

对比剂,抱怨的制造者吗?

方然

【中图分类号】R814.3 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2007)06-0624-02

作为医学影像科的医生,早在上世纪 80 年代我们已经接触、使用 X 线和 MRI 对比剂。起初我们对对比剂的认识还是来源于国际知名的临床研究如通过日本 Katayama 研究,我们知道"……非离子型对比剂明显较少发生有潜在生命威胁的严重不良反应。应用非离子型对比剂是增加造影检查安全的最有效方法。"通过澳大利亚的 Palmer 研究,我们又了解到"……高危患者应用非离子型对比剂比低危患者应用离子型对比剂更安全。"然而,我们对对比剂本身还是缺乏全面而深入的认识。对比剂在为我们提供更多的诊断信息、提高诊断的准确率的同时也有我们不愿见到的事件发生:对比剂不良反应事件在媒体上的报道,对比剂选择不当对肾功能不全患者的影响等等,我们不得不正视对比剂风险管理这一新课题!

对比剂肾病

随着对比剂应用的日益广泛,对比剂肾病(contrast induced nephrotoxicity, CIN)目前成为医源性急性肾功能衰竭重要病因。在排除其他原因的情况下,对比剂血管内给药 3 d 内出现的肾功能损害[血清肌酐值升高 25% 或 $44 \mu\text{mol/l}$ (0.5 mg/dl)]即为对比剂肾病。

对比剂的渗透压是 CIN 发生的一个非常重要的因素。目前国内常用的传统离子型对比剂复方泛影葡胺,临床上使用广泛,其渗透压高,为血浆渗透压的 5 倍,注入血管后使容量增加,离解为带电荷的离子,与带电荷的蛋白结合,干扰体内电解质平衡,并对血管内皮细胞和血脑屏障功能造成损害,引起不良反应,特别是高危人群不良反应更大。在 CT 增强扫描中要求对比剂剂量大,注射速度快,引起不良反应的可能性更大,以致于严重影响了其应用范围。研究发现不论是高渗对比剂还是低渗对比剂,由于渗透压均较血浆高,其渗透性利尿作用可增加钠的排泄,并通过肾小球的反馈机制,使肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降,增加髓祥的负荷,导致低氧或容量不足,继而激发压力调节激素的分泌,同时较高的渗透压可刺激内皮素和腺苷等血管活性物质的释放,可能使血管收缩,导致 GFR 下降及缺血加剧,如果机体的调节机制受损如糖尿病肾损害或两者兼有的患者,则有可能出现对比剂肾病。

因此对比剂的渗透压成为临床使用中极为关键的问题,尤其对于存在高危因素的患者,选择安全的对比剂显得尤为重要。

欧洲泌尿生殖放射学会在 6.0 版的对比剂应用指南中指出对于有对比剂肾病风险的患者建议使用低渗或等渗对比剂,

为了更加有效地预防对比剂肾病,可以预先选用等渗对比剂(威视派克),并且通过测定血清肌酐值,检查糖尿病等合理方法筛查高危患者。

肾源性系统性纤维化疾病

肾源性系统性纤维化疾病(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)最早于 2000 年报道的 NSF 使我们对肾功能不全患者使用磁共振增强造影更加审慎仔细了。目前我们对于该疾病的了解是 NSF 仅见于肾功能不全的患者,多数患者为终末期肾功能不全,也有少数病例为轻度肾功能不全,其发病机制尚不清楚,至今尚无有效治疗方法。

病理学上 NSF 是一种少见的皮肝结缔组织病变,表现为皮肤增厚、粗糙、变硬,有时可导致肢体挛缩和关节强直;NSF 也可累及其它脏器,如肺、肝脏、肌肉和心脏;5% 的患者表现为急进性的临床过程;该病和硬皮病的临床表现很相似,都是以局限性皮肤硬化为主要皮损表现;其组织病理特征为真皮层表达 CD34 的梭形细胞增殖并向下扩展到皮下脂肪组织,间质黏蛋白和弹性纤维轻度增加并伴弹性组织离解;胶原铁染色可见真皮浅层少量黏蛋白沉积。

肾功能正常者未发现 NSF 的报告;NSF 全部发生于已有肾功能不全者;肾功能不全的患者血浆中 Gd 的清除时间长;游离的 Gd 离子沉积于组织和器官可能诱导纤维化的形成而产生 NSF。

至 2007 年 1 月,世界上共有 200 余例 NSF 患者报告其疾病的发生与含 Gd 的 MR 对比剂相关,这些对比剂为 Omniscan Magnevist OptiMARK

对比剂剂量:常规量、大剂量使用均有报告,多次使用也有报告。

美国药品与食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)发布的公共卫生忠告中指出 NSF 同含钆磁共振对比剂之间的因果关系并未确定;对于肾功能不全患者,所有含钆磁共振对比剂都有发生 NSF 的现实风险。台湾荣民总院的李润川主任从循证医学的角度提出 NSF 是游离钆离子、炎症事件、肾功能受损三者综合作用的结果。

Georg Bongartz 则强调我们应该记着虽然发生了 200 多例 NSF,且约 100 例证实涉及 Gd3+,但自 20 世纪 80 年代以来,已有 2 亿多患者使用了钆剂,绝大多数都能良好耐受。重要的是 NSF 是一种罕见病,不太可能出现于没有肾功能损害的患者。

对比剂的生产制造工艺

对比剂的生产 and 质量管理是对比剂风险管理中至关重要

作者单位:201203 上海,通用电气药业(上海)有限公司

作者简介:方然(1970—),男,上海人,硕士,主要从事市场营销工作。

的环节。化学结构,比如碘海醇的六羟基,固然在对比剂的安全性方面扮演了重要角色;更重要的是如何保证对比剂生产质量的持之以恒。在这方面,通用电气药业(上海)有限公司展示了其独到的风采:作为碘海醇注射液的原研厂家,2006 年 6 月成为生产同类产品的中国厂家中第一个获 FDA 批准向美国供应无菌大剂量注射液的药商。他们的成功不但体现在累计投资 7100 多万美元的上海张江生产基地(该公司全球 3 大供应链之一),更令人称道的是融入该公司每个员工的质量管理文化:"我们谁都可能成为用药的患者!"

在加强宣传和提高认识的同时,我们不能否认磁共振增强检查仍不失为一种非常安全有效的医学影像学诊断方法。

我们希望通过大家的努力,加快国内对比剂使用规范工作的启动。我们不但要加强对对比剂风险意识,更重要的是对相关管理决策达成共识。期盼国内相关指南的出台,从而使临床医护人员和病患者能更好地享受对比剂给疾病诊断带来的益处,对比剂决不是"抱怨"的制造者。

(收稿日期:2007-03-28)

· 对比剂专题 ·

静脉注射 MRI 对比剂后不良反应三例

彭莉, 夏黎明, 王承缘

【中图分类号】R814.3 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2007)06-0625-01

病例资料 病例 1, 患者, 女, 44 岁。诊断为"子宫肌瘤", 因"恶性胸水, 胸闷, 下腹部疼痛, 头晕", 为排除癌细胞扩散行盆腔及头部 MRI 检查。增强扫描前告知患者将静脉注射对比剂, 询问患者有无过敏史。患者自述对碘对比剂过敏, 且反应为休克症状, 故对此次检查感到紧张。遂告知该患者磁共振增强对比剂的不良反应少见。并予心理护理, 平缓其紧张情绪。快速静脉注射离子型磁共振对比剂 10 ml 过程中, 患者无不良反应。用药后 15 min 即增强扫描结束后, 患者口唇肿胀, 面部潮红, 自述喉头发紧。立即让患者平卧休息, 低流量氧气吸入, 静脉注射地塞米松 5 mg。当时查体血压 96/60 mmHg, 心率 72 次/分, 呼吸 20 次/分, 神志清楚, 能正确回答问题。20 min 后, 患者口唇肿胀减轻, 面部潮红好转, 喉头发紧感消失, 护送回病房。

病例 2, 患者, 男, 34 岁。因头痛 1 个月伴恶心呕吐, 视乳头水肿行头部 MRI 检查, 检查前 5 min 曾剧烈呕吐一次, 呕吐出胃内容物约 50 ml。因患者身体状况较差, 为医疗安全, 希望患者观察休息一段时间, 待恶心呕吐症状减轻后再行检查, 但其家属要求立即检查。乃征求医生意见后行 MRI 检查。此前已了解该患者无药物过敏史, 快速静脉注射离子型磁共振对比剂 10 ml, 用药过程中, 患者无不良反应。用药后 2 min, 患者全身抖动, 呈喷射状呕吐。立即停止检查, 予半坐卧位, 头偏向一边, 静脉注射地塞米松 5 mg, 低流量氧气吸入。查体心率 102 次/分, 呼吸 24 次/分。10 min 后呕吐症状减轻, 仍有恶心不适。护送回病房休息观察。

病例 3, 患者, 女, 44 岁, 因"左肺癌 IV 期化疗后, 恶心呕吐"行头部 MRI 检查, 询问无药物过敏史, 近期使用含顺铂化疗

方案。予快速静脉注射离子型对比剂 10 ml。用药过程中无不良反应, 诉用药后 5 min 有恶心感, 但坚持作完检查。检查结束后仍有恶心感, 无呕吐, 查体心率 90 次/分, 呼吸 20 次/分, 神志清楚, 予安静休息后护送回病房。

讨论 钆类对比剂分离离子型和非离子型, 其差别主要是配体整合剂的离子数不同。Gd-DTPA-BMA 为非离子型, 其它 3 种为离子型, 它们的化学结构不同, Gd-DOTA 为环形结构, 其它为线形结构, 都主要通过肾脏排泄, Gd-BOPTA 少量通过肝脏排泄, 具有良好的安全性, 无明显不良反应, 其不良反应发生率 < 10%, 主要表现为恶心, 呕吐, 心动过速及过敏样反应。使用该药时有以下注意事项: ①对钆贝葡胺及制剂中其他成分(如苯甲醇)过敏者禁用; ②镰状细胞性贫血患者避免用此药, 因用该药而诱发脉管阻塞性危象; ③该药会导致部分患者出现房性或室性心律失常; ④该药与某些药物合用可能会产生阴离子转运器的竞争, 从而导致后者体内消除过程受到影响。这些药物包括顺铂, 蒽环类抗生素, 长春花碱类药物, 甲氨喋呤, 依托泊苷, 紫杉醇等。

此次报告中第 1 例有药物过敏史; 第 2 例体质弱, 有呕吐史; 第 3 例为化疗患者, 正在使用化疗药顺铂中。以上可能为产生不良反应相关因素。为避免不良反应的发生, 应从以下 4 个方面进行预防和护理: ①嘱咐患者检查前 4 h 禁食, 以防止因呕吐而误吸入, 并指导患者做一些松弛练习, 以减轻症状。②做好心理护理, 给予精神安慰, 鼓励, 请患者家属陪同。③护士用药前要询问患者有无贫血或其他与红细胞有关疾病, 有无肾病, 心脏病, 癫痫发作, 哮喘, 变应性疾病, 或是其他药物的过敏史。④用药时严密观察。应该准备好急救药品和器械, 以提供及时的急救措施, 而对于极衰弱或过敏体质的患者应特别谨慎用药。

(收稿日期:2007-04-01)

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介: 彭莉(1981—), 女, 湖北宜昌人, 护士, 主要从事磁共振室的护理工作。