

叶酸受体介导的肿瘤靶向超顺磁性纳米胶束的制备及体外实验

洪国斌 周经兴 沈君 苑仁旭 帅心涛 梁碧玲

【摘要】 目的 探讨叶酸受体介导的两亲聚合物纳米胶束对人肝癌 Bel 7402 细胞的靶向性, 及利用 MR 仪对其进行监测的可行性。方法 制备由叶酸修饰的、载有超顺磁性氧化铁 (SPIO) 及抗癌药物表阿霉素 (DOX) 的纳米胶束, 将叶酸靶向及非叶酸靶向纳米胶束分别与人肝癌 Bel 7402 细胞共孵育 1 h, 进行普鲁士蓝染色和流式细胞术观察 Bel 7402 细胞对叶酸靶向及非叶酸靶向纳米胶束的吸收情况, 并体外 MRI 观察 T₂WI 信号强度变化。结果 叶酸靶向纳米胶束与 Bel 7402 细胞共孵育后普鲁士蓝染色显示细胞内大量铁存在; 非叶酸靶向纳米胶束普鲁士蓝染色显示细胞内铁浓度极低。流式细胞术显示叶酸靶向组及非叶酸靶向组的平均荧光强度分别为 117.88 和 46.33, 叶酸靶向组约为非叶酸靶向组的 2.5 倍。体外 MRI 显示叶酸靶向纳米胶束与 Bel 7402 细胞共孵育后在 T₂WI 上信号明显降低 (SPIO 浓度为 5、10、20、40 和 80 μg/ml 时, 信号变化率中位数分别为 -5.02%、-23.58%、-45.89%、-70.34% 和 -92.41%), 而非叶酸靶向组在 T₂WI 上信号无明显降低 (SPIO 浓度为 5、10、20、40 和 80 μg/ml 时信号变化率中位数分别为 -3.77%、-2.16%、-2.18%、-2.74% 和 -19.77%)。体外竞争抑制实验普鲁士蓝染色显示细胞内铁浓度极低。结论 以叶酸修饰的生物可降解聚合物纳米胶束对人肝癌细胞 Bel 7402 有较好的靶向性, 使用临床型 MR 仪可对其进行监测。

【关键词】 叶酸; 磁共振成像; 癌, 肝细胞; 动物, 实验

Preparation of a folate-mediated tumor targeting ultraparamagnetic polymeric micelles and its in vitro experimental study HONG Guo-bin*, ZHOU Jing-xing, SHEN Jun, YUAN Ren-xu, SHUAI Xin-tao, LIANG Bi-ling. * Department of Radiology, Second Affiliated Hospital, SUN Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: LIANG Bi-ling, Email: liangbl@163.net

【Abstract】 Objective To evaluate the tumor targeting characteristic of the Folate-SPIO-DOX-Micelles by in vitro studies, and to test the feasibility of monitor tumor targeting using it and clinical MRI. Methods The polymeric micelles, Folate-SPIO-DOXO-Micelles were prepared. The in vitro tumor cell targeting efficacy of these folate modified and DOX or SPIO-loaded micelles (Folate-SPIO-DOX-Micelles) was evaluated by observing the cellular uptake of micelles by human hepatic carcinoma cells (Bel 7402 cells) which overexpressed folate surface receptors. Cell suspensions were incubated with Folate-SPIO-DOXO-Micelles for 1 h. Prussian blue staining was performed to show intracellular irons. Flow cytometry was used to further quantify the cellular uptake of the nanoparticles into Bel 7402 cells. MRI was performed to show the signal intensity changes by using T₂WI sequences at a clinical 1.5 T MR system. Results Prussian blue staining showed much more intracellular iron in cells incubated with Folate-SPIO-DOX-Micelles than the cells incubated with the non-targeting SPIO-DOX-Micelles. As revealed by flow cytometry, the mean fluorescence intensity of cells in the folate group and the non-folate group were 117.88 and 46.33, respectively. The T₂ signal intensity in MRI of cells treated with the folate targeting micelles decreased significantly (when the concentration of SPIO in cell culture medium was 5, 10, 20, 40, and 80 μg/ml, respectively, T₂ signal intensity decreased by -5.02%, -23.58%, -45.89%, -70.34%, and -92.41%, respectively). In contrast, T₂ signal intensity did not show obvious decrease for cells treated with the folate-free micelles (when the concentration of SPIO in cell culture medium was at 5, 10, 20, 40, and 80 μg/ml, respectively, T₂ signal intensity decreased by -3.77%, -2.16%, -2.18%, -2.74%

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20474076)

作者单位: 510120 广州, 中山大学附属第二医院放射科 (洪国斌、周经兴、沈君、梁碧玲); 中山大学化学与化学工程学院高分子研究所 (苑仁旭、帅心涛)

通信作者: 梁碧玲, Email: liangbl@163.net

and - 19.77% , respectively). Conclusion The polymeric micelles, Folate-SPIO-DOX-Micelles has good targeting ability to the hepatic carcinoma cells in vitro, and the cell targeting events of the micelles can be monitored by using a clinical MR scanner.

【Key words】 Folic acid; Magnetic resonance imaging; Carcinoma, hepatocellular; Animals, laboratory

寻找有效的靶向投递系统是肿瘤药物治疗的研究热点之一^[1]。叶酸是真核细胞单碳代谢和核苷合成所必需的一种小分子维生素,也是多种酶系统的必须辅助因子^[2]。人类许多上皮来源的肿瘤如卵巢癌、乳腺癌、鼻咽癌和肝癌等细胞表面叶酸受体的活性和数量显著高于正常组织细胞,呈过度表达^[2-6]。本研究通过制备由叶酸受体介导的、载有超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)及抗癌药物表阿霉素(doxorubicin, DOX)聚合物的纳米胶束,应用于人肝癌细胞 Bel 7402,从体外细胞水平探讨其肿瘤靶向性及利用临床型 MR 对其进行监测的可行性,探索一种新的靶向投递系统。

资料与方法

一、实验材料

1. 主要试剂:无叶酸 RPMI 1640 细胞培养液(Gibco 公司),小牛血清(杭州四季青公司),胰蛋白酶(Gibco 公司),叶酸(Sigma 公司),SPIO(中山大学高分子研究所)。

2. 主要设备:MR 扫描仪(Philips Intera 1.5 T),荧光倒置相差显微镜(德国 Leica),流式细胞仪(BD FACS Calibur),透射电子显微镜(日本 JEM-2010)。

二、实验方法

1. 叶酸靶向及非叶酸靶向纳米胶束的制备及表征:利用聚乙二醇(PEG)引发 ϵ -己内酯(CL)开环聚合与自组装技术制备嵌段聚合物 PEG-b-PCL,在其亲水性外壳中引入叶酸,疏水性内核中负载 SPIO(浓度分别为 5、10、20、40 和 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$)和 DOX(浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$),得到表面亲水、内部疏水的叶酸靶向纳米胶束^[7-8];非叶酸靶向纳米胶束的外壳中未负载叶酸,其余同叶酸靶向纳米胶束的制备。纳米胶束的表征包括:粒径、SPIO 和 DOX 负载量、弛豫率。应用透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)测量胶束的粒径,原子吸收法(atomic absorption)测量胶束的 SPIO 和 DOX 负载率,多平面回波 SE 序列测量 T_2 值并计算弛豫率 R_2 ^[7]。

2. 细胞培养:人肝癌细胞株 Bel 7402 由中山大学实验动物中心提供。采用含 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 小牛血

清、100 U/ml 青霉素钠、100 U/ml 链霉素的无叶酸 RPMI 1640 培养液,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 饱和湿度的条件下传代培养。

3. 普鲁士蓝染色:将 SPIO 浓度分别为 5、10、20、40 和 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的叶酸靶向及非叶酸靶向胶束分别与人肝癌细胞株 Bel 7402(细胞计数 5×10^5 个)在无叶酸的 RPMI 1640 培养液中共孵育 1 h,之后用磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)洗涤 3 次,用 4% 戊二醛固定 10 min,普鲁士蓝反应液(等体积 2% 盐酸水溶液与 2% 亚铁氰化钾临时混合)孵育 30 min,蒸馏水洗涤 3 次,0.5% 中性伊红复染 3 min,蒸馏水洗去多余伊红,最后在荧光倒置相差显微镜下观察铁染色情况。体外竞争抑制实验:将 Bel 7402 细胞先与游离叶酸(1 mmol/L)共孵育 30 min,再与 SPIO 浓度分别为 5、10、20、40 和 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的叶酸靶向纳米胶束共孵育 1 h 后行普鲁士蓝染色。

4. 流式细胞术定量检测 Bel 7402 细胞对纳米胶束的吸收:利用 DOX 本身带有荧光(激发波长 485 nm,发射波长 595 nm)的特性,观察细胞的平均荧光强度及阳性细胞百分比,定量评价细胞对纳米胶束的吸收情况。将叶酸靶向及非叶酸靶向胶束分别与 Bel 7402 细胞(细胞计数 1×10^6 个)在无叶酸的 RPMI1640 培养液中共孵育 1 h,除去培养液后用 PBS 液冲洗 3 次以去掉游离纳米胶束,0.25% 胰蛋白酶消化细胞,制成单个细胞悬液,同时以未作处理的 Bel 7402 细胞作为对照,用流式细胞仪检测平均荧光强度及阳性细胞百分比。

5. 体外 MRI:利用 SPIO 的 T_2 负性增强效应,测量 T_2 WI 上 MR 信号强度,计算信号变化率。将 SPIO 浓度分别为 5、10、20、40 和 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的叶酸靶向及非叶酸靶向纳米胶束分别与 Bel 7402 细胞(细胞计数 1×10^6 个)在无叶酸 RPMI 1640 培养液中共孵育 1 h,用 0.25% 胰蛋白酶消化液消化,用 PBS 液洗涤并重悬细胞,置于 1.5 ml Ependoff 管中行 MR 扫描;以未作任何处理的 Bel 7402 细胞作为对照组也进行扫描。采用 Philips Intera 1.5 T MRI 系统,环形表面线圈(即 C3 线圈)行轴面及冠状面扫描, T_2 WI 采用快速自旋回波(FSE)序列, TE100 ms,

TR 2600 ms, 层厚 1.5 mm, 矩阵 384× 512, 激励次数 4 次。分别选择 6 个大小一致的感兴趣区(ROI)测量信号强度, 计算信号变化率(SI)。 $SI = [(SI_L - SI_U) / SI_U] \times 100\%$, 其中 SI_L 为叶酸靶向或非叶酸靶向纳米胶束与细胞共孵育后的信号强度, SI_U 为 Bel 7402 细胞信号强度。

三、统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件包对 MR 信号强度的比较采用多组独立样本的方差分析, 各组间的两两比较采用 SNK 法; MR 信号变化率的比较采用多组独立样本的秩和检验, 对各组信号变化率进行统一编秩, 采用新产生的秩变量用 SNK 法进行信号变化率的两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、叶酸靶向及非叶酸靶向纳米胶束的制备及表征

叶酸靶向及非叶酸靶向的两亲聚合物纳米胶束制备成功, 二者的粒径分别为 77 和 78 nm, SPIO 负载率分别为 306.0 和 310.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, DOX 负载率分别为 103.3 和 111.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 二者的弛豫率 R_2 分别为 110.4 和 112.1。

二、普鲁士蓝染色

叶酸靶向纳米胶束与 Bel 7402 细胞共孵育后, 细胞内可见不同量的蓝色铁颗粒, 并随着 SPIO 含量的增加而增加, SPIO 浓度为 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, 几乎每个细胞内均可见蓝染的铁颗粒; 非叶酸靶向纳米胶束与 Bel 7402 细胞共孵育后, 细胞内几乎未见蓝色颗粒存在; 体外竞争抑制实验普鲁士蓝染色显示细胞内铁浓度极低(图 1~3)。

三、Bel 7402 细胞对纳米胶束的吸收

对照组、非叶酸靶向及叶酸靶向纳米胶束的平均荧光强度分别为 5.27、46.33 和 117.88, 叶酸靶向纳米胶束约为非叶酸靶向纳米胶束的 2.5 倍。叶酸靶向和非叶酸靶向纳米胶束的阳性细胞百分比分别是 99.56% 和 19.30%。

四、体外 MRI

叶酸靶向纳米胶束与 Bel 7402 细胞共孵育后 MR 信号在 T_2 WI 上有不同程度的减低, 且 SPIO 浓度越高 MR 信号强度减低越明显; 非叶酸靶向纳米胶束与 Bel 7402 细胞共孵育后, 除 SPIO 浓度为 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时 T_2 WI 上 MR 信号有所减低外, 其余各浓度信号均未见明显减低(图 4; 表 1)。

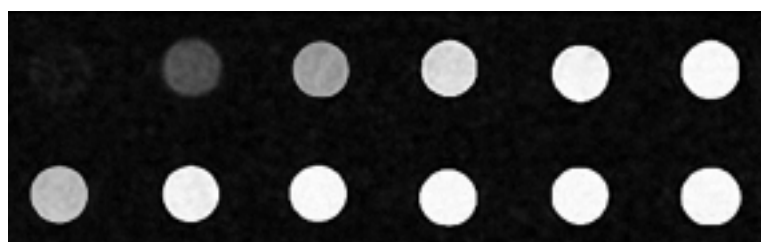


图 4 体外 MRI。第 1~6 列分别为超顺磁性氧化铁(SPIO)含量分别为 80、40、20、10、5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组及对照组。叶酸靶向及非叶酸靶向纳米胶束分别与 Bel 7402 细胞共孵育 1 h 后行 MRI, 其中上行 Ependoff 管内为叶酸靶向纳米胶束, 下行为非叶酸靶向纳米胶束, 最右侧的 Ependoff 管为对照组。叶酸靶向纳米胶束与 Bel 7402 细胞共孵育后 MR 信号在 T_2 WI 上有不同程度的减低, 且 SPIO 浓度越高 MR 信号强度减低越明显; 非叶酸靶向纳米胶束与 Bel 7402 细胞共孵育后, 除 SPIO 浓度为 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时 T_2 WI 上 MR 信号有所减低外, 其余各浓度信号均未见明显减低

讨 论

一、叶酸受体介导的肿瘤靶向投递系统

寻找有效的靶向投递系统是肿瘤药物治疗的研究热点之一^[1]。受体和其配体的结合具有特异性、

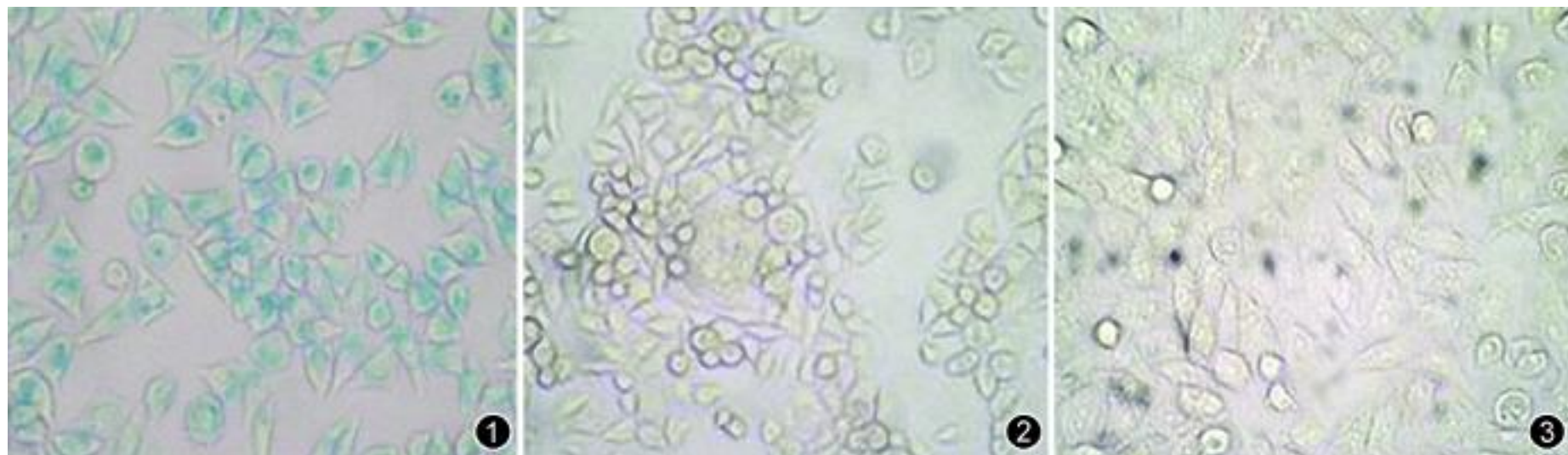


图 1~3 人肝癌 Bel 7402 细胞(普鲁士蓝 $\times 200$)。图 1 为叶酸靶向纳米胶束超顺磁性氧化铁[(SPIO)浓度为 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$]与 Bel 7402 细胞共孵育 1 h, 细胞内可见较多蓝染的铁颗粒。图 2 为非叶酸靶向纳米胶束(SPIO 浓度为 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$)与 Bel 7402 细胞共孵育 1 h, 细胞内未见明显铁颗粒存在。图 3 为体外竞争抑制实验, Bel 7402 细胞先与游离叶酸(1 mmol/L)共孵育 30 min, 再与 SPIO 浓度为 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的叶酸靶向纳米胶束共孵育 1 h, 细胞内铁含量极低

表 1 不同 SPIO 浓度叶酸靶向及非叶酸靶向纳米胶束与 Bel 7402 细胞孵育后在 T₂ WI 上信号变化结果比较 (n = 6)

组别	叶酸靶向纳米胶束		非叶酸靶向纳米胶束	
	MR 信号强度 (均±s)	信号变化率 (% , M)	MR 信号强度 (均±s)	信号变化率 (% , M)
对照组	1558 ±96	0	1552 ±60	0
SPIO 浓度 5 μg/ml 组	1449 ±47	- 5.02	1506 ±25	- 3.77
SPIO 浓度 10 μg/ml 组	1213 ±43	- 23.58	1493 ±32	- 2.16
SPIO 浓度 20 μg/ml 组	848 ±78	- 45.89	1504 ±46	- 2.18
SPIO 浓度 40 μg/ml 组	451 ±32	- 70.34	1484 ±52	- 2.74
SPIO 浓度 80 μg/ml 组	119 ±54	- 92.41	1234 ±33	- 19.77
F 值及 ² 值	F = 518.05	² = 27.87	F = 42.65	² = 14.02
P 值	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05

注: n 为感兴趣区数, M 为中位数, SPIO 为超顺磁性氧化铁。叶酸靶向纳米胶束的 MR 信号强度 SNK 法两两比较显示, SPIO 浓度 5 μg/ml 组与对照组差异无统计学意义 (P > 0.05), SPIO 浓度为 10、20、40 和 80 μg/ml 组两两比较差异有统计学意义 (P < 0.05); SPIO 浓度为 5、10、20、40 和 80 μg/ml 组信号变化率两两比较差异均有统计学意义 (P < 0.05), 且信号依次降低。非叶酸靶向纳米胶束的 MR 信号强度 SNK 法两两比较显示, SPIO 浓度为 5、10、20、40 μg/ml 组与对照组比较差异均无统计学意义 (P > 0.05), SPIO 浓度为 80 μg/ml 组与其他各组比较差异有统计学意义 (P < 0.05), 信号比其他组低; SPIO 浓度为 5、10、20 和 40 μg/ml 组信号变化率两两比较差异均无统计学意义 (P > 0.05), SPIO 浓度为 80 μg/ml 组与 SPIO 浓度为 5、10、20 和 40 μg/ml 组两两比较差异有统计学意义 (P < 0.05)

选择性、亲和力强及生物效应明显等特点, 利用肿瘤细胞的特定受体, 在传输载体中引入相应配体以获得受体介导胞吞作用 (receptor-mediated endocytosis, RME) 近年来应用在药物传输中, 证明是增强靶向及胞吞作用、避免正常细胞胞吞的合理途径^[2-6]。

叶酸与叶酸受体结合力强, 能被高效介导进入肿瘤细胞, 是一种具有应用潜能的靶向物质^[9]。笔者利用纳米制备技术将叶酸高效负载在两亲聚合物纳米胶束的亲水性外壳上, 试图利用叶酸与叶酸受体特异性结合的原理产生主动靶向, 探索一种新的药物靶向投递系统。纳米胶束是一种多功能复合纳米粒子, 它是利用两亲嵌段共聚物与自组装技术制备而成, 具有表面亲水、内部疏水的独特壳-核结构, 其亲水性的外壳使胶束能够高度分散于机体水溶性内环境并随血液循环传输到特定部位, 而疏水性内核则可以充当疏水性药物控制释放的“纳米药库”^[7]。聚合物纳米胶束具有 2 个突出特点, 其一是具有独特的纳米尺寸 (10 ~ 200 nm), 有利于减少肾脏排泄清除、网状内皮系统 (reticuloendothelial

systems, RES) 吸收以及吞噬细胞的识别, 从而延长在体内的循环时间; 其二是对肿瘤组织具有特有的被动靶向, 由于肿瘤组织自身的特征, 如血管网丰富、血管内皮疏松、淋巴管缺乏等, 使得纳米粒子容易从血管中进入肿瘤组织而不易被淋巴管吸收返回至血液循环, 通过这种增强的渗透及保留作用 (enhanced permeability and retention, EPR)^[8], 聚合物胶束在肿瘤局部可获得独特的被动靶向聚集功能。

笔者将叶酸靶向及非叶酸靶向纳米胶束与人肝癌 Bel 7402 细胞共孵育 1 h, 通过普鲁士蓝染色、流式细胞术等方法从体外细胞水平观察叶酸配体修饰的纳米胶束对 Bel 7402 细胞的靶向效应, 初步实验结果显示, 叶酸受体介导的纳米胶束在体外对人肝癌 Bel 7402 细胞具有较好的靶向性。体外竞争抑制实验普鲁士蓝染色显示细胞内铁含量极低, 说明叶酸修饰的纳米胶束对 Bel 7402 细胞的靶向吸收依赖于叶酸受体。

二、MRI 对叶酸受体介导的肿瘤靶向投递系统的监测

能否以无创性方式监测叶酸受体介导的纳米胶束在体内的分布、迁移和代谢, 是评价其疗效及安全性的重要手段。近年来, 细胞成像是一个快速发展的领域, 其目的在于可视化体内靶细胞。MRI 是目前常用的分子影像技术之一, 其最大特点在于高分辨率和高对比度, 借助对比剂的生化特性可以达到细胞水平成像, 无创的监测靶细胞。

靶细胞经 MR 对比剂标记后能更好的区别于背景组织, 从而更容易被 MR 检测。SPIO 是一种新的 MR 对比剂, 主要产生 T₂ 负性对比效应, 与钆类对比剂相比, SPIO 具有如下特点: (1) 单位铁可以产生更多的信号改变, 克服了传统 MR 对比剂敏感性低的缺点; (2) 具有生物可降解性, 可被细胞通过正常的生化代谢途径再利用或进入体内铁循环; (3) 可顺利的通过光学显微镜及电子显微镜观察^[4]。

本研究中, 笔者将 SPIO 包埋入两亲聚合物纳米胶束的内核, 利用其 T₂ 负性对比效应, 将其作为一种新型 MR 探针, 尝试从体外细胞水平对叶酸受体介导的靶向效应进行监测。笔者进行的初步体外 MRI 研究结果显示, 叶酸靶向纳米胶束与人肝癌 Bel 7402 细胞共孵育后在 T₂ WI 上信号呈不同程度的降低, 而非叶酸靶向胶束与 Bel 7402 细胞共孵育后信号无明显降低, 提示使用临床型 1.5 T MR 仪可对其进行监测。

总之, 本实验制备了可生物降解的两亲聚合物纳米胶束, 通过在其亲水性外壳高效负载叶酸, 尝试利用叶酸与叶酸受体特异性结合的原理, 从体外细胞水平观察叶酸配体修饰的纳米胶束对人肝癌 Bel 7402 细胞的靶向效应; 同时利用 SPIO 的 T₂ 负性对比效应, 将胶束作为一种 MR 探针, 探索利用临床型 MR 对叶酸受体介导的靶向投递系统进行监测的可行性。结果显示叶酸受体介导的纳米胶束在体外细胞水平对人肝癌 Bel 7402 细胞具有较好的靶向性, 使用临床型 1.5 T MR 仪可对其进行监测。

志谢 感谢中山大学实验动物中心洪迅老师在生物实验方面给予的指导

参 考 文 献

- [1] Shuai XT, Ai H, Nasongkla N, et al. Micellar carriers based on block copolymers of poly (-caprolactone) and poly (ethylene glycol) for doxorubicin delivery. *J Control Release*, 2004, 98: 415-426.
- [2] 肖苏尧, 童春义, 刘选明, 等. 肿瘤靶向性药物载体叶酸-淀粉纳米颗粒的研制与应用. *科学通报*, 2006, 51: 1151-1155.

- [3] Konda SD, Aref M, Wang S, et al. Specific targeting of folate-dendrimer MRI contrast agents to the high affinity folate receptor expressed in ovarian tumor xenografts. *MAGMA*, 2001, 12: 104-113.
- [4] Lu Y, Low PS. Immunotherapy of folate receptor-expressing tumors: review of recent advances and future prospects(Review). *J Control Release*, 2003, 91: 17-29.
- [5] Choi H, Choi SR, Zhou R, et al. Iron oxide nanoparticles as magnetic resonance contrast agent for tumor imaging via folate receptor-targeted delivery. *Acad Radio*, 2004, 11: 996-1004.
- [6] 丁建辉, 曾蒙苏, 薛琼, 等. 叶酸受体型 MR 对比剂在荷人胃癌裸鼠诊断价值的实验研究. *中华放射学杂志*, 2005, 39: 882-886.
- [7] Ai H, Flask C, Weinberg B, et al. Magnetite-loaded polymeric micelles as ultrasensitive magnetic-resonance probes. *Advanced Materials*, 2005, 17: 1949-1952.
- [8] Nasongkla N, Bey E, Ren J, et al. Multifunctional polymeric micelles as cancer-targeted, MRI-ultrasensitive drug delivery systems. *Nano lett*, 2006, 6: 2427-2430.
- [9] Reddy JA, Dean D, Kennedy MD, et al. Optimization of folate-conjugated liposomal vectors for folate receptor-mediated gene therapy. *J Pharm Sci*, 1999, 88: 1112-1118.

(收稿日期: 2007-07-16)

(本文编辑: 张晓冬)

中华医学会放射学分会第八届全国 MR 学术大会国际 MR 学会学术论坛(ISMRM workshop) 征文通知

经中华医学会学术会务部批准, 中华医学会放射学分会第八届全国 MR 学术大会暨国际 MR 学会学术论坛(ISMRM workshop) 定于 2008 年 4 月 10 日至 14 日在河南省郑州市嵩山饭店召开。大会除进行学术交流外, 还将邀请国内 MR 和医学影像学著名专家作专题学术讲座, 同时为了促进学科的交叉和发展, 会议还将邀请生物医学工程等方面的著名专家学者进行专题研讨, 由于同时举行国际 MR 学会学术论坛(ISMRM workshop), 将有多位国际 MR 著名专家参会并进行学术前沿讲座。欢迎广大从事医学影像专业的诊断和技术人员踊跃投稿、积极参与。所有参会者将获得国家级继续教育学分 8 分。

1. 征文内容: 凡未在正式出版物上公开发表的有关 MR 成像诊断和介入治疗、功能 MR 研究、MR 技术、维修、图像后处理的应用等基础和临床研究论文、罕见病例报告以及医学影像新进展等内容均可投稿。

2. 征文要求: 应征论文必须具有科学性、先进性、实用性, 重点突出。文字力求准确、精炼、通顺。文稿一律以 A4 纸小 4 号字打印(请自留底稿)。报送论文请寄 4000 字以内全文和 800 字左右的结构式摘要各 1 份(摘要中不要附图表, 但应包括目的、方法、结果和结论 4 部分), 并欢迎同时投寄英语摘要和英语全文。来稿请注明 MR 会议征文, 并注明作者姓名、单位、邮编、联系电话、Email 地址。欢迎采用 Word 格式 Email 投稿至 cjr.chjl@vip.163.com 或网上直接投稿(<http://www.chinaradiology.org/csmrm8>)。入选论文将编入会议汇编并颁发论文证书。截稿日期: 2008 年 3 月 1 日。来稿请寄: 450052, 河南省郑州市建设东路 1 号, 郑州大学第一附属医院放射科 MR 室, 崔晓琳或程敬亮收。联系电话: 0371-66913205 或 61805693, 13523415208, 13603863860。

(程敬亮)