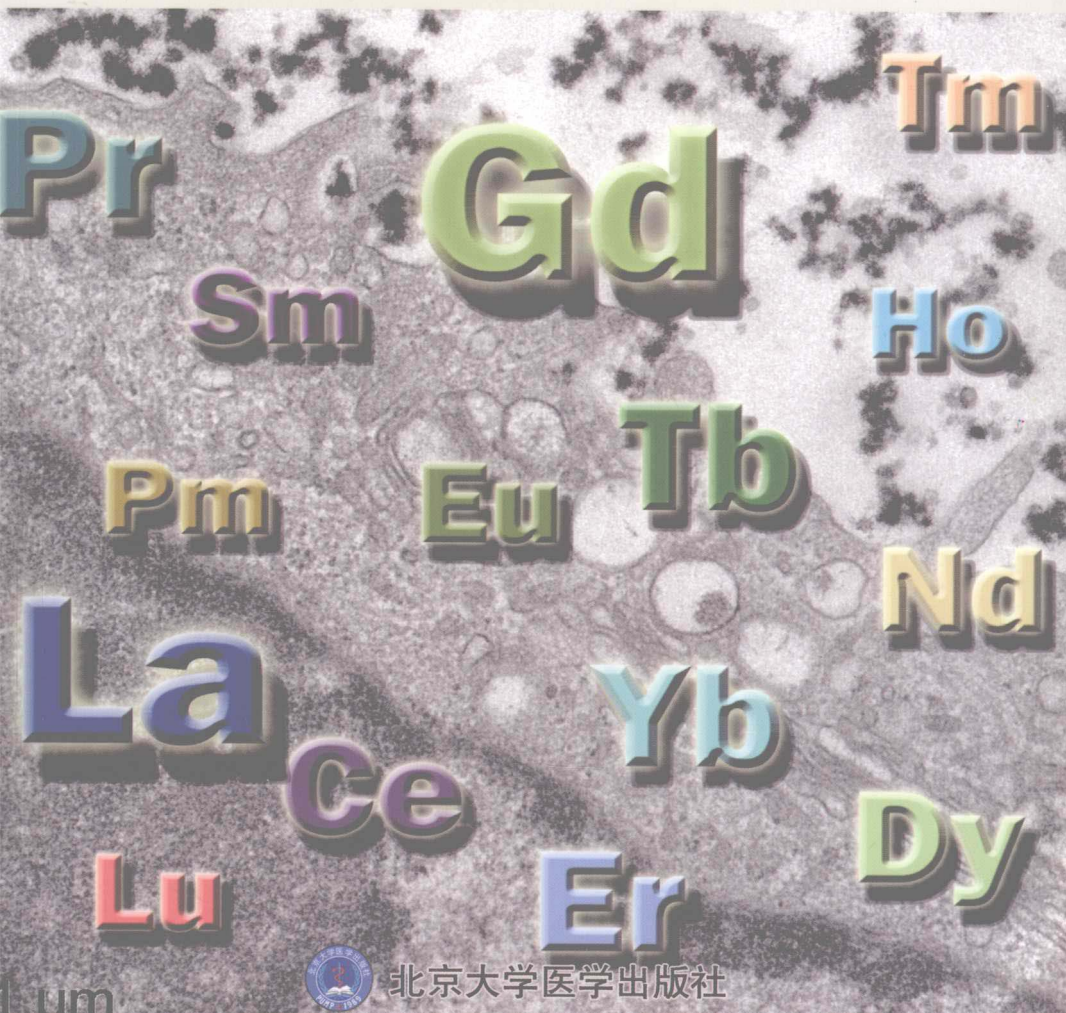


# 稀土的生物效应及药用研究

## 细胞无机化学研究

主 编：王 夔 杨晓改



北京大学医学出版社

# 稀土的生物效应及药用研究 细胞无机化学研究

主 编 王 夔 杨晓改

北京大学医学出版社

# XITU DE SHENGWU XIAOYING JI YAORYONG YANJIU: XIBAO WUJI HUAXUE YANJIU

## 图书在版编目 (CIP) 数据

稀土的生物效应及药用研究: 细胞无机化学研究 /  
王夔, 杨晓改主编. —北京: 北京大学医学出版社,  
2011. 1

ISBN 978-7-5659-0104-1

I. ①稀… II. ①王… ②杨… III. ①细胞学: 无机  
化学—研究 IV. ①Q2②061

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 243790 号

## 稀土的生物效应及药用研究: 细胞无机化学研究

主 编: 王 夔 杨晓改

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: [booksale@bjmu.edu.cn](mailto:booksale@bjmu.edu.cn)

印 刷: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 陈 碧 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 11.75 字数: 333 千字

版 次: 2011 年 1 月第 1 版 2011 年 1 月第 1 次印刷 印数: 1-1000 册

书 号: ISBN 978-7-5659-0104-1

定 价: 37.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

本书由

北京大学医学科学出版基金

资助出版

## 序

我国是稀土大国，无论储量、产量、应用量均处于世界前列，所以接触稀土的人群非常广泛，因此人们十分关注稀土对人类健康的影响。从健康人尿液及粪便中能检测到所有十四种稀土元素。考虑到稀土元素不是人体必需元素，就需要用科学的数据来回答有关稀土对人体影响的一系列基础性问题，如稀土元素进入环境、人体、动物、植物后的状态、作用、作用机制、毒性及其在环境中的积累、传输等问题。必须制定出稀土元素对人体的最低无毒作用剂量、每人每日摄入的安全剂量以及各种食品中稀土的允许含量等国家标准，也急需对稀土元素进入环境及人体的危险性做出符合国际标准的评价，但遗憾的是数十年来我国尚未从国家层面提出上述标准。当然这也与稀土元素复杂的生物学效应有关，被称为“超级钙”的稀土元素的性质与在体内起着重要作用的钙相似，但许多作用又强于钙，既有很大的相似性，又具有许多这族元素的特殊性，这就形成了其生物效应研究的难点，在许多生物效应上出现了矛盾的现象及不同的看法，例如稀土是致癌物质，还是能作为抗癌药物，又如稀土表现的毒物兴奋效应(hormesis)是属于直接刺激作用，还是生物对外源性物质的应激作出的适应性反应等。明确回答 these 问题是发展我国稀土事业的需求，是发展学科本身的需求，它将会推动稀土生物无机化学的发展。

在国家自然科学基金的支持下，长期以来稀土生物无机化学仍保持着一支小小的科研队伍，他们以回答问题为目的，从基础研究着手，他们敢于坐“冷板凳”，屈指算来已将近二十年，但问题还远远没有解决，他们曾在两本稀土生物无机化学专著中对过去的工作进行过总结，而本书体现该领域进入了一个新的高度。本书的主要内容是针对一些重大疾病的药用要求出发，从分子及细胞水平对一些生物效应进行深入的研究，也是2007年启动的国家自然科学基金重点课题“稀土元素的生物化学反应和有关细胞化学过程的干预”项目的主要

成果。在国外尚未见到如此集中地针对稀土的生物效应及药用问题而进行的广泛、深入的基础工作。

本书的特点是各章均具有要明确回答的科学问题，并采用了化学及分子生物学、细胞生物学等先进的研究方法，如在细胞层次上研究了生物纳米颗粒的形成、结构及其与细胞的相互作用的方法，蛋白质组学、代谢组学及膜片钳等方法，对有些复杂的生物效应问题已获得了更为深入的认识。如将稀土化合物加入到有磷酸盐及蛋白质的细胞培养基后细胞的一系列化学及形态学的变化，这是长期有争议的问题，在本书中作了深入的探讨，提出了生物纳米微粒的生物活性的概念。微量稀土通过什么机制促进细胞增殖也是人们关注的问题，本书中以 NIH 3T3 细胞为模型研究了在低浓度稀土的刺激作用下，其产生促进增殖作用的内在因素。特别要指出的是王夔院士和杨晓改教授在第十三章中总结、分析过去工作的基础上，提出了五个尚未解决并值得重视的研究方向，今后有志从事稀土生物效应研究的科技人员将可从中获得启发。本书的出版将对稀土化合物的药用前景及发展细胞无机化学具有重要意义。从事科技管理部门的人员，或许能够从中得到启发，更进一步理解作为一个稀土大国，坚持不懈地开展稀土元素的化学生物学研究的紧迫性与重要性。

中国科学院院士

深圳大学教授

中国科学院长春应用化学研究所

稀土资源综合利用国家实验室 研究员

倪嘉缵 庚寅年夏于深圳

## 编写说明

我国的稀土蕴藏量占世界首位，为稀土资源大国，因此国内科学家对稀土开采、冶炼以及其理化性质和生物效应的研究和应用有很多贡献。稀土的应用大体上分两部分，一是利用其特殊的物理和机械性质制造各种特殊材料，二是利用它们的生物效应以促进农牧业生产和疾病诊治。

在科技部和自然科学基金委员会的持续支持下，我国稀土生物无机化学研究延续了将近二十年。倪嘉缙先生主编的《稀土生物无机化学》第一版和第二版记录了截至 20 世纪末的研究成果，当时研究的重点是稀土农用对生态和人体健康的影响。进入 21 世纪以后，研究重点转向稀土生物效应在医药中的应用及其连带问题。本书的编写目的是总结和评述这一阶段的研究结果，显示发展趋势以及仍有待解决的问题。因为有前两版的《稀土生物无机化学》在先，本书不重复叙述以前的研究结果，但是前后研究有连续性，以前的结果对当前的研究有重要的参考价值，所以尽量做到与前一阶段研究衔接，又能引出有待解决的问题。为了脉络比较清楚，本书的第一章主要阐述 21 世纪初有关稀土生物效应和医药应用的背景和动向，提出当时需要回答的问题。在随后几章中介绍自 2000 年以后对这些问题的研究结果。在最后一章中，将与第一章前后呼应，对 21 世纪初提出的问题进行可能的回应并提出待解决的新问题。本书的宗旨不仅是向读者展开稀土药用的种种前景，而且试图从正反两方面对稀土药用和其对人体健康的影响进行分析。显然，稀土生物效应的表现和内在机制十分复杂，本书对此的分析还是肤浅的，甚至是不符合实际的，这有待今后进一步的研究。

本书是在自然科学基金重点项目 20637010 的资助下得以出版的。本书的出版要感谢倪嘉缙院士多年来在稀土生物效应及其安全性问题研究过程中所提出的问题和作出的贡献，也感谢倪院士为编写本书提

出巨细兼备的意见。另外还要感谢柴之芳、徐如人院士对我们工作的关心和指导。本书各章均由从事该工作的专家撰写，感谢各位作者的合作和耐心。此外，我们还要感谢北京大学医学出版社的支持和本书编辑陈碧女士认真细致的编辑。在本书的最后编辑过程中得到刘会雪博士对第三、四、九章，夏青博士对第六章，黄健博士对第十一章，苟宝迪博士对第十章的校对整理；李金霞、刘彦君、霍辰伊等同学也参与了全书的校对工作，在此一并致谢。

王 夔

杨晓改

2010年9月



## 目 录

<b>第一章 稀土农用及医用的现状及安全性问题</b> .....	1
第一节 背景.....	1
第二节 稀土药用的现状及安全性问题.....	6
第三节 稀土的潜在药用价值 .....	11
<b>第二章 稀土对细胞增殖、存活能力的影响以及相关机制</b> .....	19
第一节 稀土化合物发挥生物学效应的可能物种 .....	20
第二节 稀土化合物对 NIH 3T3 细胞增殖和存活力的影响 ..	23
第三节 稀土促细胞增殖、存活效应的两面性 .....	32
第四节 稀土的促增殖、存活作用与毒物兴奋效应的关系探讨 .....	34
<b>第三章 稀土和某些与细胞过程有关的功能蛋白的作用</b> .....	45
第一节 稀土与钙调蛋白的相互作用 .....	47
第二节 稀土与中心蛋白的相互作用 .....	58
第三节 转铁蛋白与稀土转铁蛋白的跨膜转运 .....	70
<b>第四章 稀土对细胞器的作用</b> .....	88
第一节 稀土对分离的大鼠肝线粒体的直接作用 .....	89
第二节 稀土对内质网应激的诱导 .....	95
<b>第五章 稀土对动物细胞钾离子通道的影响</b> .....	103
第一节 稀土对成纤维细胞和成骨细胞离子通道的影响、调控 及其与生物效应的关联.....	104
第二节 稀土对神经元离子通道的影响及神经毒性.....	110
<b>第六章 稀土的神经毒性</b> .....	130
第一节 绪言.....	130
第二节 流行病学调查.....	131
第三节 稀土跨血脑屏障进入脑组织以及脑内分布研究.....	132
第四节 稀土对动物神经发育的影响.....	135

第五节	稀土对脑中神经递质的影响·····	140
第六节	稀土对鼠脑组织的氧化损伤和对海马神经细胞的影响 ·····	142
第七节	稀土对脑中微量元素的影响·····	146
第八节	稀土的神经毒性机制探讨·····	148
<b>第七章</b>	<b>稀土化合物对大鼠及细胞作用的代谢组学研究·····</b>	<b>158</b>
第一节	绪言·····	159
第二节	稀土对大鼠尿液中代谢物的影响·····	165
第三节	稀土对大鼠血清中酶及代谢物的影响·····	170
第四节	稀土对大鼠肝代谢物的影响·····	176
第五节	稀土对大鼠肾中代谢物的影响·····	181
第六节	稀土对癌细胞作用的代谢组学研究·····	183
第七节	从代谢组学研究结果分析稀土的毒性·····	189
<b>第八章</b>	<b>稀土化合物与细胞作用的蛋白质组学研究·····</b>	<b>201</b>
第一节	绪言·····	201
第二节	稀土诱导肿瘤细胞凋亡的作用及蛋白质表达变化的研究 ·····	204
第三节	钪促进 NIH 3T3 细胞增殖的差异蛋白质组学研究·····	216
第四节	小结·····	219
<b>第九章</b>	<b>稀土化合物的抗癌活性问题·····</b>	<b>223</b>
第一节	稀土化合物对癌细胞的促失巢凋亡作用·····	223
第二节	稀土对癌细胞的作用·····	233
第三节	小结——稀土化合物用做抗癌药物的可能性·····	239
<b>第十章</b>	<b>稀土化合物对动脉钙化过程的干预·····</b>	<b>245</b>
第一节	绪言·····	245
第二节	稀土对血管平滑肌细胞成骨样分化和钙化的影响·····	247
第三节	稀土影响血管钙化的其他环节·····	256
<b>第十一章</b>	<b>稀土对骨代谢和骨组织的影响·····</b>	<b>267</b>
第一节	成骨细胞、破骨细胞和骨髓基质细胞的分离和鉴定方法 ·····	268

第二节	稀土离子对成骨细胞和破骨细胞增殖、分化和功能表达的影响.....	274
第三节	稀土离子对骨髓基质细胞成骨分化和成脂分化的影响.....	285
第四节	稀土离子对动物骨矿物相的影响.....	291
第十二章	稀土化合物用做磁成像造影剂的研究.....	309
第一节	绪言.....	309
第二节	高灵敏度的造影剂.....	316
第三节	选择性造影剂.....	331
第十三章	稀土生物效应与药用研究——问题、答案和启发.....	348

## 稀土农用及医用的现状及安全性问题

### 第一节 背景

近年来,围绕稀土生物效应在农、牧、渔业以及医疗中的应用所引起的安全性问题争论不断。有人举其利,而不言其害;另有人则因其害而斥其利。随着研究的日益深入,不断有相互对立的研究结果发表,争论也随之扩大。不过,争论的本质仍是源于稀土生物效应的多样性及其生物效应的两面性<sup>[1]</sup>。

#### 一、稀土的生物效应及其化学基础

##### (一) 与稀土生物效应有关的化学性质

稀土元素包括原子序数 57 至 71 的 15 种镧系元素 (Lanthanides, Lns): 镧 (La)、铈 (Ce)、镨 (Pr)、钕 (Nd)、钷 (Pm)、钐 (Sm)、铕 (Eu)、钆 (Gd)、铽 (Tb)、镝 (Dy)、钬 (Ho)、铒 (Er)、铥 (Tm)、镱 (Yb)、镱 (Lu), 以及与镧系同族的钇 (Y) 和钪 (Sc), 共 17 种元素。镧系元素的特征电子层结构为  $[\text{Xe}] 4f^{0-14} 5d^{0-1} 6s^2$ , 它们趋于失去 2 个 6s 电子和一个 5d 或者 4f 电子, 形成相对稳定的  $\text{Ln}^{3+}$  离子。稀土的生物效应主要是  $\text{Ln}^{3+}$  及其化合物与生物系统相互作用的表现, 而这些表现与下列化学性质有关:

1. 氧化还原特性 理论上说, 除  $\text{La}^{3+}$ 、 $\text{Gd}^{3+}$  和  $\text{Lu}^{3+}$  因 4f 轨道为全空  $[4f^0]$ 、半满  $[4f^7]$  或全满  $[4f^{14}]$  而无氧化还原的性质外, 其余 Ln 都有变价。但在生理条件下, 只有  $\text{Ce}^{3+}$  和  $\text{Ce}^{4+}$  可以共存, 并通过单电子转移参与生物系统的氧化还原反应。 $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$  与  $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$  电对的相似性使铈具有与其他稀土不同的化学特性和生物效应。

2. 硬酸金属离子的表现  $\text{Ln}^{3+}$  趋于与氧原子结合, 键合方式

以静电相互作用为主。在生物体系中，能够与  $\text{Ln}^{3+}$  结合的生物分子很多。 $\text{Ln}^{3+}$  与磷酸根生成难溶磷酸盐沉淀的反应在生物效应中也起重要作用。 $\text{Ln}^{3+}$  与磷酸根的亲合力还表现在与骨和牙中的磷灰石结合上，从而干预其形成，影响其结构与功能。

3. 类钙的表现  $\text{Ln}^{3+}$  的生物效应多与它们和  $\text{Ca}^{2+}$  的相似性有关， $\text{Ln}^{3+}$  与  $\text{Ca}^{2+}$  的离子半径接近，均属硬酸，对不同配位数的配位空间都具有较大的适应性，所以稀土可以结合在钙结合蛋白或钙依赖蛋白的钙结合位点上，从而干预  $\text{Ca}^{2+}$  所介导的信号转导过程。稀土也因此影响细胞的钙摄入和排出，诱导和影响细胞内钙信号。

4. 高价金属离子的一般性质  $\text{Ln}^{3+}$  和  $\text{Ln}^{4+}$  离子都表现高价金属离子的共性，电荷半径比 ( $e/r$  比值) 高，容易水解、聚合，产生氢氧化物沉淀，还具有较强的催化能力。

以上性质决定了  $\text{Ln}^{3+}$  可能干预  $\text{Ca}^{2+}$  参与的细胞过程，干预细胞氧化还原状态以及参与和干预病理钙化和脱钙等生理和病理过程。

## (二) 稀土生物效应的多样性和两面性

到 20 世纪末，陆续发现了稀土的多种生物效应，细节请参考已有的综述<sup>[2,3]</sup>，这里只概括细胞层次的效应。表 1-1 所给出的是稀土的不同生物效应，其中有许多表现了稀土的两面性。它们既可以促进细胞增殖，也会诱导细胞凋亡，还可以在应激条件下增强细胞的存活能力。面对外来有毒物质，稀土既可以保护细胞，又可以促进细胞损伤和死亡。从整体动、植物水平来看，稀土的生物效应也有两面性。稀土既可促进又可抑制生物生长；既可提高又可抑制免疫能力和抗应激能力；既可抑制骨矿物质再吸收，又可抑制血管钙化。稀土的多数生物效应是  $\text{Ln}^{3+}$  与  $\text{Ca}^{2+}$  相似性的表现，但因为它们有更高的  $e/r$  比，可达到更高的配位数，所以类钙而非钙。这一性质使  $\text{Ln}^{3+}$  在许多生化过程中有可能取代  $\text{Ca}^{2+}$  的位置。不过，低剂量时稀土表现与  $\text{Ca}^{2+}$  相近的作用，因此人们称稀土为“超级钙”；高剂量则表现负面影响，且随浓度增加而增强。因此，有时  $\text{Ln}^{3+}$  代替  $\text{Ca}^{2+}$  发挥与  $\text{Ca}^{2+}$  相同或相近的作用；有时则作为  $\text{Ca}^{2+}$  的拮抗剂，影响  $\text{Ca}^{2+}$  参与的生理、生化过程。

表 1-1 细胞层次的稀土的生物效应<sup>[2,3]</sup>

---

促进细胞增殖和存活；诱导细胞凋亡

抗氧化和促氧化作用

细胞骨架的稳定化和去稳定化

细胞通透性的增强和抑制

细胞损伤和保护

骨形成与再造的促进和抑制

增加和降低血红蛋白的氧亲和力

抑制肌肉收缩

阻断神经传递

增强和抑制免疫功能

---

## 二、围绕稀土生物效应应用的安全性之争

从 20 世纪 70 年代开始，已经有两轮关于稀土生物效应应用安全性的争议，现在正酝酿着第三轮争议。

第一轮是在 20 世纪中后期，因推广使用稀土微肥所引起的关于对健康影响的讨论。20 世纪末开始的第二轮争议的焦点则转向稀土药用的安全性问题。目前，因稀土禽用和畜用，又在酝酿第三轮争议。这三轮争议有其共同性和连续性。

在讨论稀土农用安全性时提出过一连串问题：

第一，稀土为何能够不分种属地促进各种生物生长？是正常生长吗？是毒物刺激作用吗？

第二，如果认为是相当于毒物刺激生长作用，那么稀土的毒性表现在哪些方面？对人也有类似影响吗？

第三，早年研究结果普遍认为农作物的可食部分（粮食）所含的稀土很少，并且因为稀土在消化道以难溶物形式沉积，极少被人

体吸收，所以不仅食用稀土促生长的农作物对人无害，甚至服用含稀土的药物对人体也没有负面影响。不过其中有几个未解之谜。稀土是不能吸收还是很少吸收？很少吸收就没有毒性吗？而且如果确因生成沉淀而不被吸收，不能进入细胞，稀土怎能促进植物以及禽畜生长呢？

20 世纪后期所做的研究往往给出相反的结论，因此，稀土农用的利害之争一直延续至 20 世纪 90 年代。之所以矛盾重重，主要是因为缺少基础研究。所以在国家自然科学基金委的资助下，围绕稀土农用的安全问题开展分子和细胞层次的基础研究，在一定程度上回答了上述几个问题<sup>[3]</sup>：

(1) 在多种细胞上证明稀土的促生长作用与促进细胞增殖有关。

(2) 稀土化合物不是不能经消化道吸收，而是吸收很少。Lns 在动物器官中分布不均，因此其在个别组织中的积累以及由此引起的影响不容忽视。

(3) 稀土不是不能跨细胞膜转运，而是与稀土的化学物种有关，稀土的转运是一个多途径的过程。

(4) 稀土能促进植物生长，对生物合成和代谢有影响。

(5) 20 世纪 80 年代按照卫生部颁发的“食品安全性毒理学评价程序（试行）”对农用混合稀土硝酸盐对各种动物的急性和慢性毒性进行研究，由结果得出人的日容许摄入量为 14~24 mg（按稀土氧化物计）。

上述几点是第一轮讨论的结果。后来，人们对稀土药用的兴趣增加。2002 年出版的《稀土生物无机化学》（第二版）介绍了早期研究结果，包括稀土抗凝血、抗炎/杀菌、抑制动脉硬化以及用于烧伤治疗（外用）等。后来的研究则更注意其抗癌、抑制骨质疏松、抑制动脉硬化等方面。这些潜在的药用价值促使我们预计稀土有可能成为未来的药物<sup>[4]</sup>。进入 21 世纪以后，稀土的临床应用有了实质性进展<sup>[5]</sup>。除已广泛应用的 Gd 磁成像造影剂被不断地进行结构改造<sup>[6]</sup>、治疗高磷酸血症的碳酸镧（Fosrenol<sup>®</sup>）和治疗深度烧伤的外用药 Flammacerium<sup>®</sup>取得良好治疗效果外<sup>[5]</sup>，稀土化合物的抗肿瘤、抑制动脉硬

化、控制骨质疏松等方面的研究也都有进展。抗癌药 Gd-Motexaphin 已经完成 I/II 期临床试验<sup>[7,8]</sup>；还有人申请专利用镧化合物与骨形成促进剂（主要指碳酸镧加维生素 D<sub>3</sub>）联用防治骨质疏松<sup>[9]</sup>。不过，稀土药物的应用依然摆脱不了对安全性的关注。最近引起争论的事件是有些晚期肾衰竭患者注射 Gd 磁成像造影剂后出现的肾源性系统纤维化（nephrogenic systemic fibrosis, NSF）。普遍认为纤维化源于纤维细胞增殖，而纤维细胞增殖有可能源于 Gd 的直接或间接作用。如果 Gd 有促进纤维细胞增殖的作用，就有理由质疑 Gd-Motexaphin 中的 Gd 会不会使癌细胞增殖。Gd 的毒性能否外推到其他稀土药物以及是否还有其他毒性表现，这需要对稀土的促增殖机制做进一步的研究。

目前正在酝酿的第三轮争议是因为 20 世纪末禁止在饲料中添加抗生素后，人们寻求促进禽畜生长的非抗生素饲料添加剂。欧洲科学家注意到我国 20 世纪 70 年代以来用稀土作添加剂促进动物生长的效果，于是开始研究稀土饲料添加剂对猪、鸡等的促生长作用<sup>[10]</sup>，可是这依然面临安全性问题。这不仅又回到第一轮所争论的稀土农用问题，而且它跨过了植物与动物的界限，更值得注意。那么，既然稀土能促进动物细胞增殖，对人类就可能类似影响。如对动物是刺激作用，对人体是否也会表现刺激作用。如果要像在植物中的研究一样仍以稀土很少摄入为理由说明其安全性，就要研究稀土在低剂量、长时间下对人体的影响，以全面评估其潜在的毒理作用。

如何评估稀土的毒性是关键问题。在初期的毒性评价中，采用的是急性、亚急性和慢性毒理学的宏观指标和个别生化指标。近年来毒理学的发展和研究技术的进步有利于发现早期萌生的、微观的、系统的毒性表现。在细胞层次研究稀土潜在的毒性以及用代谢组学的方法研究因组织和器官损伤造成的功能改变都是我们研究的有力武器。在本书第六、七章中将讨论在这些方面的最新研究结果和有待解决的问题。



## 第二节 稀土药用的现状和安全性问题

### 一、用做磁成像造影剂的 Gd 配合物

关于 Gd 配合物用做磁成像造影剂的研究将在本书第十二章仔细讨论。这里只简单说明它们的应用和安全性问题。

在配合物中的 Gd 具有 7 个不成对 f 电子的独特结构, 可使周围组织中的水质子弛豫加速, 所以自 20 世纪 80 年代起, Gd 的配合物(开始用的是 Gd-DTPA, 在溶液中以  $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2+}$  的形式存在)就在磁共振成像(MRI)诊断中被用做静脉注射磁成像剂。目前几种 Gd 成像剂已广泛用于肿瘤、血管造影等磁共振诊断中。这些配合物有开环和大环两类, 并有离子态和非离子态之分。

由于游离  $Gd^{3+}$  在血液中会发生水解形成沉淀, 所以科学家们致力于研发稳定性高的 Gd 配合物。最初推出的 DTPA 配合物(如 Magnevist<sup>®</sup> 和 Omniscan<sup>®</sup>) 的热力学稳定常数分别为 22.1 和 16.8, 条件稳定常数分别为 17.7 和 14.9, 而新研发的配合物的稳定性提高了很多。另外在制剂处方中还加入了过量配体以抑制配合物的解离(表 1-2)。

Gd 成像剂在临床应用的十余年中未见明显毒副作用, 加之其经肾排出速度较快(表 1-2), 所以人们一直未注意其安全性问题。2000 年, Cowper<sup>[11]</sup> 在慢性肾衰竭晚期患者中发现一种以全身组织纤维化为特征的疾病, 但病因不明。由于该病只在肾衰竭晚期患者中发现, 所以被命名为肾源性系统纤维化。2006 年, Grobner<sup>[12]</sup> 提出该病与肾衰竭患者注射 Gd 成像剂有关。其后, 陆续有临床报告支持这一观点。

对 Gd- 相关 NSF 患者的病变组织(主要是皮下组织)用 SEM(扫描电子显微镜)/EDX(X 线能量色散光谱仪)和 ICP-MS(电感耦合等离子体质谱)所做的元素分析结果可以证明存在 Gd 的沉积, 而且与 Ca、P 和 Zn 共同沉积<sup>[14,15]</sup>。最近用同步辐射 X 荧光光谱扫描患处的元素分布不但更进一步证明 Gd、Ca、Zn 的共同存在, 而且证明