

临床常用 MR 对比剂不良反应的观察

孔国妹

【摘要】 目的:探讨临床常用 MR 对比剂(Gd-DTPA、Gd-DTPA-BMA、Gd-BOPTA)的不良反应及安全性。方法:观察行 MRI 增强检查的 12588 例患者注射不同 MR 对比剂前后的反应(Gd-DTPA 9871 例、Gd-DTPA-BMA 2085 例、Gd-BOPTA 632 例),分析常用 MR 对比剂不良反应的发生率及其严重程度。结果:在所有注射 MR 对比剂的患者中,不良反应总发生率为 0.58% (73/12588),其中 Gd-DTPA 不良反应发生率为 0.15% (15/9871),Gd-DTPA-BMA 不良反应发生率为 0.10% (2/2085),Gd-BOPTA 不良反应发生率为 8.86% (56/632)。在 MR 对比剂检查患者中无死亡病例。Gd-DTPA-BMA 与 Gd-DTPA 之间不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.38, P>0.05$);Gd-BOPTA 与 Gd-DTPA、Gd-DTPA-BMA 之间不良反应发生率差异有统计学意义($\chi^2=671.04, P<0.05$; $\chi^2=178.34, P<0.05$)。结论:临床常用 MR 对比剂不良反应发生率低,临床应用安全性高。

【关键词】 磁共振成像; 对比剂; 安全性; 不良反应

【中图分类号】 R981.9; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2011)05-0564-03

Observations on the adverse reactions of commonly used MR contrast agents KONG Guo-mei, Department of Pharmacy, the Second Hospital of Ningbo, Zhejiang 315010, P. R. China

【Abstract】 **Objective:** To assess the adverse reactions and safety of commonly used clinical MR gadolinium contrast medium (Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMA, Gd-BOPTA). **Methods:** Data of 12588 patients receiving MRI enhanced scan from January 2006 to December 2009 were collected before and after intravenous administration of different MR contrast agents, and adverse reactions and severity were analyzed. **Results:** In all patients receiving injections of contrast agents, the incidence of adverse reactions was 0.58% (73/12588), in which, adverse reaction rate of Gd-DTPA was 0.15% (15/9871), adverse reaction rate of Gd-DTPA-BMA 0.10% (2/2085), and adverse reaction rate of Gd-BOPTA 8.86% (56/632). No fatalities of patients were observed in our check of the applications of contrasts. Statistical results showed that there was no significant difference ($\chi^2=0.38, P>0.05$) between Gd-DTPA-BMA and Gd-DTPA. There was significant difference ($\chi^2=671.04, P<0.05, \chi^2=178.34, P<0.05$) between the incidence of adverse reactions of Gd-BOPTA and Gd-DTPA and also Gd-DTPA-BMA. **Conclusion:** The commonly used clinical MR contrast is safe.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Contrast medium; Safety; Adverse reactions

由于磁共振成像技术的不断发展和对比剂的出现,磁共振成像已成为临床一种不可缺少的重要检查工具,而增强磁共振对于疾病的诊断和临床治疗的重要性也日益受到重视。一般认为磁共振对比剂不良反应发生率要远远低于碘对比剂,但近年来也有严重不良反应甚至死亡病例的报道^[1-3]。本文对行 MRI 增强检查的 12588 例患者进行回顾性分析,旨在评估常用磁共振对比剂的安全性。

材料与方法

1. 一般资料

搜集本院在 2006 年 1 月~2009 年 12 月行 MRI 增强检查的 12588 例患者,其中男 8256 例(占 65.6%),女 4332 例(占 34.4%),年龄 10~91 岁,平均(56.38±12.6)岁。排除标准:严重肾功能不全,意

识不清,有磁共振对比剂过敏史者。

2. 对比剂

钆喷酸葡胺注射液(Gadopentetate Dimeglumine, Gd-DTPA, 北京北陆药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H10960045),钆双胺注射液(Gadodiamide, Gd-DTPA-BMA, 商品名:欧乃影, Omniscan 通用电气药业(上海)有限公司,批准文号:国药准字 J20050030),钆贝葡胺注射液(Gadobenate Dimeglumine, Gd-BOPTA, 商品名:莫迪司, MultiHance, 上海博莱科信谊药业有限责任公司,批准文号:国药准字 H20054701)。

3. 对比剂用法及剂量

经肘静脉手推注射磁共振对比剂,注射流率 1~2 ml/s,剂量 0.1 mmol/kg。规格:钆喷酸葡胺注射液 20 ml/瓶,欧乃影 15 ml/瓶,莫迪司 10 ml/瓶。

4. 评价标准

参照碘对比剂不良反应程度进行分类:①轻度反应:皮肤潮红,轻微头昏头痛,恶心、轻度呕吐、皮肤感

作者单位:315010 浙江,宁波市第二医院药剂科

作者简介:孔国妹(1973-),女,浙江宁波人,主管药师,主要从事临床药学工作。

觉异常和轻度荨麻疹;②中度反应:胸闷,呼吸急促,严重反复呕吐,全身荨麻疹,面部水肿,轻度喉部水肿及支气管痉挛;③重度反应:血压下降,呼吸抑制,心脏停搏,多器官衰竭,休克,惊厥,昏迷,重度喉头水肿,重度支气管痉挛;④死亡。由医务人员注射前、后询问患者有何不适,观察并记录不良反应的临床表现及处理情况。

统计方法采用 χ^2 检验,比较不同磁共振对比剂不良反应发生率。

结果

行增强MRI检查的12588例患者中,共发生不良反应73例,总不良反应发生率为0.58%。其中注射钆喷酸葡胺对比剂9871例,发生不良反应15例,不良反应发生率为0.15%。在15例发生不良反应患者中,其中轻度反应12例,以出现皮肤潮红、恶心为主;中度不良反应3例,以胸闷,轻度喉部水肿,反复呕吐为主。注射钆双胺对比剂2085例,发生不良反应2例,不良反应发生率为0.10%,以轻微不适、短暂头昏为主。注射钆贝葡胺对比剂632例,发生不良反应56例,不良反应发生率为8.86%;其中轻度反应38例,以皮肤潮红、皮疹、恶心呕吐为主;中度反应17例,以恶心呕吐、全身荨麻疹、胸闷、轻度喉部水肿为主;重度反应1例,表现为血压下降及呼吸急促;所有不良反应经抗过敏及对症治疗后均好转。对比剂检查的所有患者均无死亡病例及肾源性系统性纤维化病例。73例发生不良反应患者中,有70例在注射对比剂后30 min出现,2例在当天出现,1例为24 h后出现。

不同磁共振对比剂不良反应发生率由低到高依次为钆双胺、钆喷酸葡胺及钆贝葡胺。统计学检验结果表明,钆双胺与钆喷酸葡胺之间不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.38, P>0.05$);钆贝葡胺与钆喷酸葡胺、钆双胺之间不良反应发生率差异有统计学意义($\chi^2=671.04, P<0.05$; $\chi^2=178.34, P<0.05$)。

在发生不良反应的患者中,男性占51例,不良反应发生率为0.62%,女性22例,不良反应发生率为0.51%。统计学检验结果表明,性别之间不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.59, P>0.05$)。年龄分布上10~30岁共有患者496例,不良反应发生率为0.40%(2例);31~50岁患者3092例,不良反应发生率为0.78%(24例);51~70岁患者6621例,不良反应发生率为0.48%(32例);71~91岁患者2379例,不良反应发生率为0.63%(15例)。统计学检验结果表明,各年龄组别之间不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=2.52, P>0.05$)。不良反应发生率与相关性基础疾病的相互关系见表1。

统计学检验结果表明,有无相关基础疾病组别之间不良反应发生率差异有统计学意义($\chi^2=101.33, P<0.05$)。

表1 相关性基础疾病与MR对比剂不良反应发生率的关系

原有相关基础疾病	例数	无不良反应(例)	发生不良反应(%)
哮喘	466	459	7(1.5)
有食物、花粉过敏史	631	619	12(1.9)
有药物过敏史	647	636	11(1.7)
碘对比剂过敏史	428	413	15(3.5)

讨论

自从磁共振对比剂应用以来,国内外有多位作者对其不良反应的发生率及严重程度进行过研究,一般认为磁共振对比剂的不良反应发生率低并且多为一过性,症状较轻^[4-6]。笔者本组数据也证实这一结果。

近年来在国内应用的磁共振对比剂主要为钆喷酸葡胺、钆双胺、钆贝葡胺。目前临床上常用钆喷酸葡胺作为磁共振对比剂,通常认为其不仅经济并且安全,本组结果表明,钆喷酸葡胺作为细胞间隙离子型顺磁性对比剂,不良反应发生率少,临床应用较安全,但是也出现3例中度反应。此前国内外均有报道钆喷酸葡胺严重不良反应及致死病例^[2,3],虽然发生率极低,但临床上在使用时应引起足够注意。

钆双胺对比剂为细胞间隙非离子型顺磁性对比剂,具有较低的渗透性,它的渗透率仅为Gd-DTPA的2/5。一般认为非离子型、低渗的对比剂其不良反应发生率要低于离子型、高渗的对比剂。在本组数据中,钆双胺仅发生了2例轻度不良反应,其不良反应的发生率低且症状轻,临床应用安全性高,适用于大多数患者使用。

钆贝葡胺(Gd-BOPTA)的弛豫率明显高于其他钆类对比剂,在临床应用中常作为肝细胞特异性对比剂,近年来对其研究较多^[7,8],但其又可作为细胞外间隙对比剂使用,这种双重特性可明显提高肝脏病灶的检出率,并提高诊断符合率,在肝脏病变的检出及鉴别诊断中具有重要价值^[9]。Gd-BOPTA在临床应用中其不良反应发生率高于其他MR对比剂,有文献报道^[7],其不良反应发生率为15.1%;在本组数据中其不良反应发生率为8.86%,以轻、中度不良反应为主,经临床相应处理后症状迅速缓解。因其对于肝脏病变的特殊价值,笔者认为在肝脏病变患者中可推荐使用。

在本组数据中,未出现肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)及死亡病例。近年来有报道提出钆对比剂可能是引起NSF的原因^[10,11],美国食品与药品管理局提出了使用的推荐意见^[12,13],中重度肾疾病患者接受钆对比剂MR增强检

查可能会出现致残或致死的 NSF, 对于需要进行透析治疗的慢性肾病患者以及肾小球滤过率 $< 30 \text{ ml/min}$ 的患者, 原则上不使用钆对比剂。在本院的 MR 增强扫描中, 一般肾病患者以平扫为主, 不进行增强检查。磁共振对比剂致死病例极其少见, 本院在 MR 增强检查中, 无死亡病例发生。

本组数据结果表明, 钆双胺与钆喷酸葡胺两者不良反应发生率均较低, 出现不良反应症状较轻, 两者间不良反应发生率差异无统计学意义。钆贝葡胺不良反应发生率相对较高, 本组出现 1 例重度反应病例, 与钆喷酸葡胺、钆双胺对比剂比较不良反应发生率差异有统计学意义。有文献报道^[5], 对比剂不良反应发生可能与对比剂注射流率有关, 注射持续时间 $\geq 30 \text{ s}$, 不良反应发生率下降; 在临床实际工作中, 笔者认为对于一般情况较差的患者可减慢注射流率, 并选择非离子型对比剂, 有利于减轻或减少不良反应的发生。对于在临床上怀疑有肝脏肿瘤并一般情况较好者可选用钆贝葡胺, 有利于疾病的诊断及鉴别诊断。

本组病例中, 常用 MR 钆对比剂不良反应的发生率与性别及年龄无明显相关性, 统计学结果表明差异无统计学意义。对于有哮喘病史、食物和花粉过敏史及药物过敏病史者, 其不良反应发生率明显增加, 相对于无相关病史者其不良反应发生率增加了 5~7 倍。对于碘对比剂过敏者, 应用 MR 钆对比剂后其不良反应发生率较正常者提高 12 倍多。笔者认为对于应用 MR 对比剂者有以上相关过敏史是发生不良反应的风险因素, 在实际工作中要引起注意, 但一般认为其仍可安全地进行 MR 增强检查。在本组病例中, 有相关基础疾病者均应用了 MR 钆对比剂, 并无致死病例发生, 不良反应经对症治疗后均迅速缓解。

综上所述, 笔者认为临床常用磁共振对比剂不良反应发生率均较低, 并且多为一过性且症状较轻, 临床应用安全性高, 可根据患者不同情况选用合适的 MR 对比剂。

参考文献:

[1] Niendorf HP, Haustein J, Cornelius I, et al. Safety of gadolinium

DTPA: extended clinical experience[J]. Magn Reson Med, 1991, 22(2):222-228.

- [2] Jordan RM, Mintz RD. Fatal reaction to gadopentetate dimeglumine[J]. AJR, 1995, 164(3):743-744.
- [3] 韩晋, 吴荣荣. 钆喷酸葡胺注射液引起过敏性休克死亡 1 例[J]. 中国药物应用与监测, 2009, 6(6):373.
- [4] Abujudeh HH, Kosaraju VK, Kaewlai R. Acute adverse reactions to gadopentetate dimeglumine and gadobenate dimeglumine: experience with 32659 injections[J]. AJR, 2010, 194(2):430-434.
- [5] Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, et al. Clinical safety of gadopentetate dimeglumine[J]. Radiology, 1995, 196(2):439-443.
- [6] Ridder F, Maeseneer M, Stadnik T, et al. Severe adverse reactions with contrast agents for magnetic resonance: clinical experience in 30,000 MR examinations[J]. JBR-BTR, 2001, 84(4):150-152.
- [7] Kirchin MA, Pirovano G, Venetianer C, et al. Safety assessment of gadobenate dimeglumine (MultiHance): extended clinical experience from phase I studies to post-marketing surveillance[J]. JM-RI, 2001, 14(3):281-294.
- [8] Herborn CU, Jager-Booth I, Lodemann KP, et al. Multicenter analysis of tolerance and clinical safety of the extracellular MR contrast agent gadobenate dimeglumine (MultiHance) [J]. Rofo, 2009, 181(7):652-657.
- [9] Petersein J, Spinazzi A, Giovagnoni A, et al. Focal liver lesions: evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging a multicenter phase III clinical study[J]. Radiology, 2000, 215(3):727-736.
- [10] Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(9):2359-2362.
- [11] Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, et al. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis[J]. Radiology, 2007, 242(3):647-649.
- [12] FDA. Public health advisory: update on MRI contrast agents containing gadolinium and nephrogenic fibrosing dermopathy [R]. FDA, 2007.
- [13] FDA. Information for healthcare professionals gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (marketed as magnevist, multiHance, omniscan, optiMARK, proHance) [R]. FDA, 2007.

(收稿日期: 2010-04-26 修回日期: 2010-08-12)