

论 著

多次注射钆对比剂后小脑齿状核T₁WI信号变化的研究*

郝 艳 邓小飞* 舒 政

上海市中西医结合医院影像科 (上海 200082)

【摘要】目的 测量统计多次使用钆对比剂后小脑齿状核平扫T₁WI上的信号变化,探索多次钆对比剂使用对钆沉积的影响。方法 搜集2013.6-2023.6行4次及以上的MRI增强的患者153例,线性-钆喷酸葡胺组122例,大环-钆特醇31例,选择第1次和末次平扫T₁WI,结局事件为增强后齿状核信号的增高。记录患者年龄、性别、对比剂使用次数和间隔、疾病类型等临床特征,使用Logistic回归分析与齿状核信号增高的相关的因素。结果 在153例患者中,男:女=68:85,平均56.58±14.50岁,平均接受6±4次注射,平均间隔4.25±3.77月,69例(45.1%)被观察到小脑齿状核信号增高,均发生于线性钆对比剂组。齿状核信号增高还与线性钆使用次数呈正相关(B=1.57, OR=4.82, P<0.01),与增强时间间隔呈负相关(B=-0.72, OR=0.49, P<0.01),但与其它特征无关(P>0.05)。结论 小脑齿状核T₁WI信号增高与线性钆对比剂注射次数和时间间隔有关,但与大环钆的使用无关。

【关键词】齿状核;磁共振成像;钆对比剂;

线性;大环

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】上海市虹口区卫生健康委员会医学科研课题计划(虹卫2302-06)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.11.004

Cerebellar Dentate Nucleus Signal Changes on T₁-weighted MR Images after Multiple Gadolinium-based Contrast Agent Administrations*

XI Yan, DENG Xiao-fei*, SHU Zheng.

Department of Radiology, Shanghai TCM-integrated Hospital, Shanghai 200082, China

ABSTRACT

Objective To investigate the presence of gadolinium contrast agent deposition in the brain by the analysis of signal changes on T₁-weighted images (T₁WI) of the cerebellar dentate nucleus following repeated administration of gadolinium contrast agent. **Methods** A cohort of 153 patients who received four or more enhancements of brain magnetic resonance imaging (MRI) at our medical facility between June 2013 and June 2023 was assembled. The participants were categorized into two groups: a linear contrast group consisting of 122 instances, and a macrocyclic contrast group consisting of 31 cases. The first and final T₁WI scans were chosen, and the outcome event was determined as a rise in signal intensity inside the dentate nucleus subsequent to enhancement. The study collected clinical data from patients, which included variables such as age, gender, frequency of contrast medium use, interval of enhancement, disease type and so on. These variables were then subjected to logistic regression analysis to investigate their relationship with the increased signal of the dentate nucleus. **Results** Among 153 patients, the gender distribution consisted of 68 males and 85 females. The mean age of the participants was 56.58 ± 14.50 years. The mean number of contrast agent utilization was 6 ± 4, with a mean interval of 4.25 ± 3.77 months between each usage. A total of 69 out of 153 individuals, accounting for 45.1%, exhibited an augmentation in the signal of the cerebellar dentate nucleus on T₁WI. This phenomenon was exclusively identified in the group of patients who received the linear gadolinium contrast agent. Furthermore, the logistic regression analysis revealed a positive correlation between the augmentation of dentate nucleus signal and the frequency of linear contrast agent usage (B=1.57, OR=4.82, P<0.01). Moreover, there was a negative correlation between the enhancement time interval and the dentate nucleus signal enhancement (B=-0.72, OR=0.49, P<0.01). Nevertheless, the increased signal intensity observed in the dentate nucleus does not exhibit any significant correlation with other clinical characteristics (P>0.05). **Conclusion** The increased T₁WI signal intensity in cerebellar dentate nucleus was related to the frequency and time interval of linear gadolinium contrast agent, but not related to the use of macrocyclic gadolinium contrast agent.

Keywords: Dentate Nucleus; Magnetic Resonance Imaging; Gadolinium; Linear; Macrocyclic

现今颅脑磁共振增强被广泛应用到颅脑病变的核磁共振检查中,这对颅内疾病的诊断大有裨益,增强MRI最多使用的药物为钆类造影剂,术前的磁共振增强检查帮助临床医生制定手术策略,术后的磁共振增强定期检查有助于检测出病变的复发,此外肿瘤需要进行磁共振定期检查,用来监测肿瘤的大小变化和性质演变。20世纪初,研究发现^[1-2],钆类造影剂可以导致肾功能不全患者发生肾源性纤维化,因此对肾脏疾病患者进行MRI增强检查时需要减低钆对比剂使用剂量或直接使用MRI平扫代替增强检查,由于有效控制,肾源性系统性纤维化的副作用已基本消除。但最近的文献表明,钆对比剂也可能沉积在血脑屏障完整的患者的大脑中,这使得钆类造影剂的不良反应的研究热点重新聚焦在钆的脑沉积上,钆类造影剂在脑内的沉积原理尚不明确,但尚无钆在脑内核团沉积造成神经功能障碍的报道^[3-5]。鉴于国内针对于钆沉积的相关危险因素的研究较少,因此本研究分析与钆的脑内沉积相关的多种危险因素,为临床钆的合理应用提供相关证据。

1 资料与方法

1.1 基本资料 2013年6月到2023年6月的10年期间在我院行多次颅脑MRI增强的患者3427例,根据对比剂使用类型分为线性对比剂-钆喷酸葡胺组,大环对比剂-钆特醇组,分子式见图1。

入组标准为:≥4次的颅脑MRI增强检查;多发颅脑MRI检查均在一台MRI检查仪上进行;增强MRI图像可以用于数据测量,无明显伪影。排除标准为:<4次的颅脑MRI增强检查(排除3001例);颅脑MRI增强检查首次和末次MRI期间在其它医院进行过颅脑MRI增强检查(排除154例);使用了2种及以上的钆对比剂(排除82例);无法获得病史的患者(排除37例)。最终共入组153例患者,搜集患者的临床信息,包括对比剂使用次数、两次增强平均时间间隔、性别、年龄、疾病类型、颅脑手术、颅脑放疗、化疗、糖尿病、高血压和肝肾功能。

1.2 检查方法 磁共振扫描仪为Siemens Skyra 3.0T,选择8通道头颅SIEMENS线圈,平躺仰卧位,扫描序列为7个序列,包括平扫期横断位TSE-T₁WI、TSE-T₂WI、FLAIR、DWI序列,增强后横断位、矢状位、冠状位T₁WI序列,研究针对的图像,即TSE-T₁WI序列的

【第一作者】郝 艳,女,主治医师,主要研究方向:神经影像学。E-mail: xiyanyew99@163.com

【通讯作者】邓小飞,男,副主任医师,主要研究方向:神经影像。E-mail: halloxiaofei@aliyun.com

参数：重复时间TR为180-200ms，回波时间TE为4-6ms，层厚为5mm，层间距为3mm。对比剂使用剂量按体重计算，钆喷酸葡胺和钆特醇使用剂量按0.2mL/Kg计算，注射方法为肘静脉团注法，注射速率为3.0mL/s，对比剂注射完后再以相同速率注射相同剂量的75%生理盐水。

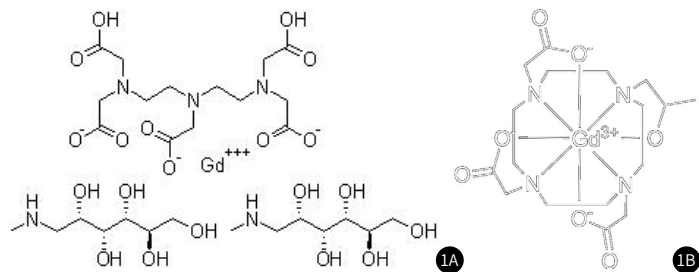


图1A-图1B 钆对比剂的结构图，1A为钆喷酸葡胺的化学分子式，1B为钆特醇的化学分子式，图像均来源于磁共振钆对比剂药品说明书。

1.3 数据与统计学方法

在PACS系统中调取入组病例的MRI图像，序列选择平扫T₁WI横断位，第1次平扫T₁WI横断位图像、和末次平扫T₁WI横断位图像被纳入观察，层面选择小脑齿状核中心层面，结局事件被定义为小脑齿状核的信号增高，并同时满足以下两个条件：(1)多次增强后小脑齿状核的T₁WI信号高于增强前；

(2) 多次增强后小脑齿状核T₁WI信号高于同层面的桥脑区信号。对比剂使用次数为N, 实际对比剂使用次数为N-1(由于最后一次检查只使用平扫期T₁WI), 计算两次增强平均时间间隔。T₁WI上齿状核的信号观察与结局事件的决定均由两名颅脑影像诊断医师(未知临床资料, 工作时间: 8年, 18年)共同观察决定, 有争议时再由更上一级颅脑影像诊断医师(30年)决定。

使用SPSS 27.0(IBM SPSS Statistics 27 America)进行统计分析, 每组数据进行正态分析, 符合正态分布的数据使用均值±标准差表示, 不符合正态分布使用中位数±四分位间距表示, 等级资料使用百分比表示。数据符合正态分布时, 计量资料率的比较使用单因素ANOVA分析, 不符合正态分布时, 使用非参数Kolmogorov-Smirnov检验。使用二分类Logistic回归分析与齿状核T₁WI信号增高相关的危险因素, 当双侧P值<0.05时, 表明差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本资料的分析 122例患者多次注射了线性钆对比剂, 31例则为大环钆对比剂组, 两组间患者的基本资料的比较结果显示, 齿状核T₁WI信号增高(见图2)在线性钆对比剂组发生率为56.75%(69/122), 在大环钆对比剂组发生率为0.0%(0/31), 并且组间差异具有统计学意义($P<0.01$), 但其它临床特征在组间的差异不具有统计学意义(见表1)。

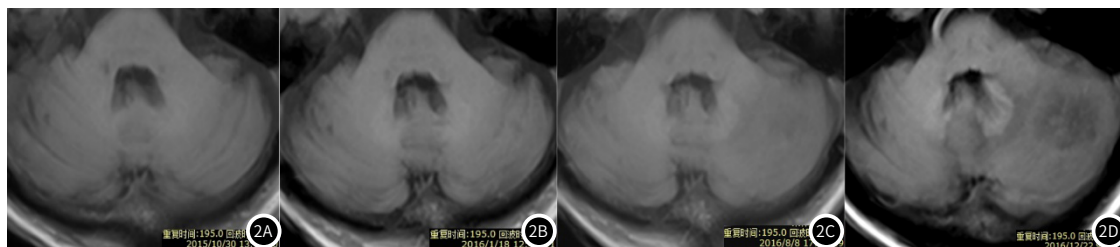


图2A~图2D 为同一例病人，男性，67岁，为多发脑转移瘤的患者，原发恶性肿瘤为肺癌，他先后进行了4次钆对比剂的注射（实际为3次，第4次只观察平扫T₁WI），平均时间间隔为3个月，2A：为第1次平扫T₁WI，2D：末次平扫T₁WI，2D显示3次钆对比剂注射后肉眼可观察到的小脑齿状核信号增高，此外，在系列T₁WI图像上可以观察到左侧小脑转移瘤的逐渐进展的过程。

表1 线性和大环钆对比剂组的基本临床资料的比较

变量	总数	线性-钆喷酸葡胺	大环-钆特醇	统计值	P值
人数	153	122	31	-	-
年龄(年)	56.58±14.50	55.84±14.65	59.48±13.77	-1.25	0.21
性别(男: 女)	68: 85	55: 67	13: 18	0.10	0.76
对比剂使用次数(N-1) [#]	6±4 6±4	5±7	-0.38	0.71	
对比剂使用间隔(月) [#]	4.25±3.77	4.55±3.79	3.78±3.38	-1.17	0.24
齿状核信号增高(例数/%)	69(45.1%)	69	0	39.83	<0.01
疾病类型					
脑膜瘤	35	29	6	4.01	0.05
脑转移瘤	21	19	2		
低级别胶质瘤	22	19	3		
胶质母细胞瘤	5	4	1		
其它脑肿瘤	10	9	1		
颅内非肿瘤性病变	23	16	7		
脑外病变	37	26	11		
颅脑手术史	57(37.3%)	50	7	-1.89	0.06
颅脑放疗史	20(13.1%)	17	3	-0.63	0.53
化疗史	83(54.2%)	66	17	-0.07	0.94
高血压	48(31.4%)	34	14	-1.85	0.07
糖尿病	28(18.3%)	19	9	-1.73	0.09
肝功能异常	21(13.7%)	15	6	-0.22	0.83
肾功能异常	18(11.8%)	14	4	-1.02	0.31

注：#表示数据不符合正态分布，使用中位数±四分位间距表示，组间比较则使用非参数检验。

2.2 小脑齿状核信号增高的危险因素的Logistic回归分析 由于大环钆对比剂的多次使用齿状核信号增高的发生率为0.0%，无需再验证齿状核信号增高与对比剂使用类别(线性或大环)的分析，所以二分类Logistic回归只对122例的线性钆对比剂组进行分析，结果发现齿状核T₁WI信号增高与线性对比剂使用次数呈正相关(回

表2 Logistic回归分析小脑齿状核T₁WI信号增高的危险因素

方程中的变量	回归系数B	OR值	95% 可信区间		P值
			下限	上限	
性别(1=男性)	-0.62	0.54	0.12	2.38	0.41
年龄	0.04	1.04	0.98	1.10	0.17
对比剂使用次数	1.57	4.82	2.11	11.03	<0.01
对比剂使用间隔(月)	-0.72	0.49	0.33	0.72	<0.01
疾病种类	-0.28	0.76	0.50	1.14	0.18
手术(1)	0.92	2.51	0.49	12.90	0.27
放疗(1)	-4.03	0.02	0.00	1.72	0.08
化疗(1)	-0.57	0.56	0.13	2.49	0.45
高血压(1)	-0.15	0.86	0.11	6.76	0.89
糖尿病(1)	0.32	1.38	0.19	10.21	0.75
肝功能(1)	0.23	1.26	0.11	13.97	0.85
肾功能(1)	-2.44	0.09	0.01	1.43	0.09

归系数B=1.57, OR值=4.82, P<0.01), Cutoff值为5次, AUC值为0.88, 与增强时间间隔呈负相关(回归系数B=-0.72, OR=0.49, P<0.01), Cutoff值为4.82个月, AUC值为0.85, 但与其他临床特征无关(见表2), Logistic回归的ROC曲线和AUC值见图3。

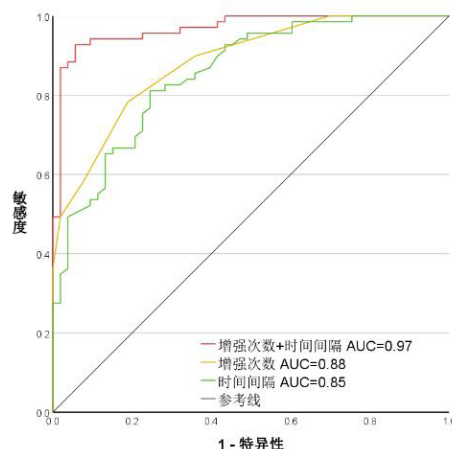


图3 二分类Logistic回归的ROC曲线和AUC值

3 讨 论

随着磁共振对比剂在磁共振检查中越来越广泛^[6], 临床对对比剂副作用的关注越来越多, 临床应用的磁共振对比剂多为钆螯合物对比剂, 目前已经有9种钆对比剂上市, 按照化学结构, 可分为线性螯合物和大环状螯合物, 按照钆离子状态分为离子型和非离子型, 线性螯合物非离子型为钆双胺、钆弗塞胺, 线性螯合物离子型为钆喷酸葡胺(马根维显)、钆贝葡胺、钆磷维塞三纳、钆塞酸二钠(器官特异性对比剂), 大环状钆螯合物为钆特酸葡胺(多它灵)、钆特醇和钆布醇。钆对比剂的稳定性越高(如图1所示), 相关临床不良反应越少, 稳定性包括动力学稳定性和热力学稳定性, 稳定性高低排序为大环状钆螯合物>离子型线性钆螯合物>非离子型线性钆螯合物^[7-8]。对比剂的不良反应分为急性、迟发和极迟发性反应, 前两者为1h和1周内不良反应, 包括恶心、呕吐、发热等反应, 极迟发性反应为1周-数月, 不良反应之一肾源性系统性纤维化, 该病2000年被首次报道, 2006年证实该病同肾功能不全和使用钆对比剂相关, 已有报道中, 使用线性非离子型钆螯合剂钆双胺后患肾源性系统性纤维化的风险, 是非暴露者的20倍, 而且同使用注射剂量呈正相关^[2]。中华医学会放射学分会质量控制与安全工作委员会提出的专家共识^[7]中, 提出对于中重度肾功能不全和儿童患者, 推荐使用大环状钆螯合剂进行磁共振增强检查。

本研究发现在45.1%的接受多次磁共振增强的患者中能通过人眼观察到T₁WI上齿状核信号增高, 而且全都发生在线性钆对比剂使用组。通过二分类Logistic回归分析, 发现齿状核信号增高与增强次数呈正相关, 与增强时间间隔呈负相关, 同性别、年龄、肿瘤类别以及患者的其它临床特征不具有相关性, 2014年Kanda^[9]发现使用6次以上钆对比剂的患者在T₁WI上齿状核信号的增高, 提出钆的脑沉积的理论, 并且同增强次数呈正相关, 与肝功能异常程度呈正相关, 与脑放射治疗呈负相关, 2015年Kanda^[10]对钆对比剂类型同脑内沉积相关性进行了研究, 发现线性钆螯合物同齿状核高信号相关, 但大环状钆螯合物同齿状核信号增高无相关, 同年, Ramalho^[11]对线性对比剂中的钆双胺(线性非离子型 欧乃影)和钆贝葡胺(线性离子型 莫迪司)的使用对小脑核团信号改变的影响进行了研究, 发现欧乃影随着增强次数的增多, 小脑核团信号增高, 但莫迪司小脑核团信号增高却不显著, Moser等^[12]研究发现多次注射线性钆对比剂后小脑核团T₁WI

信号增高, 但大环状钆对比剂多次注射后小脑核团T₁WI信号未增高, 同样, Kanda等^[13]研究发现大环状钆对比剂的多次注射不会导致小脑齿状核信号增高。这些研究表明不同类别钆对比剂暴露, 导致小脑核团信号变化不同, 小脑核团钆沉积从多到少排序为非离子>离子型>大环状钆螯合剂, 这似乎与对比剂稳定性相关, 说明钆对比剂越不稳定, 越容易在脑沉积。

本研究将增强时间间隔列入回归的自变量中, 发现增强时间间隔同齿状核信号增高呈负相关, 且Cutoff值为4.82个月, 与本研究结论不同的是, 朱慧媛^[14]等发现多次使用对比剂后, 小脑齿状核信号变化同增强平均间隔天数不具有相关性, 究其原因, 可能与入组标准、终点时间不同及变量的差异有关, 但值得注意的是, 国内外钆的脑沉积与对比剂使用时间间隔的关系研究仍然较少, 需要大样本多中心的进一步研究其同脑内沉积的相关性, 本研究结果也标志着临床医生在开具颅脑MRI增强检查时, 需要注意两次增强时间间隔, 在达到临床随访要求和疾病诊断的基础上, 规范随访增强的时间间隔, 避免短时间内多次重复的颅脑MRI增强检查, 因为短时间的多次颅脑MRI增强检查可能会导致钆在颅内沉积的概率增高。

McDonald等^[15]采用尸体大脑标本(捐献者均无肾功能不全的病史), 使用电感耦合等离子体质谱法, 在有线性非离子型对比剂暴露史的大脑标本中检测到了钆, 主要沉积在苍白球和齿状核, 尤其在细胞壁中沉积, 但细胞结构和组织结构未见明显改变, 这给钆在脑内沉积提供了直接的证据, 但是钆对比剂在脑内沉积, 是游离形态还是螯合形态尚不明确, 目前钆容易沉积在苍白球和齿状核的原理尚不明确, 但进来机制研究上取得一定的进展, Gregor等^[16]通过健康大鼠注射钆对比剂实验, 发现脑脊液中存在钆对比剂, 因此在血脑屏障完整的基础上, 钆对比剂可通过脑淋巴循环进行代谢, 其循环途径为脉络丛-脑脊液-毛细血管及血管间隙(部分渗出沉积在脑组织内)-脑淋巴循环, 在此过程中, 由于苍白球和齿状核处的毛细血管基底膜薄弱, 所以更易沉积在这些部位。虽然钆对比剂在脑内沉积的直接和间接证据已经非常明确, 但尚未发现沉积对神经系统功能和神经心理学改变有任何影响^[5]。

