DOI:10.16016/j.2097-0927.202208068

332 683 例 CT 增强检查患者非离子碘对比剂急性不良反应情况及其影响因素分析

邱海燕,王羚入,李建洁,陈 兰,李 雪 400042 重庆,陆军特色医学中心放射科

[摘要] **目的** 分析真实世界中非离子碘对比剂(iodinated contrast medium,ICM)急性不良反应(acute adverse reactions,AARs)的发生情况及影响因素。**方法** 采用回顾性病例对照研究,纳入 2014-2020 年在陆军特色医学中心使用 ICM 行 CT 增强检查的 332 683 例患者,其中男性 184 498 例,女性 148 185 例,年龄 0~101(57.91±14.36)岁,根据是否发生 AARs 分为病例组和对照组。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析筛出发生 ICM-AARs 的影响因素。**结果** 病例组 931 例(发生 ICM-AARs 者),对照组 331 752 例(未发生 ICM-AARs 者)。ICM-AARs 总发生率为 0.28%,其中轻度、中度、重度 AARs 分别占 93.88%、4.83%、1.29%。回归分析结果显示,既往有 ICM 不良反应发生史(OR=22.881, 95%CI:16.235~32.246)、其他过敏史(OR=4.406, 95%CI:2.338~8.303)、患有哮喘(OR=5.614, 95%CI:2.596~12.138)与 ICM-AARs 的关联强度较强(P<0.05),性别、来源、药物过敏史、ICM 类型和注射速度 5 个危险因素和高龄、ICM 使用史、高血压病史 3 个保护因素(OR=0.396~1.674)与 ICM-AARs 的关联强度较弱(P<0.05)。**结论** ICM-AARs 发生率为 0.28%,以轻度不良反应为主。既往有 ICM 不良反应发生史、其他过敏史、哮喘是 ICM-AARs 发生的主要影响因素。

[关键词] 电子计算机断层扫描;碘对比剂;影响因素;急性药物不良反应;Logistic 回归分析;真实世界

[中图法分类号] R181.22;R595.4;R981.1 [文献标志码] A

Acute adverse reactions and influencing factors of non-ionic iodine contrast in 332 683 patients undergoing contrast-enhanced CT scanning

QIU Haiyan, WANG Lingru, LI Jianjie, CHEN Lan, LI Xue Department of Radiology, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the incidence and influencing factors of acute adverse reactions (AARs) of non-ionic iodine contrast medium (ICM) in the real world. **Methods** A retrospective case-control study was carried out on 332 683 patients receiving ICM-enhanced CT examination at our medical center from 2014 to 2020. They were 184 498 males and 148 185 females, at an age from 0 to 101 (57.91±14.36) years. According to experiencing AARs or not, the patients were divided into case group (ICM-AARs, n=931) and control group (no ICM-AARs, n=331 752). Single factor and multi factor logistic regression analyses were used to screen out the influencing factors of ICM-AARs. **Results** In the cohort, the incidence of ICM-AARs was 0.28% (931/332 683), with mild, moderate and severe AARs accounted for 93.88%, 4.83% and 1.29%, respectively. The results of regression analysis showed that history of ICM adverse reactions (OR=22.881, 95%CI: 16.235~32.246), history of other allergies (OR=4.406, 95%CI: 2.338~8.303) and asthma (OR=5.614, 95%CI: 2.596~12.138) were closely associated with the occurrence of ICM-AARs (P<0.05). Gender, source, history of drug allergy, ICM type and injection speed were risk factors, while older age, history of ICM use and hypertension history were protective factors (OR=0.396~

[基金项目] 重庆市科卫联合医学科研项目(2019ZDXM049)

[通信作者] 李 雪,E-mail:lixue928136@163.com

2097-0927/Copyright © 2023, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

1.674, $P<0.05$), but the strengths of above associations with the ICM-AARs were relatively weak ($P<0.05$). **Conclusion** The incidence of ICM-AARs is 0.28%, mainly mild adverse reactions. Previous history of ICM adverse reactions, other allergies, and asthma are the main factors affecting the occurrence of ICM-AARs.

[**Key words**] computed tomography; iodine contrast medium; influencing factors; acute adverse drug reactions; logistic regression analysis; real world

Supported by the Joint Medical Research Project of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2019ZDXM049).
Corresponding author: LI Xue, E-mail: lixue928136@163.com

碘对比剂(iodinated contrast medium,ICM)是影像检查的重要显影剂,近年来临床对影像检查的依耐性不断增强,每年全世界使用 ICM 量超过 1 亿次[1]。尽管 ICM 的使用给临床诊断带来诸多益处,但同时也存在固有风险。ICM 所致不良反应在药物不良反应中排第二位,仅次于抗癌药[2]。其中,急性不良反应(acute adverse reactions,AARs)占 ICM 不良反应的 86.4%~96.3%[3-4],虽发生率为 0.42%~0.48%[4-5],但检查基数大,且国内外均有发生严重 ICM-AARs 致死亡的报道[6-7]。目前,国内未发现有 ICM-AARs 的大数据分析报告,虽然国外有相关研究,但研究人群、研究方法不尽相同,其研究结果是否符合我国人群特点尚不清楚。因此,本研究回顾性收集了为期 7 年的数据,纳入了随机对照试验无法纳入的人群、无法评估的暴露因素或无法承受的结局指标[8]。拟通过对大样本真实世界数据进行分析,反映患者医疗参与和健康状况的真实现象,从而探寻 ICM-AARs 真正的影响因素,析出主要的危险因子,为后续进行风险预测模型的构建提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经陆军特色医学中心伦理委员会批准(2022 第 80 号)。纳入标准:①常规接受 CT 增强,评估符合要求的患者;②对于有风险因素但因病情诊断的需求,临床迫切需要 CT 增强的患者。排除标准:①临床资料收集表单填写不规范;②患者意识不清,无法准确评估病史;③绿色通道病史不详的患者;④发生延迟不良反应者。收集 2014-2020 年 334 134 例病例,排除 1 451 例,最终纳入 332 683 例病例。

1.2 研究方法

采用大样本量的回顾性病例对照研究。将纳入病例中发生急性不良反应者设为病例组,未发生不良反应者设为对照组。ICM 相关药物不良反应分类标准:根据 ACR (v.10.3)和 ESUR (v.10.0)发布的标准进行分类[9-10]:急性(1 h 内),延迟性(1 h 至 1 周内),超延迟性(1 周以后)。严重程度:轻度(体征和症状自限,无进展迹象),中度(体征和症状更明显,通常需要医疗管理),严重(症状和体征通常威胁生命,如果处理不当,可能导致永久性发病或死亡)。本研究仅对 1 h 内发生的 AARs 进行分析。

通过自行设计临床试验观察表(CRF 表)收集相关资料,项目包括:①患者的基线特征,包括年龄、性别和患者来源;②ICM 使用史;③ICM 信息(商业名称、注射剂量、速度、检查部位);④风险因素(ICM 不良反应发生史、其他过敏史、哮喘、肿瘤放化疗、甲亢、糖尿病需治疗、高血压、冠心病、肾功能不全、肾手术史、痛风等既往史及基础疾病);⑤对于发生 ADR 的患者,记录发生的日期、发生的时间、ICM 名称、临床表现、生命体征、治疗方式、常用药物、缓解时间和临床结局等。

质量控制:为了保证评估结果的准确度或一致性,提前对护士进行培训。采用统一标准、统一方式,由专人一对一评估、收集观察对象的资料,每天逐项检查,有缺失项及时追溯,难以追溯者删除,以减少信息偏倚、回忆偏倚。录入数据后双人背靠背再次与原始资料核对,以保证数据的可信度,尽可能保证数据的准确性和完整性。

1.3 统计学分析

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件,分类变量以率(%)描述。使用 Logistic 回归分析筛选结局变量的影响因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICM-AARs 的总体发生率及两组临床特征比较

本研究共纳入 332 683 例患者,男性 184 498 例,女性 148 185 例,年龄 0~101(57.91±14.36)岁。其中病例组 931 例,男性 476 例,女性 455 例;对照组 331 752 例,男性 184 022 例,女性 147 730 例。病例组年龄<70 岁 840 例,≥70 岁 91 例;对照组年龄<70 岁 260 683 例,≥70 岁 71 069 例。病例组门诊患者 392 例,住院患者 539 例;对照组门诊患者 151 979 例,住院患者 179 773 例。性别、年龄、患者来源两组差异有统计学意义($P<0.05$)。两组其他临床特征比较见表 1。

表 1 两组 CT 增强患者临床特征比较

因素	例数	对照组(n=331 752)	病例组(n=931)	统计量	P 值
季度					
一季度	69 040	68 819	221	7.910	0.048
二季度	89 064	88 803	261		
三季度	87 864	87 634	230		
四季度	86 715	86 496	219		
性别					
男	184 498	184 022	476	7.085	0.008
女	148 185	147 730	455		
年龄					
<70 岁	261 523	260 683	840	74.910	0.000
≥70 岁	71 160	71 069	91		
来源					
门诊	152 371	151 979	392	5.136	0.023
住院	180 312	179 773	539		
ICM 使用史					
否	195 054	194 452	602	15.123	0.001
是	137 083	136 754	329		
未知	546	546	0		
ICM 不良反应发生史					
否	331 619	330 728	891	710.728	0.000
是	729	689	40		
未知	335	335	0		
特异性过敏					
否	332 590	331 660	930	0.254	0.615
是	89	88	1		
哮喘史					
否	332 321	331 395	926	12.262	0.000
是	358	353	5		
花粉热史					
否	332 517	331 588	929	2.369	0.124
是	164	162	2		
药物过敏史					
否	307 549	306 734	815	32.158	0.000
是	25 134	25 018	116		
食物过敏史					
否	330 985	330 064	921	4.791	0.029
是	1 697	1 687	10		
其他过敏史					
否	331 954	331 033	921	27.531	0.000
是	727	717	10		
行放化疗					
否	315 005	314 113	892	2.347	0.126
是	17 678	17 639	39		
肾功能不全					
否	332 141	331 211	930	0.000	1.000
是	542	541	1		
肾手术史					
否	332 564	331 633	931	0.000	1.000
是	119	119	0		

续表 1

因素	例数	对照组(n=331 752)	病例组(n=931)	统计量	P 值
糖尿病					
否	302 138	301 283	855	1.161	0.281
是	30 545	30 469	76		
使用肾毒性药物					
否	332 655	331 724	931	0.000	1.000
是	28	28	0		
高血压					
否	254 310	253 524	786	33.041	0.000
是	78 373	78 228	145		
冠心病					
否	314 633	313 758	875	0.632	0.427
是	18 050	17 994	56		
心功能不全					
否	331 920	331 004	916	77.907	0.000
是	763	748	15		
哮喘					
否	332 315	331 391	924	29.170	0.000
是	368	361	7		
甲亢					
否	332 589	331 658	931	0.000	1.000
是	94	94	0		
痛风					
否	331 595	330 669	926	0.700	0.403
是	1 088	1 083	5		
新增重症肌无力					
否	332 553	331 622	931	0.000	1.000
是	130	130	0		
ICM 类型					
低渗	280 714	279 961	753	8.667	0.003
等渗	51 969	51 791	178		
ICM 注射速度					
<5 mL/min	212 413	211 867	546	10.945	0.001
≥5 mL/min	120 270	119 885	385		
ICM 注射剂量					
<100 mL	307 047	306 196	851	1.033	0.309
≥100 mL	25 636	25 556	80		

ICM-AARs 发生率为 0.28%(931/332 683)。根据程度分,轻度 874 例,发生率为 0.263%(874/332 683),占 93.88%;中度 45 例,发生率为 0.014%(45/332 683),占 4.83%;重度 12 例,发生率为 0.004%(12/332 683),占 1.29%。各型 AARs 情况见表 2。

2.2 患者 ICM-AARs 的影响因素

以患者 AARs 作为因变量(阴性=0,阳性=1),影响因素为自变量。当影响因素为多分类变量时,采用哑变量进行处理,并对各变量进行赋值。单因素分析发现季度、性别、年龄、来源、ICM 使用史、ICM 不良反应发生史、哮喘史、花粉热史、药物过敏史、食物过敏史、其他过敏史、高血压、哮喘、对比剂类型、注射速度差异有统计学意义(P<0.05)。

将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析。结果显示:性别、年龄、来源、ICM 使用史、ICM 不良反应发生史、药物过敏史、其他过敏史、高血压、哮喘、对比剂类型、注射速度是发生 ICM-AARs 的影响因素,见表 3。

表 2 发生急性不良反应患者各型 AARs 分布(例)

项目	轻度	中度	重度
性别			
男	461	11	4
女	413	34	8
年龄			
<70 岁	789	41	10
≥70 岁	85	4	2
患者来源			
门诊	373	15	4
住院	501	30	8
ICM 使用史	312	15	2
ICM 不良反应发生史	39	1	0
特异性过敏史	1	0	0
哮喘史	3	1	1
花粉热	2	0	0
药物过敏史	108	7	1
食物过敏史	10	0	0
其他过敏史	10	0	0

表 3 患者急性不良反应 Logistic 回归分析

影响因素	单因素分析		多因素分析	
	P 值	*OR*(95%*CI*)	*P* 值	*OR*(95%*CI*)
一季度	0.048		0.171	
二季度	0.333	0.915(0.765~1.095)	0.554	0.947(0.791~1.134)
三季度	0.032	0.817(0.679~0.983)	0.080	0.847(0.703~1.020)
四季度	0.013	0.788(0.654~0.951)	0.065	0.837(0.693~1.011)
性别	0.008	1.191(1.047~1.354)	0.029	1.154(1.015~1.313)
年龄	0.000	0.365(0.294~0.453)	0.000	0.396(0.316~0.496)
来源	0.024	1.162(1.020~1.324)	0.005	1.207(1.059~1.376)
ICM 使用史	0.000	0.777(0.679~0.889)	0.000	0.707(0.614~0.814)
ICM 不良反应发生史	0.000	21.549(15.563~29.839)	0.000	22.881(16.235~32.246)
特异性过敏	0.164	4.053(0.564~29.121)	–	–
哮喘史	0.000	5.069(2.092~12.283)	0.603	0.667(0.145~3.063)
花粉热史	0.037	4.407(1.091~17.797)	0.703	1.350(0.288~6.339)
药物过敏史	0.000	1.745(1.436~2.121)	0.000	1.674(1.375~2.040)
食物过敏史	0.018	2.124(1.137~3.969)	0.135	1.621(0.861~3.055)
其他过敏史	0.000	5.013(2.677~9.388)	0.000	4.406(2.338~8.303)
行放化疗	0.126	0.779(0.565~1.073)	–	–
肾功能不全	0.676	0.658(0.092~4.687)	–	–
肾手术史	0.997	0.000	–	–
糖尿病	0.753	1.038(0.821~1.313)	–	–
使用肾毒性药物	0.998	0.000	–	–
高血压疾病	0.000	0.598(0.501~0.714)	0.007	0.775(0.644~0.933)
患心脏疾病	0.916	1.014(0.790~1.300)	–	–
哮喘	0.000	6.954(3.283~14.733)	0.000	5.614(2.596~12.138)
甲亢	0.997	0.000	–	–
痛风	0.266	1.649(0.683~3.978)	–	–
重症肌无力	0.997	0.000	–	–
ICM 类型	0.003	1.278(1.085~1.505)	0.003	1.285(1.091~1.515)
ICM 注射速度	0.001	1.246(1.094~1.420)	0.003	1.224(1.073~1.397)
ICM 注射剂量	0.310	1.126(0.895~1.417)	–	–

3 讨论

3.1 碘对比剂急性不良反应发生率及程度分析

本研究病例组 ICM-AARs 发生率为 0.28%,低于既往报道的 0.42%~0.48%[4-5]。这可能与近年来我们对预防不良反应发生采取的一系列措施有关。如检查前充分评估、严格筛查、预控风险;检查中对有 ICM 过敏史的患者更换责任 ICM、控制注射 ICM 的剂量和速度、动态监测;检查后严密观察、充分水化,当发生不良反应时能及时处理等[11]。病例组中轻度、中度、重度 ICM-AARs 发生率分别为 0.263%、0.014%、0.004%,占比分别为 93.88%、4.83%、1.29%,其中重度 AARs 发生率低于国际指南报道的 0.01%~0.04%[10],而轻度 AARs 占比增加,与我们前期的积极预防和检查中出现不良反应及时处理有很大的关系。

3.2 碘对比剂急性不良反应相关影响因素分析

本研究发现女性患者与男性患者发生 ICM-AARs 的差异有统计学意义($P<0.05$)。女性发生风险为男性的 1.154 倍,与相关研究发现的女性 ICM-AARs 发生率高于男性基本一致[12-13],可能与女性特有的生理激素水平有关。有研究显示,雌激素环境污染物是内源性雌激素对过敏反应的一个关键因素。可能通过生理雌激素和过敏原暴露诱导、增强肥大细胞脱颗粒,从而促进过敏性疾病的发生[14]。

年龄方面≥70 岁是 ICM-AARs 的保护因素(OR=0.396, 95% CI: 0.316~0.496),与 PALKOWITSCH 等[13]研究中提出年轻患者比老年患者更易发生过敏样反应一致。我国学者也提出,年龄小是发生 ICM-AARs 的独立影响因素[15]。这种影响的原因尚未完全阐明,可能与年龄小患者免疫系统反应较强有关,提示 ICM-AARs 可能有免疫学基础。此外,还可能因为≥70 岁患者在感知觉方面敏感度低于年轻人,忍耐性相对较强[16]。老年患者通常对低渗透压 ICM 的耐受性更好[17]。

本研究发现住院患者 ICM-AARs 发生风险为门诊患者的 1.207 倍。与 MORTELÉ 等[18]的研究结论相悖,他们认为门诊患者发生不良反应比住院患者或急诊科患者更频繁。虽然原因尚不清楚,但我们推测这与患者检查时所处的疾病状态有一定关系。随着我国人民对健康状态的重视,门诊患者中有部分为健康体检者,且门诊患者的疾病程度较住院患者轻。

本研究还发现既往使用过 ICM 的患者发生 ICM-AARs 的危险性低于未使用过 ICM 者(OR=0.707, 95%CI:0.614~0.814),而曾发生过不良反应的风险系数是未发生的 22.881 倍(OR=22.881, 95% CI: 16.235~32.246),有药物过敏史和其他过敏史也是 ICM-AARs 的独立影响因素(OR=1.674, 95% CI: 1.375~2.040;OR=4.406, 95%CI:2.338~8.303)。进一步证明了既往学者的研究,患有过敏性疾病、既往有 ICM 不良反应发生史、各类过敏史的患者更易发生过敏反应[10,19]。这与 ICM 超敏反应中可能存在 IgE 介导的过敏机制有一定关系[20]。

研究中发现哮喘患者发生 ICM-AARs 的风险是无哮喘患者的 5.614 倍(OR=5.614, 95% CI: 2.596~12.138),这一结果与大多数研究一致[9-10]。哮喘患者的单核细胞/巨噬细胞吞噬能力降低,加之 ICM 降低单核细胞吞噬功能,可能是严重或急性加重哮喘患者发生不良反应的一个原因[21-22]。

本研究结果还提示高血压患者的发生风险低于非高血压患者(OR=0.775, 95%CI: 0.644~0.933)。在 ACR 指南中,轻、中、重度不良反应症状里均有高血压这一症状[10],与本研究的观点不一致。这可能与本研究纳入对象绝大多数是在高血压控制良好状态下进行该项检查有关。此外,由于短时间内高压、快速静脉注射 ICM 时有可能会引起外周血管一过性的扩张,降低了外周血管阻力,从而引起一过性血压下降[23]。有文献报道只有当血压波动幅度超过 20%时,患者才有可能出现自觉症状[24]。

3.3 碘对比剂急性不良反应相关对比剂因素分析

本研究发现等渗 ICM 发生 ICM-AARs 的风险高于次高渗 ICM(OR=1.285, 95%CI: 1.091~1.515)。在调查的 931 例 ICM-AARs 中次高渗 ICM 发生 ICM-AARs 占比 80.88%,但由于该类型 ICM 使用量大,发生率为 0.27%(753/280 714),低于等渗性 ICM 0.34%(178/51 969)。与 ESUR 指南[9]提出的非离子次高渗 ICM 和非离子等渗 ICM 的 ICM-AARs 发生率无差异不完全一致,这可能与两组的样本量差距大有关。

ICM 注射速度≥5 mL/min 发生 ICM-AARs 风险高于注射速度<5 mL/min 者(OR=1.224, 95% CI: 1.073~1.397)。由于高压、高速静脉注射 ICM 后,血浆渗透压迅速升高,血管外液反应性流入血管进行稀释,增加血容量,降低血管外周阻力[25]。加之 ICM 的化学毒性、黏度、渗透压等,可能导致微循环血流减少和分布紊乱[26],致患者出现不适。

本研究通过大样本的真实世界数据研究,弥补了随机对照试验因同质性而删除部分信息的不足[27]。析出了 11 个影响因素,其中 3 个强关联有害影响因素(既往有 ICM 不良反应发生史、其他过敏史、哮喘史患

者)、5 个弱关联有害影响因素(性别、来源、药物过敏史、ICM 类型和注射速度)、3 个保护因素(高龄、ICM 使用史、高血压病史),从而为优化对影响因素的评估、客观认识风险提供实质化的参考依据。

然而本研究仍存在一定的局限性。首先,本研究为单中心研究,人群资料可能存在偏倚。其次,由于样本量大,在资料的录入、整理方面难免出现错误,但是研究小组通过严格的质量控制,已经将错误降到最低限度,足够大的样本量可弥补其不足。期待进一步多中心前瞻性队列研究。

综上,本研究提示 ICM-AARs 发生率低于国外报道,以轻度 AARs(93.88%)为主。ICM-AARs 的发生是多种因素综合作用的结果。既往有 ICM 不良反应发生史、其他过敏史、哮喘是 ICM-AARs 的强关联影响因素。未来需将研究结果结合临床情境,建立 ICM-AARs 风险预测模型与综合预处理策略,以保障危险人群 ICM 使用的安全。

参考文献:

[1] BÖHM I, MORELLI J, NAIRZ K, *et al*. Myths and misconceptions concerning contrast media-induced anaphylaxis: a narrative review[J]. Postgrad Med, 2017, 129(2): 259-266. DOI: 10.1080/00325481.2017.1282296.

[2] PARK H K, KANG M G, YANG M S, *et al*. Epidemiology of drug-induced anaphylaxis in a tertiary hospital in Korea[J]. Allergol Int, 2017, 66(4): 557-562. DOI: 10.1016/j.alit.2017.02.008.

[3] BAE K, LEE S M, HA J Y, *et al*. Adverse drug reactions to CT contrast media in south Korea: incidence and risk factors[J]. J Korean Soc Radiol, 2016, 75(1): 41. DOI: 10.3348/jksr.2016.75.1.41.

[4] LI X, CHEN J, ZHANG L, *et al*. Clinical observation of the adverse drug reactions caused by non-ionic iodinated contrast media: results from 109, 255 cases who underwent enhanced CT examination in Chongqing, China[J]. Br J Radiol, 2015, 88(1047): 20140491. DOI: 10.1259/bjr.20140491.

[5] SODAGARI F, MOZAFFARY A, WOOD C G 3rd, *et al*. Reactions to both nonionic iodinated and gadolinium-based contrast media: incidence and clinical characteristics[J]. AJR Am J Roentgenol, 2018, 210(4): 715-719. DOI: 10.2214/AJR.17.18655.

[6] WYSOWSKI D K, NOURJAH P. Deaths attributed to X-ray contrast media on US death certificates[J]. AJR Am J Roentgenol, 2006, 186(3): 613-615. DOI: 10.2214/AJR.04.1790.

[7] KAITO D, HOMMA K, SASAKI J. Rapid collapse of the inferior vena cava in a patient with cardiac arrest induced by anaphylactic shock after iodinated contrast medium injection[J]. J Am Coll Emerg Physicians Open, 2020, 1(4): 379-382. DOI: 10.1002/emp2.12166.

[8] 常春兰, 彭繁. 证据:从随机对照试验回归真实世界:从新冠疫情中最佳证据缺失谈起[J]. 山东社会科学, 2022(6): 101-107. DOI: 10.14112/j.cnki.37-1053/c.2022.06.023.
CHANG C L, PENG F. The evidence: From randomized controlled trials to the real world: The best evidence is missing from the COVID-19 pandemic[J]. Shandong Soc Sci, 2022(6): 101-107. DOI: 10.14112/j.cnki.37-1053/c.2022.06.023.

[9] European Society of Urogenital Radiology. ESUR guidelines on contrast agents[EB/OL]. [2022-08-30]. http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf.

[10] ACR Committee on Drugs and Contrast Media (2017). ACR manual on contrast media, v10.3. American College of Radiology[EB/OL]. [2022-09-20]. https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf, 2017.

[11] 中华医学会放射学分会放射护理专业委员会放射诊断护理学组. 影像科碘对比剂输注安全专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27(8): 707-712. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.08.001.
Radiological Diagnostic Nursing Group, Professional Committee on Radiological Nursing Care, Radiology Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on the safety of iodine contrast agent infusion in imaging department[J]. J Interv Radiol, 2018, 27(8): 707-712. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.08.001.

[12] 张辉. 碘对比剂急性不良反应危险因素分析及与 IgE,嗜酸性粒细胞,血糖等相关性研究[D]. 郑州:郑州大学, 2021.
ZHANG H. Analysis of risk factors of acute adverse reaction to iodinated contrast media and investigating the correlation with IgE, eosinophils and blood glucose[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.

[13] PALKOWITSCH P K, BOSTELMANN S, LENGSFELD P. Safety and tolerability of iopromide intravascular use: a pooled analysis of three non-interventional studies in 132, 012 patients[J]. Acta Radiol, 2014, 55(6): 707-714. DOI: 10.1177/0284185113504753.

[14] NARITA S, GOLDBLUM R M, WATSON C S, *et al*. Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators[J].

Environ Health Perspect, 2007, 115(1): 48-52. DOI: 10.1289/ehp.9378.

[15] 甘淼, 刘畅, 赵丽, 等. CT对比剂急性不良反应的相关因素分析[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(5): 458-462. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2020.05.016.
GAN M, LIU C, ZHAO L, *et al*. Analysis of related factors of acute adverse reaction caused by contrast agents used in computed tomography[J]. J China Med Univ, 2020, 49(5): 458-462. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2020.05.016.

[16] 朱春燕, 郭晴, 田庆丰, 等. 河南省老年人综合能力失能现况及影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(12): 1500-1505. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.169.
ZHU C Y, GUO Q, TIAN Q F, *et al*. Prevalence and influencing factors of comprehensive disability in the elderly in Henan Province[J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(12): 1500-1505. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.169.

[17] WOO S D, YOON J, DOO G E, *et al*. Common causes and characteristics of adverse drug reactions in older adults: a retrospective study[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2020, 21(1): 87. DOI: 10.1186/s40360-020-00464-9.

[18] MORTELÉ K J, OLIVA M R, ONDATEGUI S, *et al*. Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: evaluation of safety in a large urban teaching hospital[J]. AJR Am J Roentgenol, 2005, 184(1): 31-34. DOI: 10.2214/ajr.184.1.01840031.

[19] CHA M J, KANG D Y, LEE W, *et al*. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: a multicenter study of 196 081 patients[J]. Radiology, 2019, 293(1): 117-124. DOI: 10.1148/radiol.2019190485.

[20] ZHAI L Q, GUO X J, ZHANG H Y, *et al*. Non-ionic iodinated contrast media related immediate reactions: a mechanism study of 27 patients[J]. Leg Med (Tokyo), 2017, 24: 56-62. DOI: 10.1016/j.legalmed.2016.11.006.

[21] BOEHM I. Contrast medium and patients at risk: asthma[J]. Acta Radiol, 2009, 50(3): 348. DOI: 10.1080/02841850902729885.

[22] BÖHM I, SPECK U, SCHILD H. Cell-dependent influence on the phagocytosis induced by non-ionic contrast medium injection[J]. Br J Radiol, 2008, 81(963): 199-203. DOI: 10.1259/bjr/13906058.

[23] BERGSTRA A, VAN DIJK R B, BREKKE O, *et al*. Hemodynamic effects of iodixanol and iohexol during ventriculography in patients with compromised left ventricular function[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2000, 50(3): 314-321. DOI: 10.1002/1522-726x(200007)50: 3314: aid-ccd9>3.0.co;2-d.

[24] 樊明, 潘静. CT增强扫描注射碘对比剂后血流动力学指标的动态变化[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(12): 2096-2099. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2018.12.041.
FAN M, PAN J. Dynamic changes of hemodynamic indexes in patients injecting iodine contrast media for CT examination[J]. J Clin Radiol, 2018, 37(12): 2096-2099. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2018.12.041.

[25] WIDMANN G, BALE R, ULMER H, *et al*. Systemic hypotension following intravenous administration of nonionic contrast medium during computed tomography: iopromide versus iodixanol[J]. Anesth Analg, 2018, 126(3): 769-775. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002346.

[26] MORCOS S K, DAWSON P, PEARSON J D, *et al*. The haemodynamic effects of iodinated water soluble radiographic contrast media: a review[J]. Eur J Radiol, 1998, 29(1): 31-46. DOI: 10.1016/s0720-048x(98)00018-7.

[27] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》的通告(2021年第27号)[EB/OL]. (2021-04-13)[2021-07-20]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539.
Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration. Administration on the Release of "Guidelines for Real-World Data Used to Generate Real-World Evidence (Trial)" (No. 27, 2021)[EB/OL]. (2021-04-13)[2021-07-20]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539.

(**收稿**:2022-08-09;**修回**:2022-09-20)

(编辑 张 维)