013; 267: 86-93.
6. Schilcher G, Ribitsch W, Otto R, et al. Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced nephropathy: a randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography (ANTI-CIN Study). *BMC Nephrology* 2011; 12: 39.
7. Quintavalle C, Fiore D, De Micco F, et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2012; 126: 3008-16.

Percutaneous Coronary Intervention and Contrast-Induced Acute Kidney Injury

Tao-Min Huang¹, Vin-Cent Wu², and NSARF

¹*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Yun-Lin Branch;*

²*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital*

Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) is closely associated with poor outcomes, especially in patients undergoing invasive cardiac angiography. Emerging evidence prompts that these poor outcomes are noted related to contrast medium per se, but are closely correlated with the underlying illness of patients undergoing cardiac angiography. We will discuss about recent evidences of such concepts based on recent epidemiologic findings. Novel biomarkers are the hottest topic in acute kidney injury research. We will discuss about the role of the most promising biomarker on early diagnoses of CI-AKI. In the final paragraph, recent advances in medical prevention for CI-AKI will be discussed. (J Intern Med Taiwan 2014; 25: 71-74)