

钆对比剂临床安全性应用中国专家建议



扫一扫下载全文

中华医学会放射学分会磁共振学组

中华医学会放射学分会质量控制与安全工作委员会

通信作者: 陈敏, 北京医院放射科 国家老年医学中心 100730, Email: cjr.chenmin@vip.163.com; 金征宇, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院放射科 100730, Email: cjr.jinzhengyu@vip.163.com

执笔者: 严福华, 上海交通大学医学院附属瑞金医院放射科 200025, Email: yfh11655@rjh.com.cn; 王培军, 同济大学附属同济医院影像科, 上海 200065, Email: pjwang@sdu.edu.cn

【摘要】 目前普遍认为钆对比剂是安全的, 但仍有极少数患者会出现严重不良反应。基于肾源性系统性纤维化及脑部钆沉积等新证据的出现, 中华医学会放射学分会磁共振学组、质量控制与安全工作委员会的专家在参考国内外指南及相关文献的基础上, 结合我国实际情况, 制定了本版专家建议。本建议中叙述了钆对比剂的分类和理化特性, 提出了临床安全性应用的基本原则, 总结了肾源性系统性纤维化等钆对比剂相关不良反应, 对肾功能不全、妊娠、哺乳、儿童等特殊人群的应用进行了推荐, 并就钆对比剂的脑沉积问题提出了建议。

【关键词】 钆对比剂; 安全性; 不良反应; 肾源性系统性纤维化; 脑沉积

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.07.002

Clinical application recommendations on safety of gadolinium contrast agents

Chinese Medical Association Radiology Society Magnetic Resonance Imaging Group, Chinese Medical Association Radiology Society Quality Management and Security Management Group

Corresponding author: Chen Min, Department of Radiology, Beijing Hospital, National Geriatrics Center, Beijing 100730, China, Email: cjr.chenmin@vip.163.com; Jin Zhengyu, Department of Radiology, Peking Union Medical College, Beijing Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: cjr.jinzhengyu@vip.163.com

Byliners: Yan Fuhua, Department of Radiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China, Email: yfh11655@rjh.com.cn; Wang Peijun, Department of Imaging, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China, Email: pjwang@sdu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.07.002

自 20 世纪 80 年代以来, MRI 技术已逐渐成为临床广泛使用的重要影像学诊断手段。1987 年, 美国食品及药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准了首个用于 MR 增强检查的钆对比剂 (gadolinium-based contrast agent, GBCA) —— 钆喷酸葡胺 (gadolinium-DTPA, Gd-DTPA) 上市。迄今为止, 全球范围内已经有 9 种钆对比剂上市。目前普遍认为钆对比剂是安全的, 但仍有极少数患者会出现严重不良反应。肾源性系统性纤维化于 1997 年首次在美国发现, 2000 年首次在杂志上报道^[1], 2006 年发现肾源性系统性纤维化与线性钆对比剂注射存在相关性^[2-3]。2014

年首次报道了脑部 T₁ 高信号可能与多次应用钆对比剂相关^[4]。近年来, 日本医药品医疗器械综合管理机构 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)、美国放射学院 (American College of Radiology, ACR)、欧洲泌尿生殖放射学会 (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) 等相继更新并修订了钆对比剂临床应用的指南。

基于新观点和新证据的出现, 中华医学会放射学分会磁共振学组、质量控制与安全工作委员会的专家在参考中国《对比剂使用指南》第 1 版^[5]、ESUR《对比剂指南》第 10.0 版^[6]、ACR《对比剂指南》第 10.3 版^[7]等国内外指南及相关文献的基础上, 结合

我国实际情况,制定了本版《钆对比剂临床安全性应用中国专家建议》,旨在提高钆对比剂安全应用的意识,提升钆对比剂安全应用的水平,为广大放射科医务工作者应用钆对比剂提供指导。

钆对比剂的分类和理化特性

钆对比剂根据其化学结构,可分为线性螯合物和大环状螯合物 2 类^[8]。理论上讲,线性对比剂中的配体是“开环的”。而大环状对比剂中, Gd^{3+} 被“固定”在配体周围^[9]。根据 Gd 离子状态的不同(电荷的不同)分为离子型和非离子型。钆螯合物自身的稳定性本质上来讲来自 Gd^{3+} 与其配体之间的电荷作用,而其电荷作用的强弱与其配体的离子化程度(碱性)相关,相对于非离子配体,离子配体有更多的负电荷与 Gd^{3+} 发生更强的电荷作用力。

全球目前临床使用的 9 种钆对比剂及其相关药代动力学特征见表 1。

钆对比剂有两个稳定性指标,动力学稳定性及热力学稳定性。动力学稳定性是表征钆螯合物解离的速度,即钆游离的速度。在体内复杂的生化条件下,存在多种金属离子(Ca^{2+} 等)和配体化合物(蛋白质等)的环境中, Gd^{3+} 会与其他金属离子发生置换反应,配体也会与其他蛋白质、磷酸等交换转移,从而导致螯合物的解离,大环状螯合物由于其构型更加刚性,包覆紧密,不容易与其他金属离子和配体化合物交换,因此大环状螯合物比线性螯合物的动力学稳定性高^[8-10]。热力学稳定性是表征体内游离钆及钆螯合物的数量,与清除率相关。热力学

稳定性主要与线性钆对比剂相关,通常用热力学稳定常数进行衡量。离子型线性钆对比剂的热力学稳定常数高于非离子型线性钆对比剂^[10],说明非离子型钆对比剂更容易在体内滞留。大环状钆对比剂的稳定性基本相当。钆对比剂的稳定性越高,相关的不良反应越少。不同类型钆对比剂综合稳定性由高至低排序如下:大环状对比剂>离子线性对比剂>非离子线性对比剂。

钆对比剂的临床安全性应用

既往应用钆对比剂出现过中重度不良反应的患者、肾功能不全的妊娠患者和哺乳患者、钆对比剂说明书中规定禁用的其他情况的患者,均禁止使用钆对比剂。急性肾功能不全的患者、终末期肾功能不全且未进行规律透析的患者,禁止使用线性钆对比剂。既往应用钆对比剂出现过轻度不良反应、过敏性疾病、对一种或多种过敏原产生重大过敏反应、不稳定性哮喘、慢性轻中度肾功能不全患者,需要慎重使用钆对比剂。使用钆对比剂之前,必须签署知情同意书,按照产品说明书确定使用的范围和剂量。患者签署知情同意书时,医务人员应主动询问患者有无肾功能不全等病史。需要反复多次进行影像学检查的患者,应注意钆对比剂使用的间隔时间问题。一般建议使用间隔时间为 7 d。

钆对比剂的不良反应

钆对比剂的不良反应分为急性、迟发和极迟发

表 1 钆对比剂在健康志愿者体内分布的药代动力学特征

对比剂	化学结构(电荷 ^a)	使用部位	批准剂量 (mmol/kg)	浓度 (mol/L)	蛋白 结合率	血清清除 半衰期 ^b	消除途径	弛豫率 (mmol ⁻¹ ·s ⁻¹)	
								1.5 T	3.0 T
钆双胺	线性螯合物(非离子型)	中枢神经系统,全身	0.100~0.300	0.50	无	70 min	肾	4.3	4.0
钆弗塞胺	线性螯合物(非离子型)	中枢神经系统,全身	0.100	0.50	无	103 min	肾	4.7	4.5
钆喷酸葡胺	线性螯合物(离子型)	中枢神经系统,全身	0.100~0.300	0.50	无	90 min	肾	4.1	3.7
钆贝葡胺	线性螯合物(离子型)	中枢神经系统,全身	0.050~0.100	0.50	<5%	70~102 min	肾≥96%, 胆汁≤4%	6.3	5.5
钆磷维塞三钠	线性螯合物(离子型)	中枢神经系统,全身	0.030	0.25	>85%	18.5 h	肾≥91%, 胆汁≤9%	19.0	10.0
钆特酸葡胺	大环状螯合物	中枢神经系统,全身	0.100~0.300	0.50	无	96 min	肾	3.6	3.5
钆特醇	大环状螯合物	中枢神经系统,全身	0.100~0.300	0.50	无	96 min	肾	4.1	3.7
钆布醇	大环状螯合物	中枢神经系统,全身	0.100~0.300	1.00	无	78~126 min	肾	5.2	5.0
钆塞酸二钠	器官特异性线性螯合物(离子型)	肝脏	0.025	0.25	<10%	60 min	肾 50%, 胆汁 50%	6.9	6.2

注:^a:仅对于线性螯合物的特征重要;^b:在健康志愿者体内

不良反应。临床使用钆对比剂不良反应发生率较低, Behzadi 等^[11]的一项荟萃分析中纳入了 716 978 例注射过钆对比剂的患者, 总的急性不良反应发生率为 9.2/10 000, 严重急性不良反应的发生率为 0.52/10 000。

一、急性不良反应

钆对比剂急性不良反应见于对比剂注射后 1 h 内。常见症状有恶心、发热、胸闷、咳嗽、荨麻疹、味觉改变等, 大多可自行缓解。较为严重的不良反应罕见, 偶发血压下降、心率异常、呼吸困难、支气管痉挛、喉头水肿、休克等症状。根据 Behzadi 等^[11]的荟萃分析结果, 急性不良反应中 81% 为轻度, 13% 为中度, 6% 为重度。其中, 大环状对比剂出现急性不良反应的几率高于线性对比剂, 这与其大环状结构、蛋白质结合以及离子状态有关。建议患者注射对比剂后, 留院观察 20~30 min 才能离开^[7]。

对所有使用钆对比剂的患者, 都应做好应对急性不良反应的准备, 准备好用于抗过敏性休克和心肺复苏的药物和设备(如氧气、肾上腺素、抗组胺药物、阿托品、地塞米松、 β_2 -受体激动剂气雾器、生理盐水、抗惊厥药物、血压计、吸痰设备、简易呼吸器等)。

二、迟发不良反应

钆对比剂的迟发不良反应见于对比剂注射后 1 h 至 1 周之间。常见症状有恶心、呕吐、头痛、肌肉疼痛、发热等。

三、极迟发不良反应

钆对比剂的极迟发不良反应见于对比剂注射 1 周以后。肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)是一种以广泛的皮肤和结缔组织纤维化为特征的严重全身性疾病, 导致四肢皮肤的增厚和硬化, 造成关节固定和挛缩, 严重者可致死。该病 1997 年被发现, 2000 年由 Cowper 等^[1]首次报道。2006 年, 奥地利和丹麦的两项研究结果显示 NSF 与含钆对比剂暴露相关^[2-3]。NSF 可以发生在使用对比剂后 2~3 个月, 数年以后发生者很罕见。

钆对比剂导致 NSF 的风险因素包括: (1) 患者因素: 肾功能减低, 尤其是肾小球滤过率 $< 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的透析患者。(2) 对比剂相关因素: 绝大多数 NSF 报道与钆双胺相关, 严重肾功能不全患者注射钆双胺后 NSF 发生率为 3%~18%^[6]; 钆弗塞胺和钆喷酸葡胺也有 NSF 的报道, 严重肾功能不全患者使用钆喷酸葡胺后 NSF 发生

率为 0.1%~1.0%^[6]; 注射剂量越多, 风险越大, 但也有单次剂量注射发生 NSF 的报道。

四、其他

临床使用过程中还需注意, 对比剂注射部位可能出现对比剂外渗, 个别患者可能引起皮下对比剂潴留, 造成皮下组织肿胀、疼痛、麻木感, 甚至溃烂、坏死等; 极个别患者可能发生非感染性静脉炎。

钆对比剂在特殊人群中的使用

一、肾功能不全患者

根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(kidney disease improving global outcomes, KDIGO)指南^[12]建议, 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的判断标准为: 肾小球滤过率 $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 或出现肾损害的标记物, 以及既往病程 > 3 个月可诊断 CKD。

根据 2007 年急性肾损伤网络专家组(acute kidney injury network, AKIN)^[13]建议, 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的判断标准为: 如果在肾毒性事件后 48 h 内发生下列情况之一, 则进行 AKI 的诊断: (1) 血清肌酐升高 $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ($> 26.4 \mu\text{mol/L}$); (2) 血清肌酐的百分比增加超过 50% (高于基线的 1.5 倍); (3) 尿量降至 $0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 至少 6 h。估算的肾小球滤过率 $\leq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的肾功能不全患者, 需谨慎使用钆对比剂, 如必须使用, 需采取必要的预防措施。对于常规执行隔天透析的患者, 使用钆对比剂后推荐连续 2 d 透析。不同肾功能的患者, 钆对比剂的使用推荐见表 2。

二、妊娠患者

目前尚不清楚钆对比剂对胎儿的影响, 因此, 妊娠患者和备孕患者应当谨慎使用钆对比剂。只有当增强 MR 成像检查对妊娠患者或胎儿明显利大于弊时, 才考虑使用。对于必须使用增强 MR 成像检查的妊娠患者, 应选择大环状对比剂, 并根据说明书使用足以获取诊断结果的最低剂量。

三、哺乳患者

哺乳患者使用钆对比剂后, 仅有非常少量的钆对比剂会通过乳汁排泄并被婴儿摄取^[14]。如果担心微量钆对比剂对婴儿的影响, 可以舍去注射钆对比剂后 12~24 h 内的乳汁。24 h 后可以正常进行母乳喂养。

四、儿童患者

儿童钆对比剂的使用标准和成人基本一致, 但在评估血清肌酐等指标时, 必须应用和具体年龄相

表 2 不同肾功能成人患者的钆对比剂使用推荐

不同肾功能程度	推荐意见
$60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} \leq \text{GFR} < 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	无需选择特定对比剂
$30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} \leq \text{GFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	建议选择大环状对比剂或离子型线性对比剂
$15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} \leq \text{GFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	建议禁用非离子型线性对比剂,慎重选择离子型线性对比剂,建议选择大环状对比剂
$\text{GFR} < 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	建议选择大环状对比剂
急性肾损伤	建议选择大环状对比剂
透析	建议选择大环状对比剂

注:GFR:肾小球滤过率

对应的正常值。儿童处在不断发育状态,机体生理功能并不完善,在接受 MR 检查时具有特殊性,建议使用大环状钆对比剂。在满足临床需要的前提下,应依照说明书适应证选择钆对比剂,根据儿童的年龄和体重调整钆对比剂用量,并尽可能减少钆对比剂重复使用。

为了降低钆对比剂在儿童中的潜在风险,Bhargava 等^[15]总结了儿童使用钆对比剂的注意事项,如精确计算对比剂用量、注射对比剂前后使用足量生理盐水清洗静脉注射管。此外,需对儿童肾脏功能进行评估,对确定有肾功能异常、正在使用具有肾毒性的药物、脱水、全身性复杂性疾病、接受碘对比剂 24 h 以内的儿童,应慎重使用钆对比剂;对患有严重肾功能不全的儿童,应禁用钆对比剂。

钆对比剂的脑沉积

2014 年 Kanda 等^[4]研究发现,经历过至少 6 次钆对比剂增强 MR 检查的患者,与那些未使用过钆喷酸葡胺或钆双胺检查的患者相比,前者脑内核团的信号改变明显高于后者。1 年后 Kanda 等^[16]发现, $T_1\text{WI}$ 上齿状核高信号与线性钆对比剂有相关性($P < 0.01$),而与大环状钆对比剂无相关性($P = 0.875$)。Radbruch 等^[17]的研究得出了同样的结论,使用大环状对比剂钆布醇和钆特酸葡胺超过 20 次后,齿状核信号仍没有增加。Weberling 等^[18]研究发现,使用钆贝葡胺增强扫描后,齿状核脑桥和齿状核-脑脊液的信号均出现有统计学意义的升高。国内专家也一直关注钆对比剂脑沉积的情况,并得出了类似的结论^[19-20]。总之,线性对比剂比大环状对比剂更易于发生脑内钆沉积,相关现象值得进一步研究。

这些发现使得人们开始考虑脑内钆沉积是否会造成某种危害以及对钆对比剂的谨慎使用。脑内钆沉积的临床和生物学意义目前并不清楚。有

学者认为,脑内的钆沉积与其在人体内化学不稳定性、去螯合化以及脑内特定易损伤的部位等机制有关^[21]。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道^[22-23]。临床研究中也未见相关神经症状的报道^[24]。因此,需要前瞻性、长期地研究观察脑内钆沉积的危害。

中国的影像学专家已经关注到了 MR 对比剂的安全性隐患,考虑到了患者的用药安全,所以选择钆对比剂时,应考虑包括药代动力学、弛豫率、检查效能、潜在的不良反应、患者的年龄、需要重复检查的概率和检查的成本等多种因素。区分高危患者,延长重复使用钆对比剂的间隔时间,有助于增加对比剂应用的安全性。此外,目前没有证据显示脑内钆沉积有害,脑内钆沉积并无已知的风险。鉴于线性对比剂风险的高度不确定性以及已经证实的益处,线性对比剂在现有情况下仍可以使用。对于中重度肾功能不全的患者、儿童患者,推荐升级使用大环状钆对比剂进行增强 MR 检查。

专家共识编写组名单(按照姓氏拼音顺序排序):

艾 林(首都医科大学附属北京天坛医院)
曹代荣(福建医科大学附属第一医院)
曹 勇(新疆兵团第十三师红星医院)
常时新(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)
陈 峰(浙江大学医学院附属第一医院)
陈 敏(北京医院 国家老年医学中心)
陈旺生(海南省人民医院)
陈卫霞(四川大学华西医院)
陈 雁(中国医学科学院肿瘤医院)
程敬亮(郑州大学第一医院)
程晓青(东部战区总医院)
崔光彬(空军军医大学唐都医院)
戴 旭(中国医科大学第一医院)
单 鸿(中山大学附属第五医院)
冯 逢(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院)
冯晓源(复旦大学附属华山医院)
高 宏(中华放射学杂志编辑部)

高培毅(首都医科大学北京天坛医院)
龚静山(深圳市人民医院)
龚启勇(四川大学华西医院)
关丽明(中国医科大学附属第一医院)
郭启勇(中国医科大学附属盛京医院)
郭顺林(兰州大学第一附属医院)
韩 萍(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
韩 纓(首都医科大学宣武医院)
洪 楠(北京大学人民医院)
姜慧杰(哈尔滨医科大学附属第二医院)
姜兴岳(滨州医学院附属医院)
蒋中灿(遵义市医院)
焦 俊(贵州医学院附属医院)
金征宇(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院)
靳二虎(首都医科大学附属北京友谊医院)
雷 益(深圳市第二人民医院)
李 澄(东南大学附属中大医院)
李建军(海南省人民医院)
李明利(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院)
李若坤(上海交通大学医学院附属瑞金医院)
李飒英(北京医院)
李咏梅(重庆医科大学附属第一医院)
李跃华(上海交通大学附属第六人民医院)
刘挨师(内蒙古医学院附属医院)
刘爱连(大连医科大学第一医院)
刘含秋(复旦大学附属华山医院)
刘鹏飞(哈尔滨医科大学附属第一医院)
刘士远(海军军医大学附属长征医院)
刘文亚(新疆医科大学第一附属医院)
刘再毅(广东省人民医院)
刘兆玉(中国医科大学附属盛京医院)
龙莉玲(广西医科大学附属第一医院)
娄 昕(中国人民解放军总医院)
卢光明(东部战区总医院)
卢 洁(首都医科大学宣武医院)
陆建平(海军军医大学附属长海医院)
陆敏杰(中国医学科学院阜外医院)
吕 琦(同济大学同济医院)
罗天友(重庆医科大学附属第一医院)
马国林(中日友好医院)
马 林(中国人民解放军总医院)
孟晓春(中山大学附属第六医院)
母其文(南充市中心医院)
欧阳汉(中国医学科学院肿瘤医院)
彭卫军(复旦大学附属肿瘤医院)
强金伟(复旦大学附属金山医院)
邱士军(广州中医药大学第一附属医院)
任 克(厦门大学附属翔安医院)
沈钧康(苏州大学附属第二医院)
沈 文(天津市第一中心医院)
史大鹏(河南省人民医院)
宋法亮(新疆生产建设兵团总医院)

童 彤(复旦大学附属肿瘤医院)
王光彬(山东省医学影像学研究所)
王 红(新疆医科大学附属第二医院)
王 俭(新疆医科大学第一附属医院)
王静雯(同济大学同济医院)
王莉霞(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
王梅云(河南省人民医院)
王美豪(温州医科大学附属第一医院)
王培军(同济大学附属同济医院)
王 维(中南大学湘雅三院)
王霄英(北京大学第一医院)
王小宜(中南大学湘雅医院)
王怡宁(北京协和医院)
席 芊(同济大学附属东方医院)
夏黎明(华中科技大学同济医学院附属同济医院)
辛 军(中国医科大学附属盛京医院)
许茂盛(浙江省中医院)
许乙凯(南方医科大学南方医院)
薛华丹(北京协和医院)
严福华(上海交通大学医学院附属瑞金医院)
杨 健(西安交通大学第一附属医院)
殷 洁(南阳市中心医院)
银 武(西藏自治区人民医院)
于 薇(首都医科大学附属北京安贞医院)
余永强(安徽医科大学)
曾庆思(广州医科大学第一附属医院)
詹松华(上海中医药大学附属曙光医院)
张 辉(山西医科大学第一医院)
张 敬(天津医科大学总医院)
张 岚(河南中医药大学第一附属医院)
张龙江(东部战区总医院)
张敏鸣(浙江大学医学院附属第二医院)
张 明(西安交通大学第一附属医院)
张瑞平(山西医科大学第二医院)
张伟国(陆军军医大学大坪医院)
张小明(川北医学院附属医院)
张晓燕(北京大学肿瘤医院)
张雪宁(天津医科大学附属第二医院)
张永海(青海省人民医院)
张 勇(郑州大学第一附属医院)
赵 卫(昆明医科大学第一附属医院)
赵振军(广东省人民医院)
周 诚(北京医院)
周纯武(中国医学科学院肿瘤医院)
朱 力(宁夏医科大学总医院)
朱 铭(上海交通大学医学院附属儿童医学中心)
利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis

- patients[J]. *Lancet*, 2000, 356(9234): 1000-1001. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02694-5.
- [2] 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. DOI: 10.1093/ndt/gfk062.
 - [3] Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. J Am Soc Nephrol. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(9): 2359-2362. DOI: 10.1681/ASN.2006060601.
 - [4] 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.
 - [5] 中华医学会放射学分会, 中国医师协会放射医师分会. 对比剂使用指南(第1版)[J]. *中华放射学杂志*, 2008, 42(3): 320-325. DOI: 10.3321/j.issn: 1005-1201.2008.03.021.
 - [6] European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Agents[M]. Version 10.0, 2018.
 - [7] ACR committee on drugs and contrast media. ACR Manual on Contrast Media[M]. Version 10.3, 2017.
 - [8] Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, et al. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C[J]. *Invest Radiol*, 2008, 43(12): 817-828. DOI: 10.1097/RLL.0b013e3181852171.
 - [9] Lancelot E. Revisiting the pharmacokinetic profiles of gadolinium-based contrast agents: differences in long-term biodistribution and excretion[J]. *Invest Radiol*, 2016, 51(11): 691-700. DOI: 10.1097/RLL.0000000000000280.
 - [10] Jean-Marc Idée PharmD MS, Port M, Robic C, et al. Role of thermodynamic and kinetic parameters in gadolinium chelate stability[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30(6): 1249-1258. DOI: 10.1002/jmri.21967.
 - [11] Behzadi AH, Zhao Y, Farooq Z, et al. Immediate allergic reactions to Gadolinium-based contrast agents: a systematic review and meta analysis[J]. *Radiology*, 2018, 286(2): 471-482. DOI: 10.1148/radiol.2017162740.
 - [12] International Society of Nephrology. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(1): 1-150. DOI: 10.1681/ASN.2006060601.
 - [13] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2007, 11(2): R31. DOI: 10.1186/cc5713.
 - [14] Kubik-Huch RA, Gottstein-Aalame NM, Frenzel T, et al. Gadopentetate dimeglumine excretion into human breast milk during lactation[J]. *Radiology*, 2000, 216(2): 555-558. DOI: 10.1148/radiology.216.2.r00au09555.
 - [15] Bhargava R, Hahn G, Hirsch W, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pediatric patients: review and recommendations for current practice[J]. *Magn Reson Insights*, 2013, 6: 95-111. DOI: 10.4137/MRI.S12561.
 - [16] 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. DOI: 10.1148/radiol.14140364.
 - [17] 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. DOI: 10.1148/radiol.2016162241.
 - [18] 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. DOI: 10.1097/RLL.0000000000000206.
 - [19] 裴磊, 许晶晶, 张敏鸣. 磁共振平扫 T1 加权成像脑内核团高信号与钆对比剂注射次数的相关性[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2017, 46(5): 487-491. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2017.10.06.
 - [20] 孔莹, 李梦双, 陈柱典, 等. 多次使用钆对比剂后 MRI 平扫小脑齿状核 T1WI 信号增高的初步研究[J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(12): 892-896. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 1005 - 1201.2018.12.002.
 - [21] 汤敏, 伍建林. 脑内钆对比剂沉积 MRI 研究现状与进展[J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(12): 971-973. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.12.021.
 - [22] 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. DOI: 10.1097/RLL.0000000000000242.
 - [23] 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. DOI: 10.1007 / s00330-016-4654-2.
 - [24] 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.

(收稿日期: 2019-03-19)

(本文编辑: 张晓冬)