

钆基MRI造影剂的合成研究进展

邓兴龙

浙江师范大学含氟新材料研究所, 浙江 金华

收稿日期: 2025年12月24日; 录用日期: 2026年1月6日; 发布日期: 2026年2月11日

摘要

磁共振成像(MRI)是一种强大的诊断技术,它可以穿透组织深处,提供极好的空间分辨率,而钆元素由于其强顺磁性被广泛应用于增强磁共振成像的造影剂。然而,由于缺乏具有高弛豫性、靶向性、特异性的造影剂,面对复杂多变的病况,临床MRI诊断受到严重阻碍。同时,不稳定的造影剂释放出游离的钆离子会增加肾纤维化的风险。因此,开发具有安全性、靶向性、高效能的钆基造影剂成为当下医学影像技术的重大挑战。本文主要论述了关于钆基造影剂效果的影响因素以及部分化合物的合成研究。

关键词

磁共振成像, 钆, 造影剂, 合成

Research Progress on the Synthesis of Gadolinium-Based MRI Contrast Agents

Xinglong Deng

Institute of Advanced Fluorine-Containing Materials, Zhengjiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: December 24, 2025; accepted: January 6, 2026; published: February 11, 2026

Abstract

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a powerful diagnostic technique that can penetrate deep into tissues and provide excellent spatial resolution. Gadolinium, due to its strong paramagnetization, is widely used as a contrast agent to enhance MRI. However, due to the lack of contrast agents with high relaxation, targeting and specificity, clinical MRI diagnosis has been seriously hindered in the face of complex and changeable disease conditions. Meanwhile, unstable contrast agents release free gadolinium ions, which increase the risk of renal fibrosis. Therefore, developing gadolinium-based contrast agents that are safe, targeted and highly efficient has become a major challenge in current medical imaging technology. This article mainly discusses the influencing factors of the

effect of gadolinium-based contrast agents and the synthesis research of some compounds.

Keywords

Magnetic Resonance Imaging, Gadolinium, Contrast Agent, Synthesis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

磁共振成像(MRI)是一项临床上高度依赖的现代医学影像诊断技术,它以无创方式对生物目标进行成像,具有很高的分辨率,是许多疾病评估的首选[1]。MRI 是通过施加外磁场,使得水质子产生核磁信号,组织间的水含量差异及弛豫时间不同会产生不同的信号,再经过计算机处理最后成像。目前已投入临床应用的 MRI 设备对部分病变组织的敏感性较差,成像对比度不高。为了提高成像质量,临床上会使用造影剂(Contrate Agents)来提高成像质量。

顺磁性造影剂是最主要的造影剂,它通过影响质子纵向弛豫时间 T1 来实现成像增强。Gd³⁺离子在对称的 S 基态上有 7 个未配对的电子,提供出大的磁矩和相对较长的电子弛豫时间,与水配位能力强[2]。这些特性使钆离子成为一种有效的核弛豫剂,因此钆造影剂(GBCA)是临床应用中使用的最广泛的 MRI 造影剂[3]。

在本篇综述中,重心在于讲述基于钆基造影剂的原理而提出优化方向与合成方法,旨在阐述钆基造影剂的前沿进展。综述了造影剂应用的理论依据,再到结合影响因素改进新型造影剂,以及一些代表造影剂的合成方法等。最后,我们将给出结论和展望。

2. 影响弛豫效率的因素与提高弛豫效率的办法

2.1. 钆基造影剂的弛豫理论

GBCA 通过减少水质子纵向弛豫时间 T1 转为更亮的 MR 图像,由于其顺磁性,在水环境的布朗运动产生的波动磁场会加速水质子 T1 弛豫,这种现象被称为顺磁弛豫增强(PRE),从化学的角度来看,可以操纵 GBCA 的 PRE 效应来改变观察到的 MR 信号[1]。所观察到的纵向弛豫速率($1/T_{1,obs}$)由两部分组成,即抗磁磁化率($1/T_{1,d}$,是在没有顺磁性物质时的纵向弛豫速率)和顺磁磁化率($1/T_{1,p}$,是由顺磁性物质产生的磁化速率)(如式 1)。在溶液中,以弛豫速率为纵坐标对造影剂浓度作图,其斜率即为造影剂的弛豫效率,观察到的弛豫效率与顺磁性物质的浓度成正比(如式 2) [4]。弛豫度(r_1)可以分解为外球弛豫度 r_1^{OS} 和内球弛豫度 r_1^{IS} (如式 3)。 r_1^{OS} 来自与 GBCA 形成氢键的水分子以及距离较远的水分子上的 PRE。 r_1^{IS} 来自于直接与金属中心结合的水分子和与金属结合的水分子快速交换的水分子。尽管外球效应约占小分子 GBCA 总弛豫度的 40% [5],但外层效应会导致持续的“关闭状态”背景信号。因此我们将主要关注内圈参数,因为它们更容易通过改变配体的化学结构来控制(如式 4),球内弛豫率(r_1^{IS})与三个关键项有关: q , τ_m 和 T_{1M} (q 表示内配位水分子数, T_{1M} 表示与金属直接配位的水分子的纵向弛豫时间, τ_m 是与金属相连的水分子的滞留时间),其中分子旋转相关时间 τ_R 对占 T_{1M} 主导地位(如图 1) [1] [4]。

$$\frac{1}{T_{1,obs}} = \frac{1}{T_{1,d}} + \frac{1}{T_{1,p}} \quad (1)$$

$$\frac{1}{T_{1,obs}} = \frac{1}{T_{1,d}} + r_1 [\text{Gd(III)}] \quad (2)$$

$$r_1 = r_1^{OS} + r_1^{IS} \quad (3)$$

$$r_1^{IS} = \frac{q/[\text{H}_2\text{O}]}{\tau_m + T_{1M}} \quad (4)$$

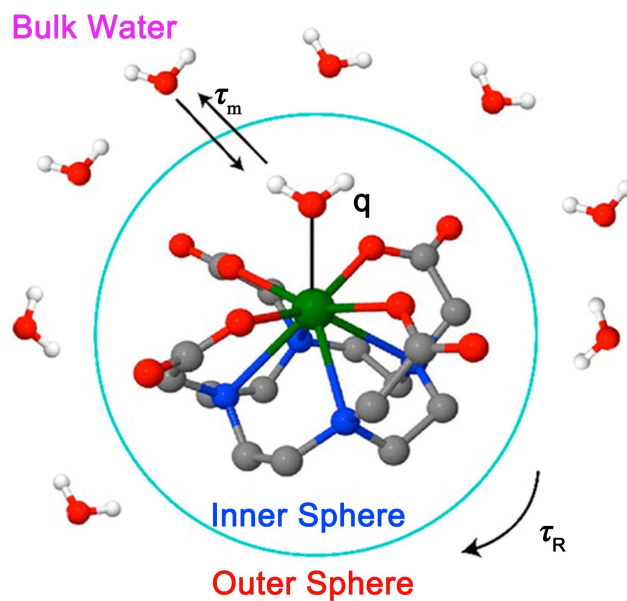


Figure 1. Key parameters that affect inner-sphere relaxivity
图 1. 影响内球弛豫效率的关键参数

2.2. 水化数 q

影响弛豫效率的第一个因素是水化数 q 为直接与 Gd(III) 中心结合的水分子数, 与 r_1^{IS} 成正比(如式 4)。目前临床应用的钆螯合物都为 Gd-DTPA 和 Gd-DOTA 及其衍生物, q 值均为 1 [6]。增加内配位水分子数能有效提升弛豫效果, 但随着内配位水分子数的增加, Gd(III) 与螯合剂之间的配位数就会相对减少, 这样就导致螯合物的稳定性降低[7], 增大了其游离的风险。因此需要在保持螯合物稳定的情况下增加与 Gd(III) 中心结合的水分子数[4]。

2.3. 配位水滞留时间 τ_m

影响弛豫效率的第二个因素是配位水的滞留时间 τ_m , 也可以称作配位水分子的交换速率的倒数, 为了将 Gd(III) 的强 PRE 转移到附近的水中, 金属结合的水分子与大块水分子迅速交换[1] [4]。从式 3 可以看出, 如果水交换速率足够快, 达到 $T_{1M} \gg \tau_m$, (如式 5) 那么本体溶剂所经历的弛豫速率增强将取决于配位溶剂分子的弛豫速率增强($1/T_{1M}$) [8]。

$$r_1^{IS} = \frac{q/[\text{H}_2\text{O}]}{T_{1M}} \quad (5)$$

2.4. 分子旋转相关时间 τ_R

τ_c 为 Gd(III) 引起的磁波动的相关时间, τ_c^{-1} 是三个项的和(如式 6) [1]: 其中 T_{1e} 是金属固有的电子弛豫

时间; τ_R^{-1} , 其中 τ_R 为 GBCA 的旋转相关时间; τ_m 为上述提到的配位水的滞留时间。这里的关键结论是, τ_R 支配 τ_c^{-1} , 因此是决定 T_{1M} 和 r_1^{1S} 的主要参数[9]。在溶剂中相对分子质量较大的物质的 τ_R 较长, 而小分子 Gd(III)螯合物的 τ_R 在 100 ps 左右, 要远远低于理想值[10]。因此, 如何增大造影剂的相对分子质量成为现在的研究热点, 目前大多是将钆的螯合物与大分子(例如蛋白质、糖类以及脂类等)结合以增大相对分子质量, 同时由于大分子本身的特点, 向大分子中引入对人体某一组织器官具有亲和性的基团, 还能增强选择性或靶向性[4]。

$$\frac{1}{\tau_c} = \frac{1}{\tau_R} + \frac{1}{\tau_m} + \frac{1}{\tau_{le}} \quad (6)$$

3. 钆基造影剂的制备要求与方法

3.1. 钆基造影剂的安全性与稳定性

商用 MRI 造影剂(如图 2)分为以 Gd-DTPA 为基础的线性螯合物及其衍生物和以 Gd-DOTA 为基础的大环螯合物及其衍生物两类。这些钆造影剂都有很高的热力学稳定性, 但线性的钆造影剂动力学稳定性相对较低, 容易释放游离 Gd^{3+} 。已有证据[2] [11]表明游离 Gd^{3+} 会造成肾源性系统性纤维化(NSF)等不良反应。此外, Gd^{3+} 与 Ca^{2+} 离子半径较为接近, 钆元素成为许多类型电压门通钙通道的无机阻滞剂, 并且抑制骨骼肌纤维肌浆网中某些酶的活性[7]。鉴于此, 不稳定的螯合基团释放出游离的 Gd^{3+} 对人体的安全隐患存在极大威胁, 所以体内必须保持钆螯合物的完整性, 以确保良好的耐受性。

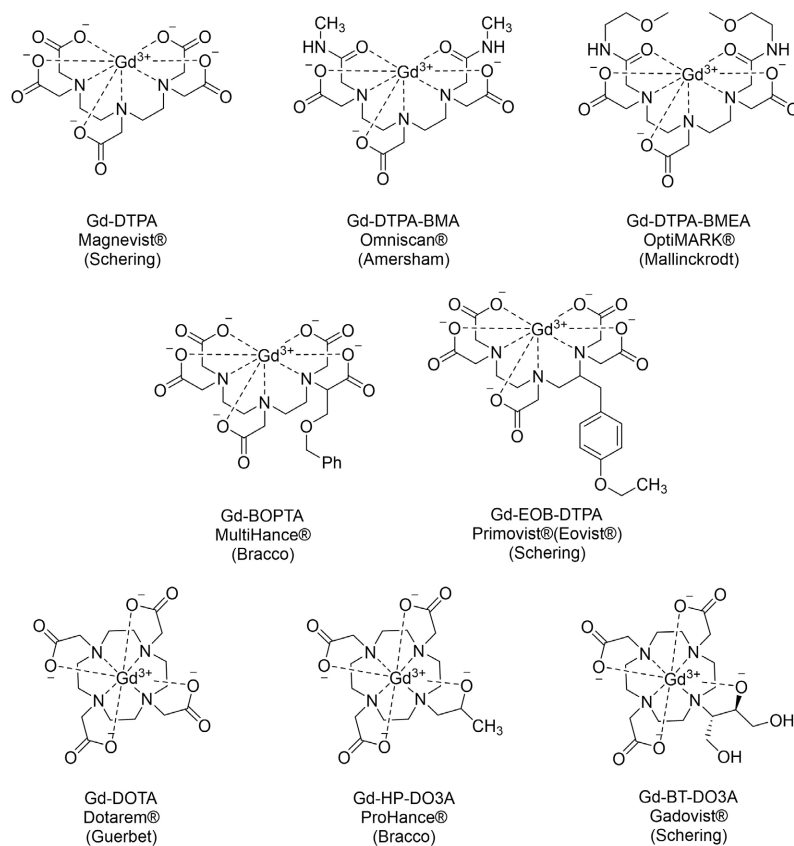


Figure 2. Commercially available gadolinium contrast agents for MRI

图 2. 市售的 MRI 钆造影剂

3.2. 代表性钆基造影剂的合成方法

3.2.1. 基于修饰 q 合成钆基造影剂

根据公式 4 可知, 内配位水分子数(即水化数 q)与弛豫效率之间呈线性关系, 可以显著提高 T1 值, 内配位水分子数量越多, 弛豫效率就越高。在临床上使用的 Gd(III)螯合剂中, 金属离子通常被螯合剂的八个供体原子和一个额外的水分子所包围, 该设计是因为它的交换确保了顺磁性效应。配体主链的刚性可以通过将供体原子结合到刚性结构中来实现。其中一个例子是将标准造影剂 Gd-DOTA 的核心大环中的 N 给体替换为吡啶环, 在这种修饰后, N 给体失去了携带垂臂的能力, 从而减少了可用于金属配位的配体给体原子的数量。配体供体原子数量的减少导致配位球的饱和程度降低, 从而可以容纳一个以上的配位水分子, 这意味着更高的弛豫性。然而, 这种积极的影响往往伴随着动力惯性的急剧下降, 为了避免这种情况, 可以通过引入带有一个以上供体原子的垂坠来维持配体的螯合性。Szilvia Bunda 等人[12]成功研发的新型造影剂(如图 3), 设计了新型配体 H₄OPDMA, 它结合了刚性大环、低总配体碱度和丙二酸垂臂来增加供体原子的数量, 加入 Gd³⁺合成 Gd-OPDMA, 最后通过 DFT 计算表明 Gd(III)离子具有八配位结构, 包括 1 个水分子和 7 个 OPDMA4-给体原子, 而 1 个羧酸基仍然是不配位的。

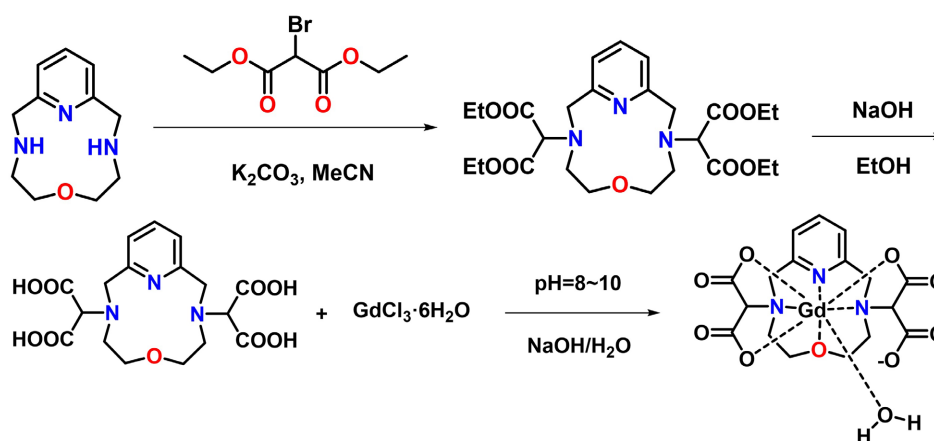


Figure 3. Synthetic route of Gd-OPDMA
图 3. Gd-OPDMA 的合成路线

3.2.2. 基于修饰 τ_m 合成钆基造影剂

根据之前影响弛豫效率公式 4 知, 减少配位水的滞留时间 τ_m 可以提高造影剂的弛豫效率, Yohan Jeong 等人[11]合成的新型造影剂(Gd-DOTA-LAE)以生物相容性有机酸乳酸(LBA)为原料, 经乙二胺修饰后通过 DCC-NHS 偶联反应合成了一种新型的大环螯合物(如图 4), 旨在利用其多羟基结构, 通过氢键作用提高 Gd³⁺离子周围的水质子密度, 从而提高了水质子交换率, 减少配位水的滞留时间。在后续的生物活性测试当中与常规大环造影剂相比, Gd-DOTA-LAE 的体外顺磁性能显示出相对增强的 T1 造影剂效果。此外, Gd-DOTA-LAE 在注射后 20 分钟内, 肿瘤部位的造影剂强度比正常组织增强 29% (如图 5)。

3.2.3. 基于修饰 τ_R 合成钆基造影剂

在细菌感染的靶向诊断中, 可以选择将钆基大环螯合物与氨基糖苷类抗生素新霉素共价连接形成探针 1 来进行应用诊断。由于新霉素的引入, 增大造影剂的相对分子质量, 从而增加分子旋转相关时间 τ_R , 提高弛豫效率, 同时, 新霉素作为抗生素对细菌细胞内的某些靶点具有高亲和力进而提高靶向造影的能力。Leilei Zhang 等人[13]研制的以新霉素为靶向基团的钆基造影剂(如图 6), 其具体合成流程可以分为三个板块: 连接子、多齿配体与新霉素, 最后将上述三类修饰完的化合物连接形成整体后引入 Gd³⁺进行

螯合制备探针 1。将已合成的探针 1 与 FDA 批准的 T1 加权 MRI 造影剂 Gd-DOTA 进行对比成像，利用新霉素特异性靶向细菌的能力，探针 1 的磁共振成像(MRI)特异性监测革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌细胞。体外和体内初步研究表明，探针 1 能够有效靶向巨噬细胞样细胞上的细菌，表明其在体内细菌感染的高分辨率成像方面具有巨大潜力(图 7)。

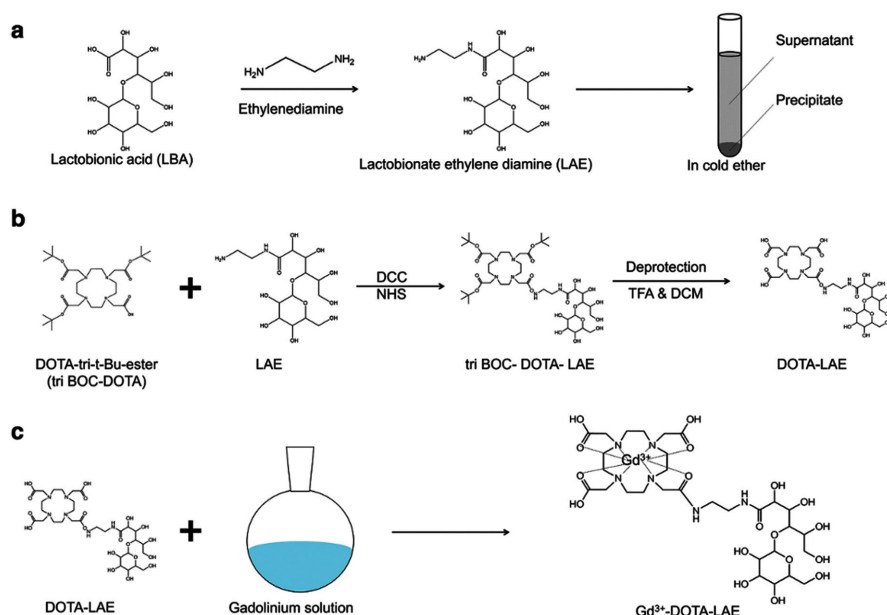


Figure 4. Schematic illustration of the synthetic procedures of Gd-DOTA-LAE. (a) Synthesis process of LAE. (b) Conjugation of p-DOTA with LAE and BOC-deprotection of p-DOTA-LAE using TFA. (c) Grafting of the gadolinium (III) to DOTA-LAE

图 4. Gd-DOTA-LAE 合成程序的示意图。(a) LAE 的合成过程。(b) 利用 TFA 将 p-DOTA 与 LAE 共轭, 并对 p-DOTA-LAE 进行 BOC 去保护。(c) Gd(III)螯合到 DOTA-LAE

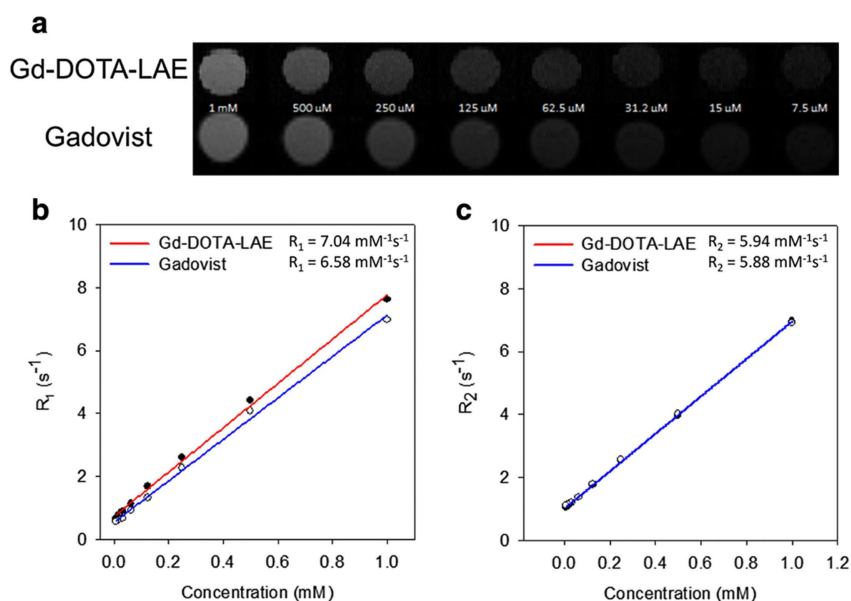


Figure 5. (a) Phantom images of Gd-DOTA-LAE and Gadovist. (b) R_1 curves of Gd-DOTA-LAE, and Gadovist. (c) R_2 curves of Gd-DOTA-LAE and Gadovist

图 5. (a) Gd-DOTA-LAE 和对比剂 Gadovist 的幻像。(b) Gd-DOTA-LAE 和对比剂 Gadovist 的 R_1 曲线。(c) Gd-DOTA-LAE 和对比剂 Gadovist 的 R_2 曲线

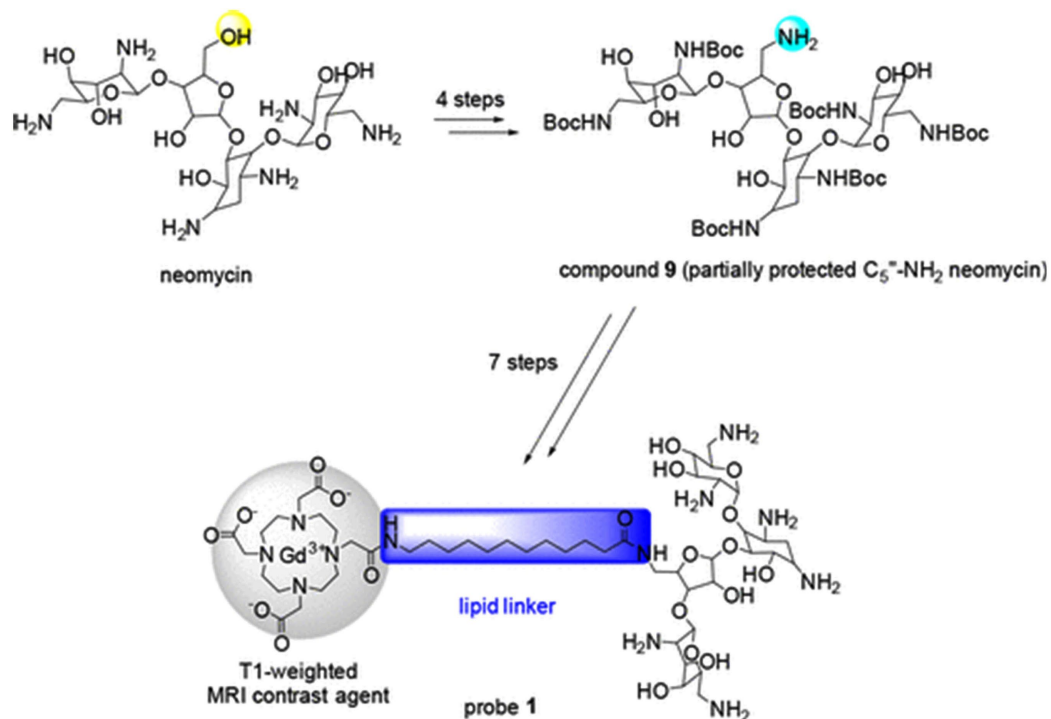


Figure 6. Synthesis of Probe 1 by conjugating neomycin with MRI contrast agent Gd-DOTA
图 6. 通过结合新霉素与 MRI 对比剂 Gd-DOTA 合成探针 1

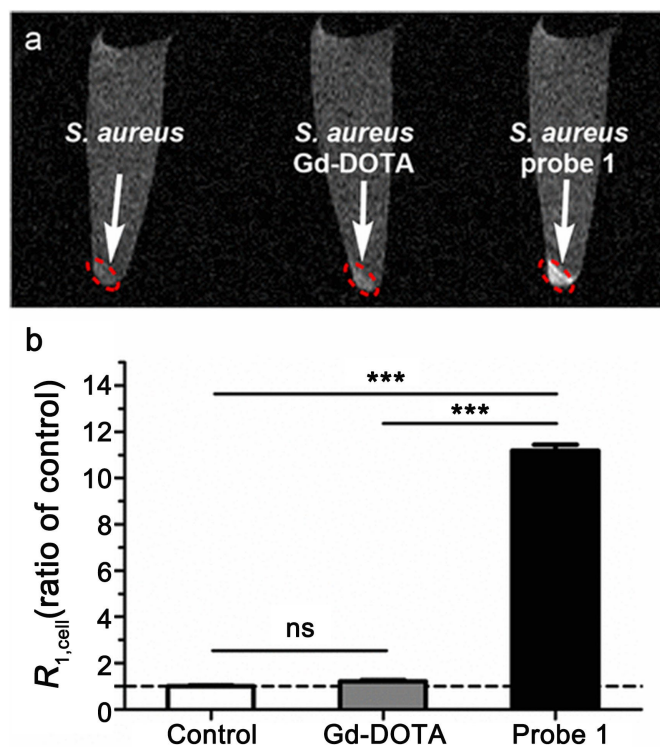


Figure 7. (a) T1-weighted MR images of untreated (control), Gd-DOTA-treated, and probe 1-treated bacterial cells (red circle, bacterial cells). (b) Cellular relaxation rates $R_{1,cell}$ of untreated (control), Gd-DOTA-treated, and probe 1-treated bacterial cells
图 7. (a) 未处理(对照)、Gd-DOTA 处理和探针 1 处理的细菌细胞(红圈为细菌细胞)的 T1 加权 MR 图像。(b) 未处理(对照)、Gd-DOTA 处理和探针 1 处理的细菌细胞的细胞松弛率 $R_{1,cell}$

3.2.4. 基于生物兼容性合成钆基造影剂

细胞坏死的无创成像可以提供肿瘤对治疗反应的早期评估, Libang Zhan 等人[14]设计和合成一种新型的基于二咪唑的 MRI 造影剂(Gd-DIM), 用于早期评估肿瘤对治疗的反应。二咪唑作为一类 DNA 插入物, 也有报道[15]称具有抗坏死特性。3,3'-二咪唑甲烷(DIM)是具有代表性的二咪唑类化合物之一, 作为膳食补充剂具有很高的安全性[16]。因此, 我们设计一种基于 DIM 的 MRI 造影剂, 用于抗癌治疗引起的肿瘤坏死的可视化。合成方法中, 我们首先将 DIM 与双 DOTA 偶联, 然后与钆离子螯合, 合成了 Gd-DIM (如图 8)。在后续的生物实验中, Gd-DIM 给药后 60 分钟, 康普瑞汀磷酸二钠(CA4P)诱导的肿瘤坏死清晰可见, Gd-DIM 可能作为一种有前景的坏死性 MRI 造影剂(如图 9)。

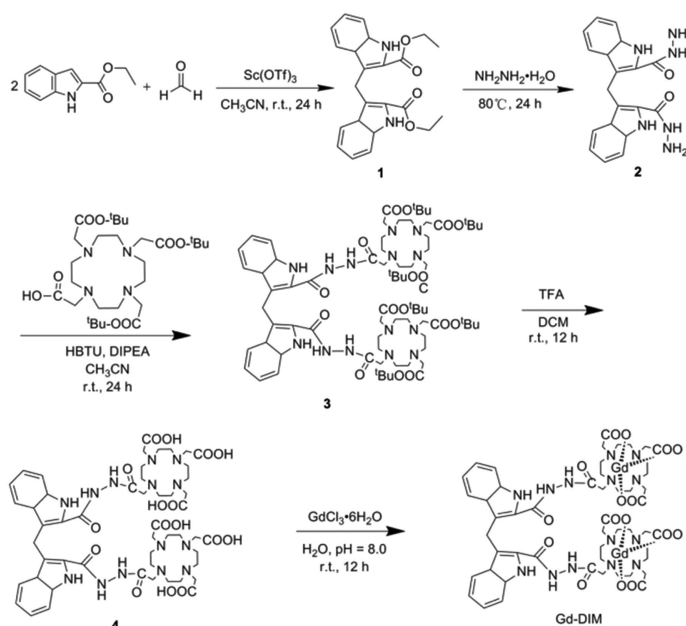


Figure 8. Synthetic route of Gd-DIM

图 8. Gd-DIM 的合成路线

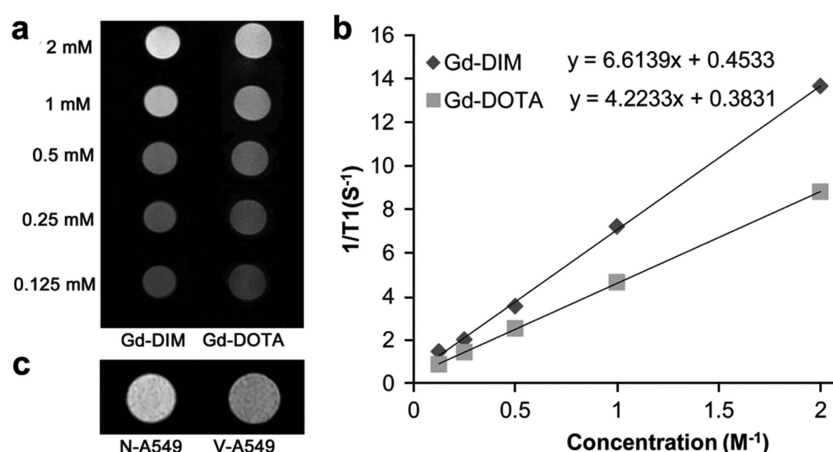


Figure 9. (a) MR images of Gd-DIM and Gd-DOTA at different concentrations (0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 mmol/L). (b) Relaxivity of Gd-DIM and Gd-DOTA in PBS (pH 7.4). (c) MR images of human lung cancer A549 cells after incubation with Gd-DIM for 30 min

图 9. (a) 不同浓度(0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 mmol/L)下 Gd-DIM 和对比剂 Gd-DOTA 的 MR 图像。(b) Gd-DIM 和对比剂 Gd-DOTA 在 PBS (pH 7.4) 中的弛豫度。(c) Gd-DIM 作用 30 min 后人肺癌 A549 细胞的 MR 图像

3.2.5. 基于生物靶向性合成钆基造影剂

叶酸作为评估肿瘤细胞过度表达的特异性生物标志物，它是细胞增殖和维持新细胞(尤其是在细胞快速分裂期间)所必需的，在核苷酸合成和 DNA 复制中起着重要作用[17]，而细胞自身不能合成叶酸，只能从外部吸收循环。人膜叶酸受体(FR)有 α -异构体在多数癌症中过表达，在正常组织中低表达[18][19]。因此，叶酸是可以用于开发 FR 靶向成像示踪剂，提供肿瘤靶向成像。Tammy L. Kalber 等人[20]采用固相法合成叶酸前驱体(如图 10)。首先，利用 HBTU 和 DIEA 将正交保护的谷氨酸前体偶联到双(氨基乙基)乙二醇三烷基树脂 1 上。Fmoc 基团脱保护得到化合物 3，随后与 N-(三氟乙酰)翼元酸偶联得到树脂结合产物 4。一个容易的弱酸性树脂裂解产生叶酸偶联氨基前体 5。前体 5 与活化的 DOTA-NHS 酯反应生成 DOTA-Folate，最后引入 Gd^{3+} 进行螯合制备 Gd-DOTA-Folate (如图 11)。本次设计的 Gd-DOTA-Folate 在给药后 2 和 14 小时 r_1 均增加，在 T1 加权 MR 图像上有明显增强，故该靶向 MRI 造影剂可以用于癌症病变的成像。

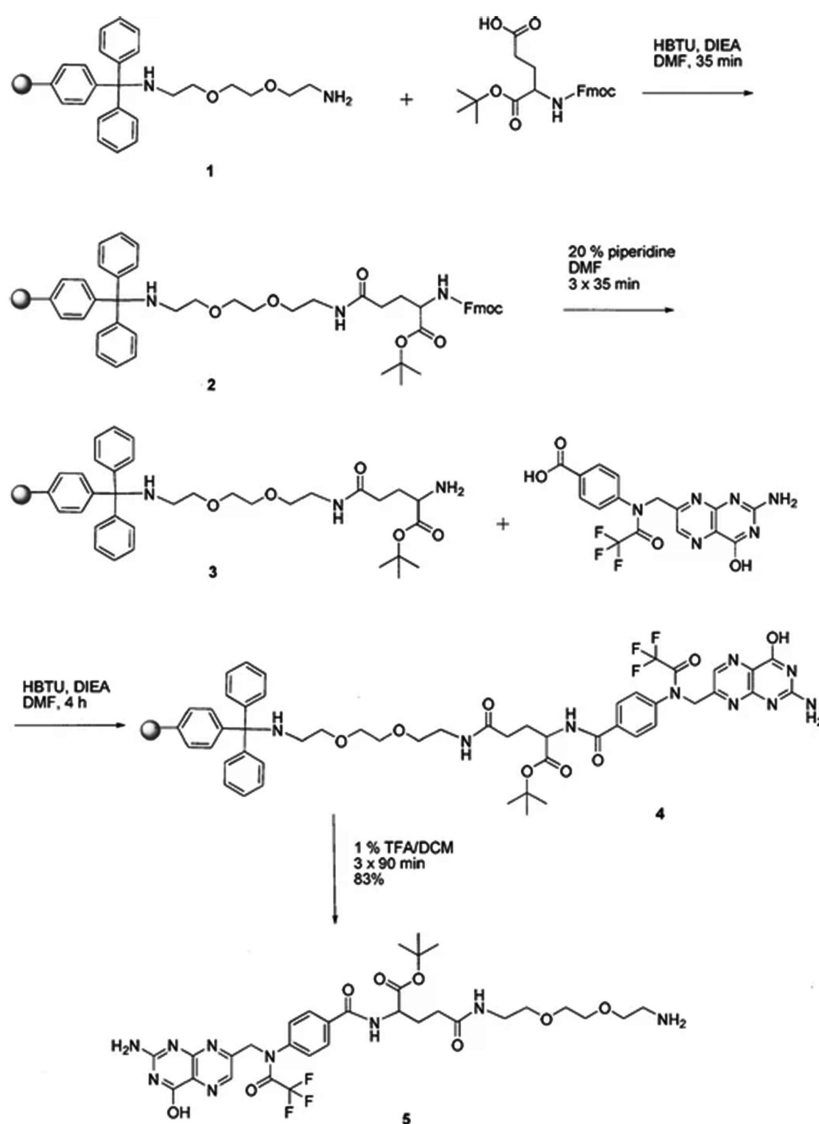


Figure 10. Synthesis of folate coupled precursor

图 10. 叶酸偶联前体的合成

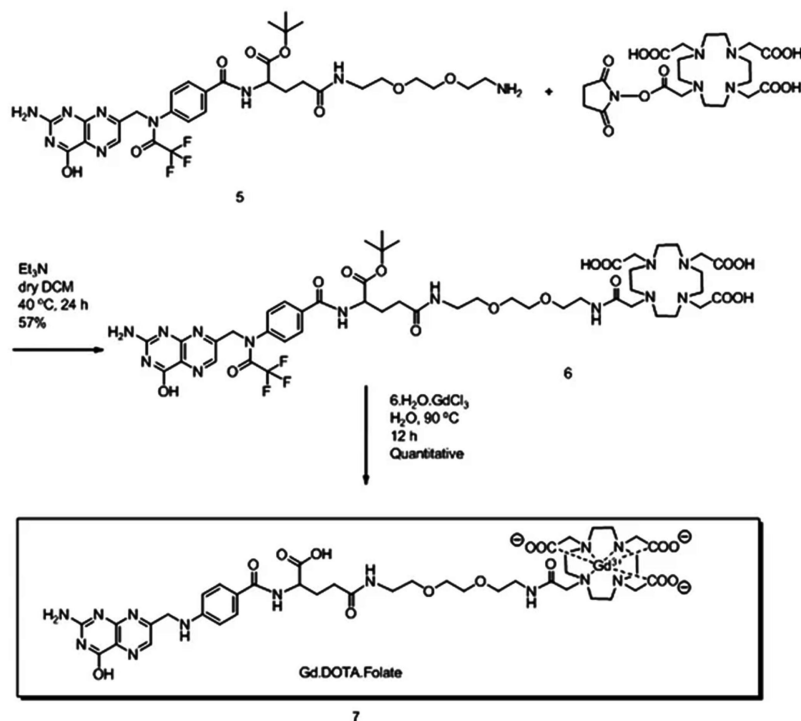


Figure 11. Synthetic route of Gd-DOTA-Folate
图 11. Gd-DOTA-叶酸的合成路线

3.3. 特殊高弛豫率钆基造影剂

钆基在保证其安全性与稳定性的必要前提下，还需向上突破，提高其弛豫效率，从而更广泛地为医药领域赋能。根据弛豫理论的公式，主流的高弛豫钆基造影剂旨在提高水化数 q ，降低配位水的滞留时间 τ_m 、以及增加分子旋转相关时间 τ_R 。除此之外，还有其他的方法提高造影剂的弛豫效率。

适当增加 Gd^{3+} 的浓度：根据公式 2 可知，弛豫效率还与钆离子的浓度相关，Claudia Carbone 等人[21] 研究采用电化学方法制备了一种新型 MRI 纳米造影剂，在纳米颗粒中掺入 Gd^{3+} ，最后得到的化合物使钆离子占化合物总重量的 9%~13%，使该纳米造影剂具有更高的弛豫效率。

配体修饰：Anna F. A. Peacock [22]开发了一类新型的微型人工蛋白质支架配体，提供对金属协调的精确控制。通过引入具有金属离子配位能力的氨基酸侧链，可以将金属离子结合位点设计到这些支架中，基于螺旋线圈基序，首个 $Gd(III)$ 卷绕线圈的开发表明，与现有的基于钆的临床 MRI 造影剂相比，这种全新的 $Gd(III)$ 复合物具有优越的弛豫效率；Farideh Jalilehvand 等人[23]报道了一种高效改性环糊精配体的策略，基于环糊精(Cyclodextrin, CD)的 MRI 探针因其大环几何结构、生物相容性、水溶性、低毒性和低成本等特性，该配体将七个 1,2,3-三唑甲基残基偶联到 β -CD 的主表面，形成的配体对镧系离子如钆(III)表现出前所未有的络合性能。保障该造影剂的稳定性与安全性。

4. 总结与展望

本文对钆基 MRI 造影剂的原理以及合成的研究进展进行综述，制备钆基造影剂的中心思想即是将螯合基团与某种能增强弛豫效率或者特殊靶向基团共价相连，加入钆离子螯合后纯化投入生物实验。其多齿配体除了螯合钆离子，同样可以螯合其他金属离子，甚至可以是放射性元素，为后续开发更多新型造影剂或者放射性靶向药物提供新的思路，从而诊断和治疗多种疾病，在推进精准医疗中有重大意义[24]。

参考文献

- [1] Li, H. and Meade, T.J. (2019) Molecular Magnetic Resonance Imaging with Gd (III)-Based Contrast Agents: Challenges and Key Advances. *Journal of the American Chemical Society*, **141**, 17025-17041. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b09149>
- [2] Le Fur, M. and Caravan, P. (2019) The Biological Fate of Gadolinium-Based MRI Contrast Agents: A Call to Action for Bioinorganic Chemists. *Metallomics*, **11**, 240-254. <https://doi.org/10.1039/c8mt00302e>
- [3] Hermann, P., Kotek, J., Kubiček, V. and Lukeš, I. (2008) Gadolinium (III) Complexes as MRI Contrast Agents: Ligand Design and Properties of the Complexes. *Dalton Transactions*, **23**, 3027-3047. <https://doi.org/10.1039/b719704g>
- [4] Duan, E.R., Ma, J.G. and Cheng, P. (2016) Advances in Gadolinium (III) Chelates as MRI Contrast Agents. *University Chemistry*, **31**, 1-13. <https://doi.org/10.3866/pku.dxxh201512007>
- [5] Hwang, L. and Freed, J.H. (1975) Dynamic Effects of Pair Correlation Functions on Spin Relaxation by Translational Diffusion in Liquids. *The Journal of Chemical Physics*, **63**, 4017-4025. <https://doi.org/10.1063/1.431841>
- [6] Helm, L. and Merbach, A.E. (2005) Inorganic and Bioinorganic Solvent Exchange Mechanisms. *Chemical Reviews*, **105**, 1923-1960. <https://doi.org/10.1021/cr030726o>
- [7] Port, M., Idée, J., Medina, C., Robic, C., Sabatou, M. and Corot, C. (2008) Efficiency, Thermodynamic and Kinetic Stability of Marketed Gadolinium Chelates and Their Possible Clinical Consequences: A Critical Review. *BioMetals*, **21**, 469-490. <https://doi.org/10.1007/s10534-008-9135-x>
- [8] Caravan, P., Ellison, J.J., McMurry, T.J. and Lauffer, R.B. (1999) Gadolinium (III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. *Chemical Reviews*, **99**, 2293-2352. <https://doi.org/10.1021/cr980440x>
- [9] Laurent, S., Elst, L.V. and Muller, R.N. (2006) Comparative Study of the Physicochemical Properties of Six Clinical Low Molecular Weight Gadolinium Contrast Agents. *Contrast Media & Molecular Imaging*, **1**, 128-137. <https://doi.org/10.1002/cmml.100>
- [10] Caravan, P., Farrar, C.T., Frullano, L. and Uppal, R. (2009) Influence of Molecular Parameters and Increasing Magnetic Field Strength on Relaxivity of Gadolinium and Manganese-Based T1 Contrast Agents. *Contrast Media & Molecular Imaging*, **4**, 89-100.
- [11] Jeong, Y. and Na, K. (2018) Synthesis of a Gadolinium Based-Macrocyclic MRI Contrast Agent for Effective Cancer Diagnosis. *Biomaterials Research*, **22**, s40824-018-0127-9. <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0127-9>
- [12] Debretson, A.E., Bunda, S., Lih, N., Papp, G., Pallier, A., Tóth, É., et al. (2025) Exploring a Rigid Macrocyclic Ligand Bearing Malonate Pendants for Gd (III) Complexation: The Coordination Chemistry of [Gd(OPDMA)]. *Inorganic Chemistry*, **64**, 10594-10602. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5c01224>
- [13] Zhang, L.L., Liu, Y., Zhang, Q.Y., Li, T.G., et al. (2018) Gadolinium-Labeled Aminoglycoside and Its Potential Application as a Bacteria-Targeting Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent. *Analytical Chemistry*, **90**, 1934-1940.
- [14] Zhang, L., Liu, L., Zhang, D., Jin, Q., Gao, M., Wu, T., et al. (2020) Synthesis and Evaluation of Diindole-Based MRI Contrast Agent for *in Vivo* Visualization of Necrosis. *Molecular Imaging and Biology*, **22**, 593-601. <https://doi.org/10.1007/s11307-019-01399-2>
- [15] Kaushik, N., Kaushik, N., Attri, P., Kumar, N., Kim, C., Verma, A., et al. (2013) Biomedical Importance of Indoles. *Molecules*, **18**, 6620-6662. <https://doi.org/10.3390/molecules18066620>
- [16] Weng, J.R., Bai, L.Y., Chiu, C.F., et al. (2012) The Dietary Phytochemical 3,3'-Diindolylmethane Induces G2/M Arrest and Apoptosis in Oral Squamous Cell Carcinoma by Modulating Akt-NF-κB, MAPK, and P53 Signaling. *Chemico-Biological Interactions*, **195**, 224-230. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.01.003>
- [17] Lucock, M. (2000) Folic Acid: Nutritional Biochemistry, Molecular Biology, and Role in Disease Processes. *Molecular Genetics and Metabolism*, **71**, 121-138. <https://doi.org/10.1006/mgme.2000.3027>
- [18] Campbell, I.G., Jones, T.A., Foulkes, W.D. and Trowsdale J. (1991) Folate-Binding Protein Is a Marker for Ovarian Cancer. *Cancer Research*, **51**, 5329-5338.
- [19] Ross, J.F., Chaudhuri, P.K. and Ratnam, M. (1994) Differential Regulation of Folate Receptor Isoforms in Normal and Malignant Tissues in Vivo and in Established Cell Lines. Physiologic and Clinical Implications. *Cancer*, **73**, 2432-2443.
- [20] Kalber, T.L., Kamaly, N., So, P., Pugh, J.A., Bunch, J., McLeod, C.W., et al. (2011) A Low Molecular Weight Folate Receptor Targeted Contrast Agent for Magnetic Resonance Tumor Imaging. *Molecular Imaging and Biology*, **13**, 653-662. <https://doi.org/10.1007/s11307-010-0400-3>
- [21] Carbone, C., Stoeckle, A., Minardi, M., Uggeri, F., Lattuada, L., Minguzzi, A., et al. (2024) Electrochemical Method for the Design of New Possible Gadolinium-Based Contrast Agents. *Nanomaterials*, **14**, Article 1979. <https://doi.org/10.3390/nano14241979>
- [22] Peacock, A.F.A. (2025) Coiled Coils as Ligands for Inclusion in the Inorganic Chemist's Toolbox—For Advances in MRI Contrast Agent Design. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **268**, Article 112903.

<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2025.112903>

- [23] Jalilehvand, F., Homayonia, S., Zhang, P. and Ling, C. (2023) Gadolinium (III) Complex Formation with a β -Cyclodextrin Ligand: An XAS Study of a Potential MRI Contrast Agent. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, **28**, 805-811. <https://doi.org/10.1007/s00775-023-02027-9>
- [24] Zhang, S., Wang, X., Gao, X., Chen, X., Li, L., Li, G., *et al.* (2025) Radiopharmaceuticals and Their Applications in Medicine. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02041-6>