

肝脏特异性对比剂超顺磁性氧化铁的研究背景、现状及展望

王莉 综述 陆建平 审核

【中图分类号】R445.2, R735.7 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2002)05-0442-04

绝大多数肝脏的影像都致力于分析肝脏占位性病变, 肝脏磁共振对比剂也同样将重心放在分析肝脏占位性病变上, 对占位性病变的检出和定性诊断是肝脏影像的两个截然不同又互相补充的重要组成部分, 因此, 评价肝脏对比剂的效果要从检出率和定性诊断率两个方面进行。

研究背景

肝脏特异性磁共振对比剂的研究开始于 80 年代中期。当时快速序列(如梯度回波等)在商业 MR 扫描机上还不具备, 腹部的扫描序列均需耗时数分钟以上。钆的螯合物(如 Gd-DTPA)作为磁共振对比剂最初应用于神经系统, 但很快也推及腹部。同 CT 的碘对比剂一样, 这些钆的螯合物很快离开血管, 大约 3min 后在细胞外间隙达到平衡期。CT 的扫描经验使我们明白, 与平扫相比, 耗时数分钟后获得的肝脏平衡期的图像价值有限。因此, 开始寻找能在肝组织内滞留更长时间、以肝脏组织细胞为特殊靶器官、同时又不被肝脏新生物摄取的肝脏特异性对比剂。

两个原因使得肝脏特异性磁共振对比剂的研究备受关注:

①内脏恶性肿瘤的高发生率和渴望治疗处于进展期的肝转移癌患者, 使肝脏磁共振成像及对比剂研究具有了经济和社会学

意义; ②肝脏的诸多功能和特殊组成成份使开发肝脏特异性对比剂成为可能。

在各类肝脏特异性磁共振对比剂中, 氧化铁类对比剂最引人瞩目。

随着氧化铁类对比剂的研制、动物实验及临床实验的逐步进行, 磁共振扫描的软硬件也在突飞猛进地发展, 越来越快的扫描序列以及高压注射器的应用使 Gd-DTPA 快速动态增强扫描广泛地用于肝占位的检出和定性诊断, 其敏感性和特异性较高, 已被放射科医师普遍接受, 但临床研究也证明, 在直径小于 3cm 肿瘤的检出中仍有一定的漏检率^[1]; 同时对于肝内 T₁W 相对低信号、T₂W 相对高信号的小结节, Gd-DTPA 动态增强多种多样的强化曲线, 在给定性诊断提供极大帮助的同时, 也常因一定比例的占位强化不典型、相互交叉, 给定性诊断带来困扰^[2]。

而大量动物实验和临床研究证明: 氧化铁类对比剂实验成功地检出了以往未能检出的微小病灶, 进一步提高了恶性病灶的检出率^[3,4], 同时对定性诊断具有帮助^[5], 其临床应用价值获得肯定, 在世界范围内逐渐推广开来。

研究现状

1. 一般理化性质

氧化铁对比剂由氧化铁晶体微粒包被而成, 通常用多聚糖

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学附属长海医院放射科
作者简介: 王莉(1965~), 女, 安徽人, 主治医师, 博士, 主要从事腹部 MRI 工作。

7 Hulka CA, Edmister WB, Smith BL, et al. Dynamic echo-planar imaging of the breast: experience in diagnosing breast carcinoma and correlation with tumor angiogenesis[J]. Radiology, 1997, 205(3): 837-842.

8 Frouge C, Gruinebreiere JM, Contesso G, et al. Correlation between contrast enhancement in dynamic magnetic resonance imaging of the breast and tumor angiogenesis[J]. Invest Radiology, 1994, 29(5): 1043-1049.

9 Furuta A, Ishibashi T, Takahashi S, et al. Magnetic resonance imaging of breast cancer: correlation between contrast enhancement and tumor angiogenesis[J]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1991, 59(10): 682-688.

10 Yasumura K, Ogawa K, Yuasa Y, et al. Dynamic MRI and tumor angiogenesis of breast cancer[J]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 2000, 60(7): 379-388.

11 Mayr NA, Hawighorst H, Yuh WT, et al. MR micro-circulation assessment in cervical cancer: correlations with histomorphological tumor markers and clinical outcome[J]. Magn Reson Imaging, 1999, 10(3): 267-276.

12 Hawighorst H, Knapstein PG, Knopp MV, et al. Cervical carcinoma: standard and pharmacokinetic analysis of time-intensity curves for as-

essment of tumor angiogenesis and patient survival[J]. MAGMA, 1999, 8(1): 55-62.

13 Hawighorst H, Knapstein PG, Knopp MV, et al. Angiogenesis of cervix carcinoma: contrast enhanced dynamic MRI, histologic quantification of capillary density and lymphatic system infiltration[J]. Radiology, 1998, 38(1): 50-57.

14 Hawighorst H, Knapstein PG, Weikel W, et al. Angiogenesis of uterine cervical carcinoma: characterization by pharmacokinetic magnetic resonance parameters and histological microvessel density with correlation to lymphatic involvement[J]. Cancer Res, 1997, 57(21): 4777-4786.

15 Sugahara T, Korogi Y, Shigematsu Y, et al. Value of dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in the evaluation of intracranial tumors[J]. Top Magn Reson Imaging, 1999, 10(2): 114-124.

16 Tynninen O, Aronen HJ, Ruhala M, et al. MRI enhancement and microvascular density in gliomas: Correlation with tumor cell proliferation[J]. Invest Radiol, 1999, 34(6): 427-434.

(2001-09-11 收稿 2001-11-07 修回)

被覆表面,使微粒在水的胶体溶液中具有稳定性^[6]。其直径从十几到几千纳米不等;颗粒的大小直接影响它们的摄入机制和磁化特性。目前多根据颗粒大小将其分为两大类^[7]。

①超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO):一般直径 30~1 000nm。临床上应用最多的是由先进磁力公司生产的 AMF-25 (Ferumoxides, 商品名 Feridex), 其平均直径 80nm, 氧化铁晶体核心的直径为 20nm, Feridex 在美国、欧洲、日本均已完成 III 期临床试验,并有商品出售,目前已登陆我国。另一种常见制剂是由先灵公司生产的 SHU 555A (Resovist), 已进入 III 期临床试验阶段,其平均直径为 60nm;此外,还有奈科明公司生产的 MSM、NSR 0430 等,但仍处于动物实验阶段。本文主要探讨这类对比剂。

②超小型超顺磁性氧化铁(Ultrasmall superparamagnetic iron oxide, USPIO):最大直径<30nm。目前报道较多的是先进磁力公司的 AMF-227 (Ferumoxtran), 平均直径 20nm, 核心直径 4~6nm, 正处于 III 期临床试验阶段;还有奈科明公司的 FeO-BPA 等制剂,新近推出,颗粒更小,处于动物实验阶段。

2 摄入机制

超顺磁性氧化铁是一种网状内皮系统对比剂,可用于肝、脾、淋巴结、骨髓等富含网状内皮细胞的组织和器官的增强。超顺磁性氧化铁颗粒入血后与血浆蛋白结合,并在调理素作用下被网状内皮系统识别并摄入。吞噬细胞吞噬超顺磁性氧化铁颗粒后使相应区域信号减低,而肿瘤组织因不含正常的吞噬细胞而保持信号不变。超顺磁性氧化铁的颗粒大小对于网状内皮系统吞噬能力影响颇大,一般直径较大的 SPIO 主要为肝、脾的网状内皮系统所摄入,而 USPIO 因其由于颗粒小,在淋巴结及骨髓的蓄积多于肝脾。

SPIO 的血循环半衰期约 8min, 静脉注射 30min 后,基本被人体网状内皮系统摄取,其中 80% 以上分布于肝脏,被肝窦壁上的 Kuffer 细胞吞噬,6%~10% 分布于脾。静注后 2h, 肝脏含量达最高值约 89%^[8]。SPIO 可生物降解,降解的铁加入体内的铁储存,它在肝脏内的半衰期约为 3~4d, 被称为肝脏特异性对比剂。USPIO 因其较小的颗粒和浓厚的包裹层,与血浆蛋白和调理素的作用减弱,影响了吞噬细胞对其摄入,AMF-227 在血循环中的半衰期长达 200min, 血管内长时间的滞留使得各种增强血管成像序列可以方便进行,被称为血管型对比剂。由于 USPIO 在血管中停留较长时间使其可以透过毛细血管壁,更广泛地分布于组织中,并可通过淋巴管,输送到淋巴结。

3 磁化特性

SPIO 是由氧化铁晶体微粒包被而成,在晶体中,铁磁性物质(如 Fe^{2+} 和 Fe^{3+}),由自旋排列产生自发的磁化中心,大的微粒具有多个磁化中心,但 4~25nm 的氧化铁晶体只含有一个磁化中心。通过外加磁场可以将单个磁化中心的粒子按磁极排列而产生强大的磁化效应。这种由外加磁场引起的强大的磁化效应叫顺磁性。当外加磁场去除以后,粒子的磁极方向重新随机排列,不再有净磁力残留,具有这种特性的物质叫做超顺磁性物质^[9]。

SPIO 即为超顺磁性物质,它具有对外加磁场高敏感性,在

较弱的磁场中,磁化中心即按外加磁场排列获得巨大的磁矩,撤除外加磁场后,无净剩磁。在组织中,带有很强磁矩的 SPIO 粒子局部扩增外加磁场,使磁场不均匀,水分子弥散穿过不均匀磁场时加速了质子的失相位,使组织的横向弛豫时间(T_2)明显缩短,信号减低,因此 SPIO 被又称为阴性对比剂。SPIO 在主要缩短组织 T_2 的同时,也缩短组织的纵向弛豫时间(T_1),它的 T_2 与 T_1 弛豫活性的比值($R_2:R_1$)为 4。

对比剂对肝脏的强化作用常用 T_1 弛豫活性 R_1 和 T_2 弛豫活性 R_2 来理解,用对比剂浓度与 T_1 或 T_2 的倒数作图得到一条直线,它的斜率被定义为 R_1 或 R_2 ^[9]。由于磁场的放大作用, SPIO 通常具有较顺磁性对比剂更大的弛豫活性。对理解对比剂强化效果来说,最重要的是弛豫活性 $R_2:R_1$ 的比值,弛豫活性比值越大,缩短 T_2 时间的效果越强, T_2W 信号降低越明显;弛豫活性比值越小,显示缩短 T_1 时间的效果越强,导致 T_1 加权信号增高越明显;所以 SPIO 的 $R_2:R_1$ 大约等于 4,被认为是 T_2W 对比剂(阴性对比剂);Gd-DTPA 的 $R_2:R_1$ 约等于 1,被认为是 T_1 加权对比剂(阳性对比剂);USPIO 的弛豫活性比居中,约等于 2,它同时具有 T_1 和 T_2 加权的强化效果;对氧化铁粒子来说,弛豫活性的比值除了与粒子大小相关外,还与粒子在成像的体积内的空间分布相关^[10]。血管内均匀分布的铁粒子缩短组织 T_2 时间、降低组织信号的作用较弱;相反,在细胞器内簇状分布的小铁粒子却能产生类似大铁粒子的强化效果,我们在 SPIO 增强后的海绵状血管瘤中可见到 T_1 时间缩短、信号轻度增高(均匀分布),而邻近的肝组织却无 T_1 强化效果(簇状分布)^[11]。

4 毒副作用

最初的 AMF-25 临床实验团注中发生了数例低血压不良反应,由于该不良反应的发生与对比剂输入速度相关^[12]。所以后来的临床实验中规定 AMF-25 需用 100ml 5% 的葡萄糖溶液稀释,稀释液用 30min 左右时间缓慢地输入体内。在这种情况下,低血压的发生率约 1%~2%,所有不良反应的发生率累计约 10%~15%,主要有潮红、皮疹、呼吸困难和腰背部痛,其中腰背部痛发生率达 3%~4%,减慢对比剂输入速度可缓解消失,无需停药处理。

人体内铁的总量如果超过 15g,就会出现亚急性和慢性中毒反应——血色素沉着症。正常人肝内铁含量为 200 $\mu\text{g/g}$ 肝组织,而当超过 4 000 $\mu\text{g/g}$ 肝组织后,就会发展成肝硬化和肝细胞癌。从目前临床应用来看,AMF-25 的剂量小于 20 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 就可满足诊断需要。这样,70kg 体重的成年人只需要接受约 80mgFe,远远低于引起肝中毒反应的阈值^[8]。Weissleder 等^[8]通过小鼠模型研究了 AMF-25 的毒理学。最大剂量用到 3000 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 时,亦没有引起明显的急性中毒反应,从而提示 AMF-25 的半数致死量(LD50)必定超过这一剂量。

AMF-227 开发较晚,报道较少,未见严重不良反应的发生。Bellin 等报道不良反应的发生率为 20%,与 SPIO 类似,均较轻微,并可在 25min 内恢复。血液学及临床生物学指标未见具有临床意义的改变。

所以,可以说 SPIO 是两类安全、可靠的对比剂,使用临床

常规剂量缓慢静滴时,不良反应几可忽略不计。

5. 肝脏磁共振增强的临床应用

①肝肿瘤的检出: SPIO 分布于含有大量吞噬细胞(Kuffer 细胞)的正常肝组织,使其 T_2W 信号减低,而肝转移瘤和原发性肝细胞癌等恶性肿瘤都缺乏吞噬细胞,信号不降低,从而增加了肿瘤与肝组织之间的对比, SPIO 明显提高了肿瘤与正常肝组织的对比噪声比(CNR)。1988 年 Stark 等^[13]首次在 0.6T 场强下对 15 例肝转移瘤使用 AMF-25 进行增强扫描,与增强前的 MR 图像相比,病灶检出数量多增加了 16 倍,检出最小直径由未增强的 1.5cm 降到了 0.3cm。此后,大量的文章研究 AMF-25 在 T_2W 上对肝脏占位性病灶的检出率, AMF-25 增强 MRI 与 CT、超声、CTAP、平扫以及传统 Gd-DTPA 增强 MR 对照^[4-6], 绝大多数的研究支持 AMF-25 增强扫描对肝占位性病变的检出作用, Ros 等^[14]报道的 208 例多中心临床研究发现 AMF-25 增强 T_2W MRI 可较平扫增加 27% 的检出率,较 CT 增加 40% 检出率。单中心的临床研究报道 AMF-25 增强 MR 可改变 59% 患者的治疗方案^[14], Stark 等^[13]大样本的研究也支持早期报道,他发现 AMF-25 增强 MR 可发现小至 3mm 的病灶; Senetierre 等^[15]报道 17 例在 0.5T 磁共振机上的扫描结果,术中超声证实 AMF-25 增强较 CTAP 在肝转移瘤的分布定位上更准确。该实验发现,准 T_2W 的屏气梯度回波序列在鉴别转移瘤与小囊肿中特别有效,而 CTAP 存在假阳性。

②肝肿瘤的定性诊断: 肝良性肿瘤如局灶性结节增生、肝细胞腺瘤,由于含有一定数量吞噬细胞,除个别不典型者外,均可引起 T_2W 肿瘤轻度至明显的信号降低,从而可与恶性肿瘤鉴别^[16],但与高分化肝细胞癌(含有吞噬细胞)鉴别困难。局灶性结节增生(FNH)在 T_2W 表现为稍高信号区,其中心见星形高信号的疤痕,周边则是线状高信号的假包膜;肝细胞腺瘤的表现与 FNH 相似,但无中心疤痕区,两者的鉴别往往很困难^[5]。肝血管瘤通常缺乏吞噬细胞,但由于在血管内廓清 SPIO 之后,血管瘤瘤体内仍有 SPIO 滞留,且 SPIO 在血管瘤血池之间的均匀分布可以引起类似 Gd-DTPA 一样的 T_1 效应,引起 T_1W 信号增高,可以与其它肝良性肿瘤鉴别^[11]。

③扫描序列的影响: 分析 SPIO 增强扫描所用的序列,可以进一步增加对其增强价值的理解。所有对磁场不均匀敏感的扫描序列,对 SPIO 增强扫描均敏感。因此,梯度回波序列的准 T_2W 像对 SPIO 最敏感^[17],原因是梯度回波序列对 SPIO 引起的局部磁场不均匀、进而诱导额外的 T_2^* 效应(横向相干性快速去相位)敏感性高;其次是自旋回波序列;快速自旋回波敏感性较差,因为后者应用的多次复相位脉冲会掩盖局部磁场不均匀所造成的信号丢失^[15]。出于同样原因,回波平面序列应该对 SPIO 非常敏感。任何种类的长回波时间的重 T_2W 像,由于 SPIO 增强前肝脏信号已经很低,所以从降低肝脏信号的增强扫描中获益不多,这也是 Marchal 等的早期运用重 T_2W 行 SPIO 增强扫描的实验所获结果不能令人满意的原因^[18]。在自旋回波 T_2W 、快速自旋回波准 T_2W 和梯度回波准 T_2W 三大序列 SPIO 增强扫描中,自旋回波序列具有最好的信噪比和较好的对比噪声比,是金标准,缺点是成像时间太长,平均约 8min 左右;

而梯度回波序列由于屏气快速成像,其信噪比不如自旋回波序列,但由于对磁场不均匀非常敏感,所以增强后具有极好的对比噪声比,弥补了信噪比方面的不足,已成为现代高场磁共振 SPIO 增强扫描的主力;而快速自旋回波序列由于对呼吸运动敏感、易产生呼吸伪影,以及对磁场不均匀敏感性较差,在高场 SPIO 增强扫描中不具备优势。

因为 SPIO 的增强效果持续数小时,所以更适于应用具有良好信噪比的、非屏气扫描的序列。如果有较充裕的扫描时间,可以选择中等权重的 T_2W 序列,因其本身具有很好的信噪比, SPIO 增强后使肝脏信号降低呈重 T_2W 效果改变,使图像又同时具有了较好的对比噪声比。如果就门诊患者较多,应用梯度回波准 T_2W 屏气扫描序列,可获得单位时间内最大的肿瘤-肝脏对比噪声比,同时由于是屏气扫描,去除了运动伪影,肿瘤边界显示更真实。

不同的研究在具体的肿瘤与肝组织的 CNR 上并不一致,导致了肿瘤检出率的差异,主要因素在于应用了不同的脉冲序列、时间参数、层厚和患者选择等,其中脉冲序列的选择是最主要的。

④肝弥漫性疾病的诊断: Elizondo 等^[19]用 AMF-25 的临床研究表明: 正常肝组织在 T_2W 上表现为均匀的明显的信号降低;肝硬化由于增生的纤维间隔和再生结节内吞噬细胞减少,表现为不均匀的信号降低,且信号降低程度低于正常肝组织;而活动性肝炎则表现为均匀的轻度信号降低,归因于肝吞噬细胞的功能受损。虽然这些作用限制了 SPIO 增强扫描在肝硬化组织中对肝细胞肝癌的检出,但是后来的研究发现,除了在极严重的肝硬化组织中外, SPIO 的强化效果还是不错的。Yamamoto 等报道 AMF-25 增强扫描较平扫可检出更多的肝细胞肝癌^[20]; Vogl 等亦报道^[5],尽管在分化较好的肝细胞肝癌内存在摄取的少量 SPIO 粒子, AMF-25 增强扫描仍较 Gd-DTPA 的动态增强扫描检出更多的肝细胞肝癌结节。Imai 的进一步研究发现^[21],肝细胞癌摄取 SPIO 粒子的能力与其分化程度相关,分化越差,摄取越少。那么超顺磁性氧化铁对肝脏强化(阴性增强)程度的降低是否与肝硬化或肝炎的损害程度有关呢? Yamashita 等^[22]研究了正常以及轻、中、重度肝硬化患者肝组织摄取 SPIO 粒子的能力与肝损害程度的关系,发现与慢性肝疾病的损害程度并无直接关联,这在一定程度上削弱了超顺磁性氧化铁对弥漫性肝疾病的诊断价值。

6. 在肝脏磁共振血管成像(MRA)方面的应用

近年来, MRA 作为一种无创性血管成像技术迅速发展,尤其是增强 MRA 以其更真实、细致地显示血管情况,克服了常规 MRA 存在的信号丢失或夸张等问题,大有取代传统血管造影之势。增强 MRA 技术更是研究的热点。Reimer 等^[23]对 48 例临床疑诊肝癌的患者静注 SHU555A;然后将二维时飞(2D TOF)影像通过计算机重建得到了 3D MRA 影像,在同一图像上清楚显示了肝癌、门脉及肝静脉。这种方法对肝脏手术计划的制订有很大帮助。

前景展望

超顺磁性氧化铁作为肝脏磁共振对比剂的研究,取得了很

大的成果。AMF-25 和 AMF-227 两者包含了一个有效的对比剂所应具备的所有特性,但两者却哪一个也不理想。AMF-25 能迅速地从血液中清除,并大部分被肝脏和脾脏的靶组织摄取,铁粒子明显地降低了肝组织的信号强度,所以注入对比剂后 30min 即可获得较好的增强图像,但另一方面,它却几乎不具有 T_1 强化效果,既使用 AMF-25 进行团注增强扫描,它也很难成为一个流行的对比剂,因为动态增强扫描通常建立在梯度回波 T_1W 序列上。与 AMF-25 相反,AMF-227 具有很好的 T_1W 和 T_2W 强化效果,团注后可以获得动态增强扫描的对比剂血液灌注像,但它的血液灌注像又持续长达数小时之久,患者不可能在医疗机构内等待数小时后获得像 Gd 动态增强扫描那样的对比剂退出像。

目前正尝试生产一种小的 SPIO 对比剂,它既具有很好的 T_1W 和 T_2W 强化效果,又具有很快地被肝组织廓清、以肝组织为靶器官显影的特点。USPIO 颗粒被覆多聚糖阿拉伯半乳糖后,显示了这种特性,在动物模型和离体的人体组织中表现良好^[6],但目前尚无该对比剂的临床报道。

增强 MRA 是一种全新的、无创性的血管成像技术。目前所用的对比剂主要为 Gd-DTPA,但它有不少缺点。AMF-227 与 Gd-DTPA 有同样的缩短 T_1 作用,而又克服了 Gd-DTPA 的缺点。加上它们应用类似的成像序列,预示着以 AMF-227 为代表的 USPIO 在增强 MRA 的应用中有着广阔的前景。

参考文献

- 1 Blakeborough A, Ward J, Wilson D, et al. Hepatic lesion detection at MR imaging: a comparative study with four sequences [J]. Radiology, 1997, 203(3): 759-765.
- 2 王莉, 田建明, 陆建平, 等. 肝脏占位性病变的磁共振成像研究: 钆喷替酸葡甲胺与超顺磁性氧化铁的比较 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2001, 7(4): 245-249.
- 3 Bellin MF, Zaim S, Auberton E, et al. Liver metastases: Safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging [J]. Radiology, 1994, 193(3): 657-663.
- 4 Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, et al. Detection of liver metastases: Comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US [J]. Radiology, 1995, 196(2): 471-478.
- 5 Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions [J]. Radiology, 1996, 198(4): 881-887.
- 6 Enochs WS, Weissleder R. Organ and tissue directed MRI contrast agents [J]. Clinical Magnetic Resonance Imaging, 1996, 1(2): 192-220.
- 7 Mergo PJ, Engelken JD, Helmberger T, et al. MRI in focal liver disease: a comparison of small and ultrasmall superparamagnetic iron oxide as hepatic contrast agents [J]. J Magn Reson Imaging, 1998, 8(1): 1073-1078.
- 8 Weissleder R, Stark DD, Englestad BL, et al. Superparamagnetic iron oxide:

- pharmacokinetics and toxicity [J]. AJR, 1989, 152(1): 167-173.
- 9 Fahlvik AK, Klaveness J, Stark DD. Iron oxides as MR imaging contrast agents [J]. J Magn Reson Imaging, 1993, 3(2): 187-194.
- 10 Tanimoto A, Pouliquen D, Kreft BP, et al. Effects of spatial distribution on proton relaxation enhancement by particulate iron oxide [J]. J Magn Reson Imaging, 1994, 4(4): 653-657.
- 11 Grangier C, Toumiaire J, Menta G, et al. Enhancement of liver hemangiomas on T_2 -weighted MR SE images by superparamagnetic iron oxide particles [J]. J Comput Assist Tomogr, 1994, 18(6): 888-896.
- 12 Weissleder R. Liver MR imaging with iron oxides: Toward consensus and clinical practice [J]. Radiology, 1994, 193(3): 593-595.
- 13 Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, et al. Superparamagnetic iron oxide: clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver [J]. Radiology, 1988, 168(2): 297-301.
- 14 Ros PR, Freeny PC, Harms SE, et al. Hepatic MR imaging with ferromagnetic oxides: A multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions [J]. Radiology, 1995, 196(2): 481-488.
- 15 Sen terre E, Taourel P, Bouvier Y, et al. Detection of hepatic metastases: Ferromagnetic enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography [J]. Radiology, 1996, 200(3): 785-792.
- 16 Grandin C, Van Beers BE, Robert A, et al. Benign hepatocellular tumors: MRI after superparamagnetic iron oxide administration [J]. J Comput Assist Tomogr, 1995, 19(3): 412-418.
- 17 Arbab AS, Ichikawa T, Araki T, et al. Detection of hepatocellular carcinoma and its metastases with various pulse sequences using superparamagnetic iron oxide [J]. Abdom Imaging, 2000, 25(2): 151-158.
- 18 Marchal G, Hecke PV, Demaerel P, et al. Detection of liver metastases with superparamagnetic iron oxide in 15 patients: Results of MR imaging at 1.5T [J]. AJR, 1989, 152(4): 771-775.
- 19 Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, et al. Hepatic cirrhosis and hepatitis: MR imaging enhanced with Superparamagnetic iron oxide [J]. Radiology, 1990, 174(4): 797-801.
- 20 Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: Detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging [J]. Radiology, 1995, 195(1): 106-112.
- 21 Imai Y, Murakami T, Yoshida S, et al. Superparamagnetic iron oxide enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading [J]. Hepatology, 2000, 32(2): 205-212.
- 22 Yamashita Y, Yamamoto H, Hirai A, et al. MR imaging enhancement with superparamagnetic iron oxide in chronic liver disease: influence of liver dysfunction and parenchymal pathology [J]. Abdom Imaging, 1996, 21(4): 318-323.
- 23 Reimer P, Marx C, Rummeny EJ, et al. SPIO enhanced 2D T OF MR angiography of the portal venous system: results of an intraindividual comparison [J]. J Magn Reson Imaging, 1997, 7(6): 945-949.

(2001-9-28 收稿 2002-06-10 修回)