

肾源性系统性纤维化与磁共振含钆对比剂

朱飞鹏, 张龙江, 卢光明

【中图分类号】R445.2; R692; R597 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2010)02-0219-03

自二十世纪八十年代第一种钆对比剂(gadolinium-based contrast agents, GBCA)马根维显(Magnevist)应用于临床以来, GBCA一直被认为是一种安全可靠、低肾毒性的对比剂,而广泛应用于磁共振增强扫描和磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)。部分学者已开始尝试将 GBCA 作为 X 线碘对比剂的替代品,用于对碘对比剂过敏或肾功能不全患者的 CT、DSA 检查中^[1-3]。但随着对肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)的发病机制研究的不断深入,越来越多的证据表明 NSF 的发病与临床上 GBCA 的使用有着密切的联系^[4-32],使得在肾功能不全患者中广泛使用钆对比剂的观点已受到国内外学者越来越多的质疑。虽然国内以前也有对 NSF 相关介绍的文献^[7,33-38],但经检索发现,目前仅有香港和台湾的病例报道^[4,5],因此需要密切关注并更新 NSF 的相关研究进展,以提高国内影像科医生及临床医生对本病的认识。

NSF 概况

NSF 是一种发生于肾功能不全患者的少见但严重的后天性获得性、系统性疾病,以广泛的组织纤维化为特征,通常会引起四肢皮肤的增厚和硬结,最后常常造成关节固定和挛缩,甚至导致死亡^[6]。此病最初于 1997 年在美国加州圣地亚哥(San Diego)被发现,直到 2000 年才被 Cowper 等首次报道^[7-10]。由于 NSF 最显著的临床表现是四肢皮肤及结缔组织的进行性纤维化,曾被命名为肾源性纤维化性皮肤病(nephrogenic fibrosing dermopathy, NFD)。随着对本病认识的不断加深,研究人员发现除皮肤外,全身多个系统脏器均可受累,因此改称为肾源性系统性纤维化^[11-12]。2006 年 Grobner 等^[13]提出 NSF 的发生可能与 GBCA 的使用有关,此后的一系列研究均强烈提示钆(gadolinium, Gd)在 NSF 的发病中起着重要作用^[1-5,7-38]。

NSF 可发生在任何年龄段,文献报道从 8~86 岁,所有患者都有严重的肾功能不全病史(GFR<30ml/min/1.73m²)。男女发病率相差不大,无明显种族差异性。目前所报道的病例大多出现在美国、欧洲和亚洲,这可能与其他地区对此病认识尚欠缺有关^[12,14]。

NSF 的发病机制尚未阐明。目前主要有两种假说,第一种学说即是由 Cowper 等提出的钆毒性学说,该学说目前受到广泛关注。Gd 诱发 NSF 机制并未完全明了,推测可能的机制是 Gd 在组织内沉积,并导致组织损伤,诱发循环纤维细胞(circulating fibrocyte, CF)在病变组织聚集;CF 是一种骨髓来源的间充质细胞,生理状态下主要存在于外周血与间质组织内,可以

产生细胞骨架蛋白、胶原蛋白 I 和 III 及基质金属蛋白酶类,CF 与结缔组织基质的生成也有着密切的关系。在机体发生炎症和组织损伤时,CF 在炎症或损伤组织内聚集,并分泌多种炎症细胞因子、细胞趋化因子、生长因子和促血管生长因子,同时在转化生长因子 β (cytokine transforming growth factor- β , TGF- β) 等因子的作用下,CF 转化为成纤维细胞,进而产生大量的胶原纤维和弹性纤维,导致组织纤维化。由于大部分肾功能不全患者在使用了 GBCA 后都没有出现 NSF 的症状,故大多数学者认为除 GBCA 外,尚存在其他的致病因素,如肾脏移植或肝移植、静脉栓塞或血液高凝状态、血管性手术、代谢性酸中毒及血液透析或腹膜透析等^[10,12,15-21]。另一种理论认为在肾功能不全时,成纤维细胞和各种骨髓源性细胞(bone marrow-derived cells),如造血干细胞、内皮祖细胞、间质母细胞及单核纤维细胞等,对组织损伤和各种细胞因子做出反应性增生,进而导致组织纤维化^[12,16-20]。

NSF 通常起病隐匿,进行性加重,约 5% 的患者呈暴发性发病并迅速死亡^[15]。临床上 NSF 是一种以组织广泛进行性纤维化为特征的系统性病变,大部分患者最早出现的症状是四肢远端肿胀,患处皮肤进行性粗糙、增厚、变硬、颜色加深,呈“橘皮样”外观并伴感觉异常、皮肤瘙痒等症状,严重时四肢关节皮肤挛缩、活动受限,部分病例可累及四肢近端,但躯干受累少见。大部分患者还可出现巩膜黄斑,周围伴有程度不同的毛细血管扩张。全身多脏器均可受累,发生进行性的纤维化,如肺、心脏、肝、肾、肌肉、睾丸和膈肌等,患者可因受累脏器功能衰竭而死亡^[9-12,16-18]。

NSF 诊断必须密切结合临床和病理。常规实验室检查缺乏特异性表现,皮肤深层组织活检可确诊 NSF。其主要病理学特征包括受累皮肤组织真皮层内有大量交错分布的胶原纤维、弹性纤维和粘蛋白,其间散布有大量 CD34+、CD45RO+ 和 前胶原 I+(procollagen I)的成纤维细胞及 CD68+、XIII a+ 的树突状细胞;纤维组织深入到皮下脂肪层,皮下脂肪层明显纤维化、增厚,部分患者病变组织内还可出现钙化和炎细胞浸润^[11,15-19]。

NSF 与 GBCA 的关系

2006 年 Grobner 等^[13]发现在使用了 GBCA 的 9 个肾功能不全患者中有 5 个在 2~4 周内出现了 NSF 的症状,提出 NSF 的发生很可能与 GBCA 的使用有关。随后,其他学者在 NSF 患者病变处皮肤组织内发现了游离的 Gd, Cowper 小组和来自拜耳先灵药业(Bayer Schering Pharma AG)的研究人员还发现,通过体内注射 GBCA 诱发 NSF 的大鼠模型病变组织与 NSF 患者的患处皮肤组织的病理表现完全一致。有学者发现使用了 GBCA 患者尿液中钆离子和铜离子水平明显增高以及血液中血清铁水平明显的一过性升高,间接证明了钆离子(Gd³⁺)

作者单位:210002 南京,南京军区南京总医院医学影像科(朱飞鹏、张龙江、卢光明);221002 江苏,徐州医学院(朱飞鹏)

作者简介:朱飞鹏(1981-),男,河南洛阳人,硕士研究生,住院医师,主要从事心血管病影像诊断和分子影像研究工作。

通讯作者:卢光明, E-mail: cjr.luguangming@vip.163.com

十)可以被其他金属离子从螯合物中置换出来。这些都强烈提示钆在 NSF 的发病过程中起着重要作用^[12,22-25]。因此,有必要复习钆对比剂的相关特征。

目前应用的 GBCA 都是 Gd³⁺的螯合物。按照其配体结构可以分为大环类和线性类两类。这两种类型的 GBCA 又可以分为离子型和非离子型。不同结构的线性螯合物具有不同的解离常数(dissociation constants):K_{thermodynamic}(PH=14)和 K_{conditional}(PH=7.4)。该常数表示某种线性螯合物在水溶液中的稳定性,数值越大,表示此螯合物在水溶液中越难电离,该螯合物越稳定,水溶液中的 Gd³⁺浓度越小。而大环类螯合物的稳定性一般用解离率(dissociation rate)k_{obs}和解离半衰期(dissociation half-life, t_{1/2})来表示,在生理 PH 值条件下,大环类螯合物的半衰期多超过 1000 年。一般来说,离子型螯合物要比非离子型螯合物稳定,大环类螯合物比线性螯合物稳定。目前,美国食品和药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准的 GBCA 有 6 种,其中线性结构的 GBCA 有 5 种,大环类结构的 GBCA 1 种^[17,18]。其中, Gadoxetate、Gadobenate 大部分从肾小球滤过后排除体外,小部分随胆汁排出,而其余 4 种经静脉注入体内后,主要经由肾以原型排出体外。

目前已有 5 种 GBCA 的使用者中出现了 NSF 的症状,而 Gadoxetate 由于是 2008 年刚刚获得批准的,是否会诱发 NSF,尚需进一步的临床观察^[17,18]。虽然使用钆对比剂可诱发 NSF,但目前尚未发现钆对比剂的用量和 NSF 病变的程度有任何相关性^[18]。此外,一些研究表明不同 GBCA 诱发 NSF 的概率是不同的,目前文献报道中以使用钆双胺(欧乃影, Omniscan)的 NSF 患者最多,这可能与 GBCA 的结构、理化性状及药代动力学不同有关^[1,9,12]。

尽管推测钆对比剂可能与 NSF 的发生有关,但钆对比剂引起 NSF 的确切机制还未明了。但很有可能是游离的 Gd³⁺在 NSF 的发生中起重要作用。游离的 Gd³⁺对人体有剧毒,可导致 DNA 的水解、断裂,阻断钙离子通道、造成急性肝功能不全等。从螯合物释放出来的 Gd³⁺常形成低水溶性的 Gd(OH)₃和 Gd(PO₄)₃,这两种物质可以诱发机体的排异反应,进而产生纤维化作用^[15,16,26]。也可能如前所述,在组织内沉积的 Gd 诱发循环纤维细胞的异常聚集,并产生大量的胶原纤维和弹性纤维,导致组织纤维化。

治疗策略以及使用钆对比剂的建议

目前 NSF 尚无确切有效的治疗方法,治疗的原则以预防 NSF 的发生和保护肾功能为主^[27]。据文献报道,部分患者在肾功能恢复后,NSF 症状有了明显缓解,所以有学者认为 NSF 患者应尽早接受肾移植^[16,18]。控制和延缓受累关节的病变进一步发展及镇痛等物理疗法是目前控制 NSF 症状的主要手段^[27]。其他治疗方法还有:体外光化学疗法、血浆置换去除法、口服皮质类固醇激素疗法、应用大量免疫球蛋白、硫代硫酸钠等^[27,28]。

由于 NSF 都发生在有严重肾功能不全病史,特别是使用过大剂量 GBCA 或多次使用 GBCA 的患者,部分学者认为对于 GFR<30 ml/min/1.73m² 的 IV、V 期肾病患者应避免使用 GBCA,但 Chrysochou 等^[29]的研究表明对于 IV 期肾病患者使用最

小剂量的大环类 GBCA,并且避免重复使用并不会诱发 NSF。中华医学会放射学分会及中国医师协会放射医师分会联合要求影像科医生在对 GFR<30 ml/min/1.73m² 的肾病患者及需要透析的患者进行 MRI 检查前,要首先对使用 GBCA 的必要性进行评估,并尽量采用替代造影检查的磁共振技术。如果患者的情况属于必须使用 GBCA,则必须尽可能使用满足诊断的最低剂量;对于 GFR 在 15~30 ml/min/1.73m² 的患者,可谨慎进行血液透析;对已经接受过血液透析治疗的患者在使用钆对比剂后应在 3 h 内进行血液透析,并在临床安全许可的条件下于 24 h 内行第 2 次透析^[6]。但部分学者认为血液透析并不能有效阻止 NSF 的发生,因为很多 NSF 患者在发病前就正在接受血液透析,另一方面,血液透析只能去除螯合状态的 Gd,而游离状态的 Gd³⁺和 Gd 的无机物并不能从体内排出,而后者很有可能就是致病的原因^[30]。

磁共振 GBCA 替代成像技术

对必须进行磁共振检查的 NSF 高危患者可以选择其他的磁共振成像技术替代 GBCA 产生增强效果或降低 GBCA 的用量^[18]。对需要进行增强检查的患者可选择一些非对比增强 MRI 技术,如脂肪抑制技术(fat saturation)和化学位移成像(chemical shift imaging)反相位成像(out-of-phase imaging)。这两种技术不仅可以判断病灶中是否含有脂肪组织,增加图像的对比度,突出显示病灶,同时还能增加增强扫描的效果,降低检查中 GBCA 的使用剂量。化学位移成像主要用于肾上腺、肾脏和肝脏病变的鉴别诊断。对于需要进行 MRA 的患者可选择其他的非对比增强 MRA 技术,例如快速自旋回波序列(fast spin echo, FSE)、梯度回波序列(gradient-echo)、相位对比法(phase-contrast, PC)和反转恢复序列(inversion-recovery)技术。此外,还有一些方法可以降低 GBCA 的使用剂量,例如选择使用高场强的 MR 扫描设备或者使用较高弛豫率的对比剂,如 Gadobenate。此外,超顺磁性氧化铁粒子(ultrasmall superparamagnetic iron oxide, USPIO)作为一种 GBCA 的替代品,虽然目前尚未正式进入临床应用,但有着良好的发展前景^[31]。

总之,NSF 是严重肾功能不全患者静脉注射 GBCA 所诱发的一种严重的、多系统受累的疾病,病变严重时可导致患者死亡。影像科医生在对 NSF 的高危人群进行 MRI 检查时,应充分考虑各种因素,在保证检查结果的同时,尽可能使用大环类 GBCA 和降低 GBCA 的使用剂量,或采用非对比增强技术以尽量减少钆对比剂不良反应(尤其是 NSF)的发生率。

参考文献:

- Penfield JG, Reilly RF. Nephrogenic Systemic Fibrosis Risk: Is There a Difference between Gadolinium-based Contrast Agents [J]. Semin Dial, 2008, 21(2): 129-134.
- Thomsen HS, Almén T, Morcos SK. Gadolinium-containing Contrast Media for Radiographic Examinations; a Position Paper [J]. Eur Radiol, 2002, 12(10): 2600-2605.
- Albrecht T, Dawson P. Gadolinium-DTPA as X-ray Contrast Medium in Clinical Studies [J]. Br J Radiol, 2000, 73(872): 878-882.
- Chan KH, Tang WY, Hau KC, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis in a Chinese Renal-transplant Recipient [J]. Clin Exp Dermatol, 2009, 34(2): 244-246.

- [5] Chen W, Huang SL, Huang CS, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis in Advanced Chronic Kidney Disease: a Single Hospital's Experience in Taiwan[J]. *Eur J Dermatol*, 2009, 19(1): 44-49.
- [6] 中华医学会放射学分会, 中国医师协会放射医师分会. 对比剂使用指南[J]. *中华放射学杂志*, 2008, 42(3): 320-325.
- [7] 张龙江, 卢光明, 祁吉. 关注含钆 MR 对比剂与肾源性系统性纤维化的关系[J]. *中华放射学杂志*, 2007, 41(10): 1142-1143.
- [8] Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like Cutaneous Diseases in Renal-dialysis Patients[J]. *Lancet*, 2000, 356(9234): 1000-1001.
- [9] Perez-Rodriguez J, Lai S, Ehst BD, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Incidence, Associations, and Effect of Risk Factor Assessment-Report of 33 Cases[J]. *Radiology*, 2009, 250(2): 371-377.
- [10] Wertman R, Altun E, Martin DR, et al. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis: Evaluation of Gadolinium Chelate Contrast Agents at Four American Universities[J]. *Radiology*, 2008, 248(3): 799-806.
- [11] Penfield JG. Nephrogenic Systemic Fibrosis and the Use of Gadolinium-based Contrast Agents[J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(12): 2121-2129.
- [12] Cowper SE. Nephrogenic Systemic Fibrosis: an Overview[J]. *J Am Coll Radiol*, 2008, 5(1): 23-28.
- [13] Grobner T. Gadolinium-a Specific Trigger for the Development of Nephrogenic Fibrosing Dermopathy and Nephrogenic Systemic Fibrosis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(4): 1104-1108.
- [14] Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB. Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF): a Late Adverse Reaction to Some of the Gadolinium Based Contrast Agents[J]. *Cancer Imaging*, 2007, 24(7): 130-137.
- [15] Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al. ACR Guidance Document for Safe MR Practices 2007[J]. *AJR*, 2007, 188(6): 1447-1474.
- [16] van der Molen AJ. Nephrogenic Systemic Fibrosis and the Role of Gadolinium Contrast Media[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2008, 52(4): 339-350.
- [17] Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB. Update on Nephrogenic Systemic Fibrosis[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2008, 16(4): 551-560.
- [18] Juluru K, Vogel-Claussen J, Macura KJ, et al. MR Imaging in Patients at Risk for Developing Nephrogenic Systemic Fibrosis: Protocols, Practices, and Imaging Techniques to Maximize Patient Safety[J]. *Radiographics*, 2009, 29(1): 9-22.
- [19] Saxena SK, Sharma M, Patel M, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: an Emerging Entity[J]. *Int Urol Nephrol (Epub)*, 2008, 40(3): 715-724.
- [20] Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium Deposition in Nephrogenic Fibrosing Dermopathy[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56(1): 27-30.
- [21] Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic Systemic Fibrosis (Nephrogenic Fibrosing Dermopathy)[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2006, 18(6): 614-617.
- [22] High WA, Ayers RA, Chandler J, et al. Gadolinium is Detectable Within the Tissue of Patients with Nephrogenic Systemic Fibrosis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56(1): 21-26.
- [23] Kimura J, Ishiguchi T, Matsuda J, et al. Human Comparative Study of Zinc and Copper Excretion Via Urine after Administration of Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents[J]. *Radiat Med*, 2005, 23(5): 322-326.
- [24] Idée JM, Port M, Raynal I, et al. Clinical and Biological Consequences of Transmetallation Induced by Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: a Review[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2006, 20(6): 563-576.
- [25] Dawson P. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Possible Mechanisms and Imaging Management Strategies[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 28(4): 797-804.
- [26] Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Risk Factors and Incidence Estimation[J]. *Radiology*, 2007, 243(1): 148-157.
- [27] Vosschenrich R, Reimer P. Nephrogenic Systemic Fibrosis[J]. *Vasa*, 2009, 38(1): 31-38.
- [28] Prasad SR, Jagirdar J. Nephrogenic Systemic Fibrosis/nephrogenic Fibrosing Dermopathy: a Primer for Radiologists[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2008, 32(1): 1-3.
- [29] Chrysochou C, Buckley DL, Dark P, et al. Gadolinium-enhanced Magnetic Resonance Imaging for Renovascular Disease and Nephrogenic Systemic Fibrosis: Critical Review of the Literature and UK Experience[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 29(4): 887-894.
- [30] Broome DR, Girguis MS, Baron PW, et al. Gadodiamide-associated Nephrogenic Systemic Fibrosis: why Radiologists Should be Concerned[J]. *AJR*, 2007, 188(2): 586-592.
- [31] Neuwelt EA, Hamilton BE, Varallyay CG, et al. Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxides (USPIOs): a Future Alternative Magnetic Resonance (MR) Contrast Agent for Patients at Risk for Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF)[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(5): 465-474.
- [32] Agarwal R, Brunelli SM, Williams K, et al. Gadolinium-based Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis: a Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(3): 856-863.
- [33] 王贵良, 胡道予. 含钆对比剂与肾源性系统性纤维化[J]. *放射学实践*, 2008, 23(1): 90-92.
- [34] 王玲, 袁伟杰. 肾源性系统性纤维化-肾衰竭进展中的又一威胁[J]. *中华肾脏病杂志*, 2009, 25(4): 326-328.
- [35] 王庆兵, 汪登斌. 含钆磁共振成像对比剂与肾源性系统性纤维化[J]. *诊断学理论与实践*, 2007, 6(5): 463-466.
- [36] 邓贺然, 梁碧玲, 沈君. 含钆造影剂与肾源性纤维性皮肤病/肾源性系统性纤维化相关性展望[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2008, 17(1): 45-48.
- [37] 熊璟, 周全荣. 含钆造影剂的应用与肾源性系统性纤维化[J]. *浙江医学*, 2008, 30(11): 1275-1278.
- [38] 马春忠, 高继斌. 含钆 MR 对比剂与肾源性系统性纤维化的关系[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2009, 20(1): 53-54.

(收稿日期: 2009-07-15)