

· 专论与综述 ·

纳米金在分子影像学中的应用进展 *

郑林丰 王 悍 张贵祥[△]

(上海交通大学附属第一人民医院放射科 上海 200080)

摘要: 分子影像学的出现将传统的以解剖结构为成像基础的医学影像学带入到以图像阐释细胞 / 分子结构和功能以及病理改变的新时代。伴随着“后基因组”时代的到来以及“个体化医疗”的兴起,分子影像学对医学领域带来了里程碑式的革命并日益发挥重要作用。在分子影像领域,寻找最佳的分子影像探针 / 对比剂以及成像方法,以获取更多的细胞或者分子的功能及病理改变的信息日益成为热门的研究领域。纳米金籍其自身的优点在分子影像学的发展中展示出日益广阔的前景。本文就分子影像学的相关技术及纳米金在分子影像学中的应用进展作一简要综述。

关键词: 分子影像学 纳米金 分子对比剂 / 探针

中图分类号: R445 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273 (2011) 10-1983-04

Application of Gold Nanoparticles in Molecular Imaging*

ZHENG Lin-Feng, WANG Han, ZHANG Gui-Xiang[△]

(Department of Radiology, Shanghai First People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 200080, Shanghai, China)

ABSTRACT: The emergence of molecular imaging will take the traditional medical imaging which is based on anatomy into a new era of imaging interpretation of cellular/molecular structures and functions and the pathological changes. With the advent of "post-genome" era and the rise of personalized medicine, molecular imaging has brought about a milestone revolution, and is playing an increasingly important role. In the field of molecular imaging, the search for the best molecular probe/contrast agent and imaging method for more information on the cellular/molecular functions and pathological changes has become a heated field of research. Due to its inherent advantages, gold nanoparticles have demonstrated an ever broader prospect in the development of molecular imaging. This paper attempts to summarize the relevant technologies in molecular imaging and the application of gold nanoparticles in the studies of molecular imaging.

Key words: Molecular imaging; Gold nanoparticles; Molecular contrast agent/probe

Chinese Library Classification(CLC): R445 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2011) 10-1983-04

自 1999 年分子影像学作为一门新的学科成立以来,其作为医学影像领域的高新技术,可在细胞或分子水平就生物学功能和细胞事件进行离体或活体评定和定量测量, 晚近 10 年来经历了快速的发展^[1]。当前,常用的分子影像学手段包括光学成像、核医学成像、超声成像、磁共振(Magnetic Resonance Imaging, MRI)成像、电子计算机断层(Computer Tomography, CT)成像、光声学成像等^[1-9]。不管何种分子成像技术,分子探针 / 对比剂均为最重要的成像要素之一。纳米金籍其自身的优点作为新型的分子探针 / 对比剂在分子影像学的发展中展示出日益广阔的前景^[10-15]。本文就分子影像学的相关技术及纳米金在分子影像学中的应用进展进行综述。

1 分子影像学及分子成像技术

1.1 分子影像学

分子影像学是分子生物学和医学影像学技术结合产生的

一门多学科交叉的新型学科,其应用影像学方法对活体状态下的生物过程在细胞和 / 或分子水平进行定性和定量研究,以体内特异性细胞和 / 或分子作为成像及治疗的靶点,在不干扰机体的情况下利用图像可视化细胞功能及追踪分子过程,从而在细胞或分子水平直观的反映体内的生理和病理变化过程^[16,17]。自 1999 年 Weissleder^[17]正式确立其概念以来,分子影像强调活体、完整器官、生物过程的研究。

1.2 分子影像学的成像技术及优缺点

目前,常用的分子影像学手段包括光学成像、核医学成像、超声成像、MRI、CT 成像、光声学成像等^[1-9]。通过这些成像技术,可以活体检测特定分子的活动(如蛋白酶和水解酶的活动)、生物学过程(如细胞凋亡、受体活动、抗原修饰、报告基因表达、血管生成、肿瘤转移)、肿瘤的诊治(如早期诊断、检测、个体化治疗以及抗癌药物的筛选研发等)^[13,9]。各种成像手段的原理不尽相同,应用范围不尽相同,因此具有不同的优缺点。

* 基金项目 国家自然科学基金项目(No.30901730) 教育部博士点基金(No.20090073110072);

上海市纳米技术专项基金(No.1052nm05800) 上海交通大学医学院博士创新基金(No.BXJ201043)

作者简介 郑林丰(1976-),男,主治医师,博士研究生,研究方向 分子影像学。电话:13564769228,

E-mail: zhenglinfeng04@yahoo.com.cn

[△]通讯作者 张贵祥, E-mail: guixiangzhang@sina.com

(收稿日期: 2011-02-21 接受日期: 2011-03-15)

1.2.1 光学分子成像技术 光学分子成像技术主要采用生物发光与荧光技术。具有实时成像采集、采集时间短、相对高的空间分辨率(1-5 mm)、可以腔内和腔外成像、无电离辐射、检测灵敏度高、操作简单、费用相对低廉的优点。但是穿透深度通常小于1-5 cm,组织的自发荧光背景噪声以及难于全身整体成像的缺点一直未能克服^[1-9,18,19]。

1.2.2 核医学分子成像 核医学分子成像的主要技术包括正电子发射计算机断层成像 (Positron Emission Tomography,PET)和单光子发射计算机成像 (Single Photo-Emission Computed Tomography,SPECT),是分子影像学最为成熟的成像技术且目前已经走入临床应用阶段,可以获得人体器官组织的代谢、功能、形态等信息。其主要优点是高灵敏度、无穿透深度限制。缺点是分辨率低(1-2 mm)、缺乏解剖结构信息、需要回旋加速器以及同位素的辐射暴露。PET-MRI、PET-CT 的出现可部分克服其缺点^[11-9,20]。

1.2.3 超声分子成像 超声分子成像采用高频超声,配合微泡造影剂可以达到分子成像。具有与光学成像相似的优点,空间分辨率可达 50-500 μ m,但是敏感性差,且对比剂限于血管内应用和对操作人员的依赖性强为其缺点^[2,8,21,22]。

1.2.4 MRI 和 micro-MRI MRI 成像技术具有高空间分辨率(10-100 μ m)和时间分辨率、能够提供良好的软组织对比、可整体成像、无穿透深度限制、无电离辐射等优点,是目前发展最为活跃和最具潜力的分子成像技术,特别是磁共振波谱技术(Magnetic resonance spectroscopy,MRS)已经进入临床应用阶段。但 MRI 的敏感性低、图像采集时间长、费用昂贵为其缺点^[2,7,20,22]。

1.2.5 光声学成像 光声层析成像技术(Photoacoustic tomography,PAT)将组织纯光学成像和纯声学成像结合,具有同时提

供生物组织的光学吸收信息和声学信息的优点。此技术可得到高对比度、高空间分辨率的组织影像。但是尽管成像深度可达10-50 mm,然而此穿透深度的应用范围仍十分受限,且相关的研究刚开始起步^[7,24,25]。

1.2.6 CT 和 micro-CT CT 成像具有高空间分辨率 (50-200 μ m)、图像采集时间短、费用相对低廉、可整体成像等特点,但是软组织分辨率差、存在放射辐射等缺点^[2,7,22]。随着 micro-CT 的出现将克服其分辨率差的主要缺陷,采用动态增强 CT (Dynamic contrast-enhanced computed tomography,DCE-CT) 已经成功在缺氧和肿瘤血管生成方面实现 CT 分子成像^[6],micro-CT 配合 E- 选择素探针实现了对血管壁活化细胞的 CT 分子成像^[23]。因此,籍 CT 固有的优点配合相应的设备,研发相应的 CT 探针,将具备超出其他分子成像技术的优点,潜力巨大。

1.3 分子成像对比剂 / 探针的基本要求

不论何种分子成像技术,几乎均需要分子成像的对比剂 / 探针才能成功的实施分子成像,理想的对比剂 / 探针应该具备以下主要条件^[5,10,26] :① 具有能够增强局部影像信号(阳性或阴性)的物理特性,从而改善影像对比效果 ;② 小或无毒性效应 ;③ 能够被靶组织特异性吸收 ;④ 低背景吸收 ;⑤ 不干扰细胞的生物过程,能够在短期内从体内代谢排出等。

为满足上述条件,通常分子对比剂 / 探针需要具备两个重要属性 在感兴趣部位聚集的特性(通常多通过结合靶向分子成分如小分子化合物、肽、蛋白质、核酸等)和显像的特性^[2,5,8,13,23]。因此分子对比剂 / 探针常需两种成分:靶向部分和显像部分,狭义分子探针特指具备这两个成分的成像分子,广义的分子探针泛指用于分子成像的对比剂^[2,8]。不同成像手段的显像部分的成分有所不同,通常为化学物质或纳米粒子,见表 1。

表 1 不同成像设备分子对比剂 / 探针的显像成分
Table 1 Different imaging component for molecular contrast agent/probe by an imaging modality

Imaging Modality	Imaging Component	
	Chemical label	Nano-/micro-particle
PET/SPECT	Radiolabels	N/A
Optical/Acoustic	Fluoresent dyes	N/A
MRI	Gadolinium,iron	Paramagnetic, iron oxide,manganese oxide
CT	Iodine, barium sulfate	N/A
Optical	N/A	Quantum dots, carbon nanotubes, gold nanoshells
US	N/A	Microbubbles, perfluorocarbon nanodroplets, liposomes

Note :Adapted from Pysz M.A.^[8], US Ultrasound, N/A not applicable

2 纳米金在分子影像学中的应用

2.1 纳米金分子成像的优点

纳米金颗粒 (Gold nanoparticles ,AuNPs) 具有形态及尺寸可控,温和的表面化学以及生物相容性好等特点,加上其独特的等离子表面吸收和光散射等物理特性在分子成像方面引起广泛关注^[27]。作为光学分子成像探针 AuNPs 已应用于癌症的诊断与治疗等^[28]。与传统碘对比剂比较,由于 AuNPs 具有前者不具备的优点:① 具有较高原子序数 (79) 和电子密度(19.32

g/cm³)和高的 X 线吸收系数(在 100 KeV 时为 5.16 cm²/g),理论上能够提供比碘优越的 CT 对比性能^[29];② 无细胞毒性^[30];③ 表面容易被靶向蛋白、特异性生物标记物、Aptamer 等修饰从而设计一系列能够被不同成像设备显像的分子探针^[13,31-33]。④ 正常人或动物体内几乎不含金元素,且金元素容易通过电感耦合等离子体质谱 (Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy,ICP-AES) 这一常用的元素分析法进行定量和表征;从而更好的与影像学结果进行验证^[34]。这些特点使 AuNPs 晚近日益成为最具潜能的 CT 分子成像探针 / 对比剂^[11,12,14,35]。

2.2 纳米金在分子成像中的应用

目前,在分子成像领域应用的纳米金颗粒多为尺寸均一、胶体稳定性好、小于 50 nm 的纳米金颗粒,这些纳米颗粒呈球形、壳装、棒状、笼状,在 CT、光声学、MRI 等多种分子成像技术方面运用。Xu 等^[36]报道纳米金微粒经 CT 扫描后与同等浓度的碘剂比较,可得到相似的 CT 值。纳米金微粒能够有效地延长在血液循环中的停留时间,不但延长了显像时间,也降低了对肾脏的毒性,Hainfeld^[12]和 Kim^[35]成功的将纳米金作为血池造影剂应用于肿瘤的诊断。Guo 和 Peng 等研究组用第 5 代聚酰胺胺(PAMAM)树状大分子制备的纳米金颗粒乙酰化后,经小鼠尾静脉注射后可实现动物活体 CT 成像^[11,14]。与碘对比剂相比,在相同的摩尔比(金 vs 碘)时,无论纳米金颗粒或乙酰化的纳米金颗粒均具有较高的 X 线吸收系数^[11,14]。静脉注射乙酰化纳米金颗粒后经 micro-CT 扫描后,下腔静脉及肺静脉可以清楚的显示^[11,14]。运用钆的螯合物包被的纳米金颗粒,可以实现 CT 和 MRI 的双模态成像^[37]。Kim 等^[13]将针对前列腺特异性膜抗原(Prostate-specific membrane antigen,PSMA) 的 RNA Aptamer,将其与纳米金颗粒链接形成功能化的分子探针,成功实现了前列腺癌的靶向 CT 成像。Eghedari 等运用激光声学成像系统(laser optoacoustic imaging system),可活体检测低浓度的金纳米棒带来的良好的光声对比,从而提高光声学成像的诊断效果^[25]。Li 等^[38]采用脱氧葡萄糖包被的纳米金,不仅实现了对肿瘤的靶向成像,而且纳米金在局部的存留还可增加局部放疗剂量,提高肿瘤治疗效果。Shi 等^[39]将荧光素染料和靶向试剂叶酸(folic acid)分子修饰在包裹了纳米金颗粒的端基为氨基的 G5 -PAM-AM (dendrimer-entrapped Au nanoparticles, Au DENPs)上,随后将 G5-PAMAM 上多余的氨基乙酰化使整个纳米粒子呈电中性,由此形成的 Au DENPs 为显影载体可以成功地作为纳米平台实施了对表面表达较高叶酸受体的癌细胞的靶向和成像。Wang 等^[15]采用乙酰化的纳米金颗粒成功的实现了对肺癌细胞的 CT 靶向成像。

3 小结与展望

总之,分子影像学的产生和不断研究深入,在疾病早期临床诊断和治疗、疗效的评估与检测、新药的研发等方面都产生了巨大的推动作用,给现代和未来医学模式带来了革命性的影响。个体化医疗的逐步兴起,更多的需要倚仗分子影像技术来选择合适的病人、评价治疗方案并调整和制定后续治疗方案。分子影像学的两大基石仍是传统的影像学技术和细胞分子生物学,未来的分子影像学应根据不同成像技术的特点,特别是纳米金作为分子探针 / 对比剂的研究应结合相应的细胞分子生物学进展,多学科相互合作,从而筛选更为准确有效的成像靶标,实现多种成像技术结合,相互补充。如今,多模态探针的研发已经出现端倪并显示出良好的前景^[37]。另外,纳米金的诸多研究成果目前多停留在理论验证阶段,更为详尽的临床前研究尚需进行,研究的重点和前沿应该向转化型研究转移,实现从基础到临床的转化,形成相应的转化型分子影像学。最后,尽管初步的研究显示纳米金良好的生物相容性,纳米金的代谢特别是在体内的短期和长期的清除以及纳米金的毒性特别是慢性毒性问题研究尚需进行广泛的深入研究^[2]。只有重视和解决这些问题,纳米金作为分子影像对比剂 / 探针进入临床应用的

距离才能逐渐缩短。下一步我们的工作任重而道远。

参考文献 (Reference)

- [1] Weissleder R. Molecular imaging: Exploring the next frontier [J]. Radiology,1999,212(3):609-614
- [2] Minchin RF, Martin DJ. Minireview: Nanoparticles for Molecular Imaging-An Overview[J].Endocrinology,2010,151(2):474-481
- [3] Weissleder R. Molecular imaging in cancer [J]. Science,2006,312(5777):1168-1171
- [4] Massoud TF, Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light [J]. Genes & Development,2003,17(5):545-580
- [5] Dzik-Jurasz ASK. Molecular imaging in vivo: an introduction [J]. British Journal of Radiology,2003,76:S98-S109
- [6] Miles KA. Molecular imaging with dynamic contrast-enhanced computed tomography [J]. Clinical Radiology,2010,65(7):549-556
- [7] Debbage P, Jaschke W. Molecular imaging with nanoparticles: giant roles for dwarf actors [J]. Histochem Cell Biol,2008,130(5):845-875
- [8] Pysz MA, Gambhir SS, Willmann JK. Molecular imaging: current status and emerging strategies [J]. Clin Radiol,2010,65(7):500-516
- [9] Herschman HR. Molecular imaging: looking at problems, seeing solutions [J]. Science,2003,302(5645):605-608
- [10] Boote E, Fent G, Kattumuri V, et al. Gold Nanoparticle Contrast in a Phantom and Juvenile Swine: Models for Molecular Imaging of Human Organs using X-ray Computed Tomography [J]. Academic Radiology,2010,17(4):410-417
- [11] Guo R, Wang H, Peng C, et al. X-ray Attenuation Property of Dendrimer-Entrapped Gold Nanoparticles [J]. Journal of Physical Chemistry C,2010,114(1):50-56
- [12] Hainfeld JF, Slatkin DN, Focella TM, et al. Gold nanoparticles: a new X-ray contrast agent [J]. Br J Radiol,2006,79(939):248-253
- [13] Kim D, Jeong YY, Jon S. A Drug-Loaded Aptamer-Gold Nanoparticle Bioconjugate for Combined CT Imaging and Therapy of Prostate Cancer [J]. ACS Nano,2010,4(7):3689-3696
- [14] Peng C, Wang H, Guo R, et al. Acetylation of Dendrimer-Entrapped Gold Nanoparticles: Synthesis, Stability, and X-Ray Attenuation Property [J]. J Appl Polym Sci,2011,119(3):1673-1682
- [15] Wang H, Zheng L, Peng C, et al. Computed tomography imaging of cancer cells using acetylated dendrimer-entrapped gold nanoparticles [J]. Biomaterials,2011,32(11):2979-2988
- [16] Wikipedia: the free encyclopedia. San Diego: Wikimedia Foundation, Inc. Molecular imaging [DB/OL]. http://en.wikipedia.org/wiki/Molecular_imaging
- [17] Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging [J]. Radiology,2001,219(2):316-333
- [18] Medarova Z, Pham W, Farrar C, et al. In vivo imaging of siRNA delivery and silencing in tumors [J]. Nature Medicine,2007,13(3):372-377
- [19] Penet MF, Mikhaylova M, Li C, et al. Applications of molecular MRI and optical imaging in cancer [J]. Future Medicinal Chemistry,2010,2(6):975-988
- [20] 申宝忠. 分子影像学是未来医学影像学发展的方向和主导 [J]. 中华放射学杂志,2008,42(1):11-15
- [21] Gessner R, Dayton PA. Advances in Molecular Imaging with Ultrasound [J]. Molecular Imaging,2010,9(3):117-127
- [22] Deshpande N, Needles A, Willmann JK. Molecular ultrasound imagi-

- ng: current status and future directions[J].Clinical Radiology,2010,65(7):567-581
- [23] Wyss C, Schaefer SC, Juillerat-Jeanneret L, et al. Molecular imaging by micro-CT: specific E-selectin imaging[J].Eur Radiol,2009,19(10):2487-2494
- [24] Ku G, Wang LHV. Deeply penetrating photoacoustic tomography in biological tissues enhanced with an optical contrast agent[J].Optics Letters,2005,30(5):507-509
- [25] Eghtedari M, Oraevsky A, Copland JA, et al. High sensitivity of in vivo detection of gold nanorods using a laser optoacoustic imaging system[J].Nano Letters,2007,7(7):1914-1918
- [26] Hoehn M, Himmelreich U, Kruttwig K, et al. Molecular and cellular MR imaging: Potentials and challenges for neurological applications [J].Journal of Magnetic Resonance Imaging,2008,27(5):941-954
- [27] Arosio D, Manzoni L, Araldi EM, et al. Cyclic RGD Functionalized Gold Nanoparticles for Tumor Targeting [J].Bioconjug Chem,2011: Doi:10.1021/bc100448r
- [28] Melancon M, Lu W, Li C. Gold-Based Magneto/Optical Nanostructures: Challenges for In Vivo Applications in Cancer Diagnostics and Therapy[J].Mater Res Bull,2009,34(6):415-421
- [29] Hubbell JH, Seltzer SM. Tables of X-Ray Mass Attenuation Coefficients and Mass Energy-Absorption Coefficients from 1 keV to 20 MeV for Elements Z= 1 to 92 and 48 Additional Substances of Dosimetric Interest[DB/OL].Online.2009.Available from URL:<http://www.nist.gov/pml/data/xraycoef/index.cfm>
- [30] Boisselier E, Astruc D. Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity[J].Chemical Society Reviews,2009,38(6):1759-1782
- [31] Popovtzer R, Agrawal A, Kotov NA, et al. Targeted gold nanoparticles enable molecular CT imaging of cancer [J].Nano Lett,2008,8(12):4593-4596
- [32] Patra CR, Bhattacharya R, Mukhopadhyay D, et al. Fabrication of gold nanoparticles for targeted therapy in pancreatic cancer [J].Adv Drug Deliv Rev,2010,62(3):346-361
- [33] Byrne JD, Betancourt T, Brannon-Peppas L. Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics [J].Adv Drug Deliv Rev,2008,60(15):1615-1626
- [34] Huang XH, Peng XH, Wang YQ, et al. A Reexamination of Active and Passive Tumor Targeting by Using Rod-Shaped Gold Nanocrystals and Covalently Conjugated Peptide Ligands [J].ACS Nano,2010,4(10):5887-5896
- [35] Kim D, Park S, Lee JH, et al. Antibiofouling polymer-coated gold nanoparticles as a contrast agent for in vivo x-ray computed tomography imaging[J].Journal of the American Chemical Society,2007,129(24):7661-7665
- [36] Xu CJ, Tung GA, Sun SH. Size and concentration effect of gold nanoparticles on X-ray attenuation as measured on computed tomography [J].Chemistry of Materials,2008,20(13):4167-4169
- [37] Alric C, Taleb J, Le Duc G, et al. Gadolinium chelate coated gold nanoparticles as contrast agents for both X-ray computed tomography and magnetic resonance imaging[J].Journal of the American Chemical Society,2008,130(18):5908-5915
- [38] Li J, Chaudhary A, Chmura SJ, et al. A novel functional CT contrast agent for molecular imaging of cancer[J].Physics in Medicine and Biology,2010,55(15):4389-4397
- [39] Shi XY, Wang SH, Sun HP, et al. Improved biocompatibility of surface functionalized dendrimer entrapped gold nanoparticles [J].Soft Matter,2007,3(1):71-74

(上接第 1895 页)

- [20] Fiore AC, Ruzmetov M, Huynh D, et al. Comparison of bovine jugular vein with pulmonary homograft conduits in children less than 2 years of age [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2010, 38(3):318-325
- [21] Ando M, Takahashi Y. Ten-year experience with handmade trileaflet polytetrafluoroethylene valved conduit used for pulmonary reconstruction [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 137(1):124-131
- [22] Yuan SM, Mishaly D, Shinfeld A, et al. Right ventricular outflow tract reconstruction: valved conduit of choice and clinical outcomes [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2008, 9(4):327-337
- [23] Loukanov T, Sebening C, Springer W, et al. Replacement of valved right ventricular to pulmonary artery conduits: an observational study with focus on right ventricular geometry.[J]. Clin Res Cardiol, 2008, 97(3):169-175