

- [18] 高翔, 童红霞, 马鹏飞, 等. 变应性鼻炎的机制研究和治疗进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(30): 188-189.
- [19] 魏毅. 以“鼻敏点”为主理线对过敏性鼻炎及相关免疫机能调节的临床观察[J]. 中医临床研究, 2019, 11(26): 15-17.
- [20] 谭克平, 李新伟, 张全爱, 等. 穴位埋线治疗变应性鼻炎疗效及对患者生存质量的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(9): 776-778.
- [21] 谢小霞. 穴位埋线治疗过敏性鼻炎的临床疗效观察[D]. 太原: 山西中医药大学, 2018.
- [22] 褚彦玲, 郇旭辉, 阎艾慧. 变应性鼻炎发病机制及治疗方法[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 310(3): 350-354.
- [23] 凌永伟, 欧阳贵平, 谢洪亮, 等. 变应性鼻炎患者鼻腔分泌物中嗜酸性粒细胞的检测[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2012, 18(1): 58-60.
- [24] 李昕蓉, 张勤修, 王晓培, 等. 面部穴位埋线对变应性鼻炎动物模型鼻黏膜神经源性炎症调节作用的初步研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2587-2590.
- [25] 杨莎莎, 曾斌, 刘代恩, 等. 穴位埋线治疗变应性鼻炎的神经免疫联动机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(10): 2480-2484.
- [26] 董震. 重视变应性鼻炎最轻持续性炎症反应的药物治疗[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2008, 15(5): 247-248.
- [27] 李昕蓉, 张勤修, 刘洋, 等. 面部穴位埋线对变应性鼻炎最轻持续性炎症调节机制的研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 2043-2046.
- [28] 韩晓博, 彭朝胜. 神经源性炎症在变应性鼻炎中的作用及研究进展[J]. 海军总医院学报, 2011, 24(3): 162-166.
- [29] TOGIAS A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 105(6): S599-S604.
- [30] MATSUSHIMA H, YAMADA N, MATSUE H, et al. TLR3-, TLR7-, and TLR9-mediated production of proinflammatory cytokines and chemokines from murine connective tissue type skin-derived mast cells but not from bonmurine connective tissue type skin-derived mast cells but not from bone marrow-derived mast cells [J]. J Immunol, 2004, 173(1): 531-541.
- [31] 赵建东, 王延君, 孔维佳. 核因子- κ B及ICAM-1 mRNA在变应性鼻炎鼻黏膜中的表达[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 22(2): 57-60.
- [32] 柯超, 单生涛, 谢峥嵘, 等. 穴位埋线线体及针具的应用发展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5644-5647.
- [33] 罗园园, 杨才德. 穴位埋线作用的中医体现评述[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(16): 90-92.
- [34] BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ A A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen) [J]. Allergy, 2008, 63: 8-16.

【责任编辑：宋威】

造影剂肾病的分子作用机制及中医药治疗研究进展

廖奕娇¹, 易铁钢²

(1. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东深圳 518033; 2. 深圳市中医院, 广东深圳 518033)

摘要: 随着造影剂在临床诊断和介入治疗中的应用越来越普遍, 造影剂肾病已成为导致急性肾损伤的第三大原因。目前造影剂肾病的发病机制不明确, 且无有效治疗手段, 而近年来中医药对造影剂肾病的确切疗效已备受关注。通过从氧化应激、凋亡、炎症、自噬等方面对造影剂肾病的分子作用机制进行概述, 并对近年来中医药(单味药及其提取物、中药复方及中成药)治疗造影剂肾病的消炎、抗氧化、抗凋亡等作用机制进行综述, 认为中医药有望在造影剂肾病的防治上发挥更大的作用。

关键词: 造影剂肾病; 分子机制; 氧化应激; 凋亡; 中医药

中图分类号: R692.5; R256.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)04-0859-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.04.038

收稿日期: 2020-05-17

作者简介: 廖奕娇(1990-), 女, 在读博士研究生; E-mail: liaoyijiao199@163.com

通讯作者: 易铁钢, 男, 主任医师, 博士研究生导师; E-mail: onthesky@126.com

Research Progress of the Molecular Mechanism of Contrast-induced Nephropathy and Its treatment with Chinese medicine

LIAO Yi-Jiao¹, YI Tie-Gang²

(1. The Fourth Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033 Guangdong, China;

2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033 Guangdong, China)

Abstract: With the expansive application of contrast media in clinical diagnosis and interventional treatment, contrast-induced nephropathy has become the third leading cause of acute kidney injury. However, the pathogenesis of contrast-induced nephropathy is still not fully understood, and the effective treatment has not yet been found. In recent years, certain effect has shown for the treatment of contrast-induced nephropathy with Chinese medicine. In this article, we reviewed the molecular mechanism of contrast-induced nephropathy from the aspects of oxidative stress, apoptosis, inflammation and autophagy. And the anti-inflammation, anti-oxidation, anti-apoptosis actions of Chinese medicine (including the single herb and the extract, Chinese medicine compound and Chinese patent medicine) for the treatment of contrast-induced nephropathy were also explored. It is expected that Chinese medicine will play an important role in the prevention and treatment of contrast-induced nephropathy.

Keywords: contrast-induced nephropathy; molecular mechanism; oxidative stress; apoptosis; Chinese medicine

造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)是指使用碘化造影剂后出现的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。CIN主要发生在血管造影或介入治疗过程中,如尿路造影时使用含碘造影剂后可出现急性肾功能衰竭。CIN是碘化造影剂的常见不良反应之一。CIN患者在造影剂用药后48~72 h内出现肾功能损害,以血清肌酐较基线升高25%或血清肌酐绝对值升高5 mg/L为标准,并在随后的5 d内达到其峰值^[1-2]。继低灌注肾损害和药物性肾损害,CIN成为导致AKI的第三大原因,占AKI住院患者的10%~25%,并与患者住院时间延长、死亡率升高,以及术后并发症增加密切相关^[3-4]。随着造影剂在临床诊断和介入治疗中的广泛应用,造影剂引起的药物不良反应事件也越来越多见。李晓丹等^[5]在对177例院内发生的造影剂药物不良反应进行分析后,发现有72例(占40.7%)药物不良反应发生在用药后10 min以内,可见发病之快速。因此,在造影剂给药后需密切观察患者生命体征,一旦发生药物不良反应,应当立即停药并对症治疗。有报道^[6]表明,经皮冠状动脉介入(PCI)术后因造影剂而诱发的AKI事件更为多见,其发病率达10%~37%,而发生CIN的危险因素有患者既往肾功能不全、使用利尿剂、糖尿病和年龄等。目前尚无有效的预防措施来干预

CIN的发生,水化治疗仍是当前临床常用的预防治疗手段。因此探究CIN的发病机制以寻求更加有效的治疗手段,进而减少CIN的发生率和改善其临床预后显得迫在眉睫。以下对CIN的相关分子机制研究及中医药对CIN的治疗进展进行综述,以期对CIN的临床防治及研究提供思路和方法。

1 CIN分子作用机制

CIN的确切发病机制尚不清楚,目前普遍认为其发病与肾脏髓质缺氧引起的血流动力学改变有关,血管收缩引起肾小球滤过率降低和肾缺血。另外,碘化造影剂对肾小管上皮细胞的直接细胞毒性作用则可能是导致CIN的另一重要原因^[7]。有学者认为造成CIN发生的主要原因是肾缺血,特别是髓质缺血,除此之外,还可因为活性氧(reactive oxygen species, ROS)的形成、一氧化氮(nitric oxide, NO)的减少,以及肾小管上皮和血管内皮损伤等因素,以上原因均可加剧CIN的发生与发展。造影剂还具有细胞毒性作用,可能通过自噬、氧化应激、凋亡等途径导致肾小管上皮细胞死亡^[8]。肾病大多具有病程长、发病机制复杂的特点,由于炎症、肾间质纤维化、氧化应激等相关分子机制的作用,常可累及肾小球损伤,导致肾小球滤过率下降^[9-10]。目前,CIN的主要发病机制

多认为是因肾血管收缩导致肾髓质缺血,继而发生肾小管坏死。由于CIN还与ROS的形成、直接肾小管细胞毒性作用密切相关,故在其分子机制的研究上常以氧化应激和凋亡为主^[11]。CIN的发病机制与炎症、自噬等亦相关。

1.1 氧化应激 造影剂作用肾脏后因血流量减少激活ROS释放,致使脂质过氧化和细胞毒性损伤加重,因此氧化损伤是CIN发病的主要危险因素。其作用机制可能通过造影剂作用下的肾小管细胞发生氧化应激和渗透性坏死,或空泡化改变,并最终导致急性肾小管坏死^[12-13]。ROS可通过增强血管收缩剂以刺激血管收缩,并降低血管扩张剂活性,从而抑制肾脏微循环和间接影响肾脏血管张力。另外,造影剂对肾小管的直接毒性作用可导致线粒体功能障碍,而ROS的产生则加剧肾小球细胞损伤,最终促使细胞凋亡^[14]。造影剂导致的肾缺氧被认为是肾脏中ROS生成的关键因素,可直接导致肾小管和血管内皮损伤。这反过来又会加重肾实质缺氧,并使内皮功能和肾小管转运功能失调。此外,肾小管转运功能与ROS的形成有关。肾小管的转运功能主要发生在肾髓祥升支粗段,该区域有密度极高的线粒体,是还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶产生超氧阴离子(superoxide anions, O_2^-)和羟自由基(hydroxyl radicals, OH^-)的主要部位^[15]。有学者认为ROS也可介导肾实质发生中毒性损伤^[16],二者确切的因果关系现在尚未见定论。

随着年龄的增长,患者对氧化损伤的适应能力呈现下降趋势,因此老年患者CIN的风险较高,而慢性肾功能衰竭和糖尿病患者存在氧化应激增加的风险,这也是导致CIN的危险因素^[17]。

1.2 凋亡 凋亡是因凋亡基因和半胱天冬氨酸酶(Caspases)被激活而致。造影剂引起的细胞凋亡可能因应激性激酶的激活和固有凋亡途径而引起,多为内源性或线粒体途径^[18]。造影剂作用下的肾小管细胞因发生DNA氧化性损伤,最终可导致细胞坏死或凋亡。DNA损伤可引起p53蛋白复合物释放。p53蛋白复合物除了具有抗癌功能外,还在细胞凋亡、基因组稳定性和抑制血管生成等方面发挥作用。有研究表明在AKI动物模型中发现p53在肾细胞凋亡或自噬中均具有相应作用^[19]。在发现基因毒性应激的情况下,p53又诱导了BIK的表达,

而BIK是Bcl-2蛋白家族中促凋亡的重要成员,可导致线粒体膜的功能障碍甚至线粒体膜的破碎,以及细胞色素C的释放^[20]。另一方面,ROS激活JNKs和p38 MAPK激酶,进而激活Caspase-9和Caspase-3^[21]。线粒体通过释放细胞色素C以激活Caspase-9,再激活Caspase-3,而Caspase-3作为凋亡信号通路的主要分子,可以通过介导线粒体途径和死亡受体依赖从而诱导凋亡^[22]。在造影剂作用下的体内和体外实验都已经证实了激活p38 MAPK可以诱导细胞凋亡造成肾损伤,这表明p38 MAPK相关通路是一个极具吸引力的治疗靶点^[23]。

此外,造影剂对肾小管上皮细胞的直接毒性作用还可以诱导内质网应激和钙蛋白酶1(calpain-1)、2(calpain-2)的活化,进而导致Caspases激活,从而促使凋亡发生^[24]。研究还发现CIN的抗氧化防御与核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)转录因子相关。当Nrf2进入细胞核时,可刺激编码解毒和抗氧化酶如醌氧化还原酶(NADPH quinone oxidoreductase 1, NQO1)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等的基因转录。所有这些酶通过清除 O_2^- 、 OH^- 和过氧化氢(Hydrogen peroxide, H_2O_2)来保护细胞。Nrf2在调节抗氧化通路中发挥重要作用,近年来也成为CIN抗氧化治疗的研究热点^[25]。

1.3 炎症 炎症在AKI和慢性肾脏病的发病机制中起重要作用。目前认为与炎症相关的白细胞在肾实质损伤、修复和纤维化中均起重要作用,而炎症介质的产生则认为与血栓的形成有关。白细胞介素(interleukins, ILs)在人类感染时期和危重状态下均可释放,IL-6和IL-12可以改变人体的凝血机制。IL-6可诱导急性期炎症反应物质的产生,尤其是C反应蛋白(CRP)。因此,IL-6、IL-18、IL-33等炎症标志物的升高与CIN的进展密切相关^[26]。有文献表明,严重的机体感染,如败血症的发生可增加CIN的发生风险。因此,如果血管收缩同时伴有炎症,则有可能减少肾灌注并最终导致肾损伤^[27]。而p38 MAPK信号作为一种重要的促炎的监管机构信号调节器,一直也是研究的热点。p38 MAPK信号级联反应需要各种炎性细胞因子参与,包括 γ 干扰素($IFN-\gamma$)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6、趋化因子2(CCL2)等。TNF- α 为促炎细胞因子,可进一步聚集大量与内皮细胞和组织损伤相

关的介质。TNF- α 被认为在肾毒性小鼠模型中的激活炎症细胞因子损伤效应中起核心作用^[28]。

造影剂肾毒性产生的过程可能是自噬与炎症的相互作用结果。Ko G J研究团队^[29]在放射性造影剂肾病(radiocontrast-induced nephropathy, RCN)实验中,通过自噬抑制剂作用后,发现RCN小鼠的炎症细胞和炎症因子表达增加,证实了炎症细胞参与了发病过程,并认为炎症过程可能是通过自噬而介导RCN的作用机制之一。除了自噬与炎症相互作用外,有研究认为ROS中的O²⁻、OH⁻和H₂O₂也与炎症反应相关^[2]。

1.4 自噬 自噬存在于所有真核细胞内,可通过溶酶体降解受损的细胞器和生物大分子以维持机体内环境稳态。自噬作为介导细胞内稳态的重要机制,目前被认为是一种适应性反应,可因应激或环境改变而被特异性激活^[29]。线粒体是高度动态的细胞器,经常发生运动(分裂和融合),是ROS的主要来源,也是其诱导损伤的主要靶点。线粒体功能障碍则会进一步诱导ROS的产生。肾近端小管细胞富含线粒体,因此肾小管易发生线粒体损伤^[30]。线粒体自噬则是通过自噬去除受损线粒体的过程,是维持细胞正常功能的关键,在缺血和药物诱导的组织损伤中起着关键作用。线粒体受损或功能失调被认为对细胞有毒性作用,因此及时清除这些细胞器对维持细胞活性至关重要^[31]。线粒体自噬和线粒体嵴断裂的增加常伴随着肾脏氧化应激的增强,肾脏病理改变的加剧,尿生物标志物异常和血清肌酐(SCr)升高,以及肾小管细胞凋亡的加重。氧化应激和线粒体自噬降解在CIN中是相互关联的,这支持了ROS可以作为自噬诱导因子的观点。

自噬在CIN中起保护作用还是破坏作用尽管仍有争议,但已有不少研究表明自噬有助于维持肾小管功能。使用造影剂后自噬体数量增加,LC3B-II和beclin-1表达显著升高,而p62表达则下降,这进一步支持了自噬参与了CIN的发展过程,并对急性肾小管损伤起到保护作用^[32-33]。因此,自噬的激活作为线粒体的病理反应,在维持肾小管功能和防治急性肾损害中都起到重要作用。但自噬对CIN的具体作用机制,仍需进一步深入研究。

2 中医药对CIN的治疗作用

CIN属祖国医学“水肿”“癃闭”“关格”“溺

毒”等范畴。中医认为CIN为外来浊毒之邪入侵体内所致,久病则多瘀,故治则多以解毒祛邪、活血化瘀为主。目前关于中医药治疗CIN的相关研究不多,但中医药具有明显消炎、抗氧化、抗凋亡等作用,故中医药有望在CIN防治上发挥更大的作用。

2.1 单味中药及其提取物 龚学忠等^[34-35]采用实验研究证实了制大黄与川芎药对可能通过抑制Caspase-3以抑制细胞凋亡及p38 MAPK活化,下调磷酸化p38 MAPK和Bax蛋白表达,上调Bcl-2蛋白表达,从而改善CIN大鼠肾功能。此外,该团队^[34-35]还发现川芎嗪可以抑制CCL2/CCR2通路以减轻CIN大鼠的炎性反应,同时减少肾脏ROS产生,以及降低CIN大鼠的IL-6、TNF- α 浓度等,认为川芎嗪可以改善肾脏的氧化应激和线粒体动力学异常,并调节肾小管细胞的线粒体自噬。Buyuklu M等^[36]在研究中发现,经姜黄素治疗后的CIN大鼠的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和CAT水平均显著升高,同时姜黄素还能下调iNOS、LC3/B和Caspase-3表达,提示姜黄素对造影剂诱导的肾病的保护机制可能是与氧化应激、炎症、自噬和凋亡相关。Liang R L等^[37]发现丹参酮II A可减轻大鼠肾小管坏死、细胞凋亡和氧化应激,而在体外实验中发现丹参酮II A对HK2细胞的氧化应激也有抑制作用。此外,该研究团队还认为丹参酮II A可能通过在体外激活Nrf2,并上调HO-1表达,从而降低氧化应激。Wang F等^[38]从中药辛夷中提取木兰脂素治疗CIN大鼠,发现木兰脂素除了改善CIN大鼠肾小管坏死、细胞凋亡和肾功能恶化之外,体外和体内实验结果还提示,木兰脂素能降低肾脏氧化应激,抑制Caspase-3活性,增加Bcl-2表达,认为该中药提取物可能通过抗氧化和抗凋亡作用起到保护CIN大鼠的作用。

2.2 中药复方和中成药 丁文飞等^[39]在CIN大鼠的实验研究中发现,尿毒清颗粒可以下调肾损伤分子1(KIM-1)、核因子 κ B(NF- κ B)、TNF- α 蛋白表达,认为尿毒清可能通过降低CIN的炎症反应,以达到抑制其肾损害作用。刘怡晟团队^[40]则发现丹参注射液可降低CIN大鼠肌酐水平,改善肾脏病理组织,同时有降低肾皮质丙二醛作用,可提高SOD活性和谷胱甘肽水平,认为丹参注射液可

能通过减轻氧自由基产生及加速自由基清除起到保护肾脏的作用。刘骏涯等^[41]将87例患者随机分为对照组和丹红组,丹红组采用丹红注射液治疗,对照组采用常规抗血小板抗凝、抗心绞痛、水化治疗,结果发现丹红组患者血清肌酐水平及CIN发生率较对照组明显降低,提示丹红注射液有改善肾功能的作用。许潜等^[42]将大鼠分为碘海醇模型组、黄芪四物汤组、水化组及正常对照组进行比较研究,发现黄芪四物汤对CIN大鼠的肾脏保护作用显著优于水化组,并认为其作用机制可能与肾组织细胞凋亡相关,即通过降低促凋亡的Bax蛋白表达和增高抑凋亡的Bcl-2蛋白表达以减轻造影剂对肾脏的损害程度。

3 展望

综上所述,目前临床上尚无防治造影剂肾病(CIN)的特效药或治疗方案。中药方剂或者中药提取物在CIN的临床治疗上具有一定优势,中医药在对CIN的抗氧化、消炎、抗凋亡、抑制自噬等方面都起到了一定作用。中医药对CIN疗效的作用机制可能是通过改善氧化应激、炎症、凋亡、自噬等多种途径,而不是针对单一的途径,故在其机制研究方面不应局限于一种途径。对CIN的分子作用机制的进一步研究,可为开发中医药预防和缓解CIN找到作用靶点,同时也可对中医药临床防治CIN提供理论依据。

参考文献:

- [1] GOLSHAHI J, NASRI H. Contrast-induced nephropathy: a literature review[J]. *J Nephrothol*, 2014, 3(2): 51-56.
- [2] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): 179-184.
- [3] 秦雨晗, 汤成春. 造影剂肾病的研究进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2019, 38(4): 722-727.
- [4] ZHAO Q, YIN J, LU Z, et al. Sulodexide protects contrast-induced nephropathy in Sprague-Dawley rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(3-4): 621-632.
- [5] 李晓丹, 张阳鑫, 刘琛, 等. 我院2011-2018年6种造影剂的不良反应发生及预后回顾性分析[J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(7): 436-441.
- [6] LEE W C, FANG H Y, FANG C Y. Tolvaptan rescue contrast-induced acute kidney injury: a case report[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(17): e0570.
- [7] CAIAZZA A, RUSSO L, S ABBATINI M. Hemodynamic and tubular changes induced by contrast media[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 578974. DOI: 10.1155/2014/578974.
- [8] MAMOULAKIS C, TSAROUHAS K, FRAGKIADOU LAKI I, et al. Contrast-induced nephropathy: basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 180: 99-112.
- [9] 赵鹏鸣, 王俭勤, 梁耀军. 内皮细胞损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(2): 169-172.
- [10] 郭小云, 李洪钧, 李荣. 丹红注射液静注对大鼠肾病的治疗作用及其可能机制[J]. *山东医药*, 2020, 60(12): 28-31.
- [11] LI Y, REN K. The mechanism of contrast-induced acute kidney injury and its association with diabetes mellitus[J]. *Contrast Media Mol I*, 2020, 2020: 3295176. DOI: 10.1155/2020/3295176.
- [12] ANDREUCCI M, FAGA T, PISANI A, et al. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 362725. DOI: 10.1155/2014/362725.
- [13] 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.
- [14] KEANEY J J, HANNON C M. Contrast-induced acute kidney injury: how much contrast is safe[J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2013, 28(6): 1376-1383.
- [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: 868321. DOI: 10.1155/2013/868321.
- [16] HOSSAIN M A, 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.
- [17] TUMLIN J, STACUL F, ADAM A, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(6A): 14K-20K.
- [18] RAMPONI S, GROTTI A, MORISETTI A, et al. Effects of iodinated contrast media on endothelium: an in vitro study[J]. *Toxicol In Vitro*, 2007, 21(2): 191-196.
- [19] ISHIHARA M, URUSHIDO M, HAMADA K, et al. Sestrin-2 and BNIP3 regulate autophagy and mitophagy in renal tubular cells in acute kidney injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 15, 305(4): F495-F509.
- [20] MATHAI J P, GERMAIN M, SHORE G C. BH3-only BIK regulates BAX, BAK-dependent release of Ca²⁺ from endoplasmic reticulum stores and mitochondrial apoptosis during stress-induced cell death[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(25): 23829-23836.
- [21] BRIGUORI C, DONNARUMMA E, QUINTAVALLE C, et al. Contrast-induced acute kidney injury: potential new strategies[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(2): 145-153.
- [22] REZAAE M A, MOHAMMADPOUR A H, IMENSHAHIDI M, et al. Protective effect of erythropoietin on myocardial apoptosis

- in rats exposed to carbon monoxide[J]. *Life Sci*, 2016, 148: 118-124.
- [23] GONG X, DUAN Y, ZHENG J, et al. Nephroprotective effects of N-acetylcysteine amide against contrast-induced nephropathy through upregulating thioredoxin-1, inhibiting ASK1/p38MAPK pathway, and suppressing oxidative stress and apoptosis in rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 8715185. DOI: 10.1155/2016/8715185.
- [24] PELTIER J, BELLOCQ A, PEREZ J, et al. Calpain activation and secretion promote glomerular injury in experimental glomerulonephritis: evidence from calpastatin-transgenic mice [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17 (12): 3415-3423.
- [25] SAITO H. Toxicopharmacological perspective of the Nrf2-Keap1 defense system against oxidative stress in kidney diseases [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(7): 865-872.
- [26] ONK D, ONK O A, 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. DOI: 10.1155/2016/9050828.
- [27] KWASA E A, VINAYAK S, ARMSTRONG R. The role of inflammation in contrast-induced nephropathy[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1041): 20130738. DOI: 10.1259/bjr.20130738.
- [28] CHANG C F, LU T M, YANG W C, et al. Gene polymorphisms of interleukin-10 and tumor necrosis factor- α are associated with contrast-induced nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37 (2): 110-117.
- [29] KO G J, BAE S Y, HONG Y A, et al. Radiocontrast-induced nephropathy is attenuated by autophagy through regulation of apoptosis and inflammation[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2016, 35 (7): 724-736.
- [30] HE L, WEI Q, LIU J, et al. AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair, and the underlying mechanisms[J]. *Kidney Int*, 2017, 92 (5): 1071-1083.
- [31] LEMASTERS J J. Variants of mitochondrial autophagy: types 1 and 2 mitophagy and micromitophagy (type 3) [J]. *Redox Biol*, 2014, 12(2): 749-754.
- [32] KAUSHAL G P, SHAH S V. Autophagy in acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2016, 89(4): 779-791.
- [33] GONG X Z, IVANOV V N, DAVIDSON M M, et al. Tetramethylpyrazine (TMP) protects against sodium arsenite-induced nephrotoxicity by suppressing ROS production, mitochondrial dysfunction, pro-inflammatory signaling pathways and programmed cell death[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89 (7): 1057-1070.
- [34] 龚学忠, 王赛, 符丹, 等. 制大黄-川芎“药对”抑制造影剂肾病大鼠肾小管上皮细胞凋亡信号通路的机制研究[J]. *上海中医药杂志*, 2013, 47(3): 69-71.
- [35] GONG X Z, DUAN Y R, ZHENG J L, et al. Tetramethylpyrazine prevents contrast-induced nephropathy via modulating tubular cell mitophagy and suppressing mitochondrial fragmentation, CCL2/CCR2-mediated inflammation, and intestinal injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7096912. DOI: 10.1155/2019/7096912.
- [36] BUYUKLU M, KANDEMIR F M, OZKARACA M, et al. Protective effect of curcumin against contrast induced nephropathy in rat kidney: what is happening to oxidative stress, inflammation, autophagy and apoptosis?[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(4): 461-470.
- [37] LIANG R L, ZHAO Q, JIAN G H, et al. Tanshinone II A attenuates contrast-induced nephropathy via Nrf2 activation in rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(6): 2616-2623.
- [38] WANG F, ZHANG G Y, ZHOU Y, et al. Magnolin protects against contrast-induced nephropathy in rats via antioxidation and antiapoptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 203458. DOI: 10.1155/2014/203458.
- [39] 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.
- [40] 刘怡晟, 孙静姝, 王立瑞, 等. 丹参注射液对造影剂所致大鼠肾损害的保护作用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(8): 709-710.
- [41] 刘骏涯, 黎启华, 殷建峰. 丹红注射液预防冠心病患者介入诊疗术后对比剂肾病的疗效观察[J]. *吉林医学*, 2013, 34 (31): 6474-6475.
- [42] 许潜, 钟周, 杨进, 等. 黄芪四物汤对碘造影剂肾病大鼠的保护作用及机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(7): 1537-1540.

【责任编辑：贺小英】