

· 指南解读 ·

肾病患者静脉注射钆基对比剂——美国放射学会和国家肾脏基金会共识解读

王蕊, 孙艳, 邱建星

【摘要】 美国放射学会(ACR)和国家肾脏基金会(NKF)联合制定了肾病患者静脉应用钆基对比剂指南,以改善和规范有应用 ACR 指定的Ⅱ组或Ⅲ组静脉注射钆基对比剂(GBCM)适应症的肾病患者的护理。目前认为晚期肾病患者应用Ⅱ组 GBCM 发生肾源性系统纤维化(NSF)的风险非常低,对 4931 例估计肾小球滤过率(eGFR)小于 30 mL/min/1.73m² 患者给予Ⅱ组 GBCM 并进行随访,NSF 事件发生率为零(95%置信区间上限:总体 0.07%,慢性肾脏病 5D 期为 0.2%,慢性肾脏病 5 期为 0.5%,透析患者为 0)。对于唯一可用的 GBCMⅢ组-钆塞酸二钠,目前尚无其发生非混杂 NSF 病例的报道。根据临床指征,对于急性肾损伤患者或 eGFR<30 mL/min/1.73m² 的患者,需权衡推迟或拒绝Ⅱ组或Ⅲ组 GBCM 增强 MRI 检查造成的潜在危害与 NSF 发生的风险,前者带来的危害甚至可能超过 NSF 的风险。根据Ⅱ组或Ⅲ组 GBCM 给药,启用或调整透析方案可能是不必要的。

【关键词】 钆基对比剂;肾源性系统纤维化;急性肾损伤;慢性肾脏病

【中图分类号】 R445.2;R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)11-1338-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.11.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



据估计,钆基对比剂(gadolinium based contrast media, GBCM)每年使用量约 5000 万支,自 1988 年后,全世界注射 GBCM 超过 5 亿支,约占 MRI 检查的 1/3^[1-2]。相比平扫, GBCM 增强 MRI 检查可提供包括病变血供在内的多种指标,因此受到更多青睐。GBCM 给药后的生物安全性问题始终是临床医师的关注重点^[3-4]。起初关注点在于 GBCM 的全身不良反应,然而大量临床观察研究显示^[5-7],注射 GBCM 后发生急性重度全身不良反应的概率极低,基于上述研究,我们认为 GBCM 增强 MRI 检查是安全的。而在后续的临床研究中,国内外学者陆续发现了肾源性系统纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)和 GBCM 相关病理生理改变(如脑内钆沉积)^[4,8]。多项研究发现晚期肾脏疾病患者发生 NSF 与注射 GBCM 存在相关性^[9-10]。因此在临床中,对于肾功能减退的患者,即使有明确的 GBCM 增强 MRI 检查适应症,但在肾功能减退的患者中,由于担心包括 NSF 和肾毒性等不良事件,临床仍可能会推迟或拒绝行 GBCM 增强 MRI 检查。虽然 GBCM 在肾脏疾病患者中的使用建议已修订,然而在临床实践中,即使同一医院的放射科医师和肾脏科医师对于 GBCM 的使用建议可能仍不一致^[11]。

美国放射学会(American College of Radiology,

ACR)和国家肾脏基金会(National Kidney Foundation, NKF)召集了一个由五名放射科医生(J. C. W., C. L. W., R. J. M., J. R. D., M. S. D.)和四名肾病医生(R. A. R., J. Y., D. F., M. A. P.)组成的多学科小组,旨在改善和规范肾功能减退患者接受静脉注射 GBCM 的护理^[12]。参与者是根据既往经验和对研究对象的关注点来选择的。尽管这些声明结合了最新的科学证据和专家的一致意见,但在临床实践中仍要认识到,是否实施 GBCM 的决定可能并非基于单一的考虑(例如,与肾脏损害相关的不良事件的风险),而是受多种因素的影响(例如,准确诊断的可能性和必要性、是否有其他替代诊断手段、延误诊断或误诊的风险、合并症、对肾功能恢复的期望度、以及对对比剂过敏的风险)^[12]。因此,本文中的建议应结合整个临床情况综合评估。

本文未提及 GBCM 给药后钆滞留相关的情况,因为这些情况与肾功能或特定的 GBCM 无关。人体内残留钆的临床意义尚未完全清楚^[2]。

急性肾损伤和慢性肾脏病的定义

关于静脉注射对比剂所适用的,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、对比剂诱导的急性肾损伤和对比剂相关的急性肾损伤的推荐定义详见先前发表的 ACR-NKF 关于静脉注射碘对比剂的共识文件^[13]。

作者单位:100034 北京,北京大学第一医院医学影像科

作者简介:王蕊(1990—),女,河南南阳人,博士,主治医师,主要从事肾脏疾病功能磁共振及对比剂研究。

通讯作者:邱建星, E-mail: qjx761225@126.com

背景

1. 钆和钆基对比剂

钆是元素周期表中镧系元素中的一种稀土金属，由于它具有强烈的顺磁性，可改变水的弛豫，从而区分人类正常和异常组织，已被用于大多数 MRI 静脉对比剂。由于“游离”钆存在不溶性、细胞毒性，与钙依赖性生物间存在相互作用，并对单核吞噬细胞有抑制作用，因此直接从三氯化物等盐类中“游离”的钆是有毒的^[14]。将钆螯合至有机配体，可尽可能减少商用 GBCM 毒性，同时维持所需的顺磁性，从而使其具有更有利的药理和毒理学性质。大多数 GBCM 主要分布于细胞外液，很少与蛋白结合，主要通过肾小球滤过，通过尿液排出。然而，一些 GBCM 表现出更明显的蛋白结合力，和/或部分通过肝胆排泄。

根据有机配体的分子结构，GBCM 可分为线性或大环型；根据其在溶液中的净电荷，GBCM 可分为非离子型或离子型(表 1)。一般来说，大环 GBCM 比线性 GBCM 在热力学上更稳定(即平衡时游离钆与螯合配体的比率较低)，在动力学上更惰性(即钆与配体解离的半衰期更长)^[15]。

2. NSF 和 GBCM 暴露

NSF 是一种具有潜在的使人虚弱、甚至有时致命的系统纤维化疾病，几乎只发生在 AKI 或严重 CKD 患者[估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 30 mL/min/1.73m²]中。皮肤和皮下异常(如皮肤增厚、收缩、瘙痒、色素沉着)和眼部发现(巩膜斑)很常见，但 NSF 也可引起内脏(如肺、食管和心脏)的纤维化。NSF 的诊断需结合临床病史、使用特定临床评分系统以及深部皮肤活检^[10]。

NSF 几乎可以肯定是由暴露于 GBCM 引发的，但暴露于 GBCM 后疾病进展是具有特质性的，其机制仍不清楚^[16-17]。GBCM 暴露与 NSF 症状发作之间的间隔时间从同一天到大约 10 年(中位数 42 天)^[16]。

非混杂 NSF 指的是在 NSF 发生之前，只注射一种单剂量或多剂量的特定 GBCM。混杂 NSF 指的是在 NSF 发生之前，注射过不止一种特定的 GBCM，或没有证据表明只注射过一种特定对比剂。截至 2012 年，向美国食品和药物管理局不良事件报告系统报告的已有 1603 例 NSF，这一数字可能包括重复病例、混淆病例和未确认病例^[17]。自 2008 年以来，NSF 报告病例的数量急剧下降至个位数，可能由于监管措施的实施、I 组 GBCM 利用率的下降以及临床实践指南的变化^[16,18]。当然，也有可能是由于部分病例未向食品药品监督管理局上报^[19]。

表 1 ACR 发布的与 NSF 相关的 GBCM 分组

美国商品名称	通用名	结构	ACR 分组
欧乃影 Omniscan	钆双胺	线性 非离子	I
OptiMark	钆弗塞胺	线性 非离子	I
马根维显 Magnevist	钆喷酸葡胺	线性 离子	I
莫迪司 MultiHance	钆贝葡胺	线性 离子	II
ProHance	钆特醇	大环 非离子	II
加乐显 Gadavist	钆布醇	大环 非离子	II
多它灵 Dotarem	钆特酸葡胺	大环 离子	II
Clariscan	钆特酸葡胺	大环 离子	II
Eovist	钆塞酸二钠	线性 离子	III

注：I 组，GBCM 发生 NSF 的病例最多。在美国，已不再推广使用 I 组 GBCM。II 组，GBCM 与极少数(如果存在)非混杂 NSF 病例相关。III 组，与 GBCM 相关的 NSF 风险数据仍然有限，但已报道的与之相关的非混杂 NSF 病例很少(如果存在)。

关键问题及 ACR-NKF 声明

表 2 总结了 ACR-NKF 关于肾病患者静脉注射 GBCM 的主要共识，表 3 提供了这些声明与既往 ACR (从 2018 年起)和改善全球肾脏病预后组织(从 2013 年起)指南的比较。

表 2 ACR-NKF 关于肾病患者静脉注射含钆对比剂的主要共识总结

总结
1. 接受肾脏替代治疗的患者、AKI 患者、以及暴露于 I 组 GBCM 的 CKD4 或 5 期患者，尤其是重复超药物说明书使用剂量注射 I 组 GBCM 的患者，发生 NSF 的风险最大
2. 不同 GBCM 之间 NSF 的风险不同，可分为三个 GBCM 组(I 组：最高风险；II 组：极低风险；III 组：可能风险很低，但目前证据不足)
3. 大剂量 I 组 GBCM 的使用会增加 NSF 的发生率。II 组和 III 组 GBCM 引起 NSF 的剂量相关风险目前尚不清楚，但一般应使用 GBCM 的最低诊断剂量
4. 如果临床不进行 MRI 对比增强检查会延误患者病情造成损害，则不应拒绝或拖延 II 组 GBCM 的使用
5. 肾功能筛查对于 II 组 GBCM 是可选的，但是对于 III 组 GBCM 是必需的
6. 对于 II 组 GBCM 的使用，放射科医生无需就 NSF 风险与临床医师沟通；但对于 eGFR < 30mL/min/1.73m ² 或 AKI 患者使用 III 组 GBCM 时，建议放射科医师与临床医师就 NSF 风险进行直接沟通
7. 即使是在 eGFR < 30mL/min/1.73m ² 或 AKI 患者中使用标准剂量(0.1mmol/kg)的 II 组 GBCM，发生 NSF 的风险仍非常低
8. 对于 NSF，预防不适用。NSF 风险缓解策略包括等待肾功能恢复和使用 II 组 GBCM
9. 不应基于使用 II 组或 III 组 GBCM，而启用或调整透析方案
10. 使用 II 组或 III 组 GBCM 药物标示剂量，则不会发生临床上重要的肾毒性风险
11. 如果临床需紧急使用多个 II 组或 III 组 GBCM 剂量，则不应因担心 NSF 风险而推迟后续剂量的使用。如并非紧急情况，将随后的 GBCM 剂量使用延迟至 24 小时后或在两次 GBCM 使用间透析可促进 GBCM 清除
12. 在接受肾毒性药物、化疗或对对比剂增强 CT 检查的患者中，上述建议不应改变
13. 上述建议同样适用于儿科患者。儿童患者发生 NSF 的风险看似很低，但数据有限。应使用简化 Schwartz 公式或基于肌酐-胱抑素 C 的儿童慢性肾脏病研究公式来评估婴儿及儿童的 eGFR

NSF 风险人群

2006 年，GBCM 与 NSF 间的相关性首次被提出^[9,24]，此后在无数的研究中得以验证^[16]。NSF 高风险患者包括接受肾脏替代治疗的患者、AKI 患者和暴

表 3 目前主要 ACR-NKF 共识声明与既往 ACR(自 2018 年起)和 KDIGO(自 2013 年起)指南的比较

共识声明与既往 ACR 和 KDIGO 指南比较	
1	ACR:风险声明相似 KDIGO:风险声明相似,但以大环 vs 线性 GBCM 来进行风险区分,而非 ACR 的 GBCM 分组
2	ACR:相同的 GBCM 风险分组 KDIGO:GBCM 风险以大环和线性结构区分。未将钆贝葡胺(线性离子Ⅱ组)和钆塞酸二钠(线性离子Ⅲ组)与线性 GBCMⅠ组区分
3	ACR:相似建议 KDIGO:应避免间隔紧密的使用重复剂量的 GBCM
4	ACR:相似建议 KDIGO:相似建议
5	ACR:相似建议 KDIGO:未特殊说明,但暗示所有 GBCM 的使用均需筛查肾功能
6	ACR:未特殊说明 KDIGO:未特殊说明
7	ACR:相似建议 KDIGO:如 $eGFR<30\text{ mL/min/1.73m}^2$,建议使用大环 GBCM;如果 $eGFR<15\text{ mL/min/1.73m}^2$,除非无其他选择,否则应避免使用 GBCM
8	ACR:未特殊说明预防措施 KDIGO:未特殊说明预防措施
9	ACR:对于已接受透析的患者,应在透析前尽快给予 GBCM。不建议重复透析 KDIGO:对于已接受透析的患者,应在使用 GBCM 后立即进行透析,并尽可能在 24 小时后再次透析
10	ACR:未特殊说明 KDIGO:未特殊说明
11	ACR:当需要使用多剂量 GBCM 时,应使用Ⅱ组 GBCM KDIGO:应避免密集使用 GBCM
12	ACR:未特殊说明 KDIGO:未特殊说明
13	ACR:相似建议 KDIGO:在新生儿和婴幼儿中, $eGFR$ 的测定仍具有挑战性。由于难以评估肾功能,而且肾脏发育未成熟,应尽可能避免在新生儿中使用 GBCM

注:KDIGO 为改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes),来源-参考文献^[18,20-23]。

露于Ⅰ组 GBCM 的 CKD4 期或 5 期患者(表 1),特别是如果重复使用高于推荐剂量的Ⅰ组 GBCM^[16]。在一项 83121 例患者的研究中,在接受高剂量Ⅰ组 GBCM 的 58 例 AKI 患者中,NSF 发生率为 19%^[25]。2011 年的一项系统性回顾研究^[26]发现,在 370 例经活检证实的 NSF 病例中,使用单一系列 GBCM 时,NSF 的发病率为 0%~18%,而其中 99%($n=231/228$)的 NSF 经证实使用过Ⅰ组 GBCM 或混合 GBCM。该研究中,所有已知肾功能的患者($n=353/370$) $eGFR<30\text{ mL/min/1.73m}^2$ 或有 AKI,均正在接受透析^[26]。作者承认关于与大环 GBCM 有关的 3 个病例存在争议^[26]。关于 CKD 3 期($eGFR\ 30\sim59\text{ mL/min/1.73m}^2$)患者目前发表的 NSF 报道非常少^[27-29],而且其中一些报告的有效性值得怀疑。对于 $eGFR\geq60\text{ mL/min/1.73m}^2$ 的患者,目前尚无 NSF 的报道。

NSF 似乎与肾病的病因或病程无关^[16]。最初关于其他危险因素的担忧,比如无相关肾脏病的同时发生的肝脏疾病,目前尚无文献报道^[30]。

所有 GBCM 的 NSF 风险是否都相同?

ACR 根据 GBCM 与 NSF 的风险关联将其分为三组(表 1)^[31]。

Ⅰ组:几乎所有非混杂 NSF 病例都与三种线性Ⅰ组 GBCM 中的一种相关。这些 GBCM 在美国已不再推广,并已从其他国家的市场上撤出。因此,本文没有关于Ⅰ组 GBCM 使用的具体建议。

Ⅱ组:极少数(如果存在)非混杂 NSF 病例与 GBCM 相关。Ⅱ组 GBCM 包括线性离子型 GBCM 钆贝葡胺(莫迪司;Bracco 公司,普林斯顿,新泽西州;约 5%经肝胆排泄),和所有大环 GBCM[钆特酸葡胺(多它灵;Guerbet 公司,维勒班,法国和 Clariscan;GE 医疗,奥斯陆,挪威),钆布醇(加乐显;拜耳医疗,惠帕尼,新泽西州),和钆特醇(ProHance;Bracco 公司)]。钆贝葡胺(莫迪司;Bracco 公司)之所以被认为是Ⅱ组 GBCM,是因为支持 NSF 发生风险极低的证据显示,钆贝酸盐的 NSF 风险实际上大于大环 GBCM^[32-34]。其机制尚不清楚,但可能与其部分经肝胆排泄有关。在一项对 405 例确诊 NSF 患者的回顾研究中^[16],23 例患者报告了Ⅱ组 GBCM 暴露;然而,只有两例是非混杂病例^[27,32]。另外两名 NSF 患者接受了Ⅱ组 GBCM 和另一种未知的 GBCM,排除了混杂因素的评估^[33]。在一项 2019 年的系统性回顾和 meta 分析^[34]中,4931 例接受Ⅱ组 GBCM 给药的 CKD 4 或 5 期患者($eGFR<30\text{ mL/min/1.73m}^2$),NSF 的风险为 0%

(0/4931; 95% 置信区间的上限: 0.07%)。在随后的以 CKD 分期进行分层的数据分析中发现, 在 1849 例 CKD 5D 期($\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$, 接受维持透析)暴露于 II 组 GBCM 的患者中, 发生 NSF 为 0 例, 95% 风险置信区间的上限为 0.2% (每 500 例暴露人群中 1 例); 在 732 例 CKD 5 期($\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$, 接受维持透析)暴露于 II 组 GBCM 的患者中, 发生 NSF 为 0 例, 95% 风险置信区间的上限为 0.5% (每 200 例暴露人群中有 1 例)^[35]。对于上述 2581 例 CKD 5 或 5D 期患者, 95% 风险置信区间的上限为 0.1% (每 1000 例暴露人群中有 1 例)^[35]。因此, 虽然暴露于 II 组 GBCM 后 NSF 的风险低, 但该风险评估仅是基于 2581 名 CKD 5 期($n=732$)或 5D 期($n=1849$)病例的数据^[35]。

III 组: 少数(如果存在)非混杂 NSF 病例与 III 组 GBCM 给药有关, 但由于高危患者中公开使用的数据很少, 有关 NSF 风险的数据仍然有限。目前唯一可用的 III 组 GBCM 为钆塞酸二钠(Eovist 或普美显; 拜耳医疗; 约 50% 经肝胆排泄)。普美显目前已上市, 主要用于肝脏局灶性病变的检出和定性。目前尚无钆塞酸二钠导致的非混杂 NSF 病例报道。目前已发表的关于钆塞酸二钠引起 NSF 风险的最大研究包括一个 85 例 CKD 4 或 5 期或正接受透析的队列, 以及另一个 193 例的 CKD 3 期队列, 未观察到 NSF 事件^[36]。

不同 GBCM 组间 NSF 风险的差异可能是由于线性(更不稳定)和大环(较不稳定)GBCM 的不同动力学不稳定性, 以及 GBCM 之间药理学特性的差异(即肝胆排泄程度和/或蛋白质结合程度)^[37]。其他因素的综合作用, 包括市场份额、GBCM 使用年限、不同剂量、患者群体差异、报告偏倚和混杂 NSF 事件可能是造成显性风险差异的原因。为了解决市场份额偏倚潜在影响显性风险差异, 结合一项穿刺确诊 NSF 的系统性回顾研究, 进行了假设性平衡市场份额分析^[16]。该分析明确显示, 与 II 组 GBCM 相比, I 组 GBCM 的 NSF 发生率增加了约 190 倍(1.52 vs 0.008/百万平均风险暴露人群; $P < 0.001$)^[16]。

NSF 和 GBCM 剂量间是否存在相关性?

在发现 GBCM 与 NSF 相关之前, 对于肾功能不全的患者, 通常用 I 组 GBCM 对比增强 MRI 和 MRI 血管造影检查代替碘增强 CT 或 CT 血管造影。在美国, 由于以前认为 GBCM 是无肾毒性的, 所以通常使用“双倍”或更大剂量的 I 组 GBCM。而且, 在肾功能受损的患者中, 偶尔在动脉内注射高剂量的 GBCM 进行标准血管造影, 并在静脉内注射 GBCM 代替碘对比剂进行 CT 扫描。这些现在被放弃的临床实践(一些

心脏磁共振除外)可能增加了 NSF 的风险。

在一项对 182 例 NSF 患者的回顾中发现, 只有 19 例(10%)患者接受了标准剂量(0.1 mmol/kg)的 GBCM, 而 163 例(90%)患者接受了超过标准剂量的 GBCM^[38]。在一项回顾性队列研究中发现, 74124 例中接受标准剂量(约 0.1 mmol/kg)GBCM 的患者中有 0 例(0%)出现 NSF, 8997 例接受更高剂量(20~60 mL, 约 0.2~0.4 mmol/kg)的患者中有 15 例(0.17%; $P < 0.001$)出现 NSF^[25]。所有证实的 NSF 都是在给予 I 组 GBCM 后发生的。在一项 849 名接受维持性透析的患者的研究中^[39], 与单次暴露或不暴露相比, 多次暴露于 I 组 GBCM 增加了发生 NSF 的风险(OR 值: 多次暴露 44.5 vs 单次暴露 6.7 vs 无暴露 0)。这些数据表明使用大剂量 I 组 GBCM 增加 NSF 风险。遵循食品药品监督管理局批准的 II 组和 III 组 GBCM 静脉注射剂量, 则 NSF 发生风险极低。但注射更高剂量或动脉注射 GBCM 的风险尚无评估数据。因此, 这些应用的风险收益比尚不太确定, 仍需放射科医生进行权衡。一般来说, 无论对于药物使用说明书范围内或范围外的使用, 都应使用最低诊断剂量的 GBCM。

在使用 GBCM 前, 是否应筛查肾脏疾病以识别 NSF 风险人群?

2010 年, 食品药品监督管理局对所有 GBCM 发出黑盒警告, 建议在使用前进行肾功能筛查, 以识别 AKI、CKD4 或 5 期患者^[40]。然而, 现在看来很明显, NSF 的风险因 GBCM 分组而异, 对于 II 组 GBCM, 即使在高危患者中也是极低的^[10-11, 16, 40]。基于这些最新数据, ACR、欧盟泌尿生殖放射学会和加拿大放射学会已发布建议放开 II 组 GBCM 在高危患者中的管理^[31, 41-42]。与食品药品监督管理局不同的是, 这些机构不认为在高危患者中使用 II 组 GBCM 是禁忌症, 并认为在使用 II 组 GBCM 之前进行肾功能筛查是可选的。然而, 与 ACR 和加拿大放射学协会不同的是, 欧洲泌尿生殖放射学会建议对 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的患者使用 II 组 GBCM 时应“谨慎”^[41]。

虽然目前尚无 III 组 GBCM 相关的非混杂 NSF 病例, 但由于其利用率远低于 I 组和 II 组 GBCM, 可用的数据很少。因此, 当使用 III 组 GBCM 时, 仍建议进行肾脏疾病筛查。

如有肾功能筛查指征, 应如何进行肾脏疾病筛查, 以及应选择哪些触发肾功能评估的患者危险因素?

GBCM 给药前的肾脏疾病筛查应分两步进行。首先, 如果有明确肾功能筛查指征的, 应评估临床危

险因素,以预测是否存在 AKI 或 CKD 4 或 5 期。其次,如果存在一个或多个临床危险因素,则测定 eGFR。如果患者患有活动性 AKI 或正在接受透析,则不需要进行肾功能筛查,因为 eGFR 测定在这些情况下不可靠,而且这些患者已经处于 NSF 的高风险中。有关肾功能筛查的详细信息,包括方法和危险因素,在已发表的 ACR-NKF 关于静脉内碘对比剂共识文件^[13]中有详细描述。

在使用 GBCM 之前,放射科应使用什么 eGFR 阈值(如果存在)来触发与临床医师的直接沟通,以及是否应根据其他风险因素进行调整?

根据个人实践经验模式,Ⅱ组 GBCM 可用于未行肾功能筛查的高危患者,以及未与临床医师沟通评估的高危患者。如果计划对 NSF 高风险患者(即 AKI 或 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)使用Ⅲ组 GBCM,那么放射科医师应积极考虑 GBCM 对比增强检查的风险和获益,是否有其他可选的诊断策略,并应与患者的临床医师进行沟通。尽管使用Ⅱ组和Ⅲ组 GBCM 前,无需患者签署书面知情同意,但对于已知的 AKI 或 CKD 4 或 5 期患者,应告知患者使用 GBCM 已知的 NSF 潜在风险,并说明使用的原因,是否有其他可行的替代诊断策略。

在肾脏病患者中,是否有预防措施可以降低 NSF 风险?

没有预防措施可以降低高风险患者 NSF 的风险。风险缓解策略包括在 GBCM 给药前等待肾功能恢复和使用Ⅱ组 GBCM。

使用 GBCM 的肾病患者是否应启用或加速透析?

尽管血液透析可有效清除体内的 GBCM^[43-45],但只是理论上降低 NSF 风险,尚未在在随机对照试验中得以证实。相比腹膜透析,血液透析清除 GBCM 更有效^[45]。在条件允许下,GBCM 给药的最佳时间应安排在已接受透析患者下一次规律血液透析之前。如果条件不允许,那么仍应继续规律透析。任何形式的透析都不能预防 NSF^[45]。

尽管透析可以提高 GBCM 清除率,但由于导管放置和感染的风险,AKI 和 CKD 患者有肾功能恶化的可能性,以及Ⅱ组和Ⅲ组 GBCM 发生 NSF 的极低风险性,所以不应在使用Ⅱ组和Ⅲ组 GBCM 的基础上启用或调整透析方案。具体来说,没有必要每日透析或多次每日透析。

当按照药物说明书剂量给药时,是否应考虑 GBCM 的肾毒性?

尽管通常认为 GBCM 是无肾毒性的,但数据表明,在足够高的剂量下,GBCM 是有可能对人类和动物具有肾毒性的^[46-49]。在美国所有 GBCM 的处方信息中,AKI 均被列为不良反应。然而,先前关于人类肾毒性的报道可能与 GBCM 非常高的超出药物说明书使用剂量有关^[48,50],这在目前的临床治疗中已不再适用。目前尚无好的对照临床研究显示使用药物说明书剂量内的 GBCM 会引起重要的临床肾毒性风险^[51-52]。有非对照回顾性研究及个案报道暗示 GBCM 有类肾毒性的潜在风险^[20,53-54]。由于静脉注射 GBCM 的药物说明书内剂量与 AKI 的临床相关风险无关,因此对于将接受Ⅱ组或Ⅲ组 GBCM 药物说明书内剂量的患者,无需进行预防。

在接受肾毒性药物、化疗或增强 CT 检查的患者中,是否应改变上述建议?

一般来说,对于接受肾毒性药物、化疗或 CT 增强扫描的患者,上述建议同样适用。在使用Ⅱ组和Ⅲ组 GBCM 药物说明书标示剂量前,肾毒性药物无需停用。增强 MRI 可在增强 CT 前后立即进行(反之亦然),无需额外的安全考虑。由于 GBCM 的弱 X 射线衰减特性,残留在间质、泌尿系或血管内的 GBCM 在 CT 上可能轻微改变正常和病理表现。然而,几乎对于所有的临床指征,体内残留的 GBCM 均不会影响 CT 的诊断价值。

两次 GBCM 使用间应间隔多长时间?

针对Ⅱ组或Ⅲ组 GBCM,对于 $\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的患者,接受多次、紧密间隔给药的 NSF 风险与单一标准剂量(0.1 mmol/kg)的风险相似,发生 NSF 的风险可能非常小。而对于 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的患者,目前尚未研究评估其多次密集剂量注射的风险。如果临床有需要密集使用 GBCM 的紧急适应症,不应因担心 NSF 风险而推迟检查。如果临床判断可以推后后续的检查,那么间隔超过 24 小时或同步透析可使 GBCM 得以更大的清除率。

在儿科人群中是否应改变上述任何策略?

一般来说,上述关于Ⅲ组 GBCM-钆塞酸二钠等建议,对婴儿和儿童同样适用。婴儿和儿童的肾功能测量应通过简化 Schwartz 公式或基于肌酐-胱抑素 C 的儿童慢性肾脏病研究公式进行评估,而不是使用在成人中开发和验证的 eGFR 公式进行评估^[21,22]。NSF 在儿童中的报道很少(1997—2012 年间,共 23 名 6 岁或以上的儿童)^[23]。在 17 名 NSF 且报道接触过 GBCM 的儿童中,大多数仅接受过Ⅰ组 GBCM。无 1 例

接受过Ⅲ组 GBCM, 无仅接触过Ⅱ组 GBCM 的非混杂儿童患者^[23]。暴露于Ⅱ组或Ⅲ组 GBCM 的儿童患者发生 NSF 的风险尚不清楚。有趣的是, 尽管新生儿和婴儿肾功能不成熟, 且 eGFR 测定通常低于 30 mL/min/1.73m², 但目前尚无关于新生儿或婴儿 NSF 的报道。

总 结

自 1988 年 FDA 批准使用, 至今 GBCM 在临床中已应用近 30 年。得益于大量国内外临床研究, 我们对其安全性的认识不断提高。由于临床医师对于肾病患者应用 GBCM 的肾毒性及 NSF 发生风险的担忧, 导致部分有 GBCM 增强 MRI 检查适应症的患者推迟或取消检查, 造成临床疾病的延误诊断或误诊。ACR 和 NKF 联合共识声明旨在改善和规范有接受静脉注射 GBCM 指征的肾功能受损患者的护理。学习肾病患者 GBCM 的应用指南, 使临床医师对于肾病患者应用 GBCM 的指征有更清晰的认识, 有助于放射科医师与肾脏科医师间更好的达成一致, 作出个体化患者的最佳风险-收益决策。由于中国各地发展的不平衡, 医疗机构可获得的对比剂受多种因素影响, 因此应根据各单位具体对比剂情况来制定安全规范, 合理使用对比剂。

基于上述解读, 我们赞同共识声明中的倡议: ①临床使用中, 应给予标准剂量(0.1 mmol/kg)的 GBCM, 给予标准剂量(0.1 mmol/kg)的Ⅱ组 GBCM 后发生 NSF 或肾毒性的风险极低。②CKD 5 或 5D 期患者注射Ⅱ组 GBCM 后发生 NSF 的风险可能极低, 上述结果是基于 2581 名 CKD 5 或 5D 期个体的研究数据。③对于 AKI 或 eGFR < 30 mL/min/1.73m² 的患者, 如临床有行Ⅱ组 GBCM 增强 MRI 检查的指征, 应积极行检查, 因为无论是否透析, 推迟或拒绝检查的危害都可能大于 NSF 的风险。④临床决策中, 对于Ⅱ组 GBCM 的使用安全界限应考虑到延误诊断或误诊的潜在危害; 进一步探索 GBCM 增强 MRI 检查临床适应症, 将更好的改善风险-收益决策。⑤对于Ⅱ组 GBCM 给药前, 肾功能的筛查并非必需。⑥肾病患者Ⅱ组或Ⅲ组 GBCM 给药后, 无需因此而启用或调整既定的透析方案。⑦上述建议对接受肾毒性药物、化疗或行增强 CT 检查的患者同样适用。

上述指南建议是基于已有的研究数据, 但仍有需进一步完善之处, 比如关于Ⅲ组 GBCM 的安全性, 现有研究显示Ⅲ组 GBCM 相关的非混杂 NSF 发生率为零, 然而由于Ⅲ组 GBCM 利用率远低于Ⅰ组和Ⅱ组 GBCM, 因此其可用的数据很少, 所以大样本、多中心、国际合作研究仍有待进一步开展。我们倡议将大数据

理念和方法应用于多中心数据挖掘中, 获取更全面的数据, 以更高效率获取更可靠的结果^[55]。同时, 应进一步探索研究 GBCM 对于临床的适应症, 更好的帮助临床明确 GBCM 增强检查为患者所带来的获益。

参考文献:

- [1] Balzer T. Presence of gadolinium (Gd) in the brain and body. Presentation to the Medical Imaging Drugs Advisory Committee, FDA[M]. Silver Spring, Md; U. S. Food and Drug Administration, 2017.
- [2] McDonald RJ, Levine D, Weinreb J, et al. Gadolinium retention; a research roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA workshop on gadolinium chelates[J]. Radiology, 2018, 289(2): 517-534.
- [3] 赵凯, 王霄英. 2017EMA 对 MR 增强扫描钆对比剂使用限制的观点及解读[J]. 放射学实践, 2018, 33(1): 10-12.
- [4] 陈明月, 周佳伟, 崔永征, 等. 含钆对比剂在脑部沉积研究[J]. 放射学实践, 2019, 34(10): 1142-1147.
- [5] 孙艳, 郭小超, 黄勇, 等. MR 钆对比剂全身性不良反应的研究: 18540 例连续病例分析[J]. 放射学实践, 2016, 31(12): 1159-1162.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T₁-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material[J]. Radiology, 2014, 270: 834-841.
- [9] 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.
- [10] Girardi M, Kay J, Elston DM, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: clinicopathological definition and workup recommendations [J]. J Am Acad Dermatol, 2011, 65(6): 1095-1106.
- [11] Maripuri A, Jahansen KL. Risk of gadolinium-based contrast agents in chronic kidney disease—is zero good enough[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(2): 230-232.
- [12] Weinreb JC, Rodby RA, Yee J, et al. Use of Intravenous gadolinium-based contrast media in patients with kidney disease: consensus statements from the American college of radiology and the national kidney foundation[J]. Radiology, 2021, 298: 28-35.
- [13] Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. Use of intravenous iodinated contrast media in patients with kidney disease: consensus statements from the American college of radiology and the national kidney foundation[J]. Radiology, 2020, 294(3): 660-668.
- [14] Rogosnitzky M, Branch S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms[J]. Biometals, 2016, 29(3): 365-376.
- [15] Idée JM, Port M, Robic C, et al. Role of thermodynamic and kinetic parameters in gadolinium chelate stability[J]. J Magn Reson Imaging, 2009, 30(6): 1249-1258.
- [16] Attari H, Cao Y, Elmholt TR, et al. A systematic review of 639

- patients with biopsy-confirmed nephrogenic systemic fibrosis[J]. *Radiology*, 2019, 292(2): 376-386.
- [17] Bennett CL, Qureshi ZP, Sartor AO, et al. Gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis: the rise and fall of an iatrogenic disease[J]. *Clin Kidney J*, 2012, 5(1): 82-88.
 - [18] Davenport MS. Virtual elimination of nephrogenic systemic fibrosis: a medical success story with a small asterisk[J]. *Radiology*, 2019, 292(2): 387-389.
 - [19] Alatawi YM, Hansen RA. Empirical estimation of under-reporting in the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(7): 761-767.
 - [20] Takahashi EA, Kallmes DF, Mara KC, et al. Nephrotoxicity of gadolinium-based contrast in the setting of renal artery intervention: retrospective analysis with 10-year follow-up[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2018, 24(6): 378-384.
 - [21] Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(3): 629-637.
 - [22] Staples A, LeBlond R, Watkins S, et al. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(11): 2321-2326.
 - [23] Nardone B, Saddleton E, Laumann AE, et al. Pediatric nephrogenic systemic fibrosis is rarely reported: a RADAR report[J]. *Pediatr Radiol*, 2014, 44(2): 173-180.
 - [24] 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.
 - [25] Prince MR, Zhang H, Morris M, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers[J]. *Radiology*, 2008, 248(3): 807-816.
 - [26] Zou Z, Zhang HL, Roditi GH, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: review of 370 biopsy-confirmed cases[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(11): 1206-1216.
 - [27] Lohani S, Golenbiewski J, Swami A, et al. A unique case of nephrogenic systemic fibrosis from gadolinium exposure in a patient with normal eGFR[J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 2017: bcr-2017-221016.
 - [28] Shibui K, Kataoka H, Sato N, et al. A case of NSF attributable to contrast MRI repeated in a patient with Stage 3 CKD at a renal function of eGFR > 30 mL/min/1.73 m² [J]. *Jpn J Nephrol*, 2009, 51: 676.
 - [29] Swaminathan S, Shah SV. New insights into nephrogenic systemic fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(10): 2636-2643.
 - [30] Smorodinsky E, Ansdell DS, Foster ZW, et al. Risk of nephrogenic systemic fibrosis is low in patients with chronic liver disease exposed to gadolinium-based contrast agents[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(5): 1259-1267.
 - [31] American College of Radiology. Manual on contrast media[EB/OL]. Version 10. 3. Reston, Va: American College of Radiology, 2018. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual>. Accessed December 21, 2019.
 - [32] Elmholt TR, Jørgensen B, Ramsing M, et al. Two cases of nephrogenic systemic fibrosis after exposure to the macrocyclic compound gadobutrol[J]. *NDT Plus*, 2010, 3(3): 285-287.
 - [33] Elmholt TR, Olesen AB, Jørgensen B, et al. Nephrogenic systemic fibrosis in Denmark-a nationwide investigation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82037.
 - [34] Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, et al. Risk of nephrogenic systemic fibrosis in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease receiving a group II gadolinium-based contrast agent: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(2): 223-230.
 - [35] Shankar PR, Davenport MS. Risk of nephrogenic systemic fibrosis in stage 4 and 5 chronic kidney disease following group II gadolinium-based contrast agent administration: subanalysis by chronic kidney disease stage[J]. *Radiology*, 2020, 297(2): 447-448.
 - [36] Lauenstein T, Ramirez-Garrido F, Kim YH, et al. Nephrogenic systemic fibrosis risk after liver magnetic resonance imaging with gadoxetate disodium in patients with moderate to severe renal impairment: results of a prospective, open-label, multicenter study[J]. *Invest Radiol*, 2015, 50(6): 416-422.
 - [37] Tweedle M, Kanal E, Muller R. Considerations in the selection of a new gadolinium-based contrast agent[J]. *Appl Radiol*, 2014, (Suppl): 1-11.
 - [38] Prince MR, Zhang HL, Roditi GH, et al. Risk factors for NSF: a literature review[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30(6): 1298-1308.
 - [39] Othersen JB, Maize JC, Woolson RF, et al. Nephrogenic systemic fibrosis after exposure to gadolinium in patients with renal failure[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(11): 3179-3185.
 - [40] FDA Drug Safety Communication. New warnings for using gadolinium-based contrast agents in patients with kidney dysfunction [EB/OL]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-warnings-using-gadolinium-based-contrast-agents-patients-kidney>. Accessed January 7, 2020.
 - [41] ESUR Guidelines on Contrast Agents[EB/OL]. Version 10. 0. http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10_0_Final_Version.pdf. Published March 2018. Accessed December 22, 2019.
 - [42] Schieda N, Maralani PJ, Hurrell C, et al. Updated clinical practice guideline on use of gadolinium-based contrast agents in kidney disease issued by the Canadian Association of Radiologists[J]. *Can Assoc Radiol J*, 2019, 70(3): 226-232.
 - [43] Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. *Acad Radiol*, 1998, 5(7): 491-502.
 - [44] Okada S, Katagiri K, Kumazaki T, et al. Safety of gadolinium contrast agent in hemodialysis patients[J]. *Acta Radiol*, 2001, 42(3): 339-341.
 - [45] Yee J. Prophylactic hemodialysis for protection against gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis: A Doll's House[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(3): 133-135.
 - [46] Sam AD 2nd, Morasch MD, Collins J, et al. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency[J]. *J Vasc Surg*, 2003, 38(2): 313-318.

- [47] Ergün I, Keven K, Uruç I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(3): 697-700.
- [48] Heinrich MC, Kuhlmann MK, Kohlbacher S, et al. Cytotoxicity of iodinated and gadolinium-based contrast agents in renal tubular cells at angiographic concentrations; in vitro study[J]. Radiology, 2007, 242(2): 425-434.
- [49] McDonald RJ, McDonald JS, Dai D, et al. Comparison of gadolinium concentrations within multiple rat organs after intravenous administration of linear versus macrocyclic gadolinium chelates[J]. Radiology, 2017, 285(2): 536-545.
- [50] Celiker FB, Tumkaya L, Mercantepe T, et al. Effects of gadodiamide and gadoteric acid on rat kidneys; a comparative study[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(2): 382-389.
- [51] Gemery J, Idelson B, Reid S, et al. Acute renal failure after arteriography with a gadolinium-based contrast agent[J]. AJR, 1998, 171(5): 1277-1278.
- [52] Boyden TF, Gurm HS. Does gadolinium-based angiography protect against contrast-induced nephropathy?: a systematic review of the literature[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 71(5): 687-693.
- [53] Naito S, Tazaki H, Okamoto T, et al. Comparison of nephrotoxicity between two gadolinium-contrasts, gadodiamide and gadopentetate in patients with mildly diminished renal failure[J]. J Toxicol Sci, 2017, 42(3): 379-384.
- [54] Akgun H, Gonlusen G, Cartwright J Jr, et al. Are gadolinium-based contrast media nephrotoxic? A renal biopsy study[J]. Arch Pathol Lab Med, 2006, 130(9): 1354-1357.
- [55] 刘义, 王霄英. 大数据概念在医学影像中的应用探索[J]. 放射学实践, 2016, 31(12): 1124-1126.

(收稿日期: 2021-05-12 修回日期: 2021-06-22)

《放射学实践》杂志微信公众平台开通啦!

遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,国内各大学会、协会、组织机构通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序,《放射学实践》杂志入选中国科协发布 10 大领域《我国高质量科技期刊分级目录》业内认可的较高水平期刊。《放射学实践》杂志入选 2020 年版北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。

《放射学实践》杂志微信公众平台立足于准确地传递医学影像领域的最新信息,致力于为关注医学影像领域的广大人士服务。欢迎大家通过微信平台,以文字、图片、音频和视频等形式与我们互动,分享交流最新的医学影像资讯。您还可以通过微信平台免费阅读及搜索本刊所有发表过的论文,投稿作者可以查询稿件状态等。

您可以通过以下方式关注《放射学实践》杂志微信公众平台:

1. 打开微信,通过“添加朋友”,在搜索栏里直接输入“放射学实践”进行搜索。
2. 在“查找微信公众号”栏里输入“放射学实践”即可找到微信公众号,点击“关注”,添加到通讯录。
3. 打开微信,点击“扫一扫”,手机镜头对准下面的二维码,扫出后点击关注即可。



关注有惊喜!