·实验研究 ·

壳聚糖-g-聚丙烯酸纳米 Fe₃O₄ 磁共振体外信号的变化

焦志云,李澄,马占龙,朱爱萍,骆夏丹

【摘要】目的:研究磁共振检测壳聚糖-g-聚丙烯酸(CS-g-PAA)纳米 Fe₃O₄(PH=7.4)的稳定性及其在不同浓度下 体外磁共振信号的变化规律。方法:采用接枝聚合的方法制备 CS-g-PAA 表面修饰 Fe₃O₄,并得到其 pH=7.4 的水分散 稳定体系,用扫描电子显微镜(FE-SEM)表征复合纳米粒子的尺寸与形貌;将 CS-g-PAA 纳米 Fe₃O₄ 磷酸盐溶液按浓度梯 度排列,MRI 检测其稳定性及其信号变化;所用 MRI 序列为 FSE T₁WI、FRFSE T₂WI 及 FIESTA T₂ * WI。结果:CS-g-PAA 纳米 Fe₃O₄ 在 PH=7.4 时呈球形或椭球形,直径 15~60 nm,呈良好的单体分散,MRI 信号均匀(P>0.05);CS-g-PAA 纳米 Fe₃O₄ 在 T₁WI 上信号强度随铁质量浓度的增加先升高后降低,在 T₂WI 及 T₂ * WI 上随质量浓度的增加信号 降低;浓度越低,T₁WI 及 T₂ * WI 较 T₂WI 越敏感,以 T₂ * WI 最敏感(P<0.05);在浓度 \leq 20 mg/l 时,各序列上信号变化 均较明显。结论:临床应用型 1.5T MRI 可检测 CS-g-PAA 纳米 Fe₃O₄ 的稳定性;在浓度 \leq 20 mg/l 时 MRI 信号改变明 显;最敏感 MRI 检测序列为 T₂ * WI。

【关键词】 磁性纳米颗粒;磁共振成像;信号处理

【中图分类号】R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2009)12-1299-05

Experimental Study of the Changes of MR Imaging of CS-g-PAA/Fe₃O₄ Nanoparticles in Various Sequences in Vitro JIAO Zhi-yun,LI Cheng,MA Zhan-Long,et al. Department of Radiology,the First People's Hospital of Yangzhou,Second Clinical Medical College of Yangzhou University,Yangzhou 225001,P. R. China

(Abstract) Objective: To study the stability and the changing patterns of MR signals in different concentration of CSg-PAA/Fe₃O₄ nanoparticles (PH=7.4) in vitro with magnetic resonance imaging. Methods: The well-dispersed Fe₃O₄ nanoparticle suspension was successfully prepared on PH=7.4 through surface modification with chitosan-poly (acrylic acid) (CS-PAA) copolymer by graft copolymerization technique. The size and morphology of the nanoparticles were investigated by field emission scanning electron microscopy (FE-SEM); the CS-g-PAA/Fe₃O₄ nanoparticles phosphate solution were arranged orderly by concentration, the stability and changing patterns of signals of CS-g-PAA/Fe₃O₄ were examined by MR scan. The following MR sequences including FSE T1 WI, FRFSE T2 WI and FIESTA T2 * WI were performed. Results: The $CS-g-PAA/Fe_3O_4$ nanoparticles dispersed in water (PH=7, 4) were sphere or ellipse in shape, with a diameter $15 \sim 60$ nm, well single particle dispersion, and homogeneous MR signal (P>0.05). The signal intensity of CS-g-PAA/Fe₃O₄ nanoparticles on T_1 WI was firstly increased, but decreased following the increase of the concentration of Fe₃O₄. The signal on T_2 WI and T_2 * WI decreased as the increase of the concentration of Fe₃O₄. The lower the concentration, the more sensitive on T_1 WI and T_2 * WI when compared with that of T_2 WI, with T_2 * WI the most significant (P < 0.05). The changes of signal intensity in all sequences were more distinct as the iron concentration $\leq 20 \text{ mg/l}$. Conclusion: The stability of CS-g-PAA/ Fe₃O₄ nanoparticles could be examined by 1.5T MR scan using in clinical practice, the changes of signal intensity were remarked when iron concentrations ≤ 20 mg/l. T₂ * WI was the most sensitive sequence for detecting the CS-g-PAA/Fe₃O₄ nanoparticles in vitro.

[Key words] Magnetic nanoparticles; Magnetic resonance imaging; Signal processing

磁性纳米颗粒(magnetic nanoparticles, MNP)在 生物医学领域有着广泛的应用前景,不但可作为携带 缓释药物的载体,还可用作单克隆抗体、多肽、激素、基 因等靶向探针的载体^[1]。纳米 Fe₃O₄ 作为磁性纳米 颗粒常用作 MRI 高亲和力分子探针标记物,是目前分 子影像学领域研究的一个热点^[2,3]。由于纳米 Fe₃O₄ 在溶液中的分散稳定性能差,并受 PH 的影响,严重影 响其与活体细胞发生可控交互作用的能力^[4],因此需 要对其进行表面修饰,使其能够在 pH=7.4 的人体内 环境中稳定。目前由葡聚糖包被的纳米 Fe₃O₄ 作为 MRI 对比剂广泛应用于临床,但其表面功能化作用有 限。壳聚糖(chitosan,CS)是天然多糖中唯一的碱性

作者单位:225001 江苏,扬州大学第二临床医学院,扬州市第一 人民医院影像科(焦志云、李澄、马占龙);225009 江苏,扬州大学化学 化工学院高分子材料系(朱爱萍,骆夏丹)

作者简介:焦志云(1983-),男,山西运城人,硕士研究生,主要从 事 MR 分子影像学研究。

通信作者:李澄,E-mail.cjr.licheng@vip.163.com

基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(BK2008222)

多糖,具有良好的生物相溶性和生物可降解性,且含有可修饰的功能基团(羟基和氨基),在药物释放载体及固定化酶等生物医药方面有着广泛的应用^[5];由于其表面带正电荷,易与 DNA 分子组装结合成纳米复合物,形成稳定的核壳结构,且对 DNA 有保护作用,因此作为基因载体已得到深入的研究^[1]。本课题拟用壳聚糖-g-聚丙烯酸(chitosan-g-polyacrylic acid, CS-g-PAA)对纳米 Fe₃O₄ 进行表面修饰,使其在 pH=7.4时仍具备较好的水分散稳定性和 MRI 信号变化的可控性,同时赋予 Fe₃O₄ 纳米粒子活性的羧基与氨基以及 CS 的生物活性,进而增加其作为 MRI 探针的应用前景。本研究用 1.5T MRI 检测 CS-g-PAA 和纳米 Fe₃O₄ 信号的均匀性及其在不同浓度下体外磁共振信号的变化规律,旨在为进一步开展 MR 分子成像奠定实验研究基础。

材料与方法

 Fe_3O_4 的合成、CS-g-PAA/ Fe_3O_4 的制备及表征 由扬州大学化学化工学院完成^[5,6]。

1. CS-g-PAA/Fe₃O₄ 稳定性 MR 检测

将 CS-g-PAA/Fe₃O₄ 分别以磷酸盐缓冲液(PBS) 稀释成含铁量为 200、100 和 150 mg/l,并调整 pH= 7.4,分别装于 A、B、C 三只 2.0 ml EP 管中,每管液量 1.5 ml,将 EP 管直立固定于带孔塑料板的中间行上, 从左至右浓度依次递减;静置 1 个月后,进行 MRI 扫 描。

图像采集后传输到 AW 4.2 工作站,观察每一个 EP 管中的信号均匀性,并由 3 个经验丰富的磁共振医 师随机选取该组图像的任意 5 个层面进行信号强度测 量,同时分别测量同一层面 EP 管周围背景噪声信号 强度。按公式(1)计算相对信号强度,用 RS 表示:

$$RS = \frac{S_1 - S_2}{S_2} \tag{1}$$

其中, S_1 为纳米 Fe_3O_4 信号强度, S_2 为背景噪声信号强度。

2. CS-g-PAA/Fe₃O₄ 的体外 MRI 信号变化的检测

将 CS-g-PAA/Fe₃O₄ 分别以 PBS 稀释成含铁量 为 300、200、150、100、50、40、30、20、10、7.5、5.0、2.5、 2.0、1.5、1.0和0.5mg/l,并调整 pH=7.4,装于16 只 2.0 ml 的 EP 管中,每管液量 1.5 ml,同时以4 只等 量的 PBS(含铁 0 mg/l)作为对照,共获得 20 只 EP 管,在4 行×5 列的带孔塑料板上按浓度梯度排列进 行体外 MRI 扫描。 图像处理仍由 3 位经验丰富的磁共振医师随机选 取各组图像的任意一层面进行信号强度测量,并取其 平均值为其信号强度,兴趣区面积为 20 mm²。按公式 (2)计算各序列信号强度变化百分率,用 ΔSI 表示:

$$\Delta SI = \frac{SI - SI_{PBS}}{SI_{PBS}} \times 100\%$$
(2)

其中,SI为纳米 Fe₃O₄ 信号强度,SI_{PBS}为对照管 信号强度。

3. MRI 扫描序列及方法

采用 GE Signa Echospeed 1.5T MR 扫描仪,膝 关节线圈,轴面及冠状面,重建矩阵 256×192 ,成像序 列 FSE T₁WI (TR 440 ms, TE 12.8 ms)、FRFSE T₂WI (TR 3000 ms, TE 105 ms)及 FIESTA T₂*WI (TR 16.5 ms, TE 4.2 ms, 翻转角 45°)。

4. 统计学方法

所有数据采用 SPSS 10.0 软件包分析,计量资料 以(*x*±*s*)表示,对相同浓度不同序列及不同层面采用 方差分析,其中的两两比较采用 SNK-*q*检验,以 *P*< 0.05 为差异有显著性意义。

结 果

1. 制备 CS-g-PAA/Fe₃O₄ 及表征结果

用 CS 表面修饰可以成功地获得 Fe₃O₄ 纳米粒子的中性(pH=7.4)水悬浮分散胶体。CS-g-PAA 包裹后的 Fe₃O₄ 粒子直径在 15.0~60.0 nm,呈现稳定的单体分散状态,单个粒子呈现球形或椭圆形,纳米粒子的粒径分布均匀,并且其晶体结构没有改变,具有稳定的超顺磁性(图 1)。

CS-g-PAA 包裹后的 Fe₃O₄ 粒子直径在 15~60 nm,呈现良好的单分散状态,单个粒子呈现球形或 椭球形,粒子的粒径分布较均匀。

2. CS-g-PAA/Fe₃O₄ 稳定性的 MRI 检验结果

将 CS-g-PAA/Fe₃O₄ 静置 1 个月后直接行 MRI, 信号仍分布均匀(图 2),图像中未见由于 EP 管底部 Fe₃O₄ 沉淀所致的磁化伪影;相同试管不同层面 T₂* WI 及 T₁WI 序列所测得相对信号强度差异无显著性 意义(表 1)。

3. CS-g-PAA/Fe₃O₄ 不同浓度体外 MRI 信号变 化特点

CS-g-PAA/Fe₃O₄ 在 T₁WI 信号强度随纳米 Fe₃O₄ 浓度的增加呈先升后降的特点(图 3a、4);而在 T₂WI及T₂*WI上随浓度的不断增加,信号也不断降 低(图 3b、c);在浓度越低时,T₁WI及T₂*WI较 T₂WI信号改变越敏感,以T₂*WI最敏感(表 2);在质



图 1 CS-g-PAA/Fe₃O₄ 的 FE-SEM 形貌图。a) 放大倍数为 150000; b) 放大倍数为 40000。 图 2 CS-g-PAA/Fe₃O₄ 不同 浓度下分散稳定性的 MRI 检测。A、B、C 均为改性后的 Fe₃O₄ 静置 1 个月后 MR 图像, a) T₂*WI 图像示信号仍均匀, 未见 Fe₃O₄ 沉积所致的磁化伪影; b) T₁WI 图像:信号仍均匀, 亦未见 Fe₃O₄ 沉积所致的磁化伪影。

表 1	CS-g-PAA/Fe ₃)4 不同浓度 EI)管中不同层面	T ₂ * WI 及	T ₁ WI 月	序列的相对信号强度
-----	--------------------------	------------	---------	-----------------------	---------------------	-----------

层面	A 管		日管		С	C 管	
	$T_2 * WI$	$T_1 WI$	$T_2 * WI$	$T_1 WI$	$T_2 * WI$	$T_1 WI$	
1	16.26 ± 0.72	41.19±0.21	21.85 ± 0.75	43.76±0.83	20.63 ± 0.43	42.45 ± 0.76	
2	16.51 ± 0.56	41.32 \pm 0.15	21.67 \pm 0.82	43.45 ± 0.58	20.44 \pm 0.58	42.33±0.47	
3	16.72 ± 0.69	41.28±0.48	21.41 ± 0.68	43.71±0.34	20.66 \pm 0.39	42.73 ± 0.38	
4	16.45 \pm 0.83	41.65 ± 0.91	21.99 ± 0.59	43.68±0.15	20.84 \pm 0.75	42.25 \pm 0.82	
5	16.64±0.78	41.89 ± 0.36	21.43 ± 0.73	43.92 ± 0.28	20.78 \pm 0.66	42.74 ± 0.64	

注:同一 EP 管不同层面相对信号强度进行方差分析, $P \ge 0.05$ (按 α=0.05 检验水准),同时不同层面间的两两比较用 q 检验, $P \ge 0.05$, 表示同一 EP 管中不同层面间的相对信号强度差异无显著性意义。

量浓度为 0.5 mg/l 时, FSE T₁WI、T₂WI 及 FIESTA T₂*WI 信号强度变化百分率分别为 9.50%、0.33% 和-40.22%。在质量浓度为 20 mg/l 时, FSE T₁WI 信号仍在升高, 但幅度减低, FRFSE T₂WI 信号基本 降到最低,随着浓度的增加,其信号强度与周围噪声背 景信号越相近, FIESTA T₂*WI 信号强度变化幅度亦 减小。CS-g-PAA/Fe₃O₄浓度 \leq 20 mg/l 时, 1.5T

MRI可检测到明显的信号变化。

表 2 CS-g-PAA/Fe₃O₄ 低浓度在各个序列中的信号强度

浓度	FSE T_1 WI	FRFSE T ₂ WI	FIESTA T2 * WI
0 mg/l	126.97 ± 8.91	425.83±10.93	378.60±12.46
0.5 mg/l	139.03 \pm 10.51*	427.22±12.79	226.34 \pm 15.31*
1.0 mg/l	143.83±8.76*	389.55±10.02*	208.92 \pm 14.56*

注:*与对照组比较,P值均<0.05,差异有统计学意义。



图 3 CS-g-PAA/Fe₃O₄ 不同浓度下信号强度变化图,第1列为对照组,浓度 0 mg/l,第2~5列为纳米 Fe₃O₄ 组;第2列从上至 下浓度为 100~300 mg/l,第3列从上至下浓度为 20~50 mg/l,第4列从上至下浓度为 2.5~10.0 mg/l,第5列从上至下浓度 为 0.5~2.0 mg/l。a) T_1 WI 信号强度变化图,信号强度随着质量浓度的增加先升后降;b) T_2 WI 信号强度变化图,随着质量 浓度的不断增加,信号也不断降低;在质量浓度为 20 mg/l 时, T_2 WI 信号已基本降到最低,随着浓度的增加,其信号越接近背景 噪声,故 2、3列图像未能显现;c) T_2 *WI 信号强度变化图, T_2 *WI 信号强度随着质量浓度的增加,其信号变化幅度越来越小。



图 4 CS-g-PAA/Fe₃O₄ T₁WI 相对信号强度随浓度变化趋势图。

讨论

纳米 Fe₃O₄ 经过表面修饰、包装,结合特异性受体、抗体或酶后制备的特异性 MR 探针在分子影像学领域引起了广泛的应用和研究^[7-10]。目前对纳米 Fe₃O₄ 进行表面修饰可分非聚合物有机固定、聚合物 有机固定、无机分子固定、靶向配体修饰等。壳聚糖属 于天然生物降解高分子材料^[11],其衍生物具有优良的 生物相容性、低毒性,在人体内分解成无毒的二氧化碳 和糖蛋白;本身所带的正电荷与微生物细胞膜所带的 负电荷相互作用,破坏其细胞壁,起到抗菌作用;而且 对生物黏膜具有很强的特异黏附作用,可以延长在体 内特定区域的滞留时间;两亲性壳聚糖衍生物还可以 提高对生物膜的穿透性^[12]。

本研究利用 Fe₃O₄ 纳米粒子表面带正电的壳聚 糖易于与丙烯酸形成离子复合物,然后通过丙烯酸的 聚合,最后在 Fe₃O₄ 纳米粒子表面形成壳聚糖接枝聚 丙烯酸(CS-g-PAA),从而提高超顺磁性的纳米 Fe_3O_4 在水体系中的分散稳定性,在 pH = 7.4 时, CS-g-PAA/Fe₃O₄仍呈单体分散,同时赋予Fe₃O₄纳米粒 子活性的羧基与氨基以及壳聚糖的生物活性,以便与 蛋白类药物及特异性抗体结合实现对疾病的靶向诊 断、治疗以及 MRI 进行分子水平的动态检测。CS-g-PAA/Fe₃O₄ 粒子粒径分布在 15.0~60.0 nm,具有与 Fe₃O₄ 类似的尖晶石结构及超顺磁性,可以进一步应 用于磁共振成像研究。本研究将 A、B 及 C 三只 EP 管静置1个月后直接 MRI,发现各 EP 管在不同序列 中信号均匀,且在每个层面信号都没有明显变化,在各 EP 中底层并未发现 Fe₃O₄ 沉积现象,也未观察到 EP 管中局部信号缺失或磁化率伪影,充分说明 CS-g- PAA/Fe_3O_4 在 pH=7.4 时,仍处于稳定状态,这将有

利于将来运用于体内实验。纳米 Fe₃O₄ 磷酸盐溶液 体外 MRI 显示,浓度越低,纳米 Fe_3O_4 的 T_1 效应及 T_2^* 效应越强于 T_2 效应,且 T_1 效应随浓度的增加呈 抛物线改变,先增加后降低。这是因为对比剂对 T₁ 的影响依赖于对比剂与周围水分子的接触情况,接触 面积越大,T₁效应越强,这也就造成了随着质量浓度 的增加 T₁ 效应先增加后降低的现象,因为当质量浓 度增加时,铁粒子之间相互聚集反倒降低了其同周围 水分子的接触[13,14]。体外纳米 Fe_3O_4 的 T_2 及 $T_2 * 效$ 应随浓度的增加逐渐增强,且在浓度≤20 mg/1 时 T_2^* WI 信号改变明显高于 T_2 WI。这是由于对比剂 的 T₂ 效应依赖于磁性物质的浓度^[15], T₂ 的缩短过程 是一种远程效应,通过对比剂的局部磁环境的不均匀 性干扰 T₂。同时,由于 FSE 序列的磁化转换效应导 致纳米 Fe₃O₄ 和周围的对比降低,加之 FSE 应用多次 180°脉冲聚焦减弱了由纳米 Fe₃O₄ 引起的局部磁场的 不均一性[16],所以 FIESTA 相对于 FSE 更敏感。纳 米 Fe₃O₄ 在很低浓度(nmol 级)即可在 MRI 上形成对 比^[14],而浓度为 20 mg/l 时, T_2 WI 信号虽仍在增加, 但幅度减低,浓度大于 50 mg/l 时 T_2 WI 信号降到最 低点,几乎不再变化,与背景噪声难以区分。T₂*Wl 的信号随浓度增加逐渐降低、变化缓慢,T₁WI 在浓度 20 mg/l之前 T₁ 效应随浓度的增加呈线性增加,且信 号改变明显。考虑到较大浓度时,纳米 Fe₃O₄ 粒子之 间易相互聚集,使纳米 Fe₃O₄ 的稳定性减低,所以本 实验认为当 CS-g-PAA/Fe₃O₄ 浓度 \leq 20 mg/l 时, MRI 信号变化明显,可被 1.5T MRI 良好地检测。

总之,随着纳米 Fe₃O₄ 化学合成技术的不断提高 和纳米颗粒表面功能化处理方法的不断改进,制备高 稳定性、生物相容性的纳米 Fe₃O₄ 成为现实,并使其 具有可变的外围配合基和可调整的表面特性也成为可 能。最终能够在 MRI 下容易观察所想获得的终端官 能团在一些特定应用中的效率。纳米 Fe₃O₄ 改变周 围质子的 T₁、T₂ 及 T₂* 的弛豫受粒径大小、磁场强 度、回波时间、空间分布及纳米 Fe₃O₄ 在组织中相互 聚集形式的影响^[17],Simon 等^[15]通过对细胞内外纳米 Fe_3O_4 的弛豫率测定发现,细胞外游离的纳米 Fe_3O_4 的 T_1 和 T_2 弛豫率明显高于细胞内,细胞内铁粒子的 构成改变了质子的弛豫率,说明纳米 Fe₃O₄ 在细胞内 外对 MRI 信号的影响是不同的。但通过本实验可知, 临床应用型 1.5T MRI 能检测 CS-g-PAA/Fe₃O₄ 稳 定性;随着浓度的增加,在不同序列信号的变化有着一 定的规律;且在一定浓度范围内不同序列的信号变化 均有明显改变,这为将来的体内实验提供重要的参考 依据。当然,在 MRI 靶向诊断和动态评估疾病治疗中 我们还将进一步研究把生物配合基用共价耦联到纳米 颗粒表面的方法^[18],并不断探讨其体内 MRI 信号改 变的规律。

参考文献:

- Bowman K, Leong KW. Chitosan Nanoparticlos for Oral Drug and Gene Delivery[J]. Int J Nanomedicine, 2006, 1(2):117-128.
- [2] Chertok B, Moffat BA, David AE, et al. Iron Oxide Nanoparticles as a Drug Delivery Vehicle for MRI Monitored Magnetic Targeting of Brain Tumors[J]. Biomaterials, 2008, 29(4):487-496.
- [3] Park K, Kim JH, Nam YS, et al. Effect of Polymer Molecular Weight on the Tumor Targeting Characteristics of Self-assembled Glycol Chitosan Nanoparticles [J]. J Control Release, 2007, 122
 (3): 305-314.
- [4] 赵朝辉,姚素薇,张卫国.纳米 Fe₃O₄ 磁性颗粒的制备及应用现状 [J].化工进展,2005,24(8):865-868.
- [5] 安江红,敖绪军,钱莘,等.壳聚糖纳米颗粒作为基因载体的初步 研究[J].医学研究生学报,2008,21(8):790-794.
- [6] 揭少卫,杨黎明,等.原位聚合法制备壳聚糖/聚丙烯酸水凝胶磁 微球及其性能表征[J].高校化学工程学报,2008,22(5):850-854.
- [7] Chenga FY,Sua CH,Yanga TS, et al. Charecterization of Aqueous Dispersions of Fe3O4 Nanoparticles and Their Biomedical Applications[J]. Biomaterials,2005,26(7):729-738.
- [8] 许海燕.纳米技术在医学领域的应用研究[J].中华医学杂志, 2006,86(8):505-506.
- [9] 麦筱莉,滕皋军,马占龙,等.纳米磁粒子复合物标记对内皮祖细 胞生物学特性影响的实验研究[J].中华放射学杂志,2008,42

(7):758-764.

- [10] Frank JA, Miller BR, Arbab AS, et al. Clinically Applicable Labeling of Mammalian and Stem Cells by Combining Superparamagnetic Iron Oxides and Transfection Agents[J]. Radiology, 2003,228(2):480-487.
- [11] 汪源浩,隋卫平,王恩峰. 壳聚糖的化学改性及应用研究进展 [J]. 济南大学学报,2007,21(2):140-144.
- [12] 刘慧. 壳聚糖微球/纳米粒的制备及其性能研究[D]. 浙江大学硕 士学位论文,2007.
- [13] Okuhata Y. Delivery of Diagnostic Agents for Magnetic Resonance Imaging[J]. Adv Drug Deliv Rev, 1999, 37(3):121-137.
- [14] 杨华,张小明,邵阳,等. 超顺性氧化铁在细胞内外对磁共振信号的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008,12(30):5869-5872.
- [15] Simon GH, Bauer J, Sabomvski O, et al. T₁ and T₂ Relaxivity of Intracellular and Extracellular USPIO at 1. 5T and 3T Clinical MR Scanning[J]. Eur Radiol, 2006, 16(3):738-745.
- [16] Daldrup. Link HE, Rudelius M, Oostendorp RA, et al. Targeting of Hematopoietic Progenitor Cells with MR Contrast Agents[J]. Radiology, 2003, 228(3):760-767.
- [17] Tanimoto A, Mukai M, Kuribayashi S. Evaluation of Superparamagnedc Iron Oxide for MR Imaging of Liver Injury:Proton Relaxation Mechanisms and Optimal MR Imaging Parameter[J]. Magn Reson Med Sci, 2006, 5(1):89-98.
- [18] 洪国斌,周经兴,沈君,等.叶酸受体介导的肿瘤靶向超顺磁性纳 米胶束的制备及体外实验[J].中华放射学杂志,2008,42(1):19-23.

(收稿日期:2009-03-23 修回日期:2009-06-02)

下期要目

眼眶淋巴增生性病变的影像学诊断与鉴别诊断 基于体素的形态测量学在阿尔茨海默病和轻度认知障碍中的 烟雾病双源 CT 与三维全脑灌注血容量成像的 应用价值初探 2007 年 WHO 中枢神经系统新增肿瘤及肿瘤亚型的影像学 初步应用 泪腺脱垂的 CT 及 MRI 表现 表现:附6例报告 正常人颌下腺螺旋 CT 影像分析 数字钼靶 X 线摄影与彩色多普勒超声成像对乳腺肿块性 乳腺浸润性导管癌的 MRI 诊断 病变的诊断价值 食管裂孔疝的螺旋 CT 诊断价值探讨 不典型主动脉夹层 MSCT 血管成像及临床应用(附 8 例报道) 胸膜孤立性纤维性肿瘤的临床、病理及 MSCT 诊断 肝十二指肠韧带神经源性肿瘤的 MRI 诊断