

了解钆基造影剂以优化结果

<http://medscape.org/anthology/gbca>

第一部分 钆基造影剂概述: 从分子水平谈起

Weinreb 医生概述钆基造影剂属性。

Jeffrey C. Weinreb 医生

介绍

钆基造影剂 (GBCAs) 可用作磁共振 (MR) 造影剂, 其含有镧系元素中的稀土金属钆 (Gd) 作为活性成分。自从它们在25年前首次被批准使用以来, 钆基造影剂已成为临床磁共振成像 (MRI) 的多功能和不可或缺的工具。它们可以显著提高许多病理组织的可见性和特征。钆基造影剂也用于描绘正常和异常的血管结构和病理生理过程。虽然其他类型的磁共振造影剂已经可用, 但钆基造影剂仍然占主导地位。本专栏回顾了钆基造影剂的基础知识和影响其在体内运转的属性。以下专栏将主要概述其在肝脏疾病中的安全性及其临床应用。

磁共振成像

要了解钆基造影剂, 必须对MRI有一个基本的了解。进入核磁共振扫描仪中的患者经受强大的磁场, 使其体内的水质子 (氢核) 有序地排列。当施加以射频脉冲形式的能量时, 这种有序排列被扰乱。当射频脉冲随后被关闭时, 能量被释放, 质子重新有序地排列。通过MRI扫描仪测量和定位这种能量以产生图像。

纵向 (T1) 和横向 (T2) 弛豫时间记录了质子恢复并返回其天然状态所需的时间。MR图像上的信号强度 (从黑色变为白色) 部分由T1和T2弛豫时间确定。弛豫时间的倒数 (分别为 $1/T1$ 和 $1/T2$) 被称为弛豫率 (分别为 $r1$ 和 $r2$) 或弛豫效率, 并且是造影剂缩短弛豫时间的效率的度量。

钆基造影剂

钆是原子序数为64的重金属, 属于镧系元素。镧系元素最常见的氧化态是+3。^[1]

钆很适合作为MR造影剂, 因为它具有7个不成对的电子, 因此具有顺磁性。这意味着它可以缩短附近质子的T1和T2弛豫时间。由于MR图像上的信号强度部分由T1和T2弛豫时间确定, 所以钆基造影剂的顺磁特性会影响体内含有钆基造影剂的不同组织和体液的显像。与其他放射学检查中使用的碘化造影剂不同, MR造影剂通过影响分子邻域中质子的弛豫时间影响而间接起作用。^[2] 换句话说, 使用钆基造影剂获得的MR信号不是来自顺磁性造影剂本身, 而是来自其对相邻组织质子的影响。

其影响程度不仅取决于特定钆基造影剂的化学结构及浓度, 还取决于MRI扫描仪的磁场强度和用于获取图像数据的特定MRI脉冲序列。对于大多数常规临床应用和批准的剂量, 钆基造影剂的T1缩短效应被用来增加信号强度 (即, 图像上的亮度)。^[2]

钆³⁺离子在生物系统中是有毒的, 因为它们的分子大小与二价Ca²⁺离子几乎相同, 它们会在需要Ca²⁺发挥正常功能的细胞途径中, 与Ca²⁺发生竞争。^[1] 因此, 当用作临床MRI的静脉造影剂时, 钆离子必须与有机配体螯合, 使其不具有生物毒性, 但仍然可以有效地影响附近组织/体液质子的弛豫时间。

钆基造影剂的种类

虽然钆是所有钆基造影剂的增强性质的关键因素, 但配体的化学结构决定了每种特定造影剂的增强程度、药代动力学、电荷、生物分布、稳定性和毒性。根据配体的化学结构为链状或大环结构, 对钆基造影剂进行分类, 其中一些被归类为高弛豫效率造影剂。它们也可以根据其物理性质 (离子与非离子) 分类, 或根据其非特异性细胞外或组织特异性的生物分布和排泄方式, 进行临床应用分类 (表1)。^[2,3]

表 1. 钆基造影剂的特性

名称	品牌名称	结构	种类
钆双胺	Omniscan®	链状非离子型	细胞外
钆弗塞胺	OptiMARK®	链状非离子型	细胞外
钆喷酸葡胺	Magnevist®	链状离子型	细胞外
钆贝酸二葡甲胺	MultiHance®	链状离子型	肝胆
钆塞酸二钠	Eovist®/Primovist®	链状离子型	肝胆
钆膦维司磷酸三钠	Ablavar®/Vasovist®	链状离子型	血池
钆布醇	Gadovist®	大环非离子型	细胞外
钆特醇	ProHance®	大环非离子型	细胞外
钆特酸葡甲胺	Dotarem®	大环离子型	细胞外

钆基造影剂概述

链状类与大环类钆基造影剂

市面上有两种结构不同的钆基造影剂类别: 链状 (“开链”) 类或大环类。对于链状类钆基造影剂, 聚氨基 - 羧基骨架缠绕在钆³⁺离子周围, 却不完全包围它。在大环结构中, 钆³⁺离子在配体的腔隙中被完全 “包围”。^[1] 钆³⁺与大环配体的离解速率比从链状配体慢, 因此被认为是更稳定的。当发生解离时, 释放的钆离子由循环血液中的各种竞争阴离子和阳离子结合蛋白质捕获。

高弛豫效率的钆基造影剂

根据钆基造影剂的弛豫效率和局部组织浓度的函数, 其在缩短弛豫时间的能力方面有所不同。一些第二代钆基造影剂具有比早期钆基造影剂更有效的增强效果, 有时被称为 “高弛豫效率” 造影剂。根据临床需要, 可以利用高弛豫效率, 以增加强度或降低造影剂的剂量。高弛豫效率钆基造影剂特别适用于需要快速成像的临床应用, 如灌注和对比度增强的MRA。

非离子与离子型钆基造影剂

钆基造影剂也可以是非离子型 (其中羧基组数量减少到3, 并中和钆³⁺的3个正电荷) 或离子型 (其中剩余的羧基组用钠或葡甲胺盐化)。非离子和离子型造影剂之间的主要区别在于当离子化合物进入诸如血液等体液时, 离子化合物解离或溶解成带电粒子。当非离子造影剂进入溶液并且具有较低的粘度 (对应于 “浓度” 的非正式概念的测量值) 和渗透压 (每千克水中的溶液中的分子和颗粒数量的测量值) 时, 并不会溶解成带电粒子。尽管离子和非离子型钆基造影剂都与血液相比具有高渗透性, 但非离子型钆基造影剂的渗透压更接近生理状况。^[3]

非特异性细胞外钆基造影剂与组织特异性钆基造影剂

钆基造影剂可以分为非特异性或组织特异性。非特异性细胞外造影剂类似于计算机断层扫描CT中使用的碘化剂。它们最初短暂地分布于血管内, 然后扩散到整个身体的细胞外间隙, 而不会选择性地任何器官中积累。非特异性细胞外造影剂是对比增强MRI的 “主力”, 广泛用于临床。其人体血浆半衰期约为90分钟, 大部分造影剂在6小时内从体内消除, 除非有肾功能受损。^[4] 它们不会穿过完整的血脑屏障 (BBB), 但对于以破坏BBB为特征的疾病, 如大脑和脊髓中的感染和肿瘤, 它们可以用于增强。它们可用于整个身体其他病理过程的静态或动态成像。细胞外钆基造影剂主要通过肾脏的肾小球滤过而排泄到体外, 而在体内没有任何代谢变化, 因此也可用于评估肾功能。

组织特异性钆基造影剂至少部分地针对特定组织或器官, 例如肝脏或血管系统。^[5-9] 例如, 2种钆基造影剂 (钆贝酸二葡甲胺和钆塞酸二钠) 表现出一定程度的肝脏特异性, 因为其可通过载体介导的跨细胞膜转运, 由肝细胞选择性吸收一部分注射剂量。静脉给药后, 这些类型的钆基造影剂具有类似于非特异性细胞外造影剂的初始血管内期, 但在后期, 它们可积聚在肝细胞中并增加肝脏及其后胆道系统的信号强度 (亮度)。因为大多数原发性和转移性肝脏恶性肿瘤不含有功能性肝细胞, 因此在明亮的肝脏背景下, 它们通常不会增强并变得更加显眼。

血池钆基造影剂提供更长的血管内分布期。通过设计能与血液中的循环白蛋白可逆性结合的含钆造影剂, 可以防止造影剂快速扩散到血管外间隙。^[7] 螯合物- 白蛋白复合物的分子越大, T1弛豫时间越短, 单位钆剂量的增强效能越好。这些类型的造影剂可能非常适合MR血管造影术 (MRA)。血池造影剂还可以由高分子量的钆络合物组成, 其不会通过正常的毛细血管壁扩散, 而是通过肿瘤血管生成期间存在的缺陷血管结构扩散。这些类型的造影剂不仅可用于MRA, 还可用于估计肿瘤微血管系统的通透性。

第二部分 钆基造影剂的安全性

Kalb, Martin和Duke医生考查与钆基造影剂相关的肾源性全身性纤维化和过敏性休克的风险,以及在怀孕期间使用时的安全性。
Bobby Kalb, 医生; Eugene Duke, 医生; Diego R. Martin, 医生, 博士

介绍

自1988年首次引入临床应用以来,钆基造影剂(GBCAs)的安全性已经通过多项临床试验和全球超过2亿次的对比增强磁共振成像(MRI)检查,而得到很好的验证。在本专栏中,将讨论与注射钆基造影剂相关的安全性问题。将描述不同类别的临床批准使用的MRI造影剂之间的化学性质的差异,其重点在于影响安全性的因素。

不同的钆基造影剂的区别以及对安全性的影响

美国食品和药物管理局(FDA)目前批准用于临床的9种钆基造影剂的不同分子结构和生物化学性质,以其独特的方式影响每种造影剂的安全性和临床适用性。钆基造影剂的稳定性取决于钆离子与内源性金属(如钙、锌、铁和铜)竞争过程中,钆离子与螯合造影剂的结合程度,这些内源性金属会导致钆螯合物不稳定,从而发生解离(称为金属转移)。在体外,各种钆基造影剂的稳定性可以用其热力学稳定性常数表示(K_{therm})或条件稳定常数(K_{cond}),在生理pH值为7.4时测量。更高数值的 K_{therm} 和 K_{cond} 表明在平衡状态下,存在更少的游离钆 $^{3+}$,表现出更大的稳定性。^[10]不同钆螯合物的化学成分影响热力学稳定常数,从而影响游离钆 $^{3+}$ 离子(其与螯合物分离)的数量。已经发现非离子链状钆化合物是最不稳定和最可能解离的,而离子链状螯合分子具有中等稳定性。大环类钆基造影剂衍生自围绕钆 $^{3+}$ 离子的聚氨基环,提供最高的条件稳定性和最低的分速率。^[11,12]

影响游离钆 $^{3+}$ 离子数量(通过注射钆基造影剂产生)的另一个因素是受排泄途径影响的患者暴露时间。在没有基础肾病的情况下,不同钆基造影剂的消除半衰期可能不会显著影响游离钆 $^{3+}$ 离子在组织中的沉积速率。然而,在存在肾脏疾病的情况下,已显示出延长的生物消除半衰期,从而增加了游离钆 $^{3+}$ 离子在软组织中的沉积,进而影响钆基造影剂的安全性。大多数钆基造影剂被肾脏排泄;然而,一些造影剂(钆贝酸二葡甲胺、钆塞酸钠和钆磷维塞三钠)具有不同程度的胆汁排泄,在肾脏疾病情况下,胆汁排泄可能增加,为钆螯合造影剂提供了排泄的替代途径。

钆基造影剂和肾源性全身纤维化

钆基造影剂在临床注射剂量下并没有肾毒性。在需要进行对比增强成像的肾功能不全患者中,它们被用作碘化造影剂的替代物。^[13]随着更新的MR技术的发展,特别是磁共振血管造影(MRA)的发展,施用高剂量的钆基造影剂以优化MRA图像质量,通常需要2至3倍的包装说明书上列出的剂量。在将钆基造影剂引入临床应用大约十年后,以严重皮肤硬结为特征的全身性纤维化疾病的报道开始出现。^[14]这种被称为肾源性全身纤维化(NSF)的病症被认为是肾移植患者或透析患者的主要特征。直到2006年,这种病症才与钆基造影剂的使用联系起来。^[15]2006年6月,FDA发布了一项公共卫生咨询信息,警告不要在终末期肾脏疾病患者中使用钆基造影剂。到2007年5月,FDA已经发布了黑框警告,并对所有钆基造影剂的产品标签提出了新的要求。

虽然肾源性全身纤维化的发病机制尚未完全了解,并且可能是多因素的,但严重肾功能不全患者暴露于钆基造影剂通常被认为是常见因素,尽管在没有钆基造影剂给药的情况下已报道肾源性全身纤维化病例。^[16]病情通常在暴露数天至数月后出现。^[17]由于钆螯合物被肾脏排泄,所以在肾功能不全的情况下,它们停留在体内较长时间。在健康志愿者中,钆双胺的半衰期约为1.3小时,而终末期肾病患者为34小时。^[18]据推测钆基造影剂在肾功能衰竭患者中的延迟排泄增加了从螯合造影剂中解离出的钆离子数量,钆离子随后与生物组织反应,导致炎症反应和纤维化大量出现。在肾源性全身纤维化患者组织中检测到的游离钆支持这一推测。^[19,20]也已经证明,与慢性血液透析患者相比,慢性腹膜透析患者暴露于钆基造影剂后发生肾源性全身纤维化的风险较高。^[21]与血液透析相比,钆的腹膜清除时间较长^[18,22],这支持了长时间暴露于钆可导致更长时间解离的推测,从而增加肾源性全身纤维化的发生率。

肾源性全身纤维化的发生概率随使用的GBCA而变化。多项研究已经证明不同钆基造影剂之间的稳定性差异,暴露于最不稳定的造影剂的患者在软组织中沉积的钆的数量增加。这些最不稳定的造影剂(链状非离子化合物)也与绝大多数肾源性全身纤维化病例有关,其中大多数病例与使用钆双胺相关。^[23]美国放射学会(ACR)将化合物分成3组(见表2):

- I类:与最多肾源性全身纤维化病例相关的造影剂;
- II类:与少数(如果有的话)无混杂因素的肾源性全身纤维化病例相关的造影剂;和
- III类:最近才被批准用于临床的造影剂。^[24]

根据这些数据,在2010年,FDA修改了以前的钆基造影剂黑框警告:钆喷酸葡胺、钆双胺和钆弗塞胺通常禁忌用于严重肾脏疾病或急性肾损伤患者。相比之下,在使用更稳定的大环类造影剂的病例中,仅观察到极少的无混杂因素的肾源性全身纤维化病例。

表 2 钆基造影剂之间的差异^[11,24,42]

名称	Log K _{therm}	Log K _{cond 7.4}	清除通道	美国放射学会分类
钆双胺	16.8	14.9	肾脏	I类
钆弗塞胺	16.6	15.0	肾脏	I类
钆喷酸葡胺	22.1	17.7	肾脏	I类
钆贝酸二葡甲胺	22.6	18.4	93% 肾脏, 3% 胆汁	II类
钆塞酸二钠	23.5	18.7	50% 肾脏, 50% 胆汁	III类
钆磷维司磷酸三钠	22.0	18.9	91% 肾脏, 9% 胆汁	III类
钆布醇	21.8	15.5	肾脏	II类
钆特醇	22.8	17.1	肾脏	II类
钆特酸葡甲胺	25.4	19.0	肾脏	II类

钆基造影剂的区别

在过去几年中, 由于医生提高了对肾源性全身纤维化的认识, 导致了钆基造影剂注射策略发生变化, 致使肾源性全身纤维化的新病例基本消失。^[25,26] 此外, 通过减少使用剂量并避免使用较不稳定的钆基造影剂, 也证明了在严重肾病患者中继续施用更稳定(II类)钆基造影剂的可行性, 期间也没有发现任何新的肾源性全身纤维化病例。^[27] 除了使用较低剂量和更稳定的造影剂外, 在钆基造影剂给药后进行血液透析显著降低体内钆的半衰期,^[22] 这可能是预防肾源性全身纤维化的重要一步。钆基造影剂施用后发生的肾源性全身纤维化的潜在风险(较新的稳定型大环类造影剂使用太少而无法测量)必须与延迟诊断或误诊的风险以及碘化造影剂的潜在风险进行权衡。

不良事件风险及过敏性休克

钆基造影剂给药后的急性不良事件相对不常见。与造影剂注射相关的轻度临床症状可能包括注射部位的短暂不适、瘙痒、感觉异常、恶心/呕吐、眩晕和头痛。^[24] 大多数这些事件是能自愈的, 没有长期的后遗症, 因此可能会漏报。这些通常被认为是生理反应, 而不是真正的过敏。当包括这些副作用时, 暴露于钆后不良反应的发生率接近2.4%。^[28]

近期的3项大规模研究中, 总共包括375,000次钆基造影剂注射, 速发型超敏反应发生率为0.059%至0.079%(每10,000次注射5.9至7.9次不良事件)。^[29-31] 这些反应中的大多数是轻度的, 最常见的是荨麻疹, 几乎没有观察到严重的或危及生命的事件。中度和严重的反应(如与支气管痉挛有关的呼吸窘迫、低血压或过敏反应)为0.013至0.018%。^[29-31] 根据FDA不良事件报告系统的分析, 钆基造影剂给药后的致命反应极为罕见, 估计每百万次注射不到1次。^[30] 总体来说, 与用于计算机断层扫描的碘化造影剂相比, 使用钆剂之后的急性不良事件不太常见。^[32]

急性不良反应的危险因素包括过敏史或哮喘病史, 以及由含钆或碘的造影剂引起的反应史。一般来说, 基于钆基造影剂分子结构的不良反应发生率无明显差异^[29]; 而一些研究报道某些造影剂的不良反应发生率较高,^[29,30] 其他作者没有观察到不同化合物之间的显著差异。^[33]

妊娠和哺乳期间钆基造影剂的安全性

钆基造影剂可穿过胎盘进入胎儿的循环系统, 并被胎儿肾分泌到羊水中, 并可能在那里积聚。这引起了与解离有关的毒性和游离钆的理论关注。虽然研究没有显示钆对胎儿的直接致畸作用, 但动物研究尚未确定在妊娠情况下, 钆在超临床剂量或延长暴露时间情况下的安全性影响。^[34,35] 然而, 在少量人类研究中, 已经将钆用于妊娠期, 并且没有发现对发育中的胎儿造成致畸或致突变作用。^[36-38] 迄今为止, 尚无对照性的人类研究评估怀孕期间静脉注射钆对胎儿的影响。

虽然在理论上, 钆基造影剂对胎儿造成不良影响的风险较低, 但建议谨慎使用。FDA将钆作为C类药物分类, 在怀孕期间不推荐使用钆, 除非对胎儿的潜在的好处高于潜在的风险。美国放射学会和欧洲泌尿生殖放射学会造影剂指南的最新版本也支持保守的立场, 指出只有在绝对必要情况下才能使用钆基造影剂。在这种情况下, 应使用更稳定的造影剂(即中等和低风险造影剂)并以最低可行剂量来达到诊断结果。^[24,39] 对学术医疗中心进行的一项调查发现, 实际上, 大约三分之一的机构为孕妇注射钆基造影剂, 最常用于肿瘤分期或胎盘评估。^[40]

在静脉注射临床剂量后, 只有少量钆基造影剂会分泌到母乳中。哺乳期母亲静脉注射钆基造影剂后, 最终到达婴儿肠道的钆量少于婴儿进行造影增强MRI时允许的剂量的1%。^[41] 此外, 只有一部分被摄入的钆基造影剂被吸收到婴儿的血液中, 进一步降低了全身暴露。因此, 暴露于钆基造影剂后, 通常不需要停止哺乳。^[24,41]

总结

钆基造影剂在多年的临床应用中以及全球范围内数百万次给药中, 具有长期的安全记录。虽然在严重的潜在性肾脏疾病情况下, 肾源性全身纤维化是潜在问题, 但可以通过使用最低可行剂量的更稳定的钆螯合物来缓解这种风险, 以用于临床成像。对于安全性问题, 全面了解危险因素以及钆基造影剂注射后可能发生的不良事件发生率, 对于确保在临床中适当应用钆基造影剂注射至关重要。

第三部分 钆基造影剂在肝脏MRI中的临床应用和注意事项

专家讨论与肝脏成像相关的复杂过程。

Shaun R. Best, 医生; Vu Luong, 医生; Claude Sirlin, 医生

介绍

细胞外磁共振 (MR) 造影剂在临床上使用时间最长, 并且对于几乎任何人体器官系统成像都非常重要。然而, 由于肝脏和胆道系统有一些特殊的因素, 在某些情况下, 肝胆特异性造影剂可能是更合适的造影剂。在肝脏和胆道系统成像时, 在使用哪种造影剂的决策过程中, 会存在许多挑战, 本专栏将重点介绍肝脏和胆道系统的成像, 并讨论不同临床情况下造影剂的选择。注意, 由于缺乏对这一主题的前瞻性比较研究, 所提出的建议代表了我们的机构目前的临床实践, 主要基于专家意见。

细胞外造影剂

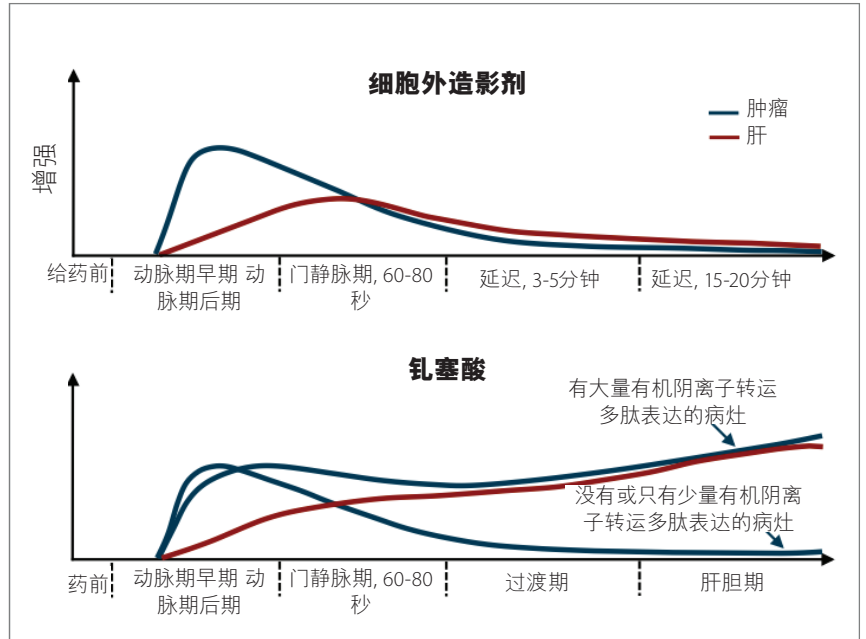
在肝脏和胆道系统中使用细胞外造影剂成像的适应症包括:

- 检测肝脏病灶;
- 确认超声或CT发现的血管瘤;
- 常规转移癌的检查: 原发性肝癌 (包括肝细胞癌 (HCC)) 和胆管癌的诊断和分期;
- 血管通畅性评估;
- 局部治疗 (如栓塞或消融) 后肿瘤反应评估; 和
- 对铁超负荷、胆红素升高大于3.5 mg/dL、或有钆塞酸给药后短暂性呼吸困难史的患者进行肝脏评估。在我们的经验中, 细胞外造影剂在这些情况下通常优于钆塞酸。

使用细胞外造影剂检测和显示肝脏病灶, 有赖于肝脏和肿瘤之间的不同灌注以及病灶形态。^[43] 正常肝脏从门静脉中获得约70%的血液供应, 约30%来自肝动脉。另外, 一小部分血流来源于周围血管和其他侧支循环。^[44] 相比之下, 绝大多数恶性肝肿瘤完全或几乎完全由肝动脉供血。^[45] 因此, 肿瘤的血管造影剂通常在动脉期比背景肝脏增强更多 (图1a)。在肝硬化中, 正常的肝实质灌注模式被改变: 门静脉血流减少, 而动脉血流量作为补偿机制而增加。^[45] 然而, 即使在肝硬化肝脏中, 恶性肿瘤通常仍比背景肝脏获得更多的动脉供应。肿瘤峰值动脉灌注发生在“肝动脉期后期”, 即造影剂初次到达肝动脉后约10至15秒; 在此期间, 门静脉通常呈中等程度的增强, 但肝静脉尚未通过顺行血流增强。后续阶段包括门静脉期和3至5分钟延迟期。通过这些阶段, 可评估有助于显示病灶细节的成像特征, 包括时间去增强模式 (例如, “消退”、“外周消退”、“褪去”、与血池类似的长时间增强) 和肿瘤 “被

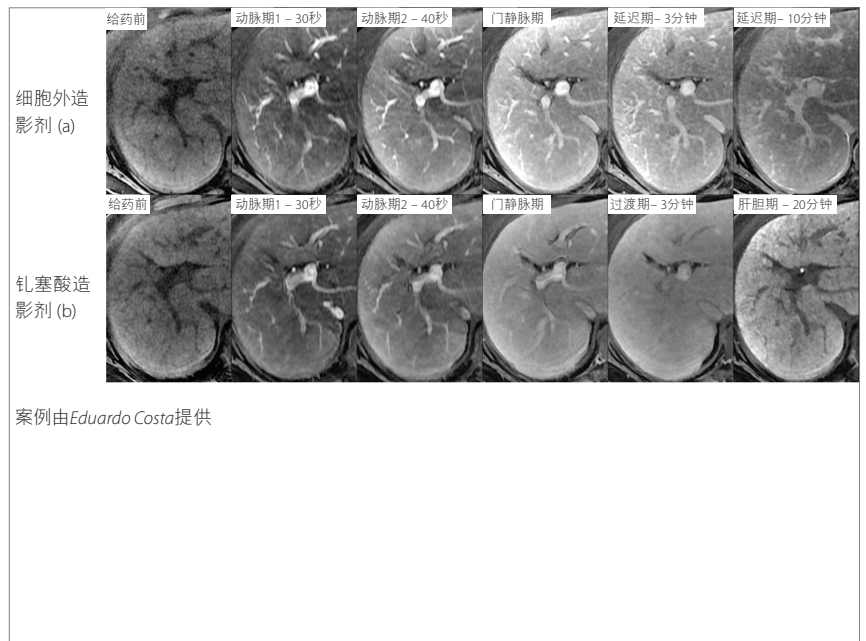
膜”的存在(图 1a 和 2a)。尽管细胞外造影剂的使用不断进步,但它是非特异性的,并且在许多良性和恶性病变(例如局灶性结节性增生、肝细胞腺瘤、血管瘤和纤维板层癌)的成像中可能存在显著重叠。对于检测<1cm的恶性结节,这些造影剂的灵敏度有限。

图 1. 细胞外造影剂 (a) 和钆塞酸 (b) 给药之后肝脏和肿瘤增强模式的图像比较。注意,在钆塞酸给药后的肝胆期,具有高OATP表达的病灶与肝实质相比显示为高信号,而低OATP表达的病灶呈低信号。AP = 动脉期; OATP = 有机阴离子转运多肽; PVP = 门静脉期。



肝和肿瘤增强模式的比较

图 2. 在肝脏中使用细胞外造影剂 (a) 和钆塞酸 (b) 后的时间增强模式比较。注意:与 (a) 中的延迟期相比,在 (b) 中的20分钟肝胆期,肝实质的信号强度增加。这个图显示了代偿良好的肝硬化肝脏的时间增强模式。在正常肝脏中会观察到类似的模式。AP = 动脉期; DP = 延迟期; HBP = 肝胆期; PVP = 门静脉期; TP = 过渡期。



案例由Eduardo Costa提供

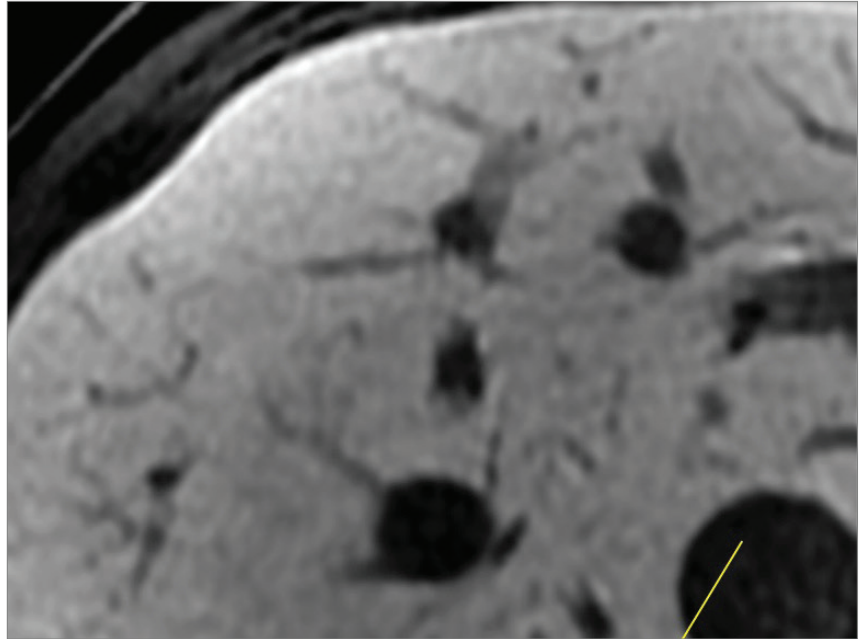
时间增强模式的比较

肝胆造影剂

细胞内肝胆MR造影剂, 包括钆贝酸二葡甲胺和钆塞酸二钠, 可显示肝细胞并检查其功能。两者都是细胞外和肝胆联合造影剂, 前者的肝细胞摄取和胆汁排泄相对较小(3%-5%), 后者的肝细胞摄取和胆汁排泄显著(~50%)。^[46,47] 通过肝细胞摄取这些造影剂可以获得肝胆期图像, 其中肝实质的增强主要由造影剂在肝内细胞积累而产生。在这一阶段, 由功能性肝细胞组成的肝脏和病灶(大多数局灶性结节性增生和再生性结节; 以及一些发育不良的结节和肝细胞癌)相对于肝脏是等信号或高信号的(图1b和3)。

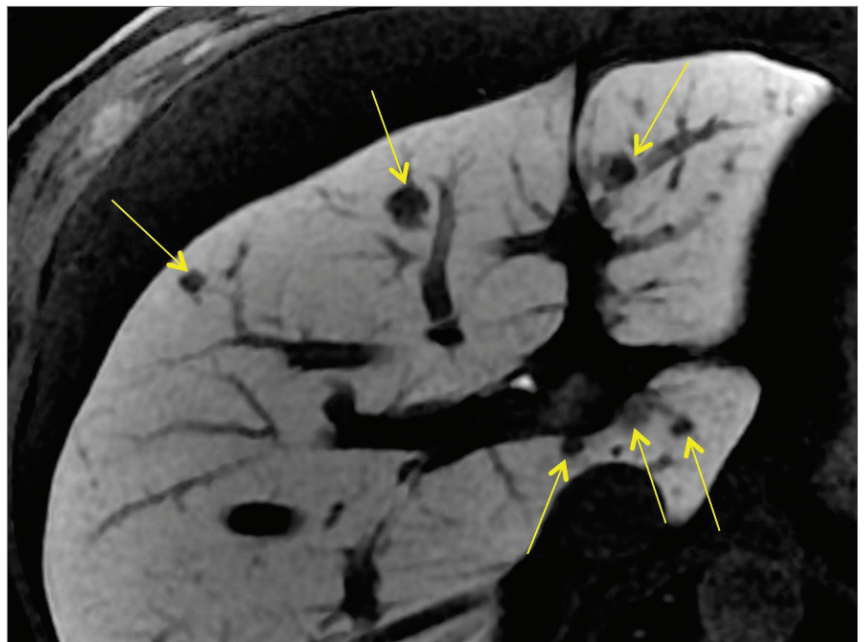
图 3. 肝胆期图像显示右后肝叶局灶性高信号病灶与局灶性结节性增生的特征相符。高信号是由于存在功能性肝细胞, 其病灶内保留有OATP表达。OATP = 有机阴离子转运多肽。

由于胆汁排泄浓缩的造影剂, 胆管甚至更加高信号。相比之下, 血管、非肝细胞病变(囊肿、血管瘤、转移瘤、胆管癌)和由功能失调的肝细胞组成的病灶(大多数肝细胞癌和纤维板层癌、肝细胞腺瘤、许多发育不良的结节)是低信号(图4和图5)。由于钆塞酸的肝胆摄取较高, 与钆贝酸二葡甲胺相比, 钆塞酸提供了更早和对比更强烈的肝胆期肝实质增强。^[47] 使用钆贝酸二葡甲胺的肝胆期最佳成像时间为注射后1至4小时, 而钆塞酸则为注射后约20分钟。^[47]



肝胆期图像

图 4. 肝胆期图像显示多个低信号结节, 与经病理证实的结肠直肠癌转移灶(箭头)特征相符。低信号是由于转移灶内缺乏功能性肝细胞。



多发低信号结节

图 5. 肝硬化患者的肝胆期图像显示右叶局部低信号病灶，与肝细胞癌特征相符。低信号是由于OATP表达降低，这是大多数肝细胞癌的特征。注意结节内的结节结构：低信号母结节内包含一个内部子结节，其保留OATP表达并具有相对于肝脏的等信号。现认为，在一些肝细胞癌和肝细胞癌子结节中保留的OATP表达是由于具有基因改变和/或表观遗传改变的细胞克隆扩增。HCC = 肝细胞癌；OATP = 有机阴离子转运多肽。

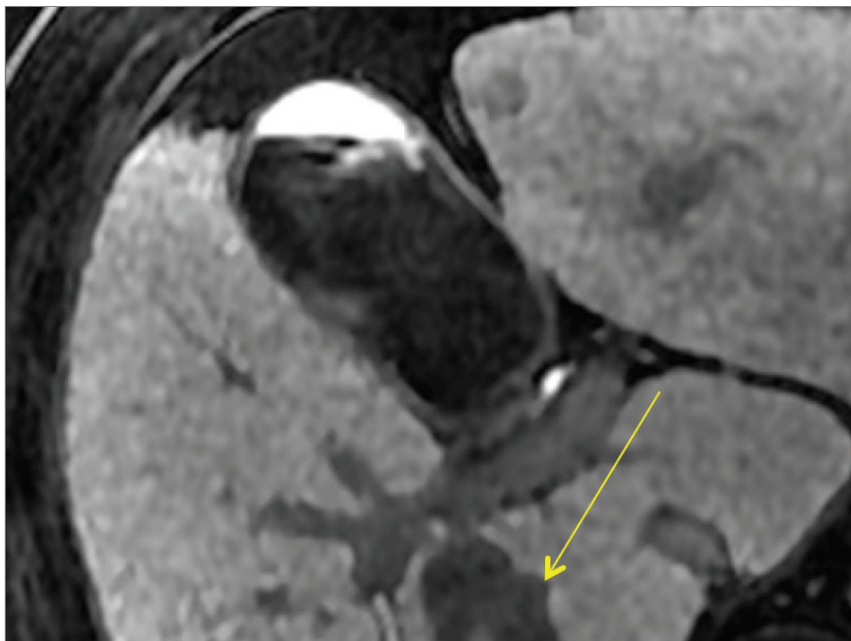
由于钆贝酸二葡甲胺的肝细胞摄取缓慢，该造影剂在成像的血管动态期具有与细胞外造影剂几乎相同的药代动力学，并且在动脉期、门静脉期和3至5分钟延迟期，钆贝酸二葡甲胺增强MRI的判读与细胞外造影剂相同。相比于纯细胞外造影剂，钆贝酸二葡甲胺具有更高的弛豫效率，并且在许多中心用作细胞外造影剂。

钆塞酸具有比钆贝酸盐更快速和明显的肝细胞摄取。因此，虽然在动脉和门静脉期，钆塞酸与细胞外造影剂以及钆贝酸二葡甲胺相似，但随后，它会变得有所不同。门静脉期后，虽然钆塞酸造影剂从细胞外间隙中清除，但钆塞酸在肝细胞内浓度逐渐增加。几分钟后，增强从肝细胞外过渡到肝细胞内（图2b）。因此，钆塞酸不能提供常规的3至5分钟延迟期；相反，它提供了一个过渡期，其中钆塞酸的细胞外和细胞内的细胞池促成了增强以及形成了以肝细胞内的细胞池为主的肝胆期。由于使用钆塞酸时，肝胆期发生更早并且对比更强烈，所以在我们的机构中，该造影剂已经替代了钆贝酸二葡甲胺用于肝胆成像。我们机构应用钆塞酸的具体适应症包括：

- 肝硬化患者的肝细胞癌监测；
- 肝切除术前，以最高的灵敏度确定患者肝转移病灶的数量和位置；
- 肝切除术后，评估患者的新转移病灶；
- 鉴别局灶性结节性增生与肝细胞腺瘤；
- 鉴别真正的肝病灶与先前在应用细胞外造影剂拍摄的CT或MR中发现的血管假性病变；和
- 潜在的局灶性结节性增生（FNH）样病变，如见于Budd-Chiari综合征的血管丰富的再生结节。

由于造影剂的胆汁排泄量大，其他适应症包括评估胆道解剖结构，这可能有助于肝脏捐献者的评估，以及胆汁渗漏和胆汁瘤的识别。

正常功能的肝细胞摄取肝胆造影剂的能力取决于三磷酸腺苷依赖性有机阴离子转运多肽的表达。肝细胞排泄肝胆造影剂的能力取决于多药耐药蛋白（MRP）的表达。在高胆红素血症的情况下，肝细胞摄取能力和胆汁排泄能力可能会降低。在我们的经验中，大于或等于3.5 mL/dL的胆红素水平会导致肝胆期的肝实质增强明显减弱，降低诊断能力和准确性。此外，由于其T2*的缩短



局部低信号病灶

效应，铁过载可以掩盖肝胆期钆塞酸对肝脏的增强，尽管摄取仍然存在。在这些情况下，通常优先选择细胞外造影剂。此外，在一些肝硬化肝脏中，尽管胆红素水平正常或接近正常，但肝胆期增强可能仍然不明显。如果遇到这种情况，建议使用细胞外造影剂进行下一次检查。

应该提到的是，一些患者在动脉期注射钆塞酸后不久就会出现不自主的短暂性呼吸困难现象。在这种情况下，由于呼吸运动伪影，会降低动脉期图像的质量，从而潜在地限制了对动脉过度增生病灶的评估。在我们的机构，我们通常建议采用细胞外造影剂对受影响的患者进行后续检查。

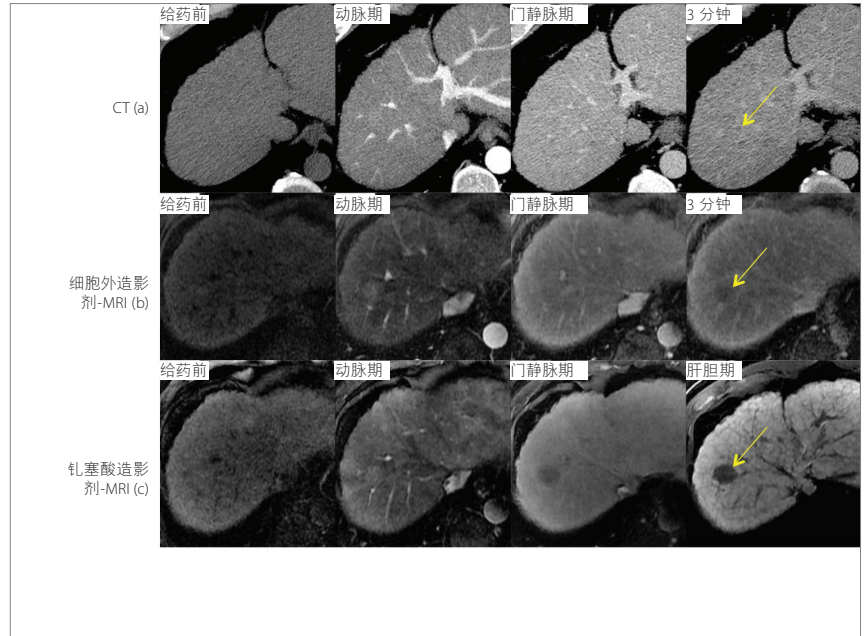
肝病灶的特征

肝细胞癌

肝细胞癌是最常见于肝硬化和慢性病毒性肝炎的肝细胞原发性恶性肿瘤。肝硬化肝脏被桥接纤维化和再生结节的背景取代，当应用细胞外MR造影剂时，可能掩盖小 (<2cm) 肝细胞癌结节的检出。^[48] 在应用细胞外造影剂时，肝细胞癌的典型造影后显像与使用碘化造影剂的CT类似：快速动脉期的高增强，随后在成像的门静脉期和延迟期出现消退。当使用肝胆造影剂时，在成像的动态阶段，肝细胞癌表现出类似的快速动脉增强与消退显像。在肝胆期，大多数是低信号（图6），被认为是反映膜转运蛋白有机阴离子转运多肽（OATP）的表达降低，^[49] 这发生在肝癌情况下。

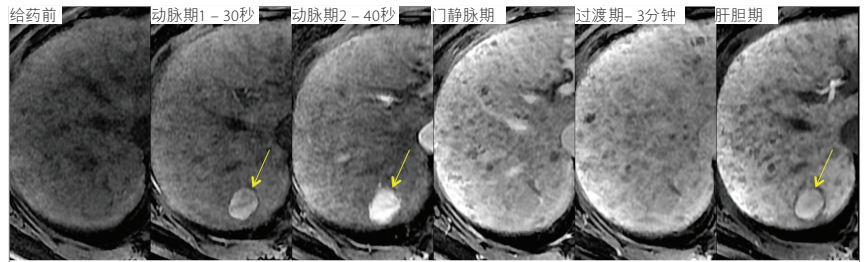
图 6. 肝细胞癌。(a) CT、(b) 应用细胞外造影剂的MRI、(c) 应用钆塞酸的MRI的比较。注意：与CT和细胞外造影剂核磁共振成像相比，钆塞酸MRI在肝胆期的右肝叶肝细胞癌病灶更明显。肝胆期的低信号是大多数肝细胞癌的特征。AP = 动脉期；HBP = 肝胆期；HCC = 肝细胞癌；PVP = 门静脉期。

少数肝细胞癌保留OATP表达并表现出肝细胞摄取，并且相对于背景肝实质，显示出等信号至高信号（图7）；据推测，一些肝细胞癌保留OATP表达可能反映基因或表观遗传的改变。



肝细胞癌

图 7. 肝细胞癌保留OATP表达并具有肝胆期高信号。钆塞酸MRI显示肝右后肝叶内的肿块，动脉期高增强，门静脉期模糊消退，肝胆期吸收钆塞酸。在肝胆期中注意低信号边缘（认为代表肿瘤被膜）。低信号边缘的存在更有力地支持肝细胞癌诊断，而不倾向于支持其他良性病变的诊断（例如局灶性结节性增生）。AP = 动脉期；HBP = 肝胆期；OATP = 有机阴离子转运多肽；PVP = 门静脉期；TP = 过渡期。



一项单中心回顾性研究表明，相比于具有相似诊断准确性的细胞外MR造影剂，钆塞酸在肝细胞癌检测中具有更大的灵敏度。^[50] 在这项研究的59例肝癌中，3例肝癌仅在肝胆期才显示病灶。虽然需要进行确证性的前瞻性研究，但是这一数据表明，除动态期外，具有肝胆期的钆塞酸可能提高肝硬化肝脏中肝细胞癌病灶（特别是小病灶）的检出。相比于细胞外造影剂，钆塞酸在检测1~2cm的肝细胞癌病灶时具有更高的灵敏度，这可以降低采用无创性成像来确诊肝细胞癌小病灶的次数。其原因是，利用成像对1到2厘米肝细胞癌进行确诊需要3个关键成像特征：动脉期高增强、出现消退和出现被膜。^[51] 基于理论考虑，钆塞酸可以为所有这些特征提供较低的灵敏度。应用比细胞外造影剂更低剂量的钆塞酸，可能降低动脉期高增强的强度；此外，如前所述，短暂性呼吸困难和呼吸运动相关性伪像可能会降低动脉期图像的质量。根据最新版本的肝脏成像报告和数据库系统（LI-RADS v2014），在使用细胞外造影剂时，可以在动脉期后的任何时间点评估消退图像，但在使用钆酸时，只能在门静脉期对其进行评估。^[51] 在使用钆酸时，不应在过渡期评估消退图像，因为肝实质的增强已经足够高，在此阶段，非肝细胞癌病灶可能出现低信号。此外，通常在造影剂给药后几分钟达到峰值的被膜增强可能被实质增强遮蔽。用于肝细胞癌成像的钆塞酸的其他理论性限制包括：对血管浸润和浸润性肝细胞癌的检测灵敏度可能较低^[52,53]，而且用于评估肿瘤对局部治疗反应的准确性可能较低。由于这些原因，在我们的机构，我们通常使用钆塞酸进行肝细胞癌监测，而细胞外造影剂用于肝细胞癌诊断、分期和治疗后肿瘤反应。

保留OATP表达的肝细胞癌

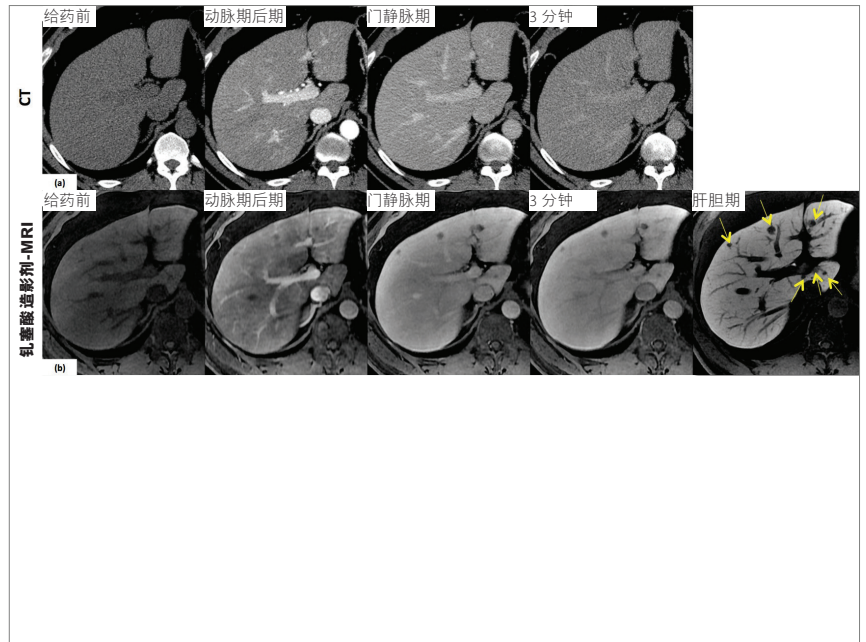
肝内胆管癌

在我们的机构，细胞外造影剂首选用于肝内胆管癌（ICC）的评估，因为该评估需要消退模式来显示特征。肝内胆管癌通常表现为：在使用细胞外造影剂时，在延迟期显示外周消退及造影剂逐渐呈同心积聚。在适当的临床情况下，这种特征性模式通常可用于正确的诊断。相比之下，肝胆期对于评估肝内胆管癌不太有用，因为肿瘤在肝胆期趋于出现低信号，这是非特异性结果。一些肝内胆管癌可能在肝胆期表现出靶状显像，其被认为类似于在应用细胞外造影剂时，延迟期的外周消退显像。然而，这种靶状显像可能不明显，并且在我们的经验中，相比于应用细胞外造影剂时的外周消退显像，它不太可靠。

转移性肝病

转移到肝脏的肝外恶性肿瘤不含功能性肝细胞。因此，肝外原发性病灶转移到肝脏的转移性病灶相对于肝胆期的肝实质呈现低信号。在钆基造影剂给药后的成像动态期，典型的转移瘤表现出外周边缘增强与相对的中心低增强。偶尔，在肝胆期，一个高信号的细边缘可能包围病灶，这被认为是由于周围胆汁反应或被压缩的正常肝实质。^[49] 在肝脏转移性疾病的检测、及鉴别小转移灶和肝血管瘤或囊肿方面，钆塞酸已经显示出优于CT（图8和9）。^[54] 胆管造影剂在肝胆期提供增强的肝实质与肝转移灶低信号之间的鲜明对比，可以为肝转移灶的检测提供高灵敏度。根据我们的经验，在考虑进行治疗性肝切除的肝转移癌患者中，这种高灵敏度可用于确定其是否符合肝切除术的条件和手术规划。

图 8. CT与钆塞酸MRI在评估肝转移病灶中的比较。(a) 对比增强CT显示右肝叶模糊的低密度区，这没有充分的特征性。(b) 应用钆塞酸的MRI检查显示，在患有已知结肠直肠癌的患者中，肝脏右叶和左叶的多个亚厘米低信号结节（箭头）与小转移病灶特征相符。这是与图4相同的病人。AP = 动脉期；HBP = 肝胆期；PVP = 门静脉期。



CT与钆塞酸MRI在评估肝转移病灶中的比较

图 9. 患有大量乳腺癌肝转移病灶的患者的假性肝硬化: CT与钆塞酸MRI对比。(a) 对比增强CT显示肝脏表面的模糊的非特异性结节，但没有局灶性病灶。(b) 钆塞酸核磁共振显示肝胆期的整个肝脏中有大量低信号的小病灶，这与广泛的肝转移病灶特征相符。这些结节解释了在CT中观察到的表面结节。HBP = 肝胆期；PVP = 门静脉期。



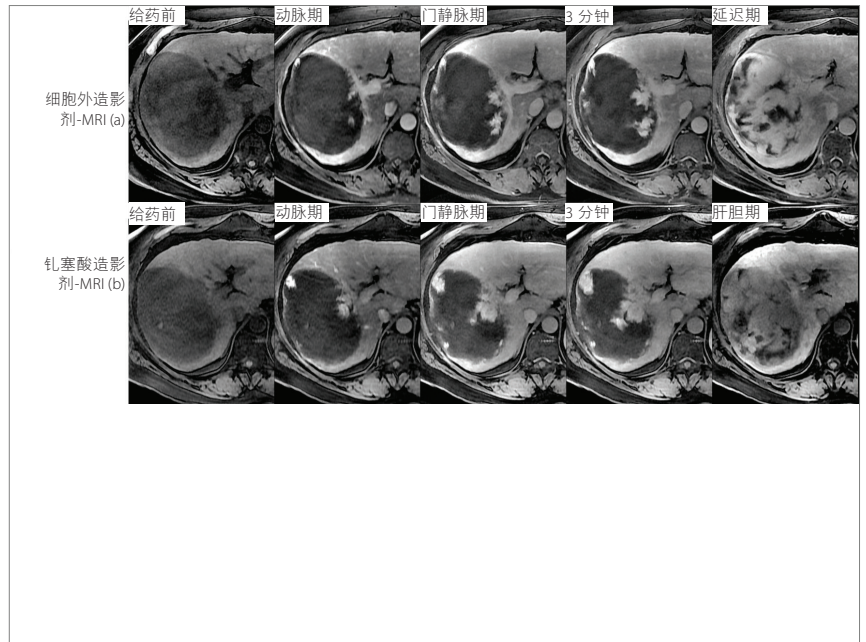
患有大量乳腺癌肝转移病灶的患者的假性肝硬化

良性原发性肝脏病变

海绵状血管瘤是常规放射学检查中常见的良性肝脏病变。放射科医师要了解典型的成像特征，而不是错误地将血管瘤当作恶性病变。使用细胞外造影剂时的典型特征包括：外周结节不连续增强，在逐渐更加延迟的图像上，造影剂逐渐呈同心状积聚，其增强程度与血池增强程度大致相似。由于钆塞酸从血池中迅速清除，血管瘤不含功能性肝细胞，在注射钆塞酸后，血管瘤显示“假性消退”；相对于肝实质，它们通常在过渡期显示为等信号，并在肝胆期形成低信号（图10）。虽然血管瘤可以通过钆塞酸确诊，但相比于应用细胞外造影剂，通过钆塞酸确诊可能更具挑战性。因此，我们使用细胞外造影剂而不是钆塞酸进行MR检查，以确认通过其他方式检测到的潜在血管瘤。

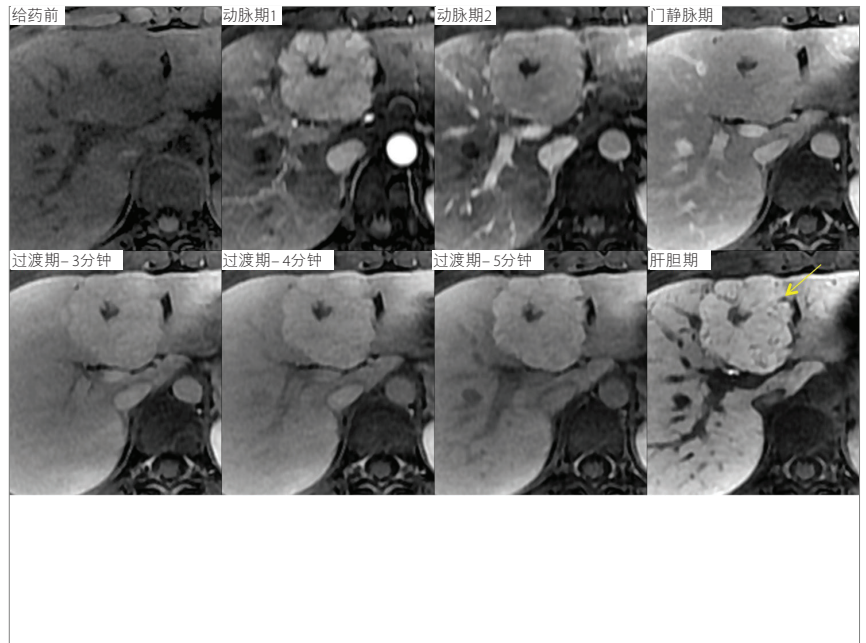
图 10. 大海绵状血管瘤 (a) 采用细胞外造影剂的MRI和 (b) 采用钆塞酸的MRI显示右肝叶中心的大肿块，其外周结节不连续增强，与肝血管瘤特征相符的逐渐灌注。注意，由于缺乏功能性肝细胞，使用钆塞酸 (b) 成像的肝胆期病灶呈相对低信号。肝胆期病灶内的残留信号与造影剂在血管瘤细胞外间隙的缓慢清除有关。AP = 动脉期；DP = 延迟期；HBP = 肝胆期；PVP = 门静脉期。

局灶性结节性增生和肝细胞性腺瘤 (HCA) 是主要发生于育龄妇女的肝脏病变；根据其病原分子亚型，HCA可能与口服避孕药有关。^[55] 病灶通常是无症状的，常偶然在成像检查中发现。局灶性结节性增生是良性的，几乎没有恶性或出血可能。相比之下，根据其亚型，肝细胞性腺瘤可能出血；它们也具有极小的恶变几率。由于其不同的生物学表现和临床意义，鉴别局灶性结节性增生和肝细胞性腺瘤在临床上很重要。当用细胞外造影剂成像时，局灶性结节性增生和肝细胞性腺瘤在显像上可能重叠：两者可能在动脉期出现广泛性高增强，并在动态期后期褪去至等信号。在这些情况下，肝胆造影剂可以帮助鉴别病灶。大多数局灶性结节性增生保留了表达，并在肝胆期显示等信号或高信号，而肝细胞性腺瘤具有较高的OATP受体表达，并且在肝胆期呈低信号（图11和12）。^[56]



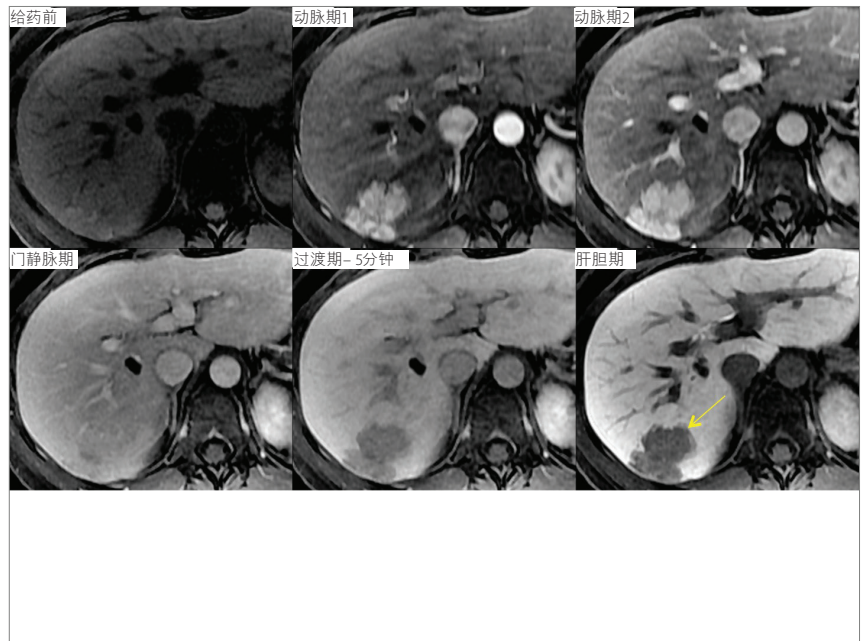
大海绵状血管瘤

图 11. 局灶性结节性增生。使用钆塞酸造影剂的MRI显示在门静脉期，相对于肝实质，动脉增强的肿块褪去至等信号。肿块在过渡期和肝胆期（箭头）滞留钆塞酸，与局灶性结节性增生特征相符。钆塞酸滞留是由于功能性肝细胞的OATP介导的细胞内摄取。AP = 动脉期；HBP = 肝胆期；OATP = 有机阴离子转运多肽；PVP = 门静脉期；TP = 过渡期。



局灶性结节性增生

图 12. 肝细胞腺瘤。使用钆塞酸造影剂的MRI显示动脉增强肿块，在门静脉期具有模糊的消退区域，并且具有与肝细胞腺瘤特征相符的过渡期和肝胆期（箭头）低信号。过渡期和肝胆期低信号是由于在功能低下的肝细胞中的OATP表达降低。AP = 动脉期；HBP = 肝胆期；OATP = 有机阴离子转运多肽；PVP = 门静脉期；TP = 过渡期。

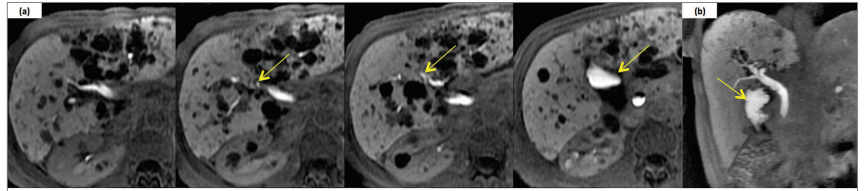


肝细胞腺瘤

胆道解剖学、胆汁渗漏和胆汁瘤评估

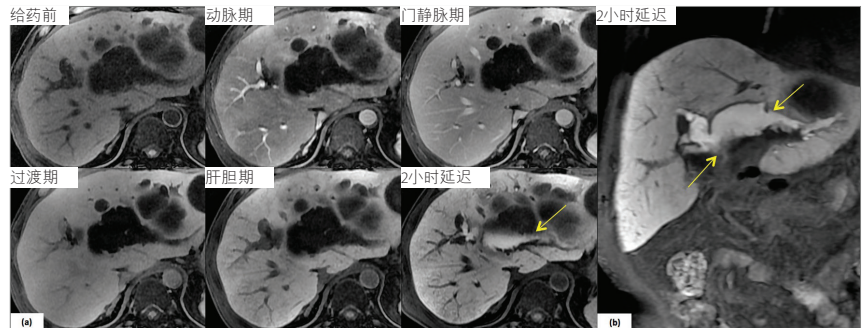
磁共振胰胆管造影 (MRCP) 利用重度T2加权图像来描绘胆道解剖结构，被广泛用于胆道树评估。然而，它不提供关于胆道系统的功能信息。将采用肝胆造影剂进行造影后的系列成像添加到磁共振胰胆管造影协议中，可以获得功能性和额外的解剖信息。在我们的临床经验中，肝胆期可以提供胆道解剖结构的详细评估，这可能对手术规划有帮助，特别是在活体肝供体候选人中，可以准确评估胆汁瘤和胆汁渗漏中的胆道狭窄和泄漏部位 (图13和14)。

图 13. 胆囊切除术后的胆汁渗漏。在延迟肝胆期，应用钆塞酸的MRI显示不透明的胆管造影剂，以及胆道系统外侧（箭头a）的造影剂积聚的局部区域，这与胆囊切除术后胆管损伤和胆汁渗漏的特征相符。额外的斜冠状位最大强度投影（MIP）图像显示胆汁渗漏的胆管（b中的箭头）。肝脏和肾脏中的许多低信号病灶对应于在T2加权图像上确认的肝和肾囊肿（未显示）。



胆囊切除术后的胆汁渗漏

图 14. 原位肝移植后胆道腐痂形成和坏死。使用钆塞酸造影剂的MRI显示在2小时延迟图像（a中的箭头）中，肝脏中心的局灶性不增强、低信号区域开始积聚被排泄出来的造影剂。冠状位2小时延迟图像（b）显示胆道坏死（箭头）区存在大面积造影剂积聚的局灶区域。如这种情况所示，相比于肝胆期成像通常所需的成像延迟，胆汁渗漏可能需要更延迟的成像。

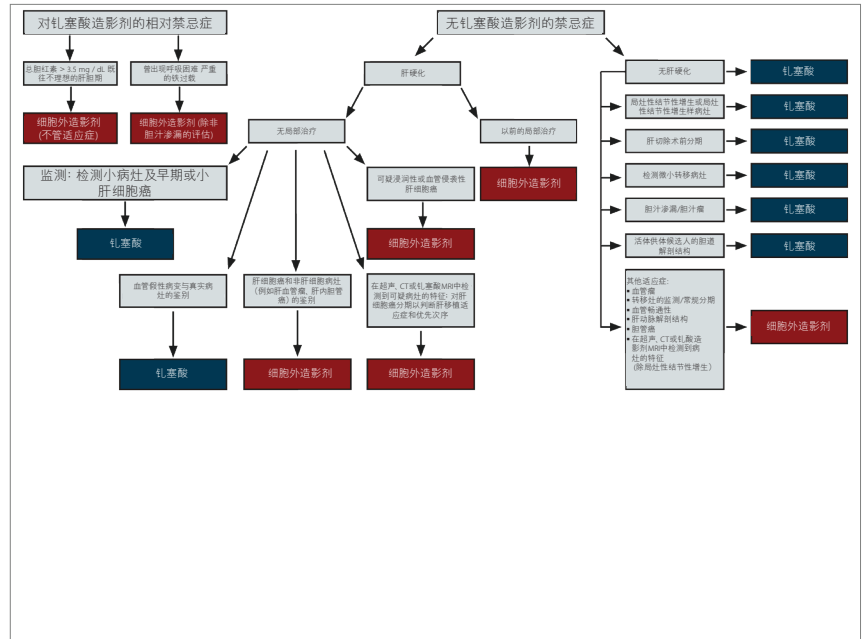


原位肝移植后胆道腐痂形成和坏死

总结

我们使用钆塞酸二钠造影剂与细胞外造影剂之间的区别如图15所示。重要的是要注意，虽然肝胆期有强大的辅助作用，但绝不能孤立地判读它。放射科医生应使用他们掌握的所有工具，包括临床背景和常规MR系列图像中的发现，以进行准确的评估。

图 15. 作者演示如何选择钆塞酸或细胞外造影剂进行肝脏和胆道成像。ECA = 细胞外造影剂；HCC = 肝细胞癌。



选择造影剂

参考文献

1. Sherry AD, Caravan P, Lenkinski RE. Primer on gadolinium chemistry. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30:1240-1248.
2. Brasch RC. Introduction to the gadolinium class. *J Comp Assist Tomogr*. 1993;17(suppl 1):S14-S18.
3. Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36:1060-1071.
4. Brasch RC. New directions in the development of MR imaging contrast media. *Radiology*. 1992;183:1-11.
5. Chanyaputhipong J, Low SC, Chow PK. Gadoxetate acid-enhanced MR imaging for HCC: a review for clinicians. *Int J Hepatol*. 2011;2011:489342.
6. de Haën C, Gozzini L. Soluble-type hepatobiliary contrast agents for MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1993;3:179-186.
7. Lewis M, Yanny S, Malcolm PN. Advantages of blood pool contrast agents in MR angiography: a pictorial review. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56:187-191.
8. Pascolo L, Cupelli F, Anelli PL, et al. Molecular mechanisms for the hepatic uptake of magnetic resonance imaging contrast agents. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:746-752.
9. Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol*. 2004;14:559-578.
10. Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB. Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications. *Chem Rev*. 1999;99:2293-2352.
11. Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hütter J, Weinmann HJ. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Invest Radiol*. 2008;43:817-828.
12. White GW, Gibby WA, Tweedle MF. Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) versus Gd(HP-DO3A) (ProHance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Invest Radiol*. 2006;41:272-278.
13. Prince MR, Arnoldus C, Frisoli JK. Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. *J Magn Reson Imaging*. 1996;6:162-166.
14. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet*. 2000;356:1000-1001.
15. Grobner T. Gadolinium -- a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1104-1108.
16. Wahba IM, Simpson EL, White K. Gadolinium is not the only trigger for nephrogenic systemic fibrosis: insights from two cases and review of the recent literature. *Am J Transplant*. 2007;7:2425-2432.
17. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2359-2362.
18. Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol*. 1998;5:491-502.
19. Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:27-30.
20. High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:21-26.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents -- St. Louis, Missouri, 2002-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:137-141.
22. Saitoh T, Hayasaka K, Tanaka Y, Kuno T, Nagura Y. Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. *Radiat Med*. 2006;24:445-451.

23. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: a serious late adverse reaction to gadodiamide. *Eur Radiol.* 2006;16:2619-2621.
24. American College of Radiology. Manual on Contrast Media. Version 9. 2013. http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast%20Manual/2013_Contrast_Media.pdf. Accessed May 1, 2015.
25. Wang Y, Alkasab TK, Narin O, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis after adoption of restrictive gadolinium-based contrast agent guidelines. *Radiology.* 2011;260:105-111.
26. Altun E, Martin DR, Wertman R, Lugo-Somolinos A, Fuller ER, Semelka RC. Nephrogenic systemic fibrosis: change in incidence following a switch in gadolinium agents and adoption of a gadolinium policy -- report from two U.S. universities. *Radiology.* 2009;253:689-696.
27. Martin DR, Krishnamoorthy SK, Kalb B, et al. Decreased incidence of NSF in patients on dialysis after changing gadolinium contrast-enhanced MRI protocols. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31:440-446.
28. Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, Gross CA, Lasser TA. Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology.* 1995;196:439-443.
29. Jung JW, Kang HR, Kim MH, et al. Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology.* 2012;264:414-422.
30. Prince MR, Zhang H, Zou Z, Staron RB, Brill PW. Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196:W138-W143.
31. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:1533-1538.
32. Hunt CH, Hartman RP, Hesley GK. Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456,930 doses. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:1124-1127.
33. Shellock FG, Parker JR, Pirovano G, et al. Safety characteristics of gadobenate dimeglumine: clinical experience from intra- and interindividual comparison studies with gadopentetate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging.* 2006;24:1378-1385.
34. Rofsky NM, Pizzarello DJ, Weinreb JC, et al. Effect on fetal mouse development of exposure to MR imaging and gadopentetate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging.* 1994;4:805-807.
35. Soltys RA. Summary of preclinical safety evaluation of gadoteridol injection. *Invest Radiol* 1992;27(suppl 1):S7-S11.
36. Marcos HB, Semelka RC, Worawattanakul S. Normal placenta: gadolinium-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology.* 1997; 205:493-496.
37. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Carducci B, Caruso A. Gadolinium periconceptional exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:99-101.
38. Spencer JA, Tomlinson AJ, Weston MJ, Lloyd SN. Early report: comparison of breath-hold MR excretory urography, Doppler ultrasound and isotope renography in evaluation of symptomatic hydronephrosis in pregnancy. *Clin Radiol.* 2000;55:446-453.
39. ESUR Guidelines on Contrast Media, Version 8.1. <http://www.esur.org/guidelines>. Accessed May 1, 2015.
40. Jaffe TA, Miller CM, Merkle EM. Practice patterns in imaging of the pregnant patient with abdominal pain: a survey of academic centers. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:1128-1134.
41. Kubik-Huch RA, Gottstein-Aalame NM, Frenzel T, et al. Gadopentetate dimeglumine excretion into human breast milk during lactation. *Radiology.* 2000;216:555-558.
42. Ersoy H, Rybicki FJ. Biochemical safety profiles of gadolinium-based extracellular contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26:1190-1197.
43. Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani DV. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics.* 2009;29:1725-1748.

44. Chiandussi L, Juliani G, Greco F, Cravero D, Sardi G, Toscano G. Hepatic portography by direct catheterization of the portal vein through the round ligament of the liver (ligamentum teres). *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1967;99:625-628.
45. Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, Aguirre DA, Sirlin CB. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *Radiographics*. 2006;26:1621-1636.
46. Kirchin MA, Pirovano GP, Spinazzi A. Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA): an overview. *Invest Radiol*. 1998;33:798-809.
47. Jeong WK, Kim YK, Song KD, Choi D, Lim HK. The MR imaging diagnosis of liver diseases using gadoxetic acid: emphasis on hepatobiliary phase. *Clin Mol Hepatol*. 2013;19:360-366.
48. Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology*. 2001;219:445-454.
49. Goodwin MD, Dobson JE, Sirlin CB, Lim BG, Stella DL. Diagnostic challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents. *Radiographics*. 2011;31:1547-1568.
50. Park G, Kim YK, Kim CS, Yu HC, Hwang SB. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI in the detection of hepatocellular carcinomas: comparison with gadopentetate dimeglumine. *Br J Radiol*. 2010;83:1010-1016.
51. American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System, version 2014. <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>. Accessed May 1, 2015.
52. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology*. 2014;272:635-654.
53. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology*. 2014;273:30-50.
54. Kim YK, Park G, Kim CS, Yu HC, Han YM. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI for the detection and characterisation of liver metastases: comparison with multidetector-row CT. *Br J Radiol*. 2012;85:539-547.
55. Lizardi-Cervera J, Cuéllar-Gamboa L, Motola-Kuba D. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: a review. *Ann Hepatol*. 2006;5:206-211.
56. Mohajer K, Frydrychowicz A, Robbins JB, Loeffler AG, Reed TD, Reeder SB. Characterization of hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia with gadoxetic acid. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36:686-696.

缩写

ACR = 美国放射学会

AP = 动脉期

BBB = 血脑屏障

DP = 延迟期

ECA = 细胞外造影剂

FDA = 美国食品和药物管理局

FNH = 局灶性结节性增生

GBCA = 钆基造影剂

Gd = 钆

HBP = 肝胆期

HCC = 肝细胞癌

HCA = 肝细胞腺瘤

ICC = 肝内胆管癌

MIP = 最大强度投影

MR = 磁共振

MRA = 磁共振血管造影

MRI = 磁共振成像

MRCP = 磁共振胰胆管造影

MRP = 多药耐药蛋白

NSF = 肾源性全身纤维化

OATP = 有机阴离子转运多肽

PVP = 门静脉期

TP = 过渡期

免责声明

本文档仅用于教学目的。阅读本文档内容并不会获得继续医学教育 (CME) 学分。欲参与本次活动, 请访问 <http://medscape.org/anthology/gbca>

欲了解本次活动内容方面的问题, 请发送电子邮件给本次教育活动的提供方: CME@medscape.net

若需技术支持, 请联系 CME@medscape.net

以上介绍的教育活动可能涉及基于病例的模拟场景。在这些场景中描述的患者都是虚构的, 与任何实际的患者没有关联, 也不应推断存在此种关联。

这里给出的材料并不一定代表 Medscape, LLC 或者那些在 medscape.org 网站上支持教育立项的公司的观点。这些信息可能讨论尚未获得美国食品和药物管理局批准的治疗性产品以及已获批产品的标签外用途。使用任何被讨论的治疗性产品前, 请咨询合格的医疗保健专业人员。阅读这些材料的医疗保健专业人员治疗患者或者使用本教育活动中描述的任何治疗前, 应当验证所有的信息和数据。

Medscape Education © 2017 Medscape, LLC