·医药热点·

钆对比剂全程化药学服务共识

中国医药教育协会临床合理用药专业委员会，广东省药学会用药评价与临床科研专家委员会

中图分类号 R981+.9　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408(2023)17-2049-08
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.17.01

摘　要　为促进钆对比剂的临床合理使用，并为医师处方该类对比剂及药师审核处方提供参考，本共识工作组根据国内外指南和共识，发起《钆对比剂全程化药学服务共识》编写项目。该项目由南方医科大学珠江医院牵头，联合国内多家医疗机构的临床专家和药学专家等，针对钆对比剂的基本药理作用、分类、药代动力学、药效动力学、适应证、禁忌证、注意事项、用法用量及不良反应等重点内容进行了研讨、总结，最终形成本共识。共识的主要内容包括各类钆对比剂的概述、临床合理使用、安全性管理及全程化药学服务流程等，供各级医疗机构医师、药师参考。

关键词　钆对比剂；合理用药；药物不良反应；药学服务；全流程；共识

Consensus on whole-process pharmaceutical care for gadolinium-based contrast agents

Clinical Professional Committee on Rational Drug Use of China Medical Education Association, Expert Committee on Drug Evaluation and Clinical Research of Guangdong Pharmaceutical Association

ABSTRACT　In order to promote the rational clinical use of gadolinium-based contrast agents (GBCA) and to provide a reference for physicians to prescribe such contrast agents and for pharmacists to review prescriptions, the consensus working group launched the preparation project of "*Consensus on whole-process pharmaceutical care for GBCA*" according to domestic and foreign guidelines and consensus. The Zhujiang Hospital of Southern Medical University took the lead and cooperated with clinical experts and pharmaceutical experts from several domestic medical institutions to discuss and summarize the basic pharmacological effect of GBCA, types, pharmacokinetics, pharmacodynamics, indications, contraindications, precautions, usage and dosage, adverse drug reactions, and finally forms the consensus. The main contents of this consensus include an overview of various types of GBCA, rational clinical use of drugs, security management and whole-process pharmaceutical care process, etc., for reference by physicians and pharmacists in medical institutions at all levels.

KEYWORDS　gadolinium-based contrast agents; rational drug use; adverse drug reactions; pharmaceutical care; whole-process; consensus

钆对比剂(gadolinium-based contrast agent，GBCA)是磁共振成像(magnetic resonance imaging，MRI)对比剂中应用最广泛的类型。全球首个GBCA——钆喷酸葡胺注射液[Gadopentetate acid dimeglumine salt injection，简写为Gd(DTPA)，商品名马根维显]于1988年问世，此后又有多个钆螯合物对比剂被开发并应用于临床，涉及中枢神经系统、腹部、乳腺和心脏等身体各部位。伴随不同钆对比剂的开发应用及对比增强磁共振成像(contrast-enhanced MRI，CE-MRI)技术的持续进步，MRI检查的敏感性、特异性和准确性均得到不断提高[1-2]。

GBCA的不同理化性质决定了其在患者体内的动力学行为及安全性、有效性[3]。虽然目前学者普遍认为钆对比剂是安全的，但仍有极少数患者会出现严重的不良反应[如急性不良反应和肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis，NSF)等][4-5]，除此之外还需考虑脑部钆沉积的风险[6]。与此同时，不同的GBCA在特殊人群(如肾功能不全患者、妊娠期妇女、哺乳期妇女、儿童、老年人等)中的应用有不同要求，临床应尤为关注。

对于GBCA的安全使用和用药监护目前尚缺乏较为系统、全面的药学共识，本文主要从常用GBCA的临床合理使用与安全性管理两个方面进行阐述并撰写全程化的药学服务共识，以期为该类药物的合理使用提供依据，也为医师处方该类药物及药师审核处方提供参考。

1　编制背景及工作流程

为更好地制定GBCA的全程化药学服务共识，使医疗机构在GBCA临床合理使用方面更具可操作性，使该

通信作者 王勇：教授，博士。研究方向：临床药学。电话：020-61643499。E-mail：yongwh2005@163.com
通信作者 喻珊珊：主任药师，博士。研究方向：临床药学。电话：020-61643549。E-mail：hygeia1019@163.com

类药物的使用和管理进一步规范化、同质化，中国医药教育协会临床合理用药专业委员会联合广东省药学会用药评价与临床科研专家委员会于2022年发起了《钆对比剂全程化药学服务共识》编写项目。

本共识工作组由专家组、编写组构成。专家组由中国医药教育协会临床合理用药专业委员会、广东省药学会用药评价与临床科研专家委员会中具有副高级及以上职称专家组成，涵盖药学、医学专家，负责共识中临床问题的确定及推荐意见的审核。编写组设组长1名、副组长4名，主要协调共识编写的全过程并参与临床问题的确定和共识初稿的审核工作。具体执笔人由具有临床合理用药经验及熟悉循证药学相关工作的药学人员组成，主要负责系统检索已有的临床证据及资料并形成报告以提供给专家组参考，以及完成共识初稿的编写。

该共识的编写框架及具体临床问题是通过组织专家讨论确定的。执笔人根据拟定的编写框架及临床问题开展中英文文献检索并撰写共识初稿，中文数据库包括中华医学期刊数据库、中国知网、万方数据，英文数据库包括PubMed、Cochrane图书馆。编写组对共识初稿开展了3轮会议讨论，并广泛收集临床、药学专家意见。编写组及执笔人根据专家意见完成共识的修改及定稿。

2 GBCA概述

2.1 基本药理作用

钆属于稀土金属，具有稳定的不成对电子，可形成强磁矩，通过缩短周围水质子的T_1（纵向）和T_2（横向）弛豫时间，间接产生信号增强作用，从而增强图像对比度，可有效增强病变组织（如肿瘤）和背景组织（正常组织）之间的信号强度差。GBCA以缩短T_1弛豫时间为主，在T_1加权像上的增强表现为高信号，其弛豫率受温度、磁场强度和组织环境（水、血浆或血液）的影响。经静脉注射后，GBCA可快速经血液循环到达全身血管，然后快速从血管进入血管外间隙；大部分GBCA通过肾脏系统排泄，因此其在肾功能不全患者体内的半衰期较长；其中钆塞酸二钠、钆贝葡胺部分经肝胆系统排出体外[2,7]，因此具有肝脏特异性。

2.2 分类

理想的MRI对比剂必须具有出色的成像效果和特异性，能在组织中保留一段时间并显示出良好的对比度。成像后，大部分对比剂应从靶组织排泄，具备半衰期短、化学稳定性好、清除率高、弛豫率高等特点[2]。可根据在溶液中的净电荷将GBCA分为离子型和非离子型，根据其螯合配体的分子结构（可能是离子性或非离子性的）分为线性和大环状。临床常用GBCA基本特性的比较[8-9]见表1。

2.2.1 线性常规弛豫率GBCA

线性常规弛豫率GBCA最早被开发并应用于临床，其主要的代表药物包括钆喷酸葡胺和钆双胺。钆喷酸葡胺是一种钆（Gd^{3+}）螯合物，是广泛使用的MRI对比剂之一。1988年，钆喷酸葡胺被最先应用于临床研究；随后，一系列钆螯合物也开始应用于临床；研究者对Gd（DTPA）进行修饰，合成了很多的Gd（DTPA）的衍生物[10]，其中就包括钆双胺。

线性常规弛豫率GBCA与潜在的生物毒性问题有关[7]。欧洲泌尿生殖放射学会（European Society of Urogenital Radiology，ESUR）的对比剂指南将钆喷酸葡胺及钆双胺列为NSF的高风险药物，欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）已经暂停其在静脉内使用[11]。

2.2.2 大环状常规弛豫率GBCA

大环状常规弛豫率GBCA以DOTA或其衍生物作为配体，具有很高的稳定性，目前临床应用的主要代表药物包括钆特醇、钆布醇和钆特酸葡胺。与线性常规弛豫率GBCA相比，大环状常规弛豫率GBCA具有更高的动力学惰性，更有助于减少GBCA在组织中的蓄积，提高其安全性[3]。

2.2.3 线性高弛豫率、肝特异性GBCA

在正常情况下，GBCA仅分布于细胞外间隙，不会进入细胞内。在DTPA骨架中引入疏水性含苯环基团，能增加分子的亲脂性，使其可被肝细胞选择摄取，形成线性高弛豫率、肝特异性GBCA。

目前，肝特异性GBCA主要包括钆贝葡胺和钆塞酸二钠，二者都能被肝细胞选择摄取，并经胆汁排泄，具有肝脏靶向性。肝特异性GBCA可进行动态三期增强和肝胆期成像检查，可使肝癌及转移瘤的检出率显著提高[2]。此外，最新研究表明，钆贝葡胺对于肝细胞癌的诊断敏感性要显著高于钆塞酸二钠[12]。

表1 临床常见GBCA基本特性的比较

特征	钆喷酸葡胺	钆双胺	钆贝葡胺	钆塞酸二钠	钆特酸葡胺	钆特醇	钆布醇
商品名	马根维显	欧乃影	莫迪司	普美显	多它灵	普海司	加乐显
钆化合物结构	Gd（DTPA）	Gd（DTPA-BMA）	$Gd(BOPTA)^{2-}$	$Gd(EOB\text{-}DTPA)^{2-}$	Gd（DOTA）	Gd（HP-DO3A）	Gd（BT-DO3A）
结构分类	线性	线性	线性	线性	大环	大环	大环
电荷	离子型	非离子型	离子型	离子型	离子型	非离子型	非离子型
渗透压/（Osm/kg）	1.96	0.78	1.97	0.89	1.35	0.63	1.39
分子量	547	573	711	682	558	558	604
弛豫率R_1（3T磁场强度下）[L/（mmol·s）]	3.76	3.89	5.37	5.45	3.43	3.46	4.46
消除半衰期/h	1.60	1.30	1.60	0.93	1.60	1.57	1.81
热力学稳定性（$\lg K_{therm}$）	22.1	16.9	22.6	23.5	25.6	23.8	21.8

由于肝特异性GBCA的化学结构与线性常规弛豫率GBCA不同，使得该类GBCA稳定性有所提升。已有研究证实了钆贝葡胺和钆塞酸二钠的NSF风险极低[13—17]，故欧美监管机构均未限制其在肝脏应用。

2.2.4 大环状高弛豫率GBCA

未来GBCA的发展方向是追求更好的化学稳定性和更高的弛豫率。其中，钆哌啶醇（gadopiclenol）具有基于吡咯的大环状结构，在Gd解离方面具有高度稳定性，并且表现出更高的弛豫率（是传统钆剂的2倍以上）[18—19]。2021年3月的一项Ⅲ期临床研究结果显示，与钆布醇相比，钆哌啶醇仅需一半剂量即可在多种适应证中展现更好的效果[20]。钆哌啶醇于2022年9月获美国FDA批准适用于2岁及以上的儿童和成人患者CE-MRI，并预计于近期在欧洲上市。

2.3 药代动力学/药效动力学

所有临床批准的GBCA都是中性的或带负电荷的，具有几乎相同的生物分布特性。GBCA通常是细胞外液对比剂，并在细胞外空间迅速平衡。反映药物分布和消除的药代动力学参数（清除率、分布/消除半衰期、稳态分布容积）可通过血浆浓度对时间数据拟合到标准二室开放模型来确定。

由于该类药物的高度亲水性，其在健康个体中可通过肾脏快速消除，半衰期约为90 min。此外，几乎所有（＞90%）静脉注射的GBCA均在24 h内通过肾脏排泄，肾功能不全的患者清除速度较慢。值得注意的是，配体结构上具有疏水性芳香族取代基的药物（包括钆贝葡胺和钆塞酸二钠）可部分通过肝胆排泄清除，其中钆塞酸二钠因有50%通过肝脏排泄而被广泛用作肝特异性GBCA[3,21]。

3 GBCA的临床合理使用

3.1 适应证和禁忌证

汇总不同GBCA药品说明书中的适应证和禁忌证（表2）可以发现，除钆塞酸二钠作为肝特异性GBCA仅用于检测肝脏局灶性病变外，其余6种均可用于中枢神经系统和全身MRI检查。其中，中枢神经系统包括脑及脊髓；全身检查包括面部颅骨、颈部、含心脏的胸腔和腹腔、女性乳腺、盆腔和四肢，以及全身血管成像。

禁忌证方面，7种GBCA的药品说明书均提示对药物组成成分过敏者禁用；此外，钆喷酸葡胺、钆双胺禁用于严重肾功能不全［eGFR＜30 mL/（min·1.73 m^2）］或急性肾损伤患者。

在适用年龄范围方面，《美国放射学会对比剂使用指南》[1]（以下简称《ACR指南》）提到，儿童使用GBCA常存在超说明书应用。钆喷酸葡胺和钆布醇的使用范围覆盖了全年龄段；钆特酸葡胺除规定18岁以下儿童禁用于血管造影外，其余使用范围覆盖了全年龄段；钆双胺的使用范围包括6个月以上儿童；钆贝葡胺的适应证包含2岁以上儿童；钆特醇的使用范围包括儿童中枢神经系统和周围组织病变，不包含18岁以下儿童的全身适应证。

表2 不同GBCA的适应证及禁忌证比较

通用名	商品名	原研厂商	适应证	禁忌证
钆双胺	欧乃影	通用电气药业	静脉注射，用于头颅、脊髓和身体一般MRI检测	已知对欧乃影或其组成成分过敏的患者不能使用；禁用于严重肾功能不全的患者［eGFR＜30 mL/（min·1.73 m^2）］或急性肾损伤患者，进行过或正在接受肝移植的患者，以及不超过4周的新生儿
钆喷酸葡胺	马根维显	拜耳	颅脑和脊髓MRI；全身MRI，包括面部颅骨、颈部、含心脏的胸腔和腹腔、女性乳腺、盆腔和主动性及被动性运动肢体，以及全身血管成像	对钆喷酸葡胺注射液的任何成分过敏者；慢性重度肾功能损伤患者［eGFR＜30 mL/（min·1.73 m^2）］；急性肾功能损伤患者
钆贝葡胺	莫迪司	博莱科	成人和2岁以上儿童脑和脊柱MRI；成人和2岁以上儿童全身MRI，包括头颈部、胸部（含心脏和女性乳腺）、腹部（胰腺和肝脏）、腹部（胃肠道）、腹膜后（肾脏和肾上腺）、盆部（前列腺、膀胱和子宫）和肌肉骨骼系统；成人和2岁以上儿童MRA，用于评估狭窄、闭塞和侧支血管	对本品的组成成分过敏者禁用；对其他钆螯合物有过敏反应史或不良反应史的患者也不应使用本品
钆塞酸二钠	普美显	拜耳	肝脏局灶性病变，在T1加权MRI中提供病灶特征信息	对本品活性成分或相关任何辅料过敏的患者禁用
钆特醇	普海司	博莱科	脑、脊柱和周围组织病变的CE-MRI检查；全身MRI检查，包括头部、颈部、肝脏、乳腺、肌肉骨骼系统和软组织病变的检查	对活性成分或任何辅料过敏者；全身MRI检查适应证不适用于18岁以下的儿童
钆布醇	加乐显	拜耳	全身各部位（包括颅脑和脊髓）病变的CE-MRI检查；全身各部位的对比增强MRA检查	对本品的组成成分过敏者禁用；对其他钆螯合物有过敏反应或可疑过敏反应史的患者也不应使用本品
钆特酸葡胺	多它灵	加栢	MRI检查，包括大脑和脊髓病变、脊柱病变、其他全身性病理检查（包括血管造影）	对本品的组成成分过敏者禁用；对其他钆螯合物有过敏反应或可疑过敏反应史的患者也不应使用本品。与MRI有关的禁忌：内置心脏起搏器者和内置血管夹的患者

eGFR：估计肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate）；MRA：磁共振血管造影（magnetic resonance angiography）。

对于肾功能不全的患者，需要进行eGFR及临床情况的评估，根据肾功能不全程度合理选择GBCA。具体使用推荐[4]见表3。

表3 不同肾功能成人患者的GBCA使用推荐

不同肾功能程度	推荐意见
60 mL/（min·1.73 m^2）≤eGFR＜90 mL/（min·1.73 m^2）	无须选择特定GBCA
30 mL/（min·1.73 m^2）≤eGFR＜60 mL/（min·1.73 m^2）	建议选择大环状GBCA或离子型线性GBCA
15 mL/（min·1.73 m^2）≤eGFR＜30 mL/（min·1.73 m^2）	建议禁用非离子型线性GBCA，慎重选择离子型线性GBCA，建议选择大环状GBCA
eGFR＜15 mL/（min·1.73 m^2）	建议选择大环状GBCA
急性肾损伤	建议选择大环状GBCA
透析	建议选择大环状GBCA

由于影像对比剂的检查人群和用途广泛，应根据患者情况及GBCA的应用特点合理选用，避免发生不良事件后因超适应证或违反禁忌证带来的风险。

3.2 注意事项

3.2.1 共同注意事项

使用GBCA会增加药物清除功能受损患者发生NSF的风险，对于慢性重度肾功能损伤[eGFR＜30 mL/(min·1.73 m^2)]以及急性肾功能损伤患者应避免使用GBCA。钆双胺和钆喷酸葡胺属于NSF高风险GBCA，EMA禁止静脉内使用[11]。《ACR指南》推荐在特殊人群中避免使用高风险GBCA[1]。

线性GBCA和大环状GBCA均会在大脑及其他组织中造成痕量钆沉积。

3.2.2 其他注意事项

特殊人群如孕妇、儿童、老年人应谨慎使用GBCA。因产品特性不同，哺乳期妇女在使用GBCA后，建议舍去12 h内或24 h内的乳汁；心血管疾病患者、癫痫患者应谨慎使用钆贝葡胺、钆特醇；有对比剂过敏史的患者在使用钆特酸葡胺时，临床应采取密切监测等特别预防措施，必须事先准备所有必要的设备和药品以处理可能出现的抽搐。部分特殊人群在接受GBCA后的注意事项见表4。

表4 特殊人群接受GBCA后的注意事项

特殊人群	注意事项
妊娠期妇女	GBCA不应用于妊娠期妇女。在临床必须使用的情况下，务必在不违反药品说明书的前提下充分权衡风险收益后使用
哺乳期妇女	给予哺乳期妇女大环状GBCA后，建议舍去12 h内或24 h内的乳汁
严重肾功能不全患者	(1)根据肌酐清除率及对比剂适应证合理使用，避免使用线性GBCA，大环状GBCA(钆布醇、钆特酸葡胺、钆特醇)在eGFR＜30 mL/(min·1.73 m^2)的患者中应谨慎使用，且2次注射时间至少间隔7 d； (2)碘对比剂和GBCA注射的间隔时间应达到7 d
血液/腹膜透析患者	接受血液透析的患者：(1)推荐将GBCA注射时间与血液透析时间进行关联；(2)使用GBCA后，推荐尽快进行额外的血液透析以清除对比剂 接受持续不卧床腹膜透析的患者：应与转诊医生讨论是否需要血液透析以清除GBCA

3.3 用法用量

GBCA通常使用的单次标准剂量为0.1 mmol/kg，钆塞酸二钠为0.025 mmol/kg。对于新生儿(＜1个月)和婴幼儿(1个月～2岁)而言，由于其肾功能尚未发育完全，故只有在进行仔细评估后才可使用，并建议尽可能使用最低批准剂量。钆喷酸葡胺药品说明书特别指出，新生儿和婴幼儿所需的剂量应当手推给予，不得使用自动注射器，以免造成伤害。

关于GBCA的注射间隔时间，各国指南推荐不一。《欧洲泌尿生殖放射学会对比剂使用指南》(以下简称《ESUR指南》)推荐：正常肾功能及中度肾功能损伤[eGFR>30 mL/(min·1.73 m^2)]患者应间隔4 h；重度肾功能损伤[eGFR＜30 mL/(min·1.73 m^2)]或透析患者应间隔7 d[11]。《ACR指南》推荐：对于NSF低风险患者来说，多次注射的间隔时间应根据实际临床需要，未特别推荐间隔时间；对于NSF高风险(中重度肾功能不全或透析)患者，建议使用低风险GBCA，未推荐间隔时间[1]。《肾病患者静脉注射钆对比剂应用中国专家共识》推荐：所有高危患者或使用高危GBCA的患者如需重复检查，间隔时间应大于7 d[21]。综合以上意见，患者接受GBCA的间隔时间推荐见表5，GBCA的临床合理使用推荐见表6。

表5 患者接受GBCA的间隔时间推荐意见表

特殊情况	注意事项
考虑使用碘对比剂	(1)对于肾功能正常或中度降低[eGFR>30 mL/(min·1.73 m^2)]的患者，给药后4 h，GBCA和碘对比剂的排泄率均达到75%，故碘对比剂和GBCA注射的间隔时间应达到4 h(GBCA可以减弱X射线，当其经泌尿系排泄时可能干扰腹部检查CT结果，故建议先进行CT检查，后进行MRI检查)； (2)对于肾功能重度降低[eGFR＜30 mL/(min·1.73 m^2)]或接受透析的患者，碘对比剂和GBCA注射的间隔时间应达到7 d
重复使用GBCA	(1)对于肾功能正常或中度降低[eGFR>30 mL/(min·1.73 m^2)]的患者，给药4 h后，细胞外GBCA的排泄率达到75%，故重复使用GBCA注射的间隔时间应达到4 h； (2)对于肾功能重度降低[eGFR＜30 mL/(min·1.73 m^2)]或接受透析的患者，重复使用GBCA注射的间隔时间应达到7 d

表6 GBCA的临床合理使用推荐意见表

涉及项目	推荐意见
适应证	(1)钆塞酸二钠作为肝特异性GBCA仅用于检测肝脏局灶性病变； (2)其余6种GBCA均可用于中枢神经系统和全身MRI检查；
禁忌证	(3)对各种GBCA组成成分过敏者禁用； (4)钆喷酸葡胺、钆双胺禁用于严重肾功能不全[eGFR＜30 mL/(min·1.73 m^2)]或急性肾损伤患者； (5)对于肾功能不全的患者，需要进行eGFR及临床情况的评估，根据不同肾功能不全程度合理选择GBCA；
安全性	(6)使用GBCA会增加药物清除功能受损患者发生NSF的风险； (7)线性GBCA和大环状GBCA均会在大脑及其他组织中造成痕量钆沉积；
特殊人群	(8)GBCA不应用于妊娠期妇女； (9)给予哺乳期妇女大环状GBCA后，建议舍去12 h内或24 h内的乳汁； (10)严重肾功能不全患者应根据肌酐清除率及对比剂适应证合理使用GBCA；
用法用量	(11)GBCA通常使用的单次标准剂量为0.1 mmol/kg，钆塞酸二钠为0.025 mmol/kg； (12)碘对比剂和GBCA注射的时间间隔或2次GBCA注射的间隔时间应达到4 h； (13)肾功能重度降低[eGFR＜30 mL/(min·1.73 m^2)]或接受透析的患者使用碘对比剂和GBCA注射的间隔时间或2次GBCA注射的间隔时间应达到7 d

4 GBCA的安全性管理

4.1 过敏试验

原则上不推荐进行GBCA过敏试验，除非药品说明书注明特别要求。因为过敏试验结果呈阴性的患者也可能发生过敏样反应甚至严重过敏样反应；相反，结果呈阳性的患者也不一定会发生过敏样反应，且过敏试验本身也可能发生严重的不良反应[1]。

4.2 外渗

GBCA的外渗罕见，其发生率为0.05%(纳入研究数量共28 000剂)。MRI研究中，对比剂的用量通常较小，这样可降低筋膜室综合征的发生概率。由于这些原因，由MRI对比剂外渗造成严重损伤的可能性极低[1]。

4.3 预防用药

预防用药只能预防急性过敏样反应，对轻度过敏样反应有一些预防效果[11]，对血管迷走神经等生理性反应无效。

4.4 急性不良事件的鉴别、诊断与处理

对比剂急性不良反应多见于注射1 h内，无论碘剂、GBCA还是超声对比剂，其分类和处理原则均相同[11]。GBCA的急性不良反应主要分为过敏样反应和生理性反应，根据严重程度又分为轻度、中度和重度3类。GBCA总体不良反应发生率较低[22]。

根据《ACR指南》，对GBCA急性不良反应的处理与碘对比剂相似。GBCA不同类型急性不良反应的处理措施[1,11]可参考表7。

表7 GBCA常见急性不良反应及处理措施

急性不良反应	处理方法
恶心/呕吐	短暂的可给予支持性治疗； 重度、长时间的可考虑给予止吐药； 过敏反应期间可能发生重度呕吐
荨麻疹	散发、一过性：给予支持性治疗，包括观察； 散发、长时间或广泛性或血管性水肿：应考虑肌注或静注H_1抗组胺药； 注意可能发生嗜睡和/或低血压。给予抗组胺药后，患者不能驾驶车辆或操作机械
支气管痉挛	(1)面罩吸氧(6～10 L/min)； (2)β_2肾上腺素受体激动药气雾吸入(深吸2～3次)； (3)肾上腺素使用： 血压正常者——肌注1∶1 000肾上腺素0.1～0.3 mL(0.1～0.3 mg)[对冠状动脉疾病或老年患者，使用较小剂量]；6～12岁儿童患者使用50%的成人剂量，小于6岁者则使用25%的成人剂量；根据需要可重复用药 血压下降者——肌注1∶1 000肾上腺素0.5 mL(0.5 mg)；6～12岁儿童患者肌注0.3 mL(0.3 mg)，小于6岁者肌注0.15 mL(0.15 mg)
喉头水肿	(1)面罩吸氧(6～10 L/min)； (2)成人患者肌注1∶1 000的肾上腺素0.5 mL(0.5 mg)，根据需要可重复用药；6～12岁的儿童患者肌注0.3 mL(0.3 mg)，小于6岁者肌注0.15 mL(0.15 mg)
单纯性低血压	(1)抬高患者下肢； (2)面罩吸氧(6～10 L/min)； (3)快速经静脉补液：生理盐水或林格氏液，最多2 L； (4)如果没有反应，肌注1∶1 000的肾上腺素0.5 mL(0.5 mg)，根据需要可重复用药；6～12岁的儿童患者肌注0.3 mL(0.3 mg)，6岁以下者肌注0.15 mL(0.15 mg)
血管迷走反应(低血压和心动过缓)	(1)抬高患者下肢； (2)面罩吸氧(6～10 L/min)； (3)成人患者：以阿托品0.6～1.0 mg静脉给药，在3～5 min后根据需要重复使用，直至达总剂量3 mg(0.04 mg/kg)；儿童患者：静脉给予阿托品0.02 mg/kg(单次最大剂量0.6 mg)，根据需要可重复使用，直至达总剂量2 mg； (4)快速经静脉补液：生理盐水或林格氏液，最多2 L； (5)若患者对上述措施无反应，则按过敏反应治疗
全身过敏样反应	(1)联系复苏小组； (2)根据需要进行气道内吸引； (3)如出现低血压，抬高患者下肢； (4)面罩吸氧(6～10 L/min)； (5)成人患者：肌注1∶1 000的肾上腺素0.5 mL(0.5 mg)；根据需要可重复用药； 儿童患者：6～12岁肌注0.3 mL(0.3 mg)，<6岁肌注0.15 mL(0.15 mg)； (6)静脉补液：如生理盐水、林格氏液，最多2 L； (7)H_1受体阻滞剂，如苯海拉明，25～50 mg静脉给药

4.5 迟发性不良反应NSF的关键问题

4.5.1 NSF的历史概述

NSF是一种以广泛的皮肤和结缔组织纤维化为特征的严重全身性疾病，可导致四肢皮肤增厚和硬化，造成关节固定和挛缩，严重者可导致死亡。我国也有NSF病例的报道，但总体数量稀少，可能与临床对该病认识不足，且确诊困难有关[11,23]。

4.5.2 欧美GBCA相关指南意见及主要风险因素

NSF的确切致病机制尚不清楚。广为接受的假说是由于GBCA清除时间长及其他与肾脏疾病相关的代谢因素；在肾功能显著退化的患者中，钆离子与GBCA中的螯合物分离，游离钆与阴离子(如磷酸盐)结合，产生的不溶性沉淀物沉积在各种组织中，随后出现纤维化反应。

目前至少有8种GBCA在全球广泛应用，可通过其螯合剂的不同进行区分。《ACR指南》按照临床实际NSF病例发生情况对使用GBCA后发生NSF风险的大小进行了相应分类[1]——(1)高风险的GBCA：钆双胺、钆喷酸葡胺、钆弗塞胺；(2)低风险的GBCA：钆贝葡胺、钆特醇、钆布醇、钆特酸葡胺；(3)风险不明确的GBCA：钆塞酸二钠。

GBCA导致NSF的风险因素包括患者和对比剂两方面。肾功能降低，尤其是eGFR＜15 mL/(min·1.73 m^2)的透析患者易发生NSF。严重肾功能不全患者注射钆双胺后的NSF发生率为3%～18%；钆弗塞胺和钆喷酸葡胺也有致NSF的报道，严重肾功能不全患者使用钆喷酸葡胺后NSF的发生率为0.1%～1.0%；注射剂量越大，风险越高，但也有单次剂量注射发生NSF的报道[4]。

4.6 脑沉积

研究表明，所有的GBCA即使单次暴露都可能导致患者脑深部区域的钆沉积[23－25]，肾功能正常的受试者也如此[24－26]。大环状GBCA的沉积率比线性GBCA低[11]。此外，一项钆双胺的研究表明，钆沉积与使用剂量具有相关性[24]。研究证实，早期钆沉积量从小到大依次为：钆特醇＜钆特酸葡胺＜钆布醇＜线性高弛豫率GBCA＜线性常规弛豫率GBCA[25,27－28]。目前，脑内钆沉积的临床和生物学意义仍然未知，尚未发现脑内钆沉积与任何实际临床症状或疾病有关。即便如此，考虑到单剂量GBCA可能造成钆沉积，建议只有在非CE-MRI无法提供充分诊断信息的情况下才使用GBCA。

4.7 药物相互作用

GBCA与其他药物之间无已知的相互作用。GBCA的安全用药推荐意见详见表8。

表8 GBCA的安全用药推荐意见表

涉及项目	推荐意见
过敏试验	(1)原则上不推荐进行过敏试验，除非药品说明书注明特别要求；
外渗问题	(2)MRI对比剂外渗造成严重损伤的可能性极低；
预防用药	(3)预防用药只能预防急性过敏样反应，对轻度过敏样反应有一些预防效果；
急性不良事件	(4)GBCA的急性不良反应主要分为过敏样反应和生理性反应，多见于对比剂注射1 h内； (5)建议根据不同的急性不良反应类型和严重程度采取对应的处理方法；
NSF	(6)GBCA导致NSF的风险因素包括患者和对比剂两方面； (7)患者方面：肾功能降低，尤其是eGFR＜15 mL/(min·1.73 m^2)的透析患者易发生NSF； (8)对比剂方面：发生NSF高风险的GBCA包括钆双胺、钆喷酸葡胺、钆弗塞胺；
脑沉积	(9)考虑到单剂量GBCA也能造成钆沉积，建议只有在非CE-MRI无法提供充分诊断信息的情况下才使用钆对比剂；
药物相互作用	(10)目前GBCA与其他药物之间尚无已知的相互作用

5　GBCA的全程化药学服务

GBCA全程化药学服务流程可参见图1，其用药监护及教育记录可参见图2。

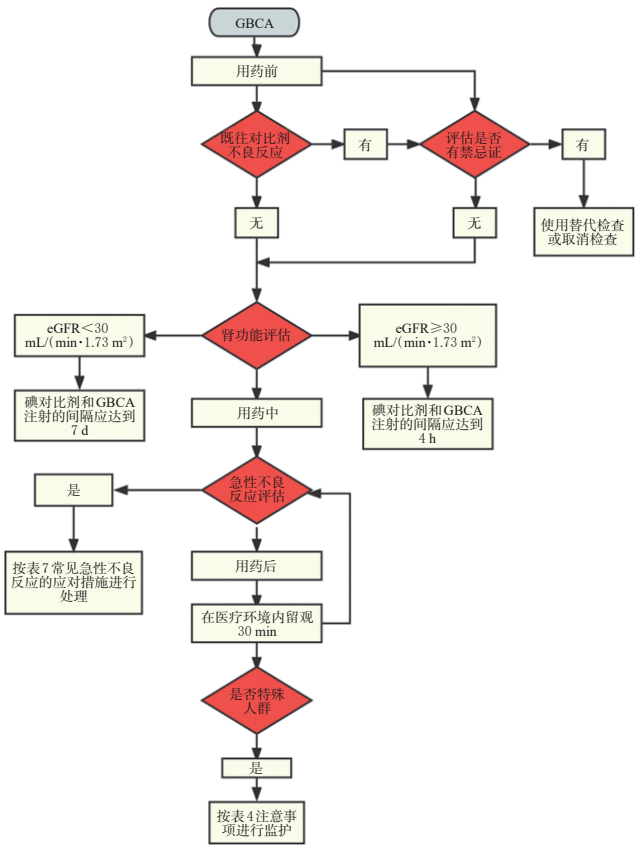


图1　GBCA全程化药学服务流程图

5.1　检查前

（1）了解患者的过敏史、病史、用药史，如患者曾有使用同类GBCA过敏史，可考虑预防用药。

（2）对患者进行肾功能评估，如患者存在肾功能受损情况，根据表3来进行GBCA的品种选择。

（3）核对患者所需使用的GBCA品种、剂量等。

（4）对患者进行口头宣教，告知患者所使用的GBCA的使用目的、用法及可能出现的不良反应。

5.2　检查中

注射GBCA过程中及注射后，密切观察患者有无急性不良事件的发生，如有发生，根据所发生事件为过敏样反应/生理性反应分为轻度、中度或重度，并采取相应的应急措施。

5.3　检查后

为及时识别并处理GBCA的急性不良反应，建议患者注射后在医疗机构内留观30 min[11]。患者出现急性不良反应时的应对措施可参见表7[11]。此外，特殊检查人群检查后的注意事项参见表4，GBCA与碘对比剂或两次GBCA之间的使用间隔时间可参照表5。

钆对比剂用药监护/教育记录

姓名：	性别：	年龄：	联系电话：		病历号：	编号：
用药前：						
部位：	对比剂种类	□线性	□常规池豫率	□钆喷酸葡胺 □钆双胺	注意：严重肾功能不全时应避免使用NSF高风险对比剂	
			□高池豫率	□钆贝葡胺 □钆塞酸二钠		
		□大环	□钆特酸葡胺 □钆特醇 □钆布醇			
既往有无对比剂不良反应史：			是否有用药禁忌：		肾功能评估（eGFR）：	
□有	详情：		□是，使用替代检查或取消检查		□eGFR≥30 mL/(min·1.73 m²)	
□无			□否		□eGFR＜30 mL/(min·1.73 m²)	
已经或计划使用碘对比剂：		□否				
		□是	□eGFR≥30 mL/(min·1.73 m²)		碘对比剂和钆对比剂注射的间隔时间应达到4 h（钆对比剂可以减弱X射线，当其经泌尿系排泄时可能干扰腹部检查CT结果，故建议先进行CT检查，后进行MR检查）	
			□eGFR＜30 mL/(min·1.73 m²)		碘对比剂和钆对比剂注射的间隔时间应达到7 d	
用药中：						
是否出现急性不良反应：						
□否						
□是	急性不良反应类型	具体处理				
	□恶心呕吐					
	□荨麻疹					
	□支气管痉挛					
	□喉头水肿					
	□单纯性低血压					
	□血管迷走反应					
	□全身过敏样反应					
	□其他					
用药后：	在医疗环境内留观30 min					
是否出现急性不良反应：						
□否						
□是	急性不良反应类型	具体处理				
	□恶心呕吐					
	□荨麻疹					
	□支气管痉挛					
	□喉头水肿					
	□单纯性低血压					
	□血管迷走反应					
	□全身过敏样反应					
	□其他					
是否特殊人群：						
□否		特殊人群注意事项				
□是	□妊娠期妇女	不应用于妊娠期妇女。在临床必须使用的情况下，务必在不违反说明书的前提下充分权衡风险收益后方可使用				
	□哺乳期妇女	建议舍弃12 h内或24 h内乳汁，24 h后可进行正常哺乳				
	□严重肾功能不全患者	再次注射钆对比剂或碘对比剂至少间隔7 d				
	□血液/腹膜透析患者	对比剂给药后，推荐尽快进行额外血液透析以清除对比剂				

图2　GBCA用药监护/教育记录

6　结语

GBCA在各医疗机构中应用广泛，其不合理使用将导致药物不良事件及医疗成本增加。本共识工作组通过多轮专家研讨及文献检索形成关于GBCA临床合理

使用的推荐意见，并基于临床实际制定了操作性强的GBCA全程化药学服务流程。本共识的发布将为临床医生、护士合理使用该类特殊药品提供依据，也为药师针对该类药物进行处方审核、用药监护及用药教育等药学服务提供重要参考。

参考药品说明书版本

钆双胺注射液（商品名欧乃影），修改日期为2016年4月

钆喷酸葡胺注射液（商品名马根维显），修改日期为2019年4月11日

钆贝葡胺注射液（商品名莫迪司），修改日期为2022年1月29日

钆塞酸二钠注射液（商品名普美显），修改日期为2019年7月15日

钆特醇注射液（商品名普海司），修改日期为2020年12月8日

钆布醇注射液（商品名加乐显），修改日期为2019年1月17日

钆特酸葡胺注射液（商品名多它灵），修改日期为2011年3月23日

Gadopiclenol injection（钆哌啶醇注射液，商品名Vueway），修改日期为2022年9月

编写组成员

组　长：

王　勇（南方医科大学珠江医院）

副组长：

喻珊珊（南方医科大学珠江医院）

谢守霞（深圳市人民医院）

黎小妍（中山大学附属第六医院）

刘　韬（中山大学肿瘤防治中心）

执笔人：

肖　琰（深圳市人民医院）

覃　利（中山大学附属第六医院）

刘　晶（南方医科大学珠江医院）

邓俊丽（南方医科大学珠江医院）

余柱立（中山大学肿瘤防治中心）

专家组成员（按姓氏汉语拼音排序）

蔡本志（哈尔滨医科大学附属第二医院）

陈灵俊（海口市人民医院）

戴海斌（浙江大学医学院附属第二医院）

何瑞荣（东莞市人民医院）

黄际薇（中山大学附属第三医院）

黄学全（中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院）

季　波（中国人民解放军南部战区总医院）

江东波（广东医科大学附属医院）

赖伟华（广东省人民医院）

李雪芹（中山市人民医院）

李亦蕾（南方医科大学南方医院）

林　华（广东省中医院）

麦海燕（中山大学附属第三医院）

孟小斌（梅州市人民医院）

潘　杰（苏州大学附属第二医院）

彭晓青（广州市第一人民医院）

王景浩（暨南大学附属第一医院）

魏　理（广州医科大学附属第一医院）

温志波（南方医科大学珠江医院）

吴　晖（昆明医科大学附属第一医院）

吴琼诗（海南省人民医院）

伍俊妍（中山大学孙逸仙纪念医院）

肖泽宇（暨南大学附属第一医院）

杨西晓（南方医科大学深圳医院）

张述耀（暨南大学附属广州红十字会医院）

张　肖（中国人民解放军总医院第一医学中心）

郑志昌（贵州医科大学附属医院）

参考文献

[1] ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media[M]. 2021 edition. Washington: American College of Radiology, 2021: 75-78.

[2] 李坤成. 磁共振成像对比剂的临床应用[M]. 北京：人民卫生出版社，2016：1-10.

[3] DO Q N, LENKINSKI R E, TIRCSO G, et al. How the chemical properties of GBCAs influence their safety profiles *in vivo*[J]. Molecules, 2021, 27(1): 58.

[4] 中华医学会放射学分会磁共振学组，中华医学会放射学分会质量控制与安全工作委员会. 钆对比剂临床安全性应用中国专家建议[J]. 中华放射学杂志，2019，53(7)：539-544.

[5] COSTELLOE C M, AMINI B, MADEWELL J E. WITHDRAWN: risks and benefits of gadolinium-based contrast enhanced MRI[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2020, 41(2): 260-274.

[6] HUANG X X, JIANG R H, XU X Q, et al. Ischemic stroke increased gadolinium deposition in the brain and aggravated astrocyte injury after gadolinium-based contrast agent administration: linear versus macrocyclic agents [J]. J Magn Reson Imaging, 2021, 53(4): 1282-1292.

[7] FATIMA A, AHMAD M W, AL SAIDI A K A, et al. Recent advances in gadolinium based contrast agents for bioimaging applications[J]. Nanomaterials, 2021, 11(9): 2449.

[8] SHEN Y Q, GOERNER F L, SNYDER C, et al. T1 relaxivities of gadolinium-based magnetic resonance contrast agents in human whole blood at 1.5, 3, and 7 T[J]. Invest Radiol, 2015, 50(5): 330-338.

[9] ROHRER M, BAUER H, MINTOROVITCH J, et al. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths[J]. Invest Radiol, 2005, 40(11): 715-724.
[10] 段二月, 马建功, 程鹏. 钆类造影剂的研究进展[J]. 大学化学, 2016, 31(7): 1-13.
[11] Radiology European Society of Urogenital. ESUR guidelines on contrast agents[M]. Vienna: ESUR Guidelines on Contrast Agents, 2018: 6-35.
[12] RONG D L, HE B J, TANG W J, et al. Comparison of gadobenate-enhanced MRI and gadoxetate-enhanced MRI for hepatocellular carcinoma detection using LI-RADS version 2018: a prospective intraindividual randomized study[J]. AJR Am J Roentgenol, 2022, 218(4): 687-698.
[13] SOULEZ G, BLOOMGARDEN D C, ROFSKY N M, et al. Prospective cohort study of nephrogenic systemic fibrosis in patients with stage 3-5 chronic kidney disease undergoing MRI with injected gadobenate dimeglumine or gadoteridol[J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 205(3): 469-478.
[14] WOOLEN S A, SHANKAR P R, GAGNIER J J, 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.
[15] ATTARI H, CAO Y, ELMHOLDT T R, et al. A systematic review of 639 patients with biopsy-confirmed nephrogenic systemic fibrosis[J]. Radiology, 2019, 292(2): 376-386.
[16] STAREKOVA J, BRUCE R J, SADOWSKI E A, et al. No cases of nephrogenic systemic fibrosis after administration of gadoxetic acid[J]. Radiology, 2020, 297(3): 556-562.
[17] TSENG T Y, TSENG J H, HUANG B S, et al. Risk of nephrogenic systemic fibrosis in patients with impaired renal function undergoing fixed-dose gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging[J]. Abdom Radiol, 2021, 46(8): 3995-4001.
[18] ROBERT P, VIVES V, GRINDEL A L, et al. Contrast-to-dose relationship of gadopiclenol, an MRI macrocyclic gadolinium-based contrast agent, compared with gadoterate, gadobenate, and gadobutrol in a rat brain tumor model[J]. Radiology, 2020, 294(1): 117-126.
[19] ROBIC C, PORT M, ROUSSEAUX O, et al. Physicochemical and pharmacokinetic profiles of gadopiclenol: a new macrocyclic gadolinium chelate with high T1 relaxivity[J]. Invest Radiol, 2019, 54(8): 475-484.
[20] LOEVNER L A, KOLUMBAN B, HUTÓCZKI G, et al. Efficacy and safety of gadopiclenol for contrast-enhanced MRI of the central nervous system: the PICTURE randomized clinical trial[J]. Invest Radiol, 2023, 58(5): 307-313.
[21] 中华医学会放射学分会质量控制与安全管理专业委员会. 肾病患者静脉注射钆对比剂应用中国专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2022, 56(3): 221-230.
[22] BEHZADI A H, ZHAO Y Z, FAROOQ Z, et al. Immediate allergic reactions to gadolinium-based contrast agents: a systematic review and meta-analysis[J]. Radiology, 2018, 286(2): 731.
[23] 耿雯瑾, 赵月婷, 曾贞, 等. 肾源性系统性纤维化1例[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020, 34(10): 1170-1172.
[24] MCDONALD R J, MCDONALD J S, KALLMES D F, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging[J]. Radiology, 2015, 275(3): 772-782.
[25] MURATA N, GONZALEZ-CUYAR L F, MURATA K, et al. Macrocyclic and other non-group 1 gadolinium contrast agents deposit low levels of gadolinium in brain and bone tissue: preliminary results from 9 patients with normal renal function[J]. Invest Radiol, 2016, 51(7): 447-453.
[26] KANDA T, FUKUSATO T, MATSUDA M, et al. Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction: evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy[J]. Radiology, 2015, 276(1): 228-232.
[27] MCDONALD R J, MCDONALD J S, DAI D Y, 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.
[28] JOST G, FRENZEL T, BOYKEN J, et al. Long-term excretion of gadolinium-based contrast agents: linear versus macrocyclic agents in an experimental rat model[J]. Radiology, 2019, 290(2): 340-348.

（收稿日期：2023-06-09　修回日期：2023-07-17）
（编辑：刘明伟）