临床研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001203

# 从转染细胞活性 Meta 分析 SPIO 用于分子影像学研究的最佳浓度区间

曾丹妮，廖蕊堃，吴晓凤，邓小林，张　竹，张力强，文　明
（重庆医科大学附属第一医院放射科，重庆　400016）

【摘　要】**目的**：通过检测转染细胞的活性，Meta 分析超顺磁性氧化铁纳米（superparamagnetic iron oxide，SPIO）在分子影像学实验中用于转染细胞的最佳浓度区间。**方法**：系统检索国外（PubMed、Embase、Cochrane Library）及国内主要数据库（万方、维普、中国知网及中国生物医学数据库）建库至 2016 年 3 月间关于 SPIO 转染细胞的最佳浓度区间的相关文献，结合 Cochrane 协作网的推荐，制定纳入研究文献的标准，对纳入文献进行质量评估并提取研究数据。采用 STATA 12.0 进行统计学分析：偏倚性检验（Begg's 检验）、异质性检验（$I^2$、$P$ 值、$Q$ 值检验法），在异质性较大时行亚组分析，讨论各组异质性（$I^2$、$P$ 值、$Q$ 值检验法），计算各组死细胞比率均差值在各浓度上的合并效应量及 95%可信区间，并画出 SPIO 浓度对细胞活性影响的剂量反应曲线，获取最佳浓度区间。**结果**：共 14 篇国内外研究论著符合纳入标准，文献异质性检验 $I^2$=60.61%；$P$=2.675×10$^{-9}$；$Q$=139.62，提示数据组间存在显著的异质性，故进一步行亚组分析，按 SPIO 修饰或标记材料不同分为 4 组[A 组：SPIO-聚乙烯酰胺（PEI）组；B 组：SPIO-多聚赖氨酸（PLL）组；C 组：SPIO-葡聚糖组；D 组：SPIO-探针组]，各组数据无明显异质性；拟合各组各浓度节点死细胞比率均差值及 95%可信区间，画出剂量反应曲线（三次样条插值拟合曲线），分别得到 A 至 D 组较适宜的浓度区间值：4~6、10~50、10~50、5~25 μg/mL。Deeks 漏斗图呈较对称漏斗形，$P$=0.23>0.1，表明数据无明显发表偏倚。**结论**：在分子影像学研究中，当 SPIO 由聚乙烯酰胺（PEI）、葡聚糖、葡聚糖-多聚赖氨酸（PLL）包裹或制备为探针时，以 SPIO 对细胞的毒性影响为主要衡量指标，标记细胞的适宜浓度区间分别为：4~6、10~50、10~50、5~25 μg/mL。

【关键词】超顺磁性氧化铁；细胞标记；浓度；分子影像学
【中图分类号】R34　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-07-21

# Exploration of the optimal concentration range of SPIO through detecting transfection cell activity in the molecular imaging research: a Meta analysis

*Zeng Danni, Liao Ruikun, Wu Xiaofeng, Deng Xiaolin, Zhang Zhu, Zhang Liqiang, Wen Ming*
*(Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)*

【Abstract】***Objective***: To explore the optimal concentration range of super-paramagnetic iron oxide (SPIO) of transfecting cell in the molecular imaging experiments by detecting transfection cell activity. ***Methods***: Search in PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, CBM and Wan Fang was performed to identify relevant English and Chinese language articles, respectively. Criteria for inclusion, quality evaluation and extract the data were established based on validity criteria published by the Cochrane Methods Group. STATA 12.0 was used for statistical analysis. Bias test (Begg's inspection), heterogeneity inspection ($I^2$, $P$, $Q$ test) was used to discuss the heterogeneity of groups, calculate the fitting values and lower and upper bounds, draw the dose-response curve, and obtain the optimal concentration range. ***Results***: Fourteen articles were included. Funnel plot was symmetrical indicating no significant publication bias. The heterogeneity inspection ($I^2$=60.61%; $P$=2.675×10$^{-9}$; $Q$=139.62) showed a significant heterogeneity. Subgroup analysis was conducted and all subjects were divided into four groups (A to D groups) according to the different materiasl; subgroup analysis showed no obvious heterogeneity among groups. The fitting values and lower and upper bounds were calculated, the dose-response curve was drew, and the optimal concentration range of each groups was obtained. ***Conclusion***: In the molecular imaging experiments, when SPIO fitting by PEI, dextran, dextran-PLL or prepared for the probe, the optimal concentration ranges are: 4 to 6 μg/mL, 10 to 50 μg/mL, 10 to 50 μg/mL, 5 to 25 μg/mL.

【Key words】superparamagnetic iron oxide; cell marking; concentration; molecular imaging

**作者介绍**：曾丹妮，Email：1156477510@qq.com，研究方向：分子影像学。
**通信作者**：文　明，Email：liuyucun65@163.com。
**基金项目**：国家自然科学基金资助项目（编号：81171366、30940021）；国家临床重点专科建设经费资助项目（编号：国卫办医函 2013-544）。
**优先出版**：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170313.1116.060.html（2017-03-13）

由于存在较高的空间分辨率和极佳的组织分别率，在分子影像学研究中，MRI 具有其他影像方法无法代替的优越性，是目前最理想的分子成像分析技术之一。但是，MRI 最大的缺点是对组织信号探测的敏感性较低，仅能检测到组织中微摩尔级的顺磁性成分含量，为了克服这个缺点，最佳的方法就是制备顺磁性分子探针。在目前的研究中，制备顺磁性探针常用的物质为超顺磁性氧化铁纳米（superparamagnetic iron oxide，SPIO），其特点是在较弱的磁场中也可以产生较大的磁性，而外磁场撤消后磁性迅速消失[1]。

随着分子纳米技术的快速发展，SPIO 在细胞标记及 MR 示踪研究中成为研究热点。通常，SPIO 的使用剂量需要兼顾 MRI 成像效果及标记细胞的活性，纵观国内外文献，由于实验方法及检测技术等的差异，目前还没有形成统一的标准。本文拟就SPIO转染细胞的实验数据行 Meta 分析，以期找出对细胞活性无明显影响并能有效转染细胞的最佳浓度区间。

## 1 材料与方法

### 1.1 文献检索

参考 Cochrane 协作网制定的 RCTs 检索策略，以“SPIO”“superparamagnetic iron oxide”“mass concentration”“concentration”“molecular imging”“cell labeling”“超顺磁性氧化铁”“质量浓度”“浓度”“细胞标记”“分子影像学”为检索词并合并不同的检索方式，检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、万方、维普、中国知网及中国生物医学数据库，文献检索年限为建库至 2016 年 3 月，检索语种：中英文，同时对部分重要文献的参考文献再进行手工检索。

### 1.2 文献纳入与排除标准

参考 Cochrane 协作网推荐的标准，再结合课题组以往的研究经验，用于本文具体的纳入标准如下。研究类型：随机对照试验。研究对象：能有效转染细胞（即 MRI 成像能发现标记后的细胞信号明显降低，光学或电子显微镜发现细胞内铁颗粒），并对细胞活性无明显影响的 SPIO 浓度。干预方法：试验组，加入不同浓度组 SPIO 与细胞混匀、培养；对照组，未加入 SPIO 的空白对照，两者均使用台盼蓝染色法检测各浓度分组细胞活性，所有实验研究均限于细胞层面且主要转染条件及方法保持一致。结局指标：台盼蓝拒染率，即以台盼蓝染色法检测所获活细胞比率。具体排除标准：文摘、讲座和述评类文献；动物实验和综述类文献；硕士及博士毕业论文；原始数据不能提取或有怀疑的文献。

### 1.3 资料提取

具体包括：文献作者；发表时间；研究细胞类型；干预方法；SPIO 包裹材料或修饰物；浓度分组；样本量；结局指标（台盼蓝拒染率）。若数据不全或不清楚之处，采取文献提供的电话或邮箱等方式与作者联系，予以详细补充；若不能获取清楚的数据，则该文献提供的资料不纳入研究范围。

### 1.4 纳入文献的质量评价

参照 Cochrane 系统评价手册 5.0 中的随机对照试验质量评价标准，对文献提供的样本计算量、实验模型、结果的盲法评价、数据完整性、选择性报告研究结果以及其他偏倚来源等方面进行质量评价，若遇到分歧，则通过课题组全体成员讨论协商解决。

### 1.5 统计学分析

计算各浓度分组的均值、方差，并在此基础上计算均差作为效应量。采用 STATA 12.0 软件录入数据进行异质性检验，由 $I^2$ 指数判定异质性的大小：若 $I^2 \leq 50\%$，表明异质性较小，选择固定效应模型合并统计量；若 $I^2 > 50\%$，表明纳入文献存在较大异质性，选择随机效应模型并作亚组分析讨论异质性来源及其对合并统计量的影响。

使用 STATA 12.0 软件，采用限制三次样条函数结合 GLST 法[2]，分别对 4 组的效应量及效应量置信区间数据进行拟合，获得在各浓度上的合并效应量、95%*CI* 及三次样条插值拟合曲线（剂量反应关系曲线）[2]，观察 SPIO（超顺磁性氧化铁纳米）浓度对细胞活性影响的剂量反应曲线及拟合值变化趋势，获得细胞活性无明显影响并有效转染细胞的浓度。

计算 Adjusted R-square 值（校正后决定系数），该值越接近 1，说明对数值的合并越好，对效应量的解释越好。因亚组分组是由异质性结果决定的，故此处省略分组，并在下文亚组分组分析处给予详细说明。

### 1.6 纳入文献的发表偏倚

采用 STATA 12.0 软件行 Begg's 检验（秩相关法），绘制漏斗图，根据散点分布的对称性，判断发表偏移的有无及大小，并在此基础上计算 $P$ 值，$P<0.05$，则表明存在发表偏倚[3]。

## 2 结 果

### 2.1 文献筛检及纳入文献

共检索出相关文献（642+381）篇，按纳入与排除标准，最终用于本研究的文献 14 篇[4-17]（图 1），共记载了 14 个实验例数，其中英文 2 篇，中文 12 篇。纳入研究的基本特征见表 1。

### 2.2 纳入文献的质量评价

纳入文献质量评价详见表 2。文献质量评价结果显示：除结果的盲法评价外，其余项目质量较好，综合而言纳入文献具有较好的质量。

### 2.3 统计分析结果

2.3.1 异质性检验 纳入文献数据计算，$I^2=60.61\%$（>50%）；$P=2.675\times10^{-9}$；$Q=139.62$。不难看出，数据组间存在显著的异质性，需进一步采用随机效应模式并进行亚组分析加以解决。

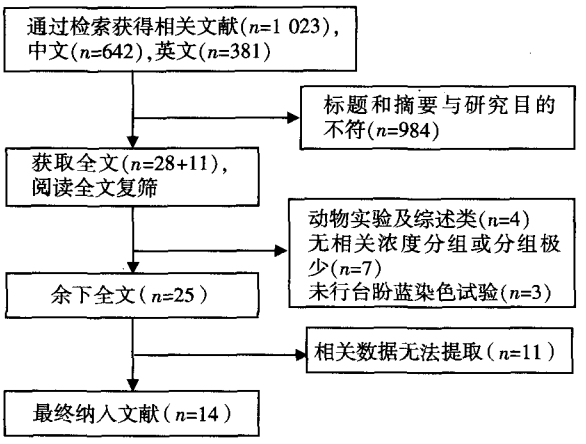



**图 1 文献检筛过程**

Fig.1 Full-process of literature searching

2.3.2 亚组分析 详细分析纳入文献的实验方法及结果数据，课题组认为，造成高异质性的主要原因是包裹或修饰 SPIO 的材料不同。按照这一观点，进一步将实验数据分为 4 组分析，A 组为 SPIO-聚乙烯酰胺(PEI)组[4]；B 组为 SPIO-多聚赖氨酸(PLL)组[5-11]；C 组为 SPIO-葡聚糖组[12-15]；D 组为 SPIO-探针组[16-17]。其中纳入 A 组文献 1 篇，B 组 7 篇，C 组 4 篇，D 组 2 篇，随后分别计算 A、B、C、D 组的异质性：A 组，因仅有一组数据，为单个研究，无数据合并，故不存在异质性；B 组，$I^2$=6.26%(<50%)，$P$=0.99(>0.05)，$Q$=3.76；C 组，$I^2$=24.06%(<50%)，$P$=0.69(>0.05)，$Q$=14.50；D 组，$I^2$=21.88%(<50%)，$P$=0.30(>0.05)，$Q$=12.80。以上检验结果表明，各亚组之间未见明显异质性，说明亚组内数据可以合并汇总，能用于下一步研究。

2.3.3 Meta 分析 各亚组的合并效应量值表及剂量反应关系曲线见表 3 及图 2。A 至 D 组 Adjusted R-square 值分别为：0.8082、0.7527、0.8117、0.7893，对数值的拟合较好。A 至 D 组曲线总体呈上升趋势，表明随着 SPIO 浓度增加，死细胞比率均差拟合值上升，即对细胞的毒性增加。A 至 D 组曲线起始平缓，死细胞比率均差拟合值相对较低且上升缓慢。但 4 组曲线分别于 6、50、50、25 μg/mL 浓度节点后随浓度上升曲线陡升，表明超过此浓度后，随 SPIO 浓度增加，死细胞比率均差拟合值相对较高且上升迅速，即对细胞毒性较之前明显增大。由此可见浓度 6、50、50、25 μg/mL 为 A 至 D 组细胞活性急剧变化的浓度临界值点，小于该值点为适宜的浓度范围。

**表 1 纳入文献的基本特征**

Tab.1 Characteristics of included trials

| 纳入研究 | 发表年份 | 研究细胞类型 | SPIO包裹材料或修饰物 | 检测方法 | SPIO浓度分组(μg/mL) | 样本量 | 结局指标 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 陈加荣[4] | 2012 | 猪骨髓间充质干细胞 | SPIO-PEI | 台盼蓝染色法 | 0、4、6、8、10、12 | 3 | 台盼蓝拒染率 |
| 赵江民[5] | 2014 | 鼠骨髓间充质干细胞 | SPIO-PLL | 台盼蓝染色法 | 0、25、50、75、100 | 3 | 台盼蓝拒染率 |
| 郑 娟[6] | 2010 | 人成纤维细胞 | SPIO-PLL | 台盼蓝染色法 | 0、25、50、100、150 | 10 | 台盼蓝拒染率 |
| 蔡金华[7] | 2007 | 鼠骨髓间充质干细胞 | SPIO-PLL | 台盼蓝染色法 | 0、5、10、25、50、100、150 | 3 | 台盼蓝拒染率 |
| 刘 佳[8] | 2010 | 鼠骨髓间充质干细胞 | SPIO-PLL | 台盼蓝染色法 | 0、25、50、75 | 3 | 台盼蓝拒染率 |
| Yu FY[10] | 2015 | 鼠骨髓间充质干细胞 | SPIO-PLL | 台盼蓝染色法 | 0、12.5、25、50、100、150 | 3 | 台盼蓝拒染率 |
| 张瑞平[9] | 2009 | 鼠骨髓间充质干细胞 | SPIO-PLL | 台盼蓝染色法 | 0、25、50、100、150 | 3 | 台盼蓝拒染率 |
| Jiang J[11] | 2011 | 前列腺肿瘤细胞 | SPIO-PLL | 台盼蓝染色法 | 0、28、42、84、126、252 | 3 | 台盼蓝拒染率 |
| 张 旭[12] | 2013 | 鼠骨髓间充质干细胞 | SPIO-葡聚糖 | 台盼蓝染色法 | 0、15、25、50 | 3 | 台盼蓝拒染率 |
| 李 晶[13] | 2009 | 鼠骨髓间充质干细胞 | SPIO-葡聚糖 | 台盼蓝染色法 | 0、25、50、75、100、150 | 3 | 台盼蓝拒染率 |
| 张 勇[14] | 2009 | 鼠骨髓间充质干细胞 | SPIO-葡聚糖 | 台盼蓝染色法 | 0、35、70、140、210 | 6 | 台盼蓝拒染率 |
| 赵春生[15] | 2010 | 人脐血间充质干细胞 | SPIO-葡聚糖 | 台盼蓝染色法 | 0、14、28、56、84、140、280 | 3 | 台盼蓝拒染率 |
| 葛晓东[16] | 2015 | 卵巢癌细胞 | SPIO-分子探针 | 台盼蓝染色法 | 0、5、15、30、45、75、100 | 3 | 台盼蓝拒染率 |
| 刘海燕[17] | 2013 | 乳腺癌细胞株 | SPIO-分子探针 | 台盼蓝染色法 | 0、5、10、25、50、100 | 3 | 台盼蓝拒染率 |

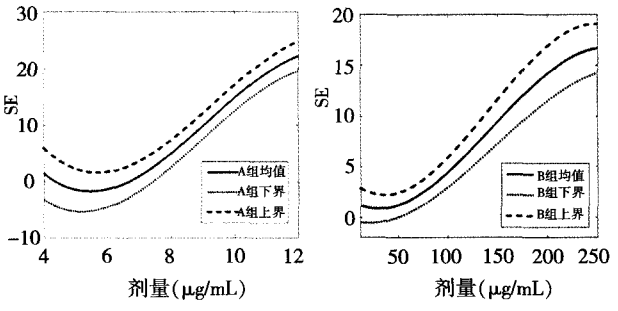
**表 2 纳入研究的质量评价**

Tab.2 Evaluation on quality evaluation of included trials

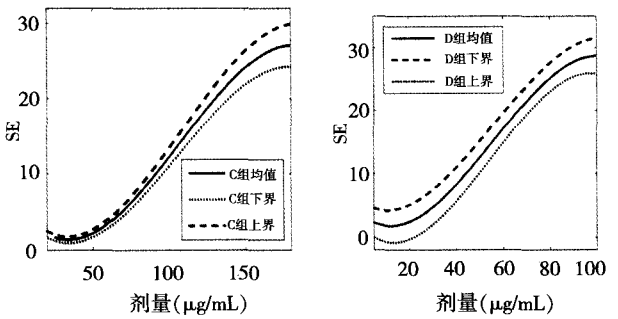
| 纳入研究 | 样本计算量 | 实验模型 | 结果的盲法测评 | 数据的完整性 | 选择性报告结果 | 其他偏倚来源 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 陈加荣[4] | 清楚 | 随机对照试验 | 不清楚 | 完整 | 无 | 无 |
| 赵江民[5] | 清楚 | 随机对照试验 | 不清楚 | 完整 | 无 | 无 |
| 郑 娟[6] | 清楚 | 随机对照试验 | 不清楚 | 完整 | 无 | 无 |
| 蔡金华[7] | 清楚 | 随机对照试验 | 不清楚 | 完整 | 无 | 无 |
| 刘 佳[8] | 清楚 | 随机对照试验 | 不清楚 | 完整 | 无 | 无 |
| Yu FY[10] | 清楚 | 随机对照试验 | 不清楚 | 完整 | 无 | 无 |
| 张瑞平[9] | 清楚 | 随机对照试验 | 不清楚 | 完整 | 无 | 无 |
| Jiang J[11] | 清楚 | 随机对照试验 | 不清楚 | 完整 | 无 | 无 |
| 张 旭[12] | 清楚 | 随机对照试验 | 不清楚 | 完整 | 无 | 无 |
| 李 晶[13] | 清楚 | 随机对照试验 | 不清楚 | 完整 | 无 | 无 |
| 张 勇[14] | 清楚 | 随机对照试验 | 不清楚 | 完整 | 无 | 无 |
| 赵春生[15] | 清楚 | 随机对照试验 | 不清楚 | 完整 | 无 | 无 |
| 葛晓东[16] | 清楚 | 随机对照试验 | 不清楚 | 完整 | 无 | 无 |

**表 3 各亚组浓度节点相关的合并效应量值表**
**(活细胞比率均差部分拟合值表)**
Tab.3 Calculation of the fitting values and lower and upper bounds of each subgroup

| 分组 | 文献数 | 异质性检验结果 | 各浓度节点相关活细胞比率均差部分拟合值表 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 浓度分组(μg/mL) | 均值 | 95%*CI* |
| A组 | 1 | 无 | 4 | 1.276 | (-3.194,5.901) |
| | | | 6 | -1.432 | (-4.483,1.713) |
| | | | 8 | 5.043 | (3.063,7.354) |
| | | | 10 | 14.81 | (12.53,17.16) |
| | | | 12 | 22.21 | (19.59,24.83) |
| B组 | 7 | $I^2$=6.26%<br>*Q*=3.76<br>*P*=0.99 | 25 | 0.917 | (-0.517,2.348) |
| | | | 50 | 1.241 | (0.044,2.443) |
| | | | 100 | 4.476 | (2.993,5.990) |
| | | | 150 | 9.655 | (7.332,11.65) |
| | | | 250 | 16.67 | (14.30,19.04) |
| C组 | 4 | $I^2$=24.06%<br>*Q*=14.50<br>*P*=0.69 | 25 | 1.684 | (1.264,2.103) |
| | | | 50 | 2.213 | (1.723,2.703) |
| | | | 100 | 12.21 | (11.11,13.37) |
| | | | 150 | 24.18 | (21.86,26.26) |
| D组 | 2 | $I^2$=21.88%<br>*Q*=12.80<br>*P*=0.30 | 5 | 2.509 | (-0.374,4.513) |
| | | | 25 | 4.161 | (2.705,5.612) |
| | | | 50 | 11.210 | (7.766,14.760) |
| | | | 100 | 28.55 | (26.11,31.02) |




A. SPIO-聚乙烯酰胺(PEI)组　B. SPIO-多聚赖氨酸(PLL)组




C. SPIO-葡聚糖组　D. SPIO-探针组

各图纵坐标 ES 为合并效应量(死细胞比率均差拟合值)，横坐标为 SPIO 浓度分组(μg/mL)，上下界值为拟合值 95%*CI* 上下界。图 A 至 D 显示，随 SPIO 浓度增加，各组死细胞比率均差拟合值均上升，即死细胞增多，SPIO 对细胞的毒性增加。且 4 组曲线分别于 6、50、50、25 μg/mL 浓度节点后随浓度上升曲线陡升，表明超过此浓度后，其对细胞毒性较之前明显增大

**图 2 A 至 D 组剂量反应关系曲线**
Fig.2 Dose-response curve of A-D subgroup

2.4 纳入文献的发表偏倚检验

纳入的 14 篇文献 *P*=0.23>0.1，deeks 漏斗图呈较对称漏斗形，表明数据无明显发表偏倚(图 3)。

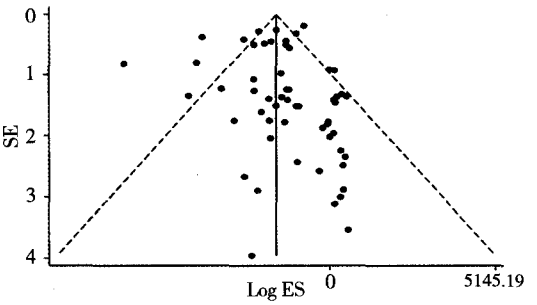



**图 3 发表偏倚漏斗图**
Fig.3 Funnel plot

## 3 讨 论

SPIO 是一种新型 MRI 阴性对比剂，存在带负电、表面能高、缺少邻近的配位原子等缺点，若直接注射体内则靶向性极差。为了解决这些缺点，学者们通常对其进行表面修饰，根据实验目的不同，修饰材料也存在差异，常用修饰材料包括葡聚糖、脂质体、分子探针、PEI 及 PLL 等，以增强其水溶性、生物相容性或靶向性等，从而达到实时成像、动态追踪观察的目的[18]。从理论上讲，在标记细胞时使用的 SPIO 浓度越高，进入细胞的 SPIO 越多，MR 成像的效果就越好。但是，标记浓度过高，则可能会影响细胞的增殖能力以及生物学活性，造成观察效果不理想[19-20]。可见，适宜的 SPIO 标记浓度至关重要。

对于标记细胞的活性影响，多数研究均采用台盼蓝拒染率来定量表现，即将台盼蓝加入已用 SPIO 标记的细胞悬液中混匀，光镜下计数蓝色的死细胞，以此计算活细胞的百分率，故台盼兰染色能客观反映转染后细胞的活性[21]。本研究在筛选文献时，同样以台盼蓝拒染率为标准行 Meta 分析，并以此画出 SPIO 剂量曲线。各浓度节点拟合值及曲线趋势均反映了随 SPIO 浓度增加，对细胞的毒性上升，但 4 组曲线起始处均平缓，拟合值小，表明在这些浓度区间内，SPIO 对细胞毒性小，且随浓度增长，毒性增长极为缓慢，由此得到 6 μg/mL、50 μg/mL、50 μg/mL、25 μg/mL 分别为 A 至 D 组适宜浓度的临界值点。在这些实验中，SPIO 浓度取值低于此浓度值点时，对细胞毒性均较小，活性无明显变化，可以认为是

SPIO标记细胞的适宜浓度。此外，测定 SPIO 标记细胞的含铁量，也可以客观证实 SPIO 对细胞转染的有效程度，本文筛选所获文献中不难看出，4、10、10、5 μg/mL 分别为 A 至 D 组可在细胞内检测出铁含量的最低值，故 4~6、10~50、10~50、5~25 μg/mL 为适宜的浓度区间。

当然，SPIO 的包裹材料或修饰物不同，可以造成其直径大小、表面电荷及靶向性的不同，从而影响细胞的标记效率及毒性[22]。A 组 SPIO 由 PEI 这类新型材料包裹，表面为正电荷，可直接被细胞吞饮标记细胞[19]，D 组为含 SPIO 的分子探针，可与细胞上相关核酸受体特异性结合，增强了 SPIO 的靶向性及相应的标记率[16-17]。本研究认为，这些都可能是造成相较 B、C 组而言，A、D 组低浓度高毒性的原因之一。B、C 组用或未使用 PLL 修饰，但均由葡聚糖包裹，故两者适宜浓度区间接近。

本研究的不足之处是英文文献获取数据较少，且再分亚组后 A、D 两组文献较少，这可能会因样本量少而造成一定误差。当然，最佳浓度的评价除以 SPIO 对细胞毒性方面评价外，还可从细胞含铁量、MR 信号下降率等方面衡量，从而增加观察指标，这也是课题组下一步的研究方向。

## 参 考 文 献


[1] 陈长青，陈 晨，邓永文，等. 大鼠脂肪干细胞磁性标记及 MRI 成像研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志，2008，7(1)：1671-2897.

[2] 马 骁，杨 洋，王莹莹，等. Meta 分析中剂量反应关系的分析方法及其应用[J]. 复旦学报(医学版)，2015，42(1)：123-128.

[3] Begg CB，Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias[J]. Biometrics，1994，50(4)：1088-1101.

[4] 陈加荣，杨 柳，戴 刚，等. PEI/SPIO 对骨髓间充质干细胞生物学特性的影响[J].中华关节外科杂志(电子版)，2012，6(1)：75-82.

[5] 赵江民，刘 佳，林雁冰，等. SPIO 标记浓度对 BMSCs 生物学特性的影响及体外 MRI 表现[J]. 磁共振成像，2014，5(2)：138-143.

[6] 郑 娟，王顺和，文 明，等. 探讨不同浓度 SPIO 对人成纤维细胞标记率和细胞活力影响及其 MRI 的实验研究[J]. 重庆医科大学学报，2010，35(3)：378-381.

[7] 蔡金华，冯敢生，刘官信，等. 不同浓度菲立磁对大鼠间充质干细胞标记效率和细胞活力的影响[J]. 临床放射学杂志，2007，26(2)：190-193.

[8] 刘 佳，赵江民，张 蕾，等. 超顺磁性氧化铁标记大鼠骨髓间充质干细胞的研究[J].同济大学学报(医学版)，2010，31(5)：30-35.

[9] 张瑞平，刘 强，李 晶，等. 超顺磁性氧化铁标记鼠骨髓间充质干细胞的体外 MR 成像研究 [J]. 中国医学影像学杂志，2009，17(4)：257-261.

[10] Yu FY，Li HH，Chen CH，et al. Experimental study of superparamagnetic iron oxide labeled synovial mesenchymal stem cells[J]. Int J Clin Exp Med，2015，8(11)：20309-20315.

[11] Jiang J，Chen Y，Zhu Y，et al. Efficient in vitro labeling of human prostate cancer cells with superparamagnetic iron oxide nanoparticles [J]. Cancer Biother Radiopharm，2011，26(4)：461-467.

[12] 张 旭，鹿 蕾，张 勉，等. 超顺磁性纳米铁标记大鼠骨髓基质干细胞的实验研究[J]. 中国医药导报，2013，10(15)：28-30.

[13] 李 晶，牛 勃，张 辉，等. 超顺磁性氧化铁标记骨髓间充质干细胞的体外标准化实验[J]. 中国组织工程研究与临床康复，2009，13(19)：3633-3639.

[14] 张 勇，程敬亮，李华丽，等. 超顺磁性氧化铁颗粒标记对大鼠骨髓间充质干细胞活力的影响[J]. 郑州大学学报(医学版)，2009，44(6)：1176-1178.

[15] 赵春生，王更银，刘素蕊，等. 超顺磁性氧化铁纳米粒子标记人脐血间充质干细胞的可行性[J]. 临床误诊误治，2010，23(8)：701-704.

[16] 葛晓东，李妹玲，文曦琳，等. 超顺磁性氧化铁-短发夹 RNA 双功能分子探针体外转染卵巢癌细胞的最佳浓度[J]. 北京大学学报(医学版)，2015，47(5)：754-760.

[17] 刘海燕，温志鹏，文 明，等. 不同质量浓度磁性 c-erbB-2 反义探针对 SK-Br-3 肿瘤细胞株形态及表达的影响[J]. 中国医学科学院学报，2013，35(1)：19-23.

[18] Masoudia A，Madaah Hosseini HR，Shokrgozar MA，et al. The effect of poly(ethylene glycol) coating on colloidal stability of superparamagnetic iron oxide nanoparticles as potential MRI contrast agent[J]. Int J Pharm，2012，433(1-2)：129-141.

[19] Arbab AS，Bashaw LA，Miller BR，et al. Characterization of biophysical and metabolic properties of cells labeled with superparamagnetic iron oxide nanoparticles and transfection agent for cellular MR imaging[J]. Radiology，2003，229(3)：838-846.

[20] Guo RM，Cao N，Zhang F，et al. Controllable labeling of stem cells with anovel superparamagnetic iron oxide-loaded cationic nanovesicle for MR imaging[J]. Eur Radiol，2012，22(11)：2328-3237.

[21] 彭 彬，吴晶晶，李 烨，等. 贴壁培养细胞台盼蓝拒染试验的方法学探讨[J]. 激光生物学报，2011，20(2)：269-273.

[22] Di Marco M，Ssdun C，Port M，et al. Physicochemical characterization of ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles for biomedical application as MRI contrast agents[J]. Int J Nanomedicine，2007，2(4)：609-622.


（责任编辑：冉明会）