

# 肾源性系统性纤维化与钆对比剂相关性探讨

魏黎明 赵俊功

肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)是一种见于严重肾病人人群的多系统性纤维化病变,常以广泛性皮肤增厚变硬为首发症状,继有广泛性多系统性纤维化。临床研究表明不当使用基于钆对比剂(gadolinium based contrast agents, GBCAs)的三维动态增强磁共振血管成像(3D CE-MRA)可导致 NSF 发生。

## 一、流行病学、病因及发病机制

NSF 在接受过钆对比剂的严重肾病人人群中发生率为 3%~5%,男女发病比例相当,儿童到老年人群皆可发生,患者发病年龄 8~87 岁,平均年龄 46.4 岁,但倾向于中年人群,在美国、欧洲、亚洲以及澳洲,且不分种族背景,都有发生,但目前的大多数文献报告的病例发生在美国<sup>[1]</sup>。

目前确切病因尚未明了,主要认为 NSF 发病、发展及转归与肾功能有密切的关系,一定程度的肾脏疾病是 NSF 的共同特征。自从 Grobner 报道 GBCAs 可能是 NSF 发病原因之一以来,越来越多的报道揭示了 NSF 发生和肾病患者使用 GBCAs 有关<sup>[2-5]</sup>。Zou 等<sup>[6]</sup>荟萃分析了 370 例活检确诊 NSF 病例,298 例在 NSF 发病前接受过 GBCAs 注射。GBCAs 将钆和其他配体螯合在一起,既可形成高质量影像图像,又能促使钆安全地在体内运输并排出体外。由于 GBCAs 主要通过肾脏排泄,对于患有肾病的患者,排除 GBCAs 需要更多时间,此时钆离子可从配体上游离下来与磷酸盐迅速结合形成不可溶解沉淀物。推测 GBCAs 为 NSF 的发病原因理由如下:① 1997 年以前 GBCAs 并没有广泛应用于血管成像造影,而第 1 例 NSF 发生于 1997 年;② GBCAs 曾被认为可以避免对比剂所致肾病(contrast induced nephropathy, CIN)的发生,因而曾广泛应用于肾功能不全患者<sup>[7]</sup>。目前美国食品和药品管理局(FDA)着重警告 3 种 GBCAs(Magnevist, Omniscan, OptiMARK)不准用于急慢性肾衰竭或严重肾病患者,但同时认为使用其他任何一种 GBCAs 都有可能发生 NSF;③ 在美国食品和药品管理局

(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)发出 GBCAs 可致 NSF 警告前,NSF 的发生率在一直上升,之后随着对 NSF 危害性认识的加深,NSF 发生率开始下降<sup>[8,9]</sup>。

GBCAs 引起 NSF 的发病机制,目前认为有以下几点:①骨髓受刺激后通过一定机制产生的 CD34<sup>+</sup> 循环纤维细胞,堆积于受累组织真皮层,纤维细胞通常在伤口愈合生理过程中起作用,但该细胞进入真皮层后会产生波形蛋白、胶原蛋白 I、Ⅲ等,引起胶原和纤维增殖。另外,纤维细胞也可以分泌促炎症细胞因子,生长因子,趋化因子等促进组织炎症反应<sup>[10]</sup>;②纤维细胞分泌转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ),TGF- $\beta$  是纤维化过程中最重要的因子,在不同种类的纤维化中都可可见其异常表达;③机体内的钆离子可以通过交换反应被其他离子(如锌离子、铁离子、钙离子)等从螯合物中交换出来,有文献报道, $\text{Fe}^{3+}$ -DTPA-BMA 的热稳定性远高于  $\text{Gd}^{3+}$ -DTPA-BMA,铁离子对钆离子的交换能力最强。肾功能不全患者注射 GBCAs 后,发现总铁结合力下降,铁动员上升,铁饱和度上升,铁离子促使钆离子从螯合物中交换出来,引起炎症反应及组织损害<sup>[11]</sup>。另外尚有其他可能病因,如促红细胞生成素(EPO)、血栓形成、内皮细胞受损等。

## 二、病理及临床表现

NSF 病变通常侵及皮下以及筋膜和肌肉组织,因此深层组织活检是很重要的检查方式。Cowper 等<sup>[12]</sup>发现增厚的胶原蛋白束以及周围环绕裂隙出现是最显著的表现,通过染色后可见不同程度的黏蛋白和弹力纤维增生,CD34<sup>+</sup>、真皮树突细胞非常丰富,且与弹力纤维、周围的胶原蛋白束形成了稠密的网状结构,Ⅷa<sup>+</sup>、CD68<sup>+</sup>也有增多,通过电子显微镜发现整个真皮层都被累及。晚期胶原蛋白束周围的裂隙减少,更纤细的纤维增多,Movat 染色发现黏蛋白、CD34<sup>+</sup>、CD68<sup>+</sup>树突状细胞均减少,Ⅷa<sup>+</sup>树突状细胞仍多见,病灶处胶原蛋白束退化,偶尔会出现营养不良性钙化。另外肌肉肌束膜和肌内膜被纤维组织侵及,肌纤维萎缩,心肌也可见类似的纤维化

过程,肺和心脏小中动脉外膜有明显增厚,有大量纤维组织堆积。

NSF 常以广泛性皮肤增厚变硬为首发症状,继有广泛性多系统性纤维化。具体临床表现如下:① 皮肤肿胀、紧绷,通常局限于四肢远端,有时累及躯干,这种情况会持续几天或者几周。首先皮肤出现红色或黑色的斑块、斑片或者丘疹,木质感及橘皮样改变,有烧灼、瘙痒感或者尖锐的痛觉,影像可显示其软组织钙化;② 皮肤变厚使关节屈曲受限,而导致挛缩,常累及上下肢及足部,患者可丧失行动能力,肌无力常见,5% 急性发病;③ 皮损部位多在踝部和大腿之间,呈对称性,后发展累及腕部和前臂之间,也有报道手和脚部水泡样损伤。病人眼睛附近可有黄色斑片,另有报道称在皮损前有不明原因的波动性高血压出现;④ 除了皮肤以外,多个脏器出现纤维化损害,比如肺(呼吸衰竭,总肺容量下降,气体交换能力下降)、心脏(心室壁僵硬增加,心肌功能减退)、肾脏(肾间质纤维化导致终末期肾病)、骨骼肌(行动障碍)、横膈膜等<sup>[13-15]</sup>。

### 三、诊断、鉴别诊断及治疗

NSF 目前尚没有特异性诊断方法。确切的诊断需要依靠临床症状和病理学检查,至今还没有一种实验室检查对于诊断 NSF 有良好的敏感度和特异性。为了建立一个客观的、可重复性的、标准的 NSF 临床病理诊断方法,Girardi 等<sup>[16]</sup>从临床和病理两个方面着手研究 NSF 的特征和诊断方法,创建了 NSF 临床病理诊断评分表,该评分表为 NSF 提供了一个标准化的诊断方式,但现在尚处于试用期,尚需要对其有效性予以评估。该标准诊断步骤从临床表现和组织病理学两方面评分,然后综合两者得分诊断是否为 NSF。NSF 的皮肤损害需与脂性硬皮病/慢性静脉淤血、硬化性黏液水肿(黏液水肿性苔藓)、硬皮病等相鉴别。

目前没有能完全治愈 NSF 的方法,但改善肾功能能减缓或阻止 NSF 发展。目前主要的治疗方法有:口服类固醇、局部使用达力士、体外光分离置换法(ECP)、血浆清除术、环磷酰胺、萨力多胺(镇静剂)、紫外线疗法、物理疗法、己酮可可碱(PXF)、高剂量静脉注射免疫球蛋白疗法、肾移植等。NSF 治疗效果评价有很强主观性,预后多不良。

### 四、避免 NSF 风险磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)方法总结

目前基于 GBCAs 的三维动态增强磁共振血管成

像技术(3D CE-MRA)在临床上广泛使用,但肾功能不全患者进行 CE-MRA 检查时存在发生 NSF 风险。慢性肾病预估肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 30 ml/(min · 1.73 m<sup>2</sup>) (即 CKD 4 期或 5 期)或者透析患者应避免进行 CE-MRA。最近报道表明,低剂量对比剂增强 MRA、非对比剂增强 MRA 等技术应用为降低 NSF 风险带来希望。

1. 低剂量对比剂增强 MRA (low dose contrast-enhanced MRA) 技术:低剂量 CE-MRA 技术主要通过使用高弛豫效能对比剂、时间分辨 MRA、高磁场强度及使用压迫器等方法来实现。(1) 高弛豫效能对比剂:MR 对比剂是通过缩短 T<sub>1</sub> 弛豫时间方式起作用的,而对比剂的弛豫效能越高, T<sub>1</sub> 弛豫时间越短。因此具有高弛豫效能的对比剂能在低剂量的情况下即可以取得良好的组织对比。目前常用的对比剂中钆贝葡胺(gadobenate)具有相对较高弛豫效能,Juluru 等<sup>[17]</sup>用 0.05 mmol/kg Gadobenate 即可获得良好的腹主动脉成像,2008 年被美国 FDA 第 1 个批准用于 MRA 的 GBCA 钆磷维塞三钠(gadofosveset)具有更高弛豫效能,约为钆贝葡胺的 3 倍。(2) 时间分辨 MRA:时间分辨 MRA 在低剂量对比剂情况下根据血流动态变化也可获得有价值信息,通过并行采集和部分 K 空间采样,TR-MRA 能够通过产生高帧率的 4D 图像来显示血流的动态变化,而且所需对比剂剂量很少,Nael 等<sup>[18]</sup>报道其 TR-MRA 对比剂使用剂量仅为 2~6 ml。(3) 高场强磁场:场强越强可取得较高信噪比(signal noise ratio, SNR),高 SNR 有助于减少采集时间,并提高空间分辨率。随着场强增大, T<sub>1</sub> 变长,相对而言 GBCAs 对 T<sub>1</sub> 的缩减效应越强,此时可减少对比剂剂量。(4) 使用压迫器:通过延长动脉内对比剂充盈时间,相应延长动脉显影时间,减少静脉污染,可相对减少对比剂使用剂量。

2. 非对比剂增强 MRA 技术(non-contrast-enhanced MRA, NCE-MRA):目前临床较多应用于下肢血管的 NCE-MRA 是时间飞跃法(time of flight, TOF),而新的 NCE-MRA 技术亦在迅速发展。(1) 二维时间飞跃法(2D time of flight, 2D TOF):TOF 法基于血流流入增强效应,扫描层面内静止组织反复受到脉冲激励而处于饱和状态,而流入的新鲜血流由于没有预饱和,被激励时能显示为高信号,与静止组织形成良好对比。2D TOF 是基于 TOF 技术进行连续薄层图像采集,最后予以薄层重建的方法。2D TOF 具有良好背景抑制效果,由于采用单层采集,能够显

示静脉慢血流,而且扫描速度较快。但 2D TOF 的空间分辨力较低,在存在湍流或血流流向与成像平时,容易形成假象。(2)固定区间单次激发 NCE - MRA (quiescent - interval single - shot NCE - MRA, QISS NCE - MRA):QISS - MRA 同样是基于血流流入增强效应,其利用单次激发 B - SSFP 的非减影技术,能够很好地显示外周血管正常解剖图像和病变情况,对于不同的血流情况以及慢速血流成像效果都较好,而且成像时间短,一般在 10min 以内,不需要根据病人不同而调节序列参数,也不会因为呼吸干扰和肠蠕动而影响盆腔区域的血管成像。(3)心电门控三维快速自旋回波序列 (cardiac - gated 3D fast - spin - echo, CG 3D FSE):CG 3D FSE 主要利用动脉血流在收缩期和舒张期流速不同这一特征,利用心电门控技术 FSE 在收缩期和舒张期对下肢进行扫描,收缩期动脉血流速快,因血流流空效应而呈低信号,静脉血流速慢呈高信号,作为对比,舒张期动脉血和静脉血流速均较慢,血液均为高信号,舒张期图像减去收缩期图像,即消去静脉血和背景组织信号,得到动脉影像。目前各公司利用 CG 3D FES 制成的序列有 FBI(东芝)、NATIVE SPACE(西门子)、3D Delta Flow (GE)和 TRANCE(飞利浦)。

总之,肾源性系统性纤维化(NSF)从发现报道至今已有十多年时间,除了皮肤损害外,还有全身多系统纤维化表现,且多预后不良。其发病机制虽仍未明了,但其与 GBCAs 的关系经过众多临床研究论证是肯定的,且随着认识的加深,钆对比剂在严重肾病人群里使用越来越少,NSF 发生率也已经逐渐减少。临床工作中提高对 NSF 的认识,通过规范使用对比剂增强 MRA 技术,选择性应用低剂量对比剂增强或非对比剂增强 MRA 技术,可避免因使用 GBCAs 不当而导致 NSF 发生。

#### 参考文献

- Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy: the first 6 years[J]. *Current Opinion In Rheumatology*, 2003, 15(6):785 - 790
- Grobner T. Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? [J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006, 21(4):1104 - 1108
- Kuo PH, Kanal E, Abu - Alfa AK, *et al.* Gadolinium - based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis [J]. *Radiology*, 2007, 242(3):647 - 649
- Elmholt TR, Pedersen M, Jørgensen B, *et al.* Nephrogenic systemic fibrosis is found only among gadolinium - exposed patients with renal insufficiency: a case - control study from Denmark [J]. *British Journal of Dermatology*, 2011, 165(4):828 - 836
- Kitajima K, Maeda T, Watanabe S, *et al.* Recent topics related to nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium - based contrast agents [J]. *International Journal of Urology*, 2012, 19(9):806 - 811
- 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
- Reed PS, Dixon SR, Boura JA, *et al.* Comparison of the usefulness of gadodiamide and iodine mixture versus iodinated contrast alone for prevention of contrast - induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography [J]. *American Journal Of Cardiology*, 2007, 100(7):1090 - 1093
- Martin DR. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium - enhanced magnetic resonance imaging: does a US food and drug administration alert influence practice patterns in CKD [J]. *American Journal Of Kidney Diseases*, 2010, 56(3):427 - 430
- Yang L, Krefting I, Gorovets A, *et al.* Nephrogenic systemic fibrosis and class labeling of gadolinium - based contrast agents by the food and drug administration [J]. *Radiology*, 2012, 265(1):248 - 253
- Quan TE, Cowper S, Wu SP, *et al.* Circulating fibrocytes: collagen - secreting cells of the peripheral blood [J]. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2004, 36(4):598 - 606
- Swaminathan S, Horn TD, Pellowski D, *et al.* Nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium, and iron mobilization [J]. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357(7):720 - 722
- Cowper SE, Su LD, Bhawan J, *et al.* Nephrogenic fibrosing dermopathy [J]. *The American Journal of Dermatopathology*, 2001, 23(5):383 - 393
- Cowper SE, Bucala R, Leboit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis - setting the record straight [J]. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2006, 35(4):208 - 210
- Levine JM, Taylor RA, Elman LB, *et al.* Involvement of skeletal muscle in dialysis - associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy) [J]. *MUSCLE & NERVE*, 2004, 30(5):569 - 577
- Sanyal S, Marckmann P, Scherer S, *et al.* Multiorgan gadolinium (Gd) deposition and fibrosis in a patient with nephrogenic systemic fibrosis - an autopsy - based review [J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011, 26(11):3616 - 3626
- Girardi M, Kay J, Elston DM, *et al.* Nephrogenic systemic fibrosis: Clinicopathological definition and workup recommendations [J]. *Journal of The American Academy of Dermatology*, 2011, 65(6):1095 - 1106
- Juluru K, Vogel - Claussen J, Macura KJ, *et al.* MR imaging in patients at risk for developing nephrogenic systemic fibrosis: protocols, practices, and imaging techniques to maximize patient safety [J]. *Radio Graphics*, 2009, 29(1):9 - 22
- Nael K, Moriarty JM, Finn JP. Low dose CE - MRA [J]. *European Journal of Radiology*, 2011, 80(1):2 - 8

(收稿日期:2012 - 10 - 08)

(修回日期:2012 - 10 - 30)