

## · 临床研究 ·

# 尿肾脏损伤分子 1、白细胞介素 18 和胱抑素 C 对老年钆造影剂肾病的预测价值

余振球 段绍斌 周顺科 潘鹏 刘改灵 孙林 彭佑铭 刘伏友

**【摘要】** 目的 探讨尿肾脏损伤分子 1(KIM-1)、白细胞介素 18(IL-18)和胱抑素 C(Cys C)对老年钆造影剂肾病(Gd-CIN)的预测价值。方法 选取 2010 年 12 月至 2011 年 12 月在中南大学湘雅二医院因核磁共振检查使用钆造影剂的老年患者 60 例,收集患者造影前和造影后第 24、48 h 的血清和尿标本。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测尿液中 KIM-1、IL-18 和 Cys C 水平,全自动生化分析仪检测血肌酐和尿肌酐。结果 60 例静脉注射钆造影剂患者中 8 例发生 Gd-CIN,发生率为 13.3%。与造影前基础值比较,造影后 24 h Gd-CIN 组患者尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 水平均明显增高( $P < 0.05$ );造影后 24 h Gd-CIN 组尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 水平及造影后 48 h 尿 IL-18 水平均显著高于非 Gd-CIN 组(均  $P < 0.05$ );造影后 48 h Gd-CIN 组尿 KIM-1、Cys C 水平与非 Gd-CIN 组比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示造影后 24 h 尿 KIM-1、IL-18 水平是造影后 Gd-CIN 发生的独立预测指标( $OR = 1.612、1.009$ ,均  $P < 0.05$ );尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 水平较 Scr 升高提前。结论 尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 水平检测对核磁共振检查老年患者早期诊断 Gd-CIN 有重要预警价值。

**【关键词】** 磁共振成像; 肾疾病; 造影剂; 钆; 生物学标志物

**Prognostic value of urinary kidney injury molecule 1, interleukin 18 and cystatin C as biomarkers for gadolinium - based contrast - induced nephropathy in the elderly patients** YU Zhen-qiu, DUAN Shao-bin, ZHOU Shun-ke, PAN Peng, LIU Gai-ling, SUN Lin, PENG You-ming, LIU Fu-you. Department of Nephrology, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Nephrology Institute of Central South University, Center of Kidney Disease and Dialysis In Hunan Province, Changsha 410011, China

Corresponding author: DUAN Shao-bin, Email: duansb528@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To assess the prognostic values of urinary kidney injury molecule 1 (KIM - 1), interleukin 18 (IL - 18) and cystatin C (Cys C) for gadolinium - based contrast - induced nephropathy (Gd - CIN) in the elderly patients. **Methods** A total of sixty elderly patients who underwent enhanced magnetic resonance imaging (MRI) using gadolinium - based contrast media (GBC) from December 2010 to December 2011 were enrolled. Serum and urine samples were collected before and after the procedure. The levels of urinary KIM - 1, IL - 18 and Cys C were measured by ELISA respectively. Serum and urine creatinine levels were measured by automatic biochemical analyzer. **Results** Among 60 patients, Gd - CIN was diagnosed in 8 (13.3%) patients. At 24 h after MRI in the Gd - CIN group, the levels of urinary KIM - 1, IL - 18 and Cys C were significantly increased compared with the baseline values. Compared with non - Gd - CIN group, the levels of urinary KIM - 1, IL - 18 and

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.03.003

基金项目:湖南省科技厅科技攻关项目(2010FJ6008)

作者单位:410011 长沙,中南大学湘雅二医院肾内科[余振球(现在长沙市老年康复医院肾内科)、段绍斌、潘鹏、刘改灵、孙林、彭佑铭、刘伏友],放射科(周顺科)

通信作者:段绍斌,Email: duansb528@hotmail.com

Cys C at 24 h and urinary IL-18 at 48 h after GBC administration were significantly increased ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in levels of urinary KIM-1, Cys C at 48 h after GBC administration between Gd-CIN and non-Gd-CIN group ( $P > 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the levels of urinary KIM-1 and IL-18 at 24 h after GBC injection were independent predictive biomarkers of Gd-CIN ( $OR = 1.612, 1.009$ , all  $P < 0.05$ ). The predictable time of acute kidney injury onset determined by urinary KIM-1, IL-18 and Cys C levels was 24 h earlier than that by serum creatinine. **Conclusion** Urinary KIM-1, IL-18 and Cys C may be early predictive biomarkers of elderly Gd-CIN, which shows a good performance in early diagnosis of Gd-CIN as compared with serum creatinine.

**【Key words】** Magnetic resonance imaging; Kidney disease; Contrast media; Gadolinium; Biomarker

造影剂肾病(CIN)是肾内科、心内科、放射科等多科学者共同关心的话题,已成为住院患者急性肾损伤(AKI)的第三大常见病因,其发病机制不甚清楚,且缺乏敏感的早期检测手段及有效的治疗措施。目前欧洲泌尿生殖放射学会(ESUR)和改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南均采用临床最常用的Scr水平作为CIN的诊断指标<sup>[1-2]</sup>,但由于Scr水平受多种肾外因素的影响,同时Scr与肾小球滤过率(GFR)呈非直线关系,GFR下降50%时Scr仍可在正常范围,所以Scr并不是AKI早期诊断的可靠、敏感指标<sup>[3-4]</sup>,其误差率可达50%<sup>[5]</sup>。因此,寻找新的、敏感的、特异的AKI标志物尤为重要。有研究表明,肾脏损伤分子1(KIM-1)、白细胞介素18(IL-18)、胱抑素C(Cys C)等被认为是早期诊断AKI敏感及特异的生物学标志物<sup>[6-11]</sup>,但上述指标联合检测对钆造影剂肾病的早期预测价值尚未见文献报道。我们通过检测核磁共振检查使用钆造影剂的老年患者尿液中KIM-1、IL-18、Cys C水平的变化,旨在探讨其对钆造影剂肾病早期诊断的预警价值。

### 对象与方法

1. 研究对象: 病例来源于2010年12月至2011年12月在本院接受核磁共振检查使用钆造影剂的老年住院患者,共60例。其中男32例,女28例,平均年龄( $67.15 \pm 5.93$ )岁。排除标准: 钆造影剂过敏者; 孕妇; 维持性血液透析患者; 急性肾损伤及近两周内使用过肾毒性药物患者。钆造影剂肾病(Gd-CIN)诊断根据ESUR诊断标准,排除其他原因的情况下,血管途径使用造影剂3 d内出现的肾功能损害(Scr值较基础值升高 $> 25\%$

或增加 $44 \mu\text{mol/L}$ )<sup>[11]</sup>。记录患者的年龄、性别、身高、体质量、血压、应用药物、造影剂剂量、肾功能、血脂、血糖及原发疾病等。所有患者均于造影前排空膀胱,钆造影剂应用前、后6 h内静脉输注生理盐水 $1.0 \sim 1.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 水化,未使用利尿剂。

2. 样本收集: 收集60例患者造影前临床基本资料及临床检验数据,造影前及造影后24、48 h血清和尿液标本。 $4^\circ\text{C}$ 以 $1600 \times g$ 离心10 min后取上清液,分装于 $-80^\circ\text{C}$ 超低温冰箱中备用。

3. 检测方法: 尿KIM-1、IL-18和Cys C的检测采用ELISA方法,试剂盒为美国R&D公司产尿液原样检测试剂盒;采用全自动生化分析仪检测血清肌酐和尿肌酐水平。

4. 统计学方法: 应用SPSS 17.0统计软件进行数据的统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验。计数资料采用 $\chi^2$ 检验。组间的相关性采用Pearson相关分析。将两组间差异有统计学意义的因素进行多因素Logistic回归分析。描绘受试者工作特征(ROC)曲线和计算曲线下面积(AUC)对尿KIM-1、IL-18和Cys C在Gd-CIN诊断中的敏感性和特异性进行评价。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

### 结 果

1. Gd-CIN发生率: 结果表明,钆造影剂使用后24 h内,无1例达到Gd-CIN诊断标准;钆造影剂使用后48 h内,有8例患者达到Gd-CIN诊断标准,发生率为13.3%。Gd-CIN组与非Gd-CIN组除年龄外,其余各项临床指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。8例Gd-CIN患者无1例需接受透析治疗,无院内死亡或猝死等不良事件发生。

表 1 两组患者临床指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                      | 非 Gd-CIN 组<br>(n = 52) | Gd-CIN 组<br>(n = 8) | P 值  |
|-------------------------|------------------------|---------------------|------|
| 年龄(岁)                   | 66.53±5.61             | 71.12±6.78          | 0.04 |
| 男性(例)                   | 31                     | 5                   | 0.43 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.54±2.87             | 23.24±3.23          | 0.64 |
| 收缩压(mm Hg)              | 137.58±21.72           | 134.13±20.52        | 0.68 |
| 舒张压(mm Hg)              | 84.17±12.74            | 86.63±11.90         | 0.61 |
| TC(mmol/L)              | 4.08±0.4               | 4.64±0.71           | 0.64 |
| FBG(mmol/L)             | 5.89±1.74              | 6.18±1.82           | 0.66 |
| Hb(g/L)                 | 121.40±18.35           | 115.25±21.41        | 0.39 |
| Alb(g/L)                | 37.76±4.40             | 35.05±4.80          | 0.11 |
| 造影前 Scr(μmol/L)         | 80.3±30.6              | 80.6±4.40           | 0.98 |
| 造影前 eGFR                | 82.23±21.00            | 80.61±4.63          | 0.83 |
| 钆造影剂剂量(mmol/kg)         | 0.214±0.015            | 0.221±0.010         | 0.13 |
| 水化剂量(ml)                | 573.08±346.33          | 568.75±500.67       | 0.98 |
| 高血压(例)                  | 26                     | 3                   | 0.78 |
| 糖尿病(例)                  | 17                     | 1                   | 0.46 |
| CKD(例)                  | 12                     | 2                   | 1.00 |
| 蛋白尿(例)                  | 5                      | 1                   | 0.80 |
| 近两周使用造影剂(例)             | 17                     | 2                   | 0.98 |

注: eGFR 单位: ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>

2. 钆造影剂使用前后肾损伤参数变化: 与造影前基础值比较, 钆造影剂使用后 24 h 患者尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 水平均明显升高 ( $P < 0.05$ ); 48 h 后尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 水平下降, 与基础值比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与钆造影剂使用后 24 h 比较, 48 h 后尿 IL-18 水平明显下降 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

3. 钆造影剂肾病患者临床特征: 非 Gd-CIN 组造影前及造影后 24、48 h 尿 KIM-1、IL-18、Cys C 水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。Gd-CIN 组造影后 24 h 尿 KIM-1、IL-18、Cys C 水平及造影后 48 h 尿 IL-18 水平均高于非 Gd-CIN 组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 60 例患者使用钆造影剂前后肾损伤参数比较( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

| 项目          | 造影前          | 造影后 24 h                   | 造影后 48 h                   |
|-------------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| KIM-1(ng/g) | 2.84±1.75    | 3.57±2.73 <sup>a</sup>     | 2.87±2.24                  |
| IL-18(ng/g) | 126.76±71.09 | 204.97±144.49 <sup>a</sup> | 153.60±110.30 <sup>b</sup> |
| Cys C(μg/g) | 11.53±8.18   | 13.59±9.28 <sup>a</sup>    | 11.35±9.65                 |
| Scr(μmol/L) | 80.34±28.5   | 81.21±26.90                | 82.66±27.63                |
| BUN(mmol/L) | 5.83±2.65    | 5.84±2.55                  | 5.85±2.33                  |

注: 与造影前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与造影后 24 h 比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

表 3 两组患者使用钆对比剂前后肾损伤参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目       | 非 Gd-CIN 组(n = 52) | Gd-CIN 组(n = 8)             | P 值   |
|----------|--------------------|-----------------------------|-------|
| Scr      |                    |                             |       |
| 造影前      | 80.30±30.60        | 80.60±4.40                  | 0.977 |
| 造影后 24 h | 83.70±20.10        | 84.60±6.70                  | 0.874 |
| 造影后 48 h | 82.30±29.02        | 104.40±4.60 <sup>ab</sup>   | 0.017 |
| 尿 KIM-1  |                    |                             |       |
| 造影前      | 2.83±1.83          | 2.92±1.15                   | 0.895 |
| 造影后 24 h | 3.00±2.41          | 7.27±1.50 <sup>ab</sup>     | 0.000 |
| 造影后 48 h | 2.84±2.34          | 3.02±1.52                   | 0.839 |
| 尿 IL-18  |                    |                             |       |
| 造影前      | 120.82±69.88       | 165.37±70.99                | 0.099 |
| 造影后 24 h | 174.43±114.53      | 403.51±168.59 <sup>ab</sup> | 0.000 |
| 造影后 48 h | 137.86±95.40       | 255.86±149.80 <sup>b</sup>  | 0.004 |
| 尿 Cys C  |                    |                             |       |
| 造影前      | 11.16±8.32         | 13.45±5.57                  | 0.480 |
| 造影后 24 h | 12.15±8.33         | 21.72±6.75 <sup>ab</sup>    | 0.044 |
| 造影后 48 h | 10.38±7.20         | 15.91±9.05                  | 0.153 |

注: 与造影前基础值比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与非 Gd-CIN 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

Gd-CIN 组造影后 24 h 尿 KIM-1 水平与造影后 Scr 呈正相关 ( $r = 0.891, P < 0.05$ ), 尿 IL-18 与造影后 Scr 呈正相关 ( $r = 0.79, P < 0.05$ ), 尿 Cys C 与造影后 Scr 呈正相关 ( $r = 0.77, P < 0.05$ )。

Gd-CIN 组与非 Gd-CIN 组在年龄, 造影后 24 h 尿 Cys C、KIM-1 水平, 造影后 24、48 h 尿 IL-18 水平上的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。将上述指标进一步进行多因素 Logistic 回归分析, 结果提示造影 24 h 后尿 IL-18 和尿 KIM-1 水平是预测老年患者使用钆造影剂后发生 Gd-CIN 的独立危险因素 ( $OR = 1.009、1.612$ , 均  $P < 0.05$ )。见表 4。

尿 KIM-1 的 ROC 曲线分析结果显示, 曲线下面积为 0.91, 95% CI 为 0.835 ~ 0.985 ( $P < 0.05$ )。取造影后 24 h 的检测值 5.48 ng/g 为截点时, 其敏感性与特异性分别为 87.5% 和 82.7%。尿 IL-18 的 ROC 曲线分析结果显示, 曲线下面积为 0.877,

表 4 多因素 Logistic 回归分析结果

| 因素      | OR 值  | 95% CI        | P 值   |
|---------|-------|---------------|-------|
| 尿 KIM-1 | 1.612 | 1.049 ~ 2.477 | 0.030 |
| 尿 IL-18 | 1.009 | 1 ~ 1.018     | 0.039 |
| 尿 Cys C | 0.953 | 0.814 ~ 1.115 | 0.545 |

95%CI 为 0.757 ~ 0.998 ( $P < 0.05$ ), 取造影后 24 h 的检测值 287.54 ng/g 为截点时, 其敏感性与特异性分别为 75.0% 和 86.5%。尿 Cys C 的 ROC 曲线分析结果显示, 尿 Cys C 曲线下面积为 0.839, 95%CI 为 0.737 ~ 0.941 ( $P < 0.05$ ), 取造影后 24 h 的检测值 15.24  $\mu\text{g/g}$  为截点时, 其敏感性与特异性分别为 87.5% 和 75.0%。见图 1。

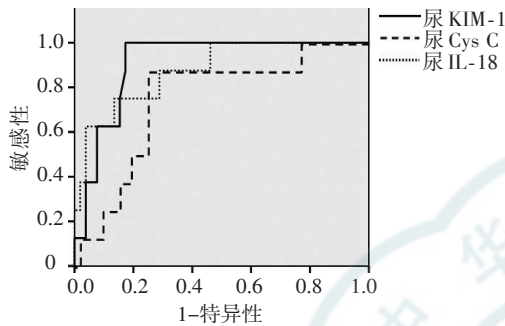


图 1 造影后 24 h 尿 KIM-1、Cys C 和 IL-18 的 ROC 曲线

## 讨 论

本研究采用前瞻性设计观察钆造影剂对老年患者的肾毒性并探讨其早期预测肾损伤的价值, 结果显示老年患者在核磁共振检查中使用钆造影剂后 Gd-CIN 发生率为 13.3%; 造影后 24 h 尿 KIM-1 和 IL-18 水平对 Gd-CIN 早期诊断有独立的预测作用; 尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 较 Scr 提前 24 h 升高, 有预测 Gd-CIN 发生的价值。

目前钆造影剂肾毒性尚有争议, 一部分学者认为钆造影剂较碘造影剂安全、无肾毒性<sup>[12]</sup>; 其他学者则认为钆造影剂与碘造影剂肾毒性相似<sup>[13]</sup>, 甚至比碘造影剂肾毒性更强<sup>[14]</sup>。Reed 等<sup>[15]</sup>对 169 例未行透析治疗的慢性肾功能不全患者进行回顾性研究, 钆造影剂组 CIN 发生率为 14/90 (16%), 碘造影剂组 CIN 发生率为 11/79 (14%)。本研究结果发现老年患者在核磁共振检查中使用钆造影剂导致的 CIN 发生率为 13.3%, 进一步支持钆造影剂有一定的肾毒性, 尤其在老年人群。

Scr 虽然是目前临床最常用的 CIN 诊断指标, 但它不是一个早期预警 AKI 的可靠指标, 不能及时、准确地反映肾功能损伤程度<sup>[16]</sup>。本研究结果表明钆造影剂使用后 24 h, 根据 ESUR 的血清肌酐诊断标准无 1 例发生 Gd-CIN, 提示血清肌酐早期诊断 Gd-CIN 敏感性较差。另有研究表明, 尿

KIM-1、IL-18 及 Cys C 水平是 AKI 的早期预测指标, 较血清肌酐提前 24 h 预测 CIN<sup>[9, 17-18]</sup>, 但是上述指标能否作为老年钆造影剂肾毒性的早期预测指标, 尚未见文献报道。

KIM-1 是一种新的 I 型跨膜糖蛋白, 在正常的肾组织中几乎不表达, 在鼠造影剂肾毒性的肾组织明显增高<sup>[6]</sup>。临床研究发现尿 KIM-1 的水平在心导管造影检查的患者较血清肌酐可提前 24 h 预测碘造影剂肾病<sup>[8]</sup>。IL-18 是由单核细胞、巨噬细胞和近端小管上皮细胞等合成的无活性的相对分子量为 23 000 的生物前体分子。Ling 等<sup>[9]</sup>发现, 尿 IL-18 和尿中性粒细胞明胶酶脂质转运蛋白较血清肌酐提前 24 h 预测碘造影剂肾病。但 Bulent Gul 等<sup>[10]</sup>学者在 157 例行冠状动脉介入治疗患者的研究中并未发现 CIN 组与非 CIN 组间尿 IL-18 水平有显著差异。Cys C 是评价肾小球滤过功能和肾小管损伤较为敏感的指标<sup>[11, 17, 19]</sup>。Shaker 等<sup>[11]</sup>对 30 例正常 Scr 行冠脉造影术的患者进行研究, 血清 Cys C 水平对碘造影剂肾病早期肾损害有预测价值; Briguori 等<sup>[19]</sup>研究发现血清 Cys C 可较 Scr 提前 24 h 诊断碘造影剂肾病, 其敏感性、特异性和准确性均明显优于 Scr 等内源性指标。但 Tombach 等<sup>[20]</sup>研究发现在慢性肾功能不全患者中, 静脉注射钆布醇对血清 Cys C 等指标无明显影响; Ribichini 等<sup>[21]</sup>观察到在碘造影剂肾毒性早期诊断中, 血清 Cys C 的敏感性和特异性并不优于 Scr。

本研究结果显示造影后 24 h Gd-CIN 患者尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 水平较基础值显著升高, Gd-CIN 患者尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 水平明显高于非 Gd-CIN 患者; 相关分析显示尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 水平与 Scr 均呈正相关。多因素 Logistic 回归分析显示造影后 24 h 尿 KIM-1 和 IL-18 对 Gd-CIN 的发生有独立预测作用。上述结果提示, 造影后 24 h 尿 KIM-1 和 IL-18 水平对 Gd-CIN 早期诊断有独立的预测作用; 尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 水平较 Scr 提前 24 h 预警 Gd-CIN。ROC 曲线分析发现, 当尿 KIM-1 在造影后 24 h 截点取 5.48 ng/g 时, 其敏感性与特异性为 87.5% 和 82.7%; 尿 IL-18 在造影后 24 h 的截点取 287.54 ng/g 时, 其敏感性与特异性为 75.0% 和 86.5%; 尿 Cys C 在造影后 24 h 的截点取 15.24  $\mu\text{g/g}$  时, 其敏感性与特异性为 87.5% 和 75.0%, 提示钆造影剂使用后 24 h, 根据尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 截点水平可以初步预测 Gd-

CIN 的发生。对早期预测 Gd-CIN 的独立指标(造影后 24 h 尿 KIM-1 和 IL-18)进一步分析显示,在 8 例血清肌酐诊断 Gd-CIN 患者中,有 1 例尿 KIM-1 水平小于 5.48 ng/g, 2 例患者尿 IL-18 小于 287.54 ng/g; 在 52 例未诊断 Gd-CIN 患者中,尿 KIM-1 水平有 9 例升高,尿 IL-18 有 7 例升高,提示尿 KIM-1 和 IL-18 含量早期检测与传统 Scr 相结合来诊断 Gd-CIN 具有重要的科学价值。

综上所述,尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 水平对 Gd-CIN 早期诊断较 Scr 具重要的预警价值。由于本研究存在样本量少且为单中心研究;没有进一步探讨尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 水平升高程度与 Gd-CIN 血清肌酐诊断符合率及预后的关系等局限性。因此,进一步扩大样本量,进行多中心的前瞻临床研究来动态评价尿 KIM-1、IL-18 和 Cys C 含量对 Gd-CIN 早期诊断与预后的临床价值具有重要意义。

#### 参 考 文 献

- [1] Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*, 2011, 21: 2527-2541.
- [2] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120: 179-184.
- [3] Mishra J, Morri K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase - associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*, 2004,15: 3073-3082.
- [4] 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. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54: 1012-1024.
- [5] Haase M, Devarajan P, Haase - Fielitz A. The outcome of neutrophil gelatinase - associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1752-1761.
- [6] Ma X, Zhang BR, Li DT. Value of urinary kidney injury molecule-1 protein in early diagnosis of radiocontrast- induced nephropathy in rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011, 31: 357-360.
- [7] Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int*, 2008, 73: 863-869.
- [8] Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, et al. Urinary and serum biomarkers after cardiac catheterization in diabetic patients with stable angina and without severe chronic kidney disease. *Ren Fail*, 2009, 31: 910-919.
- [9] Ling W, Zhaohui N, Ben H, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast - induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract*, 2008, 108: 176-181.
- [10] Bulent Gul CB, Gullulu M, Oral B, et al. Urinary IL-18: a marker of contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention? *Clin Biochem*, 2008, 41: 544-547.
- [11] Shaker OG, El - Shehaby A, El - Khatib M. Early diagnostic markers for contrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Angiology*, 2010, 61: 731-736.
- [12] Hoffmann U, Fischereder M, Reil A, et al. Renal effects of gadopentetate dimeglumine in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Med Res*, 2005, 10: 149-154.
- [13] Akgun H, Gonlusen G, Cartwright J Jr, et al. Are gadolinium-based contrast media nephrotoxic? A renal biopsy study. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130: 1354-1357.
- [14] Nyman U, Elmstahl B, Leander P, et al. Are gadolinium-based contrast media really safer than iodinated media for digital subtraction angiography in patients with azotemia? *Radiology*, 2002, 223: 311-318.
- [15] Reed PS, Dixon SR, Boura JA, et al. Comparison of the usefulness of gadodiamide and iodine mixture versus iodinated contrast alone for prevention of contrast - induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*, 2007, 100: 1090-1093.
- [16] Duan SB, Wu HW, Luo JA, et al. Assessment of renal function in the early stages of nephrotoxicity induced by iodinated contrast media. *Nephron*, 1999, 83: 122-125.
- [17] Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, et al. Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns. *J Pediatr*, 2012, 161: 270-275.
- [18] Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, et al. Urinary and serum biomarkers after cardiac catheterization in diabetic patients with stable angina and without severe chronic kidney disease. *Ren Fail*, 2009, 31: 910-919.
- [19] Briguori C, Visconti G, Rivera NV, et al. Cystatin C and contrast - induced acute kidney injury. *Circulation*, 2010, 121: 2117-2122.
- [20] Tombach B, Bremer C, Reimer P, et al. Renal tolerance of a neutral gadolinium chelate (gadobutrol) in patients with chronic renal failure: results of a randomized study. *Radiology*, 2001, 218: 651-657.
- [21] Ribichini F, Gambaro G, Graziani MS, et al. Comparison of serum creatinine and cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy after coronary angiography and interventions. *Clin Chem*, 2012, 58: 458-464.

(收稿日期:2012-09-21)

(本文编辑:孙玉玲)