论著

文章编号:1000-5404(2008)17-1626-04

SPIO 标记大鼠骨髓基质干细胞及体外磁共振成像研究

杨 华[1],张小明[2],邵 阳[3],蒋 红[3],翟昭华[2] ([1]第三军医大学新桥医院放射科,重庆 400037;川北医学院附属医院:[2]放射科,[3]风湿免疫研究所,四川 南充 637000)

摘 要:目的 探讨以多聚赖氨酸(poly-L-lysine,PLL)为转染介质介导超顺磁性氧化铁微粒(superparamgnetic iron oxides,SPIO)标记大鼠骨髓基质干细胞(bone mesenchymal stem cells,BMSCs)的合适条件,通过标记细胞的体外磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)获取最佳的磁共振扫描序列。**方法** 分离、纯化、培养大鼠 BMSCs,SPIO 和 PLL 以 1∶0.001 2 混合配制氧化铁-多聚赖氨酸(F-PLL)混合液,用铁浓度分别为 0、4.2、8.4、21、42、84 μg/ml 的 FE-PLL 复合物标记 BMSCs。计算细胞标记阳性率,测量并绘制未标记细胞和不同浓度铁标记细胞的 MTT 生长曲线;对不同浓度铁标记的细胞进行磁共振成像。分别用浓度为 0、0.05、0.25、0.5、1.0、5.0 μg/ml 的 PLL 同 BMSCs 共同培养,了解各种浓度 PLL 对细胞的生存是否有影响。**结果** 细胞的标记率分别为 0%、(44.40 ± 11.33)%、(71.97 ± 8.01)%、(88.86 ± 9.10)%、(98.24 ± 2.94)%、100%,随着 SPIO 浓度的增加而增加。MTT 显示在铁浓度 < 42 μg/ml 时 FE-PLL 复合物对细胞的生长活性无明显影响,而铁浓度为 84 μg/ml 时,细胞的生长活性受到抑制。PLL 在浓度≤1.0 μg/ml 时对细胞的活力无明显影响;当 PLL 浓度为 5.0 μg/ml 时,细胞生长明显受抑。MRI 信号随 FE-PLL 复合物浓度的增加而增加($P < 0.05$),标记细胞的信号在 T_1WI 的改变不及在 T_2WI 及 T_2^*WI 明显,而以 T_2^*WI 信号改变最明显($P < 0.05$)。**结论** 以 PLL 为转染介质,SPIO 能够高效的标记 BMSCs,并且在合适的浓度范围内不会影响干细胞的生长活性。

关键词:超顺磁性氧化铁;多聚赖氨酸;骨髓基质干细胞;磁共振成像
中图法分类号:R331.22;R445.2;R817.1 **文献标识码:**A

Superparamagnetic iron oxide labeled mesenchymal stem cells and their magnetic resonance imaging *in vitro*

YANG Hua[1], ZHANG Xiao-ming[2], SHAO Yang[3], JIANG Hong[3], ZHAI Zhao-hua[2] ([1]Department of Radiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037; [2]Department of Radiology, [3]Department of Immunology, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637000, China)

Abstract: Objective To explore the optimal situation of labeling bone mesenchymal stem cells (BMSCs) with superparamagnetic iron oxides (SPIO) mediated by poly-L-lysine (PLL), and determine the most optimal protocol of magnetic resonance imaging according to the patterns of MR *in vitro*. **Methods** BMSCs were isolated from white rat and purified, incubated with SPIO-PLL complexes at the range of concentrations (0, 4.2, 8.4, 21, 42, 84 μg Fe per ml medium). The labeling ratio and distribution of SPIO particles in BMSCs, and the morphological evidence of abnormal visualization were evaluated by Prussian blue staining, fluorescent microscope and electron microscopy. MTT growth curves and magnetic resonance imagings were obtained at the range of concentrations. Trypan blue exclusion test was performed to elevate the viability of BMSCs labeled with PLL at the range of concentrations (0, 0.05, 0.25, 0.5, 1.0, 5.0 μg PLL per ml medium). **Results** The cellular labeling ratio was strongly correlated to the concentrations of SPIO ($P < 0.05$). BMSCs labeled with SPIO had similar viability and proliferation profiles at the range of 0 to 42 μg Fe per ml medium, while the cellular viability was limited at the concentration of 84 μg/ml ($P < 0.05$). PLL could not affect the cellular viabilities when its concentration was in the range of 0 to 1.0 μg PLL per ml medium, but the viabilities of BMSCs were significantly limited at the concentration of 5.0 μg/ml of PLL. The signal intensities of cell suspension were strongly dependent on the concentrations of SPIO used for labeling in medium ($P < 0.05$). The signal intensity

基金项目:四川省应用基础研究项目([2005]14)
Supported by the Research Project Foundation for Basic and Application of Sichuan Province([2005]14)
作者简介:杨 华,男,重庆市人,硕士,医师,主要从事心血管疾病的 CT 和 MRI 诊断方面的研究。电话:(023)68774676,E-mail:yanghua0819@yahoo.com.cn
通信作者:张小明,E-mail:zhangxm@nsmc.edu.cn
收稿日期:2008-01-09;修回日期:2008-03-04

rates on T_2WI and T_2^*WI were stronger than that on T_1WI ($P<0.05$), especially on T_2^*WI. Conclusion SPIO can label BMSCs easily and efficiently mediated by PLL without interference on the cellular viability and proliferation. The optimal concentration of SPIO should range from 20 μg/ml to 40 μg/ml when incubation time was 24 h.

Key words: superparamagnetic iron oxides; poly-L-lysine; bone mesenchymal stem cells; magnetic resonance image

细胞影像能提供传统影像学无法得到的细胞水平的信息。通过分子影像探针的成像来显示标记的靶细胞，是目前分子成像的主要成像机制。根据成像方法不同，分子成像主要包括核素分子成像、磁共振（magnetic resonance，MR）分子成像、光学分子成像等。因 MR 成像具有无放射性，有较高的软组织分辨能力和良好的重复性而倍受推崇[1]。超顺磁性氧化铁微粒（superparamgnetic iron oxides，SPIO）纳米分子探针也因良好的生物相容性和磁共振信号敏感性而成为研究热点。本实验采用 SPIO 标记骨髓基质干细胞（bone mesenchymal stem cells，BMSCs），并对其增殖特性及磁共振信号进行研究，为利用磁共振成像技术示踪移植的 BMSCs 奠定基础。

1　材料与方法

1.1　动物、主要试剂与仪器

清洁级雌性大白鼠 2 只，2 月龄，体质量约 130 g，由川北医学院动物中心提供，内二显（SHU555A）由德国先灵公司惠赠，GE Signa EXCITE 1.5T MR 扫描仪。

1.2　骨髓采集及 BMSCs 的分离、培养、纯化

取双侧股骨和胫骨，收集骨髓，贴壁生长法分离、纯化 BMSCs[2]。

1.3　多聚赖氨酸介导不同浓度的氧化铁体外标记基质干细胞

1.3.1　细胞标记　　培养至第 5 代的贴壁细胞，细胞数约 1.0×10^5 ml^{-1}，每孔 2 ml 接种于 2 块 6 孔板中，其中 1 块板中加入盖玻片。于 37 ℃、5% CO_2 及饱和湿度的 CO_2 孵箱中培养使细胞贴壁，36 h 后换液，换液时 DMEM 培养液按 2 000、1 990、1 980、1 950、1 900、1 800 μl 分别加入 2 块 6 孔板中，然后按 0、10、20、50、100、200 μl 顺序加入 FE-PLL 混合液，使每孔中总液量均为 2 000 μl（培养液中铁浓度分别为 0、4.2、8.4、21、42、84 μg/ml）轻轻摇匀后置于 CO_2 孵箱中孵育。

1.3.2　标记细胞的普鲁士蓝染色　　标记细胞孵育 24 h 后，PBS 液摇床洗 5 min，重复 3 次，以冷冻 4% 多聚甲醛固定 2 h，以新鲜配制的普鲁士蓝染液染色 30 min，0.5% 中性红复染 1 min，显微镜下观察，每张玻片任意取 30 个视野行阳性细胞计数，计算标记阳性率。

$$\text{标记阳性率}(\%)=\frac{\text{视野内阳性细胞数}}{\text{视野内细胞总数}}\times100\%$$

1.3.3　标记细胞的磁共振显像　　标记细胞孵育 24 h 后，取出 6 孔板，用移液器反复抽吸培养液以冲洗黏附在细胞表面的铁颗粒，将每孔中的培养液吸出，将贴壁的细胞用胰酶消化后，2 ml 培养液重悬细胞，再分别装入 6 只 EP 管。将 EP 管浸在含 PBS 液的容器中行磁共振扫描。成像条件：采用八通道头颅线圈，视野（FOV）12×12，层厚 2～3 mm，层间距 0～0.5 mm，重建矩阵 256×192。分别进行 FSE T_1WI（TR：440 ms，TE：11.7 ms）；FSPGR T_1WI（TR：210 ms，TE：4.2 ms，翻转角 80°）；FSE T_2WI（TR：2 500 ms，TE：82.1 ms）及 FIESTA T_2^*WI（TR：16.1 ms，TE：3.0 ms，翻转角 45°）。测量不同 EP 管内细胞悬液在各序列图像的信号强度，ROI 为 25 mm^2。

1.3.4　标记细胞的生长活性检测　　细胞接种到 96 孔板：第 5 代贴壁细胞以 3.0×10^4 ml^{-1} 细胞数接种于 96 孔板中，孵育 72 h，以 SPIO 浓度分别为 0、4.2、8.4、21、42、84 μg/ml FE-PLL 混合液共同孵育 72 h，加入 DMEM 培养液 200 μl 和 MTT 液 20 μl，轻轻振荡摇匀后置于 CO_2 孵箱中孵育，3.5 h 后倒掉含 MTT 的培养液，向每孔中加入二甲基亚砜（DMSO）200 μl。室温下轻轻振荡 96 孔板，20 min 后于酶标仪上采用 570 nm 波长测量每孔吸光度值[D(570)]。

1.3.5　标记细胞的电子显微镜标本制备　　常规方法制作电镜标本，透射电子显微镜观察细胞超微结构并摄影记录。

1.4　PLL 对细胞的影响

于 6 孔板中分别以 0、1、5、10、20、100 μl 与 2 ml 活性细胞计数为 1.0×10^5 ml^{-1} 的 BMSCs 共同孵育（PLL 浓度分别为 0、0.05、0.25、0.5、1.0、5.0 μg/ml），细胞培养方法及条件同前。72 h 后取出细胞，台盼蓝染色后倒置显微镜下计数活性细胞，比较各种浓度 PLL 对细胞的生存是否有影响。

用台酚蓝染色法测定细胞活力。取 0.4% 台酚蓝（PBS 配制）0.5 ml、培养基 0.3 ml、细胞悬液 0.2 ml 充分混匀，用血球计数板计数活细胞（未着色细胞）和死细胞（着色细胞），共计数 500 个细胞，计算细胞活力。

细胞活力(%)=（细胞总数－着色细胞数）÷细胞总数×100%

1.5　统计学分析

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 SAS 8.2 统计软件，相同加权不同序列之间的信号强度采用配对资料的 Wilcoxon 符号秩和检验，相同浓度不同序列间采用方差分析，其中的两两比较用的 SNK-q 检验。

2　结果

2.1　大鼠 BMSCs 的分离、培养、纯化

全骨髓法 BMSCs 原代接种培养 72 h 后换液，可见部分大圆形单核细胞贴壁，细胞形态为梭形多见，少量呈多角形，散在分布，也有形成克隆团样细胞群，新生的细胞呈圆形，位于中心，周围的细胞逐渐变为梭形。

2.2　PLL 介导不同浓度的 SPIO 体外标记 BMSCs

2.2.1　Resovist 标记 BMSCs 的光镜及电镜观察　　普鲁士蓝染色示标记后的 BMSCs 红染的细胞质背景中可见蓝染的颗粒，围绕细胞核分布（图 1）；电镜下细胞质内及部分次级溶酶体内可见高电子密度含铁囊泡和细小颗粒（图 2）。

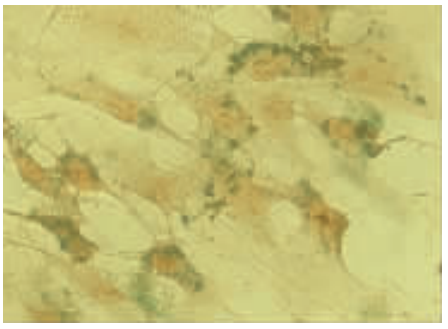


图1 倒置相差显微镜下观察 SPIO 标记的 BMSCs （普鲁士蓝 ×400）

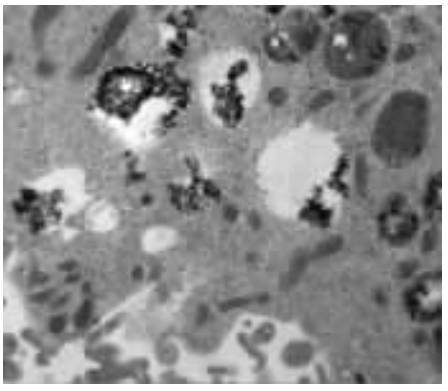


图2 电镜下观察 SPIO 标记的 BMSCs 细胞质 （透射电镜 ×15 000）

2.2.2 不同浓度 SPIO 标记 BMSCs 后阳性细胞计数及细胞形态的改变 细胞爬片普鲁士蓝染色蓝染阳性细胞计数见表1。可见在浓度为 4.2、8.4、21、42 μg/ml，随着铁浓度的增加，细胞标记阳性率增加。当铁浓度为 42 μg/ml 时，标记阳性率接近 100%；当铁浓度为 84 μg/ml 时，光镜视野下所见为大量蓝染的铁颗粒团，大部分细胞形态显示不清。

表1 5种不同浓度 SPIO 标记 BMSCs 后阳性细胞计数及细胞形态的改变（$\bar{x} \pm s$）

浓度（μg/ml）	标记率（%）	细胞形态
0（对照组）		梭形多见，少量呈多角形
4.2	44.40 ± 11.33	梭形多见，少量呈多角形
8.4	71.97 ± 8.01	梭形多见，少量呈多角形
21	88.86 ± 9.10	梭形多见，少量呈多角形
42	98.24 ± 2.94	梭形多见，少量呈多角形，个别细胞膜显示不清
84	100	大量的铁颗粒团，大部分细胞形态显示不清

2.2.3 标记细胞的生长活性 用浓度为 0、4.2、8.4、21、42、84 μg/ml 的 SPIO 标记 BMSCs 后，细胞在 D（570）值分别为：0.79、0.80、0.80、0.82、0.76、0.66。可见 SPIO 浓度在 42 μg/ml 以下时细胞的生长活性没有变化，在 SPIO 浓度为 84 μg/ml 时细胞活性明显受抑，D（570）值约为对比组的 83.5%。

2.2.4 标记后细胞的体外磁共振成像 各扫描序列及所测信号强度见表2。在 FSE T_1WI，SPIO 浓度≤21 μg/ml 时，各组间信号强度没有显著性差异，当浓度为 42 μg/ml 和 84 μg/ml 时信号强度较对照组明显降低（$P<0.05$）。在 FSPGR T_1WI，当 SPIO 浓度≥8.4 μg/ml 时，各管信号强度与对照管差异明显（$P<0.05$）。在 FSE T_2WI 及 FIESTA T_2*WI 上，当浓度为 4.2 μg/ml 即显示与对照管信号差异明显（$P<0.05$），在 T_2WI 的两个序列上其信号变化百分率分别为 −13.40%、−33.04%，T_2*WI 信号明显低于 T_2WI，改变更明显。

表2 不同浓度的 SPIO 标记 BMSCs 后在不同序列的 MR 信号强度（$\bar{x} \pm s$）

浓度（μg/ml）	FSE T_1WI	FSPGR T_1WI	FSE T_2WI	FIESTA T_2*WI
0（对照）	55.02 ± 4.73	90.40 ± 8.60	199.94 ± 6.49	194.50 ± 13.58
4.2	56.62 ± 3.74	91.62 ± 7.24	173.14 ± 6.14[a]	130.24 ± 11.72[a]
8.4	56.82 ± 3.98	98.95 ± 11.44[a]	170.47 ± 6.93[a]	120.24 ± 29.71[a]
21	59.24 ± 5.10	99.77 ± 8.69[a]	125.14 ± 9.52[a]	93.09 ± 10.93[a]
42	60.53 ± 4.86[a]	102.83 ± 8.04[a]	107.15 ± 7.84[a]	82.87 ± 11.04[a]
84	73.33 ± 5.36[a]	114.52 ± 12.86[a]	103.05 ± 9.92[a]	75.45 ± 10.90[a]

a $P<0.05$，与对照组比较

2.2.5 PLL 对细胞的影响 在 PLL 浓度≤1.0 μg/ml 时的各组细胞的细胞活力为 95.8%、96.4%、95.4%、93.6%、92.2%，细胞活力无明显变化；当 PLL 浓度为 5.0 μg/ml 时，可见 96 个蓝染细胞，细胞活力为 80.8%（404/500），可见对细胞有明显损害作用。

3 讨论

由于细胞膜及一般未修饰的 SPIO 都带负电荷，细胞不容易摄取，葡聚糖、去铁蛋白、羧酸聚酰胺树脂等包被材料，以及 PLL、磁性脂质体、植物血凝素等转染介质的应用大大增加了其被细胞吞噬的效率[3]。对氧化铁的修饰不仅要增加氧化铁同细胞膜的亲和力，还要进一步帮助氧化铁微粒进入细胞质内。PLL 作为转染介质能穿梭于细胞膜内外，Arbab 等将 25 mg/ml SPIO 以浓度比为 1∶0.03 到 1∶0.06 与 PLL 共同孵育，结果每一个标记后 T 细胞和基质干细胞质内的铁浓度分别为 1～3 pg 和 15～20 pg，相对于未标记细胞内铁的含量（0.01～0.1 pg/细胞），标记率明显提高[4]。我们在预实验中将 SPIO 和 PLL 分别采用质量浓度比为 1∶0.055（SPIO 10 μl 和 PLL 15 μl 混合）、1∶0.001 2（SPIO 30 μl 和 PLL 10 μl 混合）及 1∶0.000 6（SPIO 30 μl 和 PLL 5 μl 混合）标记基质干细胞，共同孵育 24 h 后普鲁士蓝染色显示：在浓度比为 1∶0.055 时，大量的蓝染颗粒在培养基及细胞表面黏附，不易洗脱，这样势必干扰实验，导致磁共振检测时出现阳性预测值过高的结果；而采用浓度比为 1∶0.000 6 时，24 h 细胞标记阳性率又不及浓度比为 1∶0.001 2；因而，在本实验中我们采用 SPIO 30 μl 和 PLL 10 μl 制备 FE-PLL 混合液（浓度比为 1∶0.001 2）共同标记基质干细胞，结果在铁浓度为 42 μg/ml 时，共同孵育24 h标记阳性率就达到 100%。普鲁士蓝染色光镜及电镜下摄片观察均可见细胞质内铁颗粒。

FE-PLL 复合物对细胞生长活性的影响：我们研究发现，当铁浓度为 82 μg/ml 时（PLL 的浓度为 0.1 μg/ml），MTT 显示细胞活性明显受抑。而我们单独用 PLL 和细胞共同孵育时，即使在 PLL 浓度为 1.0 μg/ml 时细胞的活性仍未见明显影响，可见在我们用于标记的 FE-PLL 复合物浓度比中铁是对细胞影响的主要因素。文献[5]报道：进入细胞内的含高电子密度的囊泡或

颗粒位于细胞质中。我们通过电镜扫描发现，部分溶酶体内也可见高电子密度铁颗粒，可能是由于溶酶体将细胞质内融解出来的铁颗粒或 FE-PLL 复合物当做异物吞噬进去（溶酶体的大小为 0.2 μm 至几个微米），可见溶酶体参与了细胞内铁的代谢过程。Arbab 等[6]也用实验证明溶酶体参与了细胞内铁的降解。他们将标记后的干细胞运用 7 种不同的敖合物培养，并用电镜动态观察细胞内铁-转然介质复合物（FE-TA）的降解率，结果显示低 pH 值和溶酶体溶解帮助 3 价铁鳌合物的形成是促进细胞内铁降解的主要因素；同时他们发现枸橼酸铁的形成更能促进 FE-TA 降解，可见细胞内降解的铁主要是沿着人体内正常的代谢途径代谢，用于红细胞造血。然而，当细胞内非结合的铁浓度过高，超过了细胞质转铁蛋白的结合能力时，则会产生细胞毒性。Emerit 等[7]研究发现：细胞内非结合的铁能使氧化作用加强，形成过多的氧化产物和羟基自由基而损伤细胞，甚至导致细胞坏死。然而，目前国内外文献关于铁浓度对标记细胞的影响的报道差异较大，可能是由于所用的氧化铁微粒不同而引起的细胞内实际游离铁的差异、标记细胞的浓度差异以及标记时间长短不一引起的。但是，由于细胞磁标记随着铁浓度和孵育时间的增加而增加[8]，且逐渐增加铁标记浓度和延长标记时间将对细胞的活性及增值能力产生负面影响[9]，用于磁化标记的铁浓度应当选择在满足要求的较低浓度，我们提倡在共同孵育 24 h 情况下，铁浓度应选择在 20～40 μg/ml。至于标记细胞注入体内后对人体全身其他功能的影响，最近 Yocum 等[10]用 ferumoxides-PLL 复合物（40 μg/ml 铁，1.2 μg/ml PLL，浓度比为 100∶3）标记的基质干细胞通过鼠尾静脉注入体内，连续观察 42 d 后，除血红蛋白（增高）和平均红细胞体积（降低）有改变以外，其余常规生化、血液学指标及肝肾功能均未见明显改变。

标记细胞的体外 MR 成像：本实验中的 SPIO 为内二显，是一种新型的磁共振细胞内对比剂，具有超顺磁性。SPIO 在主要缩短组织 T_2 的同时，也缩短组织的纵向弛豫时间（T_1），此类对比剂的 T_1 效应相对较弱[11]。本实验分别用 FSE T_1 WI、FSPGR T_1 WI、FSE T_2 WI 及 FIESTA T_2^* WI 对不同浓度标记后的基质干细胞及培养基进行磁共振扫描，结果提示：T_2 WI 检测 SPIO 较 T_1 WI 更敏感。在我们运用的两种 T_2 WI 的序列中均能见到明显的信号差异，说明运用磁共振检测这种磁标记干细胞是可行的。在 T_2 WI 的两种序列中以 FIESTA T_2^* WI 信号降低最为明显，这是因为梯度回波使用极性相反的去相位梯度场和再聚焦梯度场致横向弛豫再聚焦，不使用 180° 脉冲，引起局部磁场的进一步不均匀，故对 SPIO 的磁敏感效应更为敏感[12]。相对较严重的磁化敏感伪影是 T_2^* WI 应用的局限[13]；但伪影随着铁浓度的增加而加重，在我们用于标记的浓度范围内伪影相对较轻，尤其在我们看重检测的敏感性时，我们认为仍然以梯度回波 T_2^* WI 为最佳扫描序列。

综上所述，以 PLL 为转染介质，SPIO 能够高效的标记 BMSCs，并且在合适的浓度范围内不会影响干细胞的生长活性，为进一步利用核磁共振无创伤性的进行干细胞移植后的示踪监测奠定了实验基础。

（致谢：感谢重庆医科大学第二临床学院放射科赵建农教授的精心指导！）

参考文献：

[1] Matuszewski L, Tombach B, Heindel W, *et al*. Molecular and parametric imaging with iron oxides[J]. Radiologe, 2007, 47(1): 34-42.

[2] 李春晖，焦保华，康春生，等. 骨髓基质干细胞培养、鉴定及标记的初步研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2006，22(5)：601-602，605.

[3] Bulte J W, Kraitchman D L. Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging[J]. NMR Biomed, 2004, 17(7): 484-499.

[4] Arbab A S, Bashaw L A, Miller B R, *et al*. Intracytoplasmic tagging of cells with ferumoxides and transfection agent for cellular magnetic resonance imaging after cell transplantation: methods and techniques[J]. Transplantation, 2003, 76(7): 1123-1130.

[5] 景　猛，刘新权，梁　鹏，等. 应用超顺磁性氧化铁纳米粒子标记神经干细胞及活体磁共振示踪的实验研究[J]. 中华医学杂志，2004，84(16)：1386-1389.

[6] Arbab A S, Wilson L B, Ashari P, *et al*. A model of lysosomal metabolism of dextran coated superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles: implications for cellular magnetic resonance imaging[J]. NMR Biomed, 2005, 18(6): 383-389.

[7] Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury[J]. Biomed Pharmacother, 2001, 55(6): 333-339.

[8] Lu C W, Hung Y, Hsiao J K, *et al*. Bifunctional magnetic silica nanoparticles for highly efficient human stem cell labeling[J]. Nano Lett, 2007, 7(1): 149-154.

[9] Daldrup-Link H E, Rudelius M, Oostendorp R A, *et al*. Targeting of hematopoietic progenitor cells with MR contrast agents[J]. Radiology, 2003, 228(3): 760-767.

[10] Yocum G T, Wilson L B, Ashari P, *et al*. Effect of human stem cells labeled with ferumoxides-poly-L-lysine on hematologic and biochemical measurements in rats[J]. Radiology, 2005, 235(2): 547-552.

[11] Corot C, Robert P, Idee J M, *et al*. Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2006, 58(14): 1471-1504.

[12] Hauger O, Frost E E, van-Heeswijk R, *et al*. MR evaluation of the glomerular homing of magnetically labeled mesenchymal stem cells in a rat model of nephropathy[J]. Radiology, 2006, 238(1): 200-210.

[13] 郑敏文，宦　怡，徐　健，等. 超顺磁性氧化铁标记骨髓间充质干细胞的磁共振成像研[J]. 中国医学影像技术，2006，22(8)：1129-1134.

（编辑　龙　亮）