

超顺磁性纳米氧化铁颗粒淋巴结成像及其 与病理超微结构的比较

薛华丹¹, 雷 晶¹, 李 琢¹, 王德田², 周炜洵², 戴 威³, 金征宇¹

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 ¹放射科 ²病理科, 北京 100730

³中国医学科学院 北京协和医学院 基础医学研究所电镜室, 北京 100005

通信作者: 金征宇 电话: 010-65295441, 电子邮件: jin_zhengyu@163.com

摘要: **目的** 研究不同性质淋巴结超顺磁性纳米氧化铁颗粒 (USPIO) 的增强磁共振特征, 探讨其与淋巴结超微结构的关系。**方法** 36 只健康新西兰兔随机分为炎症组及肿瘤转移组, 兔足垫注射完全弗氏佐剂, 用于建立膈窝淋巴结的炎性增生模型; 兔后小腿肌肉接种 VX2 瘤株, 用于建立膈窝肿瘤淋巴结转移模型。两组建模后动物均经静脉注射 90 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 的 USPIO, 于注射前及注射后 24 h 分别行磁共振成像 (MRI) 扫描观察淋巴结信号强度及 T2 值变化并计算强化率, 扫描后取出膈窝淋巴结行 HE 染色、普鲁士蓝染色及电镜切片, 观察淋巴结超微结构的变化、铁颗粒在淋巴结内的分布特征, 分析病理显微结构与淋巴结强化的关系。**结果** 炎症组 36 枚淋巴结表现为不同程度的反应性增生, 肿瘤转移组共 26 枚淋巴结为肿瘤转移性。平扫时炎性增生的淋巴结和肿瘤转移性淋巴结的 T2 信号强度差异无显著性, USPIO 强化后, 炎性增生淋巴结中心 T2 信号强度明显降低, 肿瘤转移淋巴结则表现为均匀而不明显的 T2 信号下降, 二者淋巴结强化率分别为 57.39% 和 29.45%, 差异具有显著性 ($P < 0.01$)。HE 染色、普鲁士蓝染色及电镜切片显示淋巴结内的 USPIO 铁颗粒主要分布于淋巴结髓索结构内, 副皮质区及皮质区巨噬细胞相对较少, 与 MRI 图像相对应; 电镜检查显示 USPIO 颗粒均存在于巨噬细胞的胞饮泡内。肿瘤转移淋巴结中, 4 枚正常淋巴结结构丧失, 19 枚仍存在部分淋巴结结构但其内含 USPIO 铁颗粒的巨噬细胞减少且巨噬细胞内铁颗粒数目减少, 3 枚仅见小片状包膜下转移灶。**结论** 良恶性淋巴结 USPIO 强化特征与淋巴结的超微结构特别是巨噬细胞在结内的分布及其功能状态有较密切关系, 可能影响 USPIO 对淋巴结性质的诊断准确性。

关键词: 超顺磁性纳米氧化铁颗粒; 淋巴结; 磁共振成像

中图分类号: R814.42 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-503X(2009)02-0139-07

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2009.02.005

Lymph Node Image with Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide and Comparison with Pathological Result

XUE Hua-dan¹, LEI Jing¹, LI Zhuo¹, WANG De-tian², ZHOU Wei-xun², DAI Wei³, JIN Zheng-yu¹

¹Department of Radiology, ²Department of Pathology, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China

³Department of Electrospectroscopy, Institute of Basic Medical Sciences, CAMS and PUMC, Beijing 100005, China

Corresponding author: JIN Zheng-yu Tel: 010-65295441, E-mail: jin_zhengyu@163.com

ABSTRACT: Objective To assess the characteristics of enhanced magnetic resonance image with ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) in the inflammatory and tumor metastatic rabbit model, and explore its relevance with histologic ultrastructural findings. **Methods** Totally 36 New Zealand white rabbits

were randomly divided into lymphadenitis group and metastatic group. Complete Freund's adjuvant was injected into the bilateral dorsal footpads of 18 rabbits to set up ipsilateral lymphadenitis model. The other 18 rabbits received a subcutaneous implantation of VX2 tumor cell suspension (1.5×10^7 cells/ml) in both thighs to set up metastatic lymph node model. Magnetic resonance scan were performed 24 hours before and after USPIO (90 $\mu\text{mol Fe/kg}$) injection. T2 values of each lymph node were measured and lymph node T2 enhancement rate was calculated as well. HE staining, Prussian blue staining, and electronic microscopy were performed to observe the pathological microstructure changes and the distribution of the iron particle in lymph node. Relationship between lymph nodes USPIO enhancement and its microstructures were further analyzed. **Results** Thirty-six lymph nodes in lymphadenitis group showed different degrees of reactive hyperplasia. Twenty-six lymph nodes in metastatic group were invaded by tumor cell. Non-enhanced scan showed mild difference between T2 signal intensity of the two pathological lymph node types. After USPIO enhancement, inflammatory lymph nodes showed distinct T2 signal reduction at the center, and metastatic lymph nodes showed homogenous and faint T2 signal reduction. Enhancement rate of benign and malignant lymph nodes were 57.39% and 29.45% respectively ($P < 0.01$). HE staining and Prussian blue staining indicated USPIO particles located mainly in the macrophages at inflammatory lymphatic medulla, while paracortical area and cortical area contained relatively much less USPIO particles due to less macrophages distribution. MRI findings were correlated with the pathological results. Electronic microscopy also verified that the majority of USPIO particles were located in the numerous cytophagic bubbles of macrophages. Lymph nodes metastasis including 4 lymph nodes with completed structure destruction due to entire tumor infiltration, 19 lymph nodes with partially lymph node structure destruction but reduced USPIO-contained macrophage numbers or reduced USPIO particles in macrophages, and 3 lymph nodes with only localized foci tumor metastasis at subcapsular area. **Conclusions** USPIO enhancement pattern of different lymph nodes is closely related to distribution and functional status of the intra-node macrophages. It may affect the accuracy of the lymph node property diagnosis based on USPIO enhanced image.

Key words: ultrasmall superparamagnetic iron oxide; lymph node; magnetic resonance imaging

Acta Acad Med Sin, 2009,31(2):139-145

近年纳米技术的发展为淋巴结的靶向性及早期诊断提供了新的机遇,研究表明应用网状内皮系统靶向性造影剂-超顺磁性纳米氧化铁颗粒 (ultrasmall superparamagnetic iron oxide, USPIO) 的磁共振 (magnetic resonance, MR) 成像可以对淋巴结进行更为准确的定性诊断^[1]。但大多数研究只是从淋巴结大体病理上判断 USPIO 的准确性、敏感性及特异性,对淋巴结精细病理解剖结构与 USPIO 在淋巴结内的强化部位、特点及信号强弱关系等的研究较少。本研究旨在采用不同模型淋巴结的 MR 增强影像学表现与病理标本的准确对照,通过研究淋巴结 USPIO 增强 MR 影像特征,从病理显微结构上探讨 USPIO 对良恶性淋巴结鉴别诊断的临床应用价值。

材料和方法

材料 健康雄性新西兰兔 36 只,体重 ($2.5 \pm$

0.5) kg,由北京协和医院动物中心提供;完全弗氏佐剂购于 Sigma 公司,VX2 瘤株购于北京协和医学院基础医学研究所细胞中心;USPIO 由法国 Guerbet 公司惠赠。

动物模型的建立 36 只兔随机分成 2 组,每组 18 只,分别用于建立炎性淋巴结模型和淋巴结肿瘤转移模型。

炎性淋巴结模型的建立: 以 3% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 经耳缘静脉麻醉后,在兔双足脚垫处分别注射 0.5 ml 完全弗氏佐剂,注射后 2 周建立腭窝炎症淋巴结模型。

淋巴结肿瘤转移模型: 浓度为 1.2×10^7 /ml 的 VX2 瘤株单细胞悬液,2 ml 注射器吸取,1 ml/单侧,于兔双侧小腿肌肉接种,接种 3 周后建立腭窝淋巴结肿瘤转移模型。

核磁扫描 扫描前从兔耳缘静脉注射 3% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 麻醉。增强前及 USPIO 注射 24 h

后的扫描均采用 GE Signal Excite HD 1.5 T 超导型磁共振扫描仪, 包括轴位快速自旋回波 T2 加权序列 (fast spin echo T2 weighted image, FSE T2WI) 及 T2 map 序列。体位为俯卧位, 足先进, 选用八通道头颈相控阵线圈, 轴位 T2 map 成像参数: 重复时间 (repetition time, TR) 1 200 ms, 回波时间 (echo time, TE) 11、22、33、44、55、66 ms, 层厚 2 mm, 层间距 0 mm, 激励次数 (number of excitation, NEX) = 1, 矩阵 128 × 128, 视野 (field of view, FOV) 16 cm × 16 cm。FSE T2WI (TR 2 400 ms, TE 70.6 ms)。USPIO 增强剂由耳缘静脉缓慢注射, 剂量为 90 μmol Fe/kg (相当于 5.03 mgFe/kg)。

病理学检查 处死实验兔, 取淋巴结, 朝向膈窝方向为前面, 横断面切开, 厚度约 3 μm, 用 10% 中性甲醛溶液浸泡, 石蜡包埋, 同一标本分别进行 HE 染色和普鲁士蓝铁染色。HE 染色标本在体式镜及显微镜下观察, 注意炎症性淋巴结皮质区、副皮质区及髓索的比例差异及肿瘤转移性淋巴结中瘤巢的大小。普鲁士蓝铁染色标本在高倍镜下观察铁颗粒在淋巴结内的分布。最后 1 例兔炎症模型及肿瘤转移模型的双侧淋巴结标本横断面切开后, 取一半标本进行常规固定及染色, 另一半用 2.5% 的戊二醛液固定 12 h 后, 经锇酸固定、乙醇脱水、环氧丙烷浸泡, 最终采用环氧树脂包被。样品经常规超薄切片后, 用乙酸双氧铀及枸橼酸铅双染色, 采用 JEM-1200EX 透射电子显微镜观察巨噬细胞的形态及 USPIO 颗粒的位置。病理结果由 1 名高年病理科主治医师与 1 名高年放射科主治医师共同读片记录。

图像分析 由 2 名从事多年放射科肿瘤影像学工作的医师在不知道病理结果的情况下共同观察 USPIO 增强前后 FSE T2WI 包括淋巴结的信号变化范围在内的淋巴结信号强度变化特点。在 SUN ADW 4.2 工作站上测定淋巴结 T2 值并计算强化率。具体测量方法: 经 GE Functool 软件处理, 选取整个淋巴结横断面作为感兴趣区 (region of interest, ROI), 连续测量 3 个层面后取平均值, 分别测定淋巴结在 USPIO 增强前及增强后的 T2 值, 并计算其强化率, 公式: $M_R = (M_o - M_s) / M_o \times 100\%$ 。式中 M_o 、 M_s 分别为增强前、后的淋巴结 T2 值。记录图像强化特征后结合病理结果评价淋巴结的强化特征与淋巴结病理改变的关系。

统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件, 根据病理结果将炎症模型兔的炎症淋巴结与肿瘤转移模型

兔的转移性淋巴结进行比较, 首先比较两者 USPIO 增强前 T2 值有无差异, 其次比较二者增强后 T2 值有无差异, 最终对 2 组淋巴结增强后 T2 强化率进行比较。对各组数据首先进行正态性分布检验 (Kolmogorov-Smirnov 检验), 如符合正态性分布则采用独立样本 *T* 检验, 如不符合正态性分布, 则采用非参数秩和检验 (Wilcoxon 检验)。 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性。

结 果

淋巴结病理诊断结果 根据病理诊断结果, 炎症组所有 36 枚膈窝淋巴结均可见不同程度的炎症增生性改变, 包括以髓索增生为主及以副皮质区或皮质区增生为主; 肿瘤转移组 36 枚淋巴结中 10 枚为炎症增生性改变, 26 枚淋巴结为不同程度的肿瘤转移, 其中 4 枚淋巴结为面积较小的局灶性转移, 较小的瘤巢仅在淋巴结包膜下分布, 占有淋巴结面积不超过 30% 且瘤巢未累及髓索; 19 枚转移面积在 50% ~ 80%, 主要包括包膜下的多灶性转移或经髓索的转移; 3 枚淋巴结为肿瘤浸润导致的淋巴结完全性液化坏死改变, HE 染色表现为大片红染区, 仅存在包膜结构, 内部结构完全丧失。

淋巴结 USPIO 强化特征及其与病理结构的关系

炎症组炎症增生性淋巴结 ($n = 36$) 经 USPIO 强化后在 T2WI 上显示强化区域呈极低信号, 强化程度均匀, 主要分布在淋巴结中心, 呈宽窄不一的环形或 C 形, 强化区周围尚可见环形无明显强化区 (图 1)。结合病理结果显示以髓质增生为主的炎症淋巴结 USPIO 增强后可见较宽大的 USPIO 强化中心, 外周末强化区较菲薄 ($n = 14$); 以副皮质及皮质增生为主的炎症淋巴结 USPIO 增强后低信号区小而集中, 外周无明显强化区较宽大 ($n = 22$) (图 2)。肿瘤转移组 26 枚转移性淋巴结中, 强化特征不尽一致。4 枚面积较小的局灶性淋巴结转移的淋巴结在 USPIO 增强前呈均匀的 T2 稍高信号, 增强扫描可见淋巴结中心区域不连续或受挤压变形的近环形极低信号强化区 (图 3)。19 枚肿瘤浸润面积超过 50% 在 USPIO 增强前呈 T2WI 稍高信号, 强化后淋巴结信号轻度均匀性减低, 但不表现为中心的环形极低信号区 (图 4)。3 枚完全坏死液化的淋巴结呈较高的 T2 信号强度, USPIO 增强后无明显信号减低变化 (图 5)。

淋巴结 T2 值及强化率 USPIO 增强前炎症淋巴

结 ($n=36$) 及肿瘤转移淋巴结 ($n=26$) 的 T2 值均符合正态性分布 ($P=0.200$, $P=0.175$), 肿瘤转移淋巴结与炎性淋巴结的增强前 T2 值差异具有显著性 ($P=0.001$), 但绝对值相差仅 20 ms; USPIO 增强后

炎性淋巴结的 T2 值明显降低, 转移性淋巴结 T2 值减低较少, 两者间 T2 值差异具有显著性 ($P=0.000$)。炎性淋巴结与转移性淋巴结的平均强化率差异具有显著性 ($P=0.000$) (表 1)。

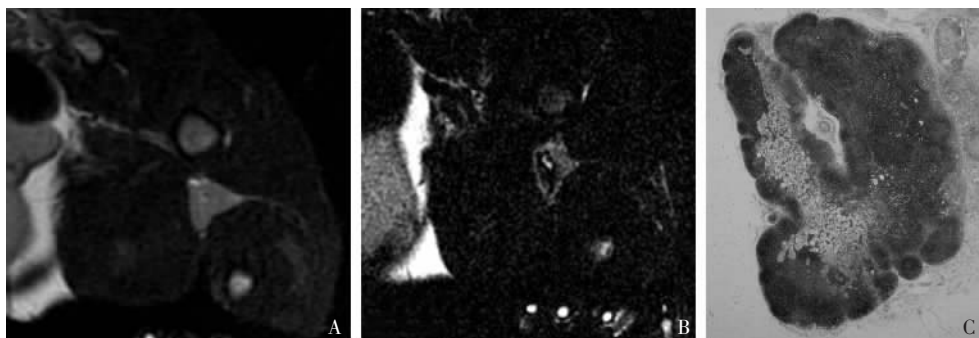


图 1 右侧腘窝炎性增生淋巴结轴位 MR 及病理 HE 染色图像

Fig 1 Axial MR and pathological HE stained images of right popliteal inflammatory hyperplastic lymph node

A. 注射 USPIO 前 T2WI 图像; B. 注射 USPIO 24 h 后 T2WI 图像; C. 体式镜下 HE 染色图像

增强前淋巴结 T2 信号基本均匀一致, 增强后可见淋巴结中心环形信号减低区及外周的环形无明显强化区, 增强后淋巴结中心尚可见一点状高信号区。与病理结果对照显示强化明显的区域主要位于淋巴结的髓索部分, 无明显强化区主要对应于淋巴结的皮质及副皮质区, 中心的点状高信号区为淋巴结门的血管结构

MR: 磁共振; USPIO: 超顺磁性纳米氧化铁颗粒; T2WI: T2 加权像

A. T2WI image before USPIO injection; B. T2WI image 24 hours after USPIO injection; C. HE staining under anatomic microscope
T2 signal intensity of the lymph node was homogenous before USPIO injection. After injection, lymph node was heterogeneously enhanced with a central ring-like signal reduction area and a peripheral mild enhanced circular area. Notably, there was a high signal dot at the center. Compared with pathological result, overt signal reduction area correlated with lymph node medulla, and peripheral relatively mild enhanced area correlated with the paracortical and cortical area. Center high signal dot was pathologically vascular structure at the lymph node hilum

MR: magnetic resonance; USPIO: ultrasmall superparamagnetic iron oxide; T2WI: T2 weighted image

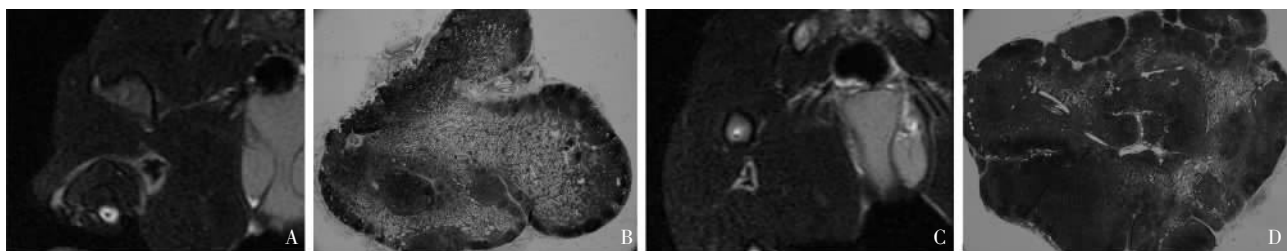


图 2 不同病理特征的炎性淋巴结 USPIO 强化特征

Fig 2 Characteristics of USPIO enhancement of inflammatory lymph nodes with different pathological features

以髓质增生为主的炎性淋巴结的 USPIO 增强图像 (A) 及病理 HE 染色图像 (B): USPIO 增强后可见较宽大的 USPIO 强化中心, 外周末强化区较菲薄, HE 染色可见髓质较丰满, 皮质及副皮质区菲薄; 以副皮质及皮质增生为主的炎性淋巴结的 USPIO 增强图像 (C) 及病理 HE 染色图像 (D): USPIO 增强后低信号区小而集中, 外周无明显强化区较宽大, HE 染色可见髓质较少, 皮质及副皮质增生较明显

USPIO enhanced T2WI image (A) and HE staining image (B) of inflammatory lymph node mainly with medulla hyperplasia: post-USPIO enhancement image showed lymph node was heterogeneously enhanced with a large central signal reduction area and a thin peripheral high signal intensity circular area. HE staining showed a bulky medulla and slim paracortical and cortical area. USPIO enhanced T2WI image (C) and HE staining image (D) of inflammatory lymph node mainly with cortex and paracortex hyperplasia: post-USPIO enhancement image showed lymph node was heterogeneously enhanced with a small central signal reduction area and a thick peripheral high signal intensity circular area. HE staining showed a normal sized medulla and hyperplastic paracortex and cortex

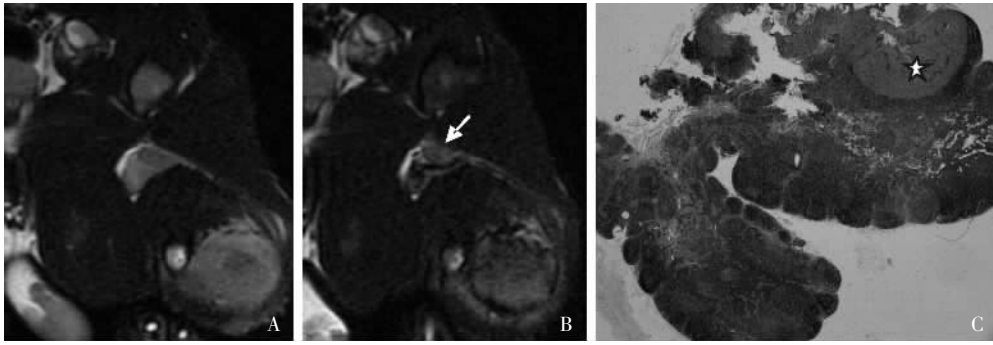


图3 右侧腘窝淋巴结局灶性转移 MR 及病理 HE 染色图像

Fig 3 Axial MR and pathological HE stained images of right popliteal metastatic lymph node

A. 注射 USPIO 前 T2WI 图像; B. 注射 USPIO 24 h 后 T2WI 图像; C. 体式镜下 HE 染色图像

增强前淋巴结呈较均匀的稍高 T2 信号; 增强后可见淋巴结中心区域极低的 T2 信号区, 淋巴结的边缘及偏外上方的小灶性卵圆形区域 (箭头) 强化不明显, 与病理结果对照显示 T2 低信号区主要为髓索区, 边缘为副皮质区及皮质区, 外上方的小灶性卵圆形区域为包膜下的肿瘤转移灶 (☆)

A. T2WI image before USPIO injection; B. T2WI image 24 hours after USPIO injection; C. HE staining under anatomicoscopy
T2 signal intensity of the enlarged metastatic lymph node was homogeneously high before USPIO injection. After injection, lymph node showed obviously low T2 signal intensity at the central area, while peripheral area and superior lateral oval area (arrow) showed mild enhancement. Compared with pathological result, overt signal reduction area correlated with lymph node medulla, and peripheral relatively mild enhanced area correlated with the paracortical and cortical area. And superior lateral oval area with no enhancement correlated with metastatic foci (☆)

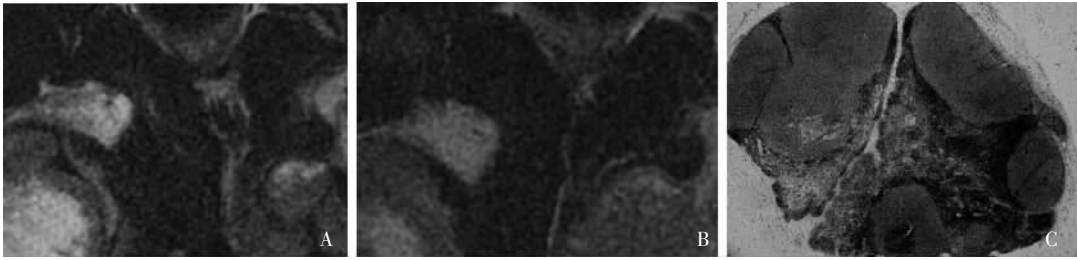


图4 左侧腘窝肿瘤转移淋巴结轴位 MR 及病理 HE 染色图像

Fig 4 Axial MR and pathological HE stained images of left popliteal metastatic lymph node

A. 注射 USPIO 前 T2WI 图像; B. 注射 USPIO 24 h 后 T2WI 图像; C. 体式镜下 HE 染色图像

增强前增大的转移性淋巴结稍高 T2 信号; 增强后淋巴结未见明确强化, 与病理结果对照显示淋巴结内约 40% 面积被巢状肿瘤组织浸润, 但正常淋巴结结构仍然大致存在

A. T2WI image before USPIO injection; B. T2WI image 24 hours after USPIO injection; C. HE staining under anatomicoscopy
T2 signal intensity of the enlarged metastatic lymph node was high before USPIO injection. After injection, lymph node showed no obvious enhancement. Compared with pathological result, about 40% of the area of the lymph node was infiltrated with tumor tissue, yet normal lymph node structure still existed

表1 炎性淋巴结及转移性淋巴结的 T2 值及强化率

Table 1 T2 value and enhancement rate of inflammatory and metastatic lymph nodes

淋巴结病理结果 Pathological result of lymph nodes	增强前 T2 值 T2 value before enhancement (ms)	增强后 T2 值 T2 value after enhancement (ms)	强化率 Enhancement rate (%)
炎性淋巴结 Inflammatory lymph nodes (n = 36)	122.47 ± 24.30	50.59 ± 7.37	57.39
转移性淋巴结 Metastatic lymph nodes (n = 26)	103.73 ± 14.72*	73.23 ± 21.33**	29.45**

与炎性淋巴结比较, * P = 0.001, ** P = 0.000

* P = 0.001, ** P = 0.000 compared with inflammatory lymph nodes

普鲁士蓝铁染色结果 与肿瘤转移性淋巴结相比, 炎症性淋巴结中的蓝色铁颗粒较多, 且大多分

布在髓索内；肿瘤转移性淋巴结内蓝色铁颗粒较少，且瘤巢内无铁颗粒的沉积（图6）。

电镜观察结果 炎症淋巴结电镜观察显示髓索内的大量吞噬了铁颗粒的巨噬细胞，细胞伪足较多，胞浆内可见大量含有铁颗粒的胞饮泡，部分图像尚可见正在吞噬铁颗粒的巨噬细胞。肿瘤转移淋巴结中的巨噬细胞内可见多个溶酶体，部分溶酶体内可见细胞残迹，未见到含铁颗粒的胞饮泡结构（图7）。

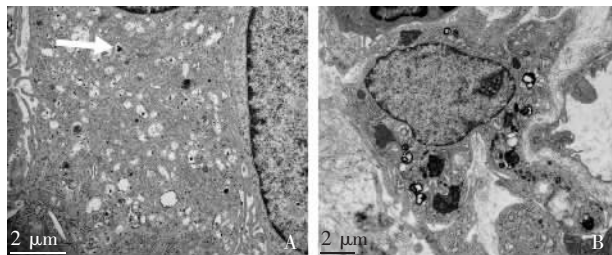


图7 炎症及转移性淋巴结中巨噬细胞的电镜图片

Fig 1 Electronic images of macrophage in inflammatory and metastatic lymph nodes

A. 炎症淋巴结中的巨噬细胞，其内可见大量含有铁颗粒的胞饮泡（箭头）；B. 转移性淋巴结中的巨噬细胞，胞浆内尚可见大量细胞碎屑及残迹，但未见含铁颗粒的胞饮泡结构

A. Electronic image of macrophage in an inflammatory lymph node, and many black granule were observed in the cytophagic bubbles of the macrophage representing iron particles (arrow). B. Electronic image of macrophage in a metastatic lymph node, and plenty of cellular residues were seen scattered around the plasma but no black granule were found inside the cell

讨 论

对于肿瘤患者来说，能否准确地评价淋巴结转移关系到临床分期、治疗计划的制定和对预后的判断。常规影像学技术包括CT、磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）、超声等不同方法在评价转移性淋巴结时存在敏感性和特异性不高的问题^[2-4]。新型MR阴性造影剂USPIO由非化学计量的 Fe_3O_4 磁性单晶体组成，外面包裹低分子量葡聚糖^[5]，属于单核网状内皮系统造影剂，可以被淋巴结内的巨噬细胞吞噬，使得淋巴结在磁共振图像上呈低信号改变。目前USPIO已经以早期临床试验的方式应用到了以腹腔恶性肿瘤为主的淋巴结转移诊断评估中，敏感性82%~100%、特异性92.5%~100%^[6-9]。近期

研究显示USPIO增强MR图像检测兔髂血管周围淋巴结的敏感性和准确度显著高于正电子发射断层扫描和CT，并有助于发现<5 mm微小转移淋巴结^[10]。可见，磁性氧化铁纳米微粒以其高特异高敏感性在区分良恶性淋巴结中有着不可替代的作用，应用网状内皮系统靶向性造影剂的MR成像可以对淋巴结进行更为准确的定性诊断。但USPIO的淋巴结成像方法仍然存在一定比例的假阳性率及假阴性率，如Michel等^[6]报道USPIO增强对乳腺癌患者淋巴结诊断的敏感性仅为82%。本研究显示炎症性淋巴结较肿瘤转移淋巴结的USPIO强化更为明显，同时，USPIO的淋巴结强化特征与其内的超微结构有着很大关系，有可能解释前人研究中假阳性及假阴性的发生。

由于USPIO被巨噬细胞吞噬后沉淀于淋巴结内使得淋巴结的T2弛豫缩短而成像。而淋巴结内的巨噬细胞虽位于皮质淋巴窦、副皮质区、髓索、髓质淋巴窦等各个部位，但主要分布于髓索及髓质淋巴窦，即淋巴结的中心，本研究普鲁士蓝染色证实了这一现象。因此可以看到炎症淋巴结的USPIO强化是以髓质强化为主的中心样强化，周边区域强化不明显。若淋巴结皮质内淋巴滤泡增生较明显，副皮质区扩大，则淋巴结的强化区域缩小，在MRI图像上也可以看到淋巴结不均匀强化的表现，导致诊断上假阳性的出现。肿瘤较常见的淋巴结转移方式是被膜下的巢状转移。但是，当瘤巢体积较小未累及髓质区导致髓质区变形或破坏时，髓质的USPIO强化表现不会被影响，导致诊断上假阴性的出现。有些淋巴结虽然肿瘤组织未完全浸润破坏淋巴结结构，但在USPIO增强后淋巴结强化仍然不明显，这可能与肿瘤浸润淋巴结后影响结内巨噬细胞功能有关。电镜结构显示巨噬细胞内含有大量的细胞残迹，提示巨噬细胞的吞噬功能可能出现饱和。

兔膈窝部只有一个淋巴结，便于取材和定位，病理切片采用3 μm横断面，与影像扫描参数断面基本保持一致，保证了淋巴结的断面病理结构与MRI图像的精确对照。本研究的剂量采用相当于5 mg/kg铁颗粒，而其他针对人及兔淋巴结的研究多采用2.6 mg/kg^[8,10-11]，因此良性淋巴结的不均匀强化应不是剂量不足引起的。本研究存在的不足包括：（1）对淋巴结内转移灶的显示受到空间分辨力、USPIO的剂量以及转移灶的具体定位（生发中心或淋巴窦）等几个因素的影响；（2）磁化率效应取决于主磁场强度和梯度场强度，敏感度受到制约，故其对于淋

巴结内微小转移灶和包膜下浸润的前哨淋巴结的诊断意义值得进一步探讨；(3) 本研究发现的假阳性及假阴性的可能原因是基于兔淋巴结而非人淋巴结的病理改变，用于推广到人淋巴结 USPIO 强化特征的解释可能存在因物种差异导致的不一致。

综上，磁性氧化铁纳米微粒对淋巴结的强化能力与淋巴结的超微结构有着密切的关系，可能导致临床应用中假阳性及假阴性情况的存在。但随着对其发生机制的深入探讨和研究，有助于对 USPIO 诊断淋巴结性质的检查方法进行有效的调整，使之更好地应用于临床。

(本文图 5, 6 见插图第 3 页)

参 考 文 献

- [1] Saksena MA, Saokar A, Harisinghani MG. Lymphotropic nanoparticle enhanced MR imaging (LNMRI) technique for lymph node imaging [J]. *Eur Radiology*, 2006, 58(3): 367-374.
- [2] Sumi M, Ohki M, Nakamura T. Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with head and neck squamous cell carcinomas [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 176(4): 1019-1024.
- [3] van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, *et al.* Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria [J]. *Radiology*, 1990, 177(2):379-384.
- [4] Chikui T, Yonetsu K, Nakamura T. Multivariate feature analysis of sonographic findings of metastatic cervical lymph nodes; contribution of blood flow features revealed by power Doppler sonography for predicting metastasis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(3):561-567.
- [5] Wang YX, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging [J]. *Eur Radiology*, 2001, 11(11):2319.
- [6] Michel SC, Keller TM, Froehlich JM, *et al.* Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement [J]. *Radiology*, 2002, 225(2):527-536.
- [7] Mazda M, Christopher CR, Andreas K, *et al.* Axillary lymph node metastases in patients with breast carcinomas: assessment with nonenhanced versus USPIO-enhanced MR imaging [J]. *Radiology*, 2006, 241(2):367-377.
- [8] Gulmarea AR, Tabatabei S, Dahl D, *et al.* Pilot study evaluating use of lymphotropic nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging for assessing lymph nodes in renal cell cancer [J]. *Urology*, 2008, 71(4):708-712.
- [9] Tokuhara T, Tanigawa N, Matsuki M, *et al.* Evaluation of lymph node metastases in gastric cancer using magnetic resonance imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO): diagnostic performance in post-contrast images using new diagnostic criteria [J]. *Gastric Cancer*, 2008, 11(4):194-200.
- [10] Choi SH, Moon WK, Hong JH, *et al.* Lymph node metastasis: ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging versus PET/CT in a rabbit model [J]. *Radiology*, 2007, 242(1):137-143.
- [11] Max JL, Sanne ME, Alfons GH. USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer: predictive criteria [J]. *Radiology*, 2008, 246(3):804-811.

(2009-02-11 收稿)