

碘造影剂过敏样反应发生机制研究进展及防治

梁瑶^{1,2}, 孙路路^{1*}

(1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院药剂科, 北京 100038; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

【摘要】目的: 综述碘造影剂(ICM)过敏样反应发生机制研究进展。**方法:** 参考国外相关文献, 从膜效应、补体系统激活、缓激肽释放、Ig-E介导的抗原抗体反应、T细胞介导的免疫反应这5个方面, 对ICM过敏样反应发生机制研究进行综述。**结果和结论:** ICM过敏样反应中绝大多数属于类过敏反应, 真正的过敏反应很少, 因此皮肤试验假阴性概率高, 大规模推广造影前进行皮试意义不大。

【关键词】 碘造影剂; 过敏样反应; 发生机制; 类过敏反应; 过敏反应

【中图分类号】 R981

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)03-0006-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.03.002

Research progress on pathophysiology of hypersensitivity reactions induced by iodinated contrast media and relative prevention and treatment approaches

LIANG Yao^{1,2}, SUN Lu-lu^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital to Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

【Abstract】Objective: To summarize the progress on pathophysiology of hypersensitivity reactions induced by iodinated contrast media. **Methods:** The data of mechanism of hypersensitivity reactions induced by iodinated contrast media (ICM) domestically and internationally in recent years was collected and analyzed. **Results and conclusion:** Most hypersensitivity reactions of ICM are non-allergic reactions, the real allergic reactions are few, so false negative result of skin test often happens and promoting skin test before using the ICM is of slight significance.

【Key words】 Iodinated contrast media; hypersensitivity reaction; pathophysiology; nonallergic reaction; allergic reaction

碘造影剂(iodinated contrast media, ICM)是目前影像学诊断与介入治疗领域使用最广泛的造影剂, 据统计每年约有7500万人次注射ICM进行临床诊断与治疗^[1]。ICM是三碘苯甲酸衍生物的高浓度溶液, 其化学惰性使得绝大多数患者在使用ICM时表现出良好的耐受性, 但也有发生不良反应的报道, 发生率为0.6%~2%^[2]。ICM不良反应可分为过敏样反应和毒性反应。过敏样反应(hypersensitivity reactions)是指人体在接触正常剂量的某种物质时产生的, 以客观可再现的临床症状为主要特征的过度反应^[3]。毒性反应又称物理-化学反应, 与ICM的剂量、给药方式和给药速度有关, 毒性反应严重

程度随造影剂的浓度和剂量的增加而增加^[4]。与毒性反应相比, ICM过敏样反应通常不可预测, 有时会成为严重或致死性的不良反应事件, 因此需要引起临床医师的高度重视。

ICM的过敏样反应又可分为类过敏反应与过敏反应。过敏反应(allergic reactions)是机体受过敏原物质刺激后产生的一种异常或病理性的免疫应答^[5]。类过敏反应(nonallergic hypersensitivity reactions)又称假性过敏反应, 症状表现与过敏反应类似, 但两者发生机制并不相同。类过敏反应无需提前致敏, 首次接触即可通过非免疫途径发生过敏反应症状, 诱发物不限于抗原或半抗原, 临床上所

[收稿日期] 2015-12-24

[作者简介] 梁瑶, 女, 硕士; 研究方向: 临床药学; Tel: 13651131325; E-mail: 547334393@qq.com

[通讯作者] *孙路路, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学; E-mail: sunlulu@263.net

报道的过敏反应实际上绝大多数属于类过敏反应^[6]。笔者重点综述 ICM 引起的过敏样反应发生机制。

1 碘造影剂 (ICM) 引起的类过敏反应发生机制

1.1 ICM 的高渗透压和化学结构对嗜碱性粒细胞和肥大细胞的直接膜效应机制

溶液高渗透压对细胞的损害表现在两方面:①引起微循环动力异常和血流紊乱,导致组织缺氧和周围阻力增加。②进入细胞外层可引起细胞变形^[7]。高渗透压和阳离子所带电荷可直接影响嗜碱性粒细胞和肥大细胞的细胞膜,产生膜效应,导致细胞损伤变性从而诱发肥大细胞脱颗粒,释放组胺等活性生物介质。这其实是一种类过敏反应,因为它不存在致敏过程,没有抗原抗体或淋巴细胞参与,首次用药即可出现。而且机体的反应症状可随重复给药减轻甚至自行消退,而过敏反应则不具备这种特点。这解释了为什么许多患者首次使用 ICM 就发生了过敏样反应,而有些患者发生过敏样反应后再次应用 ICM 却无任何不适。类过敏反应的临床表现和组胺释放浓度有关,大剂量 ICM 可刺激产生高浓度组胺释放量,引起严重全身性反应。

ICM 的渗透压由溶液中的分子或离子数目决定,与分子或离子的大小无关。离子型造影剂所含的盐类离子基团在水溶液中可电离出带正负电荷的离子,具有导电性,渗透压高。非离子型造影剂用一个酰胺基团取代离子型造影剂中附着于苯环上的羧基团,其化学结构的变化使得其在溶液中不发生电离,渗透压低,因此非离子型造影剂安全性较高。一直以来,ICM 引发的过敏样反应被认为和嗜碱性粒细胞、肥大细胞释放组胺与其他活性介质有关。组胺是一种化学介质,贮存在人体的嗜碱粒细胞和肥大细胞的细胞质颗粒中,当遇到外界因素刺激这些细胞时,就会诱导其释放。类胰蛋白酶是肥大细胞脱颗粒释放的一种非常重要的生物活性介质。这两种物质已被证实参与过敏样疾病的病理生理机制,同时也是检测过敏样反应的主要指标^[8]。Stellato 等^[9]研究了 3 种不同渗透压的 ICM (碘羟拉葡、显影葡胺和碘佛醇) 对人体心脏上的嗜碱性粒细胞和肥大细胞的影响,以组胺和类胰蛋白酶释放量为主要参考标准,结果发现组胺和类胰蛋白酶的释放量与 ICM 的渗透压呈明显正相关。

1.2 补体系统激活机制

补体系统是由 35 种广泛存在于血清、组织液和细胞膜表面的具有酶活性的蛋白质组成的反应系统,在机体抗感染的第一线防御中起重要作用^[10]。补体系统激活过程中会产生多种蛋白质裂解片段,如 C3a, C4a 和 C5a 等,它们又被称为过敏毒素,可通过与细胞膜表面相应受体结合而介导多种生物功能。血清总补体活性 (CH50) 可反映各补体成分总量与活性的变化,是衡量补体系统功能正常与否的一个重要指标^[11]。CH50 测定方法是以红细胞的溶解作为指示,以 50% 溶血作为判断终点,测定值越低反映溶解 50% 的红细胞需要的补体越少,则血清总补体含量与活性越高。

早在 1978 年, Ring 等^[12]通过在家兔身上的实验发现,静脉注射泛影葡胺后取家兔血清体外培养。然后以溶血法测定 CH50 值发现平均下降 46%,说明存在补体系统激活过程。在人体试验中,部分发生严重 ICM 过敏样反应的患者体内过敏毒素 C3a 和 C4a 有升高现象,对电泳法证明 C3a 的释放主要来源于补体系统激活的旁路途径^[13-14]。并非所有 ICM 都能激活补体系统, Gyoten 等^[15]将泛影葡胺、碘克酸、碘帕醇和碘曲仑这 4 种 ICM 与人血管内皮细胞在试管中进行混合培养 8 h 后测定 C3a 和 C5a 的释放量,发现只有泛影葡胺和碘曲仑这两种 ICM 的培养基中 C3a 含量有明显上升, C5a 无明显变化,其他两种 ICM 都没有引起过敏毒素上升。

1.3 促进缓激肽释放机制

ICM 可促进缓激肽释放,作用机制可能与 ICM 能抑制血管紧张素转化酶 (ACE) 有关,因为 ACE 的一个重要功能为使缓激肽失活^[16]。缓激肽是一种重要的炎症介导因子,具有扩张血管、增加血管通透性、诱导非血管平滑肌收缩、致痛等多种生物活性,参与过敏性疾病的发生与发展过程^[17]。

有研究^[18]表明,往大鼠体内注射 ICM 所产生的疼痛反应和注射小剂量的缓激肽后产生的血管内皮损伤所致疼痛反应没有差别,表明注射 ICM 可刺激缓激肽释放。除介导炎性疼痛外,缓激肽释放还能引起支气管收缩,从而导致气道阻力升高和诱发支气管痉挛。Cipolla 等^[19]对麻醉状态下的白鼠注射不同分子量的 ICM 观察其气道阻力的变化,结果发现碘美普尔、碘帕醇、碘海醇和泛影葡胺使

得气道最大充气压力(MIP)升高了至少20%。碘克酸引起MIP升高达242%,因此导致了支气管痉挛的出现。支气管痉挛是ICM所致过敏样反应的一个常见表现,由此可见,ICM所致的类过敏反应可能与刺激缓激肽释放有关。

2 ICM引起的过敏反应发生机制

2.1 Ig-E介导的抗原抗体反应

ICM所致的过敏样反应是否为IgE介导的抗原抗体反应目前备受争议,这关系到造影前进行皮肤试验有无必要。日本曾推行静注0.5~1.0 mL的ICM原液作为皮试方法,来预测是否会发生过敏样反应。在经历了几起皮试引发的心功能衰竭事件后,从安全角度出发,日本废除了在造影前进行皮试的做法。小剂量的ICM会导致严重的不良反应,这是支持IgE介导的抗原抗体反应的一项有力证据^[20]。欧洲一项多中心研究^[21]纳入了220名既往有ICM过敏样反应的患者,他们接受了3种ICM的皮肤试验(皮肤点刺试验、皮内试验和斑点试验),结果发现,速发型过敏史患者皮肤试验阳性率为50%,迟发型过敏史患者阳性率为47%。试验还发现,迟发型过敏史患者对不同ICM的交叉过敏率高于速发型过敏史患者,分别为52%和49%。如此高的皮肤试验阳性率和交叉过敏率说明,大部分患者在首次接触ICM后已处于致敏阶段,不同种类的ICM由于化学结构的相似性可能存在相同的抗原决定簇。同时也说明了ICM引发的过敏样反应有免疫机制参与,皮肤试验也许是检测ICM过敏和降低ICM过敏史患者再发过敏风险的重要措施。

除皮肤试验外,嗜碱性粒细胞激活试验和特异性IgE抗体检测也常被用来研究ICM过敏样反应机制。Trcka等^[22]做了一项为期6年的研究,纳入了96名使用ICM后有过敏样症状的患者。研究者们先给这些患者做皮内试验,阳性患者取血清体外培养做嗜碱性粒细胞激发试验。4名既往发生过重度ICM过敏反应的患者,皮内试验与嗜碱性粒细胞激发试验都呈强阳性,提示IgE介导的过敏反应存在。过去几十年来免疫学家不断在尝试检测ICM特异性IgE抗体,但仅有少数人成功,而且被检测到的IgE抗体含量都非常低。Mita等^[23]在16名碘克酸过敏患者身上检测到了

特异性IgE抗体,10名对照组患者IgE抗体检出率为0。不过和对照组相比,实验组的IgE抗体水平并没有显著升高,仅比基线高出2倍,从方法学角度来讲,不能排除实验误差的可能性,因此是否为碘克酸特异性的IgE抗体仍存在争议。既往发现IgE抗体存在的研究都只是针对离子型ICM,由于存在技术瓶颈,目前尚未有研究检测到非离子型ICM相关的IgE抗体。

ICM中具体哪种成分诱发了IgE介导的抗原抗体反应目前尚仍不明了。曾有不少医生和患者误认为是碘元素诱发了患者ICM过敏、海鲜过敏和碘过敏^[24]。但碘并不是过敏原,其广泛存在于人体内的甲状腺素和氨基酸中,海鲜过敏中的主要的致敏原是原肌球蛋白,是肌肉收缩重要的蛋白质,和碘没有任何关系^[25]。Schabelman等^[26]的研究表明,对海鲜过敏的患者和是否会对ICM过敏没有相关性。

2.2 T细胞介导的免疫反应

迟发型过敏样反应可发生于造影剂注射后几小时或几天之内。ICM所致迟发型过敏样反应症状与其他药物导致的过敏症状类似,大多比较轻微,呈自限性,常表现为皮肤瘙痒、荨麻疹、汗疱疹、血管性水肿、药物性皮炎等。已有研究^[27]证实药源性皮疹的组织病理学机制为T淋巴细胞浸润、表皮内海绵层水肿和基底细胞的水肿样变性。因此ICM迟发型过敏样反应很有可能由T细胞介导。

Kanny等^[28]通过淋巴细胞激活试验,在ICM迟发型过敏样反应的患者皮肤活检标本中检测到了大量T淋巴细胞,主要以CD₄⁺和CD₈⁺细胞为主。Torres等^[29]通过流式细胞术检测到ICM迟发型过敏样反应患者外周血清中CD₆₉、CD₂₅和HLA-DR含量明显上升,该试验还发现大部分斑丘疹患者真皮血管周围单核细胞浸润以CD₄⁺为主。体外实验时,在培养基中加入ICM(通常浓度为10~100 mg/mL)后,T细胞会迅速增殖,大约有0.5%~3.0%的T细胞会活化成CD₆₉^[30]。这强有力地证明了ICM所致过敏样反应有T细胞参与。另一项研究^[31]发现接受过白细胞介素-2治疗的患者更容易发生ICM过敏反应,这可能与白细胞介素-2可降低T细胞活化阈值,更易激活T细胞导致过敏症状出现有关,这项研究从侧面佐证了T细胞介导的免疫反应学说。

3 碘造影剂过敏样反应的防治

3.1 高危因素筛查

由于过敏样反应的发生机制目前尚不清楚,且类型多样,发生时间不规律,严重性也不尽相同,因此给药前的高危因素筛查非常重要^[32]。在 ICM 使用前,应充分询问患者患病史及过敏史。对于既往有支气管哮喘史、ICM 过敏史或其他药物过敏史的患者,应高度警惕 ICM 过敏样反应的发生。此类患者使用非离子型造影剂相对安全,合并多种高危因素的患者推荐等渗造影剂,既往有 ICM 过敏史的患者应避免使用同一种 ICM。严重肝肾功能不全、心肺功能障碍或其他严重基础疾病患者应避免使用 ICM。

3.2 选择合适的 ICM

非离子型单体碘造影剂刺激组织释放组胺较高,渗离子型单体、低渗离子型二聚体和等渗非离子型二聚体 ICM 要少得多^[33]。大量研究^[2]表明,非离子型碘造影剂具有更好的安全性。离子型碘造影剂过敏反应史患者改用非离子型碘造影剂后再次发生严重速发型过敏反应的概率可降低为原来的 1/10。研究^[34]表明,既往使用过某 ICM 发生过敏样反应后,再次使用相同 ICM 发生过敏样反应的风险高达 21-60%,因此为避免交叉过敏反应,应轮换其他类型的 ICM。

3.3 预防用药

糖皮质激素和抗组胺药物是预防 ICM 过敏样反应最常用的两类药物,适用于既往发生过 ICM 或其他药品食品过敏,具体的给药方案、途径与剂量,尚无统一结论。关于预防用药能否降低 ICM 过敏样反应发生的风险,目前缺乏充分的证据,有研究^[35-36]表明即使进行用药预防,仍然会发生严重不良反应,高危人群再发过敏样反应的风险并未降低。

3.4 治疗

如果发生 ICM 过敏样反应,应立即停止造影,并给予对症治疗。轻度过敏样反应患者,如恶心、呕吐、荨麻疹,可观察一段时间看症状是否有缓解,若缓解则无需进一步治疗,若无缓解可口服扑尔敏。中度过敏样反应如呼吸困难、喉头水肿应及时采取干预措施,可给予吸氧、 β_2 受体兴奋剂、肾上腺素等药物对症治疗。重度过敏样反应如出现心动过速、血压下降、休克等症状,应立即采取抢救措

施,保障患者生命安全。保持患者呼吸道通畅,必要时行气管切开,给予吸氧、监测血氧浓度和心电图,静推肾上腺素,开放静脉通道补充血容量,合理使用糖皮质激素和抗组胺药物,对心脏停搏者给予心肺复苏治疗^[37]。

4 结语

综上所述,ICM 引起的类过敏反应发生机制为:通过非免疫途径直接刺激肥大细胞或嗜碱性粒细胞释放组胺等生物活性介质、激活补体和缓激肽系统。ICM 引起的过敏反应发生机制为:ICM 可构成抗原或半抗原与肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面的特异性 IgE 抗体结合使其产生脱颗粒反应;使 T 淋巴细胞活化成效应 T 细胞后与靶细胞特异性结合,起到杀伤作用,或刺激 T 细胞产生淋巴因子增强免疫作用。造影前进行皮试可以鉴别出过敏反应,但对类过敏反应无效。由于 ICM 过敏样反应中绝大多数属于类过敏反应,真正的过敏反应很少,因此皮肤试验假阴性概率高,大规模推广造影前进行皮试意义不大。有重度 ICM 过敏样反应史的患者极有可能是由 IgE 介导的抗原抗体反应,这种情况下才需要采用皮肤试验来预测是否会发生速发型过敏反应。对于 ICM 所致过敏样反应,可通过造影前对患者进行高危因素筛查、选择合适造影剂、预防用药和积极治疗等措施来减少不良反应发生风险。只有在充分了解 ICM 过敏样反应发生机制的前提下,才能更好地防治其带来的危害,促进其在临床的安全合理应用。

【参考文献】

- [1] Kvedarine V, Martins P, Rouanet L, et al. Diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a 6-year period[J]. Clin Exp Allergy, 2006, 36(8):1072-1077.
- [2] Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media[J]. Allergy, 2005, 60(2): 150-158.
- [3] Johansson S G O, Hourihane J O B, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force[J]. Allergy, 2001, 56(9): 813-824.
- [4] 张蕊,陈泽莲,徐珽,等. 碘造影剂的安全性探讨[J]. 中国药房, 2008, 19(23): 1830-1832.
- [5] 王秀丽,乔海灵,杨文斌. 特异性抗体与过敏反应[J]. 医学综述, 2008, 14(24): 3699-3701.

- [6] Kyung E J, Ryu J H, Kim E Y. Evaluation of adverse reactions to contrast media in the hospital[J]. *Brit J Radiol*, 2013, 86(1032): 418-418.
- [7] 王基林, 孙靖青. 离子型和非离子型造影剂的差别 [J]. 青岛医学院学报, 1998, 34(3): 233-234.
- [8] 高建波. 类过敏反应的研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11(6): 344-346.
- [9] Stellato C, de Crescenzo G, Patella V, et al. Human basophil/mast cell releasability. XI. Heterogeneity of the effects of contrast media on mediator release[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, 97(3): 838-850.
- [10] 杨永涛, 汪正清. 补体抑制剂研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(24): 2093-2097.
- [11] 陈慰峰, 金伯泉. 医学免疫学. 4 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 49-59.
- [12] Ring J, Endrich B, Intaglietta M. Histamine release, complement consumption, and microvascular changes after radiographic contrast media infusion in rabbits[J]. *J Lab Clin Med*, 1978, 92(4): 584-594.
- [13] Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material[J]. *Radiology*, 1998, 209(1): 183-190.
- [14] Arroyave C M, Tan E M. Mechanism of complement activation by radiographic contrast media[J]. *Clin Exp Allergy*, 1977, 29(1): 89-94.
- [15] Gyoten M. Activation of the complement system and cytokine production by radiographic contrast media in vascular endothelial cells in vitro[J]. *Nippon acta radiologica*, 1998, 58(14): 811-815.
- [16] Lasser E C, Lyon S G. Inhibition of angiotensin-converting enzyme by contrast media. I. In vitro findings[J]. *Investigative radiology*, 1990, 25(6): 698-702.
- [17] 戴红良, 张慧云, 何韶衡. 缓激肽在过敏性疾病发病机制中的作用 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2014, 8(4): 306-311.
- [18] Alguacil L F, Gonzalez C, Bohel F, et al. Contrast Media Allergenic Potential in Peripheral Arteriography: Potentiation of Bradykinin-Induced Pain in the Rat[J]. *Invest Radiol*, 1994, 29(3): 294-300.
- [19] Cipolla P, Castano M, Kirchin M A, et al. Effects of iodinated contrast media on pulmonary airway resistance in anesthetized guinea pigs[J]. *Acade Radiol*, 1995, 2(4): 306-312.
- [20] Yamaguchi K, Katayama H, Takashima T, et al. Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan: evaluation of pretesting. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media [J]. *Radiology*, 1991, 178(2): 363-367.
- [21] Brockow K, Romano A, Aberer W, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media—a European multicenter study. *Allergy* 2009, 64: 234-241.
- [22] Trcka J, Schmidt C, Seitz C S, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy?[J]. *AM J Roentgenol*, 2008, 190(3): 666-670.
- [23] Mita H, Tadokoro K, Akiyama K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy*, 1998, 53: 1133-1140.
- [24] Beaty A D, Lieberman P L, Slavin R G. Seafood allergy and radiocontrast media: are physicians propagating a myth?[J]. *AM J Med*, 2008, 121(2): 158. e1-4.
- [25] 高儒雅, 曹国颖. 碘造影剂不良反应概述 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(23): 2822-2826.
- [26] Schabelman E, Witting M. The relationship of radiocontrast, iodine, and seafood allergies: a medical myth exposed[J]. *J Emerg Med*, 2010, 39(5): 701-707.
- [27] Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, et al. T-cell involvement in cutaneous drug eruptions [J]. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31(9): 1398-1408.
- [28] Kanny G, Pichler W, Morisset M, et al. T-cell mediated reactions to iodinated contrast media: evaluation by skin and lymphocyte activation tests [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(1): 179-185.
- [29] Torres M J, Mayorga C, Cornejo-Garcia J A, et al. Monitoring non-immediate allergic reactions to iodine contrast media [J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 152(2): 233-238.
- [30] Lerch M, Keller M, Britschgi M, et al. Cross-reactivity patterns of T cells specific for iodinated contrast media[J]. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2007, 119(6): 1529-1536.
- [31] Napolov I K, Borsukova N M, Shimanovski N L. Effects of contrast media on interleukin-2 levels in human plasma in vitro[J]. *Biull Eksp Biol Med*, 1992, 114(9): 288-290.
- [32] 牟必鸿, 李胜前, 幸勇, 等. 非离子型碘造影剂的不良反应及防治进展 [J]. 中国药业, 2015, 24(9): 124-126.
- [33] Morcos S K. Review article: Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding[J]. *Br J Radiol*, 2005, 78(932): 686-693.
- [34] Munechika H, Hiramatsu Y, Kudo S, et al. A prospective survey of delayed adverse reactions to iohexol in urography and computed tomography[J]. *Eur Radiol*, 2003, 13: 185-194.
- [35] Freed K S, Leder R A, Alexander C, et al. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication[J]. *Am J Roentgenol*, 2001(176): 1389-1392.
- [36] Tramer M R, von Elm E, Loubeyre P, et al. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review[J]. *BMJ*, 2006, 333(7570): 675.
- [37] 周细平, 李宏. 碘造影剂所致速发型过敏反应 [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(1): 21-26.