

综述

MRI中钆造影剂所致反应的研究进展

范媛媛* 敬 茜 李 娟

四川大学华西医院放射科/四川大学华西
护理学院 (四川成都 610041)

【摘要】基于螯合的钆(Gd (III))构成的钆造影剂(GBCAs)因其顺磁性质,提高磁共振成像(MRI)诊断的敏感性和特异性,在MRI中广泛应用。然而,GBCAs可能引发患者严重的过敏反应,急性肾损伤,肾源性全身纤维化以及钆沉积等,这篇文献主要回顾了钆造影剂过敏反应(GBCA-HSRs)方面的研究进展,重点关注预防GBCA-HSRs的策略,包括预防用药,选择替代GBCAs的药物或者方法,以及在检查过程中预防等。

【关键词】钆造影剂; 过敏反应;
预防; 磁共振成像

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.07.058

Research Progress on Gadolinium-based Contrast Agent-induced Reactions in MRI

FAN Yuan-yuan*, JING Qian, LI Juan.

Department of Radiation, West China Hospital, Sichuan University/West China School of Nursing, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

ABSTRACT

Based on the chelation of Gd (III), gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are widely used in magnetic resonance imaging (MRI) to improve sensitivity and specificity due to their paramagnetic properties. However, GBCAs may cause severe allergic reactions, acute kidney injury, nephrogenic systemic fibrosis, and gadolinium retention in patients. This review mainly discusses the research progress on gadolinium contrast agent hypersensitivity reactions (GBCA-HSRs) and focuses on strategies for preventing GBCA-HSRs, including pre-medication, alternative drugs or methods to GBCAs, and prevention during the examination process.

Keywords: Gadolinium-based Contrast Agents; Hypersensitivity Reactions; Prevention; Magnetic Resonance Imaging

钆[Gd (III)]因其顺磁性质,在医学诊断和治疗监测中扮演重要的成像辅助角色,适用于多种临床场景。在1960年代,Gd (III)盐形式的毒性在动物研究中被报道,限制了其使用。在1980年代末,第一批由螯合剂稳定的Gd (III)配方的开发,使得Gd (III)作为造影剂的应用得以恢复^[1]。三十多年来,基于螯合的Gd (III)构成的造影剂,通常被称为GBCAs,Gd (III)与具有高亲和力的配体紧密结合,可以将其毒性降低至安全水平,同时保持其顺磁性质^[2],从而提高磁共振成像(MRI)诊断的敏感性和特异性,在MRI中广泛应用。这些造影剂支持对硬化和脑血管事件、中枢神经系统疾病、肿瘤、血管疾病、骨髓疾病等临床状况的诊断^[3]。

到目前为止,全球已经有数百万剂GBCAs被使用,而且大多数患者都能很好地耐受。然而GBCAs的使用过程出现了一些副作用,一些严重肾功能不全患者频繁或高剂量地使用GBCAs,导致了一种罕见的全身性系统性疾病,被称为肾源性全身性纤维化(NSF)^[4],主要表现为皮肤渐进性纤维化、皮肤色素沉积与增厚硬化,个别患者可见线性皮肤带、浅表斑点^[5-6],尽管尚不清楚确切的发病机制,但已确认Gd (III)沉积是导致这种潜在危及生命的疾病的临床特征的原因之一^[7]。GBCAs的使用还出现了一种严重的免疫反应,属于免疫介导的炎症性疾病类型,被称为Gd沉积病,被认为是Gd (III)毒性的一种表现^[8-9]。自2014年确定Gd沉积在苍白球及和齿状核后,还沉积于心脏、肺部、甲状腺等处,引起肝细胞坏死,甲状腺功能异常、钙离子测定偏差等。除此以外,GBCAs还可能引发过敏反应(HSRs)^[10-11],其中大部分是即时反应,临床表现极为多样,范围从轻微的皮肤症状到致命的过敏性休克^[12]。

本篇研究重点探索了近年预防钆造影剂过敏反应(GBCA-HSRs)的措施,同时回顾了关于GBCA-HSRs的研究进展,包括流行病学、危险因素、病理生理机制、临床表现和诊断途径。

1 GBCA-HSRs的流行病学

不同研究中报告的GBCA-HSRs发生率,尤其是GBCA-HSRs B型的存在差异,可能是由于研究所涉及的人群特征或回顾性纳入偏倚所致。据估计,ADR的比例在0.07%至2.4%之间^[13]。在最早描述即时钆造影剂使用不良反应(GBCA-ADR)的病例中,ADR发生率为0.3%,其中HSR率占0.1%。HSR的发生率因反应严重程度而异,从轻度皮肤病变中的0.05%到威胁生命的过敏性休克中的0.01%。报道指出,二甲氨基戊二酸钆是GBCAs中最易引发HSR种类^[14]。除此以外,HSRs分为即时反应和非即时反应(NIRs),即时反应指的是在使用药物后不到6小时内发生^[15]。非即时HSR的估计比例为0.05%,较即时反应更为罕见。

2 GBCA-HSRs的危险因素

研究表明,女性GBCA-HSRs的发生率高于男性(0.13% vs. 0.07%; $P<0.0001$)。此外,与其他类型的检查相比,胸部、腹部-盆腔和肝脏检查GBCA-HSRs的发生率更高^[14]。最新的系统回顾指出,即时HSR的较高发生率与GBCAs的离子性、蛋白结合以及大环结构密切相关,非离子线性螯合剂二甲氨基戊二酸钆的即时反应发生率最低,显著低于线性离子GBCAs以及非离子大环剂^[16]。除此以外,对碘造影剂(ICMs)有过敏反应也可能增加GBCA-HSRs的风险^[13,17]。鉴于GBCAs和ICMs在化学结构上的差异,从一开始就存在IgE介导的交叉反应是不太可能的,有研究假设这与造影剂中的辅料有关^[17],如尼奥帕(lopanidol)等最常用的ICMs含有曲马多醇,一些GBCAs也含有这种成分。

【第一作者】范媛媛,女,护师,主要研究方向:造影剂渗漏、造影剂过敏相关,高压注射器相关,钆造影剂过敏相关。E-mail: fanyuanyuan2028@163.com

【通讯作者】范媛媛

3 GBCA-HSRs的病理生理机制

目前部分研究将GBCA-HSRs的发病归因于生理学和特定的免疫机制。最常见的HSRs与GBCAs的离子性、蛋白结合和大环结构相关^[18]，由肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放组胺等介质所致。虽然GBCAs在体外并非组胺释放剂，但这种释放是由IgE或非IgE介导的^[19]。IgE介导的反应是一个致敏阶段，形成特异性IgE抗体，这些抗体结合到组织中的肥大细胞和循环中的嗜碱性粒细胞表面的高亲和力IgE受体上的抗原，最终导致颗粒脱颗粒和介质的释放，近期的体外嗜碱性粒细胞激活测试也证实了这一过程^[20]。支持非IgE介导机制包括GBCAs直接影响细胞膜、补体激活以及激生缓激肽的生成^[21]。

4 GBCA-HSRs的临床表现

对于即时GBCA-HSRs，通过回顾性分析发现，荨麻疹伴有或不伴有血管神经性水肿是最常见的症状，发生率达到91%，其次是过敏性休克占40.1%^[22]。据报道，反应的严重程度与免疫介导的可能性呈正相关。研究指出，接受GBCAs后出现荨麻疹和支气管痉挛的是非IgE介导的GBCA-HSRs^[23]。

对于非即时GBCA-HSRs，报告称46%的病例在同一天出现症状，20%的病例在随后的一天出现症状，34%的病例表现的时间不确定^[24]。非即时反应极为罕见，荨麻疹(66%)、斑丘疹(33%)和瘙痒(6.6%)是最常见的症状^[25]。

5 GBCA-HSRs的诊断途径

对于疑似GBCA-HSRs的患者，在反应急性期进行临床病史评估，由于即时反应时肥大细胞介导引起组胺酶水平升高^[26]，检测组胺酶和组胺浓度随着即时反应的严重程度增加而显著增加即指向HSR^[23]。

反应缓解后，诊断HSR在于确认致敏原并通过皮肤测试、皮内试验和体外方法等替代方法，排除其他可能导致反应的原因，如乳胶、氯己定和助剂如曲酮胺等。使用GBCAs进行皮肤测试最好在反应后2-6个月内进行，此时获得阳性结果的可能性较高，此过程目前通常按照EAACI-ENDA的建议进行^[27]，首先进行未稀释的GBCAs皮肤刺痕测试，若结果为阴性，则进行1:1000、1:100和1:10稀释的皮内测试，但是使用未稀释的GBCAs进行皮内测试可能会导致假阳性结果。即时反应的病例中，皮肤测试阳性率为15.45%-57.6%^[28]，皮肤测试的阳性率随反应严重程度增加而增加^[29]。据报道，使用磁共振成像中通常注射的GBCAs的十分之一进行皮内试验，其阴性预测值为86%^[30]。最近，针对GBCAs引起的即时和非即时皮肤HSRs提出了一种耐受性良好更好的快速皮内试验方案，其中GBCAs的给药速率接近临床实践中使用的速率，预测性阴性值为89%^[31]。

就体外方法而言，嗜碱性粒细胞活化试验可能是一种有效的附加诊断方法，敏感性为68%，特异性为93%^[32]。

6 GBCA-HSRs的预防

6.1 预先用药 对于之前对任何类型造影剂发生过中度到重度即时HSRs的患者，已经考虑过预先用药。治疗方案包括在放射学检查前按计划间隔使用皮质类固醇，有或没有联合抗组胺药物。但是部分研究对预先用药的效果提出了质疑，因为在尽管预先用药，反应仍可能在高达39%的病例中发生^[33]。反之，对于经历过免疫反应的个体，预先用抗组胺药可能会抑制过敏反应的早期迹象，因此不建议使用。此外，与使用引起反应的GBCAs不同的GBCAs相比，预先用药并没有提供任何预防复发的保护^[34]。然而，最近又一篇研究指出在初始反应为延迟型HSRs的患者中，只有预先用药能有效预防再次发生反应^[35]。因此关于预先用药来预防HSRs有待进一步研究。

6.2 选择替代GBCAs的药物 据报道，使用引发反应的GBCAs时，复发率可高达26%；使用具有相同分子结构的不同GBCAs时，复发率可高达12%；而使用具有不同分子结构类别的GBCAs时，复发率仅为6%^[34]。在选择替代的GBCAs时，需注意

到更严重的反应可能是过敏性的(即IgE介导)。此外，皮肤测试的阴性预测值很高，因此，优先考虑使用产生阴性皮肤测试结果的试剂^[38]。另有几项研究支持选择GBCAs的替代造影剂产生积极的预防作用这一观点^[36-37]。然而，GBCAs之间的交叉反应程度仍然不明确。已有报道显示，在过敏患者皮肤测试中，约三分之一的人存在交叉反应，这些反应主要发生在同一组别(线性/大环化合物)的GBCAs之间，同时与线性化合物相比，大环化合物的交叉反应更高，比例为27.7%与5.5%^[29]。还有报道称存在大环和线性GBCA的多重反应，尽管这种情况并不常见。此外，大多数涉及交叉反应的研究存在重要的限制，因为这些研究通常是回顾性的，未能确保所有患者接受相同的测试方案，样本量较小，并且并非所有GBCAs都在所有患者中进行了测试，或者并非所有患者都接受了皮内试验。

目前已经广泛认可可采用高弛豫度的GBCAs来满足医疗需求。新一代研发的GBCAs应当允许注射与目前一代GBCAs标准剂量相当的钆剂量，同时提供显著的对比增强，从而改善患者管理，或者使用更低的钆剂量来实现对比增强^[39]。除了高弛豫度之外，新一代GBCAs还具有高体内稳定性和最佳的安全性。全球范围内有许多研究团队正在开发新的GBCAs^[40]，其中处于市场批准流程中的分子中，高弛豫度的大环试剂gadopiclenol最为成熟，而且于2023年12月也获得了欧洲药品管理局的批准。

6.3 选择使用GBCAs的替代方法 目前有一些不需要GBCAs的替代方法正在出现，这些方法包括动脉自旋标记、相位对比成像、扩散加权成像、磁化率加权成像和酰胺质子转移成像^[41]。动脉自旋标记是通过标记血液中的自旋来测量血流，相位对比成像是通过测量流体(如血液)的速度和流量，比较流体流动的相位变化，扩散加权成像是通过测量水分子在组织中的随机运动来评估组织的微结构，磁化率加权成像是通过显示组织中微小的磁性成分(如铁血红蛋白)，从而显示脑部血管病变和损伤，而酰胺质子转移成像是通过评估组织中的代谢活性和酸碱度变化，特别适用于肿瘤等疾病的早期检测和评估。与增强MRI相比，这些不需要GBCAs的技术在诊断性能上表现出色，但这也存在如扫描时间延长、对运动敏感或缺乏可用性等的缺点。

6.4 检查过程的预防 在进行临床注射造影剂检查之前，首先需要制定完善的应急预案和抢救措施，准备常用的抢救设备(例如氧气瓶、听诊器等)和药品(如抗过敏药、呼吸兴奋剂等)；其次，医护人员应建议患者在检查前减少进食量，并向患者解释MRI检查的必要性和检查过程中可能出现的不良反应，以缓解患者的紧张情绪并获得他们的合作，同时要求患者签署知情同意书；再者，进行检查前应严格按照说明书中操作，针对高风险人群，应与临床医生商讨病情，慎重考虑后再进行检查，并加强干预措施。在检查过程中，必须全程密切监测患者的情况。一旦患者出现不良反应，立即停止扫描和使用造影剂，并根据反应情况采取相应的处理措施。

不良反应为轻度时密切观察患者直至症状缓解或未加重，多数情况下无需治疗，可以通过充分休息或饮水来自行缓解；不良反应为中重度时，医护人员需要立即有序地进行抗过敏和休克、强心、改善通气和呼吸等相应的抢救措施^[42]。

随着关于GBCA-HSRs研究的逐步深入，可采用术前用药，选择替代性GBCAs以及在检查过程中预防GBCA-HSRs等方法进行预防，未来还需要进行大样本、多中心研究来评估这些方法的实际应用，探索更有效预防的方法以及制定标准化的预防方案。

参考文献

- [1] de Haën C. Conception of the first magnetic resonance imaging contrast agents: a brief history [J]. Top Magn Reson Imaging, 2001, 12 (4): 221-30.
- [2] 李胜斌, 许戴芸, 吕永辉, 等. 铁基磁共振造影剂的研究现状与临床应用展望 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (2): 1-6.
- [3] 马婧怡, 张丽, 张万鑫. 钆喷酸葡胺不良反应的临床分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10 (20): 90-91.

- [4]詹心琪,周朝晖.肾源性系统性纤维化疾病的化学机制和双螯合剂法的抑制研究[J].大学化学,2023,38(12):86-90.
- [5]S. Power, N. Talbot, W. Kucharczyk, et al. MRI对比剂钆布醇的过敏反应: 32991例连续注射病例的前瞻性研究[J]. 国际医学放射学杂志, 2016, 39(6): 687.
- [6]林义秋, 李莉, 谭文慧. 钆喷酸葡胺对比剂在临床中的不良反应分析[J]. 解放军药学报, 2015, 31(2): 177-178.
- [7]Oluwaseola IE, Ahmad AL, Shoparwe NF, et al. Gadolinium based contrast agents (GBCAs): Uniqueness, aquatic toxicity concerns, and prospective remediation. *J Contam Hydrol*. 2022, 250: 104057.
- [8]Semelka RC, Ramalho M. Gadolinium deposition disease: current state of knowledge and expert opinion[J]. *Invest Radiol*, 2023, 58: 523-529.
- [9]Semelka RC, Ramalho M. Commentary on the association of symptoms associated with gadolinium exposure/gadolinium deposition disease and gadolinium-based contrast agents[J]. *Invest Radiol*, 2022, 57: 674-676.
- [10]王军大, 冷静, 杨雅琳, 等. 四种钆对比剂不良反应相关因素分析及处理方式[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(9): 1056-1062.
- [11]Tomas M, Fuentes Aparicio V, Zapatero Remon L, et al. Skin reactions to gadolinium-based contrast media[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2012, 22: 292-293.
- [12]Jung JW, Kang HR, Kim MH, et al. Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media[J]. *Radiology*, 2012, 264: 414-422.
- [13]Gracia Bara MT, Gallardo-Higueras A, Moreno EM, et al. Hypersensitivity to gadolinium-based contrast media[J]. *Front Allergy*, 2022, 3: 813927.
- [14]Aran S, Shaqdan KW, Abujudeh HH. Adverse allergic reactions to linear ionic gadolinium-based contrast agents: experience with 194,400 injections[J]. *Clin Radiol*, 2015, 70: 466-475.
- [15]Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy[J]. *Allergy*, 2014, 69: 420-437.
- [16]Behzadi AH, Zhao Y, Farooq Z, Prince MR. Immediate allergic reactions to gadolinium-based contrast agents: a systematic review and meta-analysis[J]. *Radiology*, 2018, 286: 471-482.
- [17]Lukawska J, Mandaliya D, Chan AWE, et al. Anaphylaxis to trometamol excipient in gadolinium-based contrast agents for clinical imaging[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7: 1086-1087.
- [18]Vega F, Lopez-Raigada A, Múgica MV, et al. Fast challenge tests with gadolinium-based contrast agents to search for an alternative contrast media in allergic patients[J]. *Allergy*, 2022, 77: 3151-3153.
- [19]Thong BY, Vultaggio A, Rerkpattanapit T, et al. Prevention of drug hypersensitivity reactions: prescreening and premedication[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9: 2958-2966.
- [20]Javaloyes G, Goikoetxea MJ, Sanz ML, et al. Basophil activation test in the diagnosis of gadobutrol anaphylaxis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 108: 286-287.
- [21]Bansie RD, Karim AF, van Maaren MS, et al. Assessment of immediate and nonimmediate hypersensitivity contrast reactions by skin tests and provocation tests: a review[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2021, 35: 20587384211015061.
- [22]Gauthier A, Mankouri F, Demoly P, et al. Nonimmediate maculopapular erythema induced by a gadolinium-based contrast agent[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2022, 32: 226-228.
- [23]Clement O, Dewachter P, Mouton-Faivre C, et al. Immediate hypersensitivity to contrast agents: the French 5-year CIRTACI Study[J]. *EClinicalMedicine*, 2018, 1: 51-61.
- [24]Power S, Talbot N, Kucharczyk W, et al. Allergic-like reactions to the MR imaging contrast agent gadobutrol: a prospective study of 32 991 consecutive injections[J]. *Radiology*, 2016, 281: 72-77.
- [25]Nagai H, Nishigori C. A delayed reaction to the magnetic resonance imaging contrast agent gadobutrol[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5: 850-851.
- [26]Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity[J]. *Allergy*, 2021, 76: 1325-1339.
- [27]Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity[J]. *Allergy*, 2002, 57: 45-51.
- [28]Kolenda C, Dubost R, Hacard F, et al. Evaluation of basophil activation test in the management of immediate hypersensitivity reactions to gadolinium-based contrast agents: a five-year experience[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5: 846-849.
- [29]Mankouri F, Gauthier A, Srisuwatchari W, et al. Hypersensitivity to gadolinium-based contrast agents: a single-center retrospective analysis over 7 years [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9: 1746-1749.e2.
- [30]Seta V, Gaouar H, Badaoui A, et al. Low-dose provocation and skin tests in patients with hypersensitivity to gadolinium-based contrast agents[J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49: 724-728.
- [31]Vega F, Lopez-Raigada A, Múgica MV, Blanco C. Fast challenge tests with gadolinium-based contrast agents to search for an alternative contrast media in allergic patients[J]. *Allergy*, 2022, 77: 3151-3153.
- [32]Kolenda C, Dubost R, Hacard F, et al. Evaluation of basophil activation test in the management of immediate hypersensitivity reactions to gadolinium-based contrast agents: a five-year experience[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5: 846-849.
- [33]Walker DT, Davenport MS, McGrath TA, et al. Breakthrough hypersensitivity reactions to gadolinium-based contrast agents and strategies to decrease subsequent reaction rates: a systematic review and meta-analysis[J]. *Radiology*, 2020, 296: 312-321.
- [34]Ryoo CH, Choi YH, Cheon JE, et al. Preventive effect of changing contrast media in patients with a prior mild immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based contrast agent[J]. *Invest Radiol*, 2019, 54: 633-637.
- [35]Ahn YH, Kang DY, Park SB, et al. Allergic-like Hypersensitivity Reactions to Gadolinium-based Contrast Agents: An 8-year Cohort Study of 154539 Patients[J]. *Radiology*, 2022 May; 303(2): 329-336.
- [36]Park SJ, KangDY, SohnKH, et al. Immediate mild reactions to CT with iodinated contrast media: strategy of contrast media readministration without corticosteroids[J]. *Radiology*, 2018, 288: 710-716.
- [37]Park HJ, Park JW, Yang MS, et al. Re-exposure to low osmolar iodinated contrast media in patients with prior moderate-to-severe hypersensitivity reactions: a multicentre retrospective cohort study[J]. *Eur Radiol*, 2017; 27: 2886-2893.
- [38]Brockow K, Sanchez-Borges M. Hypersensitivity to contrast media and dyes[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2014, 34: 547-564. viii.
- [39]Minton LE, Pandit R, Porter KK. Contrast-enhanced MRI: History and current recommendations[J]. *Appl Radiol* 2021; 50(6): 15-19.
- [40]Robic C, Port M, Rousseaux O, et al. Physicochemical and pharmacokinetic profiles of gadopicleonol: A new macrocyclic gadolinium chelate with high T1 relaxivity[J]. *Invest Radiol* 2019; 54(8): 475-484.
- [41]Falk Delgado A, Van Westen D, Nilsson M, et al. Diagnostic value of alternative techniques to gadolinium-based contrast agents in MR neuroimaging—A comprehensive overview[J]. *Insights Imaging* 2019; 10(1): 84.
- [42]张卫, 刘锡丹, 周龙龙, 等. 含钆造影剂不良反应的文献分析[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(18): 2802-2805.

(收稿日期: 2024-07-04)

(校对编辑: 姚丽娜、翁佳鸿)