

文章编号: 1001-098X(2002)05-0200-05

感染和炎症显像剂的研究与应用

楚进锋, 王学斌

摘要: 综述了目前主要炎症显像剂的研究与临床应用情况, 主要包括标记的小分子化合物、白细胞、大分子蛋白、脂质体、抗生素和生物素等。

关键词: 感染; 炎症; 显像剂

中图分类号: R817.4 **文献标识码:** A

Study and application of imaging agents for infection and inflammation

CHU Jin-feng, WANG Xue-bin

(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Abstract: Situation of current study and clinic application of main imaging agents for infection and inflammation is summarized. These agents include radiolabelled small molecular compounds, leucocytes, large molecular proteins, liposomes, antibiotics, biotins and etc.

Key words: infection; inflammation; imaging agents

简单地说, 感染就是微生物的侵入; 而炎症是具有血管系统的活体组织对局部损伤的非特异反应。对于急性、亚急性和慢性感染或炎症的早期而准确的临床定位是一个棘手而又非常重要的问题。目前, 主要有两大类炎症定位诊断方法: (1) X射线摄片、超声波、CT和MRI等, 此类方法依赖于病变组织结构的变化, 在炎症的早期阶段, 准确率低, 难于确诊; (2) 以局部组织的生理变化为基础, 利用放射性药物进行核医学功能显像, 这种显像技术可实现炎症的早期定位, 达到早确诊、早治疗的目的。

理想的感染/炎症显像剂应满足以下主要要求: (1) 灵敏度高, 特异性好; (2) 背景清除快, 最好经肾排泄; (3) 非炎症组织无明显摄取, T/N(T/靶/非靶)值高; (4) 无毒副作用, 无免疫反应; (5)

制备简单, 廉价易得; (6) 可区分细菌感染和无菌炎症; (7) 标记核素的核性质适于显像。以下从种类、浓集机制、生物学分布和应用等方面对感染/炎症显像剂逐一介绍。

1 标记的小分子化合物

1.1 ^{67}Ga -柠檬酸盐

^{67}Ga -柠檬酸盐是最早(1971年)用于炎症定位诊断的放射性药物。目前, 对 ^{67}Ga -柠檬酸盐在炎症的定位机制仍不十分清楚, 其可被炎灶明显摄取, 用于探测炎症的灵敏度高, 假阴性率低, 但其在肝、脾、肿瘤、骨髓甚至已愈组织中也有不同程度的浓集, 故特异性差, 假阳性率高。由于 ^{67}Ga 经胃肠道排泄而影响腹内炎症诊断, 腹部显像前需作肠道准备。另外, ^{67}Ga 非单光子核素, 显像分辨率差, $T_{1/2}$ (半衰期)长, 辐射损伤大, 给药后48 h或更长后才能显像, 这些也限制了其临床应用。由于其廉价, 操作简便, 且至今未发现非常理想的炎症显像剂, 故其仍在临床上使用, 多用于肺部及四肢炎灶的显像^[1]。

1.2 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ 标记的小分子化合物

收稿日期: 2002-04-09

作者简介: ①楚进锋(1977-), 男, 河南商丘人, 北京师范大学化学系(北京, 100875)博士研究生, 主要从事医用放射性药物化学的研究。

②王学斌(1939-), 男, 天津人, 北京师范大学化学系(北京, 100875)博士生导师, 主要从事医用放射性药物化学的研究。

审校者: 海军总医院核医学科 朱家瑞

此类小分子化合物包括：柠檬酸盐、葡糖酸盐、葡庚糖酸盐、磷酸葡萄糖、DTPA(二亚乙基三胺五乙酸)、酒石酸、DL-苹果酸、L-苹果酸和D-葡萄糖二酸等，它们在通过炎症部位时，由于毛细血管通透性增加而得以渗出，从而到达病灶。另外，葡萄糖类似物(如葡糖酸盐、葡庚糖酸盐等)可与病灶内的蛋白质特异或非特异性结合，导致药物反向入血受阻，使病灶内的放射性随时间延长而增加。

^{99m}Tc 标记的小分子化合物灵敏度较高，在炎症病灶早期就有明显摄取，而只有小部分与血浆蛋白结合残留于血液，并很快经肾清除，无明显胆道排泄，且在其他器官摄取较低或无明显摄取。在上述9种 ^{99m}Tc 标记小分子化合物中，经综合比较， ^{99m}Tc -柠檬酸盐、 ^{99m}Tc -DTPA和 ^{99m}Tc -D-葡萄糖二酸在松节油诱发炎症小鼠中更适于显像^[2]。 ^{99m}Tc -柠檬酸盐已成功用于类风湿性关节炎病人的检查。

2 $^{111}\text{InCl}_3$

$^{111}\text{InCl}_3$ 在炎症灶内的定位机制不清楚，可能是以蛋白复合物的形式被转运到炎症部位的细胞间隙，或者毛细血管通透性的增加引起转铁蛋白复合物在炎症灶内的浓集。 $^{111}\text{InCl}_3$ 可浓集于炎症灶、中心骨骼、红骨髓、肝、脾以及肿瘤，背景放射性经肾排泄，给药后24~48h适于显像。其不会定位在正常的已愈组织和胃肠道，对不能进行胃肠道准备的腹部炎症患者进行定位显像的价值尤为明显。它是一种可靠的炎症显像剂，其灵敏度(92%)、特异性(95%)和准确性(94%)均不低于 ^{67}Ga -柠檬酸盐(92%、89%和91%)，但其也可定位于肿瘤造成假阳性，而检查带有脓肿壁的脓肿时常为假阴性。另外，其价格昂贵，且为非单光子核素，也使其应用受限。

3 标记的WBC(白细胞)

3.1 体外标记

理想的体外WBC标记方法应满足以下条件：标记率高，稳定性好，标记后的WBC活性高、体内自发洗脱率低。脂溶性 ^{111}In -oxine(^{111}In -8-羟基喹啉)和 ^{99m}Tc -HMPAO(^{99m}Tc -六甲基亚丙基胺胍)体外标记自体移植WBC的方法用于炎症显像是临床显像水平的一大进步，作为炎症显像的金标准，其诊断炎症的灵敏度(92%和92%)和特异性(91%和100%)均很高。与超声和CT等方法相比，在病灶缺乏定位标志

时，用 ^{111}In -oxine-WBC对其全身显像为好，且其对急性炎症的显像优于慢性者。 ^{99m}Tc 较 ^{111}In 更廉价易得，核性质更优越， ^{99m}Tc -HMPAO-WBC可实现早期显像(4h)，患者受辐射剂量小，成像质量更佳，更适于SPECT显像，在临床应用广泛，多数情况可代替 ^{111}In -oxine-WBC显像，但一部分脱标记的 ^{99m}Tc -HMPAO很快经肾和肝胆排泄，故在诊断肾、膀胱和胆囊显像时，用后者为优。另外， ^{99m}Tc -HMPAO-WBC有胃肠道排泄，不适于肠炎等腹部炎症的诊断显像^[1,3]。

体外标记WBC有其先天不足之处：标记过程复杂，需要专业技术人员；标记率低；需对血液进行处理且难以避免细胞损伤或失活；易污染，对患者和操作人员均有危险。因此，体外标记WBC用于炎症显像难于广泛应用，研究者们将重点转移到体内标记WBC上来。

3.2 体内标记

3.2.1 标记的AGAB(抗粒细胞单克隆抗体)

目前，研究者们已对AK-47(抗-CD67 IgG)、BW250/183(抗-NCA-95 IgG)、Immu-MN3(抗-NCA-90片段或抗-CD66或leukoscan[®])和anti-SSEA-1(抗-CD15 IgM或LeuTec[®])用于感染/炎症显像进行了研究^[1,4]。

标记的AGAB主要浓集于骨髓、肝和炎症病灶。标记的BW250/183和AK-47在体内血清除很慢，肺和脾摄取低，而 ^{99m}Tc -Immu-MN3具有肠道排泄， ^{99m}Tc -anti-SSEA-1在肝中摄取较高。研究表明：仅有不足10%的 ^{99m}Tc -BW250/183与血液中粒细胞结合，高亲和力的anti-SSEA-1相应数据也仅为14%~51%。由此说明，体内标记的AGAB可用于炎症显像的部分原因是由于其与体内WBC的结合。目前，对于标记的AGAB在炎症的定位机理公认为主要是：(1)与标记抗体结合的循环粒细胞通过其保留的趋化作用转移到炎症灶；(2)由于炎症灶的毛细血管通透性增加，自由抗体在炎症灶非特异非抗原反应摄取。

标记的AGAB用于观察病人感染/炎症的灵敏度为80%~90%，特异性和准确度也较高，多在给药后4~24h可诊断显像。 ^{99m}Tc -BW250/183在评价血管移植感染、修复心脏瓣膜感染和肠炎时非常有用。应用标记的AGAB进行炎症显像时，伴随WBC数目增高的非炎性过程如血肿、周围骨髓扩张及体内植入假体(聚乙烯)表面破坏时，会出现假阳性，

低等级慢性感染和包裹的脓肿可出现假阴性,从而降低特异性。另外,采用标记完整的单克隆抗体(BW250/183和AK-47)进行显像,患者可能出现发热、呼吸困难等副反应,且反复注射可使患者产生HAMA(人抗鼠抗体),不仅可使患者发生过敏反应,还可使标记的AGAB在体内的分布发生变化。标记的抗体片段 $^{99}\text{Tc}^m$ -Immu-MN3克服了此缺点,且由于其分子质量小,与抗原决定簇的亲合力低,血清除快,可实现早期定位(1h),其可探查脊柱和骨髓感染,但不能用于腹部炎症显像。 $^{99}\text{Tc}^m$ -anti-SSEA-1是一种新的标记AGAB,用于检查阑尾炎可疑病人的结果不错,但还需进一步进行临床研究。

3.2.2 标记的趋化肽类似物

趋化肽类为提纯的细菌产物,分子质量小,主要经肾排泄,其与粒细胞上的趋化肽受体有高亲和力。N端甲酸化的三肽formyl-Met-Leu-Phe,是细菌产生的趋化因子,标记后可定位在炎灶,但即使很低剂量的趋化肽,也可产生WBC短暂减少的副反应,减弱此副反应的方法之一是获得高比活度的标记肽。ForNiLeFNleYK、ForMLFNH(CH₂)₆NH、ForNiLeFK(NH₂)和ForNiLeFK(NH₂)四种趋化肽类似物经 ^{111}In -DTPA标记后,其生物活性和受体结合能力均得到很好的保持,比活度较高,注射后1h均可定位于感染部位,血清除快,肺、肝、脾、骨和胃肠道无明显摄取,是感染早期显像的有效试剂^[1,4]。Babich JW等人^[9]用 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记趋化肽HP,其具有与 ^{111}In -WBC相当的优越性质,比活度较高,当标记肽注入量为10ng/kg时,对周围WBC水平的影响很小。Pollak A等人^[6]对 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记趋化肽类似物RP050和RP056进行了研究,特异反应活性较低,RP050可引起WBC少量而长时间的减少,RP056几乎不引起WBC减少,尤其是后者,是感染/炎症的潜在显像剂。2000年,Rusckowski M等人^[7]报道了 $^{99}\text{Tc}^m$ -EPLHNE-2(中性粒细胞蛋白酶抑制剂),其血清除快,体内稳定性好,无明显毒副作用,炎灶内有特异摄取,肾、肝和膀胱中也有明显摄取,在注射后20~40 min可以获得甚至包括下腹部在内的炎症诊断显像。防止WBC减少的另一方法是采用标记趋化肽受体拮抗剂。RP128是趋化肽Tuftsin(吞噬刺激素)的受体拮抗剂,Caveliers V等人^[8]对其 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记物研究表明:血清除快,经肾排泄,主要脏器无明显摄取,无副作用,炎灶摄取明显,可以安全而有效地观察

类风湿性感染关节,有望成为有效的炎症显像剂。

标记趋化肽类似物已在动物炎症模型中证实为有效,炎灶的定位机制是:它们与WBC受体特异结合,由于WBC的趋化性而实现定位炎灶的目的。Babich JW等人^[9]的研究表明:(1)炎症组织通透性和血流的增加不能解释标记肽定位感染的程度;(2)标记肽定位感染的性质与其受体亲和力有关;(3)标记受体拮抗剂可明显定位于感染部位,若能找到高亲和力的拮抗剂,将可能是理想的感染显像剂。综上所述,标记趋化肽类似物尚处于研究阶段,它们有可能成为炎症的快速显像剂,但需避免其生物副反应。

3.2.3 标记的细胞活素

细胞活素与WBC表面受体可特异结合,包括IL(白细胞介素)和PF4(血小板因子4)。

IL-1是单核细胞对内毒素反应产生的蛋白,有IL-1 α 和IL-1 β 两种亚型,可与I型和II型IL-1受体结合。 ^{125}I -IL-1 α 在炎灶的浓集可被IL-1 II型受体单克隆抗体抑制,表明其在体内主要通过II型受体特异结合,达到定位炎灶的目的。在van der Laken CJ等人^[10]的致炎小鼠研究中, ^{125}I -IL-1早期明显浓集于脓肿及肝、肺、脾、肾、肠等主要器官,血本底高,但除脓肿外,其余的放射性均很快清除,显像时清楚地观察到了脓肿。与趋化肽一样,IL-1具有发热和血液学方面的副反应。受体拮抗剂IL-1ra具有与IL-1相似的分子质量和受体亲和力,克服了其生物副反应。对比研究 ^{125}I 标记的IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1ra和IMLFK表明,体内血清除均较快,给药后4 h即可对炎灶清晰显像,24 h时的T/NT值很高,其中, ^{125}I -IL-1 β 的T/NT值最大, ^{125}I -IL-1ra无副作用,更具应用前景^[11,10]。

IL-2是一种淋巴细胞生长因子,可与激活单核淋巴细胞表面受体结合。 ^{125}I -IL-2受体结合活性高,对具有胰腺淋巴细胞渗出DON(非肥胖糖尿病)小鼠模型的 γ 显像显示:10 min后,DON小鼠的胰腺出现活性浓集,其放射自显影表明胰腺放射活性与渗出淋巴细胞特异相关。 $^{99}\text{Tc}^m$ -IL-2在正常小鼠血中清除快,肝、脾和肾浓集明显,肺中几乎无摄取,无免疫副反应,表现出了用于淋巴渗出研究的潜力^[11]。总之,IL-2闪烁扫描的方法可用于自身免疫疾病患者多个淋巴渗出位点的早期定位。

IL-8属趋化因子或趋化细胞活素的CXC亚系,

可与嗜中性粒细胞表面受体特异结合并将其激活,随后被其吸收和分解。2001年,Rennen HJJM等人^[12]报道了⁹⁹Tc^m标记的IL-8,其在肾和脾中摄取较高,肝、肺和膀胱中也有明显浓集,而肠和肌肉摄取较低。其可快速浓集于炎灶,并从非靶组织中快速清除,体现了作为炎症显像剂的良好性质,但给药后观察到外周WBC迅速减少到54%、并在30 min内恢复的副反应,因此,尚需对IL-8的标记方法和性质进行更深入的研究。

P483H(包含PF4的肝素结合区)是一富含赖氨酸的23肽。Moyer BR等人^[13]对其进行了⁹⁹Tc^m标记,致炎小鼠体内研究表明:其优于¹¹¹In-WBC和⁶⁷Ga-柠檬酸盐,4 h时可获得高对比度的显像结果,而且,⁹⁹Tc^m-P483H血清除快,只经肾排泄,适于腹部显像。另外,静脉给药后,无WBC暂时减少的副反应,其已成为检查感染和炎症的一种有前途的新型临床候选药物,但是,其在一些病人的甲状腺中摄取较高,可能与其体内脱⁹⁹Tc^m有关,故还需进一步研究。

4 标记的大分子蛋白

¹¹¹In与⁹⁹Tc^m标记IgG的体内分布相似,在炎灶的浓集相仿。静脉注射后,心血池、肺、肝、脾、肾、骨髓、血液和鼻咽部等均有明显摄取,但心血池、肺和骨髓内放射性随时间减弱,炎灶内放射性增强,且肠道内无明显浓集,适于延迟显像。研究表明:放射性核素和蛋白质在定位机制中均有重要作用,前者是决定在感染灶积聚的主要因素,特异的Fc受体是次要的,而蛋白质的种类只决定血清除方式和体内分布。

虽然标记IgG的炎灶定位机制不十分清楚,但因其制备简单,灵敏度和特异性较高,已广泛应用于肺炎、骨和关节炎、血管移植感染、下腹炎症以及不明发热的定位显像研究,不过,其用于检查心脏内膜炎、血管损伤和上腹炎症的灵敏度较低,且不能区分细菌感染和无菌炎症。另外,¹¹¹In-IgG可浓集于肿瘤,增加了用其探查的假阳性率,虽然改用⁹⁹Tc^m-IgG可以克服此缺点,然而,二者用于诊断时均只能采用延迟显像。

5 标记的脂质体

脂质体是由一个或更多同中心双层脂质组成的微观液泡,其内部为独立的亲水相。其可作为标

记物载体进行病理闪烁观察,但早期研究发现,它很容易被单核吞噬细胞系统识别并吞噬,血清除很快,大量浓集于具有吞噬细胞的肝、脾和骨髓组织;此后的研究发现,将其用氯化磷脂酰基醇或PEG(聚乙二醇)包裹,可明显提高其在血液循环中的保留时间和炎灶的吸收,且在肝、脾等器官的浓集减弱。PEG-脂质体的¹¹¹In和⁹⁹Tc^m标记物在脾、肝和骨髓中有较高浓集,脓肿摄取明显并呈上升趋势,T/NT值较高,注射后1h时即可观察病灶,但血本底较高,适于延迟显像。¹¹¹In和⁹⁹Tc^m标记脂质体简单易行,标记物体现了较好的炎症显像性质,其应用前景有待于进一步临床研究。

6 标记的抗生素

抗生素可由于炎灶毛细血管通透性增加而渗入细胞间液。1997年以来,Britton KE等人^[14]对⁹⁹Tc^m-infecton(⁹⁹Tc^m-环丙氟沙星)进行了研究:正常人的早期显像表明,其主要浓集于肾,肝和脾中有较少摄取,骨、骨髓、肌肉、软组织和胃肠道无浓集,适于胸、腹部显像,但有少量胆道排泄;在对病人的临床研究中,其在细菌性脓肿和含感染细菌的其他组织有病灶摄取,血清除快,延迟显像效果更佳。与⁹⁹Tc^m-WBC相比,在内部为死细菌的脓肿中,其活性从里向外扩散性增强,前者却只显示整个病灶,而在⁹⁹Tc^m-WBC检查呈阳性的无菌肠炎中,无⁹⁹Tc^m-Infecton摄取。另外,⁹⁹Tc^m-infecton用于检查感染的灵敏度和特异性为83%和91%。总之,⁹⁹Tc^m-infecton显像可用于炎症的区分诊断,在怀疑有细菌感染时,它将是首选显像剂。

7 标记的生物素/卵白素体系

卵白素与生物素亲和力高,此方法基于:由于感染局部血管通透性增加,注入的卵白素可非特异定位在感染部位,然后注入标记生物素,从而实现感染显像的目的。对血管移植感染病人的研究表明,¹¹¹In-生物素经肾排泄,与卵白素联用,可准确定位所有感染移植体,是诊断血管移植感染的简单而有效的方法,但此方法需二次注射。另外,¹¹¹In核性质不理想,有待于对⁹⁹Tc^m标记生物素进行研究。

综上所述,感染和炎症显像剂种类繁多,从特异性角度可分为:标记小分子化合物、¹¹¹InCl₃、大分子蛋白、脂质体和生物素/卵白素体系等非特异显

像剂；(体内、外)标记WBC和抗生素等特异显像剂。其中, ^{67}Ga -柠檬酸盐临床使用已有多年,但特异性较差;体外标记WBC显像具有较高的灵敏度与特异性,也已应用于临床,但其制备相当复杂费时且富有危险性;而其他类型的显像剂大多仍处于临床试用或实验研究阶段。除 anti-SSEA-1、RP128、IL-2、P483H和infecton类标记物显示了较好的综合性质外,新兴显像剂尤其是趋化肽类似物、完整AGAB和某些细胞活素类显像剂的生物学副反应阻碍了它们的临床应用。为了更好地对炎症患者进行定位显像,研究开发更理想的感染/炎症显像剂具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1] Boerman OC, Dams ETM, Oyen WJG, et al. Radiopharmaceuticals for scintigraphic imaging of infection and inflammation[J]. *Inflamm Res*, 2001, 50: 55-64.
- [2] Ercan MT, Unlenen E. Accumulation of some small molecular weight complexes of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ in experimental abscesses[J]. *Nucl Med Biol*, 1994, 21(2): 143-149.
- [3] Datz FL. Abdominal abscess detection: gallium, ^{111}In , and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -labelled leukocytes, and polyclonal and monoclonal antibodies[J]. *Semin Nucl Med*, 1996, 26(1): 51-64.
- [4] Rennen HJJM, Boerman OC, Oyen WJG, et al. Imaging infection/inflammation in the new millennium[J]. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(2): 241-252.
- [5] Babich JW, Graham W, Barrow SA, et al. Technetium-99m-labelled chemotactic peptide: comparison with indium-111-labelled white blood cells for localizing acute bacterial infection in the rabbit[J]. *J Nucl Med*, 1993, 34: 2176-2181.
- [6] Pollak A, Goodbody AE, Ballinger JR, et al. Imaging inflammation with $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -labelled chemotactic peptides: analogues with reduced neutropenia [J]. *Nucl Med Commun*, 1996, 17: 132-139.
- [7] Ruscowski M, Qu T, Pullman J, et al. Inflammation and infection imaging with a $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -neutrophil elastase inhibitor in monkeys[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41: 363-374.
- [8] Cavelliers V, Goodbody AE, Tran LL, et al. Evaluation of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -RP128 as a potential inflammation imaging agent: human dosimetry and first clinical results [J]. *J Nucl Med*, 2001, 42: 154-161.
- [9] Babich JW, Tompkins RG, Graham W, et al. Localization of radiolabeled chemotactic peptide at focal sites of *Escherichia coli* infection in rabbits: evidence for a receptor-specific mechanism[J]. *J Nucl Med*, 1997, 38: 1316-1322.
- [10] van der Laken CJ, Boerman OC, Oyen WJG, et al. Imaging of infection in rabbits with radioiodinated interleukin-1 (α and β), its receptor antagonist and a chemotactic peptide: a comparative study[J]. *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(4): 347-352.
- [11] Chianelli M, Signore A, Fritzberg AR, et al. The development of technetium-99m-labelled interleukin-2: a new radiopharmaceutical for the in vivo detection of mononuclear cell infiltrates in immune-mediated diseases[J]. *Nucl Med Biol*, 1997, 24: 579-586.
- [12] Rennen HJJM, Boerman OC, Oyen WJG, et al. Specific and rapid scintigraphic detection of infection with $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -labelled interleukin-8[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42: 117-123.
- [13] Moyer BR, Vallabhajosula S, Lister-James J, et al. Technetium-99m-white blood cell-specific imaging agent developed from platelet factor 4 to detect infection [J]. *J Nucl Med*, 1996, 37: 673-679.
- [14] Britton KE, Vinjamuri S, Hall AV, et al. Clinical evaluation of technetium-99m infection for the localisation of bacterial infection[J]. *Eur J Nucl Med*, 1997, 24(5): 553-556.

·文摘·

059 用或未用钽造影剂脑血管造影后的死亡率: 3 143 例 2 年存活者的国际组群分析

为研究低剂量率持续 α 粒子照射的远期后发病和不同死因各时期的死亡率, Travis LB 等人取丹麦、瑞典和美国在 1935 年至 1960 年间用或未用钽造影剂作脑血管造影的病人(条件是在脑血管造影时无肿瘤和造影后存活 2 年以上者)共 3 143 例(其中 1 736 例为钽造影剂照射病人, 1 407 例为对照病人)通过死因资料计算不同死因各时期的标化死亡率, 用 Poisson 回归分析检验钽造影剂组与对照组间的变异。病人随访最长达 50 年。

研究证实, 钽造影剂和对照组全死因标化死亡率分别为 3.0 和 1.7, 都高于普通人群; 钽造影剂在体内的持续照射使癌、良性肝病和良性血液病死亡率增高, 也可能增加呼吸道疾病和其他消化道疾病的死亡率; 癌死亡累积超额危险随钽造影剂注射量的增加和注射后年限的延长而增高, 当钽造影剂注射剂量 $> 20 \text{ mL}$, 注射后 50 年可增高近 50%。