

超顺磁性氧化铁增强 MRI 检测转移性淋巴结的实验研究

吴元魁 袁乙凯 袁嘉宁 袁凤林 袁杏元 袁其鏊 袁一军 第一军医大学南方医院影像中心 广东 广州 510515

摘要 目的 探讨超顺磁性氧化铁粒子 SPIO 增强 MRI 检测转移性淋巴结的价值。方法 取新西兰兔 12 只, 6 只于后腿肌肉接种 VX₂ 癌细胞, 用于建立肿瘤转移性淋巴结模型; 6 只作为正常对照组。皮下注射 SPIO 10 mg/kg, 在注射前和注射后 12 h 行 MRI 扫描。序列包括自旋回波 SE T₁WI 和梯度回波 GRE T₂WI 并与病理结果对照。结果 平扫时正常淋巴结和 VX₂ 转移淋巴结在三个序列图像上均表现出相似的信号特点。在增强 SE T₁WI 上两组淋巴结的信号强度均未见变化; 在增强 SE T₂WI 上正常淋巴结的信号强度不均匀降低, VX₂ 转移淋巴结的信号强度未见明显变化; 在增强 GRE T₂WI 上正常淋巴结的信号强度明显地均匀降低, VX₂ 转移组有 4 个淋巴结信号强度未见降低, 1 个淋巴结不均匀降低。结论 SPIO 增强 MR 成像可用于检测转移性淋巴结。

关键词 肿瘤转移; 造影剂; 淋巴结; 磁共振成像; 超顺磁性氧化铁粒子

中图分类号 R445.2 文献标识码 A 文章编号 000-2588(2003)01-0062-03

Magnetic resonance imaging enhanced by superparamagnetic iron oxide particles in detecting lymph node metastasis of tumors: an experimental study

WUYuan-kui, XUYi-kai, ZHANGJia-ning, WUFeng-lin, LIUXing-yuan, HUANGQi-liu

Medical Imaging Center, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To investigate the value of superparamagnetic iron oxide particles (SPIO) in magnetic resonance (MR) imaging for detecting lymph node metastasis of tumors. Methods Twelve New Zealand rabbits were used in this study, 6 of which received unilateral intra-muscular inoculation of VX₂ carcinoma cells to induce lymph node metastasis of the tumor, and the other 6 served as normal control group. MR images of the lymph nodes of the rabbits were obtained before and 12 h after subcutaneous injection of SPIO, followed by image analysis in correlation with pathological examinations. Results On plain MR images, normal and metastatic lymph nodes showed similar signal characteristics. After administration of SPIO, the signal intensity of both normal lymph nodes and metastatic ones remained unchanged in spin echo (SE) T₁-weighted images. On SE T₂-weighted images, the signal intensity of normal lymph nodes significantly decreased heterogeneously, while that of all metastatic lymph nodes remained unchanged. In gradient recalled echo (GRE) T₂-weighted images, the signal intensity of normal lymph nodes decreased significantly and homogeneously, while that of 4 rabbits in metastasis group remained unchanged, with the signal intensity in the other 2 rabbits decreased heterogeneously. Conclusion SPIO-enhanced MR imaging can be applied to detect lymph node metastasis of the tumors.

Key words: neoplasm metastasis; contrast agent; lymph node; magnetic resonance imaging; superparamagnetic iron oxide particles

长期以来有关肿瘤淋巴结转移的问题一直是临床医生所重视, 因为它涉及到治疗方式的选择。常规 CT 和 MRI 技术主要凭借特异性不强的指标, 对转移性淋巴结的诊断准确性较低。本研究对新型 MR 阴性造影剂——超顺磁性氧化铁粒子 SPIO 增强的 MR 成像诊断转移性淋巴结的价值进行探讨。

1 材料和方法

1.1 转移性淋巴结模型

12 只健康新西兰兔, 体重 2.0~2.5 kg, 雌雄不限, 由第一军医大学南方医院动物实验中心提供。

VX₂ 瘤新西兰种兔 1 只, 由中山大学实验动物研究中心提供。VX₂ 肿瘤是一种低分化的鳞癌, 生长迅速, 易淋巴转移。从肿瘤边缘取新鲜组织, 在适量生理盐水中剪成约 1 mm 的小块, 取 0.5 ml VX₂ 瘤组织混悬液, 给 6 只兔行单侧后腿肌肉接种。VX₂ 种兔以 3% 戊巴比妥钠 20 mg/kg 经耳静脉麻醉, 接种后 10~14 d 腠窝淋巴结肿大。6 只兔不加任何处理作为正常对照组。

1.2 SPIO 造影剂

由我院影像中心实验室制备。外观呈黑棕色, 含铁量 11.2 mg/ml。透射电镜下粒径 (22.5 ± 2) nm。小鼠尾静脉注射 LD₅₀ 为 326 mg/kg b.w. Fe。大鼠长期毒性实验的安全剂量为 17.5~35 mg/kg b.w. Fe。性质经多家医院试用与 Feridex 相似。

1.3 MRI 扫描

采用我院 Siemens 1.5T 超导 MR 系统扫描序

收稿日期 2002-05-19

作者简介 吴元魁, 男, 浙江三门人, 第一军医大学在读博士, 研究方向: 肿瘤的磁共振免疫成像。电话: 20-61642086, E-mail: wassa@163.net

net

列为自旋回波 T₁WI (TR/TE:510/14) 及 T₂WI (TR/TE:1800/70) 梯度回波 T₂WI (TR/TE:550/22) 翻转角 = 30° 层厚为 3mm 视野为 150mm 平扫后在兔一侧后脚 3 个趾间皮下间隙注射 0.5ml SPIO 剂量为每肢 10 μmol Fe 2h 后行增强扫描序列及参数与平扫相同

1.4 病理检查

增强扫描完成后取腋窝淋巴结 10% 中性福尔马林浸泡 石蜡包埋 切片 苏木素染色

1.5 评价指标

淋巴结大小测量平扫 T₁WI 上淋巴结的短径 信号强度采用感兴趣区法测量增强前后淋巴结信号强度 对于增强后信号下降不均匀者 测量信号下降的区域 采用 ENH (enhancement) 来表示淋巴结的增强效果 计算公式为

$$ENH = SI_{post} / SI_{pre}$$

式中 SI_{pre} 及 SI_{post} 分别表示增强前后淋巴结的信号

强度 并对两组淋巴结增强效果的差异作两样本比较的 t 检验 (P < 0.05)

2 结果

2.1 平扫时两组淋巴结的 MRI 表现

正常组淋巴结的大小和信号特点 每个淋巴结大小比较匀称 短径平均值为 2.6mm 在 SE T₁WI 上 相对脂肪和肌肉分别呈低 稍高信号 在 SE T₂WI 上 分别呈等 高信号 在 GRE T₂WI 上 分别呈等 高信号 周围出现一些磁化率伪影 不规则 转移组淋巴结的大小和信号特点 每个淋巴结大小不甚匀称 一个较大 短径接近 1.0cm 一个较小 短径为 5~6mm 淋巴结短径平均值为 8.4mm 在 SE T₁WI 上 相对脂肪和肌肉淋巴结分别呈低 稍高信号 在 SE T₂WI 上 分别呈等 高信号 在 GRE T₂WI 上 分别呈等 高信号 周围出现一些不规则的磁化率伪影

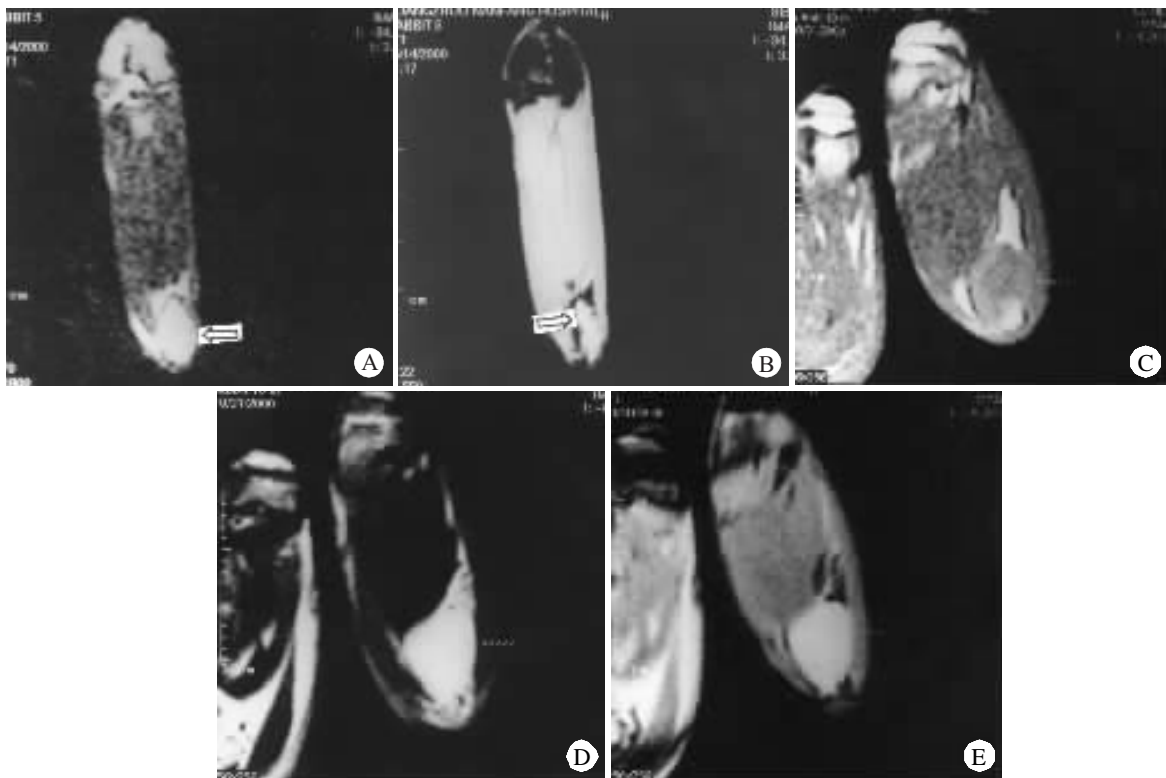


图 1 平扫时两组淋巴结的 MRI 表现

Fig.1 Unenhanced MR images of the lymph nodes in the two groups

A: Normal lymph nodes are shown in moderate and high signal in comparison respectively with fat and muscles on unenhanced SE T₁WI; B: Normal lymph nodes are shown in moderate to high signal in comparison respectively with fat and muscles on unenhanced GRE T₂WI, surrounded by shades due to magnetic susceptibility; C: Lymph nodes with metastasis are represented in low and slightly high signal in comparison respectively with that of fat and muscles on unenhanced SE T₁WI; D: Lymph nodes with metastasis are represented in moderate and high signal in comparison respectively with fat and muscles on unenhanced T₂WI; E: Lymph nodes with metastasis appear in moderate and high signal in comparison respectively with fat and muscle on unenhanced GRE T₂WI, surrounded by shades due to magnetic susceptibility

2.2 SPIO 增强时两组淋巴结的 MRI 表现

正常组淋巴结 在 SE T₁WI 上 淋巴结的信号强

度未见明显变化 在 SE T₂WI 上 淋巴结内出现多个圆点状的信号强度降低区 主要散布在淋巴结周围缘

2A 图 GRE T₂WI 上信号强度明显地均匀性降低
 2B 图 转移组淋巴结体积较大的淋巴结在 3 种序列图像上均未见阴性强化区
 2C、2D 图 体积较

小的淋巴结在 SE T₁WI 和 SE T₂WI 上均未见阴性强化区但在 GRE T₂WI 上信号不均匀降低
 表 1 所示的是各个序列图像上两组淋巴结的增强效果

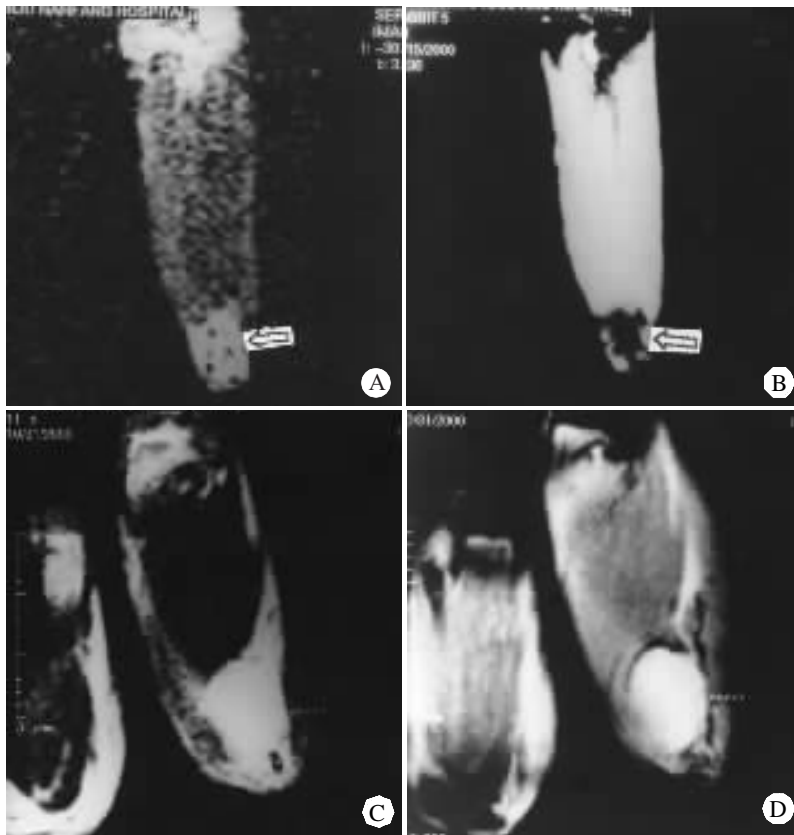


图 2 SPIO 增强时两组淋巴结的 MRI 表现

Fig.2 SPIO-enhanced MR imaging of the lymph nodes of the 2 group

A: On enhanced SE T₂WI, normally lymph nodes show a few dots with decreased signal intensity, scattered in the periphery; B: Normal lymph nodes show obvious and homogeneous negative enhancement in enhanced GRE T₂WI; C: Lymph nodes with metastasis show no negative enhancement on enhanced SE T₂WI; D: Lymph nodes with metastasis show no negative enhancement on enhanced GRE T₂WI

表 1 两组淋巴结的增强效果
 Tab.1 Enhancement of the lymph node imaging in the 2 groups

Group	n	SE T ₁ WI	SE T ₂ WI*	GRE T ₂ WI [#]
Normal	6	1.003 ± 0.04	0.122 ± 0.04	0.113 ± 0.03
Tumor-bearing	4	1.001 ± 0.05	1.004 ± 0.03	1.013 ± 0.05
	2	1.000 ± 0.03	1.002 ± 0.05	0.114 ± 0.02

*The enhancement of the lymph node imaging in the 2 groups is different in SE T₂-weighted images, P<0.05; #The enhancement of the lymph node imaging in the 2 groups is different in GRE T₂-weighted images, P<0.05; SE: Spinecho; GRE: Gradient recalled echo

2.3 病理结果

正常组淋巴结淋巴结结构完整
 转移组淋巴结大量肿瘤细胞浸润
 体积大的淋巴结结构被完全破坏
 体积小的淋巴结部分结构被破坏
 有一部分正常结构

3 讨论

目前 MRI 对淋巴结的定性诊断主要依靠淋巴结大小
 大于 1.0cm 为异常
 临床上往往发现正常大小的淋巴结
 隐匿性转移淋巴结
 已有转移和浸润

导致漏诊和术前分期不准
 因此开展一种具有高准确性的转移性淋巴结的影像诊断技术
 显得非常迫切
 就目前的 MRI 技术而言
 还不能发现所有隐匿性转移的淋巴结
 尤其是当早期恶性肿瘤细胞侵入淋巴结内
 是引起淋巴结内部微小的结构变化
 往往肉眼都无法辨别
 MRI 也是无能为力
 这也是影像学所面临的一个难题

SPIO 是一种新型的 MR 阴性造影剂
 大量研究
 表明
 皮下间隙或静脉注射后
 正常淋巴结能摄取 SPIO 粒子
 而转移性淋巴结因大部分吞噬细胞受到破坏或吞噬功能受抑制以及淋巴引流途径被肿瘤细胞阻塞和破坏
 不摄取或仅摄取少量 SPIO 粒子
 因此
 在 SE T₂WI 和 SE GRE T₂WI 上
 正常淋巴结的信号强度明显下降
 而转移性淋巴结的信号强度保持不变或仅有轻度不均匀地降低
 籍此
 可以对淋巴结的病理性质作出更加准确的评估

实验结果表明
 IR 平扫时正常淋巴结和转移性淋巴结的信号特点相同
 而且有 2 个
 转移性淋巴结较小
 体积接近正常淋巴结
 这表明平扫 MRI 对转移性淋巴结的敏感性不高
 而在皮下间隙注射 SPIO

和遥这说明失血预适应所致的心肌保护作用与 CGRP 有关遥

失血预适应所致心肌保护作用的机制目前尚不清楚遥有研究表明袁PC 缩小心肌梗死范围的机制与 G 蛋白偶联受体 羧基 受体 腺苷 A1 受体 羧基 型乙酰胆碱受体等 羧基 活 羧基 蛋白激酶 C 羧基 活及 ATP 敏感钾通道 羧基 活有关 羧基 遥而内源性保护物质 羧基 腺苷 羧基 去甲肾上腺素 羧基 乙酰胆碱 羧基 降钙素基因相关肽等 羧基 在 IPC 中起重要作用 羧基 另有研究表明袁非 羧基 心肌本身缺血 羧基 肾缺血预适应 羧基 四肢缺血预适应 羧基 等 羧基 也能诱发心肌保护作用 羧基 说明这种保护作用是全身的而不是局部的 羧基 遥即只要引起内源性保护物质的释放 羧基 进而激活心肌保护机制 羧基 就能产生保护作用 羧基 因此 羧基 失血引起的低血容量状态可激活神经 - 体液系统 羧基 导致内源性保护物质 羧基 CGRP 羧基 的释放 羧基 进而通过上述 IPC 启动心肌保护机制 羧基 遥但其确切的机制还有等待于今后进一步研究 羧基 遥

参考文献院

咱暂 MurryCE, JenningsRB, ReimerKA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium 咱暂 Circulation, 1986, 75: 1124-36.

咱暂 欧阳伟, 钱学贤, 李志梁, 等. 降钙素基因相关肽在整体大鼠心肌缺血预适应的作用及 ATP 敏感钾通道的关系 咱暂 第一军医大学学报, 2001, 21(1): 25-8.

Ou Yang W, Qian XX, Li ZL, et al. Role of calcitonin gene-related

peptide in myocardial ischemic preconditioning and its relation with ATP-sensitive K channel in intact rats 咱暂 J First Mil Med Univ, 2001, 21(1): 25-8.

咱暂 James RP. Protection of the heart by ischemic preconditioning: mechanisms and possibilities for pharmacological exploitation 咱暂 Trends Pharmacol Sci, 1994, 15(1): 19-25.

咱暂 欧阳伟, 钱学贤, 李志梁, 等. 降钙素基因相关肽抗血清的制备和纯化 咱暂 第一军医大学学报 (J First Mil Med Univ), 1998, 18(1): 64.

咱暂 欧阳伟, 钱学贤, 付向阳, 等. 缺血预适应对整体大鼠心肌缺血 / 再灌注损伤的保护作用及 ATP 敏感钾通道在其中的作用 咱暂 第一军医大学学报, 1999, 19 咱暂 318-20.

Ou Yang W, Qian XX, Fu XY, et al. Protective effects of cardiac ischemic preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury and role of ATP-sensitive potassium channels in the effect in rat 咱暂 J First Mil Med Univ, 1999, 19(4): 318-20.

咱暂 Cohen MV, Liu GS, Downey JM. Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits 咱暂 Circulation, 1991, 84: 341-9.

咱暂 欧阳伟. 人心肌缺血预适应的研究进展 咱暂 国外医学 心血管病分册, 1997, 24(6): 6.

咱暂 冯志强, 冉兵, 张春来, 等. 肾缺血预处理增强心脏的电稳定性 咱暂 中国病理生理杂志, 1999, 15(5): 444-5.

Feng ZC, Ran B, Zhang CL, et al. The increase in electrocardiac stability by kidney ischemic preconditioning 咱暂 Chin J Pathophysiol, 1999, 15(5): 444-5.

咱暂 卢彦珍, 董传仁, 张友云, 等. 非创伤缺血预处理对大鼠缺血再灌注心脏的作用 咱暂 中国病理生理杂志, 1999, 15(3): 252-4.

Lu YZ, Dong CR, Zhang YY, et al. Effect of non-wounded ischemic preconditioning on myocardium ischemic reperfusion injury in rats 咱暂 Chin J Pathophysiol, 1999, 15(3): 252-4.

渊 接 64 页 冤

后 袁 无论在 SE T₂WI 上还是在 GRE T₂WI 上 袁 正常淋巴结和转移性淋巴结的 MRI 表现都明显不同 遥 因此 袁 SPIO 增强 SE T₂WI 和 GRE T₂WI 可对转移性淋巴结作出特异性诊断 袁 甚至可以发现早期的转移性淋巴结 遥 此外 袁 GRE T₂WI 上正常淋巴结的信号强度降低程度要比 SE T₂WI 明显 袁 即在检测转移性淋巴结时 袁 GRE T₂WI 有可能优于 SE T₂WI 遥 简言之 袁 SPIO 增强的 MRI 可以提供更丰富的诊断信息 袁 有望使 MRI 对转移性淋巴结的诊断特异性和准确性均得以提高 遥 所以 袁 我们认为 袁 SPIO 增强的 MRI 是一种很有潜力的诊断转移性淋巴结的新技术 袁 争取及早投入临床应用 遥

参考文献院

咱暂 Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MRI criteria and differential diagnosis 咱暂 AJR Am J Roentgenol, 1992, 158(5): 961-5.

咱暂 Wagner S. Benign lymph node hyperplasia and lymph node metastases in rabbits: animal models for magnetic resonance lympho-

graphy 咱暂 Invest Radiol, 1994, 29(2): 364-9.

咱暂 许乙凯, 程天明, 刘杏元, 等. SPIO 增强磁共振成像区分肝腺瘤样增生和早期肝癌的实验研究 咱暂 临床放射学杂志, 1999, 18(6): 371-3.

Xu YK, Cheng TM, Liu XY, et al. Differentiation of adenomatous hyperplasia from early hepatocellular carcinoma with SPIO-enhanced MR imaging 咱暂 Clin Radiol, 1999, 18(6): 371-3.

咱暂 陈峰, Ward J, Robinson PJ. 超顺磁性氧化铁 (SPIO) 对比剂肝脾 MR 成像的比较研究 咱暂 临床放射学杂志, 2001, 20(2): 191-5.

Chen F, Ward J, Robinson PJ. A comparative study of the relaxation effects of two superparamagnetic iron oxide agents in MR of the liver and spleen 咱暂 Clin Radiol, 2001, 20(2): 191-5.

咱暂 Weissleder R, Elizondo G, Wittener J, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: an intravenous contrast agent for assessing lymph nodes with MR imaging 咱暂 Radiology, 1990, 175(3): 494-8.

咱暂 Mack MG, Blazer JO, Straub R, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging of head and neck lymph nodes 咱暂 Radiology, 2002, 222(2): 239-45.

咱暂 Berlin MF, Roy C, Kinkel K, et al. Lymph node metastases: safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles 袁 initial clinical experience 咱暂 Radiology, 1998, 207(5): 799-808.