

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.11.1255

• 综述 •

## 磁共振含钆造影剂脑沉积的现状与进展

王骐榕<sup>1,2</sup>, 李新方<sup>1</sup>, 杨峰<sup>1\*</sup>

1. 海军军医大学(第二军医大学)药学院无机化学教研室, 上海 200433
2. 上海海淞医院呼吸内科, 上海 200940

**[摘要]** 含钆造影剂是目前临床应用最广泛的磁共振造影剂, 近年来大量证据表明脑深部核团的磁共振信号改变与重复注射含钆造影剂有关, 尤其是在齿状核和苍白球组织, 钆沉积现象最为明显。本文主要综述了含钆造影剂脑部沉积现象的研究现状, 分析了脑部钆沉积与含钆造影剂类型的关系, 并对相关政策进展进行介绍。

**[关键词]** 含钆造影剂; 脑沉积; 磁共振成像; 苍白球; 齿状核

**[中图分类号]** R 445.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)11-1255-04

### Magnetic resonance gadolinium-based contrast agent deposition in brain: status and progress

WANG Qi-rong<sup>1,2</sup>, LI Xin-fang<sup>1</sup>, YANG Feng<sup>1\*</sup>

1. Department of Inorganic Chemistry, School of Pharmacy, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China
2. Department of Respiratory Medicine, Shanghai Haisong Hospital, Shanghai 200940, China

**[Abstract]** Gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are widely used in magnetic resonance imaging. Recently, a large amount of evidence indicates that change of magnetic resonance signal in deep brain nuclei is related to repeated injection of GBCAs. Especially in the dentatum and pallidum the gadolinium deposition is most obvious. This paper reviews the research status and policy progress of brain deposition of GBCAs, and introduces the relationship between gadolinium deposition in the brain and the type of GBCAs.

**[Key words]** gadolinium-based contrast agents; deposition in brain; magnetic resonance imaging; globus pallidus; dentate nucleus

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(11): 1255-1258]

含钆造影剂(gadolinium-based contrast agent)是一类广泛应用于疾病的临床诊断和相关研究的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)造影剂。MRI的信号强度受 $T_1$ 和 $T_2$ 弛豫时间的影响,含钆造影剂可缩短试剂周围水质子的 $T_1$ 弛豫时间,使高浓度造影剂部位相比低浓度部位产生更亮的图像。含钆造影剂的相对分子质量小,具有亲水性,不能进入细胞内,一般无特殊的器官靶向性。静脉滴注后,其可迅速分布到全身血管系统,随即弥散到血管外细胞间隙,并很快达到平衡期。据统计,目前全球每年大约有3 000多万人次注射含钆造影剂,自1987年以来其注射量已超过3亿剂<sup>[1]</sup>。研究表明,在静脉给药后1 d内97%以上的

含钆造影剂以原型形式通过肾脏快速排出体外。但近年来,有关组织钆沉积(主要是脑、骨、肾等)的研究数据急剧增加,已成为医学影像学领域的研究热点,基于此,本文对含钆造影剂脑沉积的现状和进展作一综述。

### 1 含钆造影剂的分类

钆离子( $Gd^{3+}$ )有较大的有效磁矩,与适当的配体结合后可形成稳定的螯合物,从而降低游离 $Gd^{3+}$ 可能产生的毒性,且增加其水溶性。根据与 $Gd^{3+}$ 结合的配体结构的不同,含钆造影剂可分2类:线性和大环状,其中大环状钆配合物的化学稳定性高于线性配合物。目前上市的线性含钆造

[收稿日期] 2018-04-02 [接受日期] 2018-05-11

[基金项目] 上海市自然科学基金(16ZR1444200). Supported by Natural Science Foundation of Shanghai (16ZR1444200).

[作者简介] 王骐榕, 硕士生. E-mail: wangqirong.123@163.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871218, E-mail: yangfeng1008@126.com

影剂主要有钆喷酸葡胺、钆双胺、钆弗塞胺、钆贝葡胺、钆塞酸二钠和钆磷维塞三钠等,而大环状含钆造影剂主要有钆特酸葡甲胺、钆特醇和钆布醇。

按照形成钆配合物的配体荷电性质不同,也可将含钆造影剂分为离子型和非离子型。离子型含钆造影剂主要包括钆喷酸葡胺、钆特酸葡甲胺、钆贝葡胺、钆塞酸二钠和钆磷维塞三钠,而非离子型含钆造影剂主要有钆特醇、钆双胺、钆布醇和钆弗塞胺等。离子型含钆造影剂的热动力学稳定性高于非离子型,但2种含钆造影剂与钆沉积的关系尚未见报道。

2007年美国放射学会按照引起含钆造影剂相关肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)发病率的的不同,将含钆造影剂分为3类。第1类包括引起NSF的含钆造影剂,如钆双胺、钆喷酸葡胺、钆弗塞胺。第2类包括几乎没有引起过NSF的含钆造影剂,如钆贝葡胺、钆特醇、钆特酸和钆布醇。第3类是包括近年才出现在美国市场上的含钆造影剂,如钆磷维塞和钆塞酸。通过相关分类和使用建议,含钆造影剂使用对于NSF发病率的影响得到了有效控制。

## 2 含钆造影剂的脑沉积

近年多项研究表明,接受含钆造影剂人群的大脑深部核团特别是齿状核和苍白球的组织存在残余信号,这些区域信号改变可能与含钆造影剂沉积有关<sup>[2-5]</sup>。

**2.1 含钆造影剂的脑部钆沉积现象** 2014年Kanda等<sup>[2]</sup>首次报道了成人患者在接受反复多次含钆造影剂的增强MRI后,头颅MRI平扫示其脑部齿状核和苍白球出现高信号,且相对信号强度的增加与造影剂使用剂量有关。这一发现立即引发大量回顾性研究<sup>[6-7]</sup>,并且进一步证实了该现象。但在含钆造影剂沉积的临床回顾性研究中,由于患者使用造影剂的剂量和频率难以控制,导致其处理和分析过程无法标准化,造成结果缺乏可重复性。因此,研究者们开始着手动物模型的研究。Robert等<sup>[4]</sup>通过大鼠对照实验发现,反复给予含钆造影剂的实验组大鼠在1周后进行头颅MRI平扫时其小脑深部核团的信号强度高于生理盐水对照组;分析各组大鼠脑组织的钆含量发现,反复使用含钆造影剂的大鼠脑组织样本中出现钆元素沉积。最新证据表明,钆沉积也同样发生在儿童身上,并且与成年

人中观察到的沉积模式类似<sup>[5,8]</sup>。目前,脑部钆沉积的化学形式和相关机制仍未阐明,但明显的是,钆沉积在易发生生理和病理钙化的神经解剖学区域内最高<sup>[6]</sup>。这一结果主要有2种解释,一方面有学者认为,这些神经解剖学区域的毛细血管基底膜不够致密,或这种沉积主要分布在大脑中压力比较敏感的区域。有研究报道在多发性硬化、神经纤维瘤病、遗传性代谢紊乱、Fahr病等疾病患者的齿状核和深灰核中发现了MRI信号强度变化,证实了上述理论,表明这些区域易受矿物或金属沉积或损伤的影响<sup>[9-10]</sup>。另一方面,也有学者认为脑部钆沉积只是生理上的一种错误识别,即钆离子被误认为是钙离子,因为它们具有类似的总体原子直径和电荷<sup>[11]</sup>。

**2.2 含钆造影剂的脑部钆沉积危害评价** 生物体内游离的 $Gd^{3+}$ 可引起急性毒性反应。由于 $Gd^{3+}$ 在普通人体组织中含量极低,因此即使肾功能正常,应用一次含钆造影剂后机体内各组织中钆元素的含量也会增加。但应用的含钆造影剂一般为非常稳定的配合物状态,给药后可以快速从体内清除,大部分患者应用后并未发现明显的钆沉积现象。既往临床发现使用线性含钆造影剂的终末期肾功能异常患者中部分出现NSF症状,且这部分患者皮肤病变部位出现钆沉积,因此美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2006年12月更新了含钆造影剂有可能诱发NSF的信息,并在后续研究中确认了线性含钆造影剂与NSF的发生密切相关<sup>[12]</sup>。目前,通过严格限制肾功能不全患者和NSF高危人群对线性含钆造影剂的使用,同时限制了使用剂量,NSF的发生已得到有效控制,近年已少见相关病例报道。

2014年以来的研究确认了反复使用线性含钆造影剂的人群可出现脑齿状核和苍白球钆沉积现象,但这一现象的临床生物学意义仍然未知。齿状核的生理作用主要包括计划、起始和控制自主运动等,但目前并没有发现钆沉积现象与这些部位功能障碍导致的临床症状有关;同时,超短时期内多次注射含钆造影剂的动物实验也未观察到动物的行为学改变,导致无法确定钆沉积的具体危害<sup>[13]</sup>。Burke等<sup>[14]</sup>报道了一份关于患者自述受到钆毒性影响的一系列非特异性症状的名单,但该报道缺乏严格的临床对照试验,不能直接用于证实钆沉积的毒性作用。也有实验报道在给予妊娠小鼠使用高剂量含钆造影剂后,其后代出现不同程度的精神异常、

肌力下降和记忆力减退等现象<sup>[15]</sup>, 但这一实验结果值得商榷。在最新报道中研究人员证实钆沉积可削弱正常人血脑屏障, 且发现钆沉积的主要部位为细胞核, 其毒性作用可能与钆类金属的细胞核毒性和遗传毒性有关<sup>[6]</sup>, 但依旧缺乏证据直接证明钆沉积的神经毒性作用。

目前欧美国家相关部门对于线性含钆造影剂的使用也存在争议。欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 于 2017 年 3 月 10 日正式禁止了钆喷酸葡胺、钆双胺、钆弗塞胺的上市, 同时也规定钆贝葡胺仅限于肝脏使用<sup>[16]</sup>。而美国 FDA 于 2017 年 5 月 22 日发表最新说明, 确认目前 MRI 钆增强导致的脑钆沉积没有危害, 未批准限制含钆造影剂使用的提案, 并表示 FDA 将继续评估含钆造影剂的安全性<sup>[17]</sup>, 目前 FDA 国家毒理研究中心也在开展进一步的深入研究<sup>[18]</sup>, 但是这并不影响 MRI 检查的安全性, 并且大环状含钆造影剂的安全性也是公认的。目前, 没有更多证据能证明线性含钆造影剂引起的脑沉积对人体有害, 而未来钆沉积是否会对人体造成危害尚无法预估, 对脑沉积的毒性机制研究仍然是非常迫切且有意义的课题。

### 3 含钆造影剂类型和脑钆沉积的关系

已有大量研究比较了线性和大环状含钆造影剂对钆沉积的影响。在一项临床研究中, 研究人员对反复使用钆喷酸葡胺进行 6 次以上 MRI 增强检查的患者与使用钆特酸葡甲胺进行相同检查的患者进行了比较, 发现接受钆喷酸葡甲胺注射患者的齿状核与苍白球的信号强度明显增强, 而接受钆特酸葡甲胺注射患者的脑部信号强度并没有增加<sup>[7]</sup>。Lohrke 等<sup>[19]</sup>将两组线性含钆造影剂 (钆双胺和钆喷酸葡胺) 和两组大环状含钆造影剂 (钆布醇和钆特醇) 分别注入实验大鼠体内, 并在 8 周后取大鼠脑组织样本行钆含量测定和病理检测, 发现线性组大鼠脑组织钆沉积为大环状组的 15 倍以上, 但两组大鼠脑组织中均未发现病理学改变。另有研究也取得类似结果, 在反复使用线性含钆造影剂 (特别是钆贝葡胺、钆喷酸葡胺和钆双胺) 后, 大鼠齿状核中出现进行性 T<sub>1</sub> 信号增强, 并在脑组织中发现钆沉积<sup>[4,20]</sup>, 而在大环状含钆造影剂的相关实验中未观察到明显变化<sup>[21-22]</sup>。Radbruch 等<sup>[23]</sup>认为线性与大环状含钆造影剂导致的脑部信号强度差异可能与这 2 类含钆造影剂的化学稳定性有关, 稳定性不同导

致了体内游离 Gd<sup>3+</sup> 含量的不同, 从而导致稳定性较低的造影剂有更多的组织沉积。故相对而言, 大环状含钆造影剂的脑钆沉积问题可能比线性含钆造影剂更轻微。由于目前大环状含钆造影剂未被证明在齿状核中引起 T<sub>1</sub> 信号强度增高<sup>[7,24]</sup>, 美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 建议在临床中应优先使用大环状含钆造影剂<sup>[25]</sup>。

### 4 国内含钆造影剂的应用情况和建议

目前, 我国批准上市的含钆造影剂有钆喷酸葡胺注射液、钆双胺注射液、钆贝葡胺注射液、钆塞酸二钠注射液、钆特酸葡甲胺注射液、钆特醇注射液、钆布醇注射液 7 种, 其中线状含钆造影剂的市场占有率在 90% 以上。虽然研究已证实反复使用含钆造影剂在健康人群中可能造成不同程度的脑沉积, 但目前没有证据表明含钆造影剂引起的脑沉积可引起任何生理或病理变化, 因此临床 MRI 检查的安全性仍然毋庸置疑。但是, 临床工作者仍需密切关注此类问题, 并通过进一步研究确定含钆造影剂脑沉积的潜在临床意义, 从而更科学地指导使用含钆造影剂。2017 年 12 月, 我国国家食品药品监督管理局总局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 也发布通告, 建议医务人员应谨慎使用含钆造影剂, 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的评估<sup>[26-27]</sup>。

### [参考文献]

- [1] RUNGE V M. Commentary on T<sub>1</sub>-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: 481-482.
- [2] KANDA T, ISHII K, KAWAGUCHI H, KITAJIMA K, TAKENAKA D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T<sub>1</sub>-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material[J]. Radiology, 2014, 270: 834-841.
- [3] KANDA T, OBA H, TOYODA K, KITAJIMA K, FURUI S. Brain gadolinium deposition after administration of gadolinium-based contrast agents[J]. Jpn J Radiol, 2016, 34: 3-9.
- [4] ROBERT P, VIOLAS X, GRAND S, LEHERICY S, IDÉE J M, BALLEST S, et al. Linear gadolinium-based contrast agents are associated with brain gadolinium retention in healthy rats[J]. Invest Radiol, 2016, 51: 73-82.
- [5] ROBERTS D R, HOLDEN K R. Progressive increase of T<sub>1</sub> signal intensity in the dentate nucleus and globus

- pallidus on unenhanced T<sub>1</sub>-weighted MR images in the pediatric brain exposed to multiple doses of gadolinium contrast[J]. *Brain Dev*, 2016, 38: 331-336.
- [6] MCDOMALD R J, MCDOMALD J S, KALLMES D F, JENTOFT M E, PAOLINI M A, MURRAY D L, et al. Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities[J]. *Radiology*, 2017, 285: 546-554.
- [7] RADBRUCH A, WEBERLING L D, KIESLICH P J, EIDEL O, BURTH S, KICKINGEREDER P, et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent[J]. *Radiology*, 2015, 275: 783-791.
- [8] MILLER J H, HU H H, POKORNEY A, CORNEJO P, TOWBIN R. MRI brain signal intensity changes of a child during the course of 35 gadolinium contrast examinations[J/OL]. *Pediatrics*, 2015, 136: e1637-e1640. doi: 10.1542/peds.2015-2222.
- [9] GINAT D T, MEYERS S P. Intracranial lesions with high signal intensity on T<sub>1</sub>-weighted MR images: differential diagnosis[J]. *Radiographics*, 2012, 32: 499-516.
- [10] KANDA T, NAKAI Y, AOKI S, OBA H, TOYODA K, KITAJIMA K, et al. Contribution of metals to brain MR signal intensity: review articles[J]. *Jpn J Radiol*, 2016, 34: 258-266.
- [11] BOURNE G W, TRIFARÓ J M. The gadolinium ion: a potent blocker of calcium channels and catecholamine release from cultured chromaffin cells[J]. *Neuroscience*, 1982, 7: 1615-1622.
- [12] HUNT C H, HARTMAN R P, HESLEY G K. Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456, 930 doses[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193: 1124-1127.
- [13] ROBERT P, LEHERICY S, GRAND S, VIOLAS X, FRETILLIER N, IDÉE J M, et al. T<sub>1</sub>-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: 473-480.
- [14] BURKE L M, RAMALHO M, ALOBAIDY M, CHANG E, JAY M, SEMELKA R C, et al. Self-reported gadolinium toxicity: a survey of patients with chronic symptoms[J]. *Magn Reson Imaging*, 2016, 34: 1078-1080.
- [15] KHAIRINISA M A, TAKATSURU Y, AMANO I, ERDENE K, NAKAJIMA T, KAMEO S, et al. The effect of perinatal gadolinium-based contrast agents on adult mice behavior[J]. *Invest Radiol*, 2018, 53: 110-118.
- [16] AGENCY E M. PRAC concludes assessment of gadolinium agents used in body scans and recommends regulatory actions, including suspension for some marketing authorisations[EB/OL]. (2017-03-10) [2018-03-02]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2017/03/WC500223209](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/03/WC500223209).
- [17] FDA. Gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI): drug safety communication—FDA evaluating the risk of brain deposits with repeated use[EB/OL]. (2017-05-23)[2018-03-02]. <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm456012.htm>.
- [18] ACORCODAC M. ACR manual on contrast media version v10.1.[EB/OL]. (2016-03-01)[2018-03-02]. <https://www.acr.org/~/media/37D84428BF1D4E1B9A3A2918DA9E27A3.pdf>.
- [19] LOHRKE J, FRISK A L, FRENZEL T, SCHÖCKEL L, ROSENBRUCH M, JOST G, 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: 324-333.
- [20] JOST G, LENHARD D C, SIEBER M A, LOHRKE J, FRENZEL T, PIETSCH H, et al. Signal increase on unenhanced T<sub>1</sub>-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: 83-89.
- [21] LEE J Y, PARK J E, KIM H S, KIM S O, OH J Y, SHIM W H, et al. Up to 52 administrations of macrocyclic ionic MR contrast agent are not associated with intracranial gadolinium deposition: multifactorial analysis in 385 patients[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12: e183916. doi: 10.1371/journal.pone.0183916.
- [22] EISELE P, ALONSO A, SZABO K, EBERT A, ONG M, SCHOENBERG S O, et al. Lack of increased signal intensity in the dentate nucleus after repeated administration of a macrocyclic contrast agent in multiple sclerosis: an observational study[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e4624. doi: 10.1097/MD.0000000000004624.
- [23] RADBRUCH A, HAASE R, KIESLICH P J, WEBERLING L D, KICKINGEREDER P, WICK W, et al. No signal intensity increase in the dentate nucleus on unenhanced T<sub>1</sub>-weighted MR images after more than 20 serial injections of macrocyclic gadolinium-based contrast agents[J]. *Radiology*, 2017, 282: 699-707.
- [24] BJORNERUD A, VATNEHOL S A S, LARSSON C, DUE-TØNNESEN P, HOL P K, GROOTE I R. 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: 434-444.
- [25] MALAYERI A A, BROOKS K M, BRYANT L H, EVERS R, KUMAR P, REICH D S, et al. National Institutes of Health perspective on reports of gadolinium deposition in the brain[J]. *J Am Coll Radiol*, 2016, 13: 237-241.
- [26] 国家食品药品监督管理总局. 总局提示关注含钆对比剂反复使用引起脑部钆沉积的风险[EB/OL]. (2017-12-06)[2018-03-31]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0050/218164.html>.
- [27] 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]. (2017-12-06)[2018-03-31]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1989/218163.html>.