

· 规范与共识 ·

对比剂钆贝葡胺儿童中枢神经系统 MRI 增强检查中国专家共识



扫一扫下载指南原文

中华医学会放射学分会儿科学组 中华医学会儿科学分会放射学组

通信作者:李欣,天津市儿童医院影像科,300134,Email:xinli.tj@163.com;彭芸,国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院影像科,100045,Email:ppengyun@yahoo.com

执笔者:陶晓娟,国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院影像科,100045,Email:taotaoxiaojuan@sina.com;陈静,天津市儿童医院影像科,300134,Email:bbchenjing@126.com

【摘要】 钆贝葡胺是一种非特异性细胞外间隙对比剂,具有高弛豫率和肾脏、胆道双重排泄的特点。目前对国内儿童钆贝葡胺的临床应用尚缺乏统一的认识。经中华医学会放射学分会儿科学组、中华医学会儿科学分会放射学组多名儿科影像专家反复讨论,以翔实的文献为依据,结合临床应用经验,对钆贝葡胺的理化特性、药代动力学特点、儿童中枢神经系统增强检查临床应用及安全性等达成共识。钆贝葡胺禁用于钆对比剂过敏的患者。由于钆贝葡胺能在显著缩短人体组织氢原子的纵向弛豫时间的同时缩短横向弛豫时间,因此儿童中枢神经系统增强检查应用 0.10 mmol/kg 剂量的钆贝葡胺可获得高质量的图像,即使应用半剂量 0.05 mmol/kg 在常规中枢神经系统增强中也能满足诊断需要。钆贝葡胺不良反应发生率低,严重肾功能不全的患儿仍可以安全使用。

【关键词】 儿童; 中枢神经系统; 磁共振成像; 钆贝葡胺

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.05.001

Chinese expert consensus on contrast agent gadobenate dimeglumine for enhanced MRI of center nervous system in children

Pediatric Group of Chinese Society of Radiology, Chinese Medical Association; Radiology Group of Chinese Society of Pediatric, Chinese Medical Association

Corresponding author: Li Xin, Department of Radiology, Children's Hospital of Tianjin, Tianjin 300134, China, Email: xinli.tj@163.com; Peng Yun, Department of Radiology, National Children's Medical Center, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China, Email: ppengyun@yahoo.com

Byliners: Tao Xiaojuan, Department of Radiology, National Children's Medical Center, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China, Email: taotaoxiaojuan@sina.com; Chen Jing, Department of Radiology, Children's Hospital of Tianjin, Tianjin 300134, China, Email: bbchenjing@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.05.001

钆贝葡胺(gadobenate dimeglumine, Gd-BOPTA)是一种由顺磁性钆离子和螯合剂BOPTA结合的非特异性细胞外间隙对比剂,具有高弛豫率和肾脏、胆道双重排泄的特点^[1-4],因此广泛应用于成人中枢神经系统MRI增强检查中。目前在国内外, Gd-BOPTA在儿童中枢神经系统增强检查中的应用尚仅限于少数几个大的儿童专科医疗中心,其临

床应用价值未能充分发挥,且缺乏统一的认识。中华医学会放射学分会儿科学组、中华医学会儿科学分会放射学组多名儿科影像专家多次讨论,以翔实的参考文献为依据,结合临床应用经验,对 Gd-BOPTA 的理化特性、药代动力学特点、儿童中枢神经系统增强检查临床应用及安全性等达成了共识。共识的发布旨在规范和指导 Gd-BOPTA 在

儿童中枢神经系统增强检查中的应用,提高儿科医师对 MRI 增强检查对比剂的整体认识水平,合理使用对比剂,提高检查效力,使儿童患者最大程度受益。希望国内同仁提出宝贵意见和建议,以期对本共识进一步修订和完善。

Gd-BOPTA 的理化特性和药代动力学特征

Gd-BOPTA 是由顺磁性钆离子和螯合剂 BOPTA 结合的非特异性细胞外液对比剂。BOPTA 可在钆离子周围形成稳定的八面球体,以葡甲胺作为唯一的成盐剂,并配以钆贝酸,由于 Gd-BOPTA 分子侧链含亲脂性苯环,能与血浆白蛋白产生瞬时的结合,减少 Gd-BOPTA 分子的反转速率,从而显著提高氢质子的弛豫率,故 Gd-BOPTA 的弛豫率明显高于其他常用的钆类顺磁性对比剂^[1-2]。在美国食品和药物监督管理局批准用于中枢神经系统 MRI 增强检查的 7 种钆对比剂中,Gd-BOPTA 在体内具有最高的纵向弛豫率和横向弛豫率。Gd-BOPTA 在人类血浆组织中的纵向弛豫率和横向弛豫率分别为 9.7、12.5 $\text{Mm}^{-1}\text{s}^{-1}$,钆喷酸葡胺(gadopentetate dimeglumine, Gd-DTPA)的纵向弛豫率和横向弛豫率分别为 4.9、6.3 $\text{Mm}^{-1}\text{s}^{-1}$ ^[1,5-7]。因此,Gd-BOPTA 在显著缩短人体组织氢原子的纵向弛豫时间(T_1)的同时,还能缩短横向弛豫时间(T_2)。静脉注入 Gd-BOPTA,可快速分布于血浆和细胞外,并快速从血浆中清除,其表观分布和清除半衰期分别为 0.085~0.117 h 和 1.170~1.680 h^[8]。血液中最高平均钆浓度在 5 min 内迅速升至峰值^[9]。Gd-BOPTA 静脉注射后主要经肾脏排泄,少量(3%~5%)经胆道排泄^[3-4]。患者如需重复用药,两次用药间隔至少 7 h,以便药物从体内清除^[8]。儿童 Gd-BOPTA 不能穿过完整的血脑屏障,当血脑屏障遭破坏或血管异常时,Gd-BOPTA 则会在损伤部位聚集,出现信号增强^[10]。对比剂弛豫率的高低将直接决定图像的质量,高弛豫率对比剂可以提高图像对比度,并可以实现在保证图像质量的前提下降低用药剂量^[11-13]。

Gd-BOPTA 儿童中枢神经系统临床应用

一、Gd-BOPTA 禁忌证

患者进行 MRI 增强检查,首先需要满足 MRI 检查适应证,同时由于儿童机体处在不断发育状态,

生理功能并不完善,因此,钆对比剂在儿童中的应用更应该严格控制,遵循“利大于弊”的原则^[14]。Gd-BOPTA 禁止用于钆对比剂过敏的患者。

二、Gd-BOPTA 儿童中枢神经系统扫描方案

Gd-BOPTA 在室温(15~30℃)下使用时,不需要外部加热。对比剂注射方式取决于患儿体重、血管通路情况、需要解决的临床问题以及检查类型,注射方式可为手推或采用高压注射器,注射对比剂后需加推 5~10 ml 生理盐水冲洗。

常规中枢神经系统增强检查,注射 Gd-BOPTA 后,采用与平扫 $T_1\text{WI}$ 序列相同的扫描参数依次进行轴面、矢状面及冠状面增强扫描。静脉注入 Gd-BOPTA 后,血液中最高平均钆浓度在 5 min 内迅速升至峰值^[9],至 12 min 达到最大的病灶/周围正常组织增强比、对比噪声比、病灶增强百分比^[15]。因此,建议注射 Gd-BOPTA 后,延迟 5 min 进行增强扫描,能够更清晰、更真实地显示病灶强化,有利于精准评估。

中枢神经系统增强血管成像(contrast-enhanced magnetic resonance angiography, CE-MRA)建议在给药后即刻进行扫描,延迟扫描时间根据快速注射测试或快速注射自动检测技术计算。

脑动态磁敏感对比增强 MRI(dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DSC-MRI)灌注成像采用梯度回波或平面回波序列快速成像,团注对比剂后即刻扫描。

三、常规中枢神经系统增强检查应用

1. 常规剂量(0.10 mmol/kg):由于 Gd-BOPTA 的 T_1 弛豫率高,因此在相同的给药剂量下,Gd-BOPTA 有更大的信号强度增强,增强效果较好。在 0.10 mmol/kg 剂量下,Gd-BOPTA 比 Gd-DTPA 对儿童脑和脊髓病变的增强效果明显,病灶定性能力更强^[16]。无论是在直观显示病灶范围、边界清晰程度、内部形态学改变、对比增强程度,还是定量评价注入对比剂后病灶/周围正常组织增强比、病灶对比噪声比、病灶增强百分比等方面,Gd-BOPTA 都明显优于 Gd-DTPA。与在成年受试者中得到的结论一致^[17-18]。同等剂量(0.10 mmol/kg)的 Gd-BOPTA 和 Gd-DTPA 增强后脑内单发病变的病灶/正常脑组织增强比、病灶对比噪声比和病灶增强百分比 3 个方面的数值,Gd-BOPTA 均高出 Gd-DTPA 约 37%^[19]。除了对较大病灶显示更清晰外,同等剂量的 Gd-BOPTA 能检出其他常用钆对比

剂增强不可见的微小病灶^[20-23],而多个病灶的检出将对治疗方案的选择起到决定性的作用。多个研究者将同等常规剂量的 Gd-BOPTA 与其他常用的钆对比剂比较,均得出了 Gd-BOPTA 在中枢神经系统病灶增强的定性和定量评估均占优的结论^[5,20-21,24-28]。Gd-BOPTA 可较好地显示病灶范围、边界以及内部形态学改变,从而有利于制定外科手术前计划,减少术后残留和复发的可能性。以往为了检出小病灶或弱强化病灶,往往采用增加对比剂剂量至 2~3 倍的方法^[29],而这种方法明显不适用于儿童患者。

综上所述,在儿童中枢神经系统增强检查中,应用 0.10 mmol/kg 的 Gd-BOPTA 可提高对比度增强,不仅能改善病灶的可视化程度和病灶边界的清晰度,还可以提高小病灶或弱强化病灶的检出率,并能更好地评估病灶与邻近神经血管结构的关系,从而为积极精准的治疗提供指导。我们认为,常规剂量的 Gd-BOPTA 不但可以广泛应用于儿童中枢神经系统肿瘤术前诊断及鉴别诊断、转移性及微小病变的检出、炎性病变程度的评价、脑内血管性病变的评估、脑膜脊膜病变的检出、肿瘤术后随访等,而且对病变定性和定量能力强。

2. 半剂量(0.05 mmol/kg):由于 Gd-BOPTA 高 T₂ 弛豫率的特点,在相同的给药剂量下,增强效果明显优于其他常用的钆对比剂,因此可以实现图像质量不降低的前提下减少 Gd-BOPTA 的用量。而减小对比剂剂量,符合权威指南建议在满足临床需要的前提下,最小化给药剂量的标准,对儿童患者尤其有益。一项多个国家共 177 例患者参与的多中心交叉对照实验结果显示,在脑肿瘤增强检查中,半剂量(0.05 mmol/kg)的 Gd-BOPTA 与常规剂量(0.10 mmol/kg)的钆特酸葡甲胺(gadoterate meglumine, Gd-DOTA)等效^[28]。在脑转移病变的增强检查中,半剂量的 Gd-BOPTA 与常规剂量的 Gd-DTPA 等效^[22]。在颅脑 MRI 增强扫描检查中,与常规剂量的 Gd-DOTA 相比,减少 25% 剂量的 Gd-BOPTA(0.075 mmol/kg)不但不影响对比度增强,在直观可视的对比增强方面仍强于常规剂量的 Gd-DOTA^[27]。欧洲泌尿生殖放射学会最新版本对比剂应用指南中已明确指出 Gd-BOPTA 可以半剂量应用^[30]。

我们推荐:Gd-BOPTA 用于儿童常规中枢神经系统增强检查可以减少剂量,应用半剂量 0.05 mmol/kg。降低对比剂剂量对于儿童患者意

义重大。降低剂量意味着更安全,降低超晚期不良反应的风险,脑钆沉积具有剂量依赖性^[31-32],因此降低对比剂剂量,尤其对于需要多次增强检查长期随访的儿童患者更为有利。

3. CE-MRA: Gd-BOPTA 高弛豫率的优势,在中枢神经系统 CE-MRA 上亦明显优于其他常用钆类对比剂。相同剂量的 Gd-BOPTA 在头颈部 CE-MRA 的诊断性能(血管解剖结构勾画、血管病变检出或排除)和(或)血管对比度增强以及图像质量方面均优于其他常用钆对比剂^[33-35]。脊柱 CE-MRA 的研究结果也显示,用 Gd-BOPTA 获得的血管对比度增强、血管连续性、硬脊膜血管和整体图像质量均优于相同剂量的其他常用钆类对比剂^[36]。标准剂量(0.10 mmol/kg)的 Gd-BOPTA 与双剂量(0.20 mmol/kg)的 Gd-DTPA 交叉对照实验证明, Gd-BOPTA 有等效甚至更好的动脉对比增强和血管显影^[34,37]。Gd-BOPTA 对于远端小血管的增强作用强于其他常用钆类对比剂,能显示其他常用钆类对比剂不能显示的小血管^[20,36,38],对于儿童颅内缺血性病变、血管炎性病变、血管畸形、脊髓血管病变的评估尤为有益。

Gd-BOPTA 应用于儿童中枢神经系统 CE-MRA,我们推荐使用常规剂量(0.10 mmol/kg),不需要额外增加对比剂剂量。

4. 脑 DSC-MRI 灌注成像:脑灌注成像最早用于成人脑缺血的研究,近年来在儿童脑血管性疾病、癫痫、脑肿瘤等方面也有了广泛的应用。DSC-MRI 的质量和灌注结果的可接受性取决于对比剂团注瞬间首过毛细血管床时引起的脑组织相对信号减少量,而这在相同的场强和成像序列下主要取决于对比剂的剂量、浓度和弛豫率,由于 Gd-BOPTA 在体内有比其他常用钆对比剂明显高的横向弛豫率,因此成像脑组织的 T₂、T₂* 信号下降比其他常用钆对比剂明显。使用 0.15 mmol/kg 或 0.20 mmol/kg 的常用钆对比剂,总体信号下降约 20%^[39],而 0.10 mmol/kg 的 Gd-BOPTA 信号下降达到 28.3%,敏感度强于常用的钆对比剂^[40]。有学者通过对比相同剂量的 Gd-BOPTA 与钆布醇(gadobutrol, Gd-BT-DO3A)的灌注效果得出两者敏感度相当的结论,0.10 mmol/kg 都能获得高质量、诊断有效的灌注图,虽然两者浓度有所不同,钆布醇的浓度是 1.0 mol/L,而 Gd-BOPTA 的浓度是 0.5 mol/L^[40]。

Gd-BOPTA 应用于儿童脑灌注成像,我们推荐使用常规剂量(0.10 mmol/kg),不需要额外增加对比剂剂量。

儿童增强检查 Gd-BOPTA 安全应用

一、肾源性系统性纤维化 (nephrogenic systemic fibrosis, NSF)

钆对比剂不良反应主要包括急性不良反应和超晚期不良反应。急性不良反应是指注射对比剂后 1 h 以内发生的不良反应。超晚期不良反应是指注射对比剂 1 周以后发生的不良反应,主要为 NSF。

Ⅱ、Ⅲ期临床试验结果显示, Gd-BOPTA 显像安全有效,不良事件发生率低^[41-42]。Gd-BOPTA 批准上市后经临床大量使用,有关其安全性的大数据统计分析表明, Gd-BOPTA 不良反应发生率 < 3%,且多为轻至中度不良反应,持续时间短,能自行恢复^[43-44]。由于儿童对比剂使用总量小,注射流率较慢,不良反应的发生率明显低于成人^[45-46]。一项对 200 例住院儿童(年龄 4 d 至 15 岁) Gd-BOPTA 增强检查的研究结果显示,无论是接受一次或多次 MRI 增强检查(共完成增强检查 336 次)的患者,均未发生不良反应,即使新生儿注入 Gd-BOPTA 后 11 d 内也没有观察到包括肌酐和胆红素等血生化检查的有临床意义的改变^[47]。另一项针对 2~5 岁儿童的研究也得出相同的结论^[9]。

钆对比剂严重不良反应主要为 NSF,但是各种钆类对比剂 NSF 的发生率也存在着明显的差异。欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA)^[48]、欧洲泌尿生殖放射学会^[30]根据发生 NSF 的风险将钆对比剂分为高、中、低等风险 3 类, Gd-BOPTA 属于中等风险对比剂。EMA^[48]和欧洲泌尿生殖放射学会^[30]建议,慢性肾脏病 4 和 5 期患者[肾小球滤过率估算值 (eGFR) < 30 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²]以及肾透析患者应谨慎应用中等风险对比剂,并且检查间隔时间应 > 7 d,增强检查前必须了解肾功能指标。根据 EMA 及欧洲泌尿生殖放射学会指南,即使是儿童慢性肾脏病 4 和 5 期患者以及肾透析患者,需要做增强检查,执行剂量最小化的原则,可以应用 Gd-BOPTA。其他研究结果也支持了 Gd-BOPTA 可以用于肾功能不全患者的结论^[46-47]。一项对 401 例平均 eGFR 为 (17.0±5.6) ml·min⁻¹·1.73 m⁻² 的肾功能衰竭患者(其中 75.5% 为透析依赖患者)使用 Gd-BOPTA 进行 MRI 增强检查的结果显示,随访时间超过 2 年,均无 NSF 发生^[49]。1 423 例 eGFR ≤ 30 ml·min⁻¹·1.73 m⁻² 的肾功能不全患者使用 Gd-BOPTA 进行 MRI 增强检查后,亦无 NSF 发

生^[50]。与其他常用细胞外间隙钆对比剂完全经肾脏排泄不同, Gd-BOPTA 具有从体内清除的双重途径,这意味着在肾功能严重受损或终末期肾病患者中, Gd-BOPTA 可通过肝胆途径被更多排除,减轻肾脏负担,使之更为安全^[48,51-52]。即使累积完成 10 次 Gd-BOPTA 增强检查的患儿也没有出现 NSF 的症状及体征^[47]。目前,尚无单独使用 Gd-BOPTA 导致 NSF 的报道。

我们认为, Gd-BOPTA 应用于儿童增强检查是安全的,如无对比剂使用禁忌证,可以在中枢神经系统增强检查中常规使用。即使严重肾功能不全的患儿,遵循剂量最小化的原则,检查间隔时间大于 7 d 也可应用。

二、钆沉积

目前普遍认为,钆可在骨、皮肤、心脏、肺、肝脏、肾脏、淋巴结及脑内等多部位广泛沉积,虽然尸检研究表明所有的钆对比剂都能导致脑内钆沉积,但是普遍认为线状较环状钆对比剂更容易发生脑内钆沉积现象^[31,53-56],而 Gd-BOPTA 属于线状钆对比剂。虽然儿童钆剂沉积出现晚,但是放疗或化疗有可能加速钆的沉积,而且放疗或化疗的患儿一般需要多次增强检查,所以一定要遵循最低剂量的原则。而 Gd-BOPTA 可以应用半剂量,对放疗或化疗的儿童有利。一项接受 5~15 次半剂量(相当于 2.5~7.5 次全剂量) Gd-BOPTA 增强检查的结果显示,儿童脑内没有发现钆沉积的影像学证据^[57]。未发现钆沉积能对神经组织造成细胞毒性的任何组织学变化,也没有证据表明钆沉积与神经系统后遗症的相关性^[58]。在动物模型中并未发现钆暴露的任何危害,在短时间内多次注射钆对比剂进行重复检查的动物模型亦未有行为学异常的报告。2017 年美国食品和药物监督管理局指出,没有任何证据表明脑钆沉积引起相关神经系统的不良反应,建议所有经批准的钆对比剂可继续使用^[59-60]。我国药品不良反应监测中心也发布了《药品不良反应信息通报》,声明并未发现因脑钆沉积引起的不良反应^[61]。总之,脑内钆沉积的临床和生物学意义目前并不清楚,国内外至今尚未发现足够的直接证据表明脑部钆沉积会引起中枢神经系统的不良反应以及对患者造成的伤害。

Gd-BOPTA 具有高弛豫率,同时又具有肾脏、胆道双重排泄的特点,在保证增强效果的同时能够半剂量应用,达到剂量最小化。即使严重肾功能不全的患儿仍可以安全应用,这些潜在的优势使得

Gd-BOPTA 在儿童中枢神经系统增强方面具有良好的应用前景。虽然有文献报道,即使 4 d 的新生儿注射 Gd-BOPTA 也没有发生不良反应^[47],但是 Gd-BOPTA 属于线性钆对比剂,本着更为安全的原则,推荐 2 岁以上儿童使用。

专家共识协作组名单(按姓氏拼音排序):陈静(天津市儿童医院影像科);范国光(中国医科大学附属第一医院放射科);范晓(重庆医科大学附属儿童医院放射科);干芸根(深圳市儿童医院放射科);何玲(重庆医科大学附属儿童医院放射科);李成博(中国医科大学附属第一医院放射科);李欣(天津市儿童医院影像科);廖怡(四川大学华西第二医院放射科);刘鑫(中国医科大学附属盛京医院放射科);刘哲(西安交通大学第一附属医院放射科);宁刚(四川大学华西第二医院放射科);彭雪华(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院放射科);彭芸(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院放射科);乔中伟(国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院放射科);邵剑波(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院放射科);孙龙伟(深圳市儿童医院放射科);陶晓娟(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院放射科);王春祥(天津市儿童医院放射科);杨皓玮(国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院放射科);杨健(西安交通大学第一附属医院放射科);袁新宇(首都儿科研究所附属儿童医院放射科);张小安(河南省妇幼保健院放射科);赵鑫(河南省妇幼保健院放射科);钟玉敏(国家儿童医学中心,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心放射科);周婧(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院放射科);周莺(国家儿童医学中心,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心放射科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cavagna FM, Maggioni F, Castelli PM, et al. Gadolinium chelates with weak binding to serum proteins. A new class of high-efficiency, general purpose contrast agents for magnetic resonance imaging[J]. Invest Radiol, 1997, 32(12): 780-796.
- [2] Giesel FL, von Tengg-Kobligh H, Wilkinson ID, et al. Influence of human serum albumin on longitudinal and transverse relaxation rates (r1 and r2) of magnetic resonance contrast agents[J]. Invest Radiol, 2006, 41(3): 222-228. DOI: 10.1097/01.rli.0000192421.81037.d5.
- [3] Brismar TB, Dahlstrom N, Edsberg N, et al. Liver vessel enhancement by Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA: a comparison in healthy volunteers[J]. Acta Radiol, 2009, 50(7): 709-715. DOI:10.1080/02841850903055603.
- [4] Spinazzi A, Lorusso V, Pirovano G, et al. Safety, tolerance, biodistribution, and MR imaging enhancement of the liver with gadobenate dimeglumine: results of clinical pharmacologic and pilot imaging studies in nonpatient and patient volunteers[J]. Acad Radiol, 1999, 6(5): 282-291.
- [5] Shen Y, Goerner FL, Snyder C, et al. T1 relaxivities of gadolinium-based magnetic resonance contrast agents in human whole blood at 1.5, 3, and 7 T[J]. Invest Radiol, 2015, 50(5): 330-338. DOI:10.1097/RLI.000000000000132.
- [6] Pintaske J, Martirosian P, Graf H, et al. Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla[J]. Invest Radiol, 2006, 41(3): 213-221. DOI:10.1097/01.rli.0000197668.44926.f7.
- [7] Rohrer M, Bauer H, Mintonovitch J, et al. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths[J]. Invest Radiol, 2005, 40(11): 715-724.
- [8] MultiHance product label[EB/OL]. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021357s0091bl.pdf. (accessed November 20, 2018).
- [9] Pirovano G, Kirchin MA, Lorusso V, et al. Pharmacokinetics of gadobenate dimeglumine in children 2 to 5 years of age undergoing MRI of the central nervous system[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(4): 1096-1103. DOI: 10.1002/jmri.24653.
- [10] La Noce A, Frigeni V, Filatori I, et al. Neurotolerability of gadobenate dimeglumine. Evaluation of brain dopamine concentration in freely moving rats by microdialysis[J]. Invest Radiol, 1999, 34(8): 543-547.
- [11] Brown JJ, Hynes MR, Wible JH Jr. Measurement of serum calcium concentration after administration of four gadolinium-based contrast agents to human volunteers[J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 189(6): 1539-1544. DOI: 10.2214/AJR.07.2464.
- [12] Anzalone N, Scarabino T, Venturi C, et al. Cerebral neoplastic enhancing lesions: multicenter, randomized, crossover intraindividual comparison between gadobutrol (1.0M) and gadoterate meglumine (0.5M) at 0.1 mmol Gd/kg body weight in a clinical setting[J]. Eur J Radiol, 2013, 82(1): 139-145. DOI:10.1016/j.ejrad.2011.07.005.
- [13] Tombach B, Benner T, Reimer P, et al. Do highly concentrated gadolinium chelates improve MR brain perfusion imaging? Intraindividually controlled randomized crossover concentration comparison study of 0.5 versus 1.0 mol/L gadobutrol[J]. Radiology, 2003, 226(3): 880-888. DOI: 10.1148/radiol.2263011970.
- [14] 刘哲,孙青,杨健. MR 钆对比剂的儿科应用现状[J]. 中华放射学杂志, 2016, 50(9): 718-720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2016.09.021.
- [15] Essig M, Tartaro A, Tartaglione T, et al. Enhancing lesions of the brain: intraindividual crossover comparison of contrast enhancement after gadobenate dimeglumine versus established gadolinium comparators[J]. Acad Radiol, 2006, 13(6): 744-751. DOI:10.1016/j.acra.2006.02.056.
- [16] Colosimo C, Demareel P, Tortori-Donati P, et al. Comparison of gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) with gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA) for enhanced MR imaging of brain and spine tumours in children[J]. Pediatr Radiol, 2005, 35(5): 501-510. DOI:10.1007/s00247-004-1392-4.
- [17] Colosimo C, Rusalleda J, Korves M, et al. Detection of intracranial metastases: a multicenter, inpatient comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced MRI with routinely used contrast agents at equal dosage[J]. Invest Radiol, 2001, 36(2): 72-81.
- [18] Knopp MV, Runge VM, Essig M, et al. Primary and secondary brain tumors at MR imaging: bicentric intraindividual crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine[J]. Radiology, 2004, 230(1): 55-64. DOI:10.1148/radiol.2301021085.
- [19] 王庆军,王勇,徐贤,等. 钆贝葡胺和钆喷酸葡胺在磁共振增强扫描诊断单发脑转移瘤中的对照研究[J]. 南方医科大学

- 学报, 2011, 31(12): 1968-1973. DOI: 44-1627/R.20111207.1017.002.
- [20] Colosimo C, Knopp MV, Barreau X, et al. A comparison of Gd-BOPTA and Gd-DOTA for contrast-enhanced MRI of intracranial tumours[J]. *Neuroradiology*, 2004, 46(8): 655-665. DOI:10.1007/s00234-003-1128-4.
- [21] Rowley HA, Scialfa G, Gao PY, et al. Contrast-enhanced MR imaging of brain lesions: a large-scale intraindividual crossover comparison of gadobenate dimeglumine versus gadodiamide[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(9): 1684-1691. DOI:10.3174/ajnr.A1185.
- [22] Huang B, Liang CH, Liu HJ, et al. Low-dose contrast-enhanced magnetic resonance imaging of brain metastases at 3.0 T using high-relaxivity contrast agents[J]. *Acta Radiol*, 2010, 51(1): 78-84. DOI: 10.3109 / 02841850903350178.
- [23] 刘红军, 梁长虹, 黄飏, 等. 两种不同弛豫率钆对比剂在脑转移瘤中的磁共振对比研究[J]. *中国医学影像技术杂志*, 2008, 24(6): 862-865. DOI: 10.3321 / j. issn: 1003-3289.2008.06.017.
- [24] Maravilla KR, Maldjian JA, Schmalfuss IM, et al. Contrast enhancement of central nervous system lesions: multicenter intraindividual crossover comparative study of two MR contrast agents[J]. *Radiology*, 2006, 240(2): 389-400. DOI: 10.1148/radiol.2402051266.
- [25] Rumboldt Z, Rowley HA, Steinberg F, et al. Multicenter, double-blind, randomized, intra-individual crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine in MRI of brain tumors at 3 tesla[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 29(4): 760-767. DOI: 10.1002 / jMRI.21695.
- [26] Seidl Z, Vymazal J, Mechl M, et al. Does higher gadolinium concentration play a role in the morphologic assessment of brain tumors? Results of a multicenter intraindividual crossover comparison of gadobutrol versus gadobenate dimeglumine (the MERIT Study)[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(6): 1050-1058. DOI:10.3174/ajnr.A3033.
- [27] Khouri Chalouhi K, Papini GDE, Bandirali M, et al. Less is better? Intraindividual and interindividual comparison between 0.075 mmol/kg of gadobenate dimeglumine and 0.1 mmol/kg of gadoterate meglumine for cranial MRI[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(7): 1245-1249. DOI: 10.1016 / j. ejrad.2014.03.030.
- [28] Vaneckova M, Herman M, Smith MP, et al. The benefits of high relaxivity for brain tumor imaging: results of a multicenter intraindividual crossover comparison of gadobenate dimeglumine with gadoterate meglumine (The BENEFIT Study)[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(9): 1589-1598. DOI:10.3174/ajnr.A4468.
- [29] Erickson BJ, Campeau NG, Schreiner SA, et al. Triple-dose contrast / magnetization transfer suppressed imaging of non-enhancing brain gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2002, 60(1): 25-29.
- [30] ESUR. Guidelines Version 10.3; 2018[EB/OL]. <http://www.esur.org/guidelines/>. (accessed November 20, 2018).
- [31] 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. DOI: 10.1148 / radiol.13131669.
- [32] Roberts DR, Chatterjee AR, Yazdani M, et al. Pediatric patients demonstrate progressive T1-weighted hyperintensity in the dentate nucleus following multiple doses of gadolinium-based contrast agent[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(12): 2340-2347. DOI:10.3174/ajnr.A4891.
- [33] Catalano C, Pediconi F, Nardis P, et al. MR angiography with MultiHance for imaging the supra-aortic vessels[J]. *Eur Radiol*, 2004, 14 Suppl 7: O45-51.
- [34] Pediconi F, Fraioli F, Catalano C, et al. Gadobenate dimeglumine (Gd-DTPA) vs gadopentetate dimeglumine (Gd-BOPTA) for contrast-enhanced magnetic resonance angiography (MRA): improvement in intravascular signal intensity and contrast to noise ratio[J]. *Radiol Med*, 2003, 106 (1-2): 87-93.
- [35] Bueltmann E, Erb G, Kirchin MA, et al. Intra-individual crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine for contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the supraaortic vessels at 3 Tesla[J]. *Invest Radiol*, 2008, 43(10): 695-702. DOI: 10.1097 / RLI.0b013e31817d1505.
- [36] Spampinato MV, Nguyen SA, Rumboldt Z. Comparison of gadobenate dimeglumine and gadodiamide in the evaluation of spinal vascular anatomy with MR angiography[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31(6): 1151-1156. DOI: 10.3174 / ajnr. A1974.
- [37] Prokop M, Schneider G, Vanzulli A, et al. Contrast-enhanced MR Angiography of the renal arteries: blinded multicenter crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine[J]. *Radiology*, 2005, 234(2): 399-408. DOI:10.1148/radiol.2342040023.
- [38] Wytenbach R, Gianella S, Alerci M, et al. Prospective blinded evaluation of Gd-DOTA-versus Gd-BOPTA-enhanced peripheral MR angiography, as compared with digital subtraction angiography[J]. *Radiology*, 2003, 227(1): 261-269. DOI:10.1148/radiol.2271011989.
- [39] Pomper MG, Port JD. New techniques in MR imaging of brain tumors[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2000, 8(4): 691-713.
- [40] Essig M, Lodemann KP, Le-Huu M, et al. Intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine and gadobutrol for cerebral magnetic resonance perfusion imaging at 1.5 T[J]. *Invest Radiol*, 2006, 41(3): 256-263. DOI: 10.1097 / 01. rli.0000191333.19068.6b.
- [41] Morisetti A, Bussi S, Tirone P, et al. Toxicological safety evaluation of gadobenate dimeglumine 0.5 M solution for injection (MultiHance), a new magnetic resonance imaging contrast medium[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1999, 23 Suppl 1: S207-S217.
- [42] Kuwatsuru R, Kadoya M, Ohtomo K, et al. Clinical late phase II trials of MultiHance (Gd-BOPTA) for the magnetic resonance imaging of liver tumors in Japan[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1999, 23 Suppl 1: S65-S74.
- [43] Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, et al. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study[J]. *Radiology*, 2005, 236(1): 166-177. DOI: 10.1148/radiol.2361040338.
- [44] Grazioli L, Morana G, Federle MP, et al. Focal nodular hyperplasia: morphologic and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine[J]. *Radiology*, 2001, 221(3): 731-739. DOI:10.1148/radiol.2213010139.

- [45] Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, et al. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i. v. contrast media in children and adults[J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 189(6): 1533-1538. DOI:10.2214/AJR.07.2554.
- [46] Soares BP, Lequin MH, Huisman TAGM. Safety of contrast material use in children[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2017, 25(4): 779-785. DOI:10.1016/j.mric.2017.06.009.
- [47] Schneider G, Schürholz H, Kirchin MA, et al. Safety and adverse effects during 24 hours after contrast-enhanced MRI with gadobenate dimeglumine (MultiHance) in children[J]. Pediatr Radiol, 2013, 43(2): 202-211. DOI: 10.1007 / s00247-012-2498-8.
- [48] Heverhagen JT, Krombach GA, Gizewski E. Application of extracellular gadolinium-based MRI contrast agents and the risk of nephrogenic systemic fibrosis[J]. Rofo, 2014, 186(7): 661-669. DOI:10.1055/s-0033-1356403.
- [49] Nandwana SB, Moreno CC, Osipow MT, et al. Gadobenate dimeglumine administration and nephrogenic systemic fibrosis: is there a real risk in patients with impaired renal function[J]. Radiology, 2015, 276(3): 741-747. DOI:10.1148 / radiol.2015142423.
- [50] Bruce R, Wentland AL, Haemel AK, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis using gadobenate dimeglumine in 1423 patients with renal insufficiency compared with gadodiamide[J]. Invest Radiol, 2016, 51(11): 701-705. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000259.
- [51] Soulez G, Bloomgarden DC, Rofsky NM, et al. Prospective cohort study of nephrogenic systemic fibrosis in patients with stage 3-5 chronic kidney disease undergoing MRI with injected gadobenate dimeglumine or gadoteridol[J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 205(3): 469-478. DOI: 10.2214 / AJR. 14. 14268.
- [52] Kirchin MA, Lorusso V, Pirovano G. Compensatory biliary and urinary excretion of gadobenate ion after administration of gadobenate dimeglumine (MultiHance®) in cases of impaired hepatic or renal function: a mechanism that may aid in the prevention of nephrogenic systemic fibrosis[J]. Br J Radiol, 2015, 88(1048): 20140526. DOI: 10.1259 / bjr.20140526.
- [53] 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. DOI: 10.1148/radiol.2016152864.
- [54] Kuno H, Jara H, Buch K, et al. Global and regional brain assessment with quantitative MR imaging in patients with prior exposure to linear gadolinium-based contrast agents[J]. Radiology, 2017, 283(1): 195-204. DOI: 10.1148 / radiol. 2016160674.
- [55] Bhargava R, Persad ARL, Bhargava NK, et al. Multiple Administrations of gadobutrol in the pediatric brain: no change in T1 signal at MRI[J]. Radiology, 2018, 289(1): 204-209. DOI:10.1148/radiol.2018172988.
- [56] 刘哲, 杨健. 关注脑钆沉积问题, 提高 MR 钆对比剂的安全应用水平[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(12): 889-891. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.12.001.
- [57] Schneider GK, Stroeder J, Roditi G, et al. T1 signal measurements in pediatric brain: findings after multiple exposures to gadobenate dimeglumine for imaging of nonneurologic disease[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2017, 38 (9): 1799-1806. DOI:10.3174/ajnr.A5270.
- [58] 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. DOI: 10.1148 / radiol. 2017161595.
- [59] 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]. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm559007.htm>. (accessed November 20, 2018).
- [60] FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings [EB/OL]. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm589213.htm>. (accessed November 20, 2018).
- [61] 国家药品不良反应监测中心. 关注含钆对比剂反复使用引起脑部钆沉积风险[EB/OL]. http://www.cdr-adr.org.cn/sxtb_255/yplbfyxxtb/201712/t20171207_19826.html.
(收稿日期: 2018-12-10)
(本文编辑: 张晓冬)