

离子型和非离子型造影剂 的不良反应和合理应用

欧阳雍 马和平 苏冠琴 于 明

摘要: 本文对两组分别应用离子型和非离子型造影剂(ICM和NICM)行常规血管造影(CA)、DSA和CT增强病例的造影剂不良反应(ADRs)作了回顾性分析。结果证实:(1)由于ICM的高渗透压、离子电荷和化学毒性,使其ADRs发生率高于NICM;高危因子病例如选用NICM,ADRs将可明显减少;(2)经动脉注射造影的ADRs发生率高于经静脉注射法;(3)曾有ICM之ADRs病例,可以继续应用NICM;(4)由于低渗性NICM对血浆容量的增加和血管内造影剂的稀释影响甚小,故使用低于ICM所用的浓度或/和剂量的NICM进行同类检查仍可获得优质图像;(5)虽然NICM是一较安全的理想造影剂,但在高危人群仍必须谨慎应用。提出NICM合理选用的参考标准。

关键词: 造影剂,比较研究 造影剂,不良反应

Adverse Drug Reactions of Ionic & Nonionic Contrast Media and Rationale for Use

OuYang Yong, Ma Heping, Su Guanqin, et al. Department of Interventional Radiology,
Inner Mongolia Autonomous Region Hospital, Huhehaote 010017

ABSTRACT In this paper, adverse drug reaction (ADRs) of two groups using ionic contrast media (ICM) and nonionic contrast media (NICM) respectively for conventional angiography (CA), DSA and contrast enhanced CT (CTE) were analysed and compared with the recent literature.

The results of this study indicated that (1) using ICM for CA, DSA and CTE, the incidence of ADRs is higher than that of NICM because of its high osmolarity, the effect of electric charge and chemotoxicity; however, even in the at-risk patients the incidence of ADRs, can be significantly decreased by using NICM. (2) the incidence of ADRs in patients with rapidly intraarterial injection is higher than that of intravenous injection; (3) the patients with ADRs to ICM previously could be reexamined by using NICM without inducing the ADRs (4) using lower concentration or/and volume of NICM than that of ICM may obtain superior images than the equivalent ICM because of the little influence of NICM on the plasma volume and the concentration of intravascular contrast media; and (5) though NICM is surely a safe and ideal contrast media, it still must be careful to use in at-risk patients.

Because of its high cost limiting its universal use, a selective use in at-risk patients for the intravenous examinations is proposed by us. Excluding the usual high risk factors described in literature, we suggested that if the patients with the following factors, NICM should be the preferred choice for the angiography and CTE: (1) the post-operative patients of brain disease; (2) the patients with coma or shock; (3) the patients with peripheral arterial of venous thrombosis and (4) the patients for interventional procedures of cardiovascular system (CVIR).

作者单位: 010017 呼和浩特市,内蒙古自治区医院

In addition to, the authors pointed out that some new problems concerning with the contrast media (CM) must be noticed in the procedures of CVIR: the overdose of CM, the adverse effects resulted from the mixing of CM with other pharmaceutical products injected and the evaporated hyperconcentration decomposition, or carbonization of the CM resulted from the interaction within high energy equipment or under high temperature.

Key words: Contrast media comparative studies Contrast media Adverse drug reactions

近年来,不少文献作过离子型和非离子型造影剂(Ionic and Nonionic Contrast Media, ICM和NICM)的不良反应(Adverse drug reactions, ADRs)比较性研究,一致指出 NICM 的 ADRs,尤其是重度反应,明显低于 ICM;但由于其价格较昂贵,故对其临床合理应用还有争论^[1~4]。本文通过对应用 ICM 进行造影和 CT 增强的 3,000 例(ICM 组)和用 NICM 行同类检查的 100 例高危因子病例(NICM 组)的 ADRs 之回顾性分析及与近期文献的比较,对两类造影剂的生物学安全性、ADRs 发生率及其与高危因子的关系、临床应用和心血管介入放射治疗中应用造影剂可能出现的新问题作了探讨。

材料和方法

ICM 组:应用复方泛影葡胺(上海信谊药厂生产)和 Angiografin(德国先灵公司生产)的 3000 例为随机选自 1988 年 10 月至 1992 年 10 月间在我科接受血管造影(CA)、DSA/DSA 下导管治疗和 CT 增强且资料完整的病例,包括普通和高危因子病例(但在此期间,部分意识障碍和有过敏史病例,我们主动放弃了造影或 CT 增强)。3000 例中,男 1687 例,女 1313 例,年龄为 8~85 岁,平均 42 岁。3000 例中,CA 90 例。主要用于下肢静脉疾患的诊断性检查;各部位的 DSA/DSA 下导管治疗共 558 例,其中选择性肢体动脉 IADSA 占 63 例。所用的 ICM 浓度: IADSA 和 IVDSA(近病灶注射),30%; 下肢静脉 CA, 40%; IVDSA(远病灶注射), 60%; IVDSA(再循环法)和其他部位 CA, 76%。IADSA 和 IVDSA(近病灶注射)之造影剂用量因而只是 CA 和 IVDSA(再循环法和远病灶注射)造影剂用量的 1/2~2/3。3000 例中接受 CT 增强共 2352 例,全部使用 60% 的浓度,经前臂

静脉快速手推注,用量为 80~100ml。

NICM 组:应用 Omnipaque(挪威奈可明公司生产)和 Ultravist(德国先灵公司生产)的 100 例为 1993 年后在我科接受同类检查的高危因子患者,男 57 例,女 43 例;年龄为 10~78 岁,平均 39.2 岁。包括有造影剂过敏史、药物过敏史和碘过敏试验阳性者共 28 例,有过敏性疾患 13 例,高龄、重症糖尿病、意识障碍者共 20 例,高危部位 DSA/DSA 下导管治疗 26 例,下肢动脉或静脉血栓性脉管炎患者造影 13 例。CA、DSA 所用 NICM 浓度与 ICM 组相似,分别为: 350mgI/ml($\div 76\%$)、300mgI/ml($\div 60\%$)、或稀释成 200mgI/ml($\div 40\%$)或 150mgI/ml($\div 30\%$);CT 增强用 300mgI/ml 50~70ml。

对两组中出现的 ADRs 按 Ansell 和 Schie-hadi's 分级分为轻、中和重度反应。此外,鉴于 NICM 组使用之造影剂浓度/剂量略低于作同类检查的 ICM 组;因此,我们对 NICM 组之 CA、DSA 和 CT 增强图像,又分别根据其血管对比度和清晰度及正常组织和病变的强化程度等进行质量评定,分为优良、满意和较差三类。

结 果

两组 ADRs 发生率见图 1。轻、中度反应包括潮红、喷嚏、鼻塞、发痒、荨麻疹、恶心、呕吐、心悸、心律不齐和一时性血压下降或呼吸困难等。重度反应 7 例(0.23%)均见于 ICM 组,详见附表,其中 4 例见于经动脉注射术中。NICM 组 7 例轻、中度反应(7%)中 1 例为曾有 ICM 重度 ADRs 患者。ICM 组中,CA、DSA 648 例和 CT 增强 2352 例之 ADRs 发生率比较,见图 2。

NICM 组 100 例中 52 例 CA 和 DSA 图像中 95.4% 达到优良或满意程度,48 例 CT 增强中 93.2% 达到优良或满意。

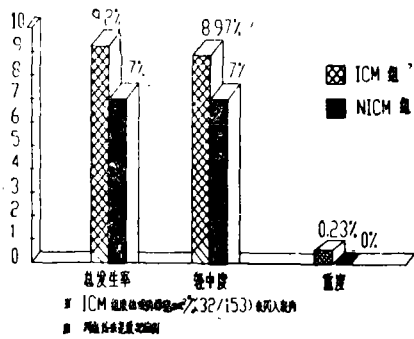


图 1 ADRs 发生率

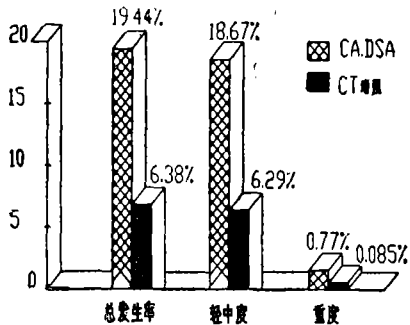


图 2 DSACA/CTE 之 ICM 的 ADRs 发生率

附表 ICM 重度 ADRs 7 例分析

表 现	例数	基础疾病	注入途径	愈后
休 克	1	肝 癌 TACE	碘过敏 试验	痊愈 (NICM)
偏瘫失语	2	脑缺血	脑A	减轻
精神错乱	1	AVF术后	脑A	痊愈
视觉缺失	2	肺癌TAI 鼻咽癌	锁骨下A CTE	复明
腹痛抽搐	1	脑瘤	CTE	痊愈

讨 论

一、造影剂的 ADRs 的发生机理可概括为：较少见的与剂量无关的特异质反应，是与造影剂损伤血管内皮细胞引起的介质释放、激肽和补体等系统激活和抗体—抗原反应有关；较多见的理化反应，是与造影剂的渗透压、离子电荷和化学毒性等密切相关，且随造影剂浓度和剂量的增加而增多。后者主要取决于造影剂的分子结构^[6]。从造影剂渗透压计算公式^[6]也可看出其与分子结构的密切关系：渗透压

$$(\text{mOsm/kg}) = \left(\frac{\text{mgI/ml}}{N \times 127} \right) \times K \times G, N = \text{每个}$$

分子中碘原子数目，127=碘的分子量，K=粒子数目，G=渗透压系数。所以单体 NICM(如 Omnipaque 和 Ultravist) 的渗透压可低于单体 ICM(如复方泛影葡胺和 Angiografin) 约一倍。由于 NICM 具有低渗透压、无离子电荷、苯环上无羧基和每个分子中平均分布的羧基团形成保护性外壳，将疏水性的碘原子有效屏蔽起来(聚积效应)等特性，因而对人体的不良影响和化学毒性明显减小，ADRs 出现少而温和。

二、有关 ICM 和 NICM 两类造影剂 ADRs 发生率的大病例组比较研究当首推 Katayama 等的报道，其次为 Palmer 等和 Wolf 等的报道^[1,2,3]，ICM 的 ADRs 发生率皆大于 NICM 约 4~6 倍。本文 ICM 组 3000 例的 ADRs 发生率为 9.2%，低于 Katayama 等和 Palmer 等的报道(12.66% 和 13.85%)，其原因可能有：(1) 部分高危因子病例被放弃了造影或 CT 增强；(2) 本文病例中多数都是接受 DSA 检查。高危因子人群的 ADRs 发生率，不论应用 ICM 或 NICM，都将高出普通人群约 2~5 倍^[2,3]，但是，如若在高危因子人群应用 NICM 时，其 ADRs 发生率仍可较应用 ICM 时降低约 3~8 倍^[2~5]。本文 NICM 组 100 例高危因子患者仅 7 例出现 ADRs (7%)，而且全为轻、中度反应，与梅红等^[3]报道相似。

三、通过 ICM 组 DSA·CA 和 CT 增强病例的 ADRs 发生率比较(图 2)，可见经动脉快速注射法的 ADRs 发生率高于静脉注射法，尤其是重度反应更为明显，7 例重度反应中 4 例见于动脉注射法(附表)；且重度 ADRs 如能及时治疗，多数可获痊愈或减轻，本组 7 例重度反应无一例死亡。此外，7 例 ICM 重度反应中一例数月后改用 NICM(Omnipaque) 行肝癌 TACE，连续数次仅出现轻度反应，与 Siegle 等^[7]的报道相同，他还指出：16%~44% 的有 ICM ADRs 病例，即使术前不投于预防药物，继续应用 Omnipaque 也可不再出现 ADRs。

四、通过 NICM 组 100 例图像质量评价提示：由于低渗性 NICM 扩容作用和造影剂的稀释小于 ICM，故使用略低于 ICM 的浓度或/和剂量的 NICM 作同类检查，仍可获得优质图像。

五、关于 ICM 和 NICM 的合理应用，我们结合文献复习和我国国情提出下列情况选用 NICM：(1)高危人群经血管注射之各种造影和 CT 增强，(2)蛛网膜下腔和脑室造影，(3)有 ICM ADRs 史者；以下情况仍应用 ICM：(1)普通人群经血管注射之各种造影和 CT 增强，(2)其它非血管内注射之造影，如逆行尿路造影、胆管造影和子宫输卵管造影等。此外，根据本文两组结果分析，我们建议下列 4 种情况也应选用 NICM：(1)颅脑手术后病例之血管造影复查，(2)意识障碍病例之血管造影和 CT 增强，(3)血栓性闭塞性脉管炎病例之血管造影和(4)接受各种心血管介入放射治疗的病例。

六、通过两组病例 ADRs 的分析和文献复习^[8]，我们认为在心血管介入放射治疗术中使用造影剂时有以下问题值得注意：(1)由于导管长时间滞留于血管腔引起的血流持续受阻和缺氧、经导管的治疗操作所致的有意的或无意的血管壁损伤以及多次试验注射和造影所致的造影剂用量过大等，皆可导致造影剂 ADRs 和并发症增多；为此，应尽可能采用小剂量稀释的 NICM 在 DSA 设备下进行操作；(2)造影剂和经导管注入的某些药物或制剂相互混合或相互作用可引起不良反应或后果，如 Ioxaglate + Papaverine 或 Ioxaglate/Iopamidol + 乙醇 + 血液等可形成沉淀物并导致误栓，Omnipaque + Adrenalin 可使后者很快氧化失效；为此，术前应注意造影剂之配伍禁忌；(3)物理性高温，如沸水、热沸的造影剂和能产生 400℃~2000℃ 高温的激光探头等，在导管治疗中的应用，可使同时注入的造影剂水分蒸发而浓缩，甚至碳化或产生分解产物，并可作用于导管或一次性注射器的内壁而产生有害物质，从而导致不良反应或后果，有关问题有待于进一步研究。

七、NICM 虽是比较安全、理想的造影剂，

但也并非十全十美，目前常用的单体 NICM 的渗透压仍高出血液约二倍，还存在有肾脏毒性和血液凝集作用，其延迟性不良反应发生率可达 0.4%~22.8%^[9]，与 ICM 近似。因此，高危因子病例应用 NICM 时，仍应提高警惕。

参 考 文 献

1. Wolf GL, Arenson RL, Cross AP. A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: Comparison of adverse effects. *AJR*, 1989, 152:939.
2. Katavama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: A report from the Japanese committee on the safety of contrast media. *Radiology*, 1990, 175:621.
3. 梅红,沈天真,陈星荣. 碘海醇(Omnipaque)与泛影葡胺在 CT 增强检查 160 例高危因素的副反应、新药与临床, 1991;10:242.
4. 冯晓源,梅红,陈星荣,等. 非离子型造影剂 Ultravist 和离子型造影剂泛影葡胺用于高危人群 CT 增强扫描的比较,新药特药通讯 1991;3:27.
5. Almen T. Relations between chemical structure, animal toxicity and clinical adverse effects of contrast media. In: Enge I, Edgren J. Patient safety and adverse events in contrast medium examinations. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1989; 25.
6. Katayama H. Chemicophysical properties and adverse reactions of X-ray contrast media. *Proceedings of 18th International Congress of Radiology (SINGAPORE)*, 1994;735.
7. Siegle RL, Halvorsen RA, Dillon J, et al. The use of Iohexol in patients with previous reactions to ionic contrast material. A multicenter clinical trial. *Invest Radiol*, 1991; 26:411.
8. Laerum F, Enge I. Contrast media properties in interventional Radiology. In: Enge I, Edgren J. Patient safety and adverse events in contrast medium examination. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1989; 147.
9. Yamaguchi K, Takanashi I, Kanauchi T, et al. Retrospective survey of delayed adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Proceedings of 77th Scientific Assembly and Annual Meeting (Chicago)*, 1991;10.