

两种新型的MRI造影剂*

丁广良 胡红兵 卢广 李丽云 叶朝辉**

(中国科学院武汉物理与数学研究所, 波谱与原子分子物理国家重点实验室 武汉 430071)

范我 杨凯

(苏州医学院放射医学系基础核医学教研室 苏州 215007)

俞开潮 卓仁禧

(武汉大学化学学院 武汉 430072)

摘要: 用动物活体核磁共振 T_2 分布像和 T_1 加权像分别观测了超顺磁性氧化铁造影剂和电中性大分子锰配合物造影剂的实验结果, 大白鼠肝部的活体测量结果显示, 上述两种造影剂能分别显著地改变生物活体组织的 T_2 和 T_1 值, 该实验结果对于磁共振造影剂的研制和人体的临床试验具有参考价值。

关键词: 造影剂; 核磁共振成像; 超顺磁性氧化铁; 大分子配合物

中图分类号: O657.2

文献标识码: A

1 引言

临床应用的磁共振成像(MRI)一般是对组织中的氢核(质子)进行的, 改变人体组织中的质子密度是困难的, 同时也是很危险的, 因此, 临床MRI检查往往通过使用造影剂来改变组织的核磁共振参数——水质子的弛豫时间 T_1 和 T_2 , 从而改变组织的核磁共振信号强度。MRI造影剂也就是通常的核磁共振弛豫试剂, 使用造影剂的目的在于增强信号对比度和提高软组织图像的分辨率, 分辨出微小病灶和区分那些 T_1 、 T_2 弛豫时间与正常组织相仿的病灶直至测定脏器功能的变化。

目前, 我国医学界一般把MRI造影剂分为三类, 即顺磁性物质、铁磁性物质和超顺磁性物质^[1, 2]。顺磁性螯合物对组织的 T_1 、 T_2 均有影响, 而铁磁性物质和超顺磁性物质几乎不影响 T_1 , 但显著改变组织的 T_2 值。已用于临床的顺磁性造影剂, 如 Gd-DTPA 及其衍生物多为小分子物质, 在细胞内外空间容易达到平衡, 增强效果好。但这类造影剂无特异性, 因为它们体内各组织间呈非选择性分布。另外小分子在体内的代谢排泄较快, 要在成像的时间内保持足够的浓度, 需注射大剂量的造影剂。研究和开发新型造影剂的目的就是要达到造影剂的组织分布特异性以及低浓度要求。

当用生物可降解的受体(如多糖等)包埋超顺磁性的氧化铁单晶时, 能大大提高其靶向性

* 中国科学院“九五”基础性重大项目资助。

** 通讯联系人, Email: ye@nmr.whcnc.ac.cn

收稿日期: 1999-01-08; 修回日期: 1999-04-29。

(即特异性),显著改变组织的 $T_2^{\text{p}}^{\text{[7]}}$ 。顺磁性配合物借助多糖、多肽和抗体等生物大分子的特殊生化性质富集于特定组织,从而具有靶向性,大分子配合物因在体内降解及排泄比小分子慢而在血管内能保留更长时间,且因分子体积大,分子旋转变慢,旋转相关时间延长,能显著提高质子的纵向弛豫速率(即明显减小组织水质子的 T_1)^[7]。基于特异性造影剂的这些优势,研制弛豫效率高、使用剂量少以及毒副作用小的新型 MRI 造影剂具有巨大的经济效益和广泛的应用前景。

用高分辨 NMR 方法研究 MRI 造影剂,通常只能测量造影剂溶液或者是注射造影剂后离体组织融浆的弛豫时间,其结果与活体状态所得到的数值有相当大的偏离。因此用 MRI 方法不仅能够得到造影剂对活体组织的 T_1 和 T_2 产生影响的定量结果,观测 T_1 、 T_2 参数的空间分布情况,而且能够测量造影剂在活体组织内的代谢过程。因此这是最可取的方法,它的结果也最具说服力。

2 实验材料和方法

超顺磁性氧化铁造影剂是用葡聚糖(dextran)包裹纳米级超细微粒氧化铁($\text{FeO} + \text{Fe}_2\text{O}_3$)结晶,形成微米级的超细颗粒,通过静脉注射进入血液,由肝、脾网状内皮系统中的 Kupffer 氏细胞将氧化铁颗粒作为血液中的异物进行吞噬而进入肝、脾组织。由于异常组织(如肿瘤)中的网状内皮细胞较少,它们受超顺磁性氧化铁造影剂的影响也相应较弱,从 T_2 分布象或 T_2 加权像上的差别就能加以区分。

为了评价超顺磁性氧化铁造影剂使用前后生物活体组织 T_2 的变化,采用 T_2 参数分布像直接给出 T_2 值, T_2 参数分布像是从一系列不同权重的 T_2 加权像通过指数拟合计算而得到,用多回波技术获取单脉冲激发后的若干个自旋回波,用通常的成像时间获取全部数据。

电中性大分子锰配合物造影剂为顺磁性金属锰(II)离子与聚酯型大分子胺羧配体形成的配合物,用生理盐水配成浓度为 0.2 mol/L 的溶液,主要用于改变生物组织的 T_1 弛豫时间。鉴于用饱和和恢复法或反转恢复法得到 T_1 参数分布像费时太长,采用 T_1 加权像观察造影剂的实际效果。

3 实验结果

核磁共振成像实验是在 Biospec 47/30 成像仪(Bruker-Spectrospin 公司生产)上完成,大白鼠体重约 170 g,实验期间用戊巴比妥钠麻醉。

图 1 是实验得到的 Wistar 大白鼠肝部的图像。实验用多片多回波脉冲序列,其中脉冲序列重复时间 TR 为 1500 ms,第一回波时间 TE 取值 12 ms,采样数据是八个等间隔的自旋回波。图 1a 和图 1c 是两只正常雄性大白鼠肝脏的 T_2 分布像,而图 1b 和 1d 则是注射了剂量为 0.75 mg/kg 体重(结晶铁浓度)的超顺磁性氧化铁造影剂 20 min 后同一位置的 T_2 分布像。从图上可以直接测量到注射造影剂之前肝组织的 T_2 值为 (62.8 ± 2.93) ms (区域为 0.24 cm^2 , 见图中有 Roi 的圆);注射造影剂约 20 min 后,测得 T_2 为 (20.2 ± 2.27) ms。 T_2 数据测量时已尽量避开肝部的血管和脂肪以免造成误差。超顺磁性氧化铁造影剂引起大白鼠肝组织 T_2 值的变化达到 60%。在实验中我们发现用大剂量的超顺磁性氧化铁造影剂可以获得清晰的大白鼠肝组织内部的血管造影。

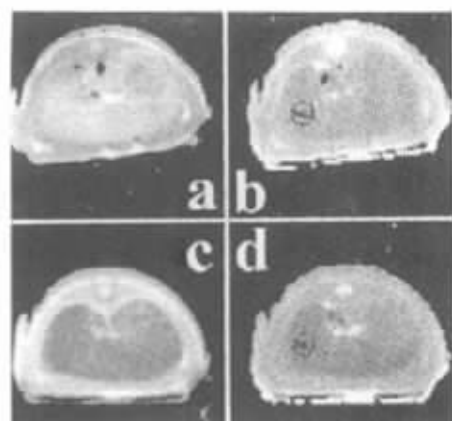


图1 大白鼠在注射超顺磁性氧化铁造影剂前后
肝脏的 T_1 分布像
a, c 为注射前; b 和 d 为注射 $0.75 \mu\text{g/g}$ 在 20 min 后。

Fig. 1 T_1 images for axial liver slice of Wistar rat.
a and c: without contrast agent; b and d: 20 min
after injection of SPIO (dose: 0.75mg/kg)

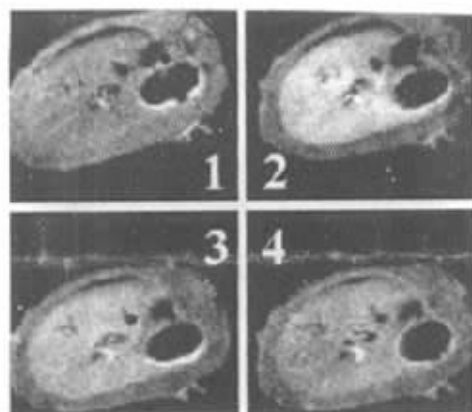


图2 电中性锰配合物造影剂的核磁共振 T_1 加权像
Fig. 2 T_1 -Weighted spin echo images for a same
slice of a Wistar rat.

1: without contrast agent; 2, 3 and 4: 12, 35 and 65 min
after injection of macromolecular manganese complex
(dose = 0.1mmol/kg)

实验将顺磁性的钆、铁、锰离子的配合物造影剂用于 Wistar 大白鼠。图 2 为尾静脉注射电中性大分子锰配合物造影后大白鼠的肝部轴位像。注射剂量 $0.1 \mu\text{mol/g}$ 。为了得到 T_1 加权像。脉冲序列用单片单回波, 其中重复时间 TR 设为 500ms , 回波时间 TE 取 13ms 。图 2(1) 是未注射造影剂的图像, 信号强度设为 100% 。图 2(2)~(4) 分别为注射造影剂后 12、35 和 65 min 三个不同时刻的磁共振成像, 强度分别是原来的 150% 、 130% 和 110% 。由于造影剂使得质子纵向弛豫加快, 缩短了纵向弛豫时间 T_1 , 磁化强度能在短时间内恢复到平衡态, 成象激发脉冲效率提高, 最终导致图像信号增强。

4 讨论

因为 T_2^* 分布像的实验是采用多片多回波的自旋回波脉冲序列, 因此它将磁场不均匀所引起的 T_2^* 消除。图 1 的结果提示我们, 尽管超顺磁性氧化铁造影剂会由于结晶铁的超顺磁性引起局部的磁场不均匀, 从而改变含造影剂组织的 T_2 弛豫时间, 但是这种磁场不均匀产生的变化并不能被 180° 射频脉冲重聚。这可能是结晶铁微粒剧烈地随机运动所造成。

用液体高分辨 ARX-500 谱仪对大白鼠的血清、肝脏融浆样品进行测量, 比较了不同计量的氧化铁造影剂所产生的影响, 其实验数据有较大的离散, 与活体测量值偏离较大。

用核磁共振成像技术对造影剂在动物活体的作用效果进行研究和评估是非常合适的方法。实验数据也最具参考价值。与临床上广泛应用的造影剂 Gd-DTPA 相比, 大分子配合物造影剂的毒性稍低, 而超顺磁性氧化铁造影剂则更低。

这两类新型造影剂具有使用剂量少, T_1 或 T_2 减小效果明显和作用维持时间长 (Gd-DTPA

增强时间一般为 45 min) 的优点, 通过不同的包埋体或者导入特殊的生物大分子, 它们具有靶向性, 因此, 使用超顺磁性氧化铁造影剂和大分子配合物造影剂可以减少用药量, 可对全身多部位进行造影检查。缺点是合成比较困难。

参 考 文 献

- [1] Cheng Xingrong (陈星荣), Shen Tianzhen (沈天真), Duan Chengxiang (段承祥), Shi Zhengru (施增儒). Whole Body CT And MRI (全身CT和MRI), Shanghai Medical University Press (上海医科大学出版社), Shanghai (上海), 1994: 67
- [2] Peng Zhenjun (彭振军). Techniques of Medical Magnetic Resonance Imaging (医用磁共振成像技术), Hubei Science and Technology Press (湖北科学技术出版社), Wuhan (武汉), 1997: 92
- [3] Fahlvik A K, Holtz E, Leander P, Schroder U, Klaveness J. *Investigative Radiology*, 1990, **25**: 113
- [3] Johnson W K, Stoupis C, Torres G M, Rosenberg E B, Ros P R. *Magn. Reson. Imag.*, 1996, **14**: 43
- [4] Stark D D. *Magn. Reson. Med.*, 1991, **22**: 324
- [5] Lauffer R B. *Magn. Reson. Med.*, 1991, **22**: 339
- [6] Oswald P, Clement O, Chambon C, Schouman-Claeys E, Fria J. *Magn. Reson. Imag.*, 1997, **15**: 1025
- [7] Lauffer R B. *Chem. Rev.*, 1987, **87**: 901

Two New Types of MRI Contrast Agents*

Ding Guangliang Hu Hongbing Lu Guang Li Liyun Ye Chaohui**

(Laboratory of Magnetic Resonance and Atomic & Molecular Physics, Wuhan

Institute of Physics and Mathematics, The Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071)

Fan Wo Yang Kai

(Department of Radiology, Suzhou Medical College, Suzhou 215007)

Yu Kaichao Zhuo Renxi

(Chemistry College, Wuhan University, Wuhan 430072)

Abstract The experimental results of superparamagnetic iron oxide contrast agent and electron-neutral metal complex of manganese contrast medium were observed by magnetic resonance T_2 imaging and T_1 -weighted imaging, respectively. The data measured from the images of rat's liver in vivo show that the two types of contrast media are able to change remarkably the T_2 and T_1 of tissue of rat liver, respectively. The experimental results have high value as a reference to research of MRI contrast agents and the clinic application.

Keywords Imaging contrast agent, Magnetic resonance imaging, Superparamagnetic iron oxides, Macromolecular complex

* Project supported by Key project for the basical research of the Chinese Academy of Sciences.

** To whom correspondence should be addressed.