

· 影像信息学专题 ·

MR 钆对比剂全身性不良反应的研究:18540 例连续病例分析

孙艳, 郭小超, 黄勇, 张宏, 罗健, 王霄英

【摘要】 目的:探讨静脉注射钆对比剂的全身性不良反应发生情况。**方法:**利用对比剂安全信息系统的数据,搜集行 MR 增强检查的 18540 例连续患者的病例资料,对注射钆对比剂后的全身性反应进行统计,分析不良事件出现时间及其与对比剂的相关性,分为急性不良反应($<1\text{h}$)、迟发性不良反应($1\text{h}\sim 1\text{w}$)和晚迟发不良反应($>1\text{w}$)三类,进一步将不良反应分为轻、中、重度三类,分别进行统计分析。**结果:**18540 例共发生全身性不良反应 24 例,总发生率为 0.13%。急性不良反应 16 例(0.09%),其中轻度 9 例、中度 4 例、重度 3 例。迟发性不良反应 8 例(0.04%),其中轻度 6 例、中度 2 例。无晚迟发不良反应。**结论:**MR 增强检查注射钆对比剂发生全身性不良反应的概率很低,但有发生急性重度不良反应的可能,应予以关注。

【关键词】 磁共振成像; 钆; 对比剂; 不良反应

【中图分类号】 R445.2; R981.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)12-1159-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.12.012

A registry study of non-renal adverse reactions to Gadolinium-based contrast media: analysis of 18540 consecutive cases SUN Yan, GUO Xiao-chao, HUANG Yong, et al. Department of Radiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

【Abstract】 Objective: To investigate the incidence of non-renal adverse reactions of Gadolinium-based contrast media. **Methods:** A cohort of 18540 patients who were examined with contrast enhanced MRI was included in this study. The clinical data of all patients were derived from the Contrast Media Safety Information System (CMSIS) and were retrospectively studied. The non-renal adverse reactions were recorded and classified according to onset time after contrast medium injection (acute reaction, <1 hour; late reaction, 1 hour to 1 week; very late reaction, >1 week) and severity (mild, moderate, severe). **Results:** Totally 24 cases (0.13%, 24/18540) with non-renal adverse reaction were recorded, including sixteen cases (0.09%, 16/18540) with acute adverse reaction of different severity (9 mild, 4 moderate, and 3 severe), eight cases (0.04%, 8/18540) with late adverse reaction of different severity (6 mild, 2 moderate). No case with very late adverse reaction was reported. **Conclusion:** The risk of adverse reaction to Gadolinium-based contrast medium is fairly low, but severe reactions may occur which should be paid attention to.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Gadolinium; Contrast medium; Adverse reaction

随着 MRI 技术的不断发展,对比增强 MRI 检查已经成为重要的影像学检查方法之一。钆对比剂是临床最常用的 MRI 对比剂,虽然其急性全身不良反应发生率低于 CT 增强检查所使用的含碘对比剂^[1],但也有严重不良反应导致死亡报道^[2],且偶有迟发性不良反应的报道^[3]。在近三十年的临床使用中,不断有新的钆对比剂不良反应(如肾源性系统性纤维化)或钆对比剂相关病理生理改变(如脑内钆沉积)被发现^[4],钆对比剂使用的临床指南也在不断更新中。因此,虽然国内外已有大样本的钆对比剂不良反应研究,但学术界有一定共识,即针对钆对比剂不良反应的研究还需更广泛地开展,以更清楚地了解潜在风险,制定措施,提高其使用的安全性^[5]。在实际临床工作中,获得

连续、完整的数据更有研究价值^[6]。

对比剂不良反应的分类为全身性^[7]、肾性^[8]和其他^[9],本研究主要关注全身性不良反应的发生情况。所有与对比剂注射相关的非预期事件均为不良事件,经医疗分析后,认为与对比剂的使用相关时,则为对比剂不良反应。

材料与方 法

1. 研究队列

调用本院对比剂安全信息系统(Contrast Media Safety Information System, CMSIS)中 2013 年 1 月—2015 年 12 月行 MRI 增强扫描患者的连续数据,共 18540 例,其中男 8772 例,女 9768 例,年龄 5 天~94 岁,平均 48.7 岁。

2. MRI 检查及对比剂使用情况

所有患者行 MRI 增强检查前均进行了对比剂使用风险评估^[10]。医护人员告知患者注射钆对比剂的

作者单位:100034 北京,北京大学第一医院医学影像科

作者简介:孙艳(1987—),女,北京人,护师,主要从事对比剂安全应用方面的研究工作。

通讯作者:王霄英, E-mail: cjr.wangxiaoying@vip.163.com.

风险,患者签署知情同意书。遵循自愿原则,患者在检查前 14d 内及检查后 48~72h 接受血肌酐水平的检测。有严重肾功能不全($eGFR<30\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$)、严重心力衰竭、体温超过 37.5°C 及既往有需治疗的中重度对比剂不良反应者,均为 MRI 增强检查禁忌证。检查前 4 小时禁食,检查后患者在候诊区休息 30min,确认无不适后离开。宣教患者如有任何不适随时与医务人员联系,对于主诉不适患者均进行记录和随访。

使用 Philips Achieva 3.0T、Philips Multiva 1.5T、GE Signa Excite 3.0T、GE Signa Excite 1.5T 和 GE Discovery MR750 3.0T 磁共振扫描仪。使用高压注射器(Medrad)经肘静脉团注钆对比剂,剂量 $0.1\sim 0.2\text{mL}/\text{kg}$,注射流率 $1.0\sim 3.0\text{mL}/\text{s}$,随后使用 0.9% 氯化钠溶液 20mL 冲管。

3. 本院 CMSIS 的建立和使用情况

CMSIS 中包括对比剂使用记录、不良事件记录、严重不良事件随访资料、对比剂肾损害随访资料及不良事件分析等内容,可用于对比剂使用安全管理。

对比剂使用纪录:根据科室协定处方及患者病情需要选择相应的对比剂,严格按照说明书及检查规范给药,用药前进行患者风险评估,向患者交代使用对比剂的相关风险,并签署知情同意^[10]。每台设备的责任护士每日检查药品质量并记录用药情况,包括药品性质、有效期、药品基数和用药数量等。每月统计用药数量并记录。

对比剂不良事件的观察和处理:在增强检查过程中、直至检查后 30min 由责任护士全程观察患者,判断有无对比剂不良事件。当患者主动告知医务人员或护士巡视中发现异常时,由接诊医师判断是否为对比剂不良反应、判断其严重程度,并给予相应的处理或抢救措施。由医师根据患者的主诉、体征的检查及实验室检验结果明确诊断。钆对比剂全身不良反应的分类和严重程度参照含碘对比剂的相关资料^[11]。根据《对比剂使用指南(第一版)》^[11],全身性不良反应按出现时间分为急性、迟发性和晚迟发三类,并按程度分为

轻、中、重度(表 1)。

如注射过程中出现不良事件,则立即停止注射,结束扫描,按照相关处理预案进行处理^[10]。如在注射后发生不良事件,轻度不良事件由医师判断、护士进行观察和处理;中度不良事件由医师、护士共同观察、处理;重度不良事件由医师、护士等进行应急处理,并通知医院急救小组和相关临床科室执行救治流程。

对比剂不良反应的记录和报告流程:发生中度以上不良反应时,责任护士在救治后即刻填写药品不良反应/事件报告表,并上交护士长。填写重度不良反应报告,按规定上报临床药理机构和国家食品药品监督管理局。所有不良事件的报告均录入 CMSIS。

对比剂不良事件的随访:对迟发不良反应和重度不良反应的患者,进行定期随访,了解最终转归,并录入 CMSIS。

本系统中还录入了患者检查前 2 周内及检查后 48~72h 内血肌酐检测记录等数据,用于对比剂肾损害的评估未纳入本研究。

结 果

1. 全身性不良反应的发生概率

18540 例中共发生钆对比剂注射后全身性不良反应 24 例,发生率为 0.13% (表 2)。24 例中 16 例为不同程度的急性不良反应,发生率为 0.09% ($16/18540$),发生时间在给药后 $0\sim 35\text{min}$;8 例为不同程度的迟发性不良反应,发生率为 0.04% ($8/18540$),发生时间在给药后 $1\sim 34\text{h}$ (表 3)。

急性不良反应:轻度 9 例,占全部不良反应的 37.5% ($9/24$),主要表现为眼睑轻度水肿、恶心、呕吐、局部及颜面红斑、皮疹、肢体瘙痒,口腔内大量分泌唾液;中度 4 例,占全部不良反应的 16.7% ($4/24$),主要表现为胸闷、憋气、紫绀、全身荨麻疹伴瘙痒、支气管痉挛及单侧肢体麻木;重度 3 例,占全部不良反应的 12.5% ($3/24$),主要表现为意识丧失、瞳孔散大、尿失禁、中重度紫绀、持续性呕吐、口干、麻痹和震颤。

表 1 钆对比剂不良反应分类

评估内容	急性不良反应	迟发性不良反应	晚迟发性不良反应
发生时间	对比剂注射后 1h 内发生	对比剂注射后 1h~7d	对比剂注射后 1 周以上
轻度	头痛、头晕、恶心、轻度呕吐、全身发热、瘙痒、味觉改变、轻度荨麻疹、一过性胸闷、喷嚏、眼睑轻度水肿	疼痛、瘙痒、皮肤隆起、红斑、肿胀(多发于四肢)不需药物治疗	—
中度	胸闷、呼吸急促、严重反复呕吐、全身荨麻疹、颜面水肿、结膜炎、轻度喉部水肿、支气管痉挛	严重的皮肤反应,需药物治疗	—
重度	喉头水肿、血压下降、反射性心动过速、惊厥、寒颤、抽搐、意识丧失、休克、死亡	—	皮肤及皮下组织增厚、多器官纤维化、四肢硬化、关节固定、器官(肌肉)挛缩、恶病质、肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)甚至死亡 ^[10]

迟发性不良反应:轻度 6 例,占全部不良反应的 25.0%(6/24),主要表现:全身大面积红斑、单侧肢体自指端至肘关节或肩关节肿胀伴疼痛、关节活动受限;中度 2 例,占全部不良反应的 8.3%(2/24),表现为全身大面积荨麻疹、发热、下肢肢体肿胀、皮肤增厚和活动受限。

经随访,本研究中无出现晚迟发不良反应和对比剂肾病的患者。

2. 不同钆对比剂的不良反应情况

6590 例注射对比剂钆喷酸葡胺,发生不良反应 11 例,发生率 0.16%(11/6590)。其中 7 例为急性轻度不良反应,1 例为急性中度不良反应,1 例为急性重度不良反应,2 例为迟发性轻度不良反应。475 例注射钆双胺对比剂,仅发生急性重度不良反应 1 例,不良反应发生率 0.21%(1/475)。4863 例注射钆贝葡胺对比剂,发生不良反应 9 例,其中 7 例为急性轻度不良反应,1 例为急性中度不良反应,1 例为迟发性轻度不良反应,不良反应发生率 0.18%(9/4863)。4188 例注射对比剂钆喷酸葡胺(马根维显),发生不良反应 2 例,其中 1 例为急性轻度不良反应,1 例为急性重度不良反应,不良反应发生率 0.05%(2/4188)。255 例注射对比剂钆塞酸二钠,发生不良反应 1 例,为急性轻度不良反应,不良反应发生率 0.39%(1/255)。2169 例注射对比剂钆特酸,未见不良反应发生。

2. 钆对比剂全身性不良反应的转归

注射对比剂 3 天后对所有患者进行首次随访,首次随访后 3 个月内进行第二次随访。经随访,发生急性不良反应的患者均在 24 小时内好转,且无新的不适症状。发生迟发性不良反应的患者中 6 例患者的症状 3 日内好转,未诉其它不适;2 例在发生不良反应后 2 个月好转,未诉其它不适。所有患者经二次回访,均未报告后遗症。

讨 论

1980 年以后 MRI 开始用于人体检查,由于其软组织分辨率很高,当时认为使用对比剂增强的必要性不大。随着对比剂临床研究的逐步开展,已逐渐认识到使用对比剂增强 MRI 检查可明显提高对多种疾病的显示能力,相关的 MRI 技术研究也得到发展^[12]。2000 年以前,钆对比剂一直被认为是最安全的药物之一,即使是肾功能不全的患者也可以安全使用^[13]。但随着对对比剂不良反应的认识更深入,目前放射学界普遍认为应更加慎重、合理地使用对比剂,开展更加全面、系统的临床观察,以期更清楚地了解对比剂的潜在风险,才能更好地制定措施,提高用药安全性。

既往的研究中报道的钆对比剂不良反应的发生率

多为 0.09%~0.80%^[6],本组中钆对比剂全身不良反应的发生率为 0.13%,与国内外近年来的研究结果一致,且处于较低水平。故笔者认为钆对比剂是相对安全的,对于预防不良反应的各项措施也是有效的。需注意的是,本组 24 例中,有 3 例为急性重度不良反应,需应急处理。有文献报道钆对比剂的急性不良反应可致死亡^[2-4]。所以,虽然钆对比剂的不良反应发生率较低,但仍有致死的可能,应及时判断和处理。

本组数据显示钆对比剂迟发性不良反应的发生率约为 0.04%。虽然国内外文献未对钆对比剂的迟发不良反应进行系统性的研究报道,但应认识到钆对比剂也存在迟发不良反应的可能性,在正确判断的基础上,予以合理处置。本研究中有 6 例迟发性不良反应的患者,均为轻中度,最终完全恢复。目前国内外对于钆对比剂迟发性不良反应的研究较少,应进一步搜集资料后进行相关风险因素的分析。

本研究为药物上市后注册研究,建立了钆对比剂不良反应监测平台,对对比剂使用、不良反应的记录处理、不良反应的上报等均有较详实的数据,为今后开展多中心、大样本的临床研究和大数据分析奠定了基础^[18]。对比剂不良反应的研究可分为不同阶段,包括上市前阶段和上市后阶段。上市前临床试验(以随机对照试验为例)所获取的对比剂的有效性和安全性等相关信息,是在受到严格控制的理想医疗条件下获得的,且试验病例数有限,对小概率的不良反应的发生缺乏评估依据。上市后的真实世界研究(real world study, RWS)则可以在现实医疗条件下,观察对比剂在实际临床使用中的不良反应发生率,其数据可作为制定医疗决策的依据^[19]。

本研究中发生的不良反应均按照临床药理基地要求进行记录和上报,其中重度不良反应病例均报告临床药理机构及国家药监局。在实际工作中,虽然药品和医疗器械不良反应上报制度为国家法规,但报告为自发性质,可以推测能获取的报告病例数仅为实际发生不良事件中的一小部分。由此,在医疗机构开展注册研究,执行规范化的上报流程,可减少报告信息的不完整性和偏倚,弥补自发报告系统的不足^[20]。

本研究的数据来源于本单位的对比剂安全信息系统,是生物样本库(biobank)的一个分支系统。生物样本库是储存及应用大量生物样本的系统,收集生物资料及相关信息,提供研究所需的资料^[21]。2014 年欧洲放射学会(European Society of Radiology, ESR)成立了生物样本库工作组,将影像生物样本库定义为多个研究者之间共享、并与其它生物数据库连接的医学影像及其相关的影像生物标记物(imaging biomarker)的数据库^[22]。数据库可以在多个研究中使用,并为现有

及新出现的影像生物标记物的验证提供支持。本单位自 2002 年开始,为了系统地搜集在本院行对比剂增强检查的患者信息,逐步探索建立了对比剂增强扫描数据库,其中的数据已用于多项研究^[23-28]。随着数据量的增大,数据库管理和使用经验的积累,在条件具备时应开展多中心、前瞻性的大数据分析,可能会获得更有价值的研究结果。

本研究有一定的局限性。首先,由于对比剂不良事件的影响因素较多,在前瞻性研究的基础上,进行不良事件的影响因素研究,针对药物、患者相关资料、注射相关资料等进行亚组分析。其次,对比剂不良反应的类型还包括肾性及其它性,在继续搜集大样本的前提下,可对其进行深入的统计和分析,这是本课题组下一步的研究方向。

总之,对比剂不良事件的发生是不可避免的。MRI 增强检查所使用的钆对比剂的不良反应发生率很低,但有发生重度急性不良反应的可能,应予以关注。CMSIS 提供的信息,能全面了解实际工作情况,有助于对比剂的安全管理。

参考文献:

- [1] 张保翠,罗晶晶,王霄英,等. 静脉注射碘克沙醇(270mg I/mL)全身不良反应的临床观察[J]. 放射学实践,2014,29(3):242-244.
- [2] Niendorf HP, Hausteil J, Cornelius I, et al. Safety of gadolinium DTPA; extended clinical experience[J]. Magn Reson Med, 1991, 22(2):222-228.
- [3] Jordan RM, Mintz RD. Fatal reaction to gadopentetate dimeglumine[J]. AJR, 1995, 164(3):743-744.
- [4] Kanal E. Gadolinium based contrast agents (GBCA): safety overview after 3 decades of clinical experience[J]. Magn Reson Imaging, 2016, 5. pii: S0730-725X(16)30122-9. DOI: 10.1016/j.mri.2016.08.017
- [5] Semelka RC, Ramalho M, AlObaidy M, et al. Gadolinium in humans: a family of disorders[J]. AJR, 2016, 207(2):229-233.
- [6] Gibson TB, Ehrlich ED, Graff J, et al. Real-world impact of comparative effectiveness research findings on clinical practice[J]. Am J Manag Care, 2014, 20(6):208-220.
- [7] Abujudeh HH, Kosaraju VK, Kaewlai R. Acute adverse reactions to gadopentetate dimeglumine and gadobenate dimeglumine: experience with 32,659 injections[J]. AJR, 2010, 194(2):430-434.
- [8] 罗健,刘婧,王霄英,等. 静脉注射对比剂钆喷替酸葡甲胺对肾功能正常及轻、中度异常者近期血清肌酐值的影响[J]. 中华放射学杂志,2010,44(12):1253-1257.
- [9] Brooks KM, Bryant LH. National Institutes of Health perspective on reports of Gadolinium deposition in the brain[J]. J Am Coll Radiol, 2016, 23. pii: S1546-1440(15)01240-5. DOI: 10.1016/j.

- jacl. 2015. 11. 009.
- [10] 王霄英. MR 临床手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:14-17.
- [11] 中华医学会放射学分会,中华医师协会放射医师分会. 对比剂使用指南(第1版)[J]. 中华放射学杂志,2008,20(3):320-325.
- [12] 王霄英,蒋学祥,肖江喜,等. 三倍量(0.3mmol/kg)国产 Gd-DTPA 增强 MR 探查脑膜转移瘤的研究[J]. 临床放射学杂志, 2000,19(9):535-538.
- [13] Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media[J]. AJR, 2001, 176(6):1385-1388.
- [14] Katrina R, Beckett MD, Andrew K, et al. Safe use of contrast media: what the radiologist needs to know[J]. Radiographics, 2015, 35(6):1738-1750.
- [15] 杨学东,房刚,郭雪梅,等. 非对比剂增强肾动脉 MRA 的可行性研究[J]. 放射学实践,2009,24(11):1265-1269.
- [16] Sam AD, Morasch SD, Collins J, et al. Safety and gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency[J]. J Vasc Surg, 2003, 38(2):313-318.
- [17] McCullough PA, Stacul F, Becker CR, et al. Contrast-induced nephropathy (CIN) consensus working panel: executive summary[J]. Rev Cardiovasc Med, 2006, 7(4):177-197.
- [18] Bruder O, Schneider S, Pilz G, et al. 2015 Update on acute adverse reactions to Gadolinium based contrast agents in cardiovascular MR: a large multi-national and multi-ethnic population experience with 37788 patients from the Euro CMR Registry[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2015, 14(17):58-70.
- [19] Chen JY, Liu Y, Zhou YL, et al. Safety and tolerability of iopromide in patients undergoing cardiac catheterization: real-world multicenter experience with 17,513 patients from the TRUST trial[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2015, 31(7):1281-1291.
- [20] 黄颖,张雪梅,袁欣,等. 医疗不良事件发生与上报情况差异性分析[J]. 中国卫生事业管理,2016,33(8):575-577.
- [21] Hewitt R, Watson P. Defining biobanks[J]. Biopreserv Biobank, 2013, 11(5):309-315.
- [22] 吴静云,张晓东,王蕊,等. 前列腺 MRI 影像生物样本库的建设探索[J]. 肿瘤影像学,2016,25(2):123-126.
- [23] 叶锦棠,张保翠,罗健,等. 血肌酐正常人群中糖尿病与对比剂肾病的相关性研究[J]. 放射学实践,2016,31(2):123-125.
- [24] 张保翠,罗晶晶,王霄英,等. 静脉注射碘克沙醇(270mgI/mL)全身不良反应的临床观察[J]. 放射学实践,2014,29(3):242-244.
- [25] 吴静云,王霄英,张保翠,等. 静脉注射碘克沙醇(270mgI/ml)肾脏不良反应的临床观察[J]. 放射学实践,2014,29(3):239-241.
- [26] 吴静云,王霄英. 磁共振钆对比剂的不良反应[J]. 放射学实践, 2016,31(6):543-545.
- [27] 赵凯,吴静云,王霄英,等. 冠状动脉 CTA 检查前患者肾功能情况调查[J]. 放射学实践,2014,29(3):245-248.
- [28] 张保翠,姜健,王霄英,等. 观察静脉注射碘对比剂对冠脉 CTA 检查患者心率的影响[J]. 放射学实践,2014,29(3):236-238.

(收稿日期:2016-10-17 修回日期:2016-11-06)