

含钆对比剂的临床综合评价

覃肖潇,金春林,王美凤,房良,王海银*

上海市卫生和健康发展研究中心(上海市医学科学技术情报研究所),上海 201199

【摘要】目的 比较含钆对比剂(钆喷酸葡胺、钆特酸葡胺、钆特醇、钆双胺、钆贝葡胺和钆布醇)的临床综合价值,以为医院临床诊断合理用药和目录准入决策提供参考。**方法** 首先,根据《药品临床综合评价管理指南2021年版 试行》,通过文献复习、专家调研和专家论证会构建核磁共振增强扫描诊断用药临床综合评价指标体系,采用层次分析法确定各指标权重。其次,采用系统文献综述、Meta分析及其他相关数据资料分析的方法,根据指标体系对6种含钆对比剂各维度、各指标进行定性、定量整合分析。最后,开发定量临床综合评价工具,根据评价药品各维度临床综合评价证据进行评分,结合指标体系权重计算得到各含钆对比剂的综合评分。**结果** 钆喷酸葡胺得分最高(81.98分),其后依次为钆布醇(76.06分)、钆特醇(60.39分)、钆特酸葡胺(59.51分)、钆贝葡胺(56.60分)和钆双胺(46.34分)。**结论** 钆喷酸葡胺的临床综合价值高于钆布醇、钆特醇、钆特酸葡胺、钆贝葡胺和钆双胺。

【关键词】 药品临床综合评价;多维度决策分析;磁共振增强扫描;含钆对比剂

【中图分类号】 R981

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)09-0034-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.007

Clinical application evaluation of gadolinium-based contrast agent

QIN Xiao-xiao, JIN Chun-lin, WANG Mei-feng, FANG Liang, WANG Hai-yin*

Shanghai Medical Information Center, Shanghai Health Department Research Center, Shanghai 201199, China

【Abstract】 Objective To compare the comprehensive clinical value of gadolinium-based contrast agents (GBCAs), such as Gadopentetate Dimeglumine, Gadoterate Meglumine, Gadoteridol, Gadodiamide, Gadobenate Dimeglumine and Gadobutrol, in order to provide reference for rational drug use in clinical diagnosis and catalogue access decision-making. **Methods** Firstly, a comprehensive clinical evaluation index system for GBCAs was constructed through literature review, expert surveys and expert demonstrations, and the analytic hierarchy process was used to determine the weight of each index. Secondly, using systematic literature review, Meta analysis and other related data analysis methods, GBCAs were analyzed according to the indicator system. Finally, a quantitative evaluation tool was developed for scoring, combined with the weight of the index system to calculate the comprehensive score of gadolinium-based contrast agent. **Results** Gadopentetate Dimeglumine had the highest score(81.98), followed by Gadobutrol(76.06), Gadoteridol(60.39), Gadoterate Meglumine(59.51), Gadobenate Dimeglumine(56.60) and Gadodiamide (46.34). **Conclusion** The comprehensive clinical value of Gadopentetate Dimeglumine is higher than that of other five GBCAs.

【Key words】 clinical application evaluation; multiple criteria decision analysis; enhanced magnetic resonance scan; gadolinium-based contrast agent

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术是临床广泛使用的重要影像学诊断手段。随着MRI技术的应用,人们发现当病变较小时, MRI平扫

常不易清晰地地区分病变和正常组织^[1]。因此,首个MRI对比剂即含钆对比剂(钆喷酸葡胺)的问世带来了新的扫描方式——MRI增强扫描。MRI增强扫描

*通信作者:王海银, E-mail: why0522@126.com

通过注射含钆对比剂,缩短组织在外磁场作用下的共振时间、增大对比信号的差异,从而提高成像对比度和清晰度,更能反映病灶的内部结构、血液供应水平及组织器官的功能水平,因而较平扫能发现更多、更小的病灶^[2-3]。

2018年版《国家基本药物目录》诊断用药中共纳入造影剂4种,均为X线或CT用增强扫描造影剂,尚未将MRI造影剂纳入其中。将含钆对比剂纳入基本药物目录,可提高MRI增强扫描的可及性,有助于更早的发现病灶,提高疾病的治愈可能性,从而降低患者的负担和社会整体疾病负担。因此,遴选患者可及、可负担的MRI增强扫描用药对于保障人群健康具有重要意义。本研究比较6种含钆对比剂的药品临床综合价值,以期为医院临床诊断合理用药和目录准入决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究选取已纳入国家基本医疗保险药品目录的钆喷酸葡胺、钆特酸葡胺、钆特醇、钆双胺、钆贝葡胺和钆布醇等含钆对比剂作为研究对象。

1.2 方法

基于《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》^[4],通过药品临床综合评价与多维度决策分析(multiple criteria decision analysis, MCDA)相结合的方法,围绕含钆对比剂的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度,进行多维度证据的收集、整合和分析。

1.2.1 临床综合评价指标体系构建及权重赋值 采用文献复习、专家调研的方法确定各维度的评价指标,并邀请5位临床专家、5位药学专家、4位卫生经济学及1位药物政策学专家对指标体系进行论证,从而构建含钆对比剂的临床综合评价指标体系。通过层次分析法,设计问卷为指标体系权重赋值,发放问卷18份,回收问卷15份(进行2次专家论证,2次专家不完全重合;涵盖4位临床专家、3位药学专家、1位药物政策学专家及7位卫生经济学专家)。最终形成专家认可、符合MRI诊断领域特点的临床评价指标体系。

1.2.2 临床综合评价综合评分 基于含钆对比剂综

合评价指标体系及权重,收集和整合各来源证据,对评价药品各指标进行评分,形成综合评价结果。3位研究者根据预先制定的评分标准,严格根据评价药品各维度临床综合评价证据进行评分。对3位研究者的评分结果取均值,并结合指标体系权重,计算得到评价药品的综合评分,公式为:综合评价总分=安全性权重×安全性评分+有效性权重×有效性评分+经济性权重×经济性评分+创新性权重×创新性评分+适宜性权重×适宜性评分+可及性权重×可及性评分。采用Excel软件绘制雷达图,以直观表现评价药品在各维度的评分情况。

2 结果

2.1 临床综合评价指标体系构建情况

含钆对比剂临床综合评价指标体系包括安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个一级指标、14个二级指标及17个三级指标。从指标权重来看,安全性维度权重最高,其次分别是经济性、适宜性、可及性、有效性和创新性。见图1。

2.2 各维度临床综合评价证据

2.2.1 安全性 综合稳定性是含钆对比剂2个稳定性指标(动力学稳定性和热力学稳定性)的综合评判。动力学稳定性是钆游离的速度,钆离子越容易游离则动力学稳定性越差^[5]。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,含钆对比剂越容易在体内滞留则其热力学稳定性越差^[6]。不同类型含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^[7]。根据各含钆对比剂的化学结构,在综合稳定性上,钆特酸葡胺、钆特醇、钆布醇(三者为大环状对比剂)优于钆喷酸葡胺、钆贝葡胺(两者为离子线性对比剂),钆喷酸葡胺、钆贝葡胺优于钆双胺(为非离子线性对比剂)。

含钆对比剂急性不良反应见于对比剂注射后1h内。常见症状有恶心、发热、胸闷、咳嗽、荨麻疹和味觉改变等,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、喉头水肿和休克等症状。急性不良反应发生率方面,本研究通过Meta分析的方法,系统比较分析钆喷酸

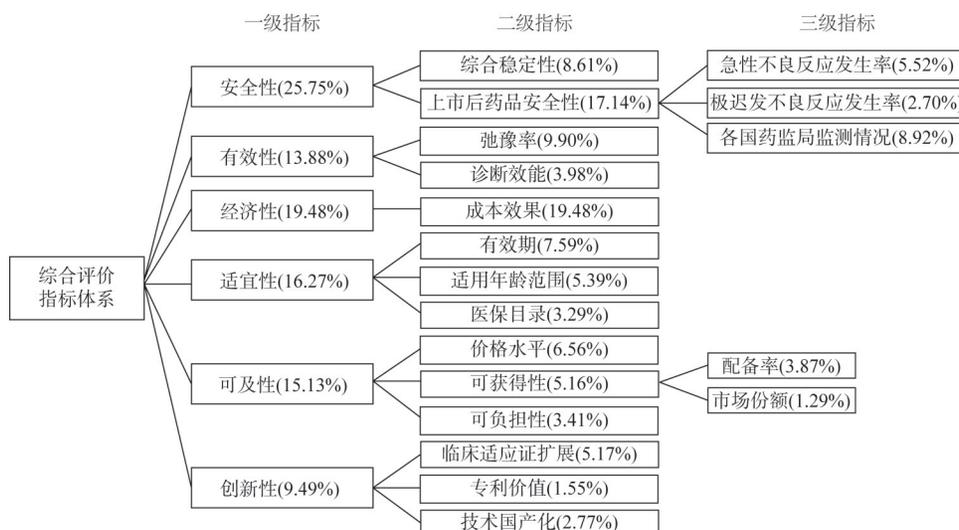


图1 含钆对比剂的临床综合评价指标体系

葡胺、钆特酸葡胺、钆特醇、钆双胺、钆贝葡胺和钆布醇的急性不良反应发生率。研究纳入随机对照研究或真实世界研究,排除全文不可及和单臂类研究。研究人群为注射含钆对比剂行MRI增强扫描的患者。检索数据库包括PubMed、ClinicalTrial网站,检索时间为2000年1月1日至2020年12月31日。最终共纳入7篇研究^[8-14],共计598 814例患者。对7个回顾性研究的结果进行Meta分析,异质性分析显示具有高异质性($I^2=68.80\%$),因此采用随机效应模型。一致性分析结果($P>0.05$)显示具有一致性。结果发现在急性不良反应发生率方面,与钆喷酸葡胺相比,钆贝葡胺($RR=1.90, 95\%CI: 0.97\sim 3.80$)和钆特醇($RR=1.80, 95\%CI=0.89\sim 3.90$)的发生率更高,但差异无统计学意义;钆特酸葡胺($RR=0.81, 95\%CI: 0.39\sim 1.70$)和钆布醇($RR=0.79, 95\%CI: 0.33\sim 1.90$)发生率更低,但差异也无统计学意义;钆双胺($RR=0.43, 95\%CI: 0.18\sim 0.94$)的发生率更低,差异有统计学意义。采用Newcastle-Ottawa Scale(NOS)量表对纳入的7篇文献进行研究质量评价,结果为2篇8分、2篇7分和3篇6分,平均得分为(6.86±0.90)分。因此,钆双胺的急性不良反应发生率低于其他5种含钆对比剂。

含钆对比剂的极迟发不良反应指肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF),见于对比剂注射1周以后。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,表现为四肢皮

肤的增厚和硬化,进而造成关节固定和挛缩,严重者可致死^[15-17]。极迟发不良反应发生率方面,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%,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%^[18]。

在药品监督管理部门监测报告方面,欧盟、美国、加拿大和中国均发布了针对所有含钆对比剂的更新警告和相关安全性措施^[19-22]。我国国家药品监督管理局发布了关于关注国外相关研究发现的含钆对比剂反复使用引起钆在脑部沉积的风险,但国家药品不良反应监测数据显示未收到与脑部钆沉积相关的不良反应事件报告^[23]。

2.2.2 有效性 弛豫率(relaxation rate)是弛豫时间的倒数,单位是 S^{-1} 。弛豫率越高表示达峰时间越短。在临床使用磁共振对比剂时,对不同目标部位,可以筛选对目标部位最为适合的对比剂,哪种对比剂能使得在较小剂量下得到最高的信号强度,就是首选的对比剂。但对于不同目标部位,不仅要选取剂量最小,而且要选取达峰时间最短的对比剂才是最合理最优化选择^[24]。因此,弛豫率是评价含钆对比剂有效性的重要指标,弛豫率高者优于低者。据《钆对比剂临床安全性应用中国专家建议》^[7],弛豫率高低依次排序为钆贝葡胺>钆布醇>钆双胺>钆喷酸葡胺=钆特醇>钆特酸葡胺。

在诊断效能方面,本研究通过文献研究和专家咨询相结合的方法对6种含钆对比剂的综合诊断效能

进行评价。以增强轮廓、增强范围、影像清晰度和信噪比作为评价含钆对比剂诊断效能的4个维度。每位专家对4个评价维度的权重进行评分(加和为100分)后,对6种含钆对比剂在4个维度下的表现进行评分(1~5分,分数越高表示该对比剂在这一维度上的表现越好)。对各维度下的评分进行加权后加和,得到每位专家在其设定权重下的含钆对比剂诊断效能评分,所有专家的平均分作为含钆对比剂诊断效能综合评分。诊断效能得分最高的是钆布醇(4.78分)和钆贝葡胺(4.78分),其次是钆喷酸葡胺(4.21分),其后依次为钆特醇(3.70分)、钆特酸葡胺(3.60分)和钆双胺(3.50分)。

2.2.3 经济性 在成本-效果方面,本研究采用成本-效果比这一指标对6种含钆对比剂进行评价,效果指标为有效性评价指标中的诊断效能,成本则采用次均费用,即主规格(15 mL)下每种含钆对比剂原研和仿制品挂网价格的平均值。由此推算的成本-效果代表专家对含钆对比剂的单位评分所需费用多少,数值越低表示性价比越高。通过计算6种含钆对比剂的成本-效果比(表1),发现钆喷酸葡胺成本-效果比最低,优于其他5个含钆对比剂。

2.2.4 创新性 在临床适应证扩展方面,通过对6种含钆对比剂在各年龄段[0至4周(不含),4周及以上至6月龄(不含),6月龄及以上至2岁(不含),2岁及以上至18岁(不含),18岁及以上]下适应证的比较发现,钆喷酸葡胺、钆布醇的临床适应证范围最广,可以适用于颅脑和脊髓、全身磁共振成像(包括血管造

表1 6种含钆对比剂的成本-效果比

对比剂名称	成本(元)	效果(分)	成本/效果(元/分)
钆喷酸葡胺	117.49	4.21	27.91
钆布醇	144.80	4.78	30.29
钆特醇	145.80	3.70	39.41
钆贝葡胺	205.36	4.78	42.96
钆双胺	176.29	3.50	50.37
钆特酸葡胺	190.01	3.60	52.78

影)。钆特酸葡胺也适用于大脑、脊髓、脊柱和其他全身病理检查(包括血管造影),但其禁用于18岁以下人群的血管造影,因此略次于钆喷酸葡胺和钆布醇。其后依次为钆特醇、钆双胺和钆贝葡胺。见表2。

在专利价值方面,结合检索公开的数据资料以及咨询访谈的方法,采用证据整合的方法进行评价。对6种对比剂的专利到期时间进行比较发现,6种含钆对比剂均已过专利期。

在技术国产化方面,以国内生产上市的仿制药数量来衡量技术国产化程度。比较发现,相比其他5种含钆对比剂,钆喷酸葡胺目前已有3家国内生产企业,技术国产化程度最高;钆贝葡胺、钆特酸葡胺已有2家,钆双胺1家,钆特醇和钆布醇尚无仿制药上市。

2.2.5 适宜性 在有效期方面,在6种含钆对比剂中,钆喷酸葡胺保质期最长,可达60个月;钆贝葡胺、钆双胺(15 mL)、钆特酸葡胺、钆特醇和钆布醇保质期为36个月;钆双胺(10 mL)为30个月。

在适用年龄范围方面,钆喷酸葡胺和钆布醇均全年龄段可用;钆特酸葡胺18岁以下禁用血管造影,其他适应证全年龄段可用;钆双胺6个月以上可用;钆

表2 6种含钆对比剂在各年龄段的适应证比较

对比剂名称	<4周	≥4周~<6月龄	≥6月龄~<2岁	≥2岁~<18岁	≥18岁
钆喷酸葡胺	颅脑、脊髓、全身(包括血管造影)	颅脑、脊髓、全身(包括血管造影)	颅脑、脊髓、全身(包括血管造影)	颅脑、脊髓、全身(包括血管造影)	颅脑、脊髓、全身(包括血管造影)
钆布醇	颅脑、脊髓、全身(包括血管造影)	颅脑、脊髓、全身(包括血管造影)	颅脑、脊髓、全身(包括血管造影)	颅脑、脊髓、全身(包括血管造影)	颅脑、脊髓、全身(包括血管造影)
钆特酸葡胺	大脑、脊髓、脊柱、其他全身病理检查	大脑、脊髓、脊柱、其他全身病理检查	大脑、脊髓、脊柱、其他全身病理检查	大脑、脊髓、脊柱、其他全身病理检查	大脑、脊髓、脊柱、其他全身病理检查(包括血管造影)
钆特醇	无	无	无	脑、脊柱、周围组织病变	脑、脊柱、周围组织病变、全身
钆双胺	无	无	全身、中枢神经系统	全身、中枢神经系统	全身、中枢神经系统
钆贝葡胺	无	无	无	无	肝脏、中枢神经系统

特醇2岁以上可用,18岁以下禁用全身磁共振;钆贝葡胺仅成人可用。见表2。

在医保目录方面,6种含钆对比剂均已纳入国家基本医疗保险目录,钆喷酸葡胺2000年进入,其余含钆对比剂均在2004年及以后进入。

2.2.6 可及性 在价格水平方面,6种含钆对比剂在中国的价格均为国际最低价。

在可获得性方面,钆喷酸葡胺(61%)、钆特酸葡胺(32%)、钆双胺(23%)和钆贝葡胺(17%)的药品配备率显著高于钆布醇(6%)和钆特醇(2%)。药品配备率数据来源于全国医药经济信息网数据库(截至2020年11月)。在市场份额方面,钆喷酸葡胺销售量占比为40.11%,其次是钆特酸葡胺(18.59%)和钆双胺(17.79%),其后依次是钆贝葡胺(8.57%)、钆布醇(3.29%)和钆特醇(0.10%)。市场份额数据来源于根据IQVIA行业分析数据(截至2020年11月)。

在可负担性方面,本研究以次均费用/月可支配收入为指标,对6种对比剂的可负担性进行比较,其中次均费用的计算同成本-效果比中的次均费用,月可支配收入按2020年全国月可支配收入数据计算(2682.4元)。钆喷酸葡胺(4.38%)、钆布醇(5.40%)、钆特醇(5.44%)、钆双胺(6.57%)、钆特酸葡胺(7.08%)和钆贝葡胺(7.66%)的该比值均在10%以下,处于一个相对较低的负担水平;而钆喷酸葡胺的负担水平在6种含钆对比剂中最低。

2.3 临床综合评价

以各指标权重作为指标满分(如综合稳定性权重为8.61%,即该指标满分为8.61分),综合评价总分为100分。综合评价结果显示,钆喷酸葡胺得分最高(81.98分),其后依次为钆布醇(76.06分)、钆特醇(60.39分)、钆特酸葡胺(59.51分)、钆贝葡胺(56.60

分)和钆双胺(46.34分)。见表3。

将各维度得分标准化后绘制雷达图(图2),钆喷酸葡胺在经济、适宜、可及和创新4个维度明显优于其他5种含钆对比剂,有效性和安全性处于中等水平。钆布醇整体均衡,在安全、有效、经济和适宜4个维度处于前2名,可及性和创新性处于中等水平。钆贝葡胺在有效性上优势突出,但其他维度表现不佳。钆特醇安全性较优,其他维度表现不佳。钆特酸葡胺安全性、创新性较优,可及性、适宜性居中,有效性、经济性不佳。钆双胺可及性较优,其他维度表现不佳。

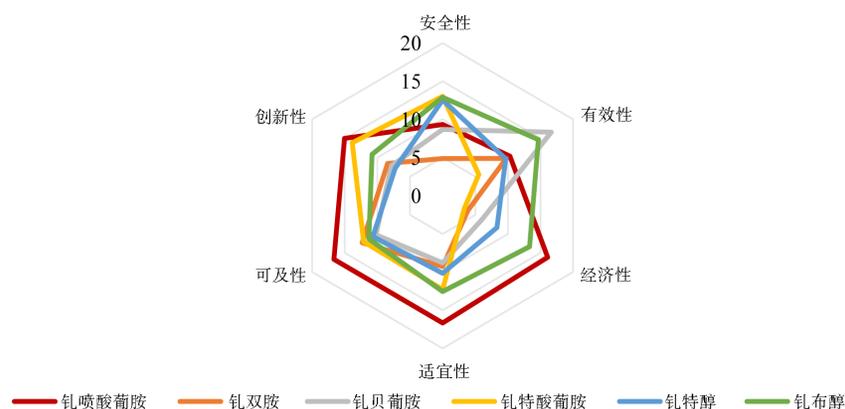
3 讨论

《“健康中国2030”规划纲要》指出疾病需“早诊断、早治疗、早康复”,但仅依靠X线与CT检查不能满足现在的临床基本需求,MRI检查可以弥补X线与CT检查的不足和空白,MRI增强扫描更是能提高临床诊断准确率,更有利于实现“早诊断”。因此,本研究选取这一类药品进行临床综合评价,可为MRI诊断用药实践和政府决策提供参考依据。含钆对比剂临床综合评价结果显示,钆喷酸葡胺得分最高,其后依次为钆布醇、钆特醇、钆特酸葡胺、钆贝葡胺、钆双胺。

本研究以《药品临床综合评价管理指南(2021年版 试行)》^[4]为基础,并充分运用卫生技术评估方法等多学科工具,研究结果可靠,证据等级较高。对于含钆对比剂的临床用药决策、基本药物的遴选与调整决策等具有一定的参考价值。然而,本研究依然具有一定的局限性。本研究通过文献研究、专家咨询和预调查确定了含钆对比剂临床综合评价指标体系,基本能反映药物临床综合评价关注的重点信息,但是否真正符合临床实际应用还有待进一步验证。其次,诊断效

表3 不同维度下6种含钆对比剂的综合评分

评价维度	权重(%)	钆喷酸葡胺(分)	钆布醇(分)	钆特醇(分)	钆特酸葡胺(分)	钆贝葡胺(分)	钆双胺(分)
安全性	25.75	14.61	19.56	18.82	20.11	13.23	8.63
有效性	13.88	8.59	12.22	8.06	4.63	13.87	8.12
经济性	19.48	18.83	15.58	9.74	3.90	7.14	4.54
适宜性	16.27	16.27	12.25	9.92	12.00	8.59	9.05
可及性	15.13	15.13	10.27	9.71	10.98	9.28	11.20
创新性	9.49	8.56	6.17	4.14	7.89	4.48	4.81
综合评分	100.00	81.98	76.06	60.39	59.51	56.60	46.34



注:该图彩色版见本刊官网(www.lcywzlzz.com)

图2 6种对比剂综合评价雷达图

能这一指标的评价结果通过专家咨询获得,而由于医院采购含钆对比剂的现状,使得专家使用过的对比剂不能全部涵盖所评价的6种,未使用过的对比剂专家只能根据二手资料进行评价。由于含钆对比剂经济学评价研究的缺乏,本研究对其经济性的评价采用简化成本效果比较,成本-效果比指标中的效果采用诊断效能指标,是考虑到诊断效能是临床专家给出的相对综合性的评价结果,较以弛豫率为效果更全面,较以有效性评分为效果更贴合临床实践,但可能存在一定的偏差。本研究侧重于已发表文献资料整合分析,有待结合真实世界数据进一步验证和考量。另外,课题组从将医保目录内含钆对比剂都纳入评价的角度出发,选择了以上6种含钆对比剂,虽然其均可用于MRI增强扫描,但各钆对比剂的适应证不完全一致,均纳入评价可能存在可比性的问题。

药品临床综合评价可为国家和省级卫生健康药政管理机构遴选疾病防治用药(包括医院制剂)目录提供参考依据。然而,当前发表的研究文献中大多是以治疗性质的药品为评价对象,缺乏对非治疗性质如诊断用药的评价。本研究评价了MRI增强扫描用药这一领域市场内几乎所有的药品,是药品临床综合评价非治疗性质药品类目的证据补充;采用MCDA方法对评价结果定量化,探索了药品临床综合评价方法学的新思路;为药品临床综合评价更好地应用于决策奠定了基础。

【参考文献】

[1] Zhang Y, Zhang T, Liu M, et al. Aptamer-targeted magnetic

resonance imaging contrast agents and their applications [J]. *Nanosci Nanotechnol*, 2018, 18(6):3759-3774.

[2] 黄华乔,滕华英. 95例脑转移瘤MRI诊断分析[J]. *浙江实用医学*, 2009, 14(6):501-503.

[3] 黄瑞瑜,许保刚,张兆奇. 钆喷酸葡胺溶液在脑转移瘤MRI的应用价值[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2009, 30(10):1207.

[4] 国家卫生健康委办公厅. 药品临床综合评价管理指南(2021年版 试行)[EB/OL]. (2021-07-28)[2021-07-30]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.

[5] 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.

[6] Idée J M, 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.

[7] 中华医学会放射学分会磁共振学组,中华医学会放射科分会质量控制与安全工作委员会. 钆对比剂临床安全性应用中国专家建议[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(7):539-544.

[8] Abujudeh H H, Kosaraju V K, Kaewlai R. Acute adverse reactions to gadopentetate dimeglumine and gadobenate dimeglumine: experience with 32,659 injections[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(2):430-434.

[9] Prince M R, Zhang H, Zou Z, et al. Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(2):W138-W143.

[10] Okigawa T, Utsunomiya D, Tajiri S, et al. Incidence and severity of acute adverse reactions to four different gadolinium-based MR contrast agents[J]. *Magn Reson Med Sci*, 2014, 13(1):1-6.

[11] Bruder O, Schneider S, Pilz G, et al. 2015 update on acute adverse reactions to gadolinium based contrast agents in cardiovascular MR. Large multi-national and multi-ethnic population experience with 37788 patients from the euroCMR registry [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2015, 17(1):58.

[12] Granata V, Cascella M, Fusco R, et al. Immediate adverse reactions to gadolinium-based MR contrast media: a retrospective analysis on 10,608 examinations[J]. *Biomed Res Int*, 2016:3918292.

[13] McDonald J S, Hunt C H, Kolbe A B, et al. Acute adverse

- events following gadolinium-based contrast agent administration: a single-center retrospective study of 281 945 injections [J]. *Radiology*, 2019, 292(3):620-627.
- [14] Uhlig J, Lücke C, Vliegenthart R, et al. Acute adverse events in cardiac MR imaging with gadolinium-based contrast agents: results from the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) MRCT registry in 72, 839 patients [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(7):3686-3695.
- [15] Cowper S E, Robin H S, Steinberg S M, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients [J]. *Lancet*, 2000, 356(9234):1000-1001.
- [16] 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.
- [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]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(9): 2359-2362.
- [18] European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Agents. Version 10.0 [EB/OL]. (2019-11-13) [2021-05-04]. https://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf.
- [19] EMA. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans [EB/OL]. (2017-12-19) [2021-05-04]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/re-ferrals/gadolinium-containing-contrast-agents>.
- [20] FDA. FDA drug safety communication: FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings [EB/OL]. (2018-05-16) [2021-05-04]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-gad-olinium-based-contrast-agents-gbcas-are-retained-body>.
- [21] Health Canada. Summary safety review-gadolinium based contrast agents-Assessing the risk of gadolinium build-up in the brain and potential brain and nervous system (neurological) side effects [EB/OL]. (2018-05-01) [2021-05-04]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/gadolinium-based-contrast-agents-assessing-risk-build-up-in-brain-and-potential-brain-nervous-system-side-effects.html>.
- [22] 国家药品监督管理局. 总局关于修订含钆对比剂说明书的公告 (2018年第2号) [EB/OL]. (2018-01-15) [2021-05-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypshmshxdgg/20180115172801724.html>.
- [23] 国家药品监督管理局. 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) [2021-05-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20171206145701825.html>.
- [24] 王晓, 刘伟. 磁共振对比剂弛豫率研究及其在临床中的应用 [J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(9):993-995.

收稿日期:2021-06-16 本文编辑:任洁