

磁纳米分子影像探针研究热点与挑战

楚成超, 刘刚*

厦门大学, 公共卫生学院分子影像暨转化医学研究中心, 厦门 361102

摘要 近年来,磁纳米材料在分子影像领域的应用得到科研人员的广泛关注。常用的磁性纳米探针是超顺磁性氧化铁颗粒(SPION),它具有较好的水质子横向弛豫时间(T_2)弥散加权核磁共振成像造影剂的性能。通过对SPION制备及表面修饰进行改进,使纳米颗粒具有磁共振造影功能和干细胞标记、药物/基因递送的功能。综述了SPION兼具影像探针和磁共振成像可视化治疗方面的功能。虽然已有多种磁纳米材料进入临床研究,但结合当前研究瓶颈以及纳米药物制备方法的发展,制备造影效果较好、药物生物相容性较高、具有靶向性及临床转换潜力较强的SPION是新一代磁纳米探针研究亟需解决的问题。

关键词 磁纳米材料;磁共振成像;分子探针;诊疗一体化

分子影像学是把先进的分子生物学和医学影像学融合而形成的新型研究学科,在对疾病的诊断和治疗中具有非凡的意义。先进的医学影像技术是人们利用医学诊断技术认知人类健康状态的核心技术手段之一,它可以利用包括光学成像(optical imaging)、超声成像(ultrasonic imaging, US)、X射线计算机断层扫描(X-ray computed tomography, CT)成像、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、单光子发射型计算机断层(single photon emission computed tomography, SPECT)成像和正电子发射型计算机断层(positron emission tomography, PET)成像的多种生物成像模式获取人体的医学影像信息。与体外诊断方法相比,医学影像技术具有更直观、准确、灵敏的优势。目前,分子

影像在肿瘤、心血管疾病、脑部疾病等的临床诊断中发挥着重要作用。分子影像学通过对生物过程中特定分子、蛋白和基因的变化对细胞、组织和生物体进行研究,从而对疾病诊断及药物研发进行指导^[1-2]。

然而每种影像手段在灵敏度、穿透力、分辨率、检测/分析时间、安全性等上有差别(表1^[3])。其中,CT成像通过组织密度差异进行成像,对密度差异较大的组织具有较好的分辨能力,但是对软组织却成像有限;US的价格较低廉,而且能够实时成像,在临床中应用广泛,但是很依赖操作人员的经验;PET和SPECT是较灵敏的成像手段,组织穿透较深,但是成像的空间分辨率较低,而且还会存在放射带来的潜在风险;荧光成像安全性和灵敏度都高,能够实现快速动态实时监测,但是

收稿日期:2018-08-13;修回日期:2018-09-21

基金项目:科技部国家重点研发计划(2017YFA0205201);国家自然科学基金“海峡联合基金”重点项目(U1705281, U1505221)

作者简介:楚成超,博士后,研究方向为自组装纳米药物,电子信箱:chuchengchao0225@163.com;刘刚(通信作者),教授,研究方向为分子影像探针、生物医用材料,电子信箱:gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

引用格式:楚成超,刘刚.磁纳米分子影像探针研究热点与挑战[J].科技导报,2018,36(22):87-95;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2018.22.007

荧光的穿透力较差,空间分辨率较低。与其他成像手段对比,MRI的组织穿透性较强、无创、无射线、较高的空间分辨率,直接或间接显示生物体内更为丰富的结构信息,其空间分辨率使其具有更为准确的定位能力,可以提供清晰的生理及解剖信息,以达到对病变早期、特异性诊断与疗效监测等目的^[4-6]。另外,MRI具有无创性,且对人体无放射线等伤害,在生物医学领域有着

不可替代的作用。然而,MRI成像最大的局限性在于其成像敏感性较低,MRI成像所探测到的分子浓度通常为 mmol/g~ μ mol/g 水平。通过引入改变积聚地区的水质子弛豫特性的造影剂(如钆螯合物或铁的氧化物)能够增强成像效果^[7-8]。因此,研发MRI高灵敏度特异性探针、发展有效分子生物学技术一直是MRI分子显像领域的热点问题。

表1 主要的成像手段及基本特征
Table 1 Main imaging techniques and their fundamental features

成像手段	能量形式	造影剂	灵敏度/ (mol·L ⁻¹)	分辨率/mm	深度/mm	分析时间	优点	缺点	临床转化	成本
MRI	无线电	钆螯合物、含有钆的纳米粒子、氧化铁纳米粒子	10 ⁻³ ~10 ⁻⁵	0.01~0.1(小动物) 0.5~1.5(临床)	无限制	min~h	能够辨别深层的软组织、无须借助成像探针便可实现功能成像		是	高
CT	X射线	碘化分子、X射线吸收的纳米粒子	10 ⁻¹	0.03~0.4	无限制	s~min		局限于辨别软组织、有辐射	是	中等/低
US	声波(高频)	微球纳米粒子	10 ⁻⁹ ~10 ⁻¹¹	0.04~0.1(小动物) 0.1~1(临床)	1~200	s~min	高灵敏度、方便	无全身成像、靶向性差、特异性成像	是	低、中等
PET	光子(γ)	放射性核素	10 ⁻¹⁰ ~10 ⁻¹²	1~2(微型PET) 6~10(临床PET)	无限制	min	高灵敏度、探针的示踪剂量及高对比度	有辐射、靶向性差、特异性成像	是	高
SPECT	伽马射线	放射性核素	10 ⁻¹⁰ ~10 ⁻¹²	0.5~2(微型SPECT) 7~15(临床SPECT)	无限制	min	高灵敏度、探针的示踪剂量		是	中等
FL	可见红外光线	近红外光吸收的染料和纳米粒子	10 ⁻⁹	0.03~0.05	1~60	min			否	低
OI	紫外可见光、红外光线	荧光染料、荧光纳米粒子	10 ⁻⁹ ~10 ⁻¹²	1~3	1~20	s~min	多模态成像、靶向性和可被激活的探针		部分临床转化	低

1 磁纳米探针

由于纳米材料独特的性能,纳米材料在生物医药领域的应用蓬勃发展^[9-11]。由于纳米材料易于修饰的表面、可控的结构和尺度、较大的比表面积,能够实现以

纳米材料为载体对分子探针进行装载^[12-13]。此外,也可以设计制备具有较好的光学、电学、声学、磁学等性能的纳米材料,直接用来进行成像^[4,9]。合理设计的纳米探针已经在临床肿瘤、心血管疾病、脑部疾病等的早期诊

断和药物研制中发挥了非常重要的作用^[14]。磁性纳米材料能够引起水质子横向弛豫时间(T_2)缩短,产生阴性信号从而实现疾病的诊断。常用的磁性纳米探针超顺磁性氧化铁颗粒(superparamagnetic iron oxide particles, SPION)具有较好的 T_2 弥散加权成像造影剂的性能。另外,标准化药理学研究表明,SPION 静脉注射后在体内分解产生铁离子,能够应用在生命活动中,不会产生代谢毒性。

目前作为 MRI 造影剂的 SPION 主要有 Fe_3O_4 , 是一种具有反尖晶石结构的氧化铁, 由于其独特的性能和应用而被广泛研究^[15]。其中, Fe_3O_4 纳米颗粒中是由 Fe(II) 和 Fe(III) 两种阳离子与氧离子的氧化物, 却不仅仅是两种化合物的混合。最简便的 Fe_3O_4 制备方法为共沉淀法, 就是利用 Fe(II) 和 Fe(III) 两种阳离子在碱性溶液中按照一定比例沉淀、洗涤、干燥所得。也可以通过将 Fe(III) 中一部分还原为 Fe(II), 并且在比例达到 2:1 时, 通过沉淀剂的作用产生 Fe_3O_4 。

纳米颗粒有机铁化合物在溶解中, 通过加热到一定的高温后有机铁化合物分解产生氧化铁纳米颗粒。热分解制备法形成的磁性离子的结晶度较高, 作为 MRI 对比剂的性能较强。以油酸铁在油酸/油胺的溶剂中, 通过高温裂解能够制备粒度较小、晶型统一的有机相氧化铁纳米颗粒^[16]。Jana 等^[17]对金属脂肪酸盐通过高温分解制备了氧化铁纳米颗粒, 并且通过对反应条件的调节可以制备尺度在 6~50 nm 的纳米颗粒。另外, 常用的 Fe_3O_4 纳米颗粒的制备方法还有水/溶剂热发、微乳法、溶胶-凝胶(gel-sol)法、微波法、静电纺丝法等。在 2010 年, Hao 等^[18]以聚乙二醇辛基苯基醚为表面活性剂, 通过微乳法制备了氧化铁纳米颗粒。该氧化铁纳米颗粒是尖晶石结构, 且平均粒度为 15 nm。

作为造影剂的磁性氧化铁除了 Fe_3O_4 还有 Fe_2O_3 。1999 年, Rockenberger 研究组^[19]利用亚硝基羟基苯胺合铁铜($FeCuP_3$) 在辛胺/三辛胺溶剂通过热分解制备出尺度均一、粒度较小(~10 nm)的 $\gamma-Fe_2O_3$ 磁性纳米颗粒。2001 年, Hyeon 等^[20]对上述方法进行发展改善, 他们舍去上述方法中的铜铁试剂, 选择利用 $Fe(CO)_5$ 进行制备。通过热分解 $Fe(CO)_5$ 得到 Fe 纳米晶体, 后期通过氧化获得 $\gamma-Fe_2O_3$ 磁性纳米颗粒。调节加入的 $Fe(CO)_5$ 和油酸的比例, 可以制备得到尺寸在 4~11 nm 的 $\gamma-Fe_2O_3$ 磁性纳米颗粒。

然而, 由于 SPION 本身的电性和磁性, 容易在盐溶

液中发生聚集。为了更有益于 SPION 在诊断中的应用, 可以通过在表面进行聚乙二醇(PEG)、聚丙烯酸(PAA)、聚吡咯、聚多巴胺和葡聚糖等修饰增强稳定性^[21]。也可以在制备过程中通过添加表面活性剂增强纳米颗粒的分散性。Huang 等^[22]利用硼氢化钠为还原剂, PAA 为分散剂, 钡离子为种子, 以氯化铁先驱体在 pH 值为 9.50 的条件, 通过氧化还原的方法合成平均粒径为 6 nm 的氧化铁纳米颗粒。其中, PAA 有效地防止了氧化铁纳米颗粒的团聚, 而且在没有 PAA 的情况下只能得到聚合的铁纳米颗粒。同时, 在十八烯中加入氧化铁粉和油酸中高温加热制备也得到有机相分散的氧化铁纳米颗粒。为了制备生物相容性、胶体稳定在生物体内能够应用的氧化铁纳米颗粒, 他们把牛奶酪素蛋白修饰在纳米颗粒表面。这种方法制备的氧化铁纳米颗粒的横向弛豫率(r_2)比利用两亲性聚合物修饰的 r_2 高出 2.5 倍, 能够更好地应用在体内 MRI 成像中^[23]。

在进一步的研究中, 控制合成具有更加优异 MRI 造影效果的磁性纳米晶和在表面进行修饰也成为研究的重要方向。例如, 通过摒弃高温热解方法中对高沸点弱极性或非极性溶剂的使用, 选择具有强机型的 2-吡咯烷酮作为配位溶剂。采用乙酰丙酮铁($Fe(acac)_3$) 作为有机铁, 高温加热分解后制备得到 Fe_3O_4 纳米颗粒。该种通过“一锅”反应制备 Fe_3O_4 纳米颗粒的方法中极性溶剂的选择, 使得制备的纳米颗粒为表面多样化的原位修饰提供了较好的条件^[24]。此外, 以甲醇作为溶剂和后续燃烧的燃料, $Fe(acac)_3$ 和正硅酸乙酯为原料通过在火焰中相分离成功制备了 $\gamma-Fe_2O_3@SiO_2$ 双面体球形纳米结构^[25]。该种制备的 $\gamma-Fe_2O_3@SiO_2$ 双面体磁性纳米颗粒仍然具有较好的铁磁性, 但是在双面体纳米结构中 SiO_2 的存在使得纳米结构不会容易聚集, 也展现了较好的胶体稳定性。另外, 这种双面体结构能够对 SiO_2 侧选择性修饰实现不对称修饰。报道^[26]显示, 利用 $Fe(acac)_3$ 和 $HOOC-PEG-COOH$ /油胺在二苯基氧溶液中分散, 并且高温裂解制备得到 Fe_3O_4 纳米晶(图 1^[26])。在反应体系中, $HOOC-PEG-COOH$ 和 $Fe(acac)_3$ 在油胺的作用下形成大的分子网络从而增加原液的凝胶化程度, 制备的 Fe_3O_4 纳米晶的尺寸从 11.3 nm 增加到 18.9 nm。这种改变反应溶液凝胶化程度、通过单一配方制备不同粒度(6~19 nm)生物相容性 Fe_3O_4 纳米晶的技术路线, 可在不改变纳米颗粒表面修饰的同时有效改变纳米颗粒粒度, 这为深入揭示纳米 Fe_3O_4 的磁共振对

比度增强功能对纳米颗粒尺寸的依赖性规律,进而实现定量分子靶向成像提供了可能。

利用分子探针来对信号进行增强获得更加清晰的成像图片是分子影像学发展的一个重要手段。经多学科协同推动发展,SPION已经广泛用于肿瘤诊断、干细胞标记、药物递送和基因转染,并成为该领域研究热点(图2^[27])。

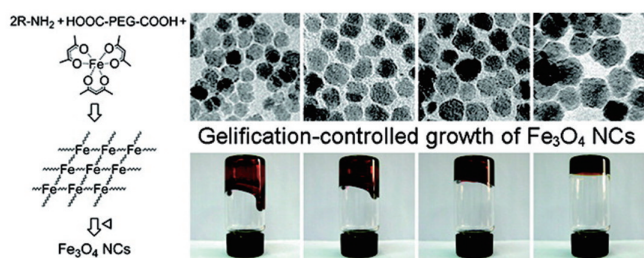


图1 利用凝胶控制合成Fe₃O₄纳米晶

Fig. 1 Preparation of Fe₃O₄ nanocrystals using a gelification controlled reaction

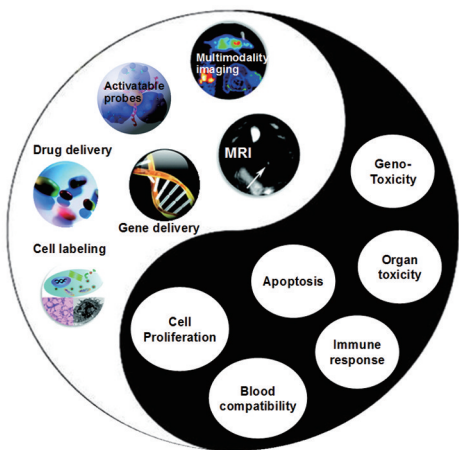


图2 SPION的生物应用和潜在毒性图示

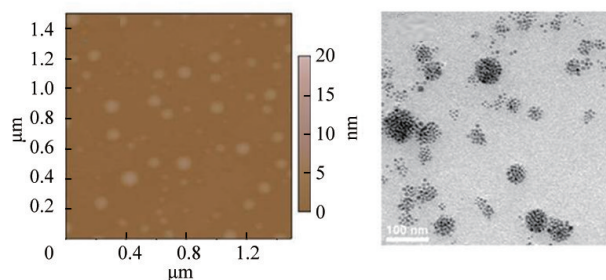
Fig. 2 Applications and potential toxicity of SPION

2 磁纳米探针的应用

2.1 干细胞标记

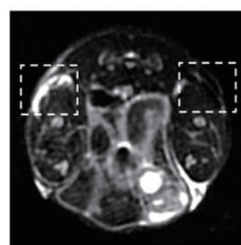
通过将干细胞进行移植能够治疗心血管系统、神经系统、免疫系统等内科疾病。另外,SPION作为应用较广泛的磁共振成像的造影剂,在干细胞标记和示踪多种类型的干细胞。通过将干细胞和SPION共同孵育对干细胞进行标记,然后利用MRI对细胞进行示踪监控,可以更好地评价细胞分布情况,进而调整细胞治疗方案^[28]。在干细胞的标记中,SPION纳米材料易被干细胞吞噬,同时较小的量就能达到示踪的目的。并且,要

求SPION具有较低的细胞毒性和较好的生物相容性来维持干细胞的生存和相应的功能不受SPION的影响。为了更好地进入干细胞,穿膜肽TAT偶联在SPION表面,促进SPION穿透细胞膜实现更加高效的标记^[27]。如图3^[29]所示,利用聚乙烯亚胺-聚乙二醇(PEI-PEG)共聚物制备SPION纳米团簇,外层的PEI是较强的阳离子聚合物能够促进纳米团簇进入干细胞。有趣的是,可控的团簇结构缩短了MRI的T₂弛豫时间,利用MRI能够更加灵敏、高效地追踪移植体内的干细胞。

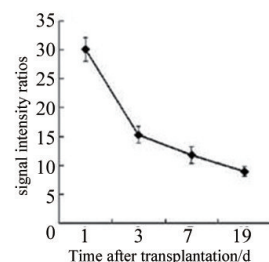


(a) SPION纳米团簇的AFM

(b) TEM图片



(c) 移植干细胞19天以后的T₂加权成像(右侧注射)



(d) 对照侧和注射标记侧的信号强度比值随着时间的变化

图3 SPION纳米团簇在干细胞标记中的应用

Fig. 3 Application of SPION nanoclusters in stem cell labeling

2.2 肿瘤诊断

临床上常用的SPION直径一般为30~150 nm,在这个粒度范围内SPION经过静脉注射以后能够在吞噬细胞相对丰富的网状内皮系统中富集。另外,SPION注射以后能够在血液系统中长时间循环,可以利用渗透和滞留效应(EPR)从血管渗入到肿瘤组织内,所以SPION已经应用在良恶性肿瘤及淋巴结转移等肿瘤的诊断中^[30-32]。利用SPION表面易功能化的特点,将聚多巴胺(PDA)修饰在SPION表面容易获得性能稳定的SPION@PDA(约为4 nm PDA)^[33]。在共聚的过程中,对SPION没有产生影响,使得SPION仍然具有较好的MRI造影剂效果,该SPION@PDA的r₂为114.7 mM⁻¹·s⁻¹。由

于多巴胺是生物体内参与生命活动的重要分子,外层的聚多巴胺使得 SPION@PDA 具有较好的生物相容性。另外,聚多巴胺具有光声成像的性能,可以应用在光声/MRI 双模态成像中。此外,通过类黑素修饰的 SPION (SPION@euMel) 也容易实现诊疗一体化设计^[34]。该 SPION@euMel 也具有优越的 MRI 对比剂性能, r_2 为 $245.88 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 。将 SPION@euMel 尾静脉注射胶质瘤荷瘤鼠以后,肿瘤区域 T_2 值从注射前的 103.0 ± 16.5 , 注射 5 min 以后为 87.1 ± 40.3 , 注射 1 h 以后为 54.6 ± 21.8 。结合 SPION@euMel 体内光声成像的同时研究,结果表明 SPION@euMel 能够快速、有效地富集在肿瘤区域。利用 SPION@euMel 这些优越的成像性能,成功实现了胶质瘤动物模型的无创多模态影像指导下的光热治疗。

在 SPION 表面进行肿瘤靶向蛋白、多肽的修饰和肿瘤特异性抗原结合,增强 SPION 在肿瘤区域的靶向富集以对肿瘤病灶进行精准诊断。例如,重组表皮生长因子-1 (EGF-1) 能够靶向组织因子高表达的胶质瘤细胞,将其修饰在 SPION 纳米复合物的表面。将没有修饰 EGF-1 的纳米颗粒设为对照组,通过 MRI 在 U87MG 原位动物模型中进行研究。在尾静脉注射 12 h 以后,没有靶向修饰的对照组中的肿瘤的 T_2 弛豫时间为注射之前的 95.4%, 而 SPION-EGF-1 的 T_2 弛豫时间为注射之前的 64%。并且,注射了 SPION-EGF-1 组的脑部正常组织的 T_2 弛豫时间没有明显的变化,表明了 SPION-EGF-1 对胶质瘤区域较高的选择性,从而实现了 U87MG 肿瘤病变区域精准诊断^[35]。利用计算机化学的模拟提高 SPION 造影剂效果的方法,创新 SPION 制备修饰的方法,结合肿瘤靶标生物分子研究的不断深入,SPION 在肿瘤的临床精准诊断中可望取得更加优异的效果^[36-37]。

另外,肿瘤微环境中充斥着大量的蛋白酶,例如基质金属蛋白酶 (MMPs), MMPs 在肿瘤的转移和生长中起着相关作用。而且,在肿瘤区域葡糖代谢生成乳酸从而引起肿瘤微环境的 pH 值降低。肿瘤相关的异常改变不是由单一因素引起,而是由多种因素相互关联引起的。采用多靶点设计能够对 MMP-9 过表达和肿瘤微环境弱酸环境可视化的 MRI 和荧光成像系统 (图 4^[38]) 在肿瘤精准诊疗应用中具有广阔前景。该成像探针中,包括有 Fe_3O_4 纳米粒子,具有 pH 值敏感荧光染料 (ANNA), 近红外染料 (Cy5.5) 和具有 MMP-9 响应的多

肽。通过 MMP-9 的作用,基于 Fe_3O_4 纳米粒子 FRET 作用对 ANNA 的荧光得以恢复,并且对外界的 pH 值产生响应。而以不依赖于 pH 的 Cy5.5 的荧光做内参, ANNA 的荧光响应还可以进一步用来定量揭示肿瘤微环境中 MMP-9 酶的表达式。深入研究揭示,低 pH 区域与高 MMP-9 酶活区域始终在时间和空间上保持一致,并引导肿瘤的侵袭和发展,为深入揭示多种肿瘤恶性生物学因素间的相关性提供了非常新颖的研究思路。

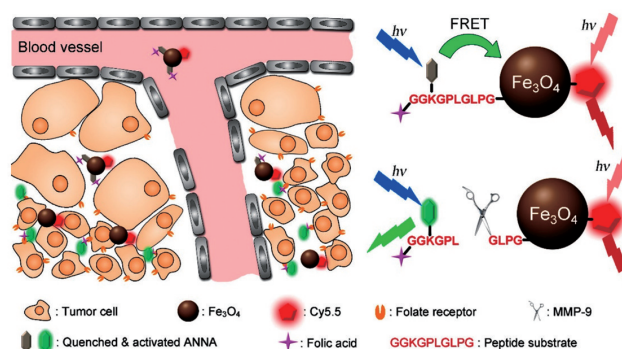


图4 一种 MMP-9 过表达和肿瘤微环境弱酸环境可视化的 MRI 和荧光成像系统

Fig. 4 A MRI/fluorescence due imaging system for overexpression of MMP-9 and the weak acid environment of tumor microenvironment

2.3 药物递送

利用纳米药物载体对化学药物进行装载,能够实现在疾病区域如肿瘤被动靶向富集增强。同时,在其他脏器中的富集降低,能够明显增强药物疗效并降低毒副作用^[39]。另外,纳米药物还可以兼具诊断的性能,从而将诊断和药物递送整合到一个体系中,实现诊疗一体化。通过 SPION 对药物进行装载不仅能够实现 MRI 可视化的药物治疗,也可以利用外界磁场引导药物富集。Fan 等^[40]通过氨基和羧基的结合反应将 SPION 和阿霉素 (DOx) 进行连接制备了 SPION-DOx, 进一步将 SPION-DOx 装载在微泡中。在聚焦超声的作用下打开血脑屏障,并在超声成像和 MRI 成像指导下可以将 SPION-DOx 富集在胶质瘤区域,从而实现 DOx 药物在肿瘤中的释放以及肿瘤的治疗。

利用纳米胶束作为诊疗药物的载体具有许多独特的优势,例如缓控释和靶向等优点,在新型药物递送领域显示了良好的应用前景。例如将 PEI-PEG 聚合物胶束对油相制备 SPION 进行水相的转变,制备的 SPION 团簇具有更加优异的作为 MRI 造影剂效果。近期报

道^[41]显示,利用聚合物胶束将 SPION 转水相的同时,加入脂溶性的光敏分子钌杂碳龙配合物(556-Ph)实现了 556-Ph 的高效装载(图 5^[41])。将制备的 SPION@556-Ph 利用尾静脉注射以后,通过 MRI 监测复合纳米结构在肿瘤区域的富集,在注射 6 h 以后达到最佳聚集,通过外加激光器的照射产生光热和光动力实现治疗效果。此外,SPION 的载体体系也可以实现蛋白类药物的递送,从而实现蛋白类药物的 MRI 可视化递送。例如,利用 PEI-PEG 装载 SPION 和 556-Ph 在胶束内部,同时胶束表面进行负载抗肿瘤治疗性蛋白 TRAIL^[42]。这种方法装载的治疗蛋白不但可以保持正常的生物学结构和理化性能,还可以通过光学调控肿瘤细胞表面的死亡受体,实现了 MRI 指导的光学疗法和蛋白治疗的协同治疗作用。

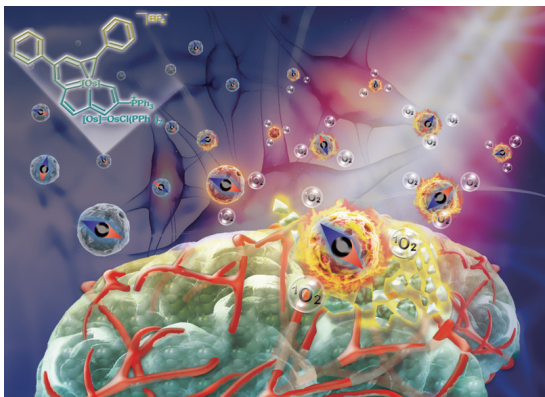


图5 SPION在药物递送中的应用

Fig. 5 Application of SPION in drug delivery

2.4 基因递送

在癌症的治疗中,除了传统的放疗、化疗和手术以后,基因治疗也在不断发展并且取得了较好的成果。然而,基因治疗的运输载体的安全性和高效性是其临床应用瓶颈。治疗基因若要在体内发挥作用,很大程度上取决于其药代动力学、在血清中的稳定性和靶标细胞摄取等方面。目前的药物载体系统很难兼顾转染效率、靶向性、稳定性和安全性。SPION 的载体不仅能够载运化学药物、蛋白,也可以用于载运 DNA、RNA 和寡核苷酸,从而实现基因的可视化递送。如图 6^[43]所示,利用烷基化的 PEI(Alkyl-PEI2k)进行了油相 SPION 的修饰以后,接着用外层的 PEI 进行了 siRNA 的装载。装载后的 siRNA 能够在血浆中不会被酶降解而稳定存在,并且具有较好的转染效果。利用还原敏感的 PEI(SS-

PEI)修饰在 SPION 表面可以实现 DNA 质粒的高效装载^[44]。该基因载体体系中 DNA 能够在谷胱甘肽(GSH)的作用下快速释放,从而实现在肿瘤细胞中高效的基因递送和蛋白表达,为低毒高效的肿瘤靶向基因治疗提供了理论基础。另外,通过外界磁场的加入以及靶向功能修饰,能够将基因更好地递送到靶定位点。

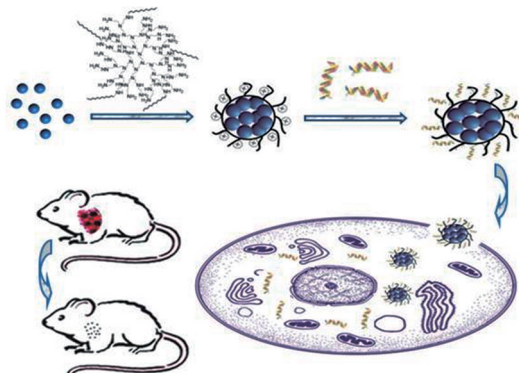


图6 Alkyl-PEI2k 修饰的 SPION 在 siRNA 递送中的应用

Fig. 6 Application of Alkyl-PEI2k modified SPION in siRNA delivery

基于 SPION 的分子影像和基因治疗的结合,使得在分子水平对治疗基因传输及 MRI 无创疗效评估成为可能。探索高效、低毒、可控性的基因递送活体示踪方法,将为无创、快速而有效地评估治疗基因在体内的传输及肿瘤靶向基因治疗等提供新策略。多模态显像已成为分子影像发展的趋势,例如基于多模式分子影像探针的 MRI/PET 双模态显像可以发挥核磁共振高空间分辨率和核医学高灵敏度的特点,实现高灵敏/组织高分辨率检测靶标分子的完美结合,有望在基因传输示踪及基因治疗监测应用方面发挥重大作用。

3 结论

磁性氧化铁在作为 MRI 分子影像探针方面的应用,以及扩展在肿瘤诊断、干细胞标记、药物递送和基因递送方面,展示了良好的效果。然而,目前研究主要集中在体外研究和动物实验,在进一步向临床研究过渡中遇到了很多的问题^[45]。例如,SPION 和释放的铁离子在细胞内能够引起活性氧的产生,可以扰乱 DNA、调节基因转录、改变蛋白质从而导致生物功能下降甚至细胞凋亡/死亡。目前,应用研究的 SPION 由于粒度大于 50 nm,大部分被肝脏的 Kupffer 细胞吞噬,严重的限制了 SPION 的应用拓展。有文献报道显示 SPION 制剂

能够引起过敏反应,甚至产生严重的副作用,患者在使用时需要严密监测。此外,SPION在生物体内由于微量的氧化、铁离子释放以及静电作用会引起部分的SPION的团聚。

早期商品化的SPION药物不能满足临床诊断的需求,尤其在肿瘤诊断、可视化的药物/基因递送等的应用中。由于其作为高效MRI对比剂的应用受限,AMAG公司停产了美国食品药品监督管理局(US Food and Drug Administration, FDA)最早批准的静脉药物Feridex[®],也停产了未被FDA批准的Combix[®]。然而,基于前期SPION在临床中的研究以及纳米医学的快速发展,新一代SPION造影剂可望通过优化造影效果、提高药物生物相容性、增强对靶细胞的识别和结合等解决临床转化瓶颈。目标是统一形成安全、规模化生产以及可定量和可重复的磁纳米探针制备及成像方案,从而解决SPION临床应用有效性的困扰。

致谢 本综述在写作中得到中国科学院化学研究所高明远教授的热心指导和帮助。

参考文献 (References)

- [1] Liu J N, Bu W B, Shi J L. Chemical design and synthesis of functionalized probes for imaging and treating tumor hypoxia [J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(9): 6160–6224.
- [2] England C G, Hernandez R, Eddine S B Z, et al. Molecular Imaging of pancreatic cancer with antibodies[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2016, 13(1): 8–24.
- [3] Prodi L, Rampazzo E, Rastrelli F, et al. Imaging agents based on lanthanide doped nanoparticles[J]. *Chemical Society Review*, 2015, 44(14): 4922–4952.
- [4] Yu E Y, Bishop M, Zheng B, et al. Magnetic particle imaging: A novel *in vivo* imaging platform for cancer detection[J]. *Nano Letters*, 2017, 17(3): 1648–1654.
- [5] Terreno E, Castelli D D, Viale A, et al. Challenges for molecular magnetic resonance imaging[J]. *Chemical Reviews*, 2010, 110(5): 3019–3042.
- [6] Cai W, Gao H Y, Chu C C, et al. Engineering phototheranostic nanoscale metal–organic frameworks for multimodal imaging–guided cancer therapy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(3): 2040–2051.
- [7] Prantner A M, Yin C, Kamat K, et al. Molecular imaging of mesothelin–expressing ovarian cancer with a human and mouse cross–reactive nanobody[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15(4): 1403–1411.
- [8] Bhatnagar S, Verma K D, Hu Y, et al. Oral administration and detection of a near–infrared molecular imaging agent in an orthotopic mouse model for breast cancer screening[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15(5): 1746–1754.
- [9] Pati M L, Fanizza E, Hager S, et al. Quantum dot based luminescent nanoprobes for Sigma–2 receptor imaging[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15(2): 458–471.
- [10] Kunjachan S, Ehling J, Storm G, et al. Noninvasive imaging of nanomedicines and nanotheranostics: Principles, progress, and prospects[J]. *Chemical Reviews*, 2015, 115(19): 10907–10937.
- [11] He S S, Li C, Zhang Q F, et al. Tailoring platinum(IV) amphiphiles for self–targeting all–in–one assemblies as precise multimodal theranostic nanomedicine[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(7): 7272–7281.
- [12] Sheng Z H, Hu D H, Zheng M B, et al. Smart human serum albumin–indocyanine green nanoparticles generated by programmed assembly for dual–modal imaging–guided cancer synergistic phototherapy[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(12): 12310–12322.
- [13] Yu L X, Dong A J, Guo R W, et al. DOX/ICG coencapsulated liposome–coated thermosensitive nanogels for NIR–triggered simultaneous drug release and photothermal effect[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2018, 4(7): 2424–2434.
- [14] Fan W P, Yung B, Huang P, et al. Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy[J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(22): 13566–13638.
- [15] Alivisatos P. The use of nanocrystals in biological detection [J]. *Nature Biotechnology*, 2004, 22: 47–52.
- [16] He C, Jiang S, Jin H, et al. Mitochondrial electron transport chain identified as a novel molecular target of SPIO nanoparticles mediated cancer–specific cytotoxicity[J]. *Biomaterials*, 2016, 83: 102–114.
- [17] Jana N R, Chen Y, Peng X. Size and shape–controlled magnetic (Cr, Mn, Fe, Co, Ni) oxide nanocrystals *via* a simple and general approach[J]. *Chemistry of Materials*, 2004, 16(20): 3931–3935.
- [18] Hao J J, Chen H L, Ren C L, et al. Synthesis of superparamagnetic Fe₃O₄ nanocrystals in reverse microemulsion at room temperature[J]. *Materials Research Innovations*, 2010, 14: 324–326.
- [19] Rockenberger J, Scher E C, Alivisatos A P. A new nonhydrolytic single–precursor approach to surfactant–capped nanocrystals of transition metal oxides[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1999, 121(49): 11595–11596.
- [20] Hyeon T, Lee S S, Park J, et al. Synthesis of highly crystalline and monodisperse maghemite nanocrystallites without a size–selection process[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2001, 123(51): 12798–12801.
- [21] Lee N, Yoo D, Ling D, et al. Iron oxide based nanoparticles for multimodal imaging and magnetoresponsive therapy[J]. *Chemical Reviews*, 2015, 115(19): 10637–10689.
- [22] Huang K C, Ehrman S H. Synthesis of iron nanoparticles *via*

- chemical reduction with palladium ion seeds[J]. *Langmuir*, 2007, 23 (3):1419–1426.
- [23] Huang, Wang L, Lin R, et al. Casein-coated iron oxide nanoparticles for high MRI contrast enhancement and efficient cell targeting[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2013, 5(11): 4632–4639.
- [24] Li Z, Chen H, Bao H B, et al. One-pot reaction to synthesize water-soluble magnetite nanocrystals[J]. *Chemistry of Materials*, 2004, 16(8): 1391–1393.
- [25] Zhao N, Gao M. Magnetic janus particles prepared by a flame synthetic approach: Synthesis, characterizations and properties [J]. *Advanced Materials*, 2009, 21(2): 184–187.
- [26] Jia Q, Zeng J, Qiao R, et al. Gelification: An effective measure for achieving differently sized biocompatible Fe₃O₄ nanocrystals through a single preparation recipe[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2011, 133(48): 19512–19523.
- [27] Liu G, Gao J H, Ai H, et al. Applications and potential toxicity of magnetic iron oxide nanoparticles[J]. *Small*, 2012, 9(9/10): 1533–1545.
- [28] Liu J, Wang L Q, Cao J B, et al. Functional investigations on embryonic stem cells labeled with clinically translatable iron oxide nanoparticles[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(15): 9025–9033.
- [29] Liu G, Wang Z Y, Lu J, et al. Low molecular weight alkyl-polycation wrapped magnetite nanoparticle clusters as MRI probes for stem cell labeling and *in vivo* imaging[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(2): 528–537.
- [30] Wang L Y, Huang J, Chen H B, et al. Exerting enhanced permeability and retention effect driven delivery by ultrafine iron oxide nanoparticles with T_1 - T_2 switchable magnetic resonance imaging contrast[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(5): 4582–4592.
- [31] Lin S Y, Huang R Y, Liao W C, et al. Multifunctional PE-Gylated albumin/IR780/iron oxide nanocomplexes for cancer photothermal therapy and MR imaging[J]. *Nanotheranostics*, 2018, 2(2): 106–116.
- [32] Li D L, Tan J E, Tian Y, et al. Multifunctional superparamagnetic nanoparticles conjugated with fluorescein-labeled designed ankyrin repeat protein as an efficient HER2-targeted probe in breast cancer[J]. *Biomaterials*, 2017, 147: 86–98.
- [33] Lin L S, Cong Z X, Cao J B, et al. Multifunctional Fe₃O₄@Polydopamine core-shell nanocomposites for intracellular mRNA detection and imaging-guided photothermal therapy [J]. *ACS Nano*, 2014, 8(4): 3876–3883.
- [34] Wang J Q, Liu H, Liu Y, et al. Eumelanin-Fe₃O₄ hybrid nanoparticles for enhanced MR/PA imaging-assisted local photothermolysis[J]. *Biomaterials Science*, 2018, 6(3): 586–595.
- [35] Liu H, Chen X, Xue W, et al. Recombinant epidermal growth factor-like domain-1 from coagulation factor VII functionalized iron oxide nanoparticles for targeted glioma magnetic resonance imaging[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2016, 11: 5099–5108.
- [36] Zhou Z, Tian R, Wang Z Y, et al. Artificial local magnetic field inhomogeneity enhances T_2 relaxivity[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 15468.
- [37] Zhao Z, Zhou Z, Bao J, et al. Octapod iron oxide nanoparticles as high-performance T_2 contrast agents for magnetic resonance imaging[J]. *Nature Communications*, 2013, 4: 2266.
- [38] Ma T, Hou Y, Zeng J, et al. Dual-ratiometric target-triggered fluorescent probe for simultaneous quantitative visualization of tumor microenvironment protease activity and pH *in vivo* [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, 140(1): 211–218.
- [39] Guthi J S, Yang S G, Huang G, et al. MRI-visible micellar nanomedicine for targeted drug delivery to lung cancer cells [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2010, 7(1): 32–40.
- [40] Fan C H, Cheng Y H, Ting C Y, et al. Ultrasound/Magnetic targeting with SPIO-DOX-microbubble complex for image-guided drug delivery in brain tumors[J]. *Theranostics*, 2016, 6 (10): 1542–1556.
- [41] Yang C X, Lin G, Zhu C Q, et al. Metalla-aromatic loaded magnetic nanoparticles for MRI/photoacoustic imaging-guided cancer phototherapy[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(17): 2528–2535.
- [42] Lin G, Zhang Y, Zhu C Q, et al. Photo-excitable hybrid nanocomposites for image-guided photo/TRAIL synergistic cancer therapy[J]. *Biomaterials*, 2018, 176: 60–70.
- [43] Liu G, Xie J, Zhang F, et al. N-Alkyl-PEI-functionalized iron oxide nanoclusters for efficient siRNA delivery[J]. *Small*, 2011, 7(19): 2742–2749.
- [44] Huang R Y, Chiang P H, Hsiao W C, et al. Redox-sensitive polymer/SPIO nanocomplexes for efficient magnetofection and MR imaging of human cancer cells[J]. *Langmuir*, 2015, 31 (23): 6523–6531.
- [45] Chen S Z, Chen S Y, Zeng Y, et al. Size-dependent SPIONs dictate IL-1 β release from mouse bone marrow-derived macrophages[J]. *Journal of Applied Toxicology*, 2018, 38(7): 978–986.

Applications and challenge of magnetic resonance imaging probes

CHU Chengchao, LIU Gang*

Center for Molecular Image and Translational Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, China

Abstract In recent years, applications of magnetic nanomaterials in molecular imaging have attracted much attention. The superparamagnetic nanoparticle is the most popular magnetic nanoparticle due to its good T_2 -weighted magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent property. With the improvement of preparation and surface modification method, the superparamagnetic iron oxide particles (SPION) has been applied to imaging contrast, stem cell labeling and drug/gene delivery. This article reviews the combined applications of SPION in imaging contrast and MRI guided treatment. It also points out that many kinds of magnetic nanomaterials used for biomedical applications have low imaging contrast and specificity *in vivo* and have negative effect on living organism, which hinder the clinical application of SPION. Combined with the current public concerns and development of nanomedicine preparation methods, the preparation of SPION with good MRI contrast effect, high biocompatibility, disease area targeting and clinical conversion potential is a challenge to deal with in the new generation of magnetic nano-probes.

Keywords magnetic nanomaterials; magnetic resonance imaging; molecular probes; theranostics ●



(责任编辑 王志敏)