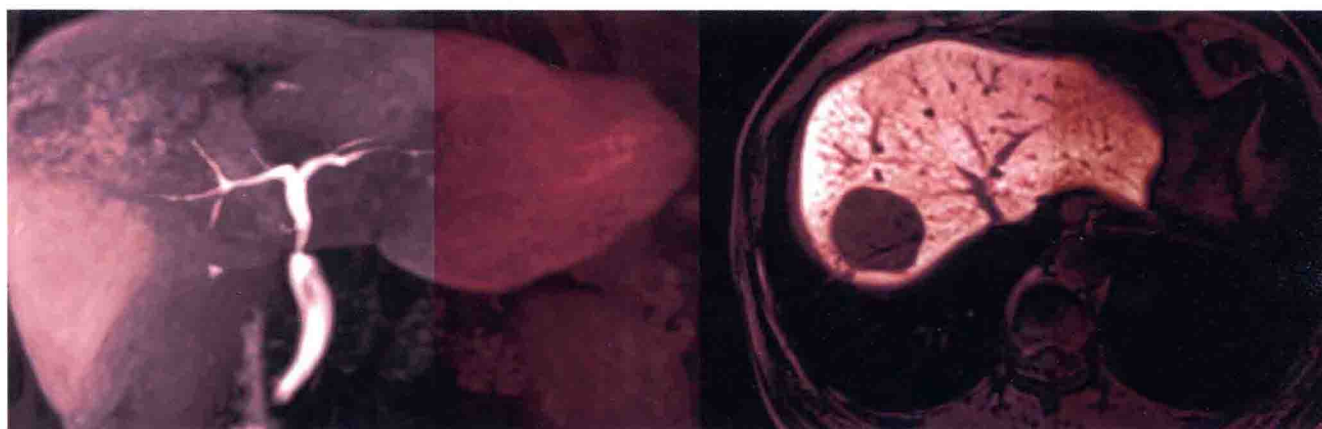


肝胆特异性MR对比剂 临床应用

主 编 冯仕庭 李子平



肝胆特异性 MR 对比剂 临床应用

主 审 杨建勇

主 编 冯仕庭 李子平

副 主 编 彭振鹏 郑可国

编 者 (按姓氏笔画排序)

冯仕庭 伍 玲 李子平

罗宴吉 金倩娜 郑可国

彭振鹏 蔡华崧 翟凤仪

主编助理 王晓玲 周丽莎

单 位 中山大学附属第一医院

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

肝胆特异性 MR 对比剂临床应用 / 冯仕庭, 李子平主编.
—北京: 人民卫生出版社, 2015
ISBN 978-7-117-20481-1

I. ①肝… II. ①冯…②李… III. ①肝疾病—核磁共振成像—诊断学②胆道疾病—核磁共振成像—诊断学
IV. ①R575.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 052642 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

肝胆特异性 MR 对比剂临床应用

主 编: 冯仕庭 李子平
出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830
印 刷: 三河市潮河印业有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 889×1194 1/16 印张: 12
字 数: 372 千字
版 次: 2015 年 5 月第 1 版 2015 年 5 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-20481-1/R·20482
定 价: 49.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



► 冯仕庭 ◀

中山大学附属第一医院副主任医师，硕士研究生导师。2000年毕业于中山医科大学，毕业后一直在中山大学附属第一医院医学影像科工作，2010年12月获聘为副主任医师。主要的研究方向是腹部疾病的影像诊断，尤其专注于消化系统疾病影像诊断的临床与科研工作。近年来，以第一作者或通讯作者在各级专业杂志上发表40多篇论文，其中SCI收录杂志论文接近20篇。曾主编专著1本，参与编写出版著作多本。主持国家自然科学基金、省部级科研基金多项。



► 李子平 ◀

教授、主任医师、博士研究生导师。中山大学附属第一医院影像医学科副主任、放射诊断专科主任。现任中国医师协会放射科分会全国委员，中华医学会放射学分会腹部学组委员，广东省医学会放射学分会副主任委员，广东省放射科医师学会副主任委员，广东省健康医学会影像诊断分会副主任委员，广东省中西医结合学会影像诊断专业委员会副主任委员，《影像诊断与放射介入杂志》副主编及多个专业杂志编委。

1984年中山医科大学毕业。2002年6月获聘为教授、主任医师。擅长于腹部疾病影像诊断，尤其是消化系统疾病的CT、MR诊断。曾以第一作者、通讯作者或指导研究生在各级专业杂志上发表90多篇论文，SCI收录的杂志上发表20余篇。参与编写出版13部著作。近年来开展消化系统肿瘤的分子和功能影像研究。曾获得广东省科委科技进步二等奖、广东省科委科技进步三等奖、广东省卫生厅医药卫生科技进步奖二等奖。

序 言

MR 是一种独特的影像检查方法,具有优越的软组织分辨力,无电离辐射的风险,避免了碘对比剂的毒副作用,已经成为肝脏最重要的影像检查方法之一。MR 多序列、多参数、多方位成像的特点使一次 MR 检查即可获得丰富的诊断信息,非常适合肝脏综合性的评价,包括利用各种 T1 及 T2 加权序列观察软组织情况,利用钆对比剂进行常规动态增强扫描了解病灶的血供情况,利用 MR 血管成像观察血管结构,利用 MR 胆管造影观察胆管树的结构等。

近年来,肝脏 MR 技术发展迅速,除了动态增强扫描、弥散加权成像、灌注成像、波谱成像等各种成像序列外,更加安全高效、特异性高的新型 MR 对比剂不断涌现,使 MR 不但能清楚显示组织器官的形态变化,而且反映出肝脏的功能和代谢方面的动态变化。MR 在肝脏的临床应用上已经由解剖、形态学向各种功能成像方面发展,并逐步在分子成像上扮演一个独特的角色。

Gd-EOB-DTPA 是一种新型的肝胆特异性 MR 对比剂,它不但具有常规钆(Gd)类对比剂的全部功能,能充分反映组织器官的血流动力学改变;还具有特异性对比剂的功能,同时反映肝细胞的功能状态。因此,Gd-EOB-DTPA 在肝脏疾病的诊断具有“三位一体”的优点,包括肝结节准确的定性诊断、肝功能的评价、胆管形态及功能的评价。Gd-EOB-DTPA 使肝脏疾病的影像诊断进入一个崭新的里程,在国外发达国家已经广泛应用,而在国内的应用仍处于初步阶段,在应用时仍有较多的实际问题需要进一步研究和探讨。

我的同事冯仕庭和李子平医生很快就意识到这一新型对比剂的运用潜力和临床价值,他们整理了相关资料和初步临床运用的经验,为了及时地向同道分享有关的背景知识和运用经验,写出了这本介绍这种特殊对比剂的专著。

本章分为 8 个章节,收集了 600 多张图片,深入浅出地从技术及疾病诊断等各方面对 Gd-EOB-DTPA 的临床应用进行了详细的介绍。许多外科和内科医师都认为肝脏 MR 的图像解读复杂,特别是 Gd-EOB-DTPA 增强 MR。这本书通过丰富的病例资料和图片,使读者掌握肝脏 MR 图像判断的方法和要点,对各种肝脏病变 Gd-EOB-DTPA 增强 MR 特点有较全面的了解。因此,我推荐这本书给放射科医师、外科医师、内科医师及放射科技师,相信一定会给大家带来收获。



► 杨建勇 ◀

中山大学附属第一医院 杨建勇

2015 年 5 月

MR 应用于疾病的临床诊断已经有 30 多年的历史,无创、无辐射和具有良好的软组织分辨力的优点使其得到迅速发展。随着硬件和软件的不断升级,MR 图像质量不断提高,应用范围也不断地扩展,已经成为肝脏和胆道系统检查的主要手段。目前,MR 在国内正在加速普及,广大中基层的医疗单位已经使用 MR 作为肝脏及胆道系统的常规检查手段。

Gd-EOB-DTPA 是一种新型的肝胆 MR 特异性对比剂,它有机结合了形态诊断与功能诊断的优点,为肝脏及胆道系统疾病 MR 诊断提供了另一种诊断思路,大大扩张了 MR 在肝胆疾病诊断中的优势。由于 2011 年 Gd-EOB-DTPA 在中国上市,其相应的 MR 知识普及未能跟上设备的发展,广大中基层的医生有必要及时丰富该方面的知识。笔者所在的单位中山大学附属第一医院,是国内较早引入 Gd-EOB-DTPA 进行临床应用的单位。在过去近 3 年的工作和研究中,在 Gd-EOB-DTPA 增强 MR 的临床应用方面积累了一定的经验。为了与同道们分享这些资料和经验,从事肝胆疾病研究的教授、副教授和讲师等共同编写了《肝胆特异性 MR 对比剂临床应用》一书,供读者参考。

本书着重临床实用性,对肝脏和胆道系统中各种常见病变的 Gd-EOB-DTPA 增强表现进行详细的分析,包括其典型的表现和非典型的表现,同时对 Gd-EOB-DTPA 在国际上一些新的应用进展进行了较系统的介绍,希望借此抛砖引玉,帮助读者更全面地认识 Gd-EOB-DTPA 在肝胆疾病方面的诊断价值,并从中吸取经验教训,尤其是肝癌鉴别诊断方面的经验。书中既描述了肝脏和胆道系统疾病常规 MR 检查的表现,也描述了 Gd-EOB-DTPA 增强扫描后的 MR 表现,同时还描述了各种肝脏病变的 MR 鉴别诊断。我们希望通过更多具体病例 MR 图片的帮助,能具体解决日常医疗工作中遇到的疑难诊断。

本书以临床实用为目的,既适合影像专业的医师、技术人员,也适合临床相关各专科。由于编者水平有限,本书难免出现疏误、不足之处,请各位读者批评指出,以便日后进一步改进。

冯仕庭 李子平

中山大学附属第一医院医学影像科

2015 年 5 月 10 日

目 录

第一章 肝胆特异性 MR 对比剂简介	1
第一节 概述	1
第二节 MR 对比剂的发展历史	1
第三节 常用的肝脏 MR 对比剂及其介绍	4
一、Gd 类小分子细胞外间隙非特异性分布对比剂	4
二、血池性 MR 对比剂	8
三、单核-吞噬细胞系统靶向性对比剂	10
四、肝胆特异性 MR 对比剂	12
第二章 肝脏 MR 检查的扫描方案及优化	17
第一节 肝脏 MR 扫描的常规序列	17
一、MR 平扫序列	17
二、MR 增强序列	18
三、特殊扫描序列	22
四、磁共振胰胆管成像扫描序列	24
五、肝脏 MR 检查质量控制	25
第二节 肝胆特异性 MR 对比剂检查的扫描序列	26
一、平扫序列	26
二、增强扫描序列	26
三、特殊扫描序列	27
第三节 肝胆特异性 MR 对比剂检查的扫描方案及优化	27
一、注射方案与注意事项	27
二、扫描序列的选择、顺序及优化	28
三、附录	35
第三章 肝胆特异性 MR 对比剂在肝脏结节诊断中的应用	36
第一节 肝胆特异性 MR 对比剂在肝脏结节定性诊断的原理及理论依据	36
第二节 肝细胞癌的 MR 表现	38
一、肝细胞癌的典型 MR 表现	38
二、肝细胞癌的不典型 MR 表现	60
第三节 肝脏局灶性结节增生的 MR 表现	67
一、肝脏局灶性结节增生的典型 MR 表现	68
二、肝脏局灶性结节增生的不典型 MR 表现	72
第四节 肝脏海绵状血管瘤的 MR 表现	80

第五节 肝硬化不典型增生结节的 MR 表现	86
一、肝硬化中肝细胞结节的命名	86
二、肝硬化肝细胞结节的血管演变	87
三、肝硬化中肝细胞结节的 MR 表现	87
第六节 肝细胞腺瘤的 MR 表现	91
第七节 肝脏转移瘤的 MR 表现	93
第八节 炎性假瘤的 MR 表现	97
第九节 肝脏特异性 MR 对比剂在肝脏特殊情况下的应用	99
一、肝硬化背景	99
二、脂肪肝背景	108
第四章 肝脏特异性 MR 对比剂结合 T₁ Mapping 序列在肝脏疾病中的应用	119
第一节 T ₁ Mapping 的参数及计算方法	119
第二节 T ₁ Mapping 的扫描序列简介	120
第三节 肝胆特异性 MR 对比剂结合 T ₁ Mapping 序列在肝脏疾病中的应用	121
一、肝局灶性病变的定性诊断	121
二、肝功能评价	125
第五章 肝胆特异性 MR 对比剂在肝脏功能评价中的应用	127
第一节 肝脏功能影像学评价的意义	127
第二节 肝胆特异性 MR 对比剂在肝脏功能评价的原理及理论依据	129
第三节 肝胆特异性 MR 对比剂在全肝肝脏功能评价中的应用	130
第四节 肝胆特异性 MR 对比剂在节段性肝脏功能评价中的应用	134
第六章 肝胆特异性 MR 对比剂在胆管疾病诊断中的应用	137
第一节 胆管期扫描时间的选择	137
第二节 肝功能对肝胆特异性 MR 对比剂增强胆管显像的影响	139
第三节 胆管疾病的肝胆特异性 MR 对比剂增强 MR 表现	140
一、周围型胆管细胞癌的 MR 表现	140
二、肝门部胆管癌的 MR 表现	143
三、胆石症	146
四、其他胆管疾病的表现	147
第七章 肝胆特异性 MR 对比剂在肝癌疗效评估中的应用	151
第一节 肝胆特异性 MR 对比剂在肝癌介入术后疗效评估中的应用	151
一、肝癌介入治疗现状	151
二、肝癌介入治疗后运用特异性 MR 对比剂随访的优势	151
三、特异性 MR 对比剂在 TACE 术后患者随访中的运用	153
四、特异性 MR 对比剂在消融术后患者随访中的运用	159
第二节 肝胆特异性 MR 对比剂在肝癌切除术疗效评估中的应用	162
一、肝癌切除术后复发或转移的 MR 表现	162
二、肝细胞特异性对比剂 MR 检查肝癌切除术后评价肝功能	164

第八章 肝胆特异性 MR 对比剂检查的注意事项及护理	166
第一节 肝胆特异性 MR 对比剂检查的适应证与禁忌证	166
一、Gd-EOB-DTPA 注射液的成分、理化数据和外观	166
二、Gd-EOB-DTPA 增强检查的适应证	167
三、Gd-EOB-DTPA 增强检查的禁忌证	167
第二节 肝胆特异性 MR 对比剂检查的注意事项	167
第三节 肝胆特异性 MR 对比剂检查的不良反应与处理	168
一、Gd-EOB-DTPA 的不良反应	168
二、不良反应的处理	170
三、不良反应的预防	170
第四节 肝胆特异性 MR 对比剂检查的护理配合	171
一、评估	171
二、检查前准备	172
三、检查时配合	174
四、检查后护理	174
五、小结	175
参考文献	176
中英文对照索引	182

第一节 概 述

自从 20 世纪 70 年代以来,影像技术包括超声、MRI(magnetic resonance imaging)、CT(computed tomography)的迅速发展,使肝胆病变的诊断水平有了明显的提高。原发性和继发性肿瘤的治疗技术不断进步,要求影像科医生能够更加精确地发现和描述局部肝脏病灶的特点。因为侵入性的外科诊断技术需要更高的费用而且大多数的患者不愿接受,所以需要更加先进和及时的影像学检查,提高疾病的无创性诊断水平,并且为那些真正需要活检或手术的患者做出更加精确的诊断。

肝胆的影像学检查最首要的任务是发现肝脏病变并确定其数目、部位和范围,其次是精确地描述病变的特征,如是良性或恶性,是原发肿瘤还是转移性肿瘤;同时还要提供肝脏血管的情况,以及病变与周围结构的空間关系,并对恶性肿瘤进行分期等。

在各种影像学检查中,超声检查因为具有操作方便,价格便宜等优点,可作为肝胆病变筛查的首选检查方式,但超声的分辨率低,容易受操作者经验技巧等因素影响,对肝胆病变的进一步定性存在较多的局限性。CT 与 MR 检查已经成为肝胆疾病诊断的最重要检查方法之一。MR 与 CT 比较,具有以下突出的优点:①对人体没有生物学损害,无电离辐射的危险;②可任意角度成像,能获得原始的三维断面成像而无需重建就可获得多方位的图像;③具有很高的空间分辨率和软组织分辨率,对软组织结构的显示特别清楚;④可进行多种序列、多种参数成像,包括功能成像和分子成像,不仅可区别组织间 T_1 和 T_2 弛豫特性的差别,并且可以通过各种技术手段,如脂肪抑制、磁化传递等来提高组织之间的对比,为明确病变性质提供更丰富的影像信息。

相当一部分的肝胆病变依靠平扫即可检出,但是许多病变仍需要通过注射对比剂增加组织间的信号差异来获取诊断信息。进行肝脏 MR 增强扫描的目的在于:①病变的血供与正常组织间存在不同程度的差异,通过应用对比剂,改善 MR 影响的固有对比,增强病变与组织间的差异,达到发现病变的目的;②通过向静脉内快速注入对比剂,在不同时期和时间点肝脏内病灶的信号变化,从而判断该病灶的血供特点,为进一步的定性诊断提供更多的信息;③准确评价血管,明确病变与血管的空间关系;④通过使用特异性对比剂,该对比剂在不同组织内进行选择性分布,从而判断肝内病变的生物学乃至分子学水平的信息。

第二节 MR 对比剂的发展历史

理想的肝脏影像学检查是能够完成以上的四个诊断任务,并且具有较高的敏感性和特异性(较少的假阳性和假阴性)。为达到上述目标,各种 MR 扫描技术不断发展,各种对比剂也不断面世,取得了迅猛的发展,将肝胆疾病的影像诊断推向一个又一个新的台阶。

1940 年 Swanson DP 等发现硝酸铁具有增加水质子弛豫效能的作用,1973 年 Lauterbur PC 发表了两个充水试管第一幅磁共振成像。1977 年 Hinshaw WS 等获得了第一幅人类薄层磁共振成像,为一个

手腕关节的 MR 图像。随后几年间,大量关于磁共振成像的研究开始报道,1978 年, Lauterbur PC 首次提出应用顺磁性对比剂作为磁共振增强剂的设想。1980 年, Lauterbur PC 报道了 $MnCl_2$ 静脉注入活体内后行磁共振检查成像较静脉注入 $MnCl_2$ 前具有增强效应。同年, Carr DH 等首次报道了钆螯合物作为 MR 对比剂用于脑肿瘤成像的研究。1982 年 Weinmann HJ 等成功制备出钆喷酸葡胺 (gadopentetate dimeglumine, Gd-DTPA) 及初步证明了其用于 MR 增强的有效性。1983 年在 Western Reserve 大学,由 Ralph Alfidi 领导的小组在 VX_2 肉瘤的小鼠模型上证实 Gd-DTPA 可对脑内瘤灶产生明显强化。1983 年底 Berlin 自由大学开始用 Gd-DTPA 行首次人体试用。1988 年,有德国先灵公司生产的 Gd-DTPA (商品名为马根维显, Magnevist) 被美国 FDA 批准成为首先进入临床应用的第一个 MR 对比剂。随后,一系列 MR 对比剂相继问世。

与 CT 情况相比,肝脏 MR 有多种不同类型的对比剂应用于临床。这些对比剂包括分布于细胞外的非特异性对比剂(与 CT 应用的碘对比剂相似);被肝细胞特异性摄取并部分分泌于胆管系统的对比剂;特异性网状内皮系统 (reticulo-endothelial system, RES) 的 Kupffer 细胞靶向摄取的对比剂(表 1-2-1、表 1-2-2)。依据临床目的不同,应用不同的对比剂能最大限度地为影像医师提供有用的诊断信息。

表 1-2-1 肝胆特异性 MR 对比剂简介

对比剂类型	生产商	主要机制
细胞外钆剂		
钆喷酸葡胺 Gd-DTPA (Magnevist)	Schering ¹ /Berlex ²	缩短 T ₁
Gadoterido Dd-HP-DO3A (ProHance)	Bracco ^{3,4}	缩短 T ₁
Gadodiamide Gd-DTPA-BMA (Omniscan)	GE 医疗	缩短 T ₁
Gadoversetamide Gd-DTPA-BMEA (OptiMARK)	Tyco 医疗 ⁶	缩短 T ₁
Gadoterate meglumine Gd-DOTA (Dotarem)	Guerbet ⁷	缩短 T ₁
Gadobutrol; Gd-BT-DO3A (Gadovist)	Schering ¹	缩短 T ₁
肝胆对比剂		
Mangafodipir trisodium Mn-DPDP (Teslascan)	GE 医疗 ⁵	缩短 T ₁
细胞外和肝胆双重对比剂		
Gadobenate dimeglumine Gd-BOPTA (MultiHance)	Bracco ^{3,4}	缩短 T ₁
Gadoxetate Gd-EOB-DTPA (Primovist)	Schering ¹ /Berlex ²	缩短 T ₁
SPIO 对比剂		
AMI-25 Ferumoxides (Feridex; ENdorem)	Berlex ² /Guerbet ⁷	缩短 T ₂
USPIO 对比剂		
SHU555A (Resovist)	Schering ¹	缩短 T ₁ 和 T ₂
AMI-227 (Combindex; Sinerem)	Advanced Magnetics ⁸ /Guerbet ⁷	缩短 T ₁ 和 T ₂

注: 1- 德国柏林; 2- 美国新泽西州韦恩市; 3- 意大利米兰; 4- 美国新泽西州普林斯顿; 5- 英国查尔方特圣贾尔斯; 6- 美国密苏里州圣路易斯; 7- 法国欧奈苏布瓦; 8- 美国马萨诸塞州剑桥

表 1-2-2 缩短 T₁ 的商用 MR 对比剂的理化特性

特性	细胞外对比剂							细胞外和肝胆双重对比剂		肝胆对比剂
	Magnevist (0.5mol/L)	ProHance (0.5mol/L)	Omniscan (0.5mol/L)	OptiMARK (0.5mol/L)	Dotarem (0.5mol/L)	Gadovist (1mol/L)	MultiHance (0.5mol/L)	Primovist (0.25mol/L)	Teslascan (0.05mol/L)	
分子结构	线性, 离子	环形, 非离子	线性, 非离子	线性, 非离子	环形, 离子	环形, 离子	线性, 离子	线性, 离子	不适用	
热力学稳定系数 (logK _{eq})	22.1	23.8	16.9	16.6	25.8	21.8	22.6	23.4	不适用	
pH 7.4 时的条件稳定系数	18.1	17.1	14.9	15.0	18.8	N/A	18.4	18.7	不适用	
渗透摩尔浓度 (Osm/kg)	1.96	0.63	0.65	1.11	1.35	1.6	1.97	0.69	0.30	
黏度 (37°C 时 mPa·s)	2.9	1.3	1.4	2.0	2.0	4.9 ^b	5.3	1.19	0.8	
0.2T 血浆 R ₁ 弛豫 [L/(mmol·s)]	4.7 ^a	NA	NA	NA	NA	5.5 ^a	10.9 ^a	NA	NA	
	4.8 ^b , 3.8 ^c , 4.9 ^d	4.9 ^b , 3.8 ^c	4.4 ^b , 4.4 ^c	5.7 ^c	4.3 ^c	5.6 ^b , 6.1 ^c	9.2 ^a , 9.7 ^d	8.7 ^c , 8.7 ^e	3.6 ^c	
	3.9 ^a , 4.1 ^c	4.1 ^c	4.3 ^c	4.7 ^c	3.6 ^c	4.7 ^b , 5.2 ^c	8.1 ^a , 6.3 ^c	6.9 ^c	3.6 ^c	
	3.3 ^a , 3.7 ^c	3.7 ^c	4.0 ^c	4.5 ^c	3.5 ^c	3.6 ^a , 5.0 ^c	6.3 ^a , 5.5 ^c	6.2 ^c	2.7 ^c	
0.2T 血浆 R ₂ 弛豫 [L/(mmol·s)]	9.6 ^b	NA	NA	NA	NA	10.1 ^a	18.9 ^a	NA	NA	
	4.1 ^c , 6.3 ^d	6.1 ^c	4.6 ^c	5.7 ^c	5.5 ^c	7.4 ^c	12.9 ^c , 12.5 ^d	13.0 ^c , 8.7 ^e	4.3 ^c	
	5.3 ^a , 4.6 ^c	5.0 ^c	5.2 ^c	6.6 ^c	4.3 ^c	6.8 ^a , 6.1 ^c	18.7 ^a , 8.7 ^c	8.7 ^c	7.1 ^c	
3T	5.2 ^a , 5.2 ^c	5.7 ^c	5.6 ^c	5.9 ^c	4.9 ^c	6.3 ^b , 7.1 ^c	17.5 ^b , 10.0 ^e	11.0 ^c	9.3 ^c	

肝脏 MR 检查中,目前临床上最常采用的对比剂是 Gd-DTPA。钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)是一种新型肝细胞特异性 MR 对比剂,于 1992 年起投入临床试验研究以来,已经历了临床 I 期、II 期、III 期试验,并已于 2004 年在瑞典等国获得临床使用批准。目前日本及欧美一些国家已将 Gd-EOB-DTPA 作为常规肝脏 MR 对比剂使用。Gd-DTPA 与 Gd-EOB-DTPA 均可缩短组织的 T_1 弛豫时间,在肝脏组织内引起的弛豫效率与使用剂量成正比,临床上常规剂量对比剂主要用于在 T_1 WI 上观察感兴趣结构的强化情况。

第三节 常用的肝脏 MR 对比剂及其介绍

一、Gd 类小分子细胞外间隙非特异性分布对比剂

(一) 原理

Gd 类小分子细胞外间隙非特异性分布对比剂是一类含金属钆(Gd)的 MR 对比剂,简称钆对比剂(gadolinium based contrast agent, GBCA)(图 1-3-1),是目前临床上最常用的 MR 对比剂。其应用原理在于钆离子含 7 个不成对电子,因此具有很强的顺磁性。与其他基团结合后,形成具有良好耐受性及稳定性的螯合物。静脉注射后该类对比剂迅速沿血液循环至人体组织外间隙而不进入人体细胞,使受检组织产生 T_1 缩短效应, T_1 缩短的程度与组织固有的 T_1 值及组织中的 GBCA 浓度成正比。由于 GBCA 单独分布于细胞外间隙,即生物学分布无任何组织特异性,其对病变产生变化的机制有:①病变与正常组织的血流灌注差异,使两种组织中对比剂的分布量产生差异;②由于病变部位血(脑)管屏障破坏或血管发育不全,血管通透性增大,相应部位有大量对比剂外漏入血管外间隙,从而使病变部位对比剂含量增加;③ Gd 类小分子一般仅分布于细胞外间隙,不进入细胞内,如果病变区域细胞外间隙较正常区域细胞外间隙疏松、扩大,或由于细胞外水肿使细胞外间隙增宽,均允许有更多的 Gd 类小分子造影剂分布其中,引起强化。上述特点使得 GBCA 在不同组织中的分布浓度不同。因此注射 GBCA 后,病变组织及其周围正常组织产生程度不等的增强形成对比,利于医师检出病灶并进行诊断。另一方面,各种病变组织中 GBCA 的清除效率不同,这使不同组织中 GBCA 浓度随时间的变化不同,进一步使得病变组织与周围正常组织的增强程度不同,从而提高病灶的检出率,并根据病灶强化程度间的变化特点对病灶进行精确的定性诊断。

GBCA 的应用原理主要在于反映组织血液供应状态,因此使用各种 MR 快速扫描序列进行肝脏多期多时相 MR 扫描,可完美地捕捉到肝脏增强扫描各个时相的强化特征,接近于实时动态地观察肝内病灶强化方式的演变过程。目前使用该类对比剂扫描的各种 MR 肝脏快速扫描序列技术的改进以及延迟时间的准确把握等问题已成为临床研究的热点。

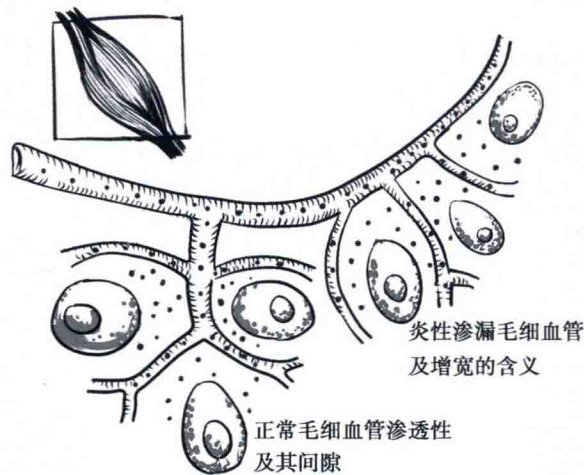


图 1-3-1 细胞外非特异性分布的 Gd 类小分子对比剂

(二) 物理特性

GBCA 是一种组织细胞外对比剂, 主要分布于血管和组织间隙, 不能进入细胞内。其分子量小, 具有亲水性, 在肝脏分布无特异性, 静脉注射后迅速分布到全身血管系统, 随即弥散到血管外细胞间隙, 97% 以上经肾脏排出。这种螯合物对体内代谢特别是酶代谢作用很小, 故毒性小。按照其配体结构不同, 可将 GBCA 分为大环类和线性类两类, 大环类螯合物比线性类螯合物稳定。根据其物理稳定性又可以分为离子型和非离子型, 离子型螯合物比非离子型螯合物稳定, 一般认为非离子型与离子型钆对比剂相比, 渗透性及黏滞度更低, 安全性更高。儿童、老年人、过敏体质或大剂量使用者, 最好用非离子型。目前 Gd 类小分子细胞外间隙非特异性分布对比剂主要包括四类: Gadopentetate dimeglumine (Magnevist, Gd-DTPA; Berlex 实验室 /Schering AG)、Gadoterate meglumine (Dotarem, Gd-DOTA)、Gadoteridol (Prohance, Gd-HP-DO3A) 和 Gadodiamide (Omniscan, Gd-DTPA-BMA)。

(三) 药代动力学及药理特性

根据其物理特性可知, 静脉注射 Gd 类小分子细胞外间隙非特异性分布对比剂 (GBCA) 后, GBCA 迅速沿血管系统弥散至人体组织外间隙, 由肾小球滤过, 完整地由尿中排出体外。下面就四种临床或实验研究中常用的 GBCA 的药代动力学及药理特性分别做简要介绍。

1. Gd-DTPA

Gd-DTPA, 非专利名 (INN) 为 gadopentetate dimeglumine, 中文名为钆喷酸葡甲胺盐 (图 1-3-2), 是目前临床上最常用的 MR 对比剂之一。Gd-DTPA 的药代动力学参数见表 1-3-1。

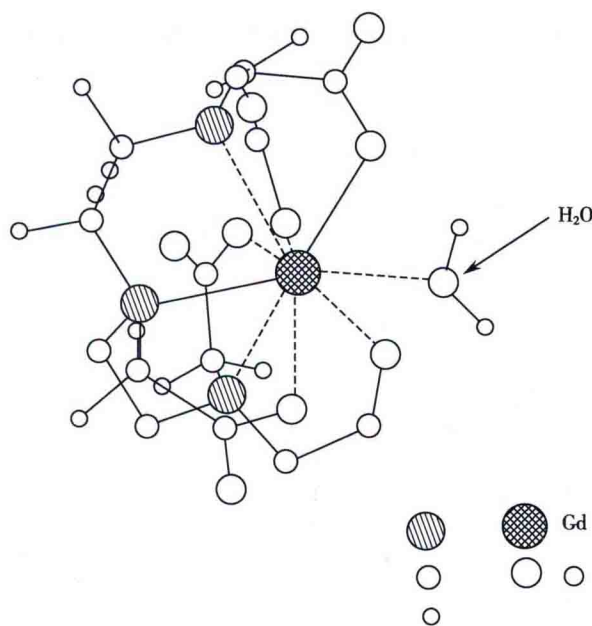


图 1-3-2 Gd-DTPA 的络合结构

表 1-3-1 Gd-DTPA 的药代动力学参数

参数	Beagle 犬	人
Vd (ml/kg)	230±19	276±57
A (h)	0.14±0.03	0.24±0.17
B (h)	0.75±0.04	1.56±0.19
T _{1/2} (h)	0.68±0.20	1.51±0.28
CL [ml/(min·kg)]	3.56±0.37	2.03±0.32
CLr [ml/(min·kg)]	3.42±0.65	1.89±0.34

注: Vd 为分布体积, A 为分布半衰期, B 为血浆排泄半衰期, T_{1/2} 为从尿中计算的半衰期, CL 为总的血浆清除率, CLr 为肾小球清除率

尽管 Gd-DTPA 的渗透压较高, 达 $1.96\text{mOsmol}/(\text{kg}\cdot\text{H}_2\text{O})$, 但由于注射总容量较小, 渗透压负荷仍然较小, 不会产生明显的影响(表 1-3-2)。

表 1-3-2 各种对比剂的渗透压负荷比较

种类	渗透压 (mOsmol/L)	注射容积 (ml)	总的渗透压负荷
泛影葡胺 (370mg/ml)	2100	150	315
IoHexol (350mg/ml)	850	150	230
IoHexol (300mg/ml)	690	150	123
Iopromide (300mg/ml)	610	150	104
Gd-DTPA	1900	14	77
非离子型 Gd 对比剂	700	14	10

注: 渗透压负荷 (osmotic load, 单位 mOsmol) = (渗透压 × 注射容积) / 1000ml; Gd-DTPA 主要起缩短 T_1 弛豫时间的作用, 也对 T_2 弛豫时间的缩短, 最佳有效强化浓度 $0.1\sim 0.2\text{mmol/L}$

Gd-DTPA 在体内的药代动力学与一般 X 线碘对比剂相似, 注药后绝大部分以原形从肾小球排出, 从乳汁等其他途径的排泄率 $< 1\%$ 。人体在注射 Gd-DTPA 10 分钟后, 血浆内药物浓度仅为原来的 20%, 3 小时后可经肾脏排出 80%, 3 天排出 90% 以上。经过大量临床应用证实 Gd-DTPA 安全有效, 极少数使用患者可出现毒副作用或过敏症状, Gd-DTPA 副作用的发生机制仍不清楚。目前, 大多数作者认为主要与钆剂本身的化学毒性有关。Gd-DTPA 副作用的高危因素及其副作用的预防和处理均与水溶性含碘对比剂相仿。成人使用 Gd-DTPA 剂量一般为 0.1mmol/kg (0.2ml/kg), 一些实验研究中也有将剂量提高到 0.2mmol/kg , 甚至 0.3mmol/kg 。在一组实验对象年龄均小于 2 岁的 72 例患者的临床研究中, 用 0.1mmol/kg 的剂量, 有 2 例 (2.7%) 产生患者毒副作用, 有 1 例于用药后产生面部水肿及血管扩张, 提示对于婴幼儿的使用应慎重。在一组对 117 例患者的研究中, 分为三组: 肾功能正常组、临界水平肾功能组 (血清肌酐为 $113\sim 124\mu\text{mol/L}$) 和肾衰竭组 (肌酐 $> 124\mu\text{mol/L}$), 按常规剂量注射 Gd-DTPA 后, 血清肌酐水平没有升高, 在透析患者中, Gd-DTPA 很容易通过透析膜而被除去, 平均血浆半衰期为 (1.87 ± 0.71) 小时 (图 1-3-3)。

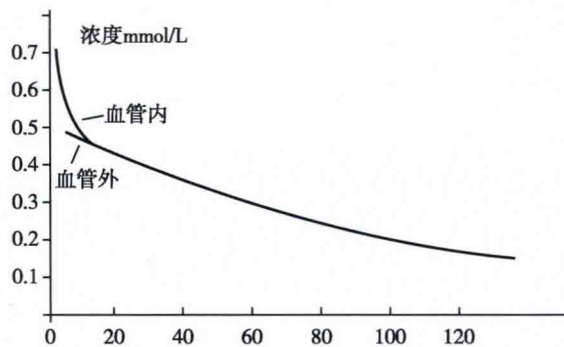


图 1-3-3 成人按 0.1mmol/kg (0.2ml/kg) 剂量静注 Gd-DTPA 后, 平均血浆浓度与时间的关系

Gd-DTPA 的其他应用包括:

(1) 体腔造影: 如关节腔造影或腹腔造影等。将 1ml Gd-DTPA (相当于 2mmol/L Gd-DTPA) + 249ml 生理盐水 (0.9% NaCl 水溶液) 或 1ml Gd-DTPA + 49ml 生理盐水稀释后, 可直接用于体腔造影。

(2) 胃肠道阳性磁共振对比剂: 将 1ml Gd-DTPA + 15g/L 甘露醇和 25mmol/L 缓冲剂枸橼酸钠配成有较佳对比效果、胃肠黏膜涂布及穿透能力强、不易产生肠腔内浓缩的胃肠道阳性磁共振对比剂。

(3) CT 对比剂或 X 线含碘对比剂 (如肾脏排泄造影): 利用 Gd-DTPA 中 Gd 元素原子序数较高 (157.3) 并且具有吸收 X 线的特点, 可将 Gd-DTPA 用于部分碘过敏患者的肾动脉造影。

(4) 鞘内注射造影: 大鼠脑池内注射的神经毒性优于一般泛影葡胺及优维显含碘对比剂, 但 Gd-DTPA

是否适用于人体鞘内注射尚有待进一步研究,目前仍不主张 Gd-DTPA 直接鞘内注射造影(表 1-3-3)。

表 1-3-3 大鼠脑池注射 Gd-DTPA 与其他 X 线对比剂比较

对比剂	ED ₅₀ (mmol/kg)	LD ₅₀ (mmol/kg)
泛影葡胺	10	47
优维显	140	710
Gd-DTPA	80	750

注: ED₅₀, 半数有效量 (50% effective dose) LD₅₀, 半数致死量 (median lethal dose)

2. Gd-DOTA Gd-DOTA 商品名为多它灵 (Dotarem)(图 1-3-4), 非专利名为 gadoterate meglumine, 中文名为钆特酸葡胺。

Gd-DOTA 与 Gd-DTPA 一样, 均有良好的水溶性与高稳定性, 都是带电荷的离子型化合物, 高浓度的注射液 (0.5~1.0mol/L) 均为血液和大多数体液的高渗液体。不同点在于 Gd-DOTA 为环状配位体, 而 Gd-DTPA 为开链配位体。Gd-DOTA 较 Gd-DTPA 更加稳定。此外, Gd-DOTA 金属置换作用十分缓慢, 具有反应动力学 (kinetics) 的惰性。研究发现在 pH 1.5 条件下的体外竞争试验中, Gd-DOTA 中金属离子离解的半衰期为 21 天, 远远长于体内半衰期, 意味着 Gd-DOTA 中金属离子被离解之前已排除体外。在 pH 7.0 的条件下 Gd-DTPA 能瞬间离解出 Gd³⁺, 而 Gd-DOTA 的稳定常数为 10^{22.2}, pH 7.0 时 Gd-DOTA 的条件稳定常数为 10^{17.5}(图 1-3-5), 在体外血浆 Gd-DOTA 孵育中, 150 小时后仅 <2% 的 Gd 被释放, 而 Gd-DTPA 同等条件下可释放出 10%~20%; 此外 Gd-DOTA 在 0.5mol/L 条件下渗透压仅为 1360mOsm/kg, 略低于 Gd-DTPA, 其他方面, Gd-DOTA 的药代动力学及药理特性与 Gd-DTPA 其余三种 GBCA 的参数比较主要见表 1-3-4。

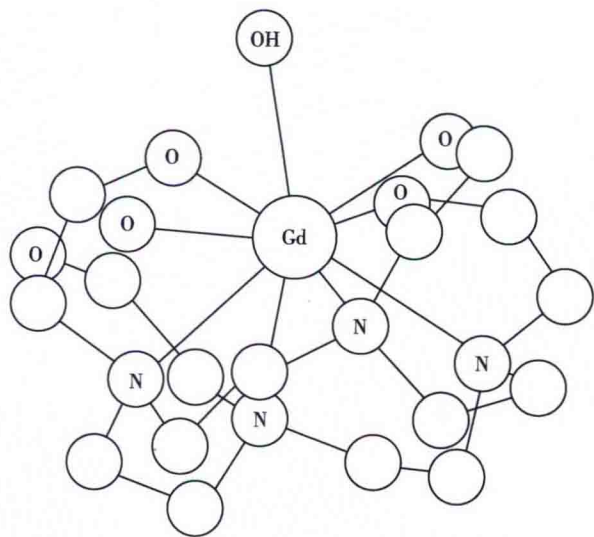


图 1-3-4 Gd-DOTA 的络合结构图

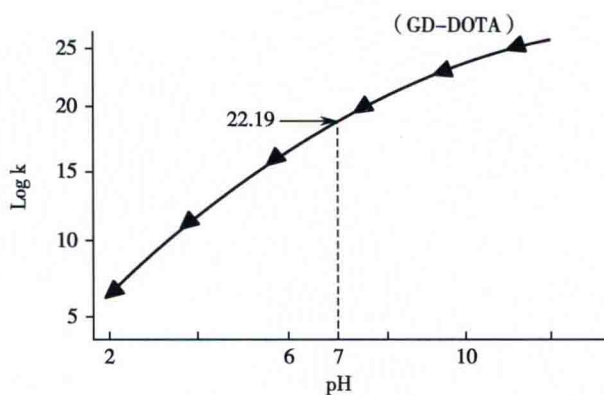


图 1-3-5 Gd-DOTA 在不同 pH 条件下的稳定常数

表 1-3-4 四种 Gd 类细胞外间隙分布对比剂的特性比较

特性	Gd-DTPA (离子型)	Gd-DOTA (离子型)	Gd-DTPA-BMA (非离子型)	Gd-HP-DO3A (非离子型)
分子量 (g/mol)	938	752	573	559
电荷数	-2	-1	0	0
渗透压 (mOsm/kg)	1940	1170	790	630
弛豫性 R ₁	4.5	4.5	4.6	3.7
10HMz, 3°C, 秒, R ₂	5.7	5.8	5.1	5.0
LD50 (小鼠, mmol/kg)	6~10	11	34	12
LD50/有效剂量 (0.1mmol/kg)	60~100	110	340	120

Gd-DOTA 与 Gd-DTPA 相似, 均不能透过血脑屏障, 只能分布于细胞外间隙, 以原型从肾脏排出, Gd-DOTA 的临床应用效果和使用剂量与 Gd-DTPA 相同(表 1-3-5)。

在强化效率(弛豫率)方面, Gd-DTPA 与 Gd-DOTA 相似, 但在低场强的条件下, Gd-DOTA 较 Gd-DTPA 有较高的弛豫性。

表 1-3-5 Gd 类细胞外间隙分布对比剂的药代动力学系数

对比剂	剂量	Vd (L/kg)	$t_{1/2d}$ (min)	$t_{1/2B}$ (min)	CL_r [ml/(min·kg)]	CL_p (ml/min)
泛影葡胺	306mg/kg	0.19	6.8	155	1.76	ND
碘海醇	375mg/kg	0.27	21.3	123	128	127.0
Gd-DTPA	0.1mmol/kg	0.28	14.4	93.6	1.89	2.03
Gd-DOTA	0.1mmol/kg	0.17	7.1	91.0	ND	95
Gd-HP-DO3A	0.1mmol/kg	0.20	12.0	94.0	1.41	1.5
Gd-DTPA-BMA	0.1mmol/kg	0.20	3.7	77.8	1.7	1.8

注: Vd, 对比剂的分布体积, 定义为假定用身体液体溶解对比剂, 使之达到血浆浓度时所需的体积量; $t_{1/2d}$, 分布相半衰期, 指二室模型中中央室对比剂浓度减少到原来 1/2 所需的时间; $t_{1/2B}$ 排泄相半衰期, 平衡分布后血液或血浆中对比剂浓度减至原来 1/2 所需的时间; CL_r , 肾清除率, 每分钟从肾脏清除的含对比剂的血浆容积; CL_p , 血浆清除率, 定义为通过各种排泄途径, 每分钟排泄多少血浆溶剂中的对比剂; ND, 不确定

3. Gd-HP-DO3A 非专利名为 gadoteridol, 中文名为钆特瑞醇注射液, 商品名为钆特醇(ProHance), 属于非离子对比剂。

其药代动力学系数与 Gd-DTPA 相似, 具体参数见表 1-3-5。Gd-HP-DO3A 耐受性将有较大提高, 如 LD_{50} (小鼠) 提高至 13mmol/kg。Gd-HP-DO3A 是 Gd-DOTA 的衍生物, 它是由 DOTA 环中的四个氮原子上的氢原子被 $-CH_2CH(OH)CH_3$ (即羟丙基) 取代而成, Gd-HP-DO3A 有 3 个羧基和 4 个胺基中的氮与 Gd^{3+} 形成络合物, 原 DOTA 中的第 4 个羧基被羟基取代后 Gd-HP-DO3A 将不带电荷, 形成非离子型对比剂(图 1-3-6)。

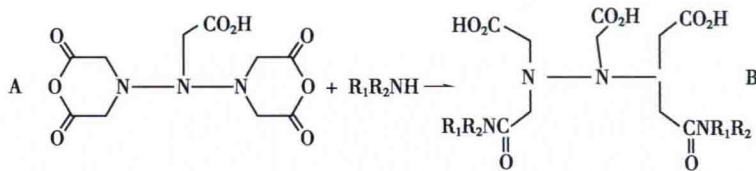


图 1-3-6 Gd-HP-DO3A 的分子结构

4. Gd-DTPA-BMA Gd-DTPA-BMA 的非专利名(INN)为 gadodiamide, 中文名为钆双胺或钆二酰胺, 商品名为欧乃影(Omniscan), 与 Gd-HP-DO3A 同属非离子型造影剂。

Gd-DTPA-BMA 是 Gd-DTPA 的衍生物(图 1-3-7), 具体药代动力学参数见表 1-3-5, 也是目前安全性最高的对比剂。Gd-DTPA-BMA 的 LD_{50} (小鼠) 为 34.4mmol/kg, 远高于 Gd-DTPA 的 6~10mmol/kg; 当使用剂量为 0.1mmol/kg 时安全系数(LD_{50} /使用剂量)为 344, 0.3mol/kg 时为 115, 使用剂量为 0.5mmol/kg 时安全系数仍高达 69。在 Gd-DTPA-BMA 的处方中加入 5mol%(Na)Ca-DTPA-BMA。其急毒耐受量可提高 2 倍。Gd-DTPA-BMA 的合成是由 Gd-DTPA 保留 3 个阴离子羧基团(anionic carboxylate), 第 1、4 位上的羧基分别被二甲基酰胺($-CONHCH_3$)所取代, 与 Gd 形成络合物后形成中性络合物。

二、血池性 MR 对比剂

(一) 原理

血池性对比剂在血管内滞留的时间较长, 半衰期长, 使血管在较长时间内均可显影, 适用于灌注加权成像和增强 MRA, 其缺点是有较多血管同时显影, 造成血管重叠, 可能对靶血管遮挡, 不利于观察。