## •实验研究•

# 大鼠正常肝脏 M H DPDP 增强磁共振研究

范明霞,周康荣,沈继章,陈财忠

【摘要】 目的:探讨大鼠正常肝脏磁共振表现与 M + DPDP 注射剂量、扫描延迟时间和扫描序列的关系。方法:将 20 只健康 SD 雄性大鼠随机分为 3 组,每组经尾静脉注射 M + DPDP,剂量分别为 5、10 和 25 µ mol/kg,对肝脏进行 FM PSPGR 和 SE T<sub>1</sub>WI 序列扫描。扫描延迟时间为 5、15、30、60、120、180 和 240 min。 M RI 检查 后取肝脏大体标本 HE 染色进行病 理学 对照观察。结果:大鼠肝脏信 号随 M + DPDP 注射剂量增加而升高,但两者并不存在线性相关。25 µ mol/kg 组增强 后 各时间点肝脏信 号净增加百分率比 5 µ mol/kg 和 10 µ mol/kg 组明显,且具有显著性差异(P < 0.05),后二者之间无显著性 差异(P > 0.05)。同一注射剂量组 FM PSPGR 序列肝脏信 号绝对值在相同时间点上较 SE T<sub>1</sub>WI序列高,两序列肝脏净信 号增加百分率无显著性差异(P > 0.05)。结论:大鼠正常肝脏 M RI 检查选择梯度 回波序列(FM PSPG R序列)和 SE T<sub>1</sub>WI 序列在 M + DP DP(25 µ mol/kg) 注射后 60 min 內可以获得較佳图像。

【关键词】 肝;磁共振成像;对比剂;模型,动物

【中图分类号】R445.2; R816.5【文献标识码】A【文章编号】1000-0313(2004)05-0315-04

Mn-DPDP enhanced MRI in the evaluation of normal liver of the rats FAN Ming-xia, ZHOU Kang-rong, SHEN Ji zhang, et al. Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan Medical University, Shanghai 20032, P. R. China

**[** Abstract] Objective: To investigate the hepatic enhancement characteristics of M  $\oplus$  DPDP related to dose injected, pulse sequence and scanning time. Methods: Twenty Sprague Dawley healthy male rats were randomly chosen and divided into three groups. The rats of each group were imaged serially before and after injection of 5, 10 and 25µmol/kg Mn-DPDP at 5, 15, 30, 60, 120, 180 and 240min with an identical SE and a FMPSPGR sequences. Histologic confirmation was obtained after MR Imaging. Results: The enhancement of liver was dose dependent, but there was not a linear increase in signal intensity at higher doses. The mean percentage of enhancement of the 25µmol/kg group was much more higher than that of the 5µmol/kg and 10µmol/kg groups, with the statistically significant difference (P < 0.05); but the difference between the 5µmol/kg group and 10µmol/kg group was not statistically significant (P > 0.05). The pre and postinjection FMPSPGR images demonstrated higher hepatic imtensity than the SE images, but there was no significant difference between their percentage of hepatic enhancement (P > 0.05). Conclusion: The optimal combination of dose, pulse sequence and timing for normal rat hepatic imaging with Mn-DPDP is 25µmol/kg using fast gradient echo (FMPSPGR) and SE T<sub>1</sub>WI sequences 1h following contrast administration.

[Key words] Liver; Magnetic resonance imaging; Contrast media; Models, animal

目前 M H D P D P 对诊断肝脏系统疾病的临床应用 的有效性和安全性在国外已获得广泛认同和证实。本 研究主要目的: ①了解不同剂量 M H D P D P 注射后在 不同采集时间大鼠肝脏强化的表现特征; ②了解 M H D P D P 注射后采用不同 T W I 扫描序列与肝脏信号增 加的关系。

#### 材料与方法

MRI检查方法和步骤:采用GE公司1.5T MRI 成像仪。Mr+DPDP由安盛公司生产和提供,商品名 泰乐影(Teslascan)。制剂规格每瓶 50 ml,浓度 0.01 mmol/ml。随机选取 20 只体重在 200~ 250 g健 康雄性 SD 大鼠,腹腔注射浓度为 0.2 g/ml 乌拉坦 (1 ml/100g)麻醉后,仰卧位置于膝关节线圈中。根据 M μ-DPDP 注射剂量不同,共分为 3 组: 5 μmol/kg(5 只)、10 μmol/kg(5 只)和 25 μmol/kg(10 只);扫描延 迟时间点: 5、15、30、60、120、180和 240 min。 肝脏平 扫和 M μ-DPDP 增强检查同一时间点均采用 FMPSPGR (TR 150 ms, TE 340 ms)和 SE T1WI(TR 3.3 ms, TE 14 ms)序列; 层厚 4 mm; 层间距 1.5 mm; 矩阵 256 × 160;扫描时间 19 s、89 s。

MRI 图像分析:测定肝脏信号强度(signal intensity, SI)和噪声强度标准差(standard deviation, SD)。兴趣区(region of interest, ROI)放在肝脏内信号最均匀和最具代表性的至少3个扫描层面,在每一层面上

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院放射科(范明霞现 在200433 上海,第二军医大学附属长海医院放射科) 作者简介:范明霞(1970-),女,四川人,在站博士后,主要从事放射 诊断学工作。

随机取 2~3 个 ROI,每个 ROI 不小于 40mm<sup>2</sup>,计算其 平均值,作为每只鼠整个肝脏的平均 SI;不同成像序 列尽量选取解剖结构基本相同位置区域上,肝脏测量 时尽量避开大血管断面和伪影。SD 选择相位编码方 向上不低于 500 mm<sup>2</sup> 的腹壁右前方区域,不包括呼吸 运动和血管搏动伪影。

**肝脏的信噪比**(signal noise ratio, SNR) SNR= SI 肝脏/ SD

各序列增强后肝脏信号净增加百分率(CEI)
CEI= <sup>增强 后 SNR-</sup> 増强前 SNR
× 100%

肝脏组织病理学检查:采血后,断头处死大鼠,迅速取出肝脏,部分肝脏切成约0.3 cm×1.5 cm的小块,固定于10%的甲醛液中,常规石腊包埋,HE染色。

统计学分析: 主要比较 Mn+DPDP 增强前后肝脏 信号大小变化; 比较增强后相同时间点肝脏净信号增 加率, 并作序列间的比较; 比较不同注射剂量增强后相 同时间点肝脏净信号增加率。采用单因素方差分析, 统计软件为 SPASS 10.0, P< 0.05 有统计学意义。

结果

20 只大鼠组织病理学结果均示正常:肉眼观察肝 脏离体标本呈紫红色,共分6叶,质软。镜下肝细胞索 排列整齐,呈放射状排列,无胶原纤维增生。

M RI 检查结果:不同剂量组增强后各时间点与平 扫信号平均值和 CEI 比较(表 1、2)。

54mol/kg 组在 FM PSPGR 和 SE T1WI 序列上

增强后 60 min 内 CEI 和信号绝对值增高, 120, 180 和 240 min 时间点比平扫降低, 但与平扫相比差异无显 著性意义(P< 0.05)。

10  $\mu$ mol/kg 组 FMPSPGR 序列上增强后 5、15 和 30 min 时间点 CEI 与平扫差异有显著性意义(P < 0.05)。15 min 时间点信号绝对值与平扫有显著性意 义(P < 0.05),其余各时间点与平扫差异无显著性意 义(P > 0.05)。SE T<sub>1</sub>WI 序列上 15 min 和 60 min 两 个时间点 CEI 与平扫差异有显著性意义(P < 0.05); 增强后 60 min 期间绝对值强度与平扫差异有显著性 意义(P < 0.05)。

25 μmol/kg 组 FMPSPGR 序列上各时间点 CEI 和信号平均值均与平扫差异有显著性意义(P < 0.05);增强后 5、15、30 和 60 min 各时间点 CEI 和信 号平均值差异无显著性意义(P > 0.05)。SE T<sub>1</sub>WI 序 列上各时间点 CEI 和信号平均值与平扫差异有显著 性意义(P < 0.05),增强后各相同时间点上 CEI 和绝 对值强度差异并无显著性意义(P > 0.05)。

同一剂量组的两序列相同时间点上肝脏 CEI 平均值差异无显著性意义(P> 0.05)。

不同注射剂量组增强后各时间点 CEI 比较: 10<sup>µ</sup>mol/kg者相同时间点上 CEI 较 5 µmol/kg 增加不 明显,差异无显著性意义(*P* > 0.05);25<sup>µ</sup>mol/kg 剂量 组较前两组明显增高,有显著性意义(*P* < 0.05)。

### 讨论

## Mn-DPDP由Mn<sup>2+</sup>与非组织特异性配体DPDP

(%)

表 1 Mr+DPDP 不同注射剂量在 FMPSPGR 和 SE T1WI序列上增强前后肝脏信号强度变化

时间(min)	5µmol/kg		10 <sup>µ</sup> mol/kg		25µmol/kg	
	FM PSPG R	SE $T_1WI$	FMPSPGR	SE $T_1WI$	FMPSPGR	SE $T_1WI$
平扫	403.80±40.52	$276.25 \pm 23.58$	350. 60 ± 94.08	203.50±42.07	299. $54 \pm 54.11$	196.29±33.57
给药后5	488.20±61.74	$310.25 \pm 12.45$	438.60±79.11	274.75±26.91	$541.60 \pm 51.75$	355.25±32.68
15	482.60±73.16	$308.75 \pm 6.95$	$443.20\pm 67.50$	281.00±22.72	536. 23 ± 71. 83	342.71±41.30
30	479.60±67.00	309. 25 ± 19. 36	$428.20 \pm 73.73$	268.50±44.58	532.77±74.44	336.86±45.85
60	446.00±94.37	$303.00 \pm 82.38$	421.80±66.45	274.25±26.13	514. 54±65.38	335.14±49.47
120	$381.00\pm 68.25$	$227.00 \pm 16.21$	$375.60 \pm 60.99$	$236.00 \pm 22.20$	456. 92±51.57	331.29±52.21
180	379.00±79.88	$209.50 \pm 9.19$	379. 80±55.38	238.75±20.69	$439.00 \pm 50.13$	310.57±49.87
240	351.60±59.91	222. $25 \pm 40.82$	359.40±65.69	218.75±27.58	416. 92 ± 44. 44	296.33±42.79

表 2 Mn+DPDP 不同注射剂量在 FMPSPGR 和 SE T1WI 序列上肝脏信号强度净增加百分率

 $5\mu \text{ mol/kg}$  $10\mu \text{ mol/kg}$  $25\mu mol/kg$ 时间(min) SE T<sub>1</sub>WI SE T<sub>1</sub>WI SE T<sub>1</sub>WI FMPSPGR FMPSPGR FMPSPGR  $22.07 \pm 22.18$ 12. 70  $\pm$  6. 82  $38.38 \pm 22.48$  $85.25 \pm 34.57$ 给药后5 27.96 $\pm$ 17.56  $88.25 \pm 41.36$  $20.64 \pm 24.35$ 12.  $28 \pm 8.25$ 29.70 $\pm$ 17.44  $41.65\pm 23.16$  $83.18 \pm 34.69$  $77.70 \pm 30.72$ 15  $20.17 \pm 24.43$ 12. 51 ±11.48 24. 90  $\pm$  16. 04  $33.82 \pm 16.88$ 82.20±36.76  $75.29 \pm 36.15$ 30  $75.22 \pm 27.87$  $11.90 \pm 30.18$  $8.57\pm21.47$ 24.  $13 \pm 23.55$  $40.66 \pm 39.28$  $73.77 \pm 34.26$ 60  $-3.99\pm25.20$   $-17.35\pm9.60$ 11.  $19 \pm 26.20$  $21.71 \pm 38.40$  $56.01\pm 26.70$  $71.50 \pm 33.84$ 120 180  $-7.20\pm30.78$   $-28.84\pm0.81$ 11.  $66 \pm 18.85$  $21.18\pm 25.82$  $49.86 \pm 26.22$  $60.54 \pm 30.67$ 240  $-11.20\pm23.37 - 18.8\pm18.07$  $5.54\pm20.24$ 11.11±26.19 42.79±26.96  $54.04 \pm 36.83$ 

结合形成,被肝细胞特异性摄取后,经胆道排泄。由于 它能较明显缩短组织 T1 驰豫时间, MRI 采用 T1WI 序列扫描时,可以使肝实质表现为相对高信号,因此常 用作反映肝细胞功能状态的特异性阳性对比剂<sup>[44]</sup>。

1. 大鼠正常肝脏 MR 表现与 Mr-DPDP 注射剂 量、扫描延迟时间的关系

笔者选择临床人体常规剂量(5 µmol/kg)和增加1 倍剂量(10 µmol/kg)时,在增强后 5~60 min 并未出现 平台期,肉眼观察大鼠肝脏强化并不明显,甚至 5 µmol/kg剂量组在增强 60 min 以后反而信号降低,这 与Ni 等<sup>[3]</sup> 报道的大鼠动物实验结果有相似之处 (图 1)。大鼠在 Mn+DPDP 注射后信号较平扫反而下 降. 推测可能与小剂量的  $Mn^{2+}$  与内源性  $Zn^{2+}$  发生置 换时,  $Zn^{2+}$  把肝实质内源性  $Mn^{2+}$  亦置换出来有关。

当采用 25 µmol/kg 剂量注射时, 10 只正常大鼠 FMPSPGR 序列上增强后 5~60 min 期间出现持续强 化, 即平台期, 并且肝脏信号增高在该时期达到最大值 (图 1)。平台期的出现说明 Mr-DPDP 增强检查时间 窗很宽,如果发生 Mr DPDP 注射后首次扫描失败或 需要多序列扫描,可以在增强后 60 min 内重复检查而 不影响检查效果。根据 Mr-DPDP 的药代动力学,上 述肝脏 Mm DPDP 平台期及其随后出现较长时间强化 表现的主要原因是 $Mn^{2+}$ 的血液分布相短(< 20 min), 注射后被肝脏迅速摄取强化,但它的半衰期较长 (5.4~11.4h),因而肝脏持续强化时间延长,为 MRI 检查提供了充裕的扫描时间窗。

2. 大鼠正常肝脏 Mn-DPDP MRI 表现与扫描序 列的关系[5,6]

均较 SE T<sub>1</sub>WI 上高, 这与 GRE T<sub>1</sub>WI 序列比 SE 序列 磁敏感性强、短 TE 具有更加相对强的缩短 T<sub>1</sub> 值有 关。由于同一时间点上肝脏净信号增加百分率无明显 差异. Mn-DPDP 注射后 SE T1WI 序列上信号绝对值 仍较 FMPSPGR 序列明显低, 因此肉眼观察 FMPSP-GR 序列上肝脏强化程度似乎更明显(图 2~4)。

另外.Mr DPDP 注射剂量尚不足以使血管强化. 大鼠肝脏内血管仍呈较低信号,因此几乎所有 SE T<sub>1</sub>WI 图像上都可以较清晰显示门静脉主干和肝内主 要分支,但FMSPGR 序列上一般只能显示门静脉主 干,肝内分支很少显示清楚。这与 FM PSPGR 序列为 了突出缩短 T1 作用特性,减少采集时间,采用了尽可 能短的 TE 值和激励次数(1次), 降低了图像的空间 分辨率和加大了噪声的负面影响有关。与此相反,笔 者进行的 SE T<sub>1</sub>WI 序列扫描采用的是 2 次激励, 虽然 增加了成像时间,却降低了噪声的影响作用,使肝实质 的解剖结构和血管显示更清晰,肝脏图像更细腻。

以上事实说明, 大鼠肝脏 Mr DPDP 磁共振检查 采用 FMPSPGR 序列和 SE T1WI 序列各有优缺点: SE T<sub>1</sub>WI序列可以获得更多解剖血管信息: 但其采集 时间长,并且增强前后 SE T<sub>1</sub>WI 序列肝脏的信号较 FMPSPGR低,肉眼观察 SE T<sub>1</sub>WI 上肝脏强化程度不 如后者明显; FM PSPGR 序列采集时间短. 平扫和增强 后肝脏的信号均较 SE T<sub>1</sub>WI 高, 对我们肉眼观察肝脏 信号强度十分有益,但显示肝脏解剖血管信息不如 SE T<sub>1</sub>WI清晰。

值得一提的是笔者进行的 M r DPDP 大鼠实验与 目前临床常用人体肝脏检查方法主要有以下 3 个方面 不同: ①注射剂量不同。选择临床常规剂量(5 4mol/kg)

100 平均 CEI(%) 25 µ mol/kg iin 40 0 u mol/kg 5 µ mol/kg 时间(min) 遺弧前 30 60 120 180 240 5 15

M IP DPDP 注射前肝脏的 SI 在 FM PSPGR 序列上

图1 大鼠正常肝脏注射不同剂量Mn-DPDP 后时间信号净增加百分率。 图2 大鼠正常肝脏5 4mol/kg 注射剂量 Mn-DPDP 增强前后图像对比。a) 增强前正常肝脏 FMPSPGR 序列图像;b) 增强后 30 min FMPSPGR 序列图像, 肝脏强化不明显; c) 增强前 SE T<sub>1</sub>WI 序列图像; d) 增强后 30 min SE T<sub>1</sub>WI 序列图像, 肝脏强化不明显。





图 3 大鼠正常肝脏 10 µmol/kg 注射剂量 Mn-DPDP 增强前后图像对 比。a) 增强前正常肝脏 FMPSPGR 序列图像; b) 增强后 30 min FMPSPGR 序列图像肝脏轻度强化; c) 增强前肝脏 SE T<sub>1</sub>WI 序列图 像; d) 增强后 30 min SE T<sub>1</sub>WI 序列图像肝脏轻度强化。

图4 大鼠正常肝脏 25 µmol/kg 注射剂量 Mn-DPDP 增强前 后图像对 比。a) 肝脏增强前 FMPSPGR 序列 图像;b) FMPSPGR 序列增强后 30 min 图像肝脏明显强化;c) 肝脏增强前 SE T<sub>1</sub>WI 序列图像,肝脏血 管结构显示较 FM PSPGR 序列清晰;d) SE T<sub>1</sub>WI 序列增强后 30 min 图像肝脏强化程度不如 FM PSPGR 序列明显。

和增加1倍剂量(10 μmol/kg)时,增强后 5~60 min 内并未出现平台期,肉眼观察大鼠肝脏强化也不明显, 甚至5μmol/kg剂量组在增强60 min 后出现信号降 低的表现。25μmol/kg注射剂量大鼠肝脏强化在增 强后5~60 min 出现一平台期,平台期后肝脏的强化 程度开始缓慢降低,这种现象与临床采用常规剂量 (5μmol/kg)进行人体正常肝脏增强研究时发现在增 强后5~40 min 肝脏存在一个持续强化区,60 min 后 信号开始有所下降,但高信号水平可维持至120~ 240 min的结果基本一致。笔者推测 Μ μ DPDP 对大 鼠和人体肝脏适宜剂量不同,可能与种系不同及大鼠 和人体肝胆组织解剖结构和代谢功能不同有关。②静 脉给药的方法不同<sup>[7,8]</sup>。目前临床常采用不良反应少 且强化峰值高的静脉滴注法。笔者对大鼠采用 的是统一的经尾静脉推注法,未对给药不同方式 进一步探讨,因此对比剂的使用方法不同是否会 对肝脏信号变化造成影响尚无经验。③目前临 患者体快速梯度序列扫描时间一般控制在 20s 内,对患者采用屏气扫描,所以在该序列上几乎 看不到呼吸移动伪影的影响。不过由于笔者采 用的 SE T<sub>1</sub>WI 和 FM PSPGR 两种扫描序列的采 集时间都较短,而且大鼠在麻醉状态下呼吸比较 平稳,因此呼吸移动伪影对大鼠肝脏主要解剖断 面的观测影响不大。

总之,大鼠正常肝脏 Mn+DPDP 增强 MR 表现与对比剂注射剂量、扫描序列和扫描延迟时间 密切相关。25 µmol/kg 注射后 1h 内,采用 FMP-SPGR 序列和 SE T<sub>1</sub>WI 序列扫描均可获得均较 佳的 MR 图像。这对进一步开展对大鼠肝脏病 变的研究具有参考作用。

#### 参考文献:

- Clement O, Siauve N, Cuenod CA, et al. Mechanisms of action of liver contrast agents: impact for clinical use[J]. J Comput Assist Tomogr, 1999, 23(suppl 1): 45-52.
- [2] Hustvedt SO, Grant D, Southon TE, et al. Plasma pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of MnDPDP in the rat and dog after intravenous administration [J]. Acta Radiol, 1997, 38(4pt 2): 690-699.
- [3] Ni Y, Marcal G. Enhanced magnetic resonance imaging for tissue characterisation of liver abnormalities with hepatobiliary contrast agents: an overview of preclinical animal experiments [J]. Top Magn Reson Imaging, 1998, 9(3): 183-195.
- [4] Elizondo G, Fretz C, Start D, et al. Preclinical evaluation of Mn-DPDP: new paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging[J]. Radiobgy, 1991, 178(11): 73-78.
- [5] Slater GJ, et al. Mn-DPDP enhanced MR imaging of the liver: analysis of pulse sequence performance[J]. Clinical Radiology, 1996, 51(7): 484-486.
- [6] Rummeny E J, Lodemann K P, Gehl H P, et al. Mn-DPDP: what are the optimal M R imaging pulse sequences and the optimal dose for detection of focal liver lesions[J]. Radiology, 1994, 193(2): 276-281.
- Thorstensen O, Isberg B, Jorulf H, et al. MnDPDP enhancement in rabbit liver after intravenous bolus injection and slow infusion
   [J]. Acta Radiol, 1997, 38(4pt 2): 717-723.
- [8] Grant D, Toft KG, Martisen I, et al. Tissue distribution and general safty of Mn-DPDP in male beagle dogs, with or without total common bile duct obstrution [J]. Acta Radiol, 1997, 38 (4pt 2): 732-739.

(收稿日期: 2003-06-20 修回日期: 2003-08-25)