

张志明,林开阳,林茂强,等. 造影剂肾病动物模型研究进展[J].中国实验动物学报, 2019,27(5):678-682.

Zhang ZM,Lin KY,Lin MQ,et al. Research progress in establishing contrast-induced nephropathy animal models[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019,27(5):678-682.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.05.021

造影剂肾病动物模型研究进展

张志明,林开阳,林茂强,徐家豪,严晗,陈汉川,王孙莹,陈希男,
刘东辉,郭延松*

(福建医科大学省立临床医学院,福州 350000)

【摘要】 造影剂肾病是指由造影剂应用后,引起肾功能的急剧下降。造影剂肾病的发病率和死亡率不断上升,严重威胁人类健康。由于造影剂肾病的发病机制尚未完全阐明,因此造影剂肾病动物模型的制备对其病因、发病机制及防治等研究领域有着极其重要的作用。成功制备动物模型是我们进行相关研究的基础,本文就目前造影剂肾病动物模型的构建方法一简要综述。

【关键词】 造影剂肾病;动物模型;病因

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 05-0678-05

Research progress in establishing contrast-induced nephropathy animal models

ZHANG Zhiming, LIN Kaiyang, LIN Maoqiang, XU Jiahao, YAN Han, CHEN Hanchuan, WANG Sunying,
CHEN Xinan, LIU Donghui, GUO Yansong*

(Shengli Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350000, China)

Corresponding author: GUO Yansong. E-mail:ysguo1234@126.com

【Abstract】 Contrast-induced nephropathy is defined as the sudden deterioration in renal function following the exposure to contrast media. The morbidity and mortality of contrast-induced nephropathy are on the rise, which has become a serious threat to public health. The pathogenic mechanisms of contrast-induced nephropathy have not well elucidated yet. Animal experiments are important in the etiology, pathogenesis as well as the prevention and treatment of the contrast-induced nephropathy. Therefore, the successful development of animal models is the first step of our relevant research. In this paper, we will discuss the progress of generating contrast-induced nephropathy animal models.

【Keywords】 Contrast-induced nephropathy; animal models; etiology

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

随着现代影像放射检查技术和介入手段的广泛发展,造影剂的应用日益增多,发生造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)也随之增多。CIN是急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的主要原因之一,CIN患者不仅预后差,而且并发症发生率高,总住院时延长。目前CIN的发病机制仍然不清

楚,缺乏有效的预防手段,因此对CIN发病机制的研究是目前研究的热点。动物模型的构建是研究CIN发病机制的基础,但动物模型制备缺乏公认的方法。本文对CIN进行简单概述,并对CIN动物模型研究进展做一综述。

[基金项目] 福建省自然科学基金面上项目(2017J01171)。
Funded by Fujian Province Natural Science Foundation of China(2017J01171).

[作者简介] 张志明(1992—),在读硕士,男,主要从事造影剂肾病研究。Email:952716157@qq.com

[通信作者] 郭延松(1971—),主任医师,男,博士,主要从事心血管病研究。Email:ysguo1234@126.com

1 CIN 概述

CIN 被定义为造影剂接触后 48 ~ 72 h 血肌酐绝对值较基础值升高 $\geq 0.5 \text{ mg/dL}$ ($44.22 \text{ } \mu\text{mol/L}$) 或相对升高 $\geq 25\%$, 并排除其他可能引起肾损害的原因^[1]。它是医院获得性急性肾损伤第三大主要原因, 占据了所有医院获得性肾损伤的 11%^[2]。CIN 的发病机制目前尚不完全明确, 可能与血流动力学的改变、直接的肾小管细胞的损伤、活性氧的产生有关^[3]。已经证实了造影剂增加了渗透负荷, 减少了肾血流量, 诱导了肾动脉收缩。这种条件促进了活性氧的产生, 造成了缺血性肾小管损伤, 这可以被认为是直接肾小管毒性的原因^[4]。

CIN 的危险因素包括了慢性肾病、糖尿病、低血压、造影剂的体积、充血性心力衰竭、高龄和贫血^[5-8]。CIN 目前尚缺乏有效的治疗手段, 加强对 CIN 病因和发病机制的研究, 开发出更有效的防治措施是极其重要的。而 CIN 动物模型能较好地复制疾病状态, 是进行相关研究的第一步。现从实验动物、CIN 动物模型的具体构建方法(预处理和造影剂的使用)等方面阐述 CIN 动物模型的构建。

2 CIN 动物模型的构建

2.1 实验动物

CIN 动物模型常用大鼠(大多数为 8 ~ 10 周龄, 200 ~ 220 g, 雄性 Sprague-Dawley 大鼠), 大鼠同源性较好, 应用较多。其他少见动物有狗、家兔、猪。临床中 CIN 的患者大多伴有心血管疾病、糖尿病和慢性肾病, 因此个别模型所选用的是一些患有高血压、糖尿病、慢性肾病的动物^[9]。

2.2 CIN 动物模型具体构建方法

CIN 在具有危险因素患者身上更加普遍和严重^[10]。另外, 多数实验动物特别是正常大鼠能够耐受高剂量的造影剂而对肾功能不会产生明显的影响^[11], 即使用多种高剂量的造影剂后, 动物对造影剂肾毒性的敏感性仍然很低^[12]。因此, 大多数 CIN 模型制备主要分为两个步骤: 先对动物进行预处理形成一种潜在的肾病理改变, 然后再使用造影剂进行造模。动物预处理的方式多样, 包括: 肾小管毒性药物使用、肾血管收缩药物使用、脱水处理、进行部分肾切除、糖尿病大鼠诱导、肾血管结扎等。

2.2.1 肾毒性药物预处理诱导 CIN 动物模型

在临床上, 庆大霉素极易引起肾小管受损, 严重者可导致 AKI。19 世纪 70 年代, 就已经报道在使

用庆大霉素治疗的患者中发生 AKI^[13]。大剂量庆大霉素进入血液后, 绝大部分呈游离状态, 在体内不进行生物转化, 大部分以原型从肾小球滤出, 只有小部分在近端小管重吸收, 因此肾小管中庆大霉素浓度比血浆高数十倍。在使用庆大霉素治疗的患者中, 主要的不良反应包括肾小管坏死和肾小球滤过率(GFR)下降^[14-15]。19 世纪 90 年代, 也有过使用庆大霉素每天预处理进行 CIN 动物模型制作的报道^[16-17]。目前使用庆大霉素每天预处理的注射剂量有 $50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$ ^[18]、 $60 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$ 和 $70 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$ ^[19]。

甘油为高渗性物质, 甘油肌注导致的实验动物性急性肾小管损伤(ATN)的表现与临床上某些 ATN 相似, 它同时具备了肾缺血和肾毒性作用^[20]。小鼠经过甘油预处理后血清尿素氮和肌酐明显上升, 光镜观察可以看到肾小管上皮细胞坏死脱落, 管腔中存在大量管型。目前使用甘油预处理的浓度为 25%, 注射剂量为 $10 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$ ^[21-23]。

上述这些药物的肾小管毒性突出, 往往出现广泛的肾小管上皮变性, 与 CIN 所致肾小管毒性难以鉴别, 目前较少使用。

2.2.2 肾血管收缩预处理诱导 CIN 动物模型

(1) 肾血管收缩药物预处理诱导 CIN 动物模型
造影剂、吡啶美辛、N-硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME, 一氧化氮合成酶抑制剂), 单独使用几乎不能造成肾功能不全, 只能造成微小的形态学损伤。无论是在造影剂之前使用吡啶美辛或 L-NAME, 还是不使用造影剂只联合使用吡啶美辛和 L-NAME 都不能对肾髓祥升支粗段造成持续性损伤。联合使用吡啶美辛或 L-NAME 预处理后才能形成显著的肾衰竭, 肌酐清除率下降 25%, 将近一半的髓祥升支粗段坏死^[24]。

一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列腺素是内皮源性血管舒张因子, 生理状态下持续释放来维持血管的扩张状态, 肾内这些扩血管物质的产生对保持肾灌注及供氧较差的髓质的血流灌注和供氧是重要的, NO 和前列腺素在肾对造影剂的反应中有重要的保护作用。在肾疾病状态下这些血管活性物质的合成减少将使患者更加容易发展成为造影剂肾病^[24]。

造影剂与前列腺素合成酶抑制剂(吡啶美辛)联合使用时, 可显著降低肾小球滤过率, 然而吡啶美辛本身并不能降低肾功能^[25]。运用吡啶美辛可抑制前列腺素的合成, 可能使肾倾向于发生急性肾

衰竭 (acute renal failure, ARF)^[26] 和髓质缺氧损伤^[25], 它被试图作为一种放大造影剂的肾损伤的方式。吡啶美辛在磷酸盐缓冲液 (pH 8.0) 中溶解, 注射剂量为 (10 mg/kg)。之所以选择这种剂量, 是因为人们发现它能有效抑制前列腺素合成, 而且对正常大鼠肾功能损伤最小^[27]。L-NAME (N-硝基-L-精氨酸甲酯) 能抑制 NO 的合成, 动物模型中 L-NAME 的注射剂量也为 10 mg/(kg·bw)。目前肾血管收缩药物诱导 CIN 动物模型的建模方式为吡啶美辛注射 15, 20 或者 30 min 后注射 L-NAME^[28-31]。

这一预处理的优点是操作迅速, 避免了其他预处理的漫长预备和手术步骤, 而且目前 CIN 主流的机制是: 肾血管收缩, 肾髓质缺氧。但是肾血管收缩药物的间隔给药时间目前尚未统一, 而且这是一种 AKI 前提下诱导 CIN 模型, 并不能模拟 CIN 患者慢性肾功能不全、糖尿病、脱水等实际情况, 实验结论缺乏说服力。

(2) 脱水预处理诱导 CIN 动物模型

慢性失水已经被证实是造影剂肾病的危险因素^[27]。Larson 等^[32]在脱水的狗身上证实了肾素血管紧张素系统的地位。在已经存在的肾素血管紧张素系统中, 研究者证实了脱水能够放大造影剂引起的血管收缩和舒张反应^[33]。脱水增加肾血管对造影剂的敏感性, 这个原理被用作了 CIN 动物模型的制备^[34]。脱水的处理方式主要为动物禁水和肌肉注射呋塞米 10 mg/(kg·bw)。动物禁水的时间大部分为 24 h, 少部分为 48 h 和 72 h。但是单纯的动物脱水几乎不会影响大鼠的血容量, 甚至脱水会让动物减少食物的获取, 进而降低肌酐和尿素氮水平^[35]。

脱水预处理能够激活肾素血管紧张素系统, 导致肾血管收缩, 模拟 CIN 发病机制肾髓质缺氧。然而单纯使用脱水进行预处理的模型可能只引起轻微的肾损伤^[36], 因此脱水预处理常与其他预处理方式相结合。

肾血管收缩预处理与 CIN 发病机制相贴近, 但成功率尚不明确, 我们课题组曾采用该预处理方式建立 CIN 模型, 但成功率低, 为提高成功率, 近年来文献报道采用肾部分切除预处理诱导 CIN 模型。

2.2.3 肾部分切除预处理诱导 CIN 动物模型

慢性肾功能不全本身就是引起造影剂肾病的一种危险因素^[37]。大鼠部分肾被切除之后, 残余肾单位将出现高灌注和高滤过状态, 这是导致肾小球硬化和残余肾单位进一步丧失的主要原因。长期

的肾单位的减少会增加大鼠对造影剂损伤的易感性^[38]。刘晓城等^[39]曾报道过此类慢性肾功能不全动物模型的制备方法, 主要分为两个步骤: 先进行右侧肾的完全切除, 1 周后行左侧肾上下侧切除, 保留其中间的 1/3, 第 8 周时慢性肾功能不全的动物模型建立成功。然而对于 CIN 动物模型, 常选择在肾切除 5/6 后的第 6 周给予注射造影剂, 因为此时的肾功能最稳定^[40-42]。

该预处理模拟了 CIN 患者慢性肾功能不全的危险因素, 而且预处理效果可靠。缺点在于手术过程肾损伤较大, 同时需要熟练操作才能降低动物死亡率。

2.2.4 糖尿病预处理诱导 CIN 动物模型

糖尿病肾病是造影剂肾病的重要危险因素之一。一项 1196 例患者 (包括 216 例糖尿病肾病患者) 的多中心随机对照研究表明, 在糖尿病肾病合并肾功能不全患者中, 当血清肌酐大于或等于 4.5 mg/dL 时, 造影剂对肾功能损伤的发生率达 100%^[43]。糖尿病大鼠 8 周后, 肾皮质组织 MDA (丙二醇) 水平与对照组相比显著升高, 在此基础上给予造影剂, 肾皮质组织 MDA 水平又更进一步升高, 且差异有显著性, 提示糖尿病肾病本身就可以产生多种肾损伤因子, 给予造影剂后肾损伤加重^[44]。Cordaro 等^[45]将链脲佐菌素 (STZ) 溶解在 pH 4.5 的柠檬酸钠缓冲液, 以 60 mg/(kg·bw) 的尾静脉注射进行预处理, 24 h 后, 血糖水平大于 250 mg/dL 的动物被认为是糖尿病, 10 d 后注射造影剂建立 CIN 模型。然而大部分糖尿病预处理诱导 CIN 模型都是在糖尿病形成 8 周后, 注射造影剂^[44]。

糖尿病预处理模型能很好的模拟 CIN 患者糖尿病背景, 缺陷在于慢性病预备周期较长。

2.2.5 其他预处理诱导 CIN 模型

将大鼠进行高胆固醇膳食及单侧结扎肾动脉、输尿管等建立 CIN 动物模型, 但是这些预处理的方式运用的极少。为了提高造模的成功率, 以上的预处理方式常常多种相结合, 如: 将肾血管收缩预处理与肾部分切除预处理相结合, 将肾血管收缩处理与糖尿病预处理相结合。

2.2.6 造影剂的应用

制备 CIN 动物模型最核心的步骤是造影剂的应用。目前常用造影剂的类型和剂量分别为: 高渗离子型造影剂: 泛影葡胺 [3000 mgL/(kg·bw)]; 低渗非离子型造影剂: 碘海醇 [3500 mgL/(kg·bw)], 碘帕醇 [2900 mgL/(kg·bw)], 碘普罗胺 [1600 mgL/(kg·bw)], 碘佛醇 [3000 mgL/(kg·bw)]; 等渗非离

子型造影剂:碘克沙醇[3200 mgI/(kg·bw)]。

大部分造影剂的给药途径为尾静脉,少部分使用的颈内动脉和腹腔。腹腔给药方式最简单,然而与临床给药途径相悖,运用最少。颈内动脉造影剂给药难度最大,与临床造影剂动脉给药途径相似,周英林等人将大鼠脱水 16 h 后,用碘帕醇以 2900 mgI/kg 的剂量通过左颈内动脉注射的方式成功建模。CIN 模型前期主要应用的高渗离子型造影剂,近年来低渗非离子型造影剂和等渗非离子型造影剂应用比例逐渐增加,这与临床的应用趋势相适应。

3 CIN 动物模型造模成功的依据

CIN 动物模型常常留取基线血和造模后的血肌酐的水平进行对比,在接触造影剂 48 ~ 72 h 血肌酐绝对值较基础值升高 ≥ 0.5 mg/dL (44.22 μ mol/L) 或相对升高 $\geq 25\%$,称之为 CIN 动物模型造模成功。然而用肌酐判断 CIN 动物模型造模成功存在一定的缺陷,大鼠在进入脱水状态下常常会自主减少食物的摄取^[45],这就极易影响肌酐的水平,而且肌酐数值存在一定的滞后性,需在肾小球滤过率下降达到 50% 以上时,肌酐才会有所上升,此时肾已存在严重的病理改变,因此 CIN 动物模型造模成功可能更多的需要依赖于肾的病理改变来判断。

4 小结

CIN 的发病机制是肾血管收缩,肾髓质缺氧等。目前尚缺乏统一 CIN 模型的预处理方式。大多数 CIN 动物模型的预处理是为了模拟临床上 CIN 患者脱水、肾功能不全、糖尿病、高脂血症等危险因素,其目的为了使肾形成一种易形成 CIN 动物模型的状态。由于人类疾病的复杂性及特异性,动物模型并不能模拟人类 CIN 的所有特质。CIN 动物模型在研究 CIN 发病机制及并发症方面起着关键的作用,相信随着相关研究的不断深入,将进一步揭示 CIN 发生、发展的规律,并为 CIN 的治疗提供帮助。

参 考 文 献(References)

[1] Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions [J]. Heart, 2016, 102(8): 638-648.

[2] Mehran R, Brar S, Dangas G. Contrast-induced acute kidney injury. Underappreciated or a new marker of cardiovascular mortality? [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(20): 2210-2211.

[3] Scoditti E, Massaro M, Montinari MR. Endothelial safety of radiological contrast media: why being concerned [J]. Vascu Pharmacol, 2013, 58(1-2): 48-53.

[4] 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.

[5] Kurtul A, Yarlioglu M, Murat SN, et al. Red cell distribution width predicts contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome [J]. Angiology, 2015, 66(5): 433-440.

[6] Spanos K, Matsagkas M, Giannoukas AD. Full blood count as a potential predicting factor of contrast-induced nephropathy after endovascular aortic aneurysm repair [J]. Angiology, 2016, 67(9): 882.

[7] Mendi MA, Afsar B, Oksuz F, et al. Uric acid is a useful tool to predict contrast-induced nephropathy [J]. Angiology, 2017, 68(7): 627-632.

[8] Sun XP, Li J, Zhu WW, et al. Platelet to lymphocyte ratio predicts contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. Angiology, 2018, 69(1): 71-78.

[9] Kodama A, Watanabe H, Tanaka R, et al. A human serum albumin-thioredoxin fusion protein prevents experimental contrast-induced nephropathy [J]. Kidney Int, 2013, 83(3): 446-454.

[10] Saritemur M, Un H, Cadirci E, et al. Tnf-alpha inhibition by infliximab as a new target for the prevention of glycerol-contrast-induced nephropathy [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 39(2): 577-588.

[11] Krause W. In vitro and animal experiments in contrast media testing [J]. Invest Radiol, 1998, 33(3): 182-191.

[12] Idee JM, Bonnemain B. Reliability of experimental models of iodinated contrast media-induced acute renal failure. From methodological considerations to pathophysiology [J]. Invest Radiol, 1996, 31(4): 230-241.

[13] Gilbert DN, Houghton DC, Bennett WM, et al. Reversibility of gentamicin nephrotoxicity in rats: recovery during continuous drug administration [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1979, 160(1): 99-103.

[14] Tulkens PM. Nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics [J]. Toxicol Lett, 1989, 46(1-3): 107-123.

[15] Lenz EM, Bright J, Knight R, et al. Metabonomics with ¹H-NMR spectroscopy and liquid chromatography-mass spectrometry applied to the investigation of metabolic changes caused by gentamicin-induced nephrotoxicity in the rat [J]. Biomarkers, 2005, 10(2-3): 173-187.

[16] Thomsen HS, Skaarup P, Larsen S, et al. Gentamicin nephropathy and contrast media. A comparison between diatrizoate and iohexol in rats [J]. Acta Radiol, 1990, 31(4): 401-407.

[17] Idee JM, Santus R, Beaufils H, et al. Comparative effects of low- and high-osmolar contrast media on the renal function during early degenerative gentamicin-induced nephropathy in rats [J]. Am J Nephrol, 1995, 15(1): 66-74.

[18] Quiros Y, Sanchez-Gonzalez PD, Lopez-Hernandez FJ, et al. Cardioprotrophin-1 administration prevents the renal toxicity of iodinated contrast media in rats [J]. Toxicol Sci, 2013, 132

- (2): 493–501.
- [19] Jensen H, Doughty RW, Grant D, et al. A modified model of gentamicin induced renal failure in rats: toxicological effects of the iodinated X-ray contrast media ioversol and potential usefulness for toxicological evaluation of iodinated X-ray contrast media[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2013, 65(5): 601–607.
- [20] Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(5): 478–485.
- [21] Kunak CS, Ugan RA, Cadirci E, et al. Nephroprotective potential of carnitine against glycerol and contrast-induced kidney injury in rats through modulation of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and apoptosis [J]. *Br J Radiol*, 2016, 89(1058): 20140724.
- [22] Duan SB, Wang YH, Liu FY, et al. The protective role of telmisartan against nephrotoxicity induced by X-ray contrast media in rat model [J]. *Acta Radiol*, 2009, 50(7): 754–759.
- [23] Saritemur M, Un H, Cadirci E, et al. Tnf- α inhibition by infliximab as a new target for the prevention of glycerol-contrast-induced nephropathy[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 39(2): 577–588.
- [24] Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat [J]. *J Clin Invest*, 1994, 94(3): 1069–1075.
- [25] Brezis M, Rosen S, Stoff JS, et al. Inhibition of prostaglandin synthesis in rat kidney perfused with and without erythrocytes: implication for analgesic nephropathy [J]. *Miner Electrolyte Metab*, 1986, 12(5–6): 326–332.
- [26] Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs [J]. *N Engl J Med*, 1984, 310(9): 563–572.
- [27] Rubinger D, Frishberg Y, Eldor A, et al. The effect of suppression of prostaglandin synthesis on renal function in rats with intact and reduced renal mass [J]. *Prostaglandins*, 1985, 30(4): 651–668.
- [28] Matsunami T, Hino K, Dosho R, et al. Efficacy of oral supplemental hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy in rats [J]. *Jpn J Radiol*, 2017, 35(4): 190–196.
- [29] Rollins K, Noorani A, Janeckova L, et al. Ascorbic acid ameliorates renal injury in a murine model of contrast-induced nephropathy [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 101.
- [30] Wang F, Yin J, Lu Z, et al. Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced nephropathy via renalase [J]. *EBioMedicine*, 2016, 9: 356–365.
- [31] 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: 8715185.
- [32] Larson TS, Hudson K, Mertz JI, et al. Renal vasoconstrictive response to contrast medium. The role of sodium balance and the renin-angiotensin system [J]. *J Lab Clin Med*, 1983, 101(3): 385–391.
- [33] Porter GA. Experimental contrast-associated nephropathy and its clinical implications [J]. *Am J Cardiol*, 1990, 66(14): 18F–22F.
- [34] Porter GA. Effects of contrast agents on renal function[J]. *Invest Radiol*, 1993, 28(Suppl 5): S1–S5; discussion S6.
- [35] Liu TQ, Luo WL, Tan X, et al. A novel contrast-induced acute kidney injury model based on the 5/6-nephrectomy rat and nephrotoxicological evaluation of iohexol and iodixanol in vivo [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 427560.
- [36] Wang XL, Zhang T, Hu LH, et al. Comparison of effects of different statins on contrast-induced acute kidney injury in rats: histopathological and biochemical findings [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 6282486.
- [37] Misson RT, Cutler RE. Radiocontrast-induced renal failure [J]. *West J Med*, 1985, 142(5): 657–664.
- [38] Heyman SN, Brezis M, Reubinoff CA, et al. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat [J]. *J Clin Invest*, 1988, 82(2): 401–412.
- [39] Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(2): F517–29.
- [40] Liu T, Fang Y, Liu S, et al. Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced acute kidney injury in rats via phosphorylation of GSK-3 β [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 81: 170–82.
- [41] Hu J, Chen R, Jia P, et al. Augmented O-GlcNAc signaling via glucosamine attenuates oxidative stress and apoptosis following contrast-induced acute kidney injury in rats [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 103: 121–132.
- [42] Liu TQ, Liu SP, Yu XF, et al. Salvianolic acid B prevents iodinated contrast media-induced acute renal injury in rats via the PI3K/Akt/Nrf2 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 7079487.
- [43] 王梅. 造影剂肾病 [J]. *临床内科杂志*, 2008, (8): 512–514.
- Wang M. Nephropathy induced by contrast dye [J]. *J Clin Int Med*, 2008, 25(8): 512–514.
- [44] 汪延辉, 刘毅, 徐玉兰, 等. 氧化反应对糖尿病大鼠造影剂肾病发生的影响 [J]. *温州医学院学报*, 2003, 33(4): 217–218.
- Wang YH, Liu Y, Xu YL, et al. Influence of the oxidative stress on radiocontrast-induced nephropathy in the diabetic rats [J]. *J Wenzhou Med Coll*, 2003, 33(4): 217–218.
- [45] Yang D, Yang D, Jia R, et al. Na⁺/Ca²⁺ exchange inhibitor, KB-R7943, attenuates contrast-induced acute kidney injury [J]. *J Nephrol*, 2013, 26(5): 877–885.