

顺磁性抗 HER2 免疫脂质体的制备及 MR 靶向成像研究

陈维翠, 刘淑仪, 林爱华, 刘波, 刘峴

【摘要】 目的:制备顺磁性抗 HER2 免疫脂质体,探讨其对荷人乳腺癌裸鼠模型的 MR 特异成像作用。方法:制备顺磁性抗 HER2 免疫脂质体,评价其理化特性及体外细胞结合特性。动物试验选择 12 只荷人乳腺癌裸鼠,分为 2 组进行磁共振扫描。实验组为顺磁性抗 HER2 免疫脂质体组,对照组为钆布醇组。测量平扫及静脉注射对比剂后第 10 分钟、1 小时、6 小时后,肿瘤组织在 T_1 WI 的信号强度,计算并比较不同实验组内肿瘤组织的强化率和对比度噪声比。结果:顺磁性抗 HER2 免疫脂质体的平均粒径为 134.2 nm,多分散系数为 0.29,Zeta 电位为 -32.49 mV, r_1 弛豫率为 $4.67/\text{mM} \cdot \text{s}$;与 HER2 高表达的 SK-BR-3 乳腺癌细胞表现为特异性结合,胞浆出现罗丹明红染。注射顺磁性抗 HER2 免疫脂质体后,肿瘤组织表现为显著持久的强化;增强 10 min 后肿瘤强化率为 121%,1 h 后肿瘤强化率为 185%,6 h 后肿瘤强化率为 224%。对照组在静脉注射钆布醇 10 min 后,肿瘤组织表现为显著强化,强化率为 153%,1 h 后的信号强度与平扫相近。两组实验动物在注射对比剂后第 1、6 h 后,肿瘤组织的强化率、CNR 差异具有统计学意义。结论:顺磁性抗 HER2 免疫脂质体具有长循环时间,高 r_1 弛豫率,对乳腺癌具有特异性靶向作用。

【关键词】 顺磁性;免疫脂质体;磁共振成像;对比剂

【中图分类号】 R445.2; **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)07-0586-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.07.003

Preparation of paramagnetic anti-HER2 immunoliposome and MR targeted imaging CHEN Wei-cui, LIU Shu-yi, LIN Ai-hua, et al, Radiology of Department, the second Affiliated Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

【Abstract】 Objective: To prepare paramagnetic anti-HER2 immunoliposome, and to study its specific character in MR imaging using nude mice bearing human breast cancer model. **Methods:** Paramagnetic anti-HER2 immunoliposome was prepared, its physico-chemical characteristics as well as intracellular distribution were evaluated. Twelve nude mice bearing SK-BR-3 tumor were chosen as experiment animal, which were divided into two groups. Plain and contrast enhanced MR imaging were performed. Paramagnetic anti-HER2 immunoliposome was used as contrast agent for the experimental group and Gadobutrol was used for the control group. The signal intensities on T_1 WI in plain MRI and at 10min, 1h, and 6h after contrast injection were measured respectively. The enhanced rate and contrast-to-noise ratio (CNR) of tumor in the two groups were calculated and compared. **Results:** The mean diameter, polydispersity index, zeta potential and r_1 relaxivity of paramagnetic anti HER2 immunoliposome were 134.2nm, 0.29, -32.49mV and $4.67/\text{mM} \cdot \text{s}$ respectively, showing specific binding with high-expressed SK-BR-3 breast cancer cells, rhodamine fluorescence was detected intensively in cytoplasm. After paramagnetic anti-HER2 immunoliposome was injected, marked and long-lasting enhancement in tumor tissue could be assessed, the enhanced rate was 121% after 10min, 185% after 1h and 224% after 2h of enhancement. However, in the contrast group, after Gadobutrol as contrast agent was injected, tumor tissue enhanced obviously after 10min, the enhanced rate was 153%, yet the signal intensity decreased 1h after, which was closed to that as plain MRI. The enhanced rate, CNR of tumor 1h and 6h after injection of contrast agent in these two groups showed significant statistic difference. **Conclusion:** Paramagnetic anti-HER2 immunoliposomes show long circulation time, high r_1 relaxivity, could be served as a specific target agent for breast cancer.

【Key words】 Paramagnetic; Immunoliposomes; Magnetic resonance imaging; Contrast agent

免疫脂质体作为新型药物运输载体,具有降低药物毒性、改善药物稳定性和组织学分布等优点,在抗肿瘤药物的靶向治疗、基因、疫苗制备等方面显示出巨大

的优势^[1-2]。免疫脂质体也可作为对比剂的运输载体^[3],通过对荧光材料、顺磁性、超顺磁性物质进行封装,实现对生物组织的特异靶向显像。本文尝试制备装载顺磁性 Gd 对比剂的抗 HER2 免疫脂质体,以实现 HER2 高表达乳腺癌靶向 MR 成像的目的。

作者单位:510120 广州,广州中医药大学第二附属医院影像科(陈维翠、刘淑仪、刘波、刘峴),药学部(林爱华)

作者简介:陈维翠(1986-),女,广西贺州人,硕士,住院医师,主要从事影像诊断及分子影像学研究。

通讯作者:刘峴, E-mail: liuxian74@hotmail.com

基金项目:国家自然科学基金(30700184);广东省科技计划项目(2013B021800247)

材料与方法

1. 实验材料

1,2-二硬脂酸-3-磷脂酰乙醇胺(1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, DSPC)、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇[1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy (poly (ethylene glycol))-2000, PEG2000-DSPE]、罗丹明-磷脂酰乙醇胺(rhodamine-PE)、马来酰胺-聚乙二醇-二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺[1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[maleimide (poly (ethylene glycol)) 2000, Mal-PEG2000-DSPE], 购自美国 Avanti Polar Lipids 公司; Gd-DTPA-硬脂酰胺 [Gd-DTPA-bis (stearylamide), Gd-BSA] 购自美国 Gateway Chemical Technology 公司; N-琥珀酸亚胺 S-硫代乙酸盐(酯)(N-Succinimidyl S-acetylthioacetate, SATA)、胆固醇(cholesterol, Chol) 购自美国 Sigma 公司。

人源性重组抗 HER2 单克隆抗体购自 Genentech Inc. (South San Francisco, CA)。抗 HER2 单抗片段按照 Carter 文献报道方法制备^[4]。人乳腺癌细胞株 SK-BR-3、MCF-7 购自上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 肿瘤细胞扩增按照标准程序完成。

2. 顺磁性长循环脂质体的制备

顺磁性长循环脂质体的制备采用薄膜水合法, 将 Gd-BSA, DSPC, chol 和 PEG2000-DSPE 按照 0.75:1.10:1:0.15 的摩尔比例, 溶于氯仿/乙醚混合液(体积比 1:1), 脂质总量为 120 μmol , 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 条件下旋转蒸干形成薄膜。此外, 加入 0.001 mol/L 的 rhodamine-PE 用于荧光成像。

3. 顺磁性抗 HER2 单克隆抗体免疫脂质体的制备

采用巯基-顺丁烯二酰亚胺偶联法(sulfhydryl-maleimide coupling method), 将抗 HER2 单抗片段结合至 Mal-PEG2000-DSPE 链的远端。具体步骤为首先使用 SATA 对抗 HER2 单抗片段(1 mg/mL)进行修饰(抗体与 SATA 的摩尔比为 8:1), 室温下孵育 45 min, HBS 缓冲液洗脱 4 次后, 采用旋转离心方法(50kD 分子量截留)去除游离的 SATA。SATA 衍生的抗体片段与羟胺溶液在室温下混合孵育 1 h 以去乙酰化。形成的活性抗体加入含有 Mal-PEG2000-DSPE 的顺磁性长循环脂质体(蛋白/脂质比例为 50 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$), 高速离心去除未结合的抗体(65000 rpm, 45 min), 移去上清液后, 脂质体悬液在氮气 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下储存备用。

4. 顺磁性脂质体理化特性测定

①粒径及 Zeta 电位测定: 取纯化脂质体混悬液适量, 加适量双蒸水稀释后, 采用 Malvern 3000HS 激光粒度分析仪测定其粒径及 zeta 电位。

② r_1 弛豫率测定: 顺磁性抗 HER2 免疫脂质体使用生理盐水稀释为不同浓度, Gd 浓度采用电感耦合等离子体原子发射光谱测定(inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy, ICP-AES) (Optima 3000 DV, Perkin Elmer, MA, USA)。 r_1 弛豫率测量采用 400 mHz MR 光谱仪(DRX-400 9.4T, Bruker, 中科院广州化学研究所), 反转恢复脉冲序列(inversion recovery, IR), 35 mm 射频发射接收线圈, 成像参数为 TE 30 ms, TR 分别选择 15, 30, 60, 100, 150, 200, 300, 450, 600, 900, 1500, 3000, 6000 及 12000 ms, 视野 40 mm \times 40 mm, 矩阵 128 \times 128, 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 测定顺磁性对比剂的体外 T_1 弛豫时间, 计算 r_1 弛豫率。 r_1 弛豫率定义为 T_1 弛豫速率($1/T_1$)与 Gd 浓度比值斜率。

5. 细胞结合实验

选择人乳腺癌细胞 SK-BR-3 (HER2 高表达)、MCF-7 (HER2 低表达) 与罗丹明标记的免疫脂质体在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 2 h, 采用共聚焦荧光显微镜观察细胞悬液。罗丹明-PE 的激励、发射波长分别选择 560 nm、590 nm。

6. MR 动物实验

①荷瘤裸鼠模型的制作: 选择 HER2 高表达 SK-BR-3 人乳腺癌细胞进行培养, 当活细胞比率 > 90%, 细胞浓度为 2×10^6 /mL 时, 按 0.2 mL/只裸鼠注射于实验动物右侧肩背部皮下。肿瘤生长 8~10 周, 直径约 1 cm 时, 进行 MR 扫描。

②MR 扫描方案及数据分析: 12 只荷人乳腺癌裸鼠, 分为两组, 其中顺磁性抗 HER2 免疫脂质体组 6 只, 钆布醇对照组 6 只。实验动物经腹腔注射 1% 戊巴比妥钠麻醉, 固定后进行 MR 扫描。对比剂静脉注射剂量为 0.05 $\mu\text{mol}/\text{g}$ 体重。

MR 扫描选择 GE Signal HDX 3.0T 超导型 MR 扫描仪, 50 mm 自制鸟笼线圈 bird cage coil。扫描参数为横轴面自旋回波 T_1 WI, TR 500 ms, TE 14 ms, 视野 40 mm \times 40 mm, 层厚 2 mm, 矩阵 256 \times 256。测量平扫及增强扫描后 10 min、1 h、6 h 的肿瘤、肌肉组织的信号强度、背景噪声信号强度及标准差, 计算肿瘤组织的强化率、对比度噪声比(contrast-to-noise ratio, CNR)。

统计学分析采用 SPSS 19.0 中文版统计软件包, 结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。统计学方法采用两样本 t 检验, 以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

7. 病理学检查

MR 扫描结束后, 处死实验动物, 肿瘤组织固定后

行常规 HE 染色和免疫组织化学检查。

结果

1. 顺磁性抗 HER2 免疫脂质体的理化特性

顺磁性抗 HER2 免疫脂质体的平均粒径为 134.2 nm, 电位为 -32.49 mV, 多分散系数为 0.29 (图 1), r_1 弛豫率为 4.67/mM·s。

2. 体外细胞结合实验

激光共聚焦荧光显微镜显示免疫脂质体在细胞内

团可见坏死灶, 伴有脂肪细胞、淋巴细胞浸润, 局部癌细胞间质纤维组织增生; 免疫组化染色显示 SK-BR-3 乳腺癌细胞膜呈 HER2 强染色(图 4)。

讨论

免疫脂质体由脂质体与单克隆抗体或基因抗体连接而成。通过抗体与靶细胞表面的抗原/受体特异性结合, 经吞噬、吞饮等多种方式, 免疫脂质体可释放出包封的药物或对比剂, 实现靶向治疗或特异性显像的

表 1 不同实验组内乳腺癌肿瘤组织在不同时间点的强化率、CNR

扫描时相	强化率				对比度噪声比			
	顺磁性免疫脂质体组	钆布醇组	t 值	P 值	顺磁性免疫脂质体组	钆布醇组	t 值	P 值
平扫	—	—	—	—	7.5±0.9	8.2±1.4	-1.294	0.209
10min	1.26±0.20	1.41±0.25	-1.629	0.118	24.5±13.5	28.6±5.3	-1.870	0.075
1h	1.85±0.36	0.51±0.24	10.558	0.000	27.8±5.8	12.4±6.4	6.203	0.000
6h	2.24±0.20	0.18±0.16	26.941	0.000	38.6±6.4	7.9±2.5	15.906	0.000

注: 两样本 t 检验, 注射顺磁性抗 HER2 免疫脂质体、钆布醇后的 1h 和 6h, 两组乳腺癌肿瘤组织的强化率、CNR 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

的分布情况: HER2 高表达 SK-BR-3 乳腺癌细胞内, 罗丹明标记抗 HER2 免疫脂质体发生内化, 胞浆出现罗丹明红染; 而在 HER2 低表达 MCF-7 乳腺癌细胞内, 由于免疫脂质体不发生特异性结合, 故无明显染色(图 2)。

3. 肿瘤组织 MR 强化表现

注射顺磁性抗 HER2 免疫脂质体后, 乳腺癌组织表现为显著持久的强化; 注射 10 min 后, 肿瘤组织即表现为不均匀显著强化, 平均强化率为 121%, 在随后的 1 h 及 6 h 后, 肿瘤仍保持较高的信号强度, 1 h 肿瘤强化率为 185%, 6 h 后肿瘤强化率为 224%, 此时心腔内仍可见高信号对比剂存在。对照组在静脉注射钆布醇 10 min 后, 肿瘤组织表现为不均匀显著强化, 强化率约为 153%; 随即各个时间点内肿瘤组织信号强度下降, 1 h 后的信号强度与平扫相近(图 3)。注射对比剂第 1、6 h 后, 两实验组肿瘤组织的强化率和 CNR 差异有着统计学意义 ($P < 0.01$, 表 1)。

4. 病理学检查结果

HE 染色显示 SK-BR-3 乳腺癌细胞呈不规则团状排列, 部分癌

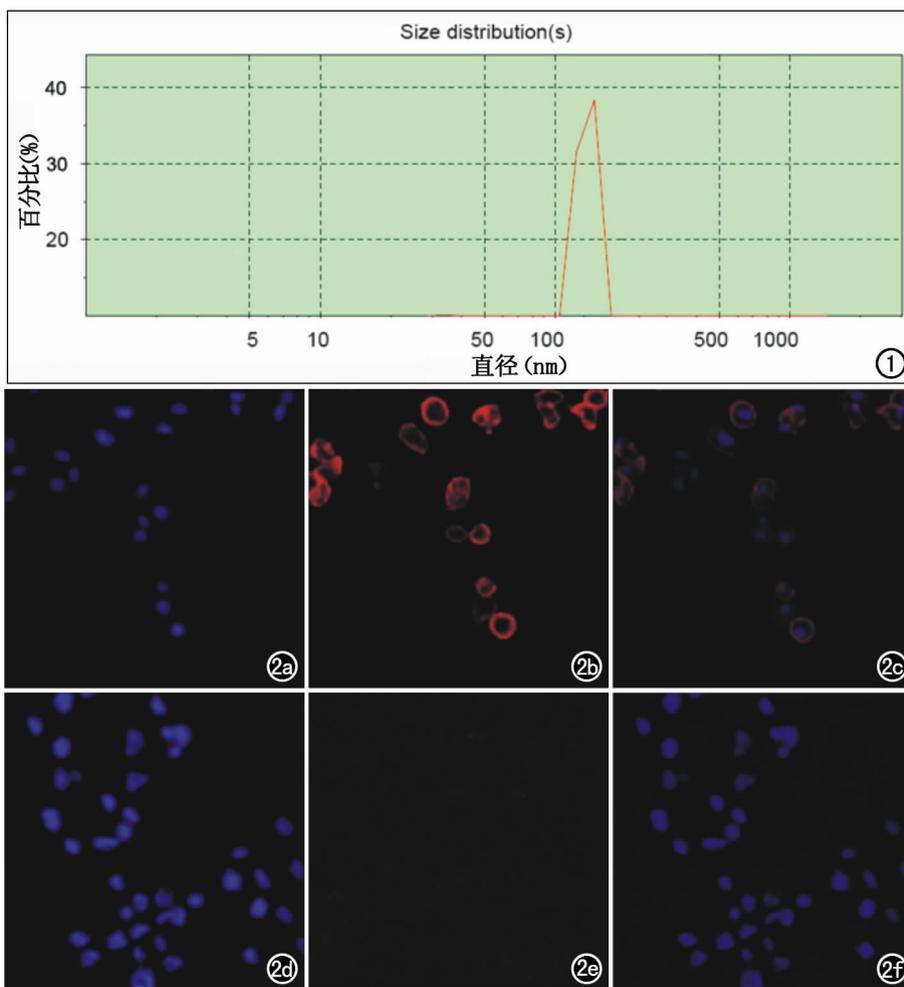


图 1 顺磁性抗 HER2 免疫脂质体粒径分布图。图 2 激光共聚焦荧光显微镜图。a) HER2 高表达的 SK-BR-3 乳腺癌细胞与顺磁性抗 HER2 免疫脂质体孵育后的 DAPI 染色图; b) 罗丹明红染荧光图; c) Merge 图, 显示免疫脂质体发生内化, 胞浆出现罗丹明红染; d) HER2 低表达的 MCF-7 乳腺癌细胞与顺磁性抗 HER2 免疫脂质体孵育后的 DAPI 染色图; e) 罗丹明红染荧光图; f) Merge 图, 胞浆内无罗丹明红染。

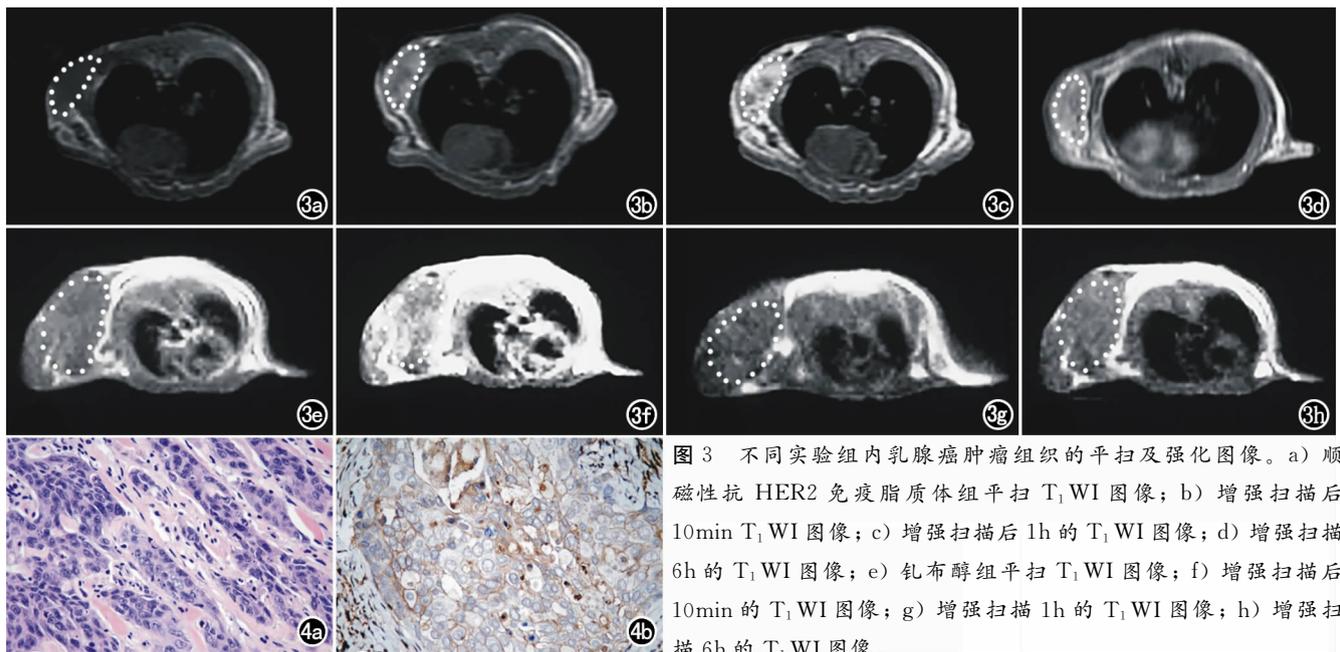


图3 不同实验组内乳腺癌肿瘤组织的平扫及强化图像。a) 顺磁性抗 HER2 免疫脂质体组平扫 T_1 WI 图像; b) 增强扫描后 10min T_1 WI 图像; c) 增强扫描后 1h 的 T_1 WI 图像; d) 增强扫描 6h 的 T_1 WI 图像; e) 钆布醇组平扫 T_1 WI 图像; f) 增强扫描后 10min 的 T_1 WI 图像; g) 增强扫描 1h 的 T_1 WI 图像; h) 增强扫描 6h 的 T_1 WI 图像。

图4 SK-BR-3 乳腺癌的病理图片($\times 400$)。a) HE 染色; b) HER2 免疫组化染色。

目的^[5-6]。

理想的免疫脂质体应具有简单快速稳定的连接方式、能在血液循环中保持长时间的空间稳定性和良好的抗原识别能力。本次实验采用 SATA 耦联剂制备顺磁性免疫脂质体,将抗 HER2 单克隆抗体片段 Fab 活化修饰后,连接于 PEG 链末端。PEG 在脂质体表面形成亲水性空间立体屏障,阻止血清内调理素与脂质体结合,延长脂质体的循环时间^[7-8]。本实验中,单抗片段修饰所使用的 SATA 为新型硫化剂,其活性 NHS 酰基端与抗体氨基基团反应后,可形成稳定的酰胺键。抗体的巯基基团被修饰保护后,不会发生降解;且脱保护作用在中性 PH 环境中即可进行,无需加入还原剂^[9]。修饰后的抗体与 PEG 远端通过共价键结合,与其它抗体-脂质体交联方式(如二硫键、氢键或 Schiff's 碱)相比,这种连接方式保持了抗体的二价结构,可避免抗原结合的空间阻碍效应,保证了抗原结合位点不受影响,且耦联效率高,脂质体也能结合较多数量的抗体^[9]。

弛豫率是考察顺磁性免疫脂质体系统的另一重要指标。本实验采用的顺磁性标记物 Gd-DTPA-硬脂酰胺,为两性 Gd 螯合物,可结合到脂质体的磷脂双分子层内。与将顺磁性螯合物包裹于脂质体内层水相的制备方法相比,克服了水分子跨膜运动受限的缺点^[10]。脂质体内外层的水分子交换,可直接使自由水与脂质双分子层内的 Gd 螯合物发生磁化反应,延长旋转相关时间(rotation correlation time, τ_R),增加 r_1 弛豫率^[11-12]。体外弛豫率结果表明,这一顺磁性脂质体系统具有较高的 r_1 弛豫率。

动物实验结果表明,静脉注射顺磁性抗 HER2 免疫脂质体后,肿瘤组织产生了显著持久的强化,强化时间长达 6 h。除顺磁性抗 HER2 免疫脂质体具有较高的 r_1 弛豫率外,这主要是通过被动靶向(增强渗透滞留效应,EPR)和主动靶向(抗体介导)两种机制实现的。前者是由于肿瘤新生血管和缺陷的淋巴引流/清除能力,导致 PEG 长循环脂质体能在肿瘤间质内停留较长时间(一般 > 6 h)^[13-14]。后者是通过免疫脂质体的抗体-抗原特异性结合反应实现的,抗 HER2 免疫脂质体经 Fab 片段,选择性与 HER2 高表达乳腺癌肿瘤细胞结合,并经受体介导的内吞作用发生内化。细胞结合荧光电镜结果表明,抗 HER2 免疫脂质体经受体介导的内吞作用后,荧光染色主要位于 SK-BR-3 乳腺癌细胞浆内和细胞核周围。而对照组 HER2 低表达 MCF-7 乳腺癌细胞则无明显累积。除此以外,抗体的 Fab 片段无 FC 部分,免疫源性低,可减少单核吞噬细胞系统的摄取,表现为半衰期延长,更易被主动转运通过渗漏的肿瘤血管内皮层,从而进一步提高靶向成像效果^[15-16]。

综上,本次实验所制备的顺磁性抗 HER2 免疫脂质体具有长循环时间,高 r_1 弛豫率和特异性靶向作用。抗体与脂质体为共价结合方式,形成的免疫脂质体更加有效。所使用的 Fab 抗体片段具有较低的免疫源性。这一系统可作为 MR 对比剂的靶向载体,进一步加载抗肿瘤药物,实现对抗肿瘤药物的疗效的实时监测。值得指出的是,由于顺磁性脂质体的制备及成像效果受多种因素影响,如脂质材料、粒径大小、表面电荷等脂质体理化特性及装载顺磁性螯合物的链长度

等^[17],需要在进一步的研究中加以注意。

参考文献:

- [1] Liu Y, Solomon M, Achilefu S. Perspectives and potential applications of nanomedicine in breast and prostate cancer[J]. *Med Res Rev*, 2013, 33(1): 3-32.
- [2] Schuster L, Seifert O, Vollmer S, et al. Immunoliposomes for targeted delivery of an antifibrotic drug[J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(9): 3146-3157.
- [3] Elbayoumi TA, Torchilin VP. Tumor targeted immunoliposomes for delivery of chemotherapeutics and diagnostics[J]. *J Pharm Innov*, 2008, 3(1): 51-58.
- [4] Kozłowska D, Foran P, MacMahon P, et al. Molecular and magnetic resonance imaging: the value of immunoliposomes[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, 61(15): 1402-1411.
- [5] Carter P, Kelley RF, Rodrigues ML, et al. High level Escherichia coli expression and production of a bivalent humanized antibody fragment[J]. *Biotechnology (N Y)*, 1992, 10(2): 163-167.
- [6] Choi WI, Lee JH, Kim JY, et al. Targeted antitumor efficacy and imaging via multifunctional nano-carrier conjugated with anti-HER2 trastuzumab[J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(2): 359-68.
- [7] Shigehiro T, Kasai T, Murakami M, et al. Efficient drug delivery of Paclitaxel glycoside: a novel solubility gradient encapsulation into liposomes coupled with immunoliposomes preparation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107976.
- [8] Koshkaryev A, Sawant R, Deshpande M, et al. Immunoconjugates and long circulating systems: origins, current state of the art and future directions[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(1): 24-35.
- [9] Manjappa AS, Chaudhari KR, Venkataraju MP, et al. Antibody derivatization and conjugation strategies: application in preparation of stealth immunoliposome to target chemotherapeutics to tumor [J]. *J Control Release*, 2011, 150(1): 2-22.
- [10] Mulder WJ, Strijkers GJ, van Tilborg GA, et al. Lipid-based nanoparticles for contrast-enhanced MRI and molecular imaging[J]. *NMR Biomed*, 2006, 19(1): 142-164.
- [11] Ghaghada K, Hawley C, Kawaji K, et al. T1 relaxivity of core-encapsulated gadolinium liposomal contrast agents—effect of liposome size and internal gadolinium concentration[J]. *Acad Radiol*, 2008; 15(10): 1259-1263.
- [12] Laurent S, Elst LV, Thirifays C, et al. Paramagnetic liposomes: inner versus outer membrane relaxivity of DPPC liposomes incorporating lipophilic gadolinium complexes[J]. *Langmuir*, 2008, 24(8): 4347-4351.
- [13] Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect: unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(3): 136-151.
- [14] Maeda H. The link between infection and cancer: tumor vasculature, free radicals, and drug delivery to tumors via the EPR effect [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(7): 779-789.
- [15] Cheng WW, Allen TM. The use of single chain Fv as targeting agents for immunoliposomes: an update on immunoliposomal drugs for cancer treatment[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2010, 7(4): 461-478.
- [16] Lu RM, Chen MS, Chang DK, et al. Targeted drug delivery systems mediated by a novel Peptide in breast cancer therapy and imaging[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66128.
- [17] Sakai-Kato K, Nanjo K, Kawanishi T, et al. Effects of lipid composition on the properties of doxorubicin-loaded liposomes[J]. *Ther Deliv*, 2015, 6(7): 785-794.

(收稿日期: 2015-12-28)

下期要目

兔脑 CTP 低剂量扫描联合迭代重建可行性的研究
脊髓血管母细胞瘤的 MRI 特点

基于磁共振成像的精神分裂症患者透明隔间腔的
形态学研究

MR 三维成像在高度近视中的应用探讨

肺粘膜相关淋巴组织淋巴瘤的 CT 和临床表现及其
病理学基础

腹直肌肿块的 CT 影像分析与鉴别诊断

原发于舌根部弥漫大 B 细胞淋巴瘤的 MR 特点(9 例报告)
单 b 值磁共振弥散加权成像对肺部良恶性病变的诊断价值
体素内不相干运动扩散加权成像 (IVIM-DWI) 定量研究育
龄期女性正常子宫月经周期内微循环变化

前列腺癌、增生结节及外周带非癌组织在 3.0T MR 动态
增强灌注成像中的强化表现

DSCT 测量心外膜脂肪体积与代谢综合征指标组分
的相关性研究

原发性乳腺弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 MRI 表现与病理对照