

## Progress in research of magnetic resonance imaging of manganese contrast agent

GONG Ming-fu, YANG Hua, ZOU Li-guang\*

(Department of Radiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**[Abstract]** Manganese ion ( $Mn^{2+}$ ) is calcium ( $Ca^{2+}$ ) analog and is also a paramagnetic material. Manganese ion-based MRI contrast agent possesses unique advantage when it is performed in liver and nervous system. The nanoparticles alloyed with manganese have stronger paramagnetic than conventional ones, and molecular imaging based on ultra-sensitive manganese-doped nanoparticles is arousing more and more attention. Application status of manganese contrast agent in liver, nervous system and MR molecular imaging based on nanoparticles alloyed with manganese were reviewed in this article.

**[Key words]** Manganese ion; Contrast media; Manganese ferrate nanoparticles; Magnetic resonance imaging

## 锰对比剂磁共振成像研究进展

龚明福, 杨 华 综述, 邹利光\* 审校

(第三军医大学新桥医院放射科, 重庆 400037)

**[摘要]** 基于锰离子的对比剂在肝脏和神经系统 MR 中的应用具有独特优势。杂合入锰的纳米颗粒具有较常规纳米颗粒更强的顺磁性。目前基于超敏感的锰纳米颗粒的分子影像越来越受到重视。本文针对含锰对比剂在肝脏、神经系统中的应用以及锰纳米颗粒在 MR 分子影像学中的应用现状进行综述。

**[关键词]** 锰离子; 对比剂; 铁酸锰纳米颗粒; 磁共振成像

**[中图分类号]** R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2013)01-0142-04

MRI 具有良好的软组织对比度, 是临床常用的影像学检查技术。MRI 对比剂能改变积聚部位周围质子的 T2 和 T1, 改变相应部位的 MR 信号, 提高积聚部位和周围组织器官的对比度。锰是顺磁性物质, 能影响周围质子的 T1、T2, 已作为对比剂用于 MR 检查中; 利用基于锰制备的肝特异性 MRI 对比剂——锰福地匹三钠 (mangafodipir trisodium, Mn-DPDP) 可提高肝脏疾病的检出率, 并将锰离子 ( $Mn^{2+}$ ) 用于神经系统功能成像研究。作为一种新型的 MRI 对比剂, 近年来, 磁性纳米颗粒 (magnetic nanoparticles, MNs) 逐

渐成为研究热点。铁酸锰纳米颗粒具有粒径小、单分散性好及磁化强度高的优点, 作为 MRI 对比剂具有很高的应用价值, 并能通过表面修饰连接不同的生物靶分子, 在分子影像学领域展现出很好的应用前景。

### 1 锰对比剂的生理、物理化学基础

锰是人体必需的微量元素, 在人体内参与骨质形成、脂肪和糖类新陈代谢、血糖调节和钙吸收等多种生理活动<sup>[1-2]</sup>; 体内锰的总含量约为 12~20 mg, 主要分布在线粒体较为丰富的器官, 如肝脏和大脑<sup>[3]</sup>。食物是人体锰的主要来源, 成人每日饮食中约含锰 2~9 mg, 约 3%~5% 被吸收<sup>[4]</sup>。食物中的  $Mn^{2+}$  在小肠通过主动吸收被转运至血液, 与血液中不同配体形成复合物, 包括谷氨酰胺转移酶、 $\beta_1$ -球蛋白、白蛋白和转铁蛋白, 其中约 80% 锰与  $\beta_1$ -球蛋白结合。血液中的  $Mn^{2+}$  在肝脏进行解毒后通过胆汁分泌的方式清除。

锰是一种过渡金属元素, 其外层电子层排布为

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81071197)。

**[作者简介]** 龚明福(1986—), 男, 湖南益阳人, 在读硕士。研究方向: 磁共振分子成像。E-mail: hummer198625@sina.com

**[通讯作者]** 邹利光, 第三军医大学新桥医院放射科, 400037。

E-mail: zoulg@mail.tmmu.com.cn

**[收稿日期]** 2012-05-25 **[修回日期]** 2012-12-11

$3d^5 4s^2$ , 在第三轨道上有 5 个不成对的电子, 故具有很强的顺磁性和很好的弛豫效能, 能缩短周围氢质子的 T1 和 T2, 引起相应信号 MR 改变<sup>[5]</sup>。与钆( $Gd^{2+}$ )相似, 锰的强化特性随对比剂浓度改变而呈双向性变化, 即低浓度时缩短 T1, T1WI 呈高信号; 高浓度时缩短 T2, T2WI 呈低信号。同时,  $Mn^{2+}$  和  $Ca^{2+}$  具有相似的离子半径, 生理特性与  $Ca^{2+}$  十分相似, 能模拟  $Ca^{2+}$  示踪脑部的神经活动, 故锰可作为顺磁性很好的对比剂应用于 MR 检查, 在肝脏、中枢神经系统和 MRI 分子影像等领域具有良好应用前景。

## 2 锰对比剂在肝脏成像中的应用

锰福地匹三钠(mangafodipir trisodium, Mn-DPDP)是 FDA 批准商业化的肝特异性 MRI 对比剂。Mn-DPDP 是一种金属螯合物, 由  $Mn^{2+}$  和 2 个磷酸吡哆醛基对称性螯合而成。磷酸吡哆醛的分子结构与维生素 B<sub>6</sub> 类似, 使 Mn-DPDP 能通过维生素 B<sub>6</sub> 的吸收途径被肝细胞摄取<sup>[6-7]</sup>。Mn-DPDP 自身的弛豫效能很低( $q=0$ ), 但进入正常肝细胞内的 Mn-DPDP 可通过细胞内的功能蛋白将其代谢, 成为特定构型, 使其 T1 效能明显增强, 导致正常肝细胞 T1 缩短, 实现对正常肝细胞的特异性显像。

Elizondo 等<sup>[3]</sup>利用动物模型对 Mn-DPDP 在体内的生物分布、药代动力学、弛豫效率、急慢性毒性等进行评价, 发现 Mn-DPDP 主要经肾脏和肠道排泄; 注射对比剂 30 min 后, 约 13% 的 Mn-DPDP 被肝细胞摄取, 相同条件下其 R1 值是钆特酸葡甲胺(gadoterate meglumine, Gd-DOTA)的 3 倍, 且当 Mn-DPDP 的量达到临床预期使用量的 23 倍时, 未出现明显不良反应。Lim 等<sup>[8]</sup>将 Mn-DPDP 应用于 54 名健康志愿者, 发现静脉注射 Mn-DPDP 后 1 min 出现明显的肝实质信号改变, 信号强度在 10 min 达高峰, 且能持续 30 min; 除少数受试对象出现一过性血压升高、脉搏增快和头面部轻微发热外, 未出现任何药物相关临床症状, 提示 Mn-DPDP 用于肝细胞特异性显像是可行的, 且在诊断剂量范围内是安全的。

在肝脏疾病的诊断方面, Vogl 等<sup>[9]</sup>对 8 例肝细胞源性疾病患者进行 Mn-DPDP 增强 MR 检查, 结果所有病灶 T1WI 呈现高信号。Murakami 等<sup>[10]</sup>对一组肝硬化患者进行 Mn-DPDP 增强对照研究, 发现 T1WI 中正常肝组织呈高信号, 非肝硬化组肝脏组织强化明显高于肝硬化组; 进一步与病理结果对照发现, 硬化肝组织中有纤维化和铁质沉着的区域信号减弱较明显, 而良性再生结节区信号明显增强, 提示 Mn-DPDP 增

强 MRI 可应用于诊断肝硬化。Rockall 等<sup>[11]</sup>利用 Mn-DPDP 增强 MRI 对神经内分泌肿瘤的肝脏转移进行对比研究, 对 11 例患者依次进行 MRI T1WI、MRI T2WI 和 Mn-DPDP 增强扫描, 病灶在 3 个序列中均显示为低信号团块; Mn-DPDP 增强 MRI 中, 由于正常肝细胞对 Mn-DPDP 的吸收, 使病灶周围正常肝组织呈高信号; T1WI、T2WI 和 Mn-DPDP 增强 MRI 对全部 11 例 265 个肝内转移灶的检出率分别为 48%、52% 和 92%; Mn-DPDP 增强 MRI 明显提高了对转移灶的检出率, 并在小病灶的检出率方面具有更大优势。Karabacakoglu 等<sup>[12]</sup>对 51 例肝脏疾病患者(包括 13 例原发性肝细胞癌、18 例肝转移癌、14 例血管瘤、3 例胆管细胞癌、2 例棘球蚴包囊和 1 例局灶性结节性增生)进行 Mn-DPDP 增强 MRI, 发现肝细胞来源疾病(包括局灶性结节性增生和原发性肝细胞癌)出现明显强化, 而非肝细胞来源性疾病(包括转移性肝癌、棘球蚴包囊、血管瘤和胆管细胞癌)则未出现明显强化, 仅在病灶边缘出现轮状强化, 表明 Mn-DPDP 增强 MRI 能特异性地强化肝细胞来源病灶, 有效鉴别诊断肝脏病变。随后, 对 Mn-DPDP 的进一步研究<sup>[12-14]</sup>表明, 采用 Mn-DPDP 增强 MRI 能有效区分肝细胞和非肝细胞来源的肿瘤, Mn-DPDP 增强 MRI 能更好地显示肝细胞损伤的功能和形态学特征。

## 3 锰对比剂在中枢神经系统的应用

基于  $Mn^{2+}$  的脑神经 MRI 是近年发展起来的新的中枢神经系统显像技术<sup>[15]</sup>。 $Ca^{2+}$  为大脑正常活动的第二信使, 是脑内神经元活动的指标。 $Mn^{2+}$  与  $Ca^{2+}$  具有相似的半径, 生理特性也十分相似, 因此  $Mn^{2+}$  可与  $Ca^{2+}$  竞争离子通道, 通过 L-型电压门控  $Ca^{2+}$  通道到达细胞内, 并在进入神经细胞后沿轴突微管向末端运输, 被突触前膜分泌到突触间隙, 进入下一级神经元。基于  $Mn^{2+}$  的 MRI 能显示正常和病理状态下  $Ca^{2+}$  在神经细胞内外以及神经突触间的传递过程, 观察活动脑组织间的联系。

Ryu 等<sup>[16]</sup>向轴突缺失和脱髓鞘的大鼠模型玻璃体内注射  $MnCl_2$ , 进行  $Mn^{2+}$  增强 MRI(manganese enhanced magnetic resonance imaging, MEMRI), 并与免疫组化染色对照, 结果显示视交叉和视神经出现轴突缺失和脱髓鞘区域的  $Mn^{2+}$  浓度降低, MEMRI 出现低信号, 提示 MEMRI 能无创检测神经损伤, 为评估神经通路的生物和功能完整性提供了新的方法。为更清楚地了解生理和病理情况下大脑各区域之间的联系以及神经纤维的具体走向, 更深刻地了解大脑的功能,

Leergaard 等<sup>[17]</sup>在大脑感觉中枢局部注射  $MnCl_2$ , 通过 MEMRI 对神经通路进行示踪, 证明采用 MEMRI 能对多个大脑区域进行快速的解剖、功能分析。Yang 等<sup>[18]</sup>用 MEMRI 对新生儿缺氧缺血大脑损伤进行研究, 并用组织病理研究进行验证, 结果显示在损伤的不同时期, 大脑不同区域 T1WI 信号改变与组织学检查结果一致, 表明  $Mn^{2+}$  的含量能作为监测锰过氧化物歧化酶 (Mn-superoxide dismutase, Mn-SOD) 和谷氨酰胺合成酶 (glutamine synthetase, GS) 的活性指标; 通过 MEMRI 能间接监测新生儿大脑缺血缺氧损伤程度。Soria 等<sup>[19]</sup>应用 MEMRI 对 6-羟基多巴胺缺乏的帕金森大鼠模型进行在体研究, 验证了帕金森病 6-羟基多巴胺诱导的双侧大脑半球结构改变的过程, 同时检测到同侧丘脑下神经核团到苍白球腹侧轴突运输减少, 表明 MEMRI 能对帕金森病进行准确诊断。

#### 4 锰-铁纳米颗粒在 MR 分子影像中的应用

含铁金属纳米颗粒具有粒径小、弛豫率高等优点, 是目前 MR 分子影像研究应用最多的对比剂。由于具有化学和磁化稳定性, 铁酸盐 ( $MFe_2O_4$ ) 纳米颗粒, 尤其是  $Fe_3O_4$  以往备受关注。这类纳米颗粒由金属离子 ( $M^{2+}$ ) 和铁离子 ( $Fe^{3+}$ ) 构成内部支架, 氧原子形成外围包被; 通过加入金属离子  $M^{2+}$ , 导致分子构型改变, 可以获得不同弛豫活性的  $MFe_2O_4$  纳米颗粒。对铁酸盐纳米颗粒的磁化活性的研究<sup>[20-21]</sup>表明, 与四氧化三铁 ( $Fe_3O_4$ )、铁酸钴 ( $CoFe_2O_4$ ) 和铁酸镍 ( $NiFe_2O_4$ ) 相比, 铁酸锰 ( $MnFe_2O_4$ ) 具有更大的饱和磁化强度。

Tromsdorf 等<sup>[22]</sup>通过改变合成过程中的参数, 对  $MnFe_2O_4$  纳米颗粒的弛豫效能进行研究, 发现随着粒径增大,  $MnFe_2O_4$  纳米颗粒的横向弛豫效能趋于明显, 且采用不同的表面修饰方法也能改变纳米颗粒的横向弛豫效能。Lu 等<sup>[23]</sup>将两嵌段共聚物 mPEG-b-PCL 连接到疏水的含锰超顺磁性氧化铁纳米颗粒 (manganese-doped superparamagnetic iron oxide nanoparticles, Mn-SPIO) 表面, 合成水溶性稳定的磁性纳米微团, 并将其注射到体内进行肝脏 MR 成像, 结果表明 Mn-SPIO 具有很强的横向弛豫效能, 缩短纳米颗粒聚集部位的 T2, 降低其 T2WI 信号强度, 在肝癌病灶与正常肝组织之间形成强烈对比, 从而对肝脏疾病进行准确诊断, 且能延长检查的时间窗。Liong 等<sup>[24]</sup>用多聚物羧甲基聚乙烯醇 (carboxymethyl polyvinyl alcohol, CMPVA) 对合成的  $MnFe_2O_4$  纳米颗粒进行表面修饰, 得到的纳米颗粒与肿瘤细胞标志物 HER2/

neu 连接, 对人乳腺癌细胞株 SK-BR-3 和 MDA-MB-231 进行体外细胞研究, 发现水溶性的 CMPVA- $MnFe_2O_4$  纳米颗粒的  $r_2$  值明显高于葡聚糖修饰的 SPIO 纳米颗粒; 形成的 HER2/neu-CMPVA- $MnFe_2O_4$  靶向探针在体外能准确地靶向 HER2/neu 表达细胞。以上结果表明,  $MnFe_2O_4$  纳米颗粒比 SPIO 纳米颗粒具有更高的磁敏感性, 在肿瘤靶向显像方面具有更广泛的前景。Cho 等<sup>[25]</sup>将血管内皮生长因子 VEGF<sub>121</sub>/rGEL 连接到  $MnFe_2O_4$  纳米颗粒表面, 合成能靶向新生血管的水溶性分子探针, 并对其体外细胞的靶向标记特异性、细胞标记率和体内靶向显像效能进行观察, 结果显示水溶性的 MR 分子影像学探针 VEGF<sub>121</sub>/rGEL- $MnFe_2O_4$  能在生理环境下稳定悬浮, 具有很高的弛豫效能, 能在体外很好地靶向过表达 KDR 的 PAK/KDR 细胞; 体内实验显示该探针能靶向性地在肿瘤血管聚集, 在 T2\*WI 上形成良好对比, 清晰显示肿瘤新生血管, 证明 VEGF<sub>121</sub>/rGEL- $MnFe_2O_4$  分子探针能通过 MRI 靶向显示体内肿瘤新生血管, 为肿瘤治疗方案的选择和判断预后提供了新方法。

#### 5 总结及展望

尽管锰作为 MRI 对比剂受到越来越多的关注, 但尚存在一些不足。目前对锰在体内的具体代谢机制及长期毒性还缺乏深入了解; 锰对比剂的应用主要以肝脏和神经系统为主, 范围较局限;  $MnFe_2O_4$  纳米颗粒含有锰和铁两种元素, 尚不清楚其潜在的 T1、T2 效能演变过程。锰对比剂的研究还面临着很大挑战, 但相信随着研究的不断深入, 这些问题将得到解决, 锰作为 MRI 对比剂将拥有更广阔的应用前景。

#### [参考文献]

- [1] Keen CL, Ensunsa JL, Clegg MS. Manganese metabolism in animals and humans including the toxicity of manganese. *Met Ions Biol Syst*, 2000, 37:89-121.
- [2] Bowman AB, Kwakye GF, Hernandez EH, et al. Role of manganese in neurodegenerative diseases. *J Trace Elem Med Biol*, 2011, 25(4):191-203.
- [3] Elizondo G, Fretz CJ, Stark DD, et al. Preclinical evaluation of MnDPDP: New paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging. *Radiology*, 1991, 178(1):73-78.
- [4] Santamaria AB. Manganese exposure, essentiality & toxicity. *Indian J Med Res*, 2008, 128(4):484-500.
- [5] Fitsanakis VA, Zhang N, Garcia S, et al. Manganese (Mn) and iron (Fe): Interdependency of transport and regulation. *Neurotox Res*, 2010, 18(2):124-131.

- [6] Earls JP, Bluemke DA. New MR imaging contrast agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 1999, 7(2):255-273.
- [7] Hahn PF, Saini S. Liver-specific MR imaging contrast agents. *Radiol Clin North Am*, 1998, 36(2):287-297.
- [8] Lim KO, Stark DD, Leese PT, et al. Hepatobiliary MR imaging: First human experience with MnDPDP. *Radiology*, 1991, 178(1):79-82.
- [9] Vogl TJ, Hamm B, Schnell B, et al. Mn-DPDP enhancement patterns of hepatocellular lesions on MR images. *J Magn Reson Imaging*, 1993, 3(1):51-58.
- [10] Murakami T, Baron RL, Federle MP, et al. Cirrhosis of the liver: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology*, 1996, 198(2):567-572.
- [11] Rockall AG, Planche K, Power N, et al. Detection of neuroendocrine liver metastases with MnDPDP-enhanced MRI. *Neuroendocrinology*, 2009, 89(3):288-295.
- [12] Karabacakoglu A, Adiguzel Y, Karakose S, et al. Characterization of focal liver lesions: Use of mangafodipir trisodium (Mn-DPDP)-enhanced MR images. *Turk J Gastroenterol*, 2006, 17(3):164-171.
- [13] Choi JY, Kim MJ, Kim JH, et al. Detection of hepatic metastasis: Manganese- and ferucarbotran-enhanced MR imaging. *Eur J Radiol*, 2006, 60(1):84-90.
- [14] Regge D, Campanella D, Anselmetti GC, et al. Diagnostic accuracy of portal-phase CT and MRI with mangafodipir trisodium in detecting liver metastases from colorectal carcinoma. *Clin Radiol*, 2006, 61(4):338-347.
- [15] 黄婷婷, 王兆新, 肖壮伟. 锰离子增强磁共振成像在动物神经系统研究中的应用. *中国医学影像技术*, 2007, 23(11):1733-1736.
- [16] Ryu S, Brown SL, Kozolovszky A, et al. Noninvasive detection of radiation-induced optic neuropathy by manganese-enhanced MRI. *Radiat Res*, 2002, 157(5):500-505.
- [17] Leergaard TB, Bjaalie JG, Devor A, et al. In vivo tracing of major rat brain pathways using manganese-enhanced magnetic resonance imaging and three-dimensional digital atlasing. *Neuroimage*, 2003, 20(3):1591-1600.
- [18] Yang J, Khong PL, Wang Y, et al. Manganese-enhanced MRI detection of neurodegeneration in neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Magn Reson Med*, 2008, 59(6):1329-1339.
- [19] Soria G, Aguilar E, Tudela R, et al. In vivo magnetic resonance imaging characterization of bilateral structural changes in experimental Parkinson's disease: A T2 relaxometry study combined with longitudinal diffusion tensor imaging and manganese-enhanced magnetic resonance imaging in the 6-hydroxydopamine rat model. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(8):1551-1560.
- [20] Lee JH, Huh YM, Jun YW, et al. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging. *Nat Med*, 2007, 13(1):95-99.
- [21] Jang JT, Nah H, Lee JH, et al. Critical enhancements of MRI contrast and hyperthermic effects by dopant-controlled magnetic nanoparticles. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2009, 48(7):1234-1238.
- [22] Tromsdorf UI, Bigall NC, Kaul MG, et al. Size and surface effects on the MRI relaxivity of manganese ferrite nanoparticle contrast agents. *Nano Lett*, 2007, 7(8):2422-2427.
- [23] Lu J, Ma S, Sun J, et al. Manganese ferrite nanoparticle micellar nanocomposites as MRI contrast agent for liver imaging. *Biomaterials*, 2009, 30(15):2919-2928.
- [24] Liong M, Shao H, Haun JB, et al. Carboxymethylated polyvinyl alcohol stabilizes doped ferrofluids for biological applications. *Adv Mater*, 2010, 22(45):5168-5172.
- [25] Cho EJ, Yang J, Mohamedali KA, et al. Sensitive angiogenesis imaging of orthotopic bladder tumors in mice using a selective magnetic resonance imaging contrast agent containing VEGF121/rGel. *Invest Radiol*, 2011, 46(7):441-449.

## 更正

发表于 2012 年第 12 期《中国医学影像技术》第 2136 页的题为“MRS 及 DWI 在糖尿病酮症酸中毒脑损伤中的初步应用”的文章第一作者李德刚的单位中文名称更正为“内蒙古包钢医院影像中心”，英文名称更正为“Department of Imaging Center, Baogang Hospital of Inner Mongolia”。特此声明！