

半乳糖基白蛋白-超顺磁性氧化铁在兔肝脏小肿瘤检出中的应用价值

张晓东 许乙凯 段刚 陈斌 谭欢庆 苍鹏 曲华丽

【摘要】 目的 初步探讨半乳糖基白蛋白-超顺磁性氧化铁(Gal-BSA-SPIO)在肝脏小肿瘤检出中的应用价值。方法 用半乳糖基白蛋白包被小粒径超顺磁性氧化铁(SPIO)制备 Gal-BSA-SPIO,测定其粒径大小。建立兔 VX₂ 肝癌模型(肿瘤直径 < 1.5 cm),用数字表法随机分为 Gal-BSA-SPIO 和 SPIO 组,每组 10 只,每组再分为 5 和 10 μmol Fe/kg 组,每组 5 只。所有实验动物均分别采用 SE T₂WI、快速自旋回波(FSE) T₂WI 和梯度回波(GRE) T₂WI 序列行 MR 平扫,并按实验分组行增强扫描,分别测量增强前后兔肝脏信噪比(SNR)和肿瘤与肝脏对比噪声比(CNR),并采用方差分析进行比较。扫描完毕后对肝脏及肿瘤组织进行病理检查。结果 Gal-BSA-SPIO 平均粒径为 34.4 nm,核心粒径为 14.8 nm。5 μmol Fe/kg SPIO、5 μmol Fe/kg Gal-BSA-SPIO、10 μmol Fe/kg SPIO 和 10 μmol Fe/kg Gal-BSA-SPIO 4 组增强前后肝脏 SNR 差值 SE 序列分别为(1.92 ± 0.42)、(3.75 ± 0.51)、(3.25 ± 0.72)、(4.73 ± 0.34), FSE 序列分别为(1.56 ± 0.18)、(3.56 ± 0.64)、(3.33 ± 0.16)、(4.83 ± 0.16), GRE 序列分别为(5.55 ± 0.91)、(9.58 ± 0.66)、(9.20 ± 0.29)、(10.63 ± 0.32),不同对比剂及不同序列组间比较差异均有统计学意义(P 值均 < 0.01)。上述 4 组增强前后肿瘤与肝脏 CNR 差值 SE 序列分别为(2.22 ± 0.68)、(5.27 ± 0.22)、(4.25 ± 0.51)、(6.97 ± 0.63), FSE 序列分别为(1.73 ± 0.41)、(4.46 ± 0.54)、(3.73 ± 0.49)、(5.39 ± 0.39), GRE 序列分别为(5.98 ± 0.71)、(11.79 ± 0.57)、(9.57 ± 0.54)、(14.64 ± 1.35),不同对比剂及不同序列组间比较差异均有统计学意义(P 值均 < 0.01)。Gal-BSA-SPIO 主要作用于肝实质细胞,而 SPIO 主要分布于 Kupffer 细胞内。结论 Gal-BSA-SPIO 具有良好的负向肝脏强化效应,对肝内小肿瘤的检出具有良好的潜在应用价值。

【关键词】 肝肿瘤; 磁共振成像; 造影剂; 动物, 实验

The value of detection of small liver tumor with galactose-bovine-serum-albumin containing superparamagnetic iron oxide in rabbits ZHANG Xiao-dong, XU Yi-kai, DUAN Gang, CHEN Bin, TAN Huan-qing, CANG Peng, QU Hua-li. Department of Radiology, Nanfang Hospital, Nanfang Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: XU Yi-kai, Email: yikai@fimmu.com

【Abstract】 Objective To discuss the value of detection of small liver tumor with Galactose-Bovine-serum-albumin containing superparamagnetic (Gal-BSA-SPIO) in rabbits primarily. Methods Gal-BSA-SPIO was obtained by stabilizing small superparamagnetic iron with galactose-bovine-serum-albumin, and its size was measured. Models of liver tumor (diameter < 1.5 cm) in rabbits were founded. The animals were randomly divided into groups of SPIO (n = 10) and group of Gal-BSA-SPIO (n = 10). Each group was further subdivided as 5 μmol Fe/kg group (n = 5) and 10 μmol Fe/kg group (n = 5), respectively. All animals were performed magnetic resonance imaging before and after administration of agents according to groups. SE T₂WI, FSE T₂WI and GRE T₂WI sequences were used. Then signal of noise (SNR) of liver and contrast-noise ratio (CNR) of tumor-liver were measured and compared statistically. The histopathology study was performed for liver and tumor specimens after MR imaging. Results The mean value for the volume size was 34.4 nm, and the core particle size was 14.8 nm. The differences of liver SNR between before and after enhancement for 5 μmol Fe/kg SPIO, 5 μmol Fe/kg Gal-BSA-SPIO, 10 μmol Fe/kg SPIO and 10 μmol Fe/kg Gal-BSA-SPIO group were (1.92 ± 0.42), (3.75 ± 0.51), (3.25 ± 0.72) and (4.73 ± 0.34) on SE sequence, respectively; (1.56 ± 0.18), (3.56 ± 0.64), (3.33 ± 0.16) and (4.83 ± 0.16)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30670613);广州市科技计划项目(2006J1-C0091)

作者单位:510515 广州,南方医科大学附属南方医院影像中心

通信作者:许乙凯,Email: yikai@fimmu.com

on FSE sequence, respectively; (5.55 ±0.91), (9.58 ±0.66), (9.20 ±0.29) and(10.63 ±0.32) on GRE sequence, respectively. There were significant differences between all groups for different doses and agents and within all different sequences ($P < 0.01$). The differences of tumor-liver CNR between before and after enhancement of these 4 groups were (2.22 ±0.68), (5.27 ±0.22), (4.25 ±0.51) and(6.97 ±0.63) on SE sequence, respectively; (1.73 ±0.41), (4.46 ±0.54), (3.73 ±0.49) and(5.39 ±0.39) on FSE sequence, respectively; (5.98 ±0.71), (11.79 ±0.57), (9.57 ±0.54) and(14.64 ±1.35) on GRE sequence, respectively. The differences between all groups of different doses and agents and within all sequences showed significant ($P < 0.01$). Histopathological study revealed that Gal-BSA-SPIO was mainly distributed in hepatocytes while SPIO mainly in Kupffer cells. Conclusion Gal-BSA-SPIO is a agent with good negative enhancement effect in liver. It may be helpful for detecting small tumor of liver.

【Key words】 Liver neoplasm; Magnetic resonance imaging; Contrast media; Animals, laboratory

各种靶向肝脏 MR 分子探针的研制, 为小肝癌、微小肝癌的研究提供了新的思路, 其中肝细胞膜去唾液酸糖蛋白(asialoglycoprotein, ASG) 受体介导的靶肝途径备受关注。每个正常肝细胞表面约有 50 万个配基结合位点, 能识别末端糖基为 D-半乳糖或 N-乙酰-D-半乳糖胺的糖链, 并与之特异性结合, 通过细胞内吞作用在溶酶体内降解, 利用此特性, 可实现外源性配基携带物质的靶肝效果。笔者通过尝试制备半乳糖基白蛋白-超顺磁性氧化铁(galactose-bovine serum albumin-superparamagnetic iron oxide, Gal-BSA-SPIO), 测定其对正常肝脏 ASG 受体的亲和力和, 并通过兔肝 VX₂ 肿瘤(直径 < 1.5 cm) 的 MRI 研究, 探讨其在肝脏小肿瘤检出中的应用价值。

资料与方法

一、Gal-BSA-SPIO 的制备

采用还原胺法^[1]制备半乳糖基白蛋白。超顺磁性氧化铁(SPIO) (由南方医院影像中心合成和提供) 平均粒径为 63.7 nm, 核心粒径为 20.0 nm, 含铁量为 11.2 mg/ml, 血浆半衰期为 15 min, T₂ 弛豫率为 138.29 mmol · L⁻¹ · s⁻¹, 磁化率为 30 346 × 10⁻⁶ cgs/gFe。采用琼脂糖凝胶(Sepharose 4B) 层析法分离小粒径 SPIO^[2], 将分离出的小粒径 SPIO 用 pH 值为 7.4 的标准缓冲液低温透析 24 h, 浓缩至 Fe 含量为 8 mg/ml, 调整 pH 值为 6.5 左右。取此溶液适量, 加入等体积质量浓度为 0.01 kg/L 的乳糖基白蛋白溶液, 冰浴超声波振荡。未结合的糖蛋白用 1 mol/L 的氯化钠除去, 调整溶液 pH 值为 7.4, 测定含铁量。采用 Malvern-3000HS 激光粒度分析仪(Malvern instruments, UK) 测定粒径及其分布, 采用透射电子显微镜(日立 H-600) 测定其核心粒径及观察形态。

二、体外饱和实验^[3-4]

健康新西兰白兔 4 只, 雌雄不限, 体重 2.0 ~

2.5 kg, 采用氟哌啶醇、新保灵、氯胺酮的复方注射液(商品名为速眠新) 0.8 ml/kg 肌肉注射麻醉, 分别打开腹腔快速取 10 g 新鲜兔肝组织, 加入预冷至 4 的全细胞生长液, 将组织切成 1 ~2 mm³ 的小块, 过 30 目金属筛, 用含 0.3 mg/ml 胶原酶的全细胞生长液稀释, 37 孵育 30 min, 冰浴超声波振荡降解, 以 1500 r/min 的转速 4 离心 15 min, 取富含细胞膜碎片的上清液, 即为正常肝细胞膜悬液。每只兔肝细胞膜悬液均按下述方法处理。

1. 阻断组: 取正常肝细胞膜悬液 2 ml 分别用含 0.2 和 2.0 mg 的 D-半乳糖 37 孵育 30 min, 然后分别用含 10 μmol Fe 的 SPIO 和 Gal-BSA-SPIO 37 孵育 30 min, 用磷酸盐缓冲液(PBS) 以 20 000 r/min 的转速超高速离心 15 min 洗涤 2 次, 以除去未结合的 Gal-BSA-SPIO 和 SPIO, 最后用 6 ml 全细胞生长液悬浮。

2. 非阻断组: 取正常肝细胞膜悬液 2 ml 直接分别用含 10 μmol Fe 的 Gal-BSA-SPIO 和 SPIO 37 孵育 30 min, 洗涤 2 次, 6 ml 全细胞生长液悬浮。

将上述溶液置于直径 1 cm 的 10 ml 刻度试管中, 于孵育前后分别行 MR(Siemens Magnetom Vision 1.5 T MR 扫描仪) 扫描测定 T₂ 弛豫时间, 采用序列为 SE T₂ WI: TR 600 ms, TE 20 和 80 ms, 2 次采集信号。

三、Gal-BSA-SPIO 对兔肝小肿瘤的 MR 成像

1. 兔 VX₂ 肝癌模型的建立与分组: 采用开腹荷瘤 VX₂ 组织小块(0.5 ~1.0 mm³) 直接埋入法^[4]建立兔 VX₂ 肝癌模型, 建模 10 ~12 d 后用于 MR 扫描。成功建模 20 只, 按数字表法随机分为 SPIO 组和 Gal-BSA-SPIO 组, 各 10 只, 每组再按数字表法随机分为 2 个剂量组, 即 5 μmol Fe/kg 组和 10 μmol Fe/kg 组, 每组各 5 只。

2. MR 扫描: 采用 Siemens Magnetom Avanto 1.5 T MR 扫描仪分别行平扫及增强扫描, 选用头部

相控阵线圈。平扫采用 SE 序列 T_2 WI, TR 600 ms, TE 20 和 80 ms, 2 次采集信号; 快速自旋回波(FSE)序列 T_2 WI, TR 3500 ms, TE 15 和 105 ms; 梯度回波(GRE)序列 T_2 WI, TR 600 ms, TE 15 ms, 反转角 18° 。层厚为 3 ~ 5 mm, 视野(FOV) $87.5 \text{ mm} \times 100.0 \text{ mm}$, 以轴面扫描为主, 必要时加扫冠状面或矢状面。增强扫描按实验分组分别经兔耳缘静脉缓慢注入对比剂, 30 min 后行 MR 扫描, 扫描序列、参数与平扫一致。

3. 图像观察与测量: 计数 MR 扫描检出兔肝脏成瘤数目, 并与大体解剖对照。经 Siemens Avanto 1.5 T MR 工作站进行图像后处理, 测量肿瘤及肝脏的信号强度。选取显示肿瘤的最佳层面, 避开血管影或囊变、坏死, 据病灶大小选择尽可能大的肿瘤感兴趣区(ROI), ROI 为圆形, 面积为 $4 \sim 10 \text{ mm}^2$; 在距肿瘤 1.5 cm 外避开血管影选择正常肝脏 ROI, ROI 为圆形, 面积为 1 cm^2 。增强前后肿瘤及肝实质所选 ROI 尽可能相同。然后在与肿瘤同相位编码的兔腹前壁外背景区域选取较大的 ROI, 测背景噪声(包括呼吸运动伪影)。所有 ROI 均选 3 次测量信号强度, 结果取平均值。计算各组肿瘤和肝脏平扫及增强扫描的信噪比(signal to noise ratio, SNR)、肿瘤与肝脏信号的对比噪声比(contrast-noise ratio, CNR), 并计算不同剂量、不同对比剂及不同序列正常肝脏增强前后 SNR 的差值和肿瘤与肝脏 CNR 增强前后的差值。

4. 组织病理学: 实验动物扫描完毕后采用耳缘静脉空气注射法立即处死, 取其肝脏及肿瘤组织, 用 10% 甲醛固定, 常规制片, 普鲁士兰染色, 光学显微镜下观察, 同时制作电子显微镜标本于透射电子显微镜下进行观察。

四、统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计软件包, 对肝细胞膜悬液不同对比剂孵育前后 T_2 弛豫时间的比较采用配对

t 检验; 各组肝细胞膜悬液 SPIO 或 Gal-BSA-SPIO 孵育前后 T_2 弛豫时间差值的比较采用单因素方差分析; 肝脏 SNR 及肿瘤与肝脏 CNR 不同对比剂组增强前后差值比较及 SE、FSE 和 GRE 各序列间的比较均采用单因素分析; 两两比较均采用 LSD 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、Gal-BSA-SPIO 的测定结果

所制备的半乳糖基白蛋白的糖基化比率为 32; Gal-BSA-SPIO 含铁量为 2.8 mg/ml, 平均体积粒径为 34.4 nm, 多分散性为 0.35, 核心粒径为 14.8 nm, 呈类圆形, 大小均匀, 表面平滑完整, 部分有重叠。

二、MR 表现

1. 体外饱和实验: 结果见表 1。

2. MR 对肿瘤的检出情况: 20 只兔 VX₂ 肝癌模型经解剖共发现肿瘤 31 个, MR 平扫发现肿瘤 25 个, 增强扫描发现肿瘤 28 个, 其中 5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO 组、5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO 组、10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO 组和 10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO 组大体解剖分别发现肿瘤 7、8、8 和 8 个, 平扫分别发现肿瘤 6、6、7 和 6 个, 增强扫描分别发现肿瘤 6、7、7 和 8 个。5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO 组、5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO 组和 10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO 组 MR 检出肿瘤直径均为 5 ~ 12 mm; 10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO 组检出肿瘤直径为 4 ~ 12 mm; 4 组肿瘤大体解剖直径均为 3 ~ 12 mm。

3. MR 信号特征: 肝 VX₂ 肿瘤呈类圆形, 仅 1 例肿瘤内可见点片状坏死区, 其余均表现为实质性肿瘤。平扫 T_2 WI 病灶呈略高或高信号, 边界略欠清楚(图 1); 不同剂量的不同对比剂增强后, 肝实质信号下降, 下降程度由低到高依次为 5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO、10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO、5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO 和 10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO(图 2 ~ 5); 其中

表 1 兔正常肝细胞膜悬液经不同对比剂孵育前后 T_2 弛豫时间结果比较(ms, 珉 \pm s)

孵育时间	溶液份数	0.2 mg D-半乳糖阻断组		2.0 mg D-半乳糖阻断组		非阻断组	
		SPIO	Gal-BSA-SPIO	SPIO	Gal-BSA-SPIO	SPIO	Gal-BSA-SPIO
孵育前	12	136.73 \pm 0.52	136.73 \pm 0.52	136.69 \pm 0.43	136.69 \pm 0.43	136.70 \pm 0.46	136.70 \pm 0.46
孵育后	24	110.55 \pm 0.18	43.40 \pm 0.40	110.59 \pm 0.14	75.58 \pm 0.76	110.56 \pm 0.18	25.66 \pm 0.45
差值		26.17 \pm 0.59	93.33 \pm 0.71	26.10 \pm 0.53	61.12 \pm 0.87	26.14 \pm 0.57	111.04 \pm 0.76
t 值		88.900	261.980	98.292	139.996	90.988	293.961
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: t 值和 P 值是各组溶液孵育前后 T_2 弛豫时间比较所得; 正常肝细胞膜悬液对比剂孵育前后差值不同组间差异有统计学意义($F = 12197.53$, $P = 0.000$), 两两比较, 非阻断组和 0.2 mg D-半乳糖阻断组经 SPIO 孵育后、非阻断组和 2.0 mg D-半乳糖阻断组经 SPIO 孵育后、0.2 mg 和 2.0 mg D-半乳糖阻断组经 SPIO 孵育后差异无统计学意义($P > 0.05$), 其余各组两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)

10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO 增强后, 肝脏信号强度显著降低, 甚至低于周围噪声信号, 肝实质组织分辨率较差, 呈现显著的“黑肝效应”, 肝内血管显示清晰; 肿瘤呈明亮的“灯泡征”, 对肝内微小肿瘤显示清晰(图 6)。肝 VX₂ 肿瘤 MR 形态与其大体观(图 7)相似。增强扫描肿瘤-肝脏信号对比最明显的成像序列依次是 GRE T₂WI、SE T₂WI 和 FSE T₂WI。

4. 肝脏 SNR 及肿瘤与肝脏 CNR 测量: 结果见表 2。

三、病理结果

普鲁士兰染色结果显示, 注射 SPIO 后兔正常肝组织 Kupffer 细胞内可见蓝染铁颗粒(图 8), 而肝实质细胞内未见蓝染铁颗粒; 注射 Gal-BSA-SPIO 后, 兔正常肝细胞内可见蓝染铁颗粒(图 9), 仅极少数 Kupffer 细胞内可见蓝染铁颗粒; 肿瘤组织内均未见蓝染铁颗粒。电子显微镜下观察, 注射 SPIO 后,

Kupffer 细胞溶酶体内可见较多高电子致密颗粒(图 10); 而注射 Gal-BSA-SPIO 后肝细胞溶酶体内可见较多高电子致密颗粒(图 11), 仅有极少数 Kupffer 细胞溶酶体内可见高电子致密颗粒。

讨 论

1990 年 Weissleder 等^[5] 首先成功制备出标记去唾液酸胎蛋白和阿拉伯半乳糖衣的 SPIO 及超微型 SPIO, 大大提高了 SPIO 在肝脏组织的靶向聚集。但去唾液酸胎蛋白具有较强免疫原性, 阿拉伯半乳糖衣则价格昂贵, 至今仍停留在动物实验阶段。笔者制备的 Gal-BSA-SPIO, 因白蛋白具有良好的水溶性、生物相容性和价格低廉的优点, 解决了上述的一些缺陷。

一、Gal-BSA-SPIO 对正常肝细胞膜 ASG 受体的亲和力

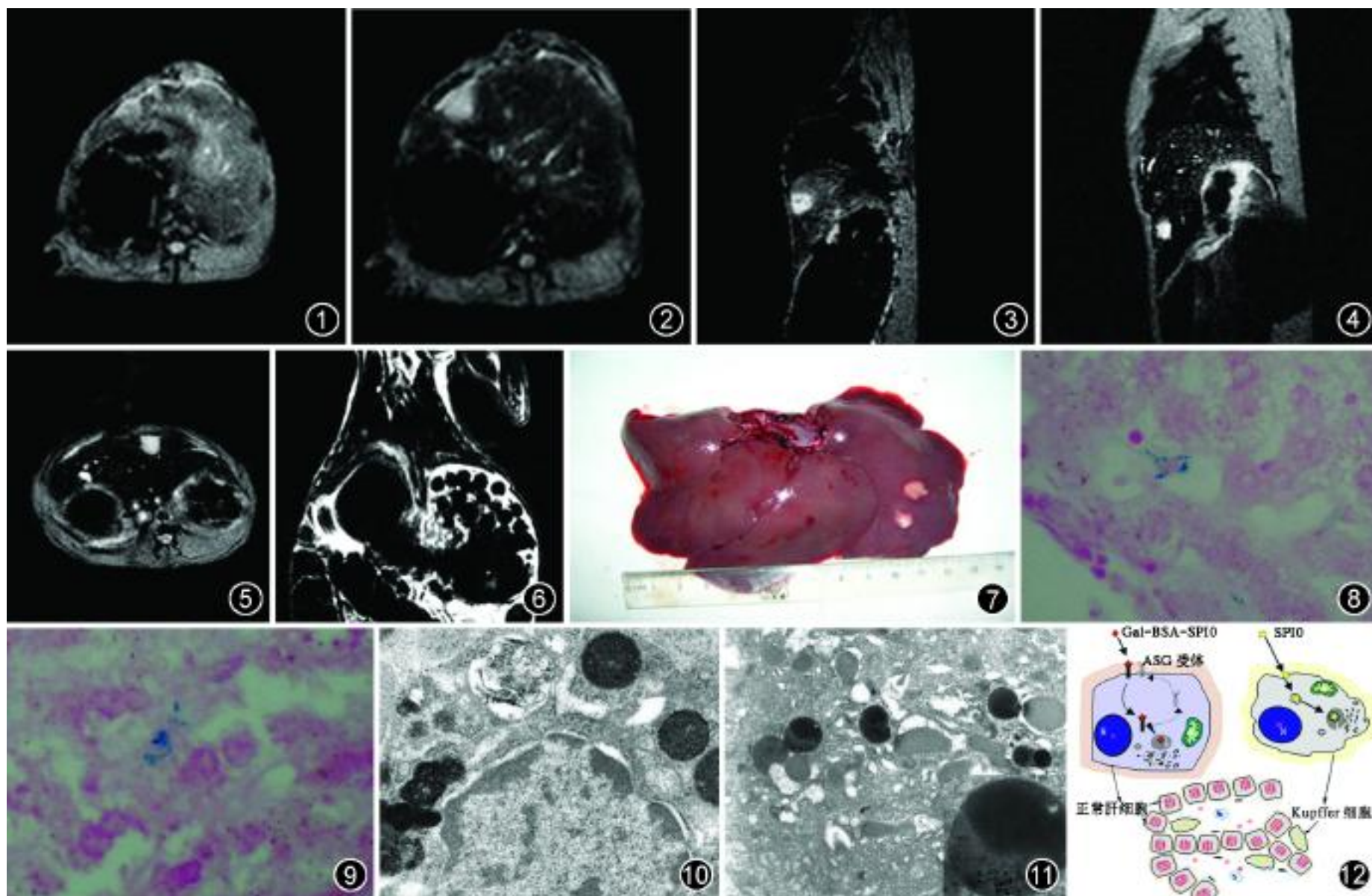


图 1 梯度回波(GRE) T₂WI 平扫肿瘤呈类圆形稍高信号 图 2~5 GRE T₂WI 增强扫描, 图 2~5 分别为 5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 超顺磁性氧化铁(SPIO)、10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO、5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 半乳糖基白蛋白-超顺磁性氧化铁(Gal-BSA-SPIO) 和 10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO 组, 肝实质信号均较平扫下降, 下降程度依次增高, 肿瘤与肝脏对比依次提高, 肿瘤为相对明亮高信号 图 6 10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO 组快速自旋回波(FSE) T₂WI 增强扫描, 对肝内直径为 4 mm 的微小病灶可清楚显示 图 7 肝内小肿瘤大体观 图 8 SPIO 组肝血窦内见形态不规则的 Kupffer 细胞, 内见蓝染铁颗粒沉积(普鲁士兰 $\times 400$) 图 9 Gal-BSA-SPIO 组肝细胞为多边形, 核红染, 胞质内见蓝染铁颗粒沉积; 肝血窦壁见梭形 Kupffer 细胞, 内亦见少量蓝染铁颗粒沉积(普鲁士兰 $\times 400$) 图 10 SPIO 组电子显微镜示 Kupffer 细胞溶酶体内可见较多电子致密颗粒($\times 8000$) 图 11 Gal-BSA-SPIO 组电子显微镜示肝细胞溶酶体内可见较多电子致密颗粒($\times 8000$); 右下角为溶酶体高倍镜观($\times 12000$) 图 12 Gal-BSA-SPIO 及 SPIO 在肝脏的摄入机制及其分布示意图, ASG 受体为肝细胞膜去唾液酸糖蛋白受体

表 2 不同对比剂及成像序列下正常肝脏信噪比及肝脏与肿瘤对比噪声比增强前后差值结果比较(μs)

组别	肿瘤数	正常肝脏 SNR 增强前后差值					肝脏与肿瘤 CNR 增强前后差值				
		SE 序列	FSE 序列	GRE 序列	F 值	P 值	SE 序列	FSE 序列	GRE 序列	F 值	P 值
5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO	6	1.92 \pm 0.42	1.56 \pm 0.18	5.55 \pm 0.91	84.897	0.000	2.22 \pm 0.68	1.73 \pm 0.41	5.98 \pm 0.71	85.143	0.000
5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO	7	3.75 \pm 0.51	3.56 \pm 0.64	9.58 \pm 0.66	223.29	0.000	5.27 \pm 0.22	4.46 \pm 0.54	11.79 \pm 0.57	512.135	0.000
10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO	7	3.25 \pm 0.72	3.33 \pm 0.16	9.20 \pm 0.29	393.04	0.000	4.25 \pm 0.51	3.73 \pm 0.49	9.57 \pm 0.54	227.920	0.000
10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO	8	4.73 \pm 0.34	4.83 \pm 0.16	10.63 \pm 0.32	1151.872	0.000	6.97 \pm 0.63	5.39 \pm 0.39	14.64 \pm 1.35	249.064	0.000
F 值		35.467	100.008	95.557	-	-	93.246	76.521	116.260	-	-
P 值		0.000	0.000	0.000	-	-	0.000	0.000	0.000	-	-

注: 正常肝脏信噪比(SNR)增强前后差值组内两两比较, SE、快速自旋回波(FSE)和梯度回波(GRE)序列 5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO 与 10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO 组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO、5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO、10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO 和 10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO 对比剂 SE 与 FSE 序列比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 其余各组两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。肝脏与肿瘤 CNR 增强前后差值组内两两比较, 5 和 10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO 对比剂 SE 与 FSE 序列比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 其余各组两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。- 为无数据

体外实验结果显示, 兔正常肝细胞膜悬液 Gal-BSA-SPIO 孵育后, T_2 弛豫时间显著减低, 且其下降程度显著低于 SPIO, 提示 Gal-BSA-SPIO 对正常肝细胞膜 ASG 受体具有良好的结合活性, D-半乳糖对其有阻断效应, 2.0 mg D-半乳糖预先饱和肝脏 ASG 受体后, T_2 弛豫时间明显升高, 不同浓度的 D-半乳糖阻断效果不同。正常兔肝细胞膜悬液 SPIO 孵育后 T_2 弛豫时间亦下降, 这是因为未与肝细胞膜 ASG 受体结合的自由铁粒子不能完全除去, D-半乳糖对 SPIO 无阻断效应。

二、Gal-BSA-SPIO 对肝脏小肿瘤的检出

实验结果显示, Gal-BSA-SPIO 对肝内直径 5 mm 以下病灶的显示优于 SPIO, Gal-BSA-SPIO 组仅 1 例直径为 7 mm 的肿瘤漏检, 主要原因是由于事先准备不足, 兔胃内食物太多, 过于膨胀推挤肝脏, 再加上呼吸伪影, 使得漏检。

三、Gal-BSA-SPIO 对肝脏 SNR 和肿瘤与肝脏 CNR 的影响

同剂量的 Gal-BSA-SPIO 较 SPIO 更能显著降低肝脏 SNR, 10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO 增强后, 肝脏的 SNR 显著降低, 而肿瘤与肝脏 CNR 显著提高。5 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Gal-BSA-SPIO 产生的缩短 T_2 弛豫时间效应与 10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ SPIO 相当, 原因是 SPIO 主要通过 Kupffer 细胞的直接吞噬作用而主要分布于肝 Kupffer 细胞, 它不作用于肝实质细胞; 而 Gal-BSA-SPIO 则主要作用于肝实质细胞, 它是由 ASG 受体介导的胞吞作用而实现的(图 12)。由于肝实质细胞占肝内细胞总数的 80%, 所以同剂量的 Gal-BSA-SPIO 和 SPIO, 铁粒子在肝脏的聚集前者便

显著多于后者, 从而产生更显著的 T_2 弛豫时间缩短效应, 因此, 可减少 Gal-BSA-SPIO 的使用剂量, 降低不良反应。

四、不同序列 Gal-BSA-SPIO 的增强效果

Gal-BSA-SPIO 增强后, GRE T_2 WI 肝脏 SNR 下降最显著, 肿瘤与肝脏 CNR 最佳, GRE 序列是 Gal-BSA-SPIO 增强扫描的最佳序列。扫描序列对肿瘤的检出也是一个主要影响因素, 需要根据使用的对比剂及机器设备、扫描对象的实际情况等进行综合分析, 筛选一个最佳的序列及其他成像条件, 可提高肿瘤检出的敏感性。

本实验的不足之处在于尚未对 Gal-BSA-SPIO 的弛豫率、剂量效应及不良反应等进行进一步的测定分析。

参 考 文 献

- [1] Schwartz BA, Gray GR. Proteins containing reductively aminated disaccharides, synthesis and chemical characterization. Arch Biochem Biophys, 1977, 181: 542-549.
- [2] Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. Radiology, 1990, 175: 489-493.
- [3] Reimer P, Weissleder R, Lee AS, et al. Receptor imaging: application to MR imaging of liver cancer. Radiology, 1990, 177: 729-734.
- [4] 杨正强, 王建华, 王煦漫, 等. 纳米超顺磁性碘油肝动脉栓塞热疗 VX₂ 兔肝肿瘤的实验研究. 中华放射学杂志, 2006, 40: 870-874.
- [5] Weissleder R, Reimer P, Lee AS, et al. MR receptor imaging: ultrasmall iron oxide particles targeted to asialoglycoprotein receptors. AJR, 1990, 155: 1161-1167.

(收稿日期: 2007-10-15)

(本文编辑: 张晓冬)