

研究简讯

新型中药磁石造影剂的研制与 磁共振 T_2 加权像负增强*

桂维玲

山东师范大学物理与电子科学学院, 济南 250014

摘要 以中药磁石作主料、羧甲基纤维素钠为表面活性剂、水为基载液, 用研磨法制备出一种新型的口服磁共振胃肠道造影剂, 并就其稳定性、磁共振成像对比增强等方面进行了实验与机理研究. 结果表明: 用尺寸为 10—15 nm 的磁石制备的造影剂, 具有稳定、超顺磁性、无毒、不沉降、不团聚的特性, 且在磁共振成像上呈现明显的阴性对比作用.

关键词 磁共振 造影剂 中药磁石 对比增强 T_2 加权像 表面活性剂

磁共振成像(MRI)在医学影像诊断中广泛应用. 但用于胃肠道检查时, 由于人体胃肠道重叠迂曲、腹腔内及腹膜后实质脏器受其缠绕、胃肠道内自然体液与病变不易区分等因素, 使胃肠道本身不易显示, 也使腹腔实质脏器不能很好的衬托勾画^[1].

磁共振成像主要包括两种: T_1 像(纵向弛豫)和 T_2 像(横向弛豫). 人体各种组织无论正常还是病变都有自身的 T_1 和 T_2 , 这是核磁共振区分正常与异常的影像诊断基础. 使用核磁共振造影剂可提高组织的对比度和分辨率, 其主要目的是缩短 T_1 或 T_2 . 目前多采用钆一二乙烯五胺乙酸等阳性造影剂, 它可缩短 T_1 , 其到达的区域呈亮区, 而肿瘤部位也是呈亮区, 所以正常与异常组织间的对比度不高, 不易区分. 若使用能缩短 T_2 (负性增强)的阴性造影剂, 可使造影剂到达区域呈暗区, 而无造影剂的组织则保持原有亮度不变, 从而有利于显示胃肠道及周围组织病变, 提高了核磁共振在腹部的应用范围. 90年代以后国际上开始研究这种造影剂, 主要采用单铁氧体为原料, 经白蛋白包裹框架处理后

用于胃肠道造影. 但其成品不稳定, 数小时后产生沉淀, 且口感差, 价格昂贵(900元/10g), 实际应用价值不大^[2].

研究表明, 使用能使胃肠道在磁共振机各种序列显示低信号的“超顺磁性”阴性造影剂, 是解决腹腔及腹膜后脏器的勾画, 诊断胃肠道病变的有效手段^[3,4].

本文作者研制成一种由纳米中药磁石为主原料的超顺磁性口服磁共振胃肠造影剂, 具有使 T_2 明显缩短的性质, 在 T_2 加权像上得到负增强, 起阴性对比作用, 有助于增强腹腔及腹膜后脏器的勾画, 解决胃肠道病变的诊断.

中药磁石为常用中药^[5], 主要成分为 Fe_3O_4 , 是一种磁性物质. 作者以其为主料, 制备了磁性流体作为磁共振造影剂, 并对其进行了活体 T_2 加权像的研究和机理分析.

1 磁性流体造影剂的组成、稳定性和超顺磁性

1.1 磁性流体造影剂的组成

磁性流体由磁性微粒、表面活性剂、基载液组

2007-12-08 收稿, 2008-01-24 收修改稿

* 山东省科技厅计划(批准号: 003130131)和山东省教育厅科技计划项目(批准号: J00K51)资助项目

E-mail: gw16966740@163.com

©1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

成. 本造影剂中上述三者分别是: 中药磁石、羧甲基纤维素钠、水.

1.2 磁性微粒的弥散稳定性

磁性流体是一种固液相胶体. 一般情况下, 密度不同的液体和固体混合后, 在静止状态时由于固体微粒的沉淀会使固液相发生分离, 而且磁性流体中的固相微粒是强磁性体, 相互的静磁吸引力等也会使微粒凝聚成团而破坏磁性流体的弥散稳定性. 因此, 为了保持强磁性微粒在基载液中长时间稳定地弥散分布, 就必须减少磁性微粒的尺寸, 并且让磁性微粒吸附一层表面活性剂^[9].

磁性流体中的磁性微粒之间主要存在静磁吸引力、van der Waals 引力等. 另外, 若磁性微粒足够小, 其在基载液中会做无规律的 Brown 热运动. 磁性微粒一旦由于 Brown 运动而相互接近时, 它们就会相互吸引而很快聚结张大, 破坏磁性流体的弥散稳定性. 但是由于磁性微粒有着极大的表面能, 若加入与之相适应的表面活性剂, 表面活性剂的极性端会被微粒的表面牢牢吸附, 另一端则自由地在磁性流体中做热摆动. 当两个附着表面活性剂的微粒相互靠近, 以至它们的表面活性剂的热摆动受到阻碍时, 表面活性剂就会产生相互排斥力, 阻碍磁性微粒相互靠近.

设两个相隔距离为 r_c 、体积为 V_1, V_2 的磁耦极矩为 j_m 的单畴球形微粒因静磁相互作用而产生吸引力, 它们之间最大的静磁势能表示为^[7]

$$U_m = -\frac{j_m^2}{2\pi\mu_0 r_c^3} = \mu_0 \frac{V_1 V_2 M_s^2}{2\pi r_c^3} \quad (1)$$

式中 μ_0 为真空磁导率, M_s 为磁性微粒的饱和磁化强度. 从上式可见, 微粒的磁性越强, 相互作用力越强; 微粒尺寸越小, 相互作用力越小.

Van der Waals 引力是分子或原子之间的一种作用力, 两个微粒之间的 Van der Waals 引力的作用能为^[8]

$$U_v = -\frac{A}{6} \left[\frac{2}{f(f+4)} + \frac{2}{(f+2)^2} + \ln \frac{f(f+4)}{(f+2)^2} \right] \quad (2)$$

式中 A 为 Hamaker 常数, 约为 10^{-19} (N·m) 数

量级, $f = (r_c/R) - 2$, R 为磁性微粒的半径. 从(2)式可见, 当微粒相互接触时, 仍有很大的 Van der Waals 引力的作用能, 所以, 与静磁相互作用不同, 减小微粒的尺寸并不能有效地防止 Van der Waals 引力产生的团聚.

由此可见, 应考虑让微粒表面吸附一层表面活性剂来克服静磁吸引力和 van der Waals 引力. 当两个直径相等的包覆有表面活性剂的微粒相互靠近时, 表面活性剂会产生相互排斥能 U_r ^[7]

$$U_r = 2\pi R^2 N_s k T \left[2 - \frac{f}{t} - \frac{f+2}{t} \ln \frac{1+t}{1+f/2} \right] \quad (3)$$

式中 N_s 为单位磁性微粒表面所吸附的表面活性分子数, k 为 Boltzmann 常数, T 为温度, t 为表面活性剂的厚度 δ 与微粒半径 R 的比值, 即 $t = \delta/R$, $l = S/R$. 参考文献[7]中计算了 Fe_3O_4 的静磁势能、Van der Waals 引力的作用能、表面活性剂产生的排斥势能之和. 以磁性微粒半径为 5nm 时为例, 当表面活性剂的厚度为 0.5nm 时, 微粒之间仍存在一个相互吸引的势能; 若厚度增为 2nm, 微粒之间则存在一个有效的排斥势能, 可以阻止微粒团聚.

上面讨论的是磁性微粒之间的相互吸引产生团聚, 除此之外, 磁性微粒在重力场的作用下还要沉淀. 但是, 微粒的 Brown 热运动可以阻止重力作用造成的沉降. 设基载液中有球形微粒做 Brown 运动, 其热运动能为 kT , 在重力场中的势能 $\frac{4}{3}\pi R^3(\rho_s - \rho_l)gZ$, Z 为微粒的高度, ρ_s 为微粒密度, ρ_l 为基载液密度, g 为重力加速度, $\frac{4}{3}\pi R^3 \rho_l$ 为基载液的浮力. 如果微粒的热运动能远大于其在重力场中的势能

$$kT \gg \frac{4}{3}\pi R^3(\rho_s - \rho_l)gZ \quad (4)$$

则微粒可以稳定分布在基载液中. 这时有

$$D^3 \ll \frac{6kT}{\pi(\rho_s - \rho_l)gZ} \quad (5)$$

式中 D 为微粒的直径.

由(5)式, 可以估算出磁性微粒在重力场中不

下沉的尺寸极限值. 对于中药磁石中的 Fe_3O_4 , 假若在室温, $Z=5\text{ cm}$, $\rho_s-\rho_l=4000\text{ kg/m}^3$ 则 $D \ll 15.9\text{ nm}$. 即中药磁石的微粒直径必须小于 15.9 nm , 其 Brown 运动才能使微粒在重力作用下均匀分布而不下沉.

1.3 超顺磁性

本造影剂中的磁性微粒——中药磁石微粒尺寸在 $10-15\text{ nm}$, 这时微粒呈单畴状态, 具有超顺磁性.

含有 N 个磁性微粒的单位体积磁性流体的磁化强度 M 可用下式表示^[7]

$$M = \phi NmL(x) \quad (6)$$

$$x = \frac{\mu_0 m H}{kT}; L(x) = \coth x - \frac{1}{x} \quad (7)$$

式中 m 表示微粒的磁矩, ϕ 为磁性流体中的微粒浓度. 从(6)式可知, 磁性流体的磁化曲线呈 S 形状, 矫顽力和剩磁为零, 即使在高磁场下也难以饱和.

2 实验部分

2.1 材料与仪器

主料: 中药磁石粉末, 实验室自制, 粒径约 $10-15\text{ nm}$; 表面活性剂: 羧甲基纤维素钠(食品级); 基载液: 去离子水.

仪器: 超高速气流粉体磨(宁波科技生物仪器厂)、扫描电子显微镜(J SM 25610LV, J EO L, Japan)、超导 1.5 T 磁共振机(Siemens 63SP).

2.2 造影剂的制备

称取羧甲基纤维素钠 9 g , 置 1000 mL 水中, 溶解后备用. 称取不同重量中药磁石 12 份, 分别置 50 mL 量瓶中, 加水 1 mL , 使中药磁石粉末湿润. 再加入羧甲基纤维素钠溶液至刻度, 在超高速气流粉体磨中混合研磨, 再超声使其均匀, 得到不同含量的包覆有表面活性剂的磁性混悬液.

2.3 造影剂的急性毒性测试

动物急性毒性测试按有关规定的方法进行^[9]. 取 $20-22\text{ g}$ 健康小鼠 40 只, 雌雄各半, 观察活动、饮食、皮毛、粪便等均正常者饲养两天后, 随机分二组, 每组 20 只, 一组灌胃给浓缩 10 倍后的本造

影剂, 一次 0.6 mL/只 , 每 4 h 灌胃一次, 共 5 次, 给药总量为 0.6648 g/3 mL , 即 $(30.2-33.24)\text{ g/kg}$, 另一组为阴性对照组, 给等容量自来水. 连续观察 7 d . 药后 7 d 取血, 查血象, 肝功(ALT、GGT)、总蛋白、白蛋白、球蛋白(TP, ALB, GLO)及肾功(BUN, CREA), 两组比较, 结果见表 1-3

2.4 不同中药磁石浓度对 MRI 的影响测试

扫描参数: $T_1\text{WI } TR/TE = 500/15$; $T_2\text{WI } TR/TE = 2000/15, 90$; 层厚 5 mm

参照物: 空气试管

观察指标: 观察各试管内的信号变化, 测量信号强度 M 值, 以接近空气试管信号强度($M < 20$)和无磁性伪影为标准. 分别将不同含量的中药磁石的混悬液 20 mL (中药磁石浓度分别是 $0.09, 0.10, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20\text{ mg/mL}$), 分别置入 20 mL 玻璃试管内, 行高低场强的磁共振扫描. 磁共振扫描见表 4.

2.5 人体胃部 MRI

本项研究已经获得国家药监局临床用药批准, 批准号: $2004\text{L}00176$. 故对 80 例受检者进行了临床试用.

扫描方法: 受检者于口服前行常规扫描, 与扫描后自身对照. 80 病例扫描均选用自旋回波 $T_1\text{WI}$ TR 为 500 ms , TE 为 15 ms ; $T_2\text{WI}$ TR 为 2000 ms , TE 为 90 ms , 层厚 8 mm , 视野 400 mm , 体部线圈, 2 次平均成像.

3 结果与分析

3.1 造影剂急性毒性测试结果

药后 7 d 取血, 查血象, 肝功(ALT, GGT)、总蛋白、白蛋白、球蛋白(TP, ALB, GLO)及肾功(BUN, CREA), 结果见表 1-3.

表 1 本造影剂给药后 7 d 小鼠血象变化结果 $n=10$

组别	WBC $/(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	RBC $/(\times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1})$	PLT $/(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$
本造影剂	6.51 ± 1.51	4.919 ± 0.82	468.1 ± 103.09
阴性对照组	5.75 ± 1.10	5.19 ± 0.62	401.75 ± 63.45
正常值	$8.0(4.0-12.0)$	$9.3(4.0-12.5)$	$300(100-600)$

表 2 本造影剂给药后 7d 小鼠肝功变化结果 $n=10$

组别	ALT/(IU \cdot L $^{-1}$)	GCT/(IU \cdot L $^{-1}$)	TP/(g \cdot L $^{-1}$)	ALB/(g \cdot L $^{-1}$)	GLO/(g \cdot L $^{-1}$)	A/G
本造影剂	58.7 \pm 26.47	2.4 \pm 0.96	44.3 \pm 4.13	30.2 \pm 1.68	14.1 \pm 2.68	2.18 \pm 0.35
正常值	66.5 \pm 21.3	1.4 \pm 0.84	47.7 \pm 4.78	32.2 \pm 2.48	15.5 \pm 3.3	2.16 \pm 0.45
阴性对照组	30—120	0—40	30—60	25—40	10—25	15—30:1

表 3 本造影剂给药后 7d 肾功变化结果 $n=10$

组别	BUN (mmol \cdot L $^{-1}$)	CREA (μ mol \cdot L $^{-1}$)	BUN/CR
本造影剂	6.255 \pm 0.56	38.3 \pm 6.11	154.2 \pm 48.6
阴性对照组	5.71 \pm 0.86	38.3 \pm 3.74	138.6 \pm 51.4
正常值	5.0—8.0	30—60	120—200

本造影剂是作为影像实验诊断用药, 影像诊断前只需一次用药, 经实验小鼠口服本品的最大耐受量在 33.24g/kg 以上, 是成人一次用量的 105 倍以上. 小鼠服用本品一周后, 体重、血象(白细胞、红细胞、血小板)、肝功(各丙转氨酶、各草转氨酶)、总蛋白、白蛋白、球蛋白及肾功(尿素氮、肌酐)的结果与阴性对照组比较均无显著差异, 口服给药是安全的.

3.2 造影剂的 MRI T_2 弛豫增强作用

不同中药磁石浓度对 MRI 的影响结果见表 4.

表 4 不同中药磁石浓度对磁共振成像的影响^{a)}

组	中药磁石 (mg \cdot mL $^{-1}$)	T_1 WI	T_2 WI	磁变形	信号强度
1	0.09	18	32	—	3
2	0.10	17	30	—	5
3	0.11	16	28	—	5
4	0.12	15	25	—	6
5	0.13	15	21	—	7
6	0.14	14	19	—	9
7	0.15	14	17	—	10
8	0.16	13	15	—	10
9	0.17	13	14	—	13
10	0.18	12	11	—	17
11	0.19	11	10	+	>20
12	0.20			+	>20

a) T_1 WI: 为 T_1 加权像时信号强度, T_2 WI: 为 T_2 加权像时信号强度. 磁变形: 磁性所致的图像失真和伪影出现, + 有, - 无.

由表 4 可见, 随着磁石浓度的增加, T_2 加权像时信号强度下降很快, 而 T_1 加权像时信号强度下降不显著, 故适于用作磁共振阴性增强剂. 在 0.13—0.17 mg/mL 的浓度范围的磁共振扫描结果

信号强度适中、无磁变性, 其中 0.16 mg/mL 的浓度测定结果为最佳. 因此, 选定此浓度作本造影剂的浓度标准.

3.3 人体上腹部 T_2 加权像

图 1, 2 分别为服用本造影剂前后, 人体上腹部 T_2 加权像.

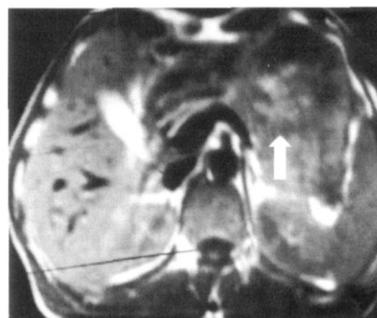


图 1 服用造影剂前 T_2 WI 像
胃内灰度值 38.0

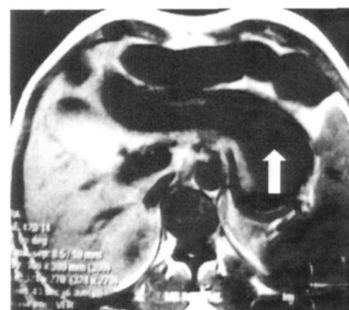


图 2 服用造影剂后 T_2 WI 像
胃内灰度值 7.0

从图 1 可见, 服用造影剂前后 T_2 WI 像, 胃内灰度值分别为 58.0, 7.0(灰度小于 10 公认为有阴性对比效果). 服用造影剂前, 胃内结构显示不清. 服用后胃内壁结构显示、勾画良好, 同周围组织界限分清, 胃腔呈阴性对比.

4 讨论

本造影剂中的磁性微粒粒径约 10—15 nm, 通

过前面的理论分析可知,其在造影剂中能够均匀分布而不下沉,且具有超顺磁性.超顺磁性微粒的磁矩和磁化率均远大于人体组织结构,它们可造成磁场不均匀,水分子扩散通过时,质子的横向磁化相位发生变化,加速了去相位过程,使得有关质子的 T_2 缩短,即 T_2 弛豫增强(负性增强).由于超顺磁性微粒与质子的共振频率不匹配而对 T_1 影响甚微^[10].所以,服用这种磁性流体造影剂,会造成信号降低,呈黑色或暗色,属阴性(负性)造影.

本文前面所讲MRI对胃肠道和腹腔实质脏器不能很好地显示与衬托勾画,而服用本造影剂后,胃肠内容物均呈暗色,而腹部脏器与肿瘤组织的亮度仍保持不变,它们之间的对比增强,腹部脏器与肿瘤组织就清晰地勾画出来了.

本造影剂服用安全,其主料中药磁石做为中药主要用于镇静安眠,可长期服用,在中国药典中均有明确记载和规定.本造影剂内的磁石用量远低于药典的规定用量.羧甲基纤维素钠为食品级.本造影剂为一次性口服用药,进入胃肠后,遵循液体食物代谢动力学规律,具有良好的黏附性、弥散性、以及整体连续性充盈效果,常规口服后12h内经粪便排出^[1].

综上所述,由纳米中药磁石为主料的超顺磁性口服磁共振胃肠造影剂,具有安全、稳定、不沉降、不团聚、无毒副作用、造影效果明显的特性,为改善磁共振在胃肠检查中的应用提供了依据.本研究将传统中药材和现代纳米材料技术相结合用于

现代医学影像诊断研究,本研究的设计思想在国内外首次提出,为发展我国的中药应用开辟了一个新的途径,其结果将产生广泛的临床应用价值、重要的学术和理论意义.

参 考 文 献

- 1 姚建,赵斌,王涛.新型口服磁共振造影剂D98A的基础和动物实验研究.中国医学影像学技术,2001,17(8):713
- 2 陈星荣,沈天真,王毅翔.磁共振成像造影剂的现状和进展.中华放射学杂志,1995(增刊),29:20
- 3 Yu KC, Wang GP, Ding SW, et al. Recent progresses in the development of contrast agents used in magnetic resonance imaging. Chinese Journal of Magnetic Resonance, 2004, 21(4): 505-525(In Chinese)
- 4 Lin HX, Chen Q. Review of contrast agents used for magnetic resonance imaging. Chinese Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2002, 19(2): 138-142(In Chinese)
- 5 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部).〔5〕,化学工业出版社,广东科技出版社1995,324,328
- 6 张银燕,尹衍升.纳米 Fe_3O_4 磁性液体稳定性的研究.化学物理学报,2004,17(1):83-86
- 7 龙毅,张正义,李守卫.新功能磁性材料及其应用.北京:机械工业出版社,1997,86-95
- 8 池长青,王之珊,赵胚智.铁磁性流体力学.北京:航空航天大学出版社,1993
- 9 徐叔云,卞如瀛,陈修.药理实验方法学.第二版.北京:人民卫生出版社,1991,201
- 10 Jung CW, Jacobs P. Physical and chemical properties of superparamagnetic iron oxide MR contrast agents; Ferumoxtran, ferumoxsil. Magn Reson Imaging, 1995, 13: 661-674