

磁共振成像增强后不同钆对比剂的体内分布与沉积及中药干预展望^Δ

王军大^{1*}, 单雪峰², 李艳艳^{3#} (1. 重庆市中医院放射科, 重庆 400021; 2. 重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆 400010; 3. 重庆市中医院药剂科, 重庆 400021)

中图分类号 R981;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)06-0756-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.06.027

摘要 钆对比剂增强检查一直以来被认为是较为安全的增强检查方法,但近年来临床逐渐发现钆对比剂会以游离钆离子形式分布、沉积于体内,并可能引起一定的危害,如沉积于肾内可能引起肾源性系统纤维化。随着磁共振成像增强检查率不断升高,钆对比剂的应用会更加广泛,肾源性系统性纤维化,颅内沉积,骨内沉积,皮肤、心脏、肺组织、肝脏及淋巴结等器官内沉积现象会增多,但针对上述现象目前尚无解决方法。中医药对于金属离子过载的疾病有着独特的见解,已被证实能够减低多种金属离子过载现象,今后通过进一步研究,可为减少体内过量钆离子提供有力的帮助。

关键词 钆对比剂;体内分布;沉积;中药干预;展望

Distribution and Deposition of Different Gadolinium Contrast Agents *in vivo* After Magnetic Resonance Imaging Enhancement and Prospect of Herbal Interventions^Δ

WANG Junda¹, SHAN Xuefeng², LI Yanyan³ (1. Dept. of Radiology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 3. Dept. of Pharmacy, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

ABSTRACT Gadolinium contrast enhancement has been considered a safer enhancement method all long, but in recent years it has gradually been found that gadolinium contrast agent can be distributed and deposited *in vivo* as free gadolinium ions, which may cause certain hazards, such as deposition in the kidney may cause nephrogenic systemic fibrosis. With the increasing rate of magnetic resonance imaging enhanced examination, the application of gadolinium contrast agent will become more widespread, so that the phenomenon of nephrogenic systemic fibrosis, intracranial deposition, intraosseous deposition, deposition in skin, heart, lung tissue, liver and lymph nodes and other organs will increase, but there is no solution for the above phenomenon yet. Traditional Chinese medicine has unique insights into metal ion overload diseases and has been proven to reduce a variety of metal ion overload phenomena, which may provide powerful help to reduce excess gadolinium ions *in vivo* through further research in the future.

KEYWORDS Gadolinium contrast agent; Distribution *in vivo*; Deposition; Traditional Chinese medicine intervention; Prospect

Δ 基金项目:重庆市2020年自然科学基金面上项目基础研究与前沿探索专项(No. cstc2020jcyj-msxmX0187);重庆市2020年科卫联合中医药科技项目(No. 2020ZY3539);重庆市2019年自然科学基金面上项目基础研究与前沿探索专项(No. cstc2019jcyj-msxmX0555);重庆市2018年科卫联合中医药科技项目(No. ZY201802025);2020年“杏林学者”学科人才科研提升计划(No. YYZX2020042);2019年“杏林学者”学科人才科研提升计划(No. YYZX2019064);2020成都中医药大学校级基地教改建设项目(No. XJG2019-11950);2020北京中医药大学教育科学研究课题项目(No. XJYB2087);2020重庆市中医院首批青年拔尖人才专项(No. CQSZZY2020017)

* 主治医师,硕士研究生。研究方向:影像诊断、对比剂不良反应等。E-mail:919734168@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士研究生。研究方向:对比剂急性肾损伤、对比剂不良反应。E-mail:403819282@qq.com

随着磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查率不断升高,钆对比剂(gadolinium-based contrast agent, GBCA)被广泛应用于临床疾病诊断与鉴别诊断。GBCA增强检查一直以来被认为是较为安全的增强检查方法,但近年来临床逐渐发现GBCA会以游离钆离子形式分布沉积于体内,并可能引起一定的危害,如沉积于肾内可能引起肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF),沉积于脑内及其他部位有无危害仍需循证医学进一步研究。中药目前被广泛应用于金属离子过载的疾病,部分中药能够与金属离子形成稳定络合物,促进过量金属离子排除体外。本文以“钆对比剂”“钆对比剂不良反应”“钆对比剂沉积”“钆对比剂体内分布”“Gd³⁺测

定”“络合物机制”“gadolinium contrast agent adverse reactions”“gadolinium contrast deposition”“distribution of gadolinium *in vivo*”“determination of Gd³⁺”和“complex mechanism”等为关键词,在中国知网、万方数据库、维普网、PubMed、SciFinder 和 Web of Science 等数据库中组合查询 2004 年 3 月至 2020 年 12 月发表的相关文献,对 GBCA 的药动学、药物毒性、对比剂增强检查后体内分布与沉积情况并结合我国传统中药治疗金属离子过载的络合作用进行综述,以期为进一步减少体内过量钆离子提供帮助。

1 GBCA 注射后的体内分布

MRI 对比剂已被广泛用于各种疾病诊断与鉴别诊断,通常与 0.9%氯化钠注射液混合注入静脉内,根据注射后与体内细胞的关系,分为细胞外间隙分布的非特异性对比剂、与特定细胞结合的特异性对比剂;根据对比剂内 Gd³⁺与周围羟基基团结合形式,分为线性、环状对比剂;根据 Gd³⁺注射后的体内分布形式,分为离子型、非离子型对比剂^[1]。

1.1 GBCA 的药动学研究

MRI 增强扫描时,通过静脉内注射 GBCA,其能迅速分布于机体内,细胞外分布型 GBCA 进入体内后能够迅速分布于细胞外液并以稳态形式分布,此种分布不具有特异性,仅存在微量与血浆蛋白结合,不能透过健康的血-脑脊液屏障;注射 2 min 后, GBCA 以平均 0.59 mol/L 的浓度分布于血浆内, 60 min 后以平均 0.3 mol/L 分布,稳定状态时血浆内分布容积约为 0.23 L/kg。细胞外间隙分布的非特异性 GBCA 通常在体内不发生代谢反应,大部分以原型药通过肾脏排出体外,少部分通过腮腺、皮肤、胃肠道和乳汁等排出体外,亦可存在部分 Gd³⁺解离后沉积于体内,以肾脏沉积较明显^[2]。与特定细胞结合的特异性 GBCA 在体内亦不发生代谢反应,注射早期具有细胞外分布型对比剂的部分特征,能够与血液中的白蛋白可逆性结合,而后被正常肝细胞摄取,稳定状态下总分布体积约为 0.21 L/kg, <10%可与血浆蛋白结合;部分 GBCA 可与肝细胞结合并最终通过胆道系统排出体外,部分通过肾脏,少部分通过腮腺、皮肤、胃肠道和乳汁等排出体外,亦存在体内沉积现象,有文献报道其注射至大鼠和猴静脉系统 7 d 后,仍有约 1%存在于体内,尤其肾实质内分布较多^[3]。不同类型的 GBCA 在成年人、儿童及老年人中的药动学基本一致^[4]。

1.2 GBCA 的毒理作用

研究结果显示, GBCA 注射入体内后能够释放出游离 Gd³⁺沉积于颅内齿状核及苍白球、肾内、骨骼、肝脏和皮肤等处,沉积量与其稳定性常数、动力学稳定性及分配系数等相关。近年来,从动物实验到临床观察研究的结果均显示,多次 GBCA 增强检查后颅内齿状核及苍白球 T1WI 信号明显增高,且随着增强次数的增多,信号增高越明显^[5]。亦有尸检研究结果显示,部分 Gd³⁺会沉积于心脏、心包、肝脏、肺部、甲状腺、回肠壁、胸膜、骨骼肌、淋巴结、硬脑膜、小脑及血管壁等多个脏器^[6]。目前仅发现对于肾功能不全患者,钆沉积会引起 NSF,其他部位沉积未见明确组织学改变。有研究结果显示, Gd³⁺

长期滞留体内,能够抑制网状内皮系统,导致内皮细胞功能激活;亦有研究结果显示, Gd³⁺能够抑制体内 Ga²⁺,使 Ga²⁺内流受限并抑制其下游一系列相关酶活性,如 Ca²⁺激活 ATP 酶、部分脱氢酶、激酶、谷胱甘肽转移酶及醛缩酶等^[7]。有研究结果显示, Gd³⁺沉积于肝脏时可导致肝细胞坏死,沉积于骨骼系统可影响骨转换,沉积于甲状腺可引起甲状腺功能异常,沉积于血液中可导致 Ga²⁺测定偏差, GBCA 在肾功能正常患者中有无器官聚集、器官损坏尚不清楚^[8]。由此可见,过量 Gd³⁺长期滞留体内会引起部分器官损伤。

1.3 GBCA 解离的机制

GBCA 的稳定性受到体内金属离子、pH、氧化应激或细胞凋亡等炎症机制影响。 GBCA 注入体内后,体内存在的金属离子如 Cu²⁺、Fe³⁺、Ca²⁺或 Zn²⁺可与 GBCA 发生碰撞并与钆的配位键结合,促使 Gd³⁺解离,沉积于体内; GBCA 亦可被磷酸盐及碳酸盐置换,其解离得到促进,使 Gd³⁺沉积增多^[9]; GBCA 解离亦受 pH 影响,随着血清 pH 降低, GBCA 螯合物稳定性降低, Gd³⁺越容易被释放^[10]。因此, Gd³⁺沉积受多种因素影响,其为 MRI 增强检查后不可避免的过程。

1.4 GBCA 的排泄情况

GBCA 的血浆清除半衰期为 1.33~2.13 h,平均半衰期为 1.8 h。有研究结果显示,非离子线性 GBCA 稳定性常数约 16.9~22.6,动力学稳定性约为 35 s 至 10 min,分配系数约为 0.001~0.007,进入机体内分布于细胞外间隙,半衰期约为 20~100 min,24 h 内以原型药随尿液排出体外,无重吸收或再排泄过程,约 20%的 Gd³⁺增强检查后沉积于机体内;环状离子型 GBCA 较为稳定,其稳定系数约为 21.8~25.8,动力学稳定性约为 3 h 至 1 个月余,分配系数约为 0.006~0.010,注射 2 h 后 50%随尿液排出体外,14 d 后 84%排出体外,15 d 以上存在微量或<2%沉积于体内^[11]。因此,目前认为非离子型 GBCA 的稳定性最差,离子型环状 GBCA 的稳定性最佳。有学者对 GBCA 静脉注入体内后的长期变化进行研究,观察 2 周内连续 8 次注射 GBCA、每次注射量 1.8 mmol/kg 的大鼠小脑深部核信号强度的改变,通过电感耦合等离子体质谱(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)和激光消融 ICP-MS 测量 GBCA 脑内沉积情况,结果显示,给予 GBCA 5、26 和 52 周后线性 GBCA 在小脑内有沉积改变, Gd³⁺平均分布浓度为 1.91~3.38 nmol/g;环状 GBCA 的脑内沉积较少, Gd³⁺平均分布浓度为 0.04~0.08 nmol/g;线性与环状 GBCA 注入体内 1 年内,小脑深部核信号强度升高会持续存在,5 周内 Gd³⁺沉积会持续存在^[12]。由此可见,无论线性或环状 GBCA 增强检查后,体内 Gd³⁺都会沉积,且 5 周内不会消失。

2 GBCA 沉积体内的不良反应及常见沉积部位

2.1 GBCA 沉积体内可发生急性不良反应

目前,关于 GBCA 急性不良反应的报道较多。既往认为是过敏样及生理性不良反应,未得到足够的认识。近年来,随着 GBCA 增强检查的使用率逐渐升高,其所致药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)逐渐被学者重视。有学者认为,

非离子型线性对比剂的安全性最高,其通过回顾性分析对比剂致 ADR 发生率发现,环状 GBCA 所致 ADR 发生率为非离子型线性 GBCA 的 8 倍^[13]。该研究结果后被 2019 年的《钆对比剂临床安全性应用中国专家建议》再次提及。有研究结果显示,大环状 GBCA 发生 ADR 的概率高可能与其结构有关,环状 GBCA 更易与体内离子或蛋白等碰撞,且可能与部分蛋白质结合形成蛋白结合型 GBCA;另一方面,线性 GBCA 虽然被认为发生 ADR 的概率较小,但其亦存在体内解离风险^[14]。还有研究结果显示,线性 GBCA 进入体内后,虽然与体内蛋白质等物质碰撞概率减小,但其在体内滞留时间较环状 GBCA 长,因此增加了其体内解离风险^[15]。综上所述,GBCA 存在 ADR 风险已明确,且其风险可能与蛋白结合及离子状态有关,此种结合方式不可避免,只能通过严格控制适应证使之减少;而 GBCA 以蛋白结合型存在体内能够引起机体损伤,其中 NSF 已被明确证实存在,此外,GBCA 亦可沉积于心脏、心包、肝脏、肺部、甲状腺、回肠壁、胸膜、骨骼肌、淋巴结、硬脑膜、小脑及血管壁等多个脏器内,沉积后是否能够引起相应损伤或沉积量多少能够引起损伤目前尚未明确,仍需进一步探索。

2.2 钆沉积体内的常见部位

体内金属离子沉积过多会导致各种疾病,如铜过载易引起肝豆状核变性,铁过载易引起肝纤维化甚至肝硬化及肝细胞瘤,钆离子过载易引起 NSF,体内其余部位沉积所致改变目前尚不明确。因此,所有物质均具有一定的毒性,在合理剂量内暂时不会表现出毒性,一旦剂量超出人体内合理剂量即可引起相应毒性改变。钆螯合物既往被认为是相对安全的物理状态,但近年来,临床多个病例报告及动物实验结果显示,不同类型 GBCA 均可造成 Gd^{3+} 沉积,沉积于各部位引起不良反应的 Gd^{3+} 剂量仍需更多文献支持^[16]。其中 Gd^{3+} 肾脏沉积目前已被证实,脑内、骨内及其他部位的沉积量仍需进一步探索。临床目前观察 GBCA 主要的 ADR 表现较多,轻度 ADR 较常见,主要表现为红疹、丘疹、唾液分泌增多、咳嗽、头晕、头痛、喉不适及胸闷等;中度 ADR 以恶心、呕吐、皮肤脱皮、呼吸困难、心律失常及意识不清等较常见;重度 ADR 以吞咽困难、肺水肿、呼吸窘迫综合征、呼吸暂停、呼吸衰竭、昏迷、休克、呼吸困难及心脏骤停症状等较常见,以上轻、中、重度 ADR 与 GBCA 沉积是否具有相关性,仍需进一步证实^[17]。

2.2.1 GBCA 脑内沉积:目前,较多研究结果已经明确脑内沉积与 GBCA 呈剂量依赖性关系。有研究通过连续 6 次以上注射 GBCA 后发现, Gd^{3+} 能够沉积于苍白球、丘脑、齿状核及脑桥等处,表现为增强检查前后上述位置 T1WI 平扫呈高信号改变。随后有动物实验结果显示, Gd^{3+} 沉积与 GBCA 螯合剂结合形态有关,认为非离子型线性 GBCA 更易沉积于颅内,环状 GBCA 少见,该现象与 GBCA 螯合剂解离程度有关^[18]。亦有研究通过 ICP-MS 法检测行多次 MRI 增强检查患者尸体 Gd^{3+} 沉积情况,发现应用线性对比剂患者脑内苍白球和齿状核 Gd^{3+} 含量明显升高,通过进一步透射电子显微镜和电子探针显微镜明确证实苍白球及齿状核存在 Gd^{3+} 沉积。基于此,美

国食品药品监督管理局建议,肾功能不全者禁用 GBCA,妊娠期妇女及儿童慎用;同时,欧洲药品管理局提出个人剂量制度化,明确每次 GBCA 的剂量,通过评分来衡量 GBCA 使用是否合理。临床中能够观察到多次行 GBCA 增强检查者存在 Gd^{3+} 颅内沉积,有学者猜测其可能与转运体介导机制、载体介导机制或被动运输有关^[19]。但到底与哪种机制有关尚需进一步研究,总体而言,GBCA 增强检查后 Gd^{3+} 能够在颅内沉积。目前,对于 Gd^{3+} 体内沉积的清除机制尚处于初期研究。有研究通过对比 GBCA 与相同渗透压的氯化钠注射液静脉注射后的大鼠模型,观察注射 GBCA1 周后或 20 周后大鼠血液及脑内钆含量,进而分析体内对于 Gd^{3+} 沉积的清除机制,结果显示,注射 GBCA 20 周后 Gd^{3+} 沉积率降低 43%,因此认为体内存在 Gd^{3+} 沉积的清除机制^[20]。亦有研究通过反复注射 GBCA 观察颅内沉积现象及长期 Gd^{3+} 沉积随访情况,结果显示, Gd^{3+} 沉积后清除率极低,5 个月内基本无明显清除,1 年内清除率约 25%^[21]。一项对于多次应用 GBCA 患者的问卷调查结果显示,65% 的患者存在意识模糊、注意力集中困难、耳鸣、吞咽困难和发声困难等情况,76% 的患者存在视觉减退、干眼症和眼部充血等情况^[22]。因此,各种 GBCA 增强检查后的 Gd^{3+} 沉积不容忽视。

2.2.2 GBCA 肾内沉积:目前认为, Gd^{3+} 沉积体内对肾脏伤害较大,其能够刺激肾脏发生 NSF,尤其对于肾功能不全、近期行重大手术、血栓和全身炎症反应者, Gd^{3+} 长期滞留于肾内或血液系统内,进而促进纤维细胞增多,最终引起 NSF^[23]。实验结果证明,NSF 不仅局限于肾脏,其亦能够引起心脏、皮肤的纤维化改变,欧美国家中以皮肤改变较明显,对 NSF 患者的皮肤组织活检结果显示,主要病理过程为皮肤组织紧缩、增厚硬化及皮下水肿改变,增厚或水肿的皮肤组织中可检测到 Gd^{3+} 存在^[24]。一项对于多次应用 GBCA 患者的问卷调查结果显示,71% 的患者存在肤色改变、红斑和皮肤损伤(溃疡、丘疹、斑点、小结或其他损伤),59% 的患者存在皮肤体温降低、头发脱落以及皮肤瘙痒情况^[22]。因此, Gd^{3+} 过量沉积对于人体存在较大伤害。

2.2.3 GBCA 骨内沉积:GBCA 亦可引起骨内沉积。研究结果显示,不同类型 GBCA 均可引起骨内沉积,其中离子型线性对比剂的沉积率较高,约为非离子型线性对比剂的 2.5~4.0 倍,且 1%~2% 的 GBCA 可于骨内沉积 8 年以上^[25]。亦有研究通过 ICP-MS 法分析髋关节置换者骨内沉积情况,发现术后患者股骨内 Gd^{3+} 沉积明显,且骨小梁较骨皮质沉积多^[26]。一项对多次应用 GBCA 患者的问卷调查结果显示,59% 的患者存在疼痛(持续疼痛)、烧灼痛、麻木、刺痛或针刺感(感觉异常)、深部骨痛以及触电样疼痛症状,疼痛部位多位于四肢(足、腿、手和手臂)、髌、关节和肋骨^[22]。但目前对于 Gd^{3+} 骨内沉积的具体危害尚不清晰,仍需较多临床观察研究。

2.2.4 GBCA 在体内其他部位的分布与沉积:GBCA 在体内亦可于多个部位沉积,除皮肤、骨关节、颅内、肾脏和心脏外,近年来亦在肺组织、肝脏和淋巴结等器官内发现 Gd^{3+} 沉积现象,且沉积处多位于血管内或胞内钙化处^[27]。但沉积机制仍

需进一步研究。总之,MRI 增强扫描,GBCA 在体内能够解离成 Gd^{3+} , Gd^{3+} 沉积于体内多个脏器,且 Gd^{3+} 沉积与对比剂种类、注射次数和剂量等密切相关,其安全性不容忽视^[22]。未来需在减少 Gd^{3+} 沉积方面进一步探索,为患者提供更多的帮助。

3 中药干预机制与展望

3.1 GBCA 增强检查后 Gd^{3+} 含量测定

钆为稀土元素,其凭着自身的光电磁等性质被应用于 MRI 影像诊断,但近年来发现 Gd^{3+} 沉积过多亦会引起体内各脏器损伤,因此,检测多次 GBCA 增强检查后体内 Gd^{3+} 沉积具有重要意义。ICP-MS 能够有效检测体内各种微量元素的含量,对于人体内低于 ICP-MS 检测阈值者,可通过联合高效液相色谱法、以酸作为洗脱液,最终能够有效检测 GBCA 增强检查后体内 Gd^{3+} 的含量^[28]。亦有研究通过整合表面离子印迹技术与毛细管有机无机杂化技术,最终制备出毛细管整体柱,该技术建立了以芯片为载体的毛细管整体柱阵列微萃取平台,其与 ICP-MS 合用能够准确分析体内 Gd^{3+} 的含量^[29]。

3.2 中药干预机制——络合物机制

中药治疗体内金属离子过载有着独特的疗效。中药能够有效治疗 Fe^{3+} 过载相关疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病和骨质疏松症,有学者猜测中药内的有效成分可能与 Fe^{3+} 形成络合物而使得过载物质排出体外。有学者研究了中药水煎液对体内过载的 Hg^{2+} 、 Cu^{2+} 和 VO_3^- 微量元素的影响,结果显示,中药中大黄、鸡血藤、玫瑰花、桔梗、当归、瓜蒌、金钱草、鱼腥草、白芍、桂枝、土茯苓、补骨脂和红花等对 Hg^{2+} 的络合能力较强,约 80.26%~91.14%;玫瑰花、金钱草、土茯苓、茵陈蒿、黄芩、升麻和鱼腥草对 Cu^{2+} 的络合能力较强,约 56.19%~84.63%;玫瑰花、茵陈蒿、栀子、鱼腥草、丹参、瓜蒌和牡丹皮对 VO_3^- 的络合能力较强,约 51.31%~92.44%。该研究结果与传统中医方剂相符率极高。如《本草纲目》记载,土茯苓“健脾胃,强筋骨,祛风湿,利关节,止泄泻。治拘挛骨痛,恶疮痛肿。解汞粉、银朱毒”,客观反映出土茯苓可解 Hg^{2+} 毒性。再如中医认为黄芩、升麻和鱼腥草均为清热解毒药,而肝豆状核变性的病因病机为禀赋不足,铜毒内生,铜浊邪毒,酿生湿热,火热燔灼,引动肝风,痰瘀互结,因此,黄芩、升麻和鱼腥草治疗 Cu^{2+} 过载有明显效果^[30]。有学者通过萃取技术,以 1-(2-吡啶偶氮)-2-萘酚为络合剂,无水乙醇为助溶剂,二氯甲烷为萃取剂,通过观察 Cu^{2+} 变化来评估中药水煎液与 Cu^{2+} 络合的强度,得出萃取物能够有效减低 Cu^{2+} 过载现象^[31]。

目前,中药治疗 Gd^{3+} 过载的研究极少见,主要原因为 Gd^{3+} 过载为一种人为进行 MRI 增强检查后残留体内现象,既往未将其列入病症内,而多数研究是 Gd^{3+} 络合作用在工业制剂用途方面的研究,罕有学者对于 Gd^{3+} 过载后人体损伤进行研究,相信该方向会开辟中药微量元素研究的新领域。猜测 Gd^{3+} 过载可能与 Cu^{2+} 过载病症相似,均为禀赋不足,钆浊邪毒,酿生湿热,火热燔灼,引动痰瘀,最终使得全身多脏器损伤,因此,可先尝试应用玫瑰花、金钱草、土茯苓、茵陈蒿、黄芩、升麻和

鱼腥草与 Gd^{3+} 进行络合作用。

综上所述,随着 MRI 增强检查不断增多,GBCA 的应用会更加广泛。但 GBCA 所引起的 Gd^{3+} 过载现象目前没有办法解决,且随着 GBCA 使用次数的增加,发生 NSF 和颅内、骨内、皮肤、心脏、肺组织、肝脏及淋巴结等器官内沉积现象增多。中医药有着千年的传承,其对于金属离子过载的疾病有着独特的见解,部分中药已被证实能够减少多种金属离子过载现象,今后通过进一步研究,可为减少体内过量钆离子提供有力的帮助。

参考文献

[1] McDonald JS, Hunt CH, Kolbe AB, et al. Acute adverse events following gadolinium-based contrast agent administration: a single-center retrospective study of 281945 injections [J]. Radiology, 2019,292(3):620-627.

[2] Gräfe JL, McNeill FE, Noseworthy MD, et al. Gadolinium detection via *in vivo* prompt gamma neutron activation analysis following gadolinium-based contrast agent injection: a pilot study in 10 human participants[J]. Physiol Meas, 2014,35(9):1861-1872.

[3] 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.

[4] 中华医学会放射学分会质量管理与安全管理学组,中华医学会放射学分会磁共振成像学组. 磁共振成像安全管理中国专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2017,51(10):725-731.

[5] 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.

[6] Runge VM. Critical questions regarding gadolinium deposition in the brain and body after injections of the gadolinium-based contrast agents, safety, and clinical recommendations in consideration of the EMA's pharmacovigilance and risk assessment committee recommendation for suspension of the marketing authorizations for 4 linear agents[J]. Invest Radiol, 2017,52(6):317-323.

[7] Jost G, Frenzel T, Boyken J, et al. Long-term excretion of gadolinium-based contrast agents: linear versus macrocyclic agents in an experimental rat model[J]. Radiology, 2019,290(2):340-348.

[8] Pathak AP, Artemov D, Bhujwalla ZM. Novel system for determining contrast agent concentration in mouse blood *in vivo* [J]. Magn Reson Med, 2004,51(3):612-615.

[9] Aime S, Caravan P. Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition [J]. J Magn Reson Imaging, 2009,30(6):1259-1267.

[10] Prybylski JP, Coste Sanchez C, Jay M. Impact of chelation timing on gadolinium deposition in rats after contrast administration [J]. Magn Reson Imaging, 2019,55:140-144.

[11] 霍子琦. 高浓度 1.0-M 与标准浓度 0.5-M 钆螯合物磁共振对比剂对肝脏 MRI 增强效果的对比研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.

[12] 王淑婷. 钆对比剂在 1 型糖尿病大鼠模型脑部沉积及其脑损害

- 的实验研究[D]. 沈阳:中国医科大学,2019.
- [13] 严福华. 重视钆对比剂的安全性应用,不断提高影像诊断水平[J]. 中华放射学杂志,2019,53(7):537-538.
 - [14] Richardson OC, Bane O, Scott ML, et al. Gadofosveset-based biomarker of tissue albumin concentration: Technical validation *in vitro* and feasibility *in vivo* [J]. Magn Reson Med, 2015, 73(1): 244-253.
 - [15] EMA/FDA 药物安全信息——欧洲药品管理局(EMA)决定限制线性钆对比剂的使用[J]. 影像诊断与介入放射学,2019,28(5):339.
 - [16] Weng TI, Chen HJ, Lu CW, et al. Exposure of macrophages to low-dose gadolinium-based contrast medium: impact on oxidative stress and cytokines production [J]. Contrast Media Mol Imaging, 2018,2018;3535769.
 - [17] 王军大,冷静,杨雅琳,等. 四种钆对比剂不良反应相关因素分析及处理方式[J]. 中国临床药理学与治疗学,2018,23(9): 1056-1062.
 - [18] 吴静云,王霄英. 磁共振钆对比剂的不良反应[J]. 放射学实践, 2016,31(6):543-545.
 - [19] 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.
 - [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] Olchowicz C, Cebulski K, Łasecki M, et al. The presence of the gadolinium-based contrast agent depositions in the brain and symptoms of gadolinium neurotoxicity—A systematic review [J]. PLoS One,2017,12(2):e0171704.
 - [22] Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, et al. Gadolinium-based contrast agent accumulation and toxicity: an update[J]. AJNR Am J Neuroradiol,2016,37(7):1192-1198.
 - [23] Abraham JL, Thakral C, Skov L, et al. Dermal inorganic gadolinium concentrations: evidence for *in vivo* transmetallation and long-term persistence in nephrogenic systemic fibrosis [J]. Br J Dermatol, 2008,158(2):273-280.
 - [24] Pietsch H, Lengsfeld P, Steger-Hartmann T, et al. Impact of renal impairment on long-term retention of gadolinium in the rodent skin following the administration of gadolinium-based contrast agents [J]. Invest Radiol,2009,44(4):226-233.
 - [25] Lord ML, McNeill FE, Gräfe JL, et al. Self-identified gadolinium toxicity: comparison of gadolinium in bone and urine to healthy gadolinium-based contrast agent exposed volunteers [J]. Physiol Meas,2018,39(11):115008.
 - [26] Lord ML, McNeill FE, Gräfe JL, et al. Confirming improved detection of gadolinium in bone using *in vivo* XRF [J]. Appl Radiat Isot,2017,120:111-118.
 - [27] Lee CM, Yeoh GC, Olynyk JK. Differential effects of gadolinium chloride on Kupffer cells *in vivo* and *in vitro* [J]. Int J Biochem Cell Biol,2004,36(3):481-488.
 - [28] 李娇娇,田启威,杨仕平. Gd³⁺造影剂在体内金属离子检测中的应用研究进展[J]. 上海师范大学学报:自然科学版,2018,47(1):90-99.
 - [29] 王骐榕,陈洁仪,孙渺,等. 用电感耦合等离子体质谱法测定钆特酸葡胺注射液中游离 Gd³⁺ 的含量[J]. 药学实践杂志,2020,38(2):124-128.
 - [30] 陈革豫. 中药水煎液对金属离子的络合能力评估的分析研究[D]. 西安:西北大学,2016.
 - [31] 陈革豫,杨柳,徐莉莉,等. 中药煎液对铜离子络合能力评估的分析方法研究[J]. 药物分析杂志,2016,36(11):1912-1917.

(收稿日期:2021-03-11)

(上接第 755 页)

- [8] 付新霞,滑卫红. 头孢噻利致中枢神经紊乱 1 例分析[J]. 北方药学,2017,14(1):186-187.
- [9] 于巍岑,郭卉. 高钠高渗状态合并头孢噻利不良反应致意识障碍 1 例[J]. 医学理论与实践,2019,32(12):1916-1917.
- [10] 林明建,张超,潘木善. 头孢噻利致严重肾功能不全与凝血障碍 1 例[J]. 海峡药学,2019,31(8):278-279.
- [11] 陈娣. 从结构看第四代头孢菌素的药理特点和作用[J]. 中国实用内科杂志,2019,39(11):1011-1014.
- [12] 仲琰,邢为藩. 第四代头孢菌素——硫酸头孢噻利[J]. 国外医药:抗生素分册,2000,21(2):75-78,90.
- [13] Liu YB, Lv XJ, Yu RJ, et al. Multicenter, double-blind, randomized clinical trial of parenterally administered Cefoselis versus Cefepime for the treatment of acute bacterial infections [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2014,18(14):2006-2012.
- [14] 裴广胜,毛毅敏,梁蓓蓓,等. 头孢噻利等 11 种抗菌药物对临床常见细菌体外抗菌活性的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012,35(2):141-142.
- [15] Nagata M, Yasuhara M. Effect of experimental renal failure on the pharmacodynamics of cefoselis-induced seizures in rats [J]. Biol Pharm Bull,2001,24(9):1049-1052.
- [16] 朱雅艳,田伟强,华俊彦,等. 118 例住院患者头孢噻利用药评估及影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(2):432-434.
- [17] 位宁,张鹏,郭晓松,等. 利奈唑胺不良反应文献分析及药监保护要点[J]. 中国药业,2016,25(8):90-92,93.
- [18] 徐虹,任晓明. 特殊人群的用药与管理[J]. 中国医药指南, 2012,10(21):66-68.
- [19] 冯克燕. 老年人药代动力学的特征及一般用药原则[J]. 实用老年医学,2000,14(4):171-173.
- [20] Dlott JS, George RA, Huang X, et al. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation [J]. Circulation,2014,129(13):1407-1414.
- [21] Lamoth F, Erard V, Asner S, et al. High imipenem blood concentrations associated with toxic encephalopathy in a patient with mild renal dysfunction [J]. Int J Antimicrob Agents,2009,34(4): 386-388.
- [22] 郭月梅. 特殊人群的用药安全影响因素以及药师干预作用分析[J]. 中国社区医师,2018,34(27):13,20.

(收稿日期:2020-04-08)