

. 综 述 .

造影剂脑病的研究进展

高慧芳 综述 彭 瑛 审校

【关键词】造影剂脑病;病理生理;诊断;治疗

【文章编号】1009-153X(2021)12-0964-03

【文献标志码】A

【中国图书资料分类号】R 742; R 815.2

最早的含碘造影剂临床使用记录可追溯到 20 世纪 20 年代第一次将 50% 碘化钠用于颈动脉造影^[1]。一个世纪以来,造影剂的化学成分不断改进,现代低渗透性、低粘度的非离子有效成分毒性更小、机体耐受性更好,但造影剂相关不良反应的报道仍不罕见。造影剂脑病(contrast-induced encephalopathy, CIE)是造影剂诱发的罕见并发症,缺乏特异性临床表现和敏感的辅助检查手段,其诊治至今仍然是一个具有挑战性的课题。本文就 CIE 的研究进展进行综述。

1 CIE 的定义及临床表现

CIE 不同于出血、梗死、低灌注和其他原因造成的脑损伤,是造影剂诱发的中枢神经系统疾病,常见的临床表现包括恶心、呕吐和血管迷走神经反应、头痛,严重者可发生失语、癫痫、皮质盲,重症者可引起皮质水肿和局灶性神经功能缺损,甚至发生心跳骤停等,其中一过性皮质盲是最常见的临床表现,可有精神状态改变等前驱症状^[2,3]。

2 CIE 的流行病学

最早的 CIE 是 1970 年报道的 1 例冠状动脉造影病人发生的皮质性失明^[4]。皮质盲是 CIE 最常见的临床症状,早期文献报道发生率在 0.3%~2.9%^[4];新近的系统性回顾分析结果表明,经导管脑动脉造影病人局灶性神经功能缺损的发生率在 0.5%~12%,椎动脉造影短暂性皮质盲的发生率在 0.3%~1.0%^[1]。

不同类型造影剂导致的 CIE 发生率也存在差异

性。Zhang 等^[2]回顾性分析 526 例使用碘普罗胺和 2 646 例使用碘佛醇的临床资料,结果显示碘普罗胺组 CIE 发生率为 0.95%,碘佛醇组为 0.26%,前者发生 CIE 的风险是后者的 3.567~3.618 倍;碘佛醇组最常见的表现为视觉障碍(71.43%),而碘普罗胺组最常见的症状是精神错乱(100%)。

一般认为高龄、高血压和糖尿病病史、短暂性缺血发作、大脑自动调节功能受损、肾功能受损,以及大剂量使用碘造影剂和男性是 CIE 的高危因素^[6]。研究表明,肾功能不全、卒中史、使用抗凝药物和心力衰竭是缺血性脑卒中病人发生 CIE 的主要危险因素,其中肾功能不全和脑卒中病史是独立的危险因素^[2,5]。

文献认为,任何类型的含碘造影剂,无论所使用的剂量大小,都存在诱发严重 CIE 的风险^[7,8]。CIE 多发生在颅内动脉或冠状动脉等经动脉途径使用造影剂后,在脊髓动脉血管造影术中也偶有报道^[2,9]。值得注意的是,静脉注射含碘造影剂同样可以发生 CIE。Deb-Chatterji 等^[10]报道静脉注射造影剂后出现脑干综合征的 CIE 病例。

3 CIE 的病理生理机制

注射含碘造影剂导致血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的一过性破坏是目前学术界广为接受的主要病理生理机制^[11,12]。造影剂高渗性可导致血管内皮细胞收缩和紧密连接分离^[12]。此外,造影剂的血管舒张作用和注射时的高压引起血管腔内张力增加亦可造成紧密连接的破坏^[1]。Heyman 等^[13]研究发现,造影剂可诱导内皮素的表达,增加脑血管内皮细胞的通透性,从而导致与 BBB 损伤相关疾病类似的病理生理过程。造影剂进入颅内血管外组织时,可对神经元和星形胶质细胞产生直接的神经毒性作用,且所有类型的含碘造影剂都具有不同程度的神经毒性,离子型造影剂对神经元功能的损伤效应更

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.12.023

作者单位:430070 武汉,中国人民解放军中部战区总医院麻醉科(高慧芳);510318 广州,中国人民解放军陆军第七十四集团军医院(彭 瑛)

通讯作者:彭 瑛, E-mail:1653493116@qq.com

加明显^[13,14]。造影剂有效成分的苯环结构、羧基末端等分子结构和钠离子可兴奋神经元,是产生神经毒性的原因^[15]。

脑区结构的差异性 是 CIE 的另一个重要因素。与颈动脉相比,椎-基底动脉交感神经支配相对不完整,脑血管自动调节保护能力较差,损伤易感性增加,加之枕叶皮质的 BBB 通透性较高,更容易受到血液中高浓度造影剂的影响,因此枕叶皮质等大脑后循环支配区域是 CIE 的好发部位,皮质盲为 CIE 最突出的临床征象,尤其是存在脑血管狭窄或钙化的病人,因造影剂通过延迟可能增加其毒副作用^[1]。增加 BBB 通透性的因素(如颅内病变)、增加脑血流量的因素(如低氧血症和高碳酸血症),以及全身性炎症状态(如新生儿败血症和高胆红素血症等),可使造影剂更加容易进入脑组织而加重损伤。文献报道脑转移瘤病人在使用造影剂后癫痫的发生率可高达 6%^[1,15-17]。

研究发现,对造影剂反应严重的病人血清免疫球蛋白水平较高。Zhang 等^[2]研究发现,CIE 最早可出现在注射造影剂后 5 min 内,提示脑血管痉挛和造影剂过敏反应在 CIE 的发病机制中可能发挥重要作用。

一般认为,恶心和呕吐是由造影剂对延髓后区的刺激作用引起的。低血压是因血管舒张所致,颈内动脉脑外段和颈外动脉中的受体介导的血管迷走神经性反射可引起心动过缓、低血压、呼吸暂停甚至心脏停搏等。造影剂的高渗性所引起的液体在体内快速重新分布除了可引起全身不适和疲劳等症状,更是造成癫痫等严重并发症的主要原因。而蛋白质等大分子物质通过受损的 BBB 进入组织间隙所引起的局部电解质和水份的重新分布,可导致不同程度的脑水肿,并引起相应的临床症状。椎动脉造影后发生的短暂性皮质盲通常认为是造影剂对枕叶皮质的直接神经毒性所致,同时还可能伴发椎-基底动脉功能障碍,包括瞳孔变化和动眼肌障碍,发生幻觉和记忆丧失等^[11,12]。另外,高压、高速度注射造影剂可引起脑内血流动力学的急剧变化而导致脑血管痉挛^[1]。

钆(Gd)是临床上除了碘之外另一种用作造影剂有效成分的化学元素。Maramattom 等^[18]报道 1 例 57 岁女性因肾功能衰竭反复使用 Gd 造影剂后发展为亚急性脑病,认为游离 Gd 是其毒性的主要原因。临床使用的 Gd 造影剂以螯合物形式存在,很少会引起全身毒性,但在肾功能受损的情况下,残留在血液

循环中的 Gd 与螯合物分离而引起神经毒性反应^[10]。

4 CIE 的诊断

CIE 的症状因人而异、轻重不一,缺乏特异性,临床上很难及时准确诊断。对于表现为急性脑病和严重头痛等症状的病人,应及时与感染、血管炎、蛛网膜下腔出血、脑静脉血栓形成、脑梗死、高血压急症、可逆性脑血管收缩综合征和后部可逆性脑病综合征等疾病进行鉴别。影像学检查对明确 CIE 的诊断至关重要,一旦发病应尽早进行^[15]。CIE 典型的影像学变化包括:①CT 表现为弥漫性的皮质或皮质下增强,或蛛网膜下腔增强和纹状体增强,也可表现为局灶性高密度病变、脑沟高密度影,以及脑水肿或类似于蛛网膜下腔出血患者的蛛网膜下腔高密度改变;②MRI 示血管源性水肿^[19-22]。影像学检查只能用于排除性诊断,以明确是否存在出血或栓塞,阴性结果并不能排除 CIE。可从以下几方面进行鉴别诊断^[10,23]:①信号强度不同,造影剂的密度在 100~300 HU,而血液的密度在 40~60 HU,普通 CT 扫描时两者信号强度存在显著差异;②异常的信号改变范围大于一个血管支配区域时,发生缺血性或出血性事件的可能性较小;③CIE MRI T₂、FLAIR 和/或 DWI 等序列均有不同程度的变化,但 ADC 序列不受影响,据此可以排除缺血性原因。双能量减影 CT 检查有助于鉴别造影剂浸润和脑水肿^[24]。此外,脑脊液分析可以排除蛛网膜下腔出血和脑炎^[10]。

5 CIE 的治疗及预防

临床上,CIE 主要是采用对症支持治疗。静脉补液水化是最主要的治疗手段,必要时可使用扑热息痛和非甾体抗炎药物,渗透性利尿剂也具有较好的治疗效果,类固醇和甘露醇有助于减轻脑水肿,癫痫发作的病人应及时进行抗惊厥治疗,严重的持续性癫痫发作可给予肌肉松弛剂行气管插管辅助通气^[3,6,10]。危重症 CIE 可考虑持续血液净化和肾脏替代治疗,终末期肾病人应及时采用透析疗法^[19]。

肾功能衰竭病人通过减少造影剂的使用量、适当补液水化,以及在注射造影剂前预防性使用具有血管扩张效应的 N-乙酰半胱氨酸,可以减少造影剂相关不良反应,预防 CIE^[6]。

CIE 病人再次使用造影剂时,存在二次发生 CIE 的风险,但 CIE 病史与 CIE 再发的关联性并不明确,因此,不建议 CIE 病人规避二次使用造影剂,术前使

用咪达唑仑等苯二氮卓类药物可以降低再次发生 CIE 的风险^[7]。

6 CIE 的临床转归

多数文献认为 CIE 的预后良好,但 Chu 等^[6]研究发现 CIE 病人 3 个月的临床转归普遍较差。CIE 发病数小时后,临床症状即可开始减退,通常 48 h 后可恢复正常,即使出现严重昏迷,症状也可以自行恢复,仅有极少数病例可导致不良的远期转归,甚至可能危及病人生命。CIE 临床症状的持续时间取决于病人的肾功能,终末期肾病病人临床症状持续时间延长,文献报道持续时间最长者达 8 d。

综上所述,随着现代医学的发展,造影剂的适用范围不断拓展,越来越多疾病的诊断和治疗已经离不开造影剂的使用。但目前对于 CIE 的认知仍然非常有限,如何明确 CIE 的高危因素、避免 CIE 的发生、减少 CIE 对病人的不良影响,仍有待进一步的深入研究。

【参考文献】

- [1] Kariyanna PT, Aurora L, Jayarangaiah A, *et al.* Neurotoxicity associated with radiological contrast agents used during coronary angiography: a systematic review [J]. *Am J Med Case Rep*, 2020, 8(2): 60–66.
- [2] Zhang G, Wang H, Zhao L, *et al.* Contrast-induced encephalopathy resulting from use of ioversol and iopromide [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2020, 43(1): 15–19.
- [3] Yao LD, Zhu XL, Yang RL, *et al.* Cardiorespiratory arrest after iso-osmolar iodinated contrast injection: a case report of contrast-induced encephalopathy following contrast-enhanced computed-tomography [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(2): e24035.
- [4] Fischer-Williams M, Gottschalk PG, Browell JN. Transient cortical blindness: an unusual complication of coronary angiography [J]. *Neurology*, 1970, 20(4): 353–355.
- [5] Neilan P, Urbine D. A case of contrast-induced encephalopathy [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(11): e229717.
- [6] Chu YT, Lee KP, Chen CH, *et al.* Contrast-induced encephalopathy after endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2020, 51(12): 3756–3759.
- [7] Linder R, Ruck A. Contrast induced encephalopathy: a rare but dramatic side effect of contrast media [J]. *Lakartidnngen*, 2020, 117: 20059.
- [8] Nagamine Y, Hayashi T, Kakehi Y, *et al.* Contrast-induced encephalopathy after coil embolization of an unruptured internal carotid artery aneurysm [J]. *Intern Med*, 2014, 53(18): 2133–2138.
- [9] Mielke D, Kallenberg K, Hartmann M, *et al.* Paraplegia after contrast media application: a transient or devastating rare complication [J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 24(5): 806–809.
- [10] Deb- Chatterji M, Schafer L, Grzyska U, *et al.* Stroke-mimics: an acute brainstem syndrome after intravenous contrast medium application as a rare cause of contrast-induced neurotoxicity [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 174: 244–246.
- [11] Leong S, Fanning NF. Persistent neurological deficit from iodinated contrast encephalopathy following intracranial aneurysm coiling: a case report and review of the literature [J]. *Interv Neuroradiol*, 2012, 18(1): 33–41.
- [12] Junck L, Marshall WH. Neurotoxicity of radiological contrast agents [J]. *Ann Neurol*, 1983, 13(5): 469–484.
- [13] Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, *et al.* Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1992, 3(1): 58–65.
- [14] Spina R, Simon N, Markus R, *et al.* Recurrent contrast-induced encephalopathy following coronary angiography [J]. *Intern Med J*, 2017, 47(2): 221–224.
- [15] Gonzalez- Pardo O, Ordóñez A, Roa C. Contrast-induced encephalopathy in an infant [J]. *Radiol Case Rep*, 2021, 16(5): 1065–1067.
- [16] Rapoport SI, Fredericks WR, Ohno K, *et al.* Quantitative aspects of reversible osmotic opening of the blood-brain barrier [J]. *Am J Physiol*, 1980, 238(5): R421–R431.
- [17] Rajagopal R, Raju SN. Constrictive calcific pericarditis causing coronary artery compression [J]. *Radiology*, 2021, 299(3): 539.
- [18] Maramattom BV, Manno EM, Wijedicks EF, *et al.* Gadolinium encephalopathy in a patient with renal failure [J]. *Neurology*, 2005, 64(7): 1276–1278.
- [19] Zhao W, Zhang J, Song Y, *et al.* Irreversible fatal contrast-induced encephalopathy: a case report [J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 46.
- [20] Niimi Y, Kupersmith MJ, Ahmad S, *et al.* Cortical blindness, transient and otherwise, associated with detachable coil embolization of intracranial aneurysms [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(3): 603–607.

（上接第 966 页）

- [21] Tiwari YV, Lu J, Shen Q, *et al.* Magnetic resonance imaging of blood–brain barrier permeability in ischemic stroke using diffusion–weighted arterial spin labeling in rats [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(8): 2706–2715.
- [22] Zwicker JC, Sila CA. MRI findings in a case of transient cortical blindness after cardiac catheterization [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2002, 57(1): 47–49.

- [23] Donepudi B, Trottier S. A seizure and hemiplegia following contrast exposure: understanding contrast–induced encephalopathy [J]. Case Rep Med, 2018, 2018: 9278526.
- [24] Pagani–Estevez GL, Nasr DM, Brinjikji W, *et al.* Dual–energy CT to diagnose pseudoedema in contrast–induced encephalopathy following cerebral angiography [J]. Neurocrit Care, 2017, 27(2): 261–264.

（2021–10–06 收稿, 2021–12–01 修回）