

不同剂量铁氰化锰纳米对比剂对磁共振大鼠肝脏增强扫描效果比较

潘冬梅, 范国华

作者单位: 272000 山东, 济宁市第一人民医院放射科(潘冬梅); 215004 江苏, 苏州大学附属第二医院放射科(范国华)
作者简介: 潘冬梅(1989-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 分子影像学。E-mail: pandongmei1208@126.com
通讯作者: 范国华(1966-), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 分子影像学。E-mail: fgh22@sina.com

【摘要】 目的 比较不同剂量铁氰化锰纳米对比剂对磁共振大鼠肝脏增强扫描的效果, 分析肝脏强化程度与注射剂量的关系, 探讨铁氰化锰纳米对比剂对大鼠肝脏增强效果的最佳注射剂量。**方法** 将健康雄性 SD 大鼠 36 只随机分为 6 组, 每组 6 只, 经尾静脉注射不同剂量的铁氰化锰纳米, 剂量分别为 20 $\mu\text{mol/kg}$ 、25 $\mu\text{mol/kg}$ 、30 $\mu\text{mol/kg}$ 、50 $\mu\text{mol/kg}$ 、80 $\mu\text{mol/kg}$ 、150 $\mu\text{mol/kg}$ 体重。注射前后分别对大鼠肝脏进行 T1WI (TR = 100 ms, TE = 7.6 ms) 序列扫描, 采用单因素方差分析比较不同剂量注射剂增强后肝脏信噪比 (SNR), 采用两两比较 LSD 法对各注射剂量的差异进行分析。**结果** 20 $\mu\text{mol/kg}$ 、25 $\mu\text{mol/kg}$ 、30 $\mu\text{mol/kg}$ 、50 $\mu\text{mol/kg}$ 体重注射剂量增强后肝脏 SNR 依次升高, 50 $\mu\text{mol/kg}$ 体重达到高峰, 80 $\mu\text{mol/kg}$ 、150 $\mu\text{mol/kg}$ 体重注射剂量组肝脏 SNR 有所下降。**结论** 铁氰化锰纳米对比剂 50 $\mu\text{mol/kg}$ 体重注射剂量时肝脏 SNR 最高, 为肝脏增强效果最佳的注射剂量。

【关键词】 磁共振成像; 对比剂; 锰; 纳米; 注射剂量
【中图分类号】 R 817-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2020)02-0169-03
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.02.16

Comparison of enhancement effects of different doses of manganese hexacyanoferrate nanoparticle contrast agent on rat liver PAN Dong-mei, FAN Guo-hua. Department of Radiology, Jining No. 1 People's Hospital, Shandong 272000, China

【Abstract】 Objective To investigate the best injecting dose for enhancement effect on rat liver by performing magnetic resonance enhanced scan for rat liver using different injection doses of manganese hexacyanoferrate nanoparticles, and analyze the relationship between injection doses and the degree of enhancement in the rat liver. **Methods** Thirty-six healthy male SD rats were randomly divided into six groups, with 6 cases in each group. Different doses of manganese hexacyanoferrate nanoparticle were injected through the tail vein, and the doses were 20 $\mu\text{mol/kg}$, 25 $\mu\text{mol/kg}$, 30 $\mu\text{mol/kg}$, 50 $\mu\text{mol/kg}$, 80 $\mu\text{mol/kg}$ and 150 $\mu\text{mol/kg}$ body weight respectively. T1WI (TR = 100 ms, TE = 7.6 ms) sequence scanning was carried out before and after injection respectively. Single factor analysis of variance (ANOVA) was used to compare the signal-to-noise ratio (SNR) of the liver after enhancement of different doses of the contrast agent manganese hexacyanoferrate nanoparticle. The two-two comparisons among the means were done by LSD method. **Results** After the doses of 20 $\mu\text{mol/kg}$, 25 $\mu\text{mol/kg}$, 30 $\mu\text{mol/kg}$ and 50 $\mu\text{mol/kg}$ body weight injection increased, the liver SNR increased in turn, and reached the peak at 50 $\mu\text{mol/kg}$. However, in the 80 $\mu\text{mol/kg}$ and 150 $\mu\text{mol/kg}$ groups, the liver SNR decreased. **Conclusion** The liver SNR reaches the highest level at the dose of 50 $\mu\text{mol/kg}$ of manganese hexacyanoferrate nanoparticle which is the best injection dose for enhancement effect in rat liver.

【Key words】 Magnetic resonance imaging (MRI); Contrast agent; Manganese; Nanometer; Injection dose

新型锰纳米材料铁氰化锰纳米颗粒具有稳定的网状结构, 结构中带有配位水和结晶水, 锰离子与水分子的氢离子相互作用, 具有很好的生物相容性, 铁氰化锰具有较高的纵向弛豫率, 对大鼠肝脏具有非常明显的强化效果, 可作为高效的肝脏特异性对比

剂。本研究采用不同剂量的铁氰化锰纳米对比剂对大鼠肝脏进行磁共振 (magnetic resonance, MR) 增强扫描, 分析肝脏强化程度与注射剂量的关系, 探讨铁氰化锰纳米对比剂对肝脏增强效果的最佳注射剂量。

1 材料与方法

1.1 实验动物 36 只健康雄性 SD 大鼠,体重 260 ~ 310 g,7 周龄。

1.2 对比剂 由常州柯艾医药科技有限公司研制,所制备的铁氰化锰纳米粒子的主要成分为 $Mn_3[Fe(CN)_6]_2 \cdot 13H_2O$ 。

1.3 MR 成像方法 取同龄、雄性的 SD 大鼠 36 只,随机分成 6 组,每组 6 只。用 3.6% 的水合氯醛(剂量为 1 ml/100 g 体重)进行腹腔注射麻醉,待大鼠深度麻醉后(角膜反射减弱、肌张力减弱)使其俯卧位固定于自制扫描架上,肝脏部位位于显微镜 4.7 cm 显微线圈中央,腹部加压包扎以抑制呼吸运动幅度,调整大鼠位置确保大鼠肝脏位于磁体中心位置。MR 成像设备为荷兰 Philips 公司的多通道全身扫描仪,场强为 1.5 T。所有大鼠均行三平面定位扫描,进行给药前的 T1WI (TR = 100 ms, TE = 7.6 ms) 序列扫描。然后经尾静脉对 6 组大鼠分别注射不同的铁氰化锰纳米对比剂,剂量分别为 20 $\mu\text{mol/kg}$ 、25 $\mu\text{mol/kg}$ 、30 $\mu\text{mol/kg}$ 、50 $\mu\text{mol/kg}$ 、80 $\mu\text{mol/kg}$ 、150 $\mu\text{mol/kg}$ 体重,注射后 20 min 对大鼠肝脏进行 T1WI 增强序列扫描。扫描参数为 TR 100 ms, TE 7.6 ms, 层厚 2 mm, 层间距 0.2 mm, FOV 64 mm $\times$ 64 mm, 矩阵 256 $\times$ 256。

1.4 MR 图像分析 在图像处理工作站上,使用 MR 自带软件系统,分别测量注射对比剂前后各时间点的肝脏的信号强度 (signal intensity, SI), 图像噪声为同层水平背景噪声信号强度的标准差 (standard deviation of the noise, SDn)。测量时,感兴趣区 (region of interest, ROI) 选择信号强度均匀、远离大血管和伪影的区域;ROI 的测定尽可能在增强前后扫描的相同层面的同一部位进行,每个层面选 3 处 ROI 测

量并取其平均值,作为每只大鼠整个肝脏的平均 SI;测量背景噪声时噪声 ROI 放在与肝脏同一相位编码方向腹前壁之外的邻近背景处。ROI 设定为圆形,测量肝脏 SI 时面积为 35 mm²,测量 SDn 时面积为 15 mm²。计算肝脏信噪比 (signal-to-noise ratio, SNR) 公式: $SNR = SI_{\text{肝脏}} / SDn$ 。

1.5 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

6 组大鼠铁氰化锰纳米对比剂不同注射剂量增强后 20 min 与增强前大鼠肝脏 SNR 比较见表 1。平扫时,各组肝脏 SNR 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。增强后 20 $\mu\text{mol/kg}$ 、25 $\mu\text{mol/kg}$ 、30 $\mu\text{mol/kg}$ 、50 $\mu\text{mol/kg}$ 体重注射剂量组肝脏 SNR 依次升高,80 $\mu\text{mol/kg}$ 、150 $\mu\text{mol/kg}$ 体重注射剂量组肝脏 SNR 依次下降 (见图 1)。50 $\mu\text{mol/kg}$ 体重注射剂量组肝脏的 SNR 最高。注射剂肝脏 SNR 与注射剂量之间的关系见图 2。

表 1 铁氰化锰纳米对比剂不同注射剂量
各组增强前后肝脏 SNR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	平扫	增强
(1) 20 $\mu\text{mol/kg}$ 体重组	6	14.20 $\pm$ 1.54	37.36 $\pm$ 5.78
(2) 25 $\mu\text{mol/kg}$ 体重组	6	15.71 $\pm$ 2.96	43.42 $\pm$ 2.57 ^a
(3) 30 $\mu\text{mol/kg}$ 体重组	6	14.50 $\pm$ 1.32	47.99 $\pm$ 5.65 ^{ab}
(4) 50 $\mu\text{mol/kg}$ 体重组	6	15.02 $\pm$ 0.24	54.80 $\pm$ 3.05 ^{abc}
(5) 80 $\mu\text{mol/kg}$ 体重组	6	14.31 $\pm$ 0.85	50.42 $\pm$ 1.86 ^a
(6) 150 $\mu\text{mol/kg}$ 体重组	6	14.22 $\pm$ 0.52	48.07 $\pm$ 3.18 ^a
F	—	0.923	13.700
P	—	0.479	0.000

注:与(1)组比较,^a $P < 0.05$;与(2)组比较,^b $P < 0.05$;与(3)组比较,^c $P < 0.05$

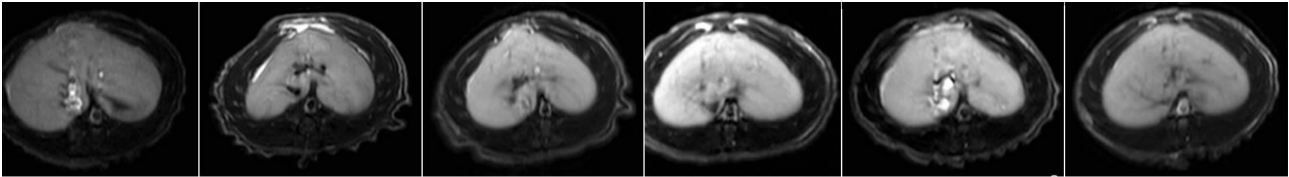


图 1 铁氰化锰纳米对比剂不同剂量组大鼠肝脏增强扫描图像

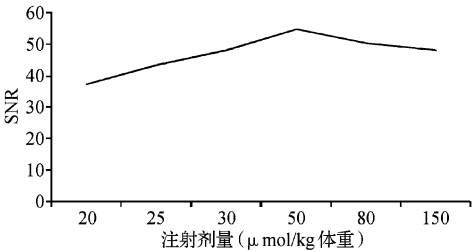


图 2 肝脏 SNR 随铁氰化锰纳米对比剂剂量变化趋势图

3 讨论

3.1 锰是一种过渡金属元素,在第三轨道上有 5 个不成对的电子,故具有很强的顺磁性和很好的弛豫效能,能缩短周围氢质子的 T1 和 T2,引起相应信号 MR 改变^[1~3]。锰在低注射剂量时主要是缩短组织的 T1 弛豫时间,而对组织的 T2 弛豫时间影响较小^[4]。锰纳米对比剂的注射剂量不同,肝脏组织增强的程

度不一样,在临床应用中,既要使 MR 图像有较强的增强效果来满足影像诊断,又要避免锰注射剂量过大对机体产生不良影响^[5-7],以及增加不必要的费用,因此,选择能达到最佳增强效果的合适的对比剂注射剂量具有重要意义。本研究应用 TIWI 序列对铁氰化锰纳米对比剂不同剂量组大鼠肝脏增强效果进行评价,以筛选该对比剂的最佳注射剂量。

3.2 Lim 等^[8]最早将锰福地匹三钠[manganese(II) dipyridoxyl diphosphate, Mn-DPDP]增强 MR 成像应用于临床研究,主要研究 Mn-DPDP 对比剂应用于人类正常肝脏增强的最佳成像时间和合适的应用剂量等,于静脉注射(团注)对比剂后每隔 1~5 min 成像,直至 30 min,应用 5 种不同剂量(3 $\mu\text{mol/kg}$ 、10 $\mu\text{mol/kg}$ 、15 $\mu\text{mol/kg}$ 、20 $\mu\text{mol/kg}$ 和 25 $\mu\text{mol/kg}$ 体重)对增强效果进行研究,以观察肝脏强化程度与剂量的关系。结果显示,肝脏强化程度以 10 $\mu\text{mol/kg}$ 体重、15 $\mu\text{mol/kg}$ 体重及以上剂量组为明显,而 10 $\mu\text{mol/kg}$ 体重与 15 $\mu\text{mol/kg}$ 体重之间无明显差异。这说明强化程度与所用剂量并非呈直线相关。

3.3 本实验研究发现,20 $\mu\text{mol/kg}$ 体重注射剂量时肝脏的 SNR 较其他各注射剂量组低,且差异有统计学意义($P < 0.05$),故 20 $\mu\text{mol/kg}$ 体重注射剂量偏低,强化效果较差,不适合作为肝脏强化的注射剂量。在 20~50 $\mu\text{mol/kg}$ 体重剂量范围内,大鼠肝脏组织信号强度及增强程度随锰对比剂注射剂量增加而呈逐渐增高趋势,从 50~150 $\mu\text{mol/kg}$ 体重大鼠肝脏的 SNR 下降,即 50 $\mu\text{mol/kg}$ 体重剂量之后再增加锰纳米颗粒的注射剂量不能明显增加肝脏的强化效果,肝脏的信号增强程度与锰注射剂量并非呈直线相关,该现象与 Lim 等^[8]、Southon 等^[9]研究结果一致。与钆类似,锰的强化特性随对比剂注射剂量改变而呈双向性变化^[10],即低注射剂量时缩短 T1, T1WI 呈高信号,高注射剂量时缩短 T2, T2WI 呈低信号。因为 MR 对比剂增强为间接增强,不同于 CT 增强的直接强化,超过一定剂量,就使组织的弛豫率变化呈饱和状态,即使再增加对比剂的剂量,也不会再缩短 T1 值,反而由于高注射剂量的对比剂聚集引起 T2 缩短效应,造成肝组织 T1 信号强度的降低^[11,12]。若组织内 Mn^{2+} 注射剂量达到 97 $\mu\text{g/g}$ 时,弛豫率即开始下降^[13]。锰离子注射剂量过高会对机体产生不利的影响。

综合考虑上述因素及本研究结果,50 $\mu\text{mol/kg}$

体重的注射剂量为大鼠肝脏增强应用的最佳剂量选择,对铁氰化锰纳米对比剂应用于肝脏病变的研究具有参考价值。目前此种对比剂尚处于动物试验阶段,相信随着纳米生物技术、影像成像技术、分子生物技术等相关多学科的相互渗透和发展,必将为新型 MR 对比剂的实验研究奠定可靠的基础,为新型 MR 对比剂的临床开发应用提供更为广阔的前景^[14,15]。

参考文献

- 1 龚明福,杨华,邹利光. 锰对比剂磁共振成像研究进展[J]. 中国医学影像技术,2013,29(1):142-145.
- 2 刘恒,刘玉,张伟国. 锰基纳米 MRI 对比剂的研究进展[J]. 功能与分子医学影像学(电子版),2018,7(2):1468-1473.
- 3 Henrik S. Recent hot topics in contrast media[J]. EurRadiol, 2011, 21(3):492-495.
- 4 Pan D, Schmieder AH, Wickline SA, et al. Manganese-based MRI contrast agents: past, present and future[J]. Tetrahedron, 2011, 67(44):8431-8444.
- 5 Burke C, Alexander Grant L, Goh V, et al. The role of hepatocyte-specific contrast agents in hepatobiliary magnetic resonance imaging[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2013, 34(1):44-53.
- 6 覃勇民,韦廷求,莫建华,等. 急性镉锰中毒救治 2 例体会[J]. 中国临床新医学,2010,3(10):1006-1007.
- 7 汪登斌. MnDPDP 增强 MRI 的临床研究[J]. 国外医学(临床放射学分册),2001,24(4):212-215.
- 8 Lim KO, Stark DD, Leese PT, et al. Hepatobiliary MR imaging: first human experience with MnDPDP[J]. Radiology, 1991, 178(1):79-82.
- 9 Southon TE, Grant D, Bjornerud A, et al. NMR relaxation studies with MnDPDP[J]. ActaRadiol, 1997, 38(4 Pt 2):708-716.
- 10 Shazeeb MS, Sotak CH. Dose Dependence and Temporal Evolution of the T1 Relaxation Time and MRI Contrast in the Rat Brain After Subcutaneous Injection of Manganese Chloride[J]. MagnReson Med,2012,68(6):1955-1962.
- 11 Bellin MF. MR contrast agents, the old and the new[J]. Eur J Radiol, 2006, 60(3):314-323.
- 12 Sung JH, Kim CY, Yang SO, et al. Changes in blood manganese concentration and MRI T1 relaxation time during 180 days of stainless steel welding-fume exposure in cynomolgusmonkeys[J]. Inhal Toxicol,2007,19(1):47-55.
- 13 Spiller M, Brown RD, Koenig SH, et al. Longitudinal proton relaxation rates in rabbit tissues after intravenous injection of free and chelated Mn^{2+} [J]. Magn Reson Med, 1988, 8(3):293-298.
- 14 Tu C, Louie AY. Nanoformulations for molecular MRI[J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2012, 4(4):448-457.
- 15 Lee YC, Chen DY, Dodd SJ, et al. The use of silica coated MnO nanoparticles to control MRI relaxivity in response to specific physiological changes[J]. Biomaterials, 2012, 33(13):3560-3567.

[收稿日期 2019-09-28][本文编辑 韦所苏 刘京虹]