

高浓度磁共振对比剂钆布醇的理化性质及临床应用

许俊, 赵茜茜 综述 许乙凯 审校

【摘要】 钆布醇(Gd-BT-DO3A)是一种细胞外分布、非组织特异性的、非离子型、大环类顺磁性钆类螯合剂,因其高浓度、高弛豫率的特点,使得钆布醇在中枢神经系统及其他体部的增强磁共振成像、对比增强磁共振血管成像方面独具优势;其独特的大环状结构,在体内外均具有极高的稳定性,血浆蛋白结合率低,安全性高,不良反应少,患者更耐受。本文主要对钆布醇的理化性质及其用于磁共振成像的相关研究及临床应用进行综述。

【关键词】 钆布醇; 磁共振对比剂; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)07-0666-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.07.021

临床上使用对比剂的根本目的,是最大程度的提高病灶与周围组织的对比度,反映病灶的内部结构、血供水平及组织器官的功能水平,为临床定性、定量诊断提供客观依据。钆类对比剂是目前临床应用最广泛的磁共振对比剂,钆布醇作为第二代钆对比剂,是一种细胞外分布、非组织特异性的、非离子型、大环类顺磁性钆类螯合剂,因其高浓度、高弛豫率的特点,使得钆布醇在中枢神经系统及其他体部的增强 MRI、对比增强磁共振血管成像(MRA)方面独具优势。

钆布醇的理化性质

钆布醇(Gd-BT-DO3A, Gadobutrol)商品名为 Gadovist,化学名称为 10-(2,3-二羟基-1-羟甲基丙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸,钆复合物,分子式是 C₁₈H₃₁GdN₄O₉,相对分子质量为 604.72^[1]。Gadovist 由钆离子和大环配基二羟基-羟甲基丙基-四氮杂环十二烷-三乙酸构成,Gd³⁺有 9 个配位键,其中 8 个位点结合大环形 butrol[1,4,7-三羧甲基-10-(1-羟甲基-2,3-二羟丙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷],螯合形成窝穴化合物,Gd³⁺紧紧嵌入这个完整笼形结构的大环中心,相较于线性结构的钆对比剂其稳定性更高。Gadovist 在生理条件下稳定常数为 log Keq=21.8,金属置换作用非常慢。体外血浆研究发现,不论是 37℃生理条件下的血浆还是加入 10 mmol/L 磷酸盐溶液的血浆,经过 15 d 孵育,Gd-BT-DO3A 几乎没有游

离 Gd³⁺释放,而线型结构钆对比剂在生理条件下可以释放出 10%~20%的游离 Gd³⁺。体外竞争实验(pH=5.3)发现,Gadovist 中金属离子解离半衰期为 65 年,远远高于其在体内的排泄半衰期^[2],意味着 Gadovist 在被解离之前就已排除体外,因此 Gadovist 在生理条件下基本是惰性的,不发生代谢。Gadovist 水溶性很强,正丁醇-水(PH=7.6 缓冲液)分配系数为 0.006。它虽有弱蛋白结合效应(2.7%),但组胺释放试验和溶菌酶抑制试验表明其无补体激活及酶抑制作用。Gadovist 在 0.5 mol/L 条件下渗透压为 0.57 osmol/kg,与其他等浓度电中性钆对比剂近似,1.0 mol/L 条件下渗透压为 1.39 osmol/kg,远远低于同等浓度 Gd-DTPA;其粘滞度较低,37℃血浆中其粘滞度为 4.96 mPa·s^[3-4]。Gadovist 弛豫率很高,且不依靠蛋白结合,随场强增高弛豫率无明显降低,更适应于高场强 MRI;在 1.5T 和 3.0T 磁场条件、37℃血浆中,Gadovist 纵向弛豫率 r₁ 分别为 5.2 L/mmol/s、5.0 L/mmol/s,横向弛豫率 r₂ 分别为 6.1 L/mmol/s、7.1 L/mmol/s^[5](表 1,图 1)。

Gadovist 的药代动力学

Gadovist 经静脉注射后迅速分布于细胞外间隙,血浆蛋白结合可忽略不计,稳态时血浆分布容积约 0.23 L/kg^[1]。静脉注射 0.1 mmol/L/kg Gadovist,注射 2 min 后测得其平均血浆浓度为 0.59 mmol/L,注射 60 min 后为 0.3 mmol/L。Gadovist

表 1 Gadovist 与其他钆类对比剂的主要理化特性比较

特性	Gadobutrol Gd-BT-DO3A	Gadoteridol Gd-HP-DO3A	Gadoteratemeg lumine Gd-DOTA	Gadopentetate dimeglumine Gd-DTPA	Gadodiamide Gd-DTPA-BMA	Gadobenatedi meglumine Gd-BOPTA
浓度(mol/L)	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
配体结构	大环类	大环类	大环类	线型	线型	线型
热稳定常数	21.8	23.8	25.8	22.5	16.9	22.6
动力学稳定性 dissT 1/2	24h	3h	>1 月	10min	35s	—
分配系数	0.006	0.010	—	0.001	0.007	—
37℃血浆渗透压(osmol/kg)						
0.5mol/L	0.57	0.63	1.35	1.96	0.65	1.97
1.0mol/L	1.39	1.91	—	5.85	1.90	—
粘滞度(mPa·s)	4.96	1.30	2.0	2.90	1.90	5.30
弛豫率 r ₁ /r ₂ (L/mmol/s)						
1.5T	5.2/6.1	4.1/5.0	3.6/4.3	4.1/4.6	4.3/5.2	6.3/8.7
3.0T	5.0/7.1	3.7/5.7	3.5/4.9	3.7/5.2	4.0/5.6	5.5/11.0

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院影像中心
作者简介:许俊(1989—),男,广东潮州人,博士研究生,主要从事分子影像学研究。
通讯作者:许乙凯,E-mail:yikaivip@163.com

在人体内不发生代谢,以原形形式经肾排泄,肾外清除可忽略不计。Gadovist 的平均血浆清除半衰期为 1.81 h (1.33 ~ 2.13 h),相当于菊粉的肾脏清除率,说明 Gadovist 主要通过肾小球滤过作用排出^[6]。Gadovist 在儿童及老年人体内的药代动力学模式与成人基本一致。

由于 Gadovist 主要经肾排泄,肾功能不全患者的血浆清除半衰期会随肾小球滤过率的下降而延长。注射 0.1 mmol/L/kg Gadovist,其平均血浆清除半衰期从健康人体内的 1.5 h 延长到 7.4 h (轻度肾功能不全患者)、17.9 h (中重度肾功能不全患者)。但轻、中度肾功能不全患者能在 72 h 内将其从尿中完全排出;重度肾功能不全者能在 120 h 内从尿中排出 80% 以上,而对于接受透析治疗的肾衰患者,三次血液透析之后,Gadovist 能够清除 98%^[7]。

Gadovist 的安全性与耐受性

Gadovist 是唯一浓度达到 1.0 mol/L 的钆类对比剂,是目前其他市售胞外对比剂浓度的两倍。与低浓度的对比剂相比,为了得到相同的钆含量,Gadovist 的使用剂量可以减半,注射速率可以减慢,不仅团注效果更理想,而且使患者更容易耐受,发生局部不适的可能性更低。

I、II、III 期临床试验及超过 4 百万的临床应用检测显示,Gadovist 的副反应发生率低,是一种安全的对比剂。一项多中心大样本临床试验对 14299 例患者的观察数据显示,Gadovist 注射液总体不良反应发生率为 0.55%^[8]。Gadovist 最常见的不良反应是头痛、恶心、注射部位反应、味觉异常和热感等。大部分不良反应为轻度到中度,持续时间很短。此外,尚有严重的不良反应,如心脏停搏、呼吸骤停、过敏性休克和肾源性系统性纤维化(NSF),但其发生非常罕见^[9]。2006 年 12 月美国 FDA 就肾功能不全患者使用钆类对比剂后出现 NSF 的问题向医务人员提出警告,NSF 是一种罕见的特发性疾病,其发生率与钆类对比剂的稳定性有关,低稳定性的钆类对比剂游离出的钆离子会导致患者出现 NSF,而 Gadovist 独特的大环状结构,是目前稳定性最高的对比剂,被欧洲药监局和美国对比剂指南列为低度风险的对比剂产品,也是唯一被允许用于严重肾损害患者的对比剂。

Gadovist 的临床应用

1. 中枢神经系统增强 MRI

Gadovist 作为一种非特异性、细胞外分布的钆类对比剂,和传统的细胞外间隙对比剂一样,并不能透过完整的血脑屏障,可以自血脑屏障破坏处进入细胞外液,缩短局部组织 T_1 、 T_2 ,使缺乏血脑屏障的正常脑组织、轴外肿瘤和血脑屏障已被破坏的区域出现信号增强,而正常脑组织不强化,从而增加二者信号的对比,提高颅内病灶检出率。Gadovist 的高浓度、高弛豫率优势,使得其在中枢神经系统原发性及转移性肿瘤、多发性硬化等的检出方面,可以明显提升病灶细节的显示、较常规对比剂发现更多病灶,提高诊断信心。

Attenberger 等^[10]利用大鼠胶质瘤模型,在 3.0T 磁共振扫描仪上对等剂量(0.1 mmol/kg)的三组对比剂 1.0 mol/L Gadovist、0.5 mol/L Magnevist 及 Dotarem 用于 MRI 增强扫描的对照分析,发现 Gadovist 组图像信噪比(signal noise ratio,

SNR)、对比噪声比(contrast to noise ratio,CNR)及病灶强化程度显著高于 Magnevist 和 Dotarem。Anzalone 等^[11]和 Katakami 等^[12]两项对等剂量的不同钆类对比剂的多中心、大样本、单盲的随机对照 III 期临床研究结果显示,Gadovist 在对比增强 MRI 前后的 CNR、病灶对比增强度及病灶边界显示、病灶检出数目及诊断信心等指标均优于常规 0.5 mol/L 钆类对比剂。Uysal 等^[13]对 30 例多发性硬化患者行 1.0 mol/L Gadovist 和 0.5 mol/L Magnevist 增强 MRI 随机对照研究显示,二者于 3 个时间点(即刻、5 min、10 min)检出的强化病灶数及检出有多发病灶的患者数目的差异显著(Gadovist: 36、54、55 个,16、24、24 例;Magnevist: 18、32、34 个,10、18、18 例),说明 1.0 mol/L Gadovist 可以显著提高多发性硬化患者活动病灶的检出率。总之,Gadovist 增强 MRI 较常规浓度钆类对比剂更能提高病灶与正常组织之间的对比度,从而提高病变的检出率。

Gadovist 用于常规增强 MRI 时,成人推荐给药剂量为 0.1 mmol/kg 体重,静脉注射(2 mL/s),足以满足诊断。当临床高度怀疑有 CNS 病灶存在,而增强扫描未见异常,或需明确病灶数目、大小、范围时,需在首次注射后 30 min 内,追加 0.1 ~ 0.2 mmol/kg 对比剂。用于诊断乏血病灶、细胞外间隙小病灶,排除肿瘤脑转移或复发时,推荐 0.3 mmol/kg。此外,细胞外非特异性对比剂的药代动力学特点,对比剂在人体内的分布过程主要分为 α 相(即血管相,药物从中央室向周围室分布,持续 2 ~ 3 min)和 β 相(即消除相,药物分布平衡后的一段缓慢清除过程,此时药物主要分布于实质间隙内,持续约 90 min),因此为了达到充分的病变强化效果,推荐于注药 2 ~ 3 min 后(β 相)再开始扫描。

2. 三维增强 MRA

Gd-BT-DO3A 因其弛豫率大、浓度高,在增强磁共振血管成像(congrast enhanced MRA, CE-MRA)的应用亦明显优于常规浓度(0.5 mol/L)钆类对比剂。注射等摩尔量的磁共振对比剂,所需 1.0 mol/L Gadovist 的体积仅为所需 0.5 mol/L 钆类对比剂的一半,从而有利于减少对对比剂在血管内的扩散,获得更为紧凑的团注效果,进而使动脉相的峰值更高,也更加提前。峰值增高,使显影更加清晰;峰值提前,可以增加动脉相和静脉相的时间差,减少静脉污染,有更多时间观察动脉的情况,从而提供更理想的血管与周围组织的对比,提高血管尤其小血管的显示能力。Stehling 等^[14]比较 0.1 mmol/kg 的 Gadovist 和 0.2 mmol/kg 的 Magnevist 用于腹部 CE-MRA 中的图像质量,发现 Gadovist 的血管质量评分优于 Magnevist;且发现在三期所有血管,使用 Gadovist 的 CE-MRA 均能获得更好的血管-周围组织对比,尤其是在门脉期和静脉期。两项多中心 III 期临

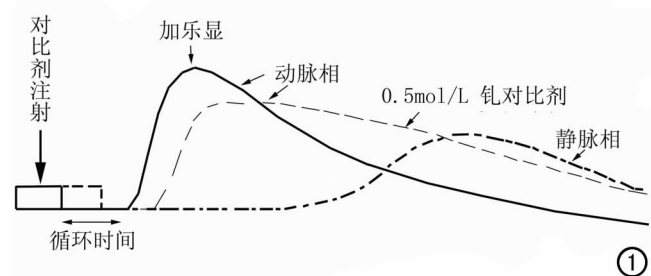


图 1 Gadovist 动态增强曲线。

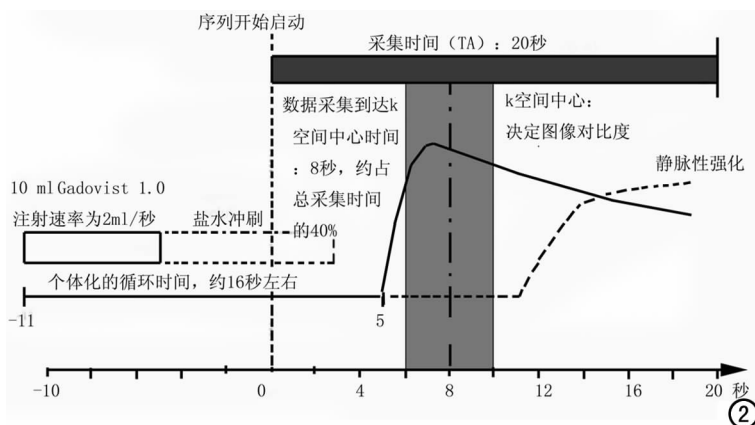


图2 CE-MRA最佳延迟(采集)时间示意图,延迟时间=循环时间(对比剂从注射点到达靶血管的时间)-K空间中心开始填充的时间(约占总采集时间的40%)+1/2对比剂推注时间。

床实验比较了使用 Gadovist 的 CE-MRA 与血管成像的金标准-动脉数字减影血管造影(DSA)对特定血管段的相关临床诊断符合率,结果显示,使用 Gadovist 的 CE-MRA 与 DSA 对特定血管段相关临床诊断符合率的 95% 置信区间下限均具有统计学意义,证实了 Gadovist 在主动脉及外周动脉 CE-MRA 的诊断效能与 DSA 相当;且使用 Gadovist 行 CE-MRA 诊断大多数血管节段(从颈部到下肢)狭窄的敏感度和特异度均大于 90%^[15-16]。

Gadovist 用于 CE-MRA 的推荐剂量及扫描规范:一项关于 Gadovist 剂量探索的临床研究通过比较不同剂量(0.05、0.15、0.25 mmol/kg)Gadovist 用于 CE-MRA 检查的诊断效能,发现剂量为 0.05 mmol/kg 时,Gadovist CE-MRA 的诊断效能不如 DSA;用 0.15~0.25 mmol/kg 时与后者相当;随后的一项 III 期临床实验进一步提示单个 FOV 范围 CE-MRA 检查(如主动脉弓上段,主动脉、腹腔盆腔动脉等大血管检查),用 0.15 mmol/kg 即可,而三倍 FOV 范围的 CE-MRA 检查(即外周血管)推荐用 0.15~0.20 mmol/kg^[15]。基于安全性、有效性、实用价值以及费用的综合考虑,当进行一个 FOV 成像时推荐剂量为 0.10~0.15 mmol/kg 体重,当进行多个 FOV 成像时需要用到 0.2~0.3 mol/kg 体重,注射流率为 1~2 mL/s,即可满足大部分 MRA 需求,有时为了提高成像质量可以进一步提高剂量,如肝内动脉成像。使用相同钆含量的对比剂时,所需 1.0 mol/L Gadovist 的体积仅需常规 0.5 mol/L 对比剂的一半,因此,通常注射 Gadovist 时可以选择以下方案:①注射流率减半(通常为 1.5 mL/s),时间不变;由于注射时间与常规 0.5 mol/L 对比剂相同,可以获得与常规浓度对比剂一致的团注形态,对成像序列和扫描技术无特殊要求,常规扫描方案即可获得满意的血管图像,因此推荐标准 CE-MRA 扫描应用这种方案,其优势主要体现在 Gadovist 本身的高弛豫率,而且注射流率减半,患者会更舒适,适合年老患者及患血管病变者;②注射流率不变(3.0 mL/s),时间减半;与常规 0.5 mol/L 对比剂相比,团注时间缩短一半,团注更紧凑;这种方案需联合快速采集技术(如时间分辨率磁共振血管成像,time resolved MRA),对操作者经验要求很高,需要严格把握信号采集时机,即当靶血管内对比剂强化达峰值的同时开始填充 K 空间的中心;因此精确计算对比剂从注射点到达靶血管的循环时间对于确定信号

采集时间至关重要。通常采用预注射对比剂(1~2 mL)计算循环时间(图2),或者采用透视触发技术来确定扫描延迟时间。此外,正式扫描时需要额外注射约 30 mL 生理盐水,且以相同的流率推注,以便维持对比剂的最佳团注形态以及将肘静脉内残存对比剂全部推送至靶血管。

3. 脑动态磁敏感对比灌注加权成像

脑动态磁敏感对比灌注加权成像(dynamic susceptibility contrast PWI,DSC-PWI)主要利用对比剂的 T_2^* 弛豫效应(T_2 弛豫效应和磁敏感效应)。其依据的理论基础是首过对比剂的负性增强效应,即对比剂通过兴趣区可引起一过性 T_2^* 信号强度减低,信号减低的程度与该区域迅速通过的对比剂容积成正比;且对比剂剂量越大,灌注图 SNR 越高,参数越可靠,故 DSC-PWI 需要高浓度、高横向弛豫率 r_2 的对比剂。

Gd-BT-DO3A 横向弛豫率较高(3.0 T 场强条件下, $r_2 = 7.1 \text{ L}/\text{mmol}/\text{s}$),并且兼具首过浓度高的优势,可以弥补超快速成像序列造成的 SNR 和 CNR 损失,用于 DSC PWI 获得满意的脑灌注图。Tombach 等^[17]在 1.5 T 场强下,对 43 名健康志愿者使用 1.0 mol/L 与 0.5 mol/L 对比剂在脑灌注成像方面的个体优劣比较研究,结果显示使用前者的平均达峰时间和半高宽(full width at half maximum,FWHM)更小,灰白质对比度及 CNR 更高,横向弛豫速度改变量的最大值 $\Delta R_2 \text{max}$ 显著增加,不同部位灰质强化峰值差异更大;且前者的灌注参数图也更理想,尤其是 rrCBF 和 MTT 图;但因剂量相同,故 rrCBV 图差别不大;因此,1.0 mol/L 的 Gadovist 具有明显优势。此外,Essig 等^[18]在 1.5 T 场强下,比较 Gadobutrol 与 MultiHance 用于 DSC PWI 的对比研究,结果显示 Gadobutrol 与 MultiHance 磁化敏感效应无明显差异(信号降低率分别为 29.4%、28.3%,FWHM 为 6.4 s、7.0 s),但均高于常规钆剂。

Gadovist 用于颅脑 DSC-PWI 的最适剂量:Thilmann 等^[19]在 3.0 T 场强下给 16 名健康志愿者分别使用 0.1 mmol/kg、0.2 mmol/kg Gadovist 及 0.1 mmol/kg MultiHance 行 DSC-PWI 检查,发现 0.1 mmol/kg Gadovist 与 MultiHance 用于检查可以获得几乎无差别的灌注信号曲线和灌注参数图,所得定量评估参数无显著差异,而使用 0.2 mmol/kg Gadovist 时图像质量更佳,SNR 和 CNR 更高,但 0.1 mmol/kg 已能满足诊断需要。而 2010 年 Wirestam 等^[20]的一项研究进一步分析了不同对比剂使用方案(0.1 mmol/kg、0.2 mmol/kg Gadovist 及 0.1 mmol/kg MultiHance)用于灌注参数评估结果之间的相关性,发现两种剂量 Gadovist 的结果相关性较好,而 Gadovist 与 MultiHance 的评估结果相关性较低。因此,Gadovist 用于 DSC-PWI 推荐给药剂量为 0.1 mmol/kg 体重,静脉推注流率为 4~6 mL/s,随后以相同流率注射 20~25 mL 生理盐水。

4. 其他体部区域 CE-MRI 的应用

Gadovist 除了广泛应用于中枢神经系统增强成像及 CE-MRA 外,还可应用于其他体部区域增强成像。目前欧洲已有两项盲法的随机对照 III 期临床试验,对 1000 多例拟诊肝及肾病变的患者使用等剂量 1.0 mol/L Gd-BT-DO3A 及 0.5 mol/L Gd-DTPA 的增强 MRI 检查进行评估,分别研究 Gadovist 用于肝、肾病变的诊断效能,结果发现 Gd-BT-DO3A 的诊断符合率

(大于 80%)并不低于 Gd-DTPA(大于 84%);两种对比剂在增强前后敏感度与特异度的改善方面无明显差异^[21-22]。

综上所述, Gadovist 具有以下优势: ①兼具高弛豫率、高浓度的特性, 是单位体积的所有磁共振对比剂中, 具有最强 T_1 缩短能力的磁共振对比剂; 极大的提高了组织的信号强化程度, 有利于更全面检出病灶及更清晰显示病灶细节。②高浓度高弛豫率的特点, 使其在相同钆含量的对比剂使用时注射剂量减半, 团注更紧凑, 进而使动脉相的峰值更高, 也更加提前; 用于 CE-MRA 可以使显影更加清晰; 且动脉相和静脉相的时间差较宽, 静脉污染减少, 从而提供更理想的血管-周围组织对比, 提高血管尤其小血管的显示能力。③独特的大环状结构, 稳定性最高, 安全性好, 不良反应少, 患者更耐受。此外, 尚有研究者将 Gadovist 用于间质淋巴 CE-MRI、肺扩散功能评价级肺灌注 MRI 等, 但在这些领域的具体应用方案及安全性还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Tombach B, Heindel W. Value of 1.0M gadolinium chelates: review of preclinical and clinical data on gadobutrol[J]. Eur Radiol, 2002, 12(6): 1550-1556.
- [2] Frenzel T, Lengersfeld P, Schirmer H, et al. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C[J]. Invest Radiol, 2008, 43(12): 817-828.
- [3] Port M, Idee JM, Medina C, et al. Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review[J]. Biometals, 2008, 21(4): 469-490.
- [4] Bellin MF, van der Molen AJ. Extracellular gadolinium-based contrast media: an overview[J]. Eur J Radiol, 2008, 66(2): 160-167.
- [5] Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, et al. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths[J]. Invest Radiol, 2005, 40(11): 715-724.
- [6] Staks T, Schuhmann-Giampieri G, Frenzel T, et al. Pharmacokinetics, dose proportionality, and tolerability of gadobutrol after single intravenous injection in healthy volunteers [J]. Invest Radiol, 1994, 29(7): 709-715.
- [7] Tombach B, Bremer C, Reimer P, et al. Pharmacokinetics of 1M gadobutrol in patients with chronic renal failure[J]. Invest Radiol, 2000, 35(1): 35-40.
- [8] Forsting M, Palkowitsch P. Prevalence of acute adverse reactions to gadobutrol—a highly concentrated macrocyclic gadolinium chelate; review of 14,299 patients from observational trials[J]. Eur J Radiol, 2010, 74(3): e186-e192.
- [9] Voth M, Rosenberg M, Breuer J. Safety of gadobutrol, a new generation of contrast agents: experience from clinical trials and post-marketing surveillance[J]. Invest Radiol, 2011, 46(11): 663-671.
- [10] Attenberger UI, Runge VM, Jackson CB, et al. Comparative evaluation of lesion enhancement using 1M gadobutrol vs 2 conventional gadolinium chelates, all at a dose of 0.1mmol/kg, in a rat brain tumor model at 3T[J]. Invest Radiol, 2009, 44(5): 251-256.
- [11] Anzalone N, Scarabino T, Venturi C, et al. Cerebral neoplastic enhancing lesions: multicenter, randomized, crossover intraindividual

comparison between gadobutrol (1.0M) and gadoterate meglumine (0.5M) at 0.1mmol Gd/kg body weight in a clinical setting [J]. Eur J Radiol, 2013, 82(1): 139-145.

- [12] Katakami N, Inaba Y, Sugata S, et al. Magnetic resonance evaluation of brain metastases from systemic malignances with two doses of gadobutrol 1.0m compared with gadoteridol: a multicenter, phase ii/iii study in patients with known or suspected brain metastases[J]. Invest Radiol, 2011, 46(7): 411-418.
- [13] Uysal E, Erturk SM, Yildirim H, et al. Sensitivity of immediate and delayed gadolinium-enhanced MRI after injection of 0.5M and 1.0M gadolinium chelates for detecting multiple sclerosis lesions[J]. AJR, 2007, 188(3): 697-702.
- [14] Stehling MK, Holzknacht N, Laub G. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography of abdominal blood vessels[J]. Radiologe, 1997, 37(7): 539-546.
- [15] Hentsch A, Aschauer MA, Balzer JO, et al. Gadobutrol-enhanced moving-table magnetic resonance angiography in patients with peripheral vascular disease: a prospective, multi-centre blinded comparison with digital subtraction angiography[J]. Eur Radiol, 2003, 13(9): 2103-2114.
- [16] Schaefer FK, Schaefer PJ, Altjohann C, et al. A multicenter, site-independent, blinded study to compare the diagnostic accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography using 1.0M gadobutrol (Gadovist) to intraarterial digital subtraction angiography in body arteries[J]. Eur J Radiol, 2007, 61(2): 315-323.
- [17] Tombach B, Benner T, Reimer P, et al. Do highly concentrated gadolinium chelates improve MR brain perfusion imaging? Intraindividually controlled randomized crossover concentration comparison study of 0.5 versus 1.0mol/L gadobutrol[J]. Radiology, 2003, 226(3): 880-888.
- [18] Essig M, Lodemann KP, Lehuu M, et al. Comparison of multi-hance and Gadovist for cerebral MR perfusion imaging in healthy volunteers[J]. Radiologe, 2002, 42(11): 909-915.
- [19] Thilmann O, Larsson EM, Björkman-Burtscher IM, et al. Comparison of contrast agents with high molarity and with weak protein binding in cerebral perfusion imaging at 3T[J]. J Magn Reson Imaging, 2005, 22(5): 597-604.
- [20] Wirestam R, Thilmann O, Knutsson L, et al. Comparison of quantitative dynamic susceptibility-contrast MRI perfusion estimates obtained using different contrast-agent administration schemes at 3T[J]. Eur J Radiol, 2010, 75(1): e86-e91.
- [21] Tombach B, Bohndorf K, Brodtrager W, et al. Comparison of 1.0M gadobutrol and 0.5M gadopentate dimeglumine-enhanced MRI in 471 patients with known or suspected renal lesions: results of a multicenter, single-blind, interindividual, randomized clinical phase III trial[J]. Eur Radiol, 2008, 18(11): 2610-2619.
- [22] Hammerstingl R, Adam G, Ayuso JR, et al. Comparison of 1.0M gadobutrol and 0.5M gadopentetate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging in five hundred seventy-two patients with known or suspected liver lesions: results of a multicenter, double-blind, interindividual, randomized clinical phase-III trial[J]. Invest Radiol, 2009, 44(3): 168-176.

(收稿日期: 2015-07-31)