

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.24.008

短时间内二次静脉团注碘对比剂对机体血液生化指标的影响*

邱海燕,王羚入,孙月婷,杨莹,李雪[△]
(陆军特色医学中心放射科,重庆 400042)

[摘要] **目的** 观察短时间内二次静脉团注碘对比剂(ICM)对机体血液生化指标的影响,为设置 CT 增强检查后血生化常规检查的合理采血时间及结果分析提供参考依据。**方法** 2020 年 11 月至 2021 年 5 月招募健康志愿者 30 名,男女各 15 名,平均年龄(53.03±6.58)岁。选择 Iopromide 370,在短时间内接受 2 个部位序贯检查,根据志愿者体重和检查部位确定 ICM 注射剂量和速率。分别采集注射 ICM 前,注射后 1、3 h 90 份血液样本,监测指标包括肝功能[乳酸脱氢酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、γ-谷氨酰转氨酶(GGT)等]、肾功能[肌酐、尿素氮、肾小球滤过率估计值等]和电解质[钠离子(Na⁺)、钾离子(K⁺)、钙离子(Ca²⁺)、氯离子(Cl⁻)]。比较志愿者 ICM 注射前,注射后 1、3 h 上述指标的差异。**结果** 与注射 ICM 前比较,注射 ICM 后 1、3 h ALT、Ca²⁺ 均明显升高,尿素氮、Na⁺、Cl⁻ 均明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不同时间点其余各指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 健康人群短时间内二次静脉团注 Iopromide 370 后 1、3 h 部分血生化指标较注射前有变化,但均在参考范围内波动,结果可供临床参考。

[关键词] 碘对比剂;CT 增强;血生化指标;健康志愿者

[中图分类号] R446.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)24-4180-05

Effect of twice intravenous bolus injection of iodine contrast media in short time on body blood biochemical indices*

QIU Haiyan, WANG Lingru, SUN Yueting, YANG Ying, LI Xue[△]

(Department of Radiology, Army Characteristic Medical Center, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of twice intravenous bolus injection of iodine contrast media (ICM) in short time on body blood biochemical indices to provide reference for setting up reasonable blood collection time and results analysis of blood biochemical routine detection after CT enhancement examination. **Methods** Thirty healthy volunteers [mean age (53.03±6.58) years old, 15 males and 15 females] were recruited from November 2020 to May 2021. Iopromide 370 was selected, two site sequential examinations were received in a short time. The injection dose and rate of ICM were determined according to the patient's body weight and examination site. A total of 90 blood samples were collected before injection of ICM, at 1, 3 h after injection of ICM. The monitoring indices included the liver function (LDH, AST, ALT, GGT, etc.), kidney function (Crea, Urea, eGFR, etc.) and electrolytes (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻). The differences of the above indicators before injection, at 1, 3 h after ICM injection in the volunteers were compared. **Results** Compared with those before ICM injection, ALT and Ca²⁺ levels at 1 and 3 h after ICM injection were significantly increased, while Urea, Na⁺ and Cl⁻ levels were significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the levels of other indices at different time points ($P > 0.05$). **Conclusion** Some blood biochemical indices of healthy subjects after twice injection of Iopromide 370 are changed, but which all fluctuate within the reference scope and the results could provide reference for clinic.

[Key words] iodine contrast media; CT enhancement; blood biochemical indices; healthy volunteers

CT 增强检查是临床常用的疾病筛查技术手段之一。目前存在对同一患者、同一时间段完成 2 个部位序贯增强[如头颈 CT 血管造影(CTA)联合冠状动脉

(冠脉)CTA、腹部联合冠脉 CTA]或同一天进行多次增强检查的现象。多部位序贯 CT 增强检查的广泛应用,随之带来的是注射碘对比剂(ICM)剂量的累积增

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2019ZDXM049);中央引导地方科技发展专项资金项目(YDZX20175000004270)。作者简介:邱海燕(1985—),主管护师,在读硕士研究生,主要从事临床护理的研究。△ 通信作者, E-mail:lixue928136@163.com。

加。在这些联合扫描的患者中,如急诊或危重患者有时还需要紧急采血获取结果进行辅助诊断。2 个部位序贯 CT 增强后采集血标本对检验结果是否有影响既往研究中注射 ICM 后采血的时间点不一致,其影响有无临床意义,目前还没有相关研究结果证实^[1-8]。注射 ICM 后如何选择合理的采血时间,欧洲泌尿生殖放射学会(ESUR)指南^[9]建议为 4 h 及 24 h,美国、韩国、日本等指南未涉及。我国卫生健康委员会发布的静脉血液标本采集指南建议为静脉输液结束后 3 h^[10-11]。有学者提出,ICM 在体内形成的化合物的消除半衰期通常低于 2 h,建议此后采血^[12]。也有学者认为,在造影后 4 h 收集血液和尿液进行生化分析^[2]。目前,采集标本的时间设置缺乏科学依据,且可能影响部分患者的诊疗进程。因此,为避免混杂因素的影响,本研究选择行多部位 CT 增强的健康志愿者作为研究对象,观察注射 ICM 前后血生化指标的变化,旨在为选择血生化检查的合理采血时间提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

招募 2020 年 11 月至 2021 年 5 月在本院行腹部联合冠脉增强 CT 序贯检查的健康体检志愿者 33 名,因过度紧张中途停止数据测量 1 名,因中途静脉通道问题采血量不够排出 1 名,因血液基线指标异常排出 1 名,最终纳入 30 名。纳入标准:(1)每年进行常规健康体检者;(2)年龄 40~70 岁;(3)近 1 周末服用任何药物;(4)签署本研究知情同意书。排除标准:(1)已知有 ICM 不良反应的高风险人群;(2)哺乳或怀孕的女性;(3)采血后血标本不符合检验要求者。本研究获本院伦理审查委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 检测方法

志愿者检查前 4 h 禁食固体食物,期间饮水 100 mL/h。检查前 10 min 予右手肘正中静脉及左手头静脉安置静脉留置针(B BRAUN, 20G),右手静脉通道用于注射 ICM,左手静脉通道用于采集血液样本。采用高压注射器(Ulrich medical, Ulm, Germany)经右肘正中静脉注射 ICM (Iopromide 370, Bayer Healthcare);注射速率和剂量根据志愿者体重、检查部位选择。根据 ESUR 指南、静脉血液标本采集指南^[9-10]确定采血方案,注射 ICM 前,注射 ICM 后 1、3 h 通过左手静脉通道采集血液样本,每次留取血样前

先弃最初 2 mL 血液,采集血样本 5 mL 立即送检。采血完毕后用生理盐水(NS)5 mL 进行静脉导管内注射封管。

1.2.2 观察指标

采用前瞻性临床观察性研究。确定观察指标为肝功能[乳酸脱氢酶(LDH)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)]、肾功能[肌酐、尿素氮、肾小球滤过率估计值(eGFR)]和电解质[钠离子(Na^+)、钾离子(K^+)、钙离子(Ca^{2+})、氯离子(Cl^-)]。

1.2.3 资料收集与质量控制

设计临床实验观察表收集相关资料,主要包括志愿者基本信息,即性别、年龄、体重、检查部位等,以及对剂名称、剂量和注射速率,血液肝功能、肾功能、电解质指标等。为确保实验检测结果的准确性和一致性,采用统一操作标准和流程,提前培训,严格按护理操作标准及采血指南执行^[10-11]。血液样本在采血后立即送检,检测过程获国际标准化组织(ISO)质量管理体系认可。

1.3 统计学处理

采用 Excel 录入志愿者信息及各项指标,由 2 名研究者背靠背录入数据。采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,通过配对 t 检验。不符合正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示,采用配对秩和检验。以 $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料

30 名志愿者中男 15 名,女 15 名;平均年龄(53.03 ± 6.58)岁;平均体重(65.95 ± 10.79)kg;平均体重指数(24.57 ± 2.65) kg/m^2 ;第 1、2 次注射剂量分别为(71.67 ± 11.30)、(55.77 ± 9.69)mL;二次注射总剂量为(1.93 ± 0.01) mL/kg;第 1、2 次注射速度分别为(3.58 ± 0.61)、(5.43 ± 0.77) mL/s。观察期间均未发生急性不良反应。

2.2 注射 ICM 前后观察指标变化

与注射 ICM 前比较,注射 ICM 后 1、3 h ALT、 Ca^{2+} 均明显升高,尿素氮、 Na^+ 、 Cl^- 均明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);不同时间点其余各指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 注射 ICM 前后观察指标变化比较($n = 30$)

指标	值	差值	差值置信区间(CI)		t/Z	P
			上限	下限		
LDH(U/L)						
注射 ICM 前	163.95(136.38,186.65)					
注射 ICM 后 1 h	164.75(144.08,184.00)	7.25(-12.70,16.25)			-0.915	0.360

续表 1 注射 ICM 前后观察指标变化比较 ($n=30$)

指标	值	差值	差值置信区间(CI)		t/Z	P
			上限	下限		
注射 ICM 后 3 h	169.35(150.58,191.40)	7.75(-12.23,24.70)			-0.710	0.478
AST(U/L)						
注射 ICM 前	20.65(17.50,24.98)					
注射 ICM 后 1 h	22.30(17.90,26.18)	0.50(-1.13,2.03)			-0.720	0.472
注射 ICM 后 3 h	21.70(17.98,25.75)	0.70(-1.60,2.25)			-0.432	0.666
ALT(U/L)						
注射 ICM 前	19.35(14.10,27.65)					
注射 ICM 后 1 h	20.20(14.18,29.30)	1.55(0.25,3.80)			-3.518	0.000
注射 ICM 后 3 h	20.55(15.03,29.90)	3.25(1.70,4.83)			-3.980	0.000
GGT(U/L)						
注射 ICM 前	19.00(13.80,26.50)					
注射 ICM 后 1 h	19.95(13.73,27.18)	0.75(-0.63,2.33)			-2.665	0.008
注射 ICM 后 3 h	20.30(13.53,26.63)	0.30(-0.93,2.25)			-1.810	0.070
Crea($\mu\text{mol/L}$)						
注射 ICM 前	59.50 \pm 11.95					
注射 ICM 后 1 h	58.48 \pm 13.39	1.02 \pm 5.76	-1.13	3.18	0.97	0.34
注射 ICM 后 3 h	59.66 \pm 13.06	-0.16 \pm 7.80	-3.07	2.75	-0.11	0.91
Urea(mmol/L)						
注射 ICM 前	5.21 \pm 1.29					
注射 ICM 后 1 h	4.79 \pm 1.15	0.43 \pm 0.47	0.25	0.60	4.92	0.00
注射 ICM 后 3 h	4.65 \pm 1.11	0.56 \pm 0.56	0.35	0.77	5.52	0.00
eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)						
注射 ICM 前	105.16 \pm 7.87					
注射 ICM 后 1 h	105.80 \pm 9.21	-0.64 \pm 4.75	-2.41	1.13	-0.74	0.46
注射 ICM 后 3 h	104.78 \pm 9.58	0.38 \pm 7.27	-2.34	3.09	0.28	0.78
Na ⁺ (mmol/L)						
注射 ICM 前	141.43 \pm 1.97					
注射 ICM 后 1 h	138.93 \pm 1.61	2.50 \pm 1.45	1.96	3.05	9.46	0.00
注射 ICM 后 3 h	139.59 \pm 1.45	1.84 \pm 1.89	1.14	2.55	5.34	0.00
K ⁺ (mmol/L)						
注射 ICM 前	3.89(3.77,4.11)					
注射 ICM 后 1h	4.01(3.90,4.16)	0.13(-0.03,0.22)			-2.150	0.032
注射 ICM 后 3h	3.87(3.76,4.01)	-0.03(-0.18,0.10)			-1.233	0.218
Ca ²⁺ (mmol/L)						
注射 ICM 前	2.20 \pm 0.07					
注射 ICM 后 1 h	2.22 \pm 0.07	-0.02 \pm 0.05	-0.04	-0.00	-2.39	0.02
注射 ICM 后 3 h	2.27 \pm 0.09	-0.07 \pm 0.06	-0.09	-0.05	-7.19	0.00
Cl ⁻ (mmol/L)						
注射 ICM 前	107.38 \pm 1.99					
注射 ICM 后 1 h	105.07 \pm 1.80	2.32 \pm 1.56	1.73	2.90	8.12	0.00
注射 ICM 后 3 h	105.57 \pm 1.99	1.81 \pm 1.39	1.29	2.33	7.14	0.00

3 讨 论

多部位序贯 CT 增强检查及血液生化指标检测对危急重症患者的诊治具有决定性作用。在注射 ICM 剂量累积增加的多部位序贯 CT 增强检查后检测血液生化指标是否会受到影响,目前尚无相关临床研究。对此,本研究以成年健康志愿者作为研究对象,首次研究了短时间内二次静脉团注 1、3 h 血生化指标的变化,结果显示,二次静脉团注 Iopromide 370 后肝功能、肾功能、电解质等检验指标均在参考值范围内波动。

ALT、AST、GGT 是衡量肝功能的重要检测指标。首先,ALT、AST 活性增高与酶从坏死的肝细胞释放入血或损伤的肝细胞膜通透性有关。而 ALT 更为敏感,1% 的肝脏细胞损害,可以使血中 ALT 水平增加 1 倍^[13]。本研究中 ALT 虽有波动,但均在参考值范围内,不能说明 ICM 对健康自愿者肝功能有影响,未来应进一步探讨肝功能不全患者检查前后 ALT、GGT 的变化。另外,ALT、GGT 是肝脏胰岛素抵抗的直接标志物,与糖代谢相关^[14]。本研究中 GGT 在注射 ICM 后 1 h 及 ALT 注射 ICM 后 1、3 h 与注射前比较均有所升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),可能原因是本研究志愿者是在空腹 4 h 状态下检查,随着空腹时间延长出现胰岛素抵抗有关,也提示未来应关注受检者 CT 检查前饮食准备方案的改进工作。

本研究发现,肾功能检测指标中尿素氮在注射 ICM 后 1、3 h 与注射 ICM 前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。由于肾血流动力学改变、活性氧的形成、一氧化氮的生成减少、肾小管上皮和血管内皮损伤等病理生理变化可导致氧化应激和细胞损伤的增加,从而引起肾功能轻微和短暂的变化^[15]。ICM 引起渗透性利尿可能是导致尿素氮轻微改变的原因。肌酐是肌酸代谢的终末产物,基本不受肾外因素的影响,在食物摄入及体内分解代谢较稳定的情况下肌酐值主要取决于肾小球滤过能力。本研究肌酐、eGFR 注射在 ICM 前后几乎没有任何变化,差异均无统计学意义($P > 0.05$),进一步证实了肾功能正常者短时间二次静脉团注 ICM 的安全性。与张保翠等^[16]关于短期(2 周内)重复使用 ICM 造成发生对比剂肾病的风险增高的结论不一致,可能与研究对象不一样有关。张保翠等^[16]研究结果表明,对肾功能正常者在紧急情况下可在注射 ICM 后 4 h 之前采集血标本进行肾功能检查。

本研究结果显示,注射 ICM 后 1、3 h Na^+ 、 Cl^- 与注射前比较呈下降趋势,但未出现低钠血症。血清 Na^+ 水平通过水与 Na^+ 的摄入及肾素-血管紧张素系统调节,使用 ICM 后出现 Na^+ 降低可能取决于 ICM 本身的渗透压、注射剂量^[5]。本研究针对的是 2 个部位序贯检查,注射剂量大于单部位,且使用的 Iopro-

mide 370 的渗透压约是正常血浆渗透压的 2.5 倍,高压、高速静脉注入后会导致血浆渗透压迅速增高,血管外液体反应性流入血管内稀释血液,从而引起血清 Na^+ 、 Cl^- 相对降低^[7-8]。本研究中未出现与文献^[3-8]等报道的注射 ICM 后出现严重症状性急性低钠血症的现象,原因可能是本研究对象为健康志愿者,而文献^[3-8]报道的是心导管介入、晚期肾病、左肾细胞癌等患者,这些患者病情复杂,相关影响因素多。也有研究认为,引起低钠血症的另一个可能原因是疼痛、焦虑、恶心、恐惧等非渗透性刺激促进抗利尿激素分泌,提高远曲小管和集合管对水的通透性,促进水的吸收,血液稀释,血清 Na^+ 、 Cl^- 相对降低,可能是导致健康自愿者在短时间内二次静脉团注 ICM 后血清 Na^+ 、 Cl^- 在参考范围内波动的原因^[4]。同时,本研究发现, Ca^{2+} 在注射 ICM 后 1、3 h 较注射 ICM 前有所增高。既往研究表明,离子型 ICM 会引起钙结合,而非离子型 ICM 不会引起钙结合^[17]。本研究 K^+ 在注射 ICM 后变化波动很小,与 SANKARAN 等^[7] 研究结论基本一致,但该研究与本研究不同的是观察时间点为检查前和检查 24 h 后。

本研究仍存在局限性:(1)只观察到 Iopromide 370 一种 ICM,由于不同 ICM 的化学结构、渗透压、黏滞度不同,研究结果是否能够适用于其他 ICM 尚有待于进一步证实;(2)考虑到监测时间过长影响受检者依从性的问题,没有设置正常对照,无法确认输注正常对照后生化指标的特征;(3)受试者是健康自愿者,而具有多种基础疾病或危重症患者生化指标特征与健康人群存在差异,故尚有待于进一步证实。总的来说,本研究排除了基础疾病等干扰因素,获得的 ICM 对生化指标影响的数据真实、可靠,为受检者注射 ICM 后实施血常规生化检查结果的判读提供了参考依据。

参考文献

- [1] HAYAKAWA K, MAEDA M, Mitsumori M, et al. Electrolyte disturbances caused by intravenous contrast media[J]. Radiat Med, 1992, 10(5):171-175.
- [2] OTNES S, FOGH-ANDERSEN N, RØMSING J, et al. Analytical interference by contrast agents in biochemical assays[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2017, 2017:1323802.
- [3] DENNHARDT N, SCHOOF S, OSTHAUS W A, et al. Alterations of acid-base balance, electrolyte concentrations, and osmolality caused by nonionic hyperosmolar contrast medium during pediatric cardiac catheterization[J]. Paediatr Anaesth, 2011, 21(11):1119-1123.

- [4] ARONSON D, DRAGU R E, NAKHOUL F, et al. Hyponatremia as a complication of cardiac catheterization: a prospective study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(5): 940-946.
- [5] SIRKEN G, RAJA R, GARCES J, et al. Contrast-induced translocational hyponatremia and hyperkalemia in advanced kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(2): e31-35.
- [6] JUNG E S, KANG W C, JANG Y R, et al. Acute severe symptomatic hyponatremia following coronary angiography[J]. *Korean Circ J*, 2011, 41(9): 552-554.
- [7] SANKARAN S, SAHARIA G K, NAIK S, et al. Effect of iodinated contrast media on serum electrolyte concentrations in patients undergoing routine contrast computed tomography scan procedure[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2019, 9(4): 217-220.
- [8] LIM L Y, MOHD FIRDAUS C A, FAM X I, et al. Acute symptomatic hyponatremia after computed tomography renal protocol[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2017, 41(1): 65-66.
- [9] European Society of Urogenital Radiology. ESUR guidelines on contrast agents [EB/OL]. Version 10. 0. 2018. http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10_0_Final_Version.pdf.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 661—2020 静脉血液标本采集指南[S/OL]. (2020-10-01) [2021-12-07]. https://www.sohu.com/a/394769908_707859.
- [11] 王蓓丽, 郭玮, 潘柏申. 卫生行业标准《WS/T 661—2020 静脉血液标本采集指南》解读[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(21): 1610-1613.
- [12] LIPPI G, DAVES M, MATTIUZZI C. Interference of medical contrast media on laboratory testing[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2014, 24(1): 80-88.
- [13] 林丽珍, 梁丽艳, 霍维芝, 等. 餐前与餐后肝功能结果变化的分析[J]. *实验与检验医学*, 2018, 36(3): 351-352.
- [14] 拾莉, 龚莹, 刘学奎, 等. 谷丙转氨酶与空腹血糖受损的相关性分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(12): 1034-1037.
- [15] WANG Y, LIU K, XIE X, et al. Contrast-associated acute kidney injury: an update of risk factors, risk factor scores, and preventive measures[J]. *Clin Imaging*, 2021, 69: 354-362.
- [16] 张保翠, 吴静云, 赵凯, 等. 短期重复使用碘对比剂行 CT 增强扫描对患者肾脏功能的影响[J]. *临床放射学杂志*, 2017, 36(11): 1700-1703.
- [17] HAYAKAWA K, OKUNO Y, FUJIWARA K, et al. Effect of iodinated contrast media on ionic calcium[J]. *Acta Radiol*, 1994, 35(1): 83-87.

(收稿日期: 2022-02-22 修回日期: 2022-07-11)

(上接第 4179 页)

- suppression of p-S6 in triple negative breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7509.
- [12] CHEN X Y, WANG Z, LI B, et al. Pim-3 contributes to radioresistance through regulation of the cell cycle and DNA damage repair in pancreatic cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(1): 296-302.
- [13] ASATI V, MAHAPATRA D K, BHARTI S K. PIM kinase inhibitors: structural and pharmacological perspectives[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 172(6): 95-108.
- [14] SHIRATORI H, KAWAI K, OKADA M, et al. Metastatic role of mammalian target of rapamycin signaling activation by chemoradiotherapy in advanced rectal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(4): 1291-1302.
- [15] JUNG E J, SUH JH, KIM W H, et al. Clinical significance of PI3K/Akt/mTOR signaling in gastric carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(5): 995-1007.
- [16] YADAV A K, KUMAR V, BAILEY D B, et al. AZD1208, a Pan-Pim kinase inhibitor, has anti-growth effect on 93T449 human liposarcoma cells via control of the expression and phosphorylation of Pim-3, mTOR, 4EBP-1, p-S6, STAT-3 and AMPK[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 363.
- [17] 黄坤, 赵平武, 白斗, 等. 不同病理学类型的腹膜后脂肪肉瘤患者的预后分析及临床评价[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(10): 1212-1228.

(收稿日期: 2022-03-16 修回日期: 2022-06-22)