

含钆对比剂在脑部沉积研究

陈明月, 周佳伟, 崔永征, 陆佳莹, 李菁菁

【摘要】 在过去的 5 年中, 已有大量证据表明含钆对比剂的施用与脑 MRI 信号变化有关, 即使在血脑屏障完整和肾功能正常的患者中。尸检和动物实验证实了这些 T₁WI 高信号区域的钆沉积, 引发了对含钆对比剂体内稳定性和生物安全性的关注。本文回顾了目前人体和动物脑中钆沉积研究的最新进展, 评估了不同类别含钆对比剂对沉积的影响, 同时介绍了钆沉积和清除的潜在机制及可能存在形式。

【关键词】 钆; 对比剂; 钆沉积; 脑; 磁共振成像; 小脑核; 苍白球

【中图分类号】 R916.3; R445.2; R322.81 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2019)10-1142-06

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.10.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



小分子顺磁性含钆对比剂(gadolinium-based contrast agents, GBCAs)是一种静脉内注射药品, 临床上被广泛用于增强各种内脏器官、血管和组织的图像质量, 在放射学实践中起着重要的作用^[1]。特别是一些氧化物纳米粒子, 如极小尺寸的氧化铁纳米颗粒^[2]和氧化锰纳米颗粒^[3]以及基于聚合物的氧化钆纳米颗粒^[4], 展现出了优异的 MRI 对比效果。

GBCAs 自 1987 年被发现以来已使用超过 3 亿次, 现阶段每年全世界使用量达三千多万^[5]。研究表明在静脉给药后 GBCAs 大多以原型形式通过肾脏排出体外, 小部分的钆贝葡胺可由正常肝细胞代谢并分泌到胆道系统。尽管绝大部分 GBCAs 在注射后可以从体内有效清除, 但是随着 GBCAs 的大量应用, 人们发现磁共振(magnetic resonance, MR)增强扫描后 GBCAs 可能会造成钆在皮肤、骨骼、肝脏和脑等组织器官中的沉积。

2014 年, Kanda 等^[6]发现在经历多次 GBCAs 增强 MR 检查的肾功能正常患者脑部 T₁WI 上, 尤其是齿状核(dentate nucleus, DN)和苍白球(globus pallidus, GP)处出现异常高信号。当 GBCAs 注射量超过某一阈值时, 脑中某些区域的信号强度增加, 迄今为止, 已有研究证明暴露于超过 6 次 MR 增强检查患者的这种相关性^[7]。GBCAs 给药后的生物安全性问题

已经引起了国内学者的广泛关注^[8-10]。

含钆对比剂的分类及其化学性质

钆是一种镧系金属元素, 因 Gd³⁺ 具有高顺磁性, 在成像过程中会改变水质子的弛豫特性, 从而产生组织对比度的变化。GBCAs 由 Gd³⁺ 和其他分子螯合而成, 钆与配体分子紧密结合形成稳定的络合物, 从而降低游离钆本身的毒性, 同时改变体内分布以确保图像对比度^[11]。根据螯合配体化学结构的不同, GBCAs 分为线性和大环类, 每组根据电荷又可细分为离子型和非离子型(表 1)。其中, 临床常用含钆对比剂 Gd-DTPA 为线性离子型。

GBCAs 作为临床广泛使用的 MRI 对比剂, 具有以下特征: 高弛豫率、高稳定性、快速清除能力、低渗透压(高于血浆但远低于碘对比剂)、低粘度以及低毒性。钆螯合物的稳定性通过热力学稳定性和动力学稳定性两个主要参数描述。热力学稳定性描述了破坏 Gd³⁺ 与螯合配体之间的键并释放 Gd³⁺ 所需的能量, 反映了钆对配体的亲和力, 而动力学稳定性描述了当满足热力学条件时 Gd³⁺ 从螯合物中解离的速率, 即多快达到解离平衡。钆螯合物的热力学和动力学稳定性是 GBCAs 的固有性质并且取决于它们的分子结构, 除此之外, 解离速率还与暴露环境有关, 例如温度和 pH^[12]。

基于过去的研究发现大环 GBCAs 比线性 GBCAs 更能在体内稳定存在, 同时表现出较低的体外释放钆的倾向, 而离子型又优于非离子型^[13]。一项临床前实验显示^[14]重复高剂量给药后, 仅在一些线性剂钆双胺处理的动物中观察到皮肤宏观和组织病理学损伤, 这一结果也充分证明了线性和大环类 GBCAs 在螯合物稳定性上的差异。

作者单位: 221006 江苏, 徐州医科大学医学影像学院(陈明月、周佳伟、崔永征、陆佳莹、李菁菁); 221006 江苏, 徐州医科大学附属医院医学影像科(李菁菁)

作者简介: 陈明月(1996—), 女, 江苏徐州人, 主要从事医学影像学研究工作。

通讯作者: 李菁菁, E-mail: qingchao0124@163.com

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划项目(201810313026); 江苏省高等学校大学生创新创业训练计划项目(201810313028Z); 基础医学国家级实验教学示范中心(徐州医科大学); 中国博士后基金资助项目(2016M601890, 177607); 江苏省“科教强卫”青年医学人才项目(QNRC2016776); 江苏省自然科学基金优秀青年项目(BK20170054)

表 1 临床常用含钆对比剂的名称及分类

中文名称	英文名称	化学结构	电荷性质
钆喷酸葡胺	Gadopentetate dimeglumine	线性	离子型
钆贝葡胺	Gadobenate dimeglumine	线性	离子型
钆基酸二钠	Gadoxetic acid disodium	线性	离子型
钆磷维塞三钠	Gadofosveset trisodium	线性	离子型
钆双胺	Gadodiamide	线性	非离子型
钆弗塞胺	Gadoversetamide	线性	非离子型
钆特酸葡甲胺	Gadoterate meglumine	大环	离子型
钆特醇	Gadoteridol	大环	非离子型
钆布醇	Gadobutrol	大环	非离子型

钆在脑部沉积现象

近年来,研究者们多次报道了脑 MRI 异常 T₁WI 高信号与 GBCAs 接触史之间的关联^[15-16],线性和大环 GBCAs 由于自身结构和稳定性的不同而在人体和动物模型中表现出一定的沉积差异。使用电感耦合等离子体质谱(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS),从重复施用 GBCAs 的患者脑中检测到钆,进一步证实了上述现象与钆在脑部的沉积有关。

1. 临床试验

Zhang 等^[17]发表了一项研究,在接受超过 35 次线性 GBCAs 给药患者的其他大脑区域(如黑质、红核、上小脑脚、尾状核、丘脑和壳核)中发现了 T₁WI 高信号,与此同时,Khant 等^[18]发现在至少 86 次给药后(大多数为线性),中央前回和中央后回的皮质以及距状沟周围出现 T₁WI 高信号。上述研究结果表明尽管 DN 和 GP 是脑内钆沉积最常发现的部位,但钆在脑内的沉积并不局限于 DN 和 GP。

根据 Kanda^[19]和 Radbruch 等^[20]一系列的研究结果,我们发现 DN 中出现的 T₁WI 高信号与线性 GB-CAs 重复给药有关,而与大环类无关,这一现象在儿科患者身上也得到了证实^[21-22]。然而,Stojanov 等^[23]报道了在大环类 GBCAs 注射后检测到 DN 信号强度增加,Bjornerud 等^[24]在接受大环剂钆布醇注射的脑胶质瘤患者中也观察到了类似现象。目前,R1(1/T1)弛豫率测量^[25]和定量磁化率成像(quantitative susceptibility mapping, QSM)的应用实现了更加准确的脑部钆沉积评估。QSM 研究结果显示在给予线性 GBCAs 后, DN 易感性增加^[26],而接受大剂量大环 GBCAs(主要是钆布醇)的患者没有发现信号改变^[27]。关于稳定性较高的大环 GBCAs 是否导致脑部钆沉积存在着矛盾的研究,大量作者表明仅在使用线性 GB-CAs 后观察到 DN 和 GP 中出现 T₁WI 高信号^[28-30]。

先前的研究将暴露于 GBCAs 作为钆沉积后 T₁WI 信号强度变化的唯一作用因素,然而最近一些研究显示脑照射、化疗以及原发性脑肿瘤组织病理类

型对于 GBCAs 后儿童 DN 和 GP 信号强度变化的测量可能存在影响^[31-32]。此外, Ramalho 等^[33]的研究表明 T₁ 加权自旋回波和 MPRAGE 序列互换会影响 DN 中信号强度的定性或定量分析,在患者给药前后应使用相同的序列进行检查。这提示人们在进行脑内钆沉积实验研究以及解读相关研究报告时,应将这些潜在的混杂因素考虑在内。

总之,在未增强的 T₁WI 上, DN 和较小程度上 GP 的信号强度增加显示与先前重复暴露于 GBCAs 相关。此外,所用 GBCAs 的类别和累积剂量,均可能会造成上述区域的影像学差异。钆沉积发生在人脑中并且可能长时间保留,大量肾功能正常患者的研究报道表明肾功能健全与否不是钆可能在脑内沉积的先决条件。

组织学分析:大量 MRI 结果已经描述了 DN 和基底神经节中信号强度增加与先前接触 GBCAs 之间的相关性,随后的研究则直接证实了神经元组织中钆的存在^[34]。ICP-MS 结合透射电子显微镜和光学显微镜的使用,提供了钆沉积的客观证据,随后,扫描电子显微镜/能量色散 X 射线光谱仪和激光烧蚀 ICP-MS(laser ablation ICP-MS, LA-ICP-MS)的更高空间分辨率提供了进一步的信息,以量化、定位和评估钆沉积的影响。McDonald 等^[35]利用透射电子显微镜/能量色散 X 射线光谱仪检测到钆沉积物主要积聚在内皮壁内,少数散布在神经间质中,但光学显微镜下未发现神经损害。最初认为这种沉积是由于血脑屏障遭到破坏而发生的,但脑病理正常患者的尸检报告表明^[36],在血脑屏障完整的情况下也可以定量观察到这种现象。在脑肿瘤的活检标本中, Xia 等^[37]发现含钆的沉积物主要存在于高度血管区域,通常位于血管壁内,并与钙化有关。尽管在 MRI 上 DN 缺乏 T₁WI 高信号,但尸检标本相应的 LA-ICP-MS 显示钆在 DN 及小脑皮质内的沉积^[38]。

多数脑 T₁WI 的体内研究表明大环 GBCAs 无沉积或沉积程度较小因而未表现出 T₁WI 异常高信号。然而 Murata 等^[39]发表的尸检报告中大环试剂在 DN 和 GP 处均有沉积。造成这种差异的原因可能在于 ICP-MS 等组织分析技术较 MRI 更为灵敏,能捕捉到颅内更细微的钆沉积。此外,从螯合物中释放的 Gd³⁺可能与体内阴离子形成不溶性钆盐(如磷酸钆),其对质子的 T₁WI 和 T₂WI 弛豫影响很小,因此通过 T₁WI 信号强度来评估脑中钆含量时可能会造成对钆的估计不足。

尸检和活检标本的组织学分析与影像学检查形成了病理相关性,有助于阐明钆和 T₁WI 高信号之间的关系并详细描述钆在颅内的生物分布。尽管尸检报告

表明神经元组织中存在钆沉积的直接证据,但组织病理学未显示钆的神经损害,因此颅内钆沉积的临床后果尚不清楚。

2. 动物模型

临床前动物研究表明在给予不同类型的 GBCAs 后,脑组织中钆沉积存在显著差异。Robert 等^[40]在健康大鼠线性或大环 GBCAs 给药后,对深部小脑核(deep cerebellar nucleus, DCN)进行评估, T_1 WI 高信号在第 8 次注射线性剂钆双胺的动物模型中得到了定性观察,而大环剂钆特酸葡甲胺组未观察到该现象。随后,多项研究显示重复给予 GBCAs 主要是线性药物后,大鼠 DCN 出现 T_1 WI 高信号^[41-43]。这与先前的研究结果一致,这些研究表明大环 GBCAs 处理的大鼠脑内钆保留浓度远低于线性 GBCAs。然而不容忽视的是在注射大环试剂的实验动物中,检测到的颅内钆水平平均高于生理盐水注射组。

目前,已有 LA-ICP-MS 结果表明在施用线性 GBCAs 后的啮齿动物 DCN 和脑颗粒层内钆的局部积累,但组织学分析未在脑中发现相关病理学改变^[14]。

钆在脑中的沉积和清除

1. 钆在脑中沉积的潜在机制

颅内肿瘤等疾病导致血脑屏障完整性局部破坏时, GBCAs 可通过缺损处进入脑内,然而无血脑屏障异常情况下的脑内钆沉积难以解释。健康大鼠^[44]和人体成像研究^[45-46]表明药物可能是通过脉络丛在脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中积聚,然后分布到大脑。研究表明 CSF 和间质液存在着对流交换, Iliff 等^[47]据此提出假设, GBCAs 从 CSF 转移到大脑是通过“glymphatic”途径。尽管转移到 CSF 的 GBCAs 浓度非常低,但其在 CSF 中清除较慢,脑组织以相对更长的时间暴露在含有 GBCAs 的 CSF 中,因而更大可能发生钆沉积。

由于目前的组织检测方法对螯合物配体有破坏性,因此 ICP-MS 仅能够检测元素钆的量,而不知其具体存在形态。最近一项大鼠研究显示^[48]重复给予 GBCAs 后大鼠脑中的残留钆至少存在于 3 种形式:可溶性小分子(包括完整的 GBCAs)、可溶性大分子和不溶性形式。其中来自大环试剂的钆仅存在于可溶性小分子中(最有可能是完整 GBCAs),而线性 GBCAs 解螯合的钆大部分与其他分子形成不溶性钆复合物,较小程度上也与可溶性大分子结合。Gianolio 等^[49]在同年发表的一篇文章中也报道了相似的结果。

在生理条件下,内源性阳离子如 Fe^{3+} 、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 等可与 Gd^{3+} 竞争配体,诱导钆螯合物的解离,这个过程称为金属转移。金属转移的概率取决于内源金属离

子对配体的亲和力,即与金属离子螯合物的热力学稳定性有关。由于 Fe 配体螯合物的热力学稳定性比已知 GBCAs 高出几个数量级^[50],因此铁金属转移假设是高度可信的。据报道多次暴露于 GBCAs 的患者 MRI T_1 WI 高信号区域与生理性铁沉积有关^[18]。Fretellier 等^[51]在大鼠血清中加入线性 GBCAs 后观察到 Fe 配体螯合物,表明在 pH4.0 下 Fe^{3+} 与 Gd^{3+} 发生了金属转移。在一项专门研究该假设的大鼠实验中,作者提出钆和 Fe 还可能通过相同的途径进入脑区域^[52]。

2. 脑部钆沉积的潜在清除

研究显示在重复给予线性剂钆双胺后,大脑中低水平的钆从第 1 周到 20 周减少了约 43%,表明存在脑内钆清除的可能性^[53]。Behzadi 等^[54]对 13 名先前使用超过 6 次线性剂钆喷酸葡胺后转用大环剂钆布醇的患者进行了回顾性研究。在最后一次钆喷酸葡胺给药后至少 12 个月的多次随访中发现 DN-脑桥和 DN-小脑脚信号强度比率下降。

大多数静脉注射的 GBCAs 通过体循环经肾脏排泄,脑血管中的浓度也随之迅速降低。然而, hT_2W -3D-FLAIR (heavily T_2 -weighted 3D-FLAIR) 观察显示一定量的 GBCAs 可以从血液中漏到眼球前部或颅神经周围区域等腔室^[55-56]。这暗示着 GBCAs 在脑中可能存在其他清除途径,包括房水通道或 CSF-淋巴连接通道,且此时 GBCAs 的动力学与全身循环不同^[57]。钆从脑组织中清除的具体机制和过程尚不清楚,但钆的潜在清除将是各类型 GBCAs 使用时的重要考量因素。

钆在大脑以外部位的沉积

2006 年的一项研究首先将严重肾功能不全患者肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)的发生与 GBCAs 的给药联系起来^[58]。NSF 是终末期肾病患者接受 GBCAs 增强扫描后的一种严重晚期不良反应,以皮肤增厚、硬结和皮下水肿为特征。最近,一项报道^[59]显示在肾功能正常的患者中,以极高累积剂量接触 GBCAs 可导致皮肤中显著的钆沉积,这对 NSF 的发生机制和发展过程提出了新的挑战。

尸检研究发现^[39]暴露于 GBCAs 的患者骨皮质存在显著的钆沉积。Lord 等^[60]开发的无创测量装置的检测结果表明钆可以在骨中保留多年。除了皮肤和骨骼,钆还可残留在肝脏等其他器官,在施用 GBCAs 的动物模型中也有发现^[61]。暴露于 GBCAs 后延迟发作 NSF 的报告表明^[62]骨可能作为钆的长期储存库,随后缓慢释放钆至其他组织。然而,在没有严重肾损害的情况下,这种储库效应的临床意义尚不明确。

关于钆对比剂脑部沉积危害的评估

由于 DN 和 GP 在调节和控制自主运动中起着重要作用,因此钆在这些区域的沉积可能导致功能缺陷或出现其他临床症状。Barbieri 等^[63]在研究 3 名肾功能损伤和血管钙化的患者脑内钆沉积的高信号时,发现他们均出现了原因不明的神经系统疾病的短暂症状。但这些症状与钆沉积的关联并不清楚,因此无法证明钆的潜在神经毒性。

目前,美国、欧盟等国外药监部门已相继发布了关于 GBCAs 的安全性信息,提醒在进行多次增强 MR 扫描后,可能会造成钆在脑部的沉积。美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)于 2015 年 7 月发布安全声明^[64]表示正在调查重复使用 GBCAs 进行 MR 检查后脑沉积的风险。2017 年 5 月, FDA 发表最新说明^[65]评估显示尚未发现 GBCAs 脑部沉积后对健康存在不良影响或有相关的病理改变,因此目前并未限制 GBCAs 的使用,但会进一步研究可能的安全风险。随后,欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)发布了关于 GBCAs 的决定,基于 GBCAs 给药后脑内钆沉积的证据,EMA 建议限制 MR 扫描中使用的某些线性钆剂,同时规定线性剂钆贝葡胺仅限于肝脏扫描^[66]。鉴于目前脑沉积的研究情况和未知风险,国际医学磁共振协会(International Society for Magnetic Resonance in Medicine, ISMRM)推荐将脑内钆沉积作为知情同意书的一部分^[67]。

现有证据支持 GBCAs 可能造成脑内钆沉积,但目前没有发现任何有关脑沉积实质性健康损害的确切证据。尽管尚未收到与脑部钆沉积相关的不良反应事件报告,国家药品不良反应监测中心仍建议相关医务人员应谨慎使用 GBCAs。在必须使用的情况下,应使用最低批准剂量,并在重复给药前仔细进行获益风险评估^[68]。

近年来发表的临床和非临床研究数据表明,多次暴露于 GBCAs 与脑和其他组织中可能出现的钆积累相关,且对于某些结构(例如 DN 和 GP)具有趋向性。线性 GBCAs 由于较低的热力学和动力学稳定性,往往表现出显著高于大环试剂的组织沉积。目前虽然有较多关于脑内钆沉积的报道,但存在一定的偏倚:①临床研究都是单中心回顾性研究;②研究中存在可能影响实验分析的其他混杂因素,如先前 GBCAs 的使用情况, GBCAs 注射间隔,放化疗、脑肿瘤和已有疾病的活动进展以及磁场强度、MRI 序列和检查间隔等。

参考文献:

[1] Prybylski JP, Maxwell E, Coste Sanchez C, et al. Gadolinium depo-

sition in the brain: Lessons learned from other metals known to cross the blood-brain barrier[J]. Magn Reson Imaging, 2016, 34(10):1366-1372.

- [2] Ling D, Lee N, Hyeon T. Chemical synthesis and assembly of uniformly sized iron oxide nanoparticles for medical applications[J]. Acc Chem Res, 2015, 48(5):1276-1285.
- [3] Chevallier P, Walter A, Garofalo A, et al. Tailored biological retention and efficient clearance of pegylated ultra-small MnO nanoparticles as positive MRI contrast agents for molecular imaging[J]. J Mater Chem B, 2014, 2(13):1779-1790.
- [4] Cheng Y, Tan X, Wang J, et al. Polymer-based gadolinium oxide nanocomposites for FL/MR/PA imaging guided and photothermal/photodynamic combined anti-tumor therapy[J]. J Control Release, 2018, 277(3):77-88.
- [5] Gulani V, Calamante F, Shellock FG, et al. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(7):564-570.
- [6] Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T₁-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material[J]. Radiology, 2014, 270(3):834-841.
- [7] Errante Y, Cirimele V, Mallio CA, et al. Progressive increase of T₁ signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation[J]. Invest Radiol, 2014, 49(10):685-690.
- [8] 赵凯, 王霄英. 2017 EMA 对 MR 增强扫描钆对比剂使用限制的观点及解读[J]. 放射学实践, 2018, 33(1):10-12.
- [9] 孙艳, 郭小超, 黄勇, 等. MR 钆对比剂全身性不良反应的研究: 18540 例连续病例分析[J]. 放射学实践, 2016, 31(12):1159-1162.
- [10] 刘哲, 程燕南, 杨健. 磁共振钆对比剂体内分布与沉积研究现状[J]. 磁共振成像, 2017, 8(9):716-720.
- [11] Sato T, Ito K, Tamada T, et al. Tissue gadolinium deposition in renally impaired rats exposed to different gadolinium-based MRI contrast agents: evaluation with inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)[J]. Magn Reson Imaging, 2013, 31(8):1412-1417.
- [12] Baranyai Z, Pálkás Z, Uggeri F, et al. Dissociation kinetics of open-chain and macrocyclic gadolinium (III)-aminopolycarboxylate complexes related to magnetic resonance imaging: catalytic effect of endogenous ligands[J]. Chemistry, 2012, 18(51):16426-16435.
- [13] Prybylski JP, Semelka RC, Jay M. The stability of gadolinium-based contrast agents in human serum: a reanalysis of literature data and association with clinical outcomes[J]. Magn Reson Imaging, 2017, 38(4):145-151.
- [14] Lohrke J, Frisk AL, Frenzel T, et al. Histology and gadolinium distribution in the rodent brain after the administration of cumulative high doses of linear and macrocyclic gadolinium-based contrast agents[J]. Invest Radiol, 2017, 52(6):324-333.
- [15] Adin ME, Kleinberg L, Vaidya D, et al. Hyperintense dentate nuclei on T₁-weighted MRI: relation to repeat gadolinium administration[J]. Am J Neuroradiol, 2015, 36(10):1859-1865.

- [16] Weberling LD, Kieslich PJ, Kickingereder P, et al. Increased signal intensity in the dentate nucleus on unenhanced T₁-weighted images after gadobenate dimeglumine administration[J]. Invest Radiol, 2015, 50(11): 743-748.
- [17] Zhang Y, Cao Y, Shih GL, et al. Extent of signal hyperintensity on unenhanced T₁-weighted brain MR images after more than 35 administrations of linear gadolinium-based contrast agents[J]. Radiology, 2017, 282(2): 516-525.
- [18] Khant ZA, Hirai T, Kadota Y, et al. T₁ shortening in the cerebral cortex after multiple administrations of gadolinium-based contrast agents[J]. Magn Reson Med Sci, 2017, 16(1): 84-86.
- [19] Kanda T, Osawa M, Oba H, et al. High signal intensity in dentate nucleus on unenhanced T₁-weighted MR images; association with linear versus macrocyclic gadolinium chelate administration[J]. Radiology, 2015, 275(3): 803-809.
- [20] Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent[J]. Radiology, 2015, 275(3): 783-791.
- [21] Tibussek D, Rademacher C, Caspers J, et al. Gadolinium brain deposition after macrocyclic gadolinium administration; a pediatric case-control study[J]. Radiology, 2017, 285(1): 223-230.
- [22] Ryu YJ, Choi YH, Cheon J, et al. Pediatric brain; gadolinium deposition in dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T₁-weighted images is dependent on the type of contrast agent[J]. Invest Radiol, 2018, 53(4): 246-255.
- [23] Stojanov DA, Aracki-Trenkic A, Vojinovic S, et al. Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T₁ WI magnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis; correlation with cumulative dose of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol[J]. Eur Radiol, 2016, 26(3): 807-815.
- [24] Bjørnerud A, Vatnehol SAS, Larsson C, et al. Signal enhancement of the dentate nucleus at unenhanced MR imaging after very high cumulative doses of the macrocyclic gadolinium-based contrast agent gadobutrol; an observational study[J]. Radiology, 2017, 285(2): 434-444.
- [25] Tedeschi E, Palma G, Canna A, et al. In vivo dentate nucleus MRI relaxometry correlates with previous administration of Gadolinium-based contrast agents[J]. Eur Radiol, 2016, 26(12): 4577-4584.
- [26] Hinoda T, Fushimi Y, Okada T, et al. Quantitative assessment of gadolinium deposition in dentate nucleus using quantitative susceptibility mapping[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(5): 1352-1358.
- [27] Radbruch A, Haase R, Kieslich PJ, et al. No signal intensity increase in the dentate nucleus on unenhanced T₁-weighted MR images after more than 20 serial injections of macrocyclic gadolinium-based contrast agents[J]. Radiology, 2017, 282(3): 699-707.
- [28] Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, et al. Intraindividual analysis of signal intensity changes in the dentate nucleus after consecutive serial applications of linear and macrocyclic gadolinium-based contrast agents[J]. Invest Radiol, 2016, 51(11): 683-690.
- [29] Cao Y, Huang DQ, Shih G, et al. Signal change in the dentate nucleus on T₁-weighted MR images after multiple administrations of gadopentetate dimeglumine versus gadobutrol[J]. Am J Roentgenol, 2016, 206(2): 414-419.
- [30] Yoo RE, Sohn CH, Kang KM, et al. Evaluation of gadolinium retention after serial administrations of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent (Gadobutrol): a single-institution experience with 189 patients[J]. Invest Radiol, 2018, 53(1): 20-25.
- [31] Tamrazi B, Nguyen B, Liu CJ, et al. Changes in signal intensity of the dentate nucleus and globus pallidus in pediatric patients; impact of brain irradiation and presence of primary brain tumors independent of linear Gadolinium-based contrast agent administration[J]. Radiology, 2018, 287(2): 452-460.
- [32] Kinner S, Schubert TB, Bruce RJ, et al. Deep brain nuclei T₁ shortening after gadobenate dimeglumine in children; influence of radiation and chemotherapy[J]. Am J Neuroradiol, 2018, 39(1): 24-30.
- [33] Ramalho J, Ramalho M, Alobaidy M, et al. T₁ signal-intensity increase in the dentate nucleus after multiple exposures to Gadodiamide; intraindividual comparison between 2 commonly used sequences[J]. Am J Neuroradiol, 2016, 37(8): 1427-1431.
- [34] Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, et al. Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction; evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy[J]. Radiology, 2015, 276(1): 228-232.
- [35] McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging[J]. Radiology, 2015, 275(3): 772-782.
- [36] McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities[J]. Radiology, 2017, 285(2): 546-554.
- [37] Xia D, Davis RL, Crawford JA, et al. Gadolinium released from MR contrast agents is deposited in brain tumors; in situ demonstration using scanning electron microscopy with energy dispersive X-ray spectroscopy[J]. Acta Radiol, 2010, 51(10): 1126-1136.
- [38] Roberts DR, Welsh CA, Davis WC. Distribution map of gadolinium deposition within the cerebellum following GBCA administration[J]. Neurology, 2017, 88(12): 1206-1208.
- [39] Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, et al. Macrocyclic and other non-group 1 gadolinium contrast agents deposit low levels of gadolinium in brain and bone tissue; preliminary results from 9 patients with normal renal function[J]. Invest Radiol, 2016, 51(7): 447-453.
- [40] Robert P, Lehericy S, Grand S, et al. T₁-weighted hypersignal in the deep cerebellar nuclei after repeated administrations of gadolinium-based contrast agents in healthy rats; difference between linear and macrocyclic agents[J]. Invest Radiol, 2015, 50(8): 473-480.
- [41] Jost G, Lenhard DC, Sieber MA, et al. Signal increase on unenhanced T₁-weighted images in the rat brain after repeated, extended doses of gadolinium-based contrast agents comparison of linear and macrocyclic agents[J]. Invest Radiol, 2016, 51(2): 83-89.

- [42] Robert P, Violas X, Grand S, et al. Linear gadolinium-based contrast agents are associated with brain gadolinium retention in healthy rats[J]. *Invest Radiol*, 2016, 51(2):73-82.
- [43] McDonald RJ, McDonald JS, Dai D, et al. Comparison of gadolinium concentrations within multiple rat organs after intravenous administration of linear versus macrocyclic gadolinium chelates[J]. *Radiology*, 2017, 285(2):536-545.
- [44] Jost G, Frenzel T, Lohrke J, et al. Penetration and distribution of gadolinium-based contrast agents into the cerebrospinal fluid in healthy rats; a potential pathway of entry into the brain tissue[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(7):2877-2885.
- [45] Berger F, Kubik-Huch RA, Niemann T, et al. Gadolinium distribution in cerebrospinal fluid after administration of a gadolinium-based MR contrast agent in humans[J]. *Radiology*, 2018, 288(3):703-709.
- [46] Nehra AK, McDonald RJ, Bluhm AM, et al. Accumulation of gadolinium in human cerebrospinal fluid after gadobutrol-enhanced MR imaging: a prospective observational cohort study[J]. *Radiology*, 2018, 288(2):416-423.
- [47] Iliff JJ, Lee H, Yu M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3):1299-1309.
- [48] Frenzel T, Apte C, Jost G, et al. Quantification and assessment of the chemical form of residual gadolinium in the brain after repeated administration of gadolinium-based contrast agents: comparative study in rats[J]. *Invest Radiol*, 2017, 52(7):396-404.
- [49] Gianolio E, Bardini P, Arena F, et al. Gadolinium retention in the rat brain; assessment of the amounts of insoluble gadolinium-containing species and intact gadolinium complexes after repeated administration of gadolinium-based contrast agents[J]. *Radiology*, 2017, 285(3):839-849.
- [50] Boehm-Sturm P, Haeckel A, Hauptmann R, et al. Low-molecular-weight iron chelates may be an alternative to gadolinium-based contrast agents for T₁-weighted contrast-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2018, 286(2):537-546.
- [51] Fretellier N, Poteau N, Factor C, et al. Analytical interference in serum iron determination reveals iron versus gadolinium transmetallation with linear gadolinium-based contrast agents[J]. *Invest Radiol*, 2014, 49(12):766-772.
- [52] Rasschaert M, Emerit A, Fretellier N, et al. Gadolinium retention, brain T₁ hyperintensity, and endogenous metals; a comparative study of macrocyclic versus linear gadolinium chelates in renally sensitized rats[J]. *Invest Radiol*, 2018, 53(6):328-337.
- [53] Smith AP, Marino M, Roberts J, et al. Clearance of gadolinium from the brain with no pathologic effect after repeated administration of gadodiamide in healthy rats; an analytical and histologic study[J]. *Radiology*, 2017, 282(3):743-751.
- [54] Behzadi AH, Farooq Z, Zhao Y, et al. Dentate nucleus signal intensity decrease on T₁-weighted MR images after switching from gadopentate dimeglumine to gadobutrol[J]. *Radiology*, 2018, 287(3):816-823.
- [55] Naganawa S, Suzuki K, Yamazaki M, et al. Serial scans in healthy volunteers following intravenous administration of gadoteridol; time course of contrast enhancement in various cranial fluid spaces[J]. *Magn Reson Med Sci*, 2014, 13(1):7-13.
- [56] Naganawa S, Nakane T, Kawai H, et al. Gd-based contrast enhancement of the perivascular spaces in the basal ganglia[J]. *Magn Reson Med Sci*, 2017, 16(1):61-65.
- [57] Taoka T, Naganawa S. Gadolinium-based contrast media, cerebrospinal fluid and the glymphatic system; possible mechanisms for the deposition of gadolinium in the brain[J]. *Magn Reson Med Sci*, 2018, 17(2):111-119.
- [58] Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(4):1104-1108.
- [59] Roberts DR, Lindhorst SM, Welsh CT, et al. High levels of gadolinium deposition in the skin of a patient with normal renal function[J]. *Invest Radiol*, 2016, 51(5):280-289.
- [60] Lord ML, Chettle DR, Gräfe JL, et al. Observed deposition of gadolinium in bone using a new noninvasive in vivo biomedical device; results of a small pilot feasibility study[J]. *Radiology*, 2018, 287(1):96-103.
- [61] Maximova N, Gregori M, Zennaro F, et al. Hepatic gadolinium deposition and reversibility after contrast agent-enhanced MR imaging of pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. *Radiology*, 2016, 281(2):418-426.
- [62] Larson KN, Gagnon AL, Darling MD, et al. Nephrogenic systemic fibrosis manifesting a decade after exposure to gadolinium[J]. *JAMA Dermatol*, 2015, 151(10):1117-1120.
- [63] Barbieri S, Schroeder C, Froehlich JM, et al. High signal intensity in dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T₁-weighted MR images in three patients with impaired renal function and vascular calcification[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2016, 11(3):245-250.
- [64] FDA. FDA drug safety communication; FDA evaluating the risk of brain deposits with repeated use of gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI). [EB/OL]. 2019-01-05. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm455386.htm>
- [65] FDA. FDA drug safety communication; FDA identifies no harmful effects to date with brain retention of gadolinium based contrast agents for MRIs; review to continue[EB/OL]. 2019-01-05. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm559007.htm>
- [66] EMA. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans; recommendations conclude EMA's scientific review of gadolinium deposition in brain and other tissues[EB/OL]. 2019-01-06. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gadolinium-containing-contrast-agents>
- [67] 郭邦俊, 张龙江. 国际医学磁共振协会关于脑内钆沉积的推荐意见解读[J]. *国际医学放射学杂志*, 2017, 40(5):577-580.
- [68] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应信息通报(第 76 期) 关注含钆对比剂反复使用引起脑部钆沉积风险[EB/OL]. 2019-01-06. http://www.cdr-adr.org.cn/xxxb_255/ypblfyxxxb/201712/t20171207_19826.html