

·综述 General review·

不同碘对比剂对甲状腺功能的影响

万 程, 赵 卫, 罗 罡, 石 滢

【摘要】 随着医学影像学的迅速发展, 碘对比剂已成为目前医学影像诊断及介入治疗中最常用的药物, 特别是非离子型碘对比剂的应用近年来呈现快速增长。但随之而来的各种不良反应成为困扰人们的新难题, 如: 对比剂过敏反应、对比剂心血管反应、对比剂肾病及对比剂甲状腺毒性等。由于认识的不完善, 对比剂甲状腺毒性也日益引起人们的重视, 本文就不同碘对比剂对甲状腺功能的影响做一综述。

【关键词】 碘对比剂; 离子型碘对比剂; 非离子型碘对比剂; 对比剂甲状腺毒性

中图分类号: R 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2015)-03-0273-04

The influence of different kinds of iodine contrast media on thyroid function WAN Cheng, ZHAO Wei, LUO Gang, SHI Ying. Medical Imaging Center, First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province 650031, China

Corresponding author: ZHAO Wei, E-mail: kyyzhaowei@foxmail.com

【Abstract】 With the rapid development of medical imaging technique, iodinated contrast media (IOCM) has become the most commonly used agent in performing imaging diagnosis and interventional therapy. The use of IOCM, especially the use of non-ionic iodine contrast media, has been swiftly increased in recent years. The accompanying untoward reactions, such as allergic reactions, cardiovascular reactions, contrast media nephropathy, thyroid toxicity, etc. prove to be the new problems that greatly perplex the medical circle. With the continuous improvement of the knowledge to the untoward reactions, more and more physicians have paid attention to contrast media induced thyroid toxicity. At present, researches concerning iodine contrast media thyroid toxicity are still few, and the relevant research is particularly rare in China. This paper aims to make a review about the influence of different kinds of iodine contrast media on thyroid function. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 273-276)

【Key words】 iodinated contrast agent; ionic iodinated contrast agent; nonionic iodinated contrast media; contrast media induced thyroid toxicity

自从 1895 年发现 X 射线以来, 对比剂的寻找探索和应用也伴随发展, 至今已走过了 100 余年的发展历程。碘对比剂由于具有含碘量高, 对比度强, 显影清晰, 体内外稳定性好, 水溶性好, 易于吸收和排泄等特点, 被广泛应用于临床。碘对比剂的不良反应, 目前临床工作中最为关注的还是对比剂的肾脏毒性^[1]。而对比剂甲状腺毒性其实在国外很早就有相关的报道, 如 Jaffiol 等^[2]早在 20 世纪 80 年代就对 20 例患者分别使用碘克酸及泛影葡胺, 发现使用碘克酸 8 d 后 rT3 会增加, 30 d 后 T3 也增加; 使用泛影葡胺后 2 d T4 会下降, 8 d 后 FT4 也降低,

但改变均不显著。Shimura 等^[3]使用泛影葡胺行增强 CT, 5 h 后患者 T4 水平就明显升高, 但均未对甲状腺功能发生变化的机制进行分析。

随着碘对比剂的不断发展, 一些研究认为大剂量碘对比剂对甲状腺功能无影响^[4]; 而有些研究则认为正常人使用碘对比剂后也可能引起亚临床甲状腺功能紊乱的发生^[5], 或者存在发展为甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进的危险等^[6]。目前相关研究也并无统一的定论, 临床上对此也尚未得到广泛的重视。因此, 提高对碘对比剂甲状腺毒性的认识, 显得尤为重要。

1 碘对比剂概述

1.1 碘对比剂的分类

碘对比剂应用于血管造影可以追溯到 1920 年^[7]。对比剂是以医学成像为目的将其引入人体内,以改变机体局部组织的影像对比度^[8]。其发展从最初的碘比酮到单碘离子型对比剂、二碘离子型对比剂、三碘离子型对比剂,再到目前使用最广泛的三碘非离子型对比剂。临床上应用的含碘对比剂的基本结构均是含 3 个碘的苯环(3-乙酰-2,4,6-三苯甲酸),根据苯环的个数分为单体和双体;按照是否在溶液中电离出离子分为离子型和非离子型;按照渗透压分为高渗(1 400~2 100 mOsm/kg)、次高渗(400~600 mOsm/kg)和等渗对比剂(290 mOsm/kg)^[9]。经历了从离子型到非离子型、从高渗到次高渗直至等渗的过程。第 1 代高渗对比剂为离子型单体,其渗透压比血浆渗透压高 5~7 倍;第 2 代次高渗对比剂包括非离子型单体和离子型二聚体,其渗透压与高渗对比剂相比已明显降低,但仍然是血浆渗透压的 2 倍左右;第 3 代等渗对比剂为非离子型二聚体,其渗透压与血浆渗透压相等^[10]。虽然各种新型碘对比剂,特别是非离子型碘对比剂的不断更新,在提高对比剂成像质量的同时明显减少了不良反应,但作为三碘苯环衍生物的理化特性与生物作用,仍可能引起不良反应和特异质(过敏)反应。

1.2 碘对比剂的结构特点

近 20 年,碘对比剂在 CT 增强扫描中的应用增加了 800%,在介入诊疗中增加了 390%^[11]。目前,碘对比剂种类剂型繁多,基本结构都是在 6 个碳原子构成的苯环上结合 3 个碘原子,另 3 个碳原子上则结合 3 个亲水基团羧基或羟基成为水溶性对比剂。结合亲水性基团为羧基的是离子型碘对比剂,水溶性基团为羟基的是非离子型碘对比剂。羧基结构不稳定,易电解为正、负 2 个离子;羟基结构稳定,不发生电解分离,因而没有离子反应。如果改变羟基链的结构,使 2 个三碘苯环单体链接成为双聚体,在对比剂碘含量不变的情况下使分子数量减少一半,就成为渗透压与血液几乎等张的等渗对比剂。苯环上长链稳定的羟基链基团,可以形成保护外壳,有效屏蔽疏水性碘原子,降低碘对人体的不良作用。

然而,离子型和非离子型碘对比剂在诸多方面的差别很大,其根本原因是由于离子型碘对比剂分子在溶液中被电离成带正、负电荷的离子。非离子型碘对比剂不被电离,在溶液中呈分子状态,不参

与机体的代谢反应。因此引发人体反应的性质和程度差别也很大。但有一点是共同的,为了确保获得清晰的影像,这些对比剂中碘的含量在 280 ~ 400 mg/ml。

2 甲状腺的碘代谢过程

碘是甲状腺激素的重要组成成分,不仅参与甲状腺激素的合成,而且也调节着甲状腺的功能。健康成人体内约含有 15~20 mg 碘,其中 70%~80%分布在甲状腺^[12]。碘通常是以无机碘(碘化物)的形式在胃和十二指肠中被吸收^[13],依靠基底膜上的跨膜蛋白-钠碘转运体(Na^+/I^- Symporter, NIS)来完成^[14];NIS 将甲状腺细胞顶层的碘转移到滤泡中,甲状腺过氧化物酶(thyroperoxidase, TPO)和过氧化氢将碘氧化并连接到甲状腺球蛋白的氨基残端,成为甲状腺激素的前体物质单碘甲状腺素(monoiodotyrosine, MIT)和二碘甲状腺素(diiodotyrosine, DIT),经过 TPO 催化,2 个 DIT 生成甲状腺素(T_4),1 个 MIT 和 1 个 DIT 生成三碘甲状腺原氨酸(T_3),碘分别占 T_4 和 T_3 分子量的 65%和 59%,通常 T_3 半衰期只有 1 d,而 T_4 有 1 周。 TH 降解所释放的碘又回到循环系统,被甲状腺重新吸收或由肾脏吸收以尿的形式排出体外。本代谢过程主要是针对血液中呈离子形式的碘,而分子形式的碘是否直接参与甲状腺的代谢过程目前并不清楚。

碘诱导的甲状腺功能紊乱并不是由单一因素引起,可见于许多患有潜在甲状腺疾病、特别是患有结节性甲状腺病患者^[15]。据 Roti 等^[16]报道,碘相关性甲状腺功能亢进在碘缺乏地区高达 1.7%,明显高于碘充足地区。另外,老年人、甲状腺体积增大、结节性甲状腺肿等也被认为是潜在甲状腺毒症的重要危险因素^[17]。

3 碘对比剂与甲状腺

3.1 离子型碘对比剂对甲状腺的影响

离子型碘对比剂属于盐剂,进入血液循环后容易解离成大量具有显影作用的含碘根阴离子和不具有显影功能的阳离子。解离出来的碘离子(I^-)被甲状腺滤泡上皮细胞摄取后,参与甲状腺素的代谢过程,从而影响甲状腺的功能,这已得到了广泛的证实。

离子型碘对比剂进入体内大约可解离出约 13 500 μg 的自由碘^[18],为日常推荐摄入量(150 μg)的 90 倍左右^[19]。而体液中突然的高碘就会扰乱甲状

腺素的正常代谢过程,导致甲状腺功能减退或者甲状腺功能亢进症的发生^[20]。Yu 等^[21]通过对甲状腺正常的小鼠静脉注射泛影葡胺,分别于 8、15 和 21 d 后测定小鼠甲状腺的吸碘能力,发现吸碘率明显增高。然而,由于离子型碘对比剂的电离作用,使解离出来的游离碘离子(I⁻)被甲状腺所摄取,从而导致了甲状腺功能的变化。因此,临床上有明确严重甲状腺功能亢进表现的患者以及甲状腺功能亢进未治愈患者应禁忌使用离子型碘对比剂。随着非离子型碘对比剂的不断更新,目前离子型碘对比剂几乎已完全被非离子型碘对比剂所替代。

3.2 非离子型碘对比剂对甲状腺的影响

从非离子型碘对比剂的分子结构可知,其不属于盐剂,进入血液循环后不发生离解反应,不会产生游离的碘离子(I⁻),碘元素呈分子状态,不能被甲状腺滤泡上皮所摄取,不参与甲状腺素的代谢过程。因而认为非离子型碘对比剂对甲状腺的功能没有影响,但相关的研究结果却说法不一。

早在 20 世纪 90 年代国外对此就进行了相关研究,如 Conn 等^[22]对平均年龄为 65.7 岁的 73 例患者使用非离子型碘对比剂 8 周后,发现 FT4 水平升高,TSH 水平降低,而 T3 无明显变化,但作者认为这种变化可能与患者自身年龄较大有关,并未对其发生机制进行阐述。随后有报道认为非离子型碘对比剂(碘海醇)不仅对胎儿的甲状腺功能无明显影响,而且在密切监测甲状腺功能的情况下,可用于某些患有潜在甲状腺疾病的患者^[23]。张陈匀等^[24]也曾对 62 例使用非离子型碘对比剂(优维显 Ultravist370)行冠脉造影的患者,行术前及术后 2 周监测患者甲状腺激素水平,对比发现冠脉造影术中大剂量碘对比剂对近期甲状腺功能无影响。

由于非离子型碘对比剂的不良反应总发生率明显低于离子型碘对比剂,从而在临床上得到了广泛的应用。关于碘对比剂甲状腺毒性的研究也不断深入。有学者对患有甲状腺功能亢进症的猫使用非离子型碘对比剂(碘海醇),发现碘海醇会干扰甲状腺对碘的吸收引起亚临床甲状腺功能亢进的发生,但结果均不显著^[25],这结果是否同样适用于人体值得探讨。而在人体内应用发现,单次大剂量的非离子型碘对比剂(如碘海醇)对甲状腺功能无明显的影响,但当患者有肾功能不全时,其半衰期的时间就会延长,同时可能会加重对甲状腺功能的影响^[26]。甲状腺激素水平及其变化的方式根据研究对象及方法的不同而不同,可表现为亚临床甲状腺功能减

退症及亢进症、以及低 T3 综合征等^[27],因此使用非离子型碘对比剂时强调需要密切监测甲状腺功能变化情况。然而,这与理论上认为非离子型碘对比剂不影响甲状腺的功能并不相符。

一些研究认为,每 100 ml 碘普罗胺可降解出 0.06 mg 游离碘,而其他的碘对比剂降解出游离碘的量在 0.18 mg (每 100 ml 碘海醇)到 0.4 mg (每 100 ml 碘克酸)^[28],从而会影响甲状腺激素水平。然而,具体的原因及机制并不清楚。另外,人体组织内可能存在一种强有力的依赖谷胱甘肽的非酶还原系统,可在 40 min 内将血液中的碘酸根还原成离子碘,从而参与甲状腺的代谢过程^[29]。国内一些学者认为不论碘摄入形式如何,碘摄入浓度 > 840 μg/L 时就可能会对甲状腺产生抑制和破坏作用^[30]。因此,相关指标变化的机制仍需大量的基础及临床研究进一步证实。

4 讨论

影响甲状腺功能变化的因素很多,如碘摄入水平、年龄、药物的使用(如多巴胺、糖皮质激素等)、机体的免疫状态以及是否合并某些疾病(如糖尿病、甲状腺功能紊乱等)等。因此,要观察碘对比剂对甲状腺功能的影响需密切监测或排除以上相关因素的干扰。

离子型碘对比剂进入人体后可产生过量的游离碘(I⁻),可使甲状腺基底膜上的跨膜蛋白-NIS 以及碘的有机化发生障碍,并可通过 Wolff-Chaikoff 效应以及 Jodbasedow 效应影响甲状腺激素的合成和分泌。同时,甲状腺生理、生化的研究证实,甲状腺只摄取离子碘(I⁻),而不能摄取非离子形式的碘。因此离子型碘对比剂会影响甲状腺的功能目前已经得到广泛证实。

非离子型碘对比剂在溶液中不能分解为离子碘(I⁻),不参与机体的代谢过程,无生物转化,具有水溶性和弥散力强等特性。无论从其分子结构还是甲状腺的代谢过程来看,非离子型碘对比剂对甲状腺的功能均不会产生影响。因此认为甲状腺功能亢进以及未治愈患者不应成为非离子型碘对比剂的禁忌证。

而目前对于非离子型碘对比剂的说明书说法不一,有的认为甲状腺功能亢进症不是禁忌;而有的注明:未控制症状的甲状腺功能亢进患者为禁忌。这是否是对离子型碘对比剂的限定,因为赵卫等^[31-33]对临床上难于控制的难治性甲状腺功

能亢进行介入治疗取得了很好的疗效,而这种治疗是在甲状腺动脉内注入非离子型碘对比剂的造影导向下进行的。因此,碘对比剂的使用确实值得我们进一步探讨研究。

[参考文献]

- [1] 周 兵,程永德.介入诊疗中提倡使用等渗性对比剂[J].介入放射学杂志,2012,21: 89-91.
- [2] Jaffiol C, Baldet L, Bada M, et al. The influence on thyroid function of two iodine-containing radiological contrast media[J]. Br J Radiol, 1982, 55: 263-265.
- [3] Shimura H, Takazawa K, Endo T, et al. T4-thyroid storm after CT-scan with iodinated contrast medium[J]. J Endocrinol Invest, 1990, 13: 73-76.
- [4] Rajaram S, Exley CE, Fairlie F, et al. Effect of antenatal iodinated contrast agent on neonatal thyroid function[J]. Br J Radiol, 2012, 85: e238-e242.
- [5] Gartner W, Weissel M. Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? [J]. Thyroid, 2004, 14: 521-524.
- [6] Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012, 19: 414-419.
- [7] Bottinor W, Polkampally P, Jovin I. Adverse reactions to iodinated contrast media[J]. Int J Angiol, 2013, 22: 149-154.
- [8] 毛燕君,田梅梅,叶文琴,等.含碘对比剂不良反应机制的研究进展[J].中华现代影像学杂志,2009,6: 813-816.
- [9] Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media[J]. Eur Radiol, 2001, 11: 1267-1275.
- [10] 冠心病介入诊疗对比剂应用专家共识组.冠心病介入诊疗对比剂应用专家共识[J].中国心血管研究,2010,8: 881-889.
- [11] Seong JM, Choi NK, Lee J, et al. Comparison of the safety of seven iodinated contrast media[J]. J Korean Med Sci, 2013, 28: 1703-1710.
- [12] 韩建华,邱 玲.碘代谢检测分析方法在甲状腺疾病中的应用[J].中国医学科学院学报,2013,35: 369-372.
- [13] 张 颖,李俞莹,姚 旋,等.碘与甲状腺疾病[J].生命科学,2012,08: 901-908.
- [14] Manna D, Mughesh G. A chemical model for the inner-ring deiodination of thyroxine by iodothyronine deiodinase[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2010, 49: 9246-9249.
- [15] Burman KD, Wartofsky L. Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2000, 1: 19-25.
- [16] Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism [J]. Thyroid, 2001, 11: 493-500.
- [17] Ozkan S, Oysu AS, Kayatas K, et al. Thyroid functions after contrast agent administration for coronary angiography: a prospective observational study in euthyroid patients[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2013, 13: 363-369.
- [18] Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, et al. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. Arch Intern Med, 2012, 172: 153-159.
- [19] Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, et al. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc[J]. J Am Diet Assoc, 2001, 101: 294-301.
- [20] Bürgi H. Iodine excess. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010; 24(1): 107-115.
- [21] Yu MD, Shaw SM. Potential interference of agents on radioiodide thyroid uptake in the euthyroid rat[J]. J Nucl Med, 2003, 44: 832-838.
- [22] Conn JJ, Sebastian MJ, Deam D, et al. A prospective study of the effect of nonionic contrast media on thyroid function[J]. Thyroid, 1996, 6: 107-110.
- [23] Nygaard B, Nygaard T, Jensen LI, et al. Iohexol: effects on uptake of radioactive Iodine in the thyroid and on thyroid function[J]. Acad Radiol, 1998, 5: 409-414.
- [24] 张陈匀,邱红梅,李再平,等.冠脉造影大剂量碘负载对甲状腺功能的近期影响[J].贵州医药,2004,28: 493-494.
- [25] Peremans K, Vandermeulen E, Van Hoek I, et al. Interference of iohexol with radioiodine thyroid uptake in the hyperthyroid cat [J]. J Feline Med Surg, 2008, 10: 460-465.
- [26] Bourjeily G, Chalhoub M, Phornphutkul C, et al. Neonatal thyroid function: effect of a single exposure to iodinated contrast medium in utero[J]. Radiology, 2010, 256: 744-750.
- [27] Marraccini P, Bianchi M, Bottoni A, et al. Prevalence of thyroid dysfunction and effect of contrast medium on thyroid metabolism in cardiac patients undergoing coronary angiography [J]. Acta Radiol, 2013, 54: 42-47.
- [28] Dembinski J, Arpe V, Kroll M, et al. Thyroid function in very low birthweight infants after intravenous administration of the iodinated contrast medium iopromide[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2000, 82: F215-F217.
- [29] Bürgi H, Schaffner TH, Seiler JP. The toxicology of iodate: a review of the literature[J]. Thyroid, 2001, 11: 449-456.
- [30] 高天舒,滕卫平.离子碘和分子碘过量对甲状腺功能与形态影响[J].中国公共卫生,2003,19: 1411-1413.
- [31] 朱高红,赵 卫,袁卫红,等.介入栓塞与¹³¹I治疗 Graves 病近期疗效的对比分析[J].介入放射学杂志,2010,19: 184-187.
- [32] 田锦林,陈硕飞,杜亚辉,等.甲状腺动脉栓塞治疗 Graves 病与外科切除术长期疗效比较[J].介入放射学杂志,2012,21: 194-197.
- [33] Brzozowski K, Piasecki P, Ziecina P, et al. Partial thyroid arterial embolization for the treatment of hyperthyroidism[J]. Eur J Radiol, 2012, 81: 1192-1196.

(收稿日期:2014-05-21)

(本文编辑:俞瑞纲)