

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.22.052

多功能磁共振造影剂研究进展*

李正林 邢 森 蒋灵冬 刘 伟 柯亨特[△]

(哈尔滨工业大学生命科学与技术学院 黑龙江 哈尔滨 150080)

摘要:磁共振成像技术因对人体无创、任意方向断层扫描三维图像且分辨率较高、提供形态与功能两方面诊断评价等突出优点,成为了临床上用于疾病诊断的重要手段之一。临床上使用磁共振造影剂可以提高成像的分辨率和灵敏度,提高图像质量,增强对比度和可读性。但是,各种成像技术由于实现原理不同,具有各自的优势和缺陷,靠传统单一的诊断模式无法提供疾病的全面信息,因而在对各种复杂疾病进行诊断时会受到一定的限制。因此,将磁共振成像与其他成像技术如 CT 成像、超声成像等联合起来使用,则可以达到优势互补的效果,能为疾病的临床诊断提供更快捷精确的信息,同时可将磁共振成像与各种治疗方式结合在一起,即开发基于磁共振成像的诊断治疗一体化试剂,以实现疾病的即时治疗和实时监控。本文主要介绍了磁共振成像造影剂的原理和种类,并且综述了目前国内外在基于磁共振成像的多功能造影剂/诊疗制剂这一领域的研究进展,最后就未来可能的研究方向进行了展望。

关键词:磁共振成像;磁共振造影剂;多功能磁共振造影剂;诊疗制剂

中图分类号:R445.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)22-4393-04

The Progress of Multifunctional Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent*

LI Zheng-lin, XING Sen, JIANG Ling-dong, LIU Wei, KE Heng-te[△]

(School of Life Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin, Heilongjiang, 150080, China)

ABSTRACT: Magnetic resonance imaging (MRI) has become one of the most useful diagnostic techniques in clinical diagnostics due to its unique advantages, such as providing non-invasive 3D visualization of anatomical structures within an arbitrary plane with high resolution for both morphological and functional diagnostic evaluation. Magnetic resonance imaging contrast agent is always used to improve the imaging sensitivity and resolution to gain high-quality images with better contrast and readability for more accurate diagnosis. However, any medical imaging technique alone cannot provide us with comprehensive and adequate diagnostic information of diseases, because all the imaging techniques have their own advantages and defects limited by their physical principles. Therefore, in the recent years, people have found that conjunctive application of MRI and other imaging techniques such as computed tomography (CT) and ultrasound imaging (US) could offer more rapid and precise information about diseases with complementary advantages. Moreover, numerous novel theranostic agents for both MRI and therapeutics could be fabricated by combining magnetic resonance imaging contrast agents with different strategies of treatments, which holds a great potential to achieve instant and real-time monitoring treatments of diseases. This review mainly presents the principles and classification of MRI contrast agents, and outlines the recent research progress of multifunctional magnetic resonance imaging contrast agents/theranostic agents in the domestic and overseas, along with their possible future research direction.

Key words: Magnetic resonance imaging; Magnetic resonance imaging contrast agent; Multifunctional magnetic resonance imaging contrast agent; Theranostic agents

Chinese Library Classification(CLC): R445.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)22-4393-04

引言

自 Lauterbur 于 1973 年发现利用核磁共振技术能够获得生物体断面二维质子自旋密度图像,磁共振成像技术(magnetic resonance imaging, MRI)便因其对人体无损伤、高空间分辨率和

对比度及能为软组织提供完美的任意断面 3D 解剖图像细节^[1]等诸多优点而备受生物医学者们的青睐,现已成为了疾病临床诊断中必不可少的检测手段之一^[2]。在临床实践中,人们一般会使用磁共振造影剂来获得理想的分辨率和灵敏度,增强图像对比度和可读性,提高成像的质量。然而,磁共振成像技术自身存

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81230036)

作者简介:李正林(1989-),男,硕士研究生,主要研究方向:分子影像、多功能造影剂/诊疗制剂,电话:0451-86403192, E-mail: lizhenglin890316@126.com

△ 通讯作者:柯亨特(1985-),男,博士研究生,主要研究方向:多功能造影剂和诊疗制剂,电话:0451-86403192, E-mail: hunt_ke@126.com

(收稿日期:2013-10-06 接受日期:2013-10-30)

在一些缺点:成像速度不够快、不能动态成像、体内有金属物体患者无法进行 MRI 检查等,靠单一的诊断模式很难为医师提供恶性肿瘤等重大疾病全面可靠的信息,所以临床上往往就需要将不同的诊断成像结果综合对比分析,才能得到疾病真实全面的诊断结果。

近些年来,随着纳米科技的发展日新月异,其与分子影像学的联系愈加密切,它在生物医药纳米材料领域的应用潜力受到了广泛的关注^[3-5]。利用纳米技术很容易在同种载体上修饰具有不同功能的分子集团,赋予载体多种功能于一身,这就可以实现各种不同的成像技术联合使用,达到相互纠错和补充的效果,为疾病提供更为真实可靠的诊断信息^[6],方便医师对症下药;同时将磁共振成像技术与各种治疗方式结合在一起,即开发基于磁共振成像的诊断治疗一体化试剂,以实现疾病的即时治疗和实时监控。因此,开发新型多功能磁共振造影剂具有很重要的现实意义,是科研工作者们的研究热点,目前国内外有关此领域的报道层出不穷。本文作者首先简单介绍了磁共振成像造影剂的原理和种类,接着就当今国内外在多功能磁共振造影剂/诊疗制剂这一领域的最新研究进展做了评述,最后提出了目前存在的一些问题以及未来可能的研究方向。

1 磁共振造影剂的原理及分类

人体内含含有非常丰富的氢原子,不同组织或器官所含氢原子核密度均不相同,而研究发现氢核的磁共振灵敏度高、信号强,因而人们选择氢核作为组织 MRI 信号源。MRI 造影剂本身不会产生信号,而是借由其本身的磁学性质来改变组织内水分子的弛豫时间来间接改变 MRI 组织信号,以实现对比增强的效果^[7]。

按照磁共振造影剂的作用机制,常见的 MRI 造影剂通常被划分为三种: T_1 型造影剂、 T_2 型造影剂以及 T_1 和 T_2 双模式造影剂^[8]。

T_1 型造影剂又称顺磁性造影剂,一般是由具有顺磁性的金属离子 Gd^{3+} 、 Dy^{3+} 、 Mn^{2+} 、 Fe^{3+} 等和配体组成,它能够缩短质子的 T_1 弛豫时间,导致组织内含有造影剂的部分在 T_1 加权图像信号增强,得到的图像比正常组织更明亮。最常见 T_1 造影剂是 $Gd(III)$ 造影剂,将其与配体(如 DTPA 等)形成螯合物来降低游离离子的毒性,其中的 Gd^{3+} 因为拥有 7 个不成对的电子,其电子自旋磁矩大, T_1 弛豫效率高,电场对称,易与水进行配位^[9,10]。

T_2 型造影剂又称超顺磁性造影剂,一般是由纳米氧化铁晶体核与稳定包裹材料构成,其中氧化铁晶体核成分为 Fe_3O_4 、 γ - Fe_2O_3 和 $FeOOH$ 。它主要通过缩短 T_2 弛豫时间,使含造影剂部位组织在 T_2 加权图像信号降低,使图像较正常组织更灰暗,从而实现造影增强^[11,12]。

T_1 和 T_2 双模式造影剂是同时具有 T_1 造影和 T_2 造影双模式的造影剂,使用此类造影剂能够对二者分别进行补充和纠错,使得磁共振造影成像诊断更加地准确。但是,目前有关这方面的研究只限制在体外溶液和正常组织间进行双模式成像,对其应用于肿瘤组织 T_1 和 T_2 双模式成像的研究尚缺^[9]。

2 多功能磁共振造影剂研究进展

2.1 基于磁共振造影成像多模态造影剂

各种成像技术由于实现原理不相同而拥有各自的优缺点:如超声成像操作简便、速度很快且能够实现实时动态成像但图像分辨率较低;CT 成像扫描速度较快且对组织密度的分辨能力较高但 X 射线对人体电离辐射伤害不可避免且其对于密度相近的软组织分辨率很差;而 MR 成像对软组织有非常好的分辨率,但是缺点是成像速度不够快、不能实现实时动态成像且体内有金属物体的患者不能进行 MRI 检查等。因此,将 MRI 技术与其他模式的成像技术融合在一起使用会弥补各自的缺陷,为疾病提供更加全面准确真实的诊断结果。目前,这种需求一方面促进了成像仪器逐渐多模式化,另一方面也大大促进了多功能造影剂的研发,使其成为近些年来医学领域和临床应用中的研究热点^[13]。

早在 2007 年,法国的 Alric 等^[14]通过化学方法合成出二乙基三胺五乙酸(DTPA)的二硫醇衍生物(DTDTA),接着在 $HAuCl_4 \cdot 3H_2O$ 和 $NaBH_4$ 存在下将 DTDTA 共价连接到金粒子表面,再加入 $GdCl_3$ 将 Gd 螯合到金粒子表面,得到了具有 CT 成像/MR 成像双模式造影剂(图 1)。研究发现,金纳米粒子中的金元素因具有更高的 X 射线衰减系数(同样质量的金对 X 射线衰减系数约是碘的 2.7 倍)而成为一种安全有效的 CT 成像造影剂^[15],有很好的 CT 造影增强效果,而金粒子表面螯合的 Gd 离子使其具有很好的磁共振造影效果。此外,通过共价连接方式将 DTDTA 连接到金粒子表面将更为牢固,Gd-DTPA 不

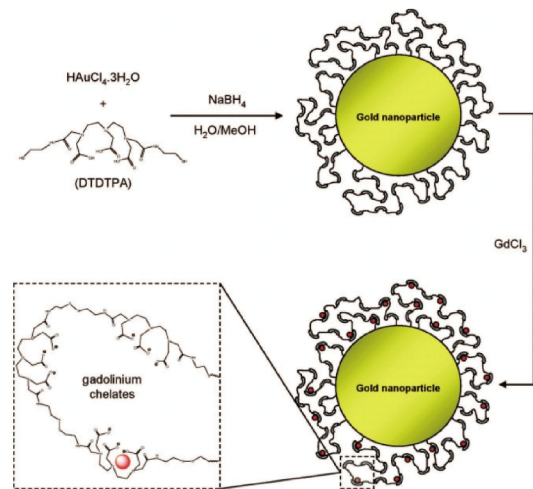


图 1 Au@DTDTA-Gd 纳米粒子合成示意图(红球代表 Gd 离子)
Fig. 1 Synthesis of Au@DTDTA-Gd Nanoparticles (Red Circle = Gd^{3+} Ion)

会轻易从粒子表面脱落。

2012 年,中科院长春应用化学研究所的 Liu 等^[16]将 Gd 元素掺到采用油酸作为稳定剂的含 Yb 元素上转换纳米粒子 OA-UCNPs 中,在粒子表面修饰 DSPE-PEG2000,获得生物相容性好的 PEG-UCNPs(图 2)。上转换纳米材料具有独特的化学和光学特性如弱自发荧光背景、近红外光照射下具有强组织渗透能力、强抗光漂白性及低毒性等,它能实现生物体光致发光成像,而这种成像技术因具有高灵敏度和空间分辨率而被公认为下一代最具潜力光致发光成像技术^[17]。上转换纳米粒子 PEG-UCNPs 中含有 Yb 元素,其吸收边缘 K 值(61KeV)正好位

于目前临床上 X 射线的高能区域^[18,19],因此 Yb 元素相对于其他用于 CT 成像的碘元素、金元素、钽元素等来说具有更好的 CT 成像效果,而包埋的 Gd 离子则赋予了纳米粒子很好的磁共振造影成像功能。这种集上转换发光 /CT 成像 /MRI 成像于一

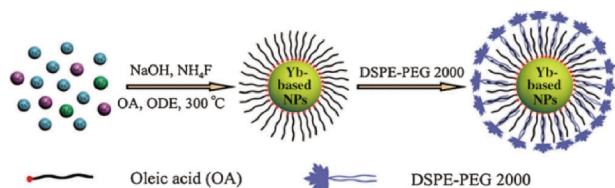


图 2 PEG-UCNPs 制备示意图(蓝色 = Yb³⁺,粉红 = Gd³⁺,绿色 = Er³⁺)
Fig. 2 Synthesis and surface modification of PEG-UCNPs. Blue Yb³⁺, pink Gd³⁺, and green Er³⁺

体三模式造影剂因其独特的优势而具有广阔的临床应用前景。

最近,来自美国斯坦福大学的 Moritz F Kircher 等人^[20]首次将核磁共振、光声成像和拉曼成像结合在一起,成功制备了另一种三模式成像造影剂(图 3)。粒子有个含金元素的核心,紧接着是一层聚合物壳层用于拉曼成像,在其外面长一层硅层后连

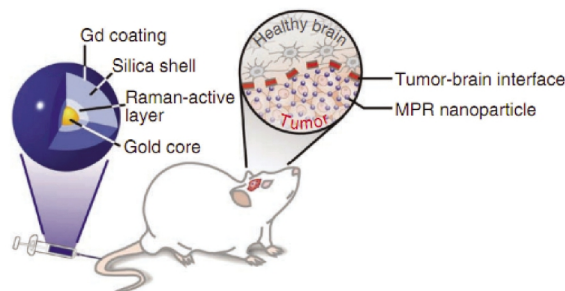


图 3 集核磁共振 / 光声成像 / 拉曼成像三模式成像造影剂
Fig. 3 Schematic illustration of Triple-modality contrast agent

接上 Gd 的螯合物。

2.2 基于磁共振成像的诊断治疗一体化试剂

临床上对于疾病的处理方式一般需经过诊断和治疗两个相对独立的过程,这意味着往往需要两次给药,而这样一方面会增加用药带来的毒副作用;另一方面两次给药会明显给人体清除降解系统带来额外的压力^[21]。于是,治疗诊断学(theranostics),即诊断与治疗一体化^[22],作为一种全新的疾病处理方式逐渐发展起来。最近几年,许多致力于诊断治疗学研究的学术特刊上发表的学术文章成指数式增长^[23,24],这就说明了治疗诊断学已经引起了科研爱好者的广泛关注。

将药物治疗与磁共振成像结合的一个典型例子是中国上海交通大学的 Quan 等人^[25]通过在磁性的 Fe₃O₄ 纳米粒子表面修饰上多巴胺,再装载上阿霉素药物,最后连接上人血清白蛋白 HAS 获得的具有靶向磁共振成像和药物化疗功能的纳米造影剂 D-HINPs(图 4)。该诊疗制剂会通过主动靶向作用聚集到目标组织进入细胞,在实现对靶组织的磁共振成像的同时,其中装载的阿霉素药物可以从粒子中持续释放出来,实现了对病灶组织的定点化疗。

最近,美国德克萨斯大学的 Marites P. Melancon 等人^[26]开发出一种新型多功能造影剂,他们利用硅壳包裹具有超顺磁性的氧化铁颗粒,在其表面长一层金壳,再连接上 C225 单克隆抗体

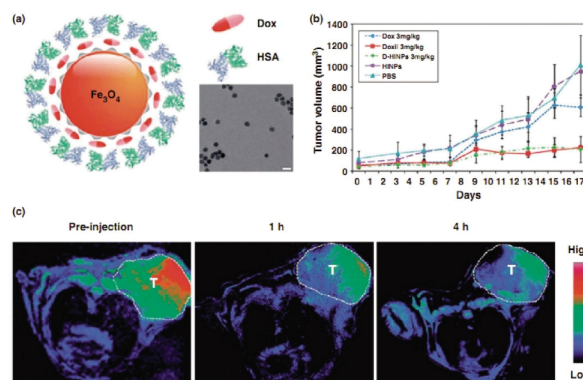


图 4 (a) D-HINPs 示意图和透射电镜图;(b)不同方式处理后的肿瘤生长曲线;(c)DHINPs 注射前、注射后 1h 和 4h 的磁共振图像
Fig. 4 (a) Schematic representation and TEM image of D-HINPs;
(b) Tumor growth curves after different treatment; (c) MR images taken before, 1 and 4 h after the injection of DHINPs

(表皮生长因子受体 EGFR 抗体),获得了能够靶向到人类头颈癌细胞的多功能诊断治疗制剂 C225-SPIO@Au NS(图 5)。它可以通过主动靶向作用结合到肿瘤组织部位,经外界近红外光照产生热量杀死肿瘤细胞,同时通过 T2 模式 MRI 成像来对治疗效果进行评估。具有主动靶向功能的这种诊疗制剂不仅会特异性地聚集在靶组织或者靶器官,增强造影效果和治疗效果,而且使制剂的用量大大减少,对人体产生的副作用也随之降

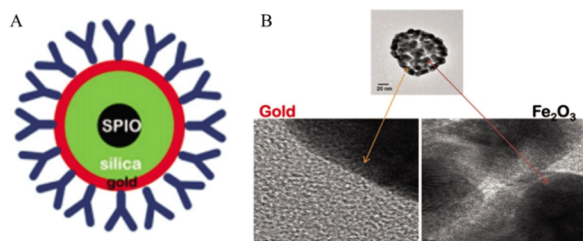


图 5 (A)C225-SPIO@Au NS 结构示意图;(B)高分辨率透射电镜图像
Fig. 5 (A) Structure and (B) high-resolution TEM images of C225-SPIO@Au NS. Bar, 20 nm

低。

本课题组近些年来一直致力于多功能磁共振造影剂 / 诊疗制剂的开发研究。最近,通过化学方法合成出含胆固醇的琥珀酰硅烷脂质,利用这种脂质对 Fe₃O₄ 磁性纳米粒子和阿霉素药物进行包埋,得到了具有相变温度较高的硅质体^[27],再经过引晶技术在粒子表面长一层金壳,得到集磁共振成像 / 化疗 / 光热治疗于一体的多功能诊疗制剂^[28]。研究表明,这种多功能纳米粒子在近红外激光照射下升温效果非常好,能有效地杀伤肿瘤细胞,同时由于温度升高导致粒子壳层状态发生变化,引发阿霉素药物实现“可控式”释放,实现对肿瘤的药物化疗。此外,由于经包埋的 Fe₃O₄ 纳米粒子更多地聚集在硅质体内部,粒子间的距离缩短,横截面积大大增加,使得其横向弛豫率增加(包埋的 Fe₃O₄ 纳米粒子横向弛豫率大概是游离 Fe₃O₄ 纳米粒子的 7 倍左右)。该多功能诊疗制剂为肿瘤的诊断和治疗提供了一个很好的平台,在临床上将会有很高的应用潜力。

3 未来展望

最近几年,基于 MRI 多功能造影剂 / 诊疗制剂的研究正处于飞速发展时期。利用纳米技术合成的多功能或多模式 MRI 造影剂不仅使得 MRI 技术与其他成像技术有机结合在一起达到相互纠错和补偿的效果,而且可以赋予其靶向和治疗效果。此外,微纳米结构多功能 MRI 造影剂还具有在体内存留时间长、较稳定且弛豫率较高等诸多优点。然而,多功能 MRI 造影剂的研究仍存在许多问题如大多数的多功能 MRI 造影剂仍然处于体外实验阶段、缺乏生物体内分布和药代动力学实验评价、靶向有效性差及大剂量的安全性差等。因此研究和开发靶向性好、弛豫效率高且安全性好的新型多功能 MRI 造影剂是当代生物医学工程领域的一项重要课题,它将为人类肿瘤、心脑血管等重大疾病的临床诊断、治疗及疗效评估提供崭新有效的方法,对于解决人类健康及生活质量等重大科学问题将具有极其重要的战略意义。

参考文献(References)

- [1] Shalviri A, Foltz WD, Cai P, et al. Multifunctional terpolymeric MRI contrast agent with superior signal enhancement in blood and tumor [J]. *Journal of Controlled Release*, 2013, 167(1): 11-20
- [2] Rinck PA. *Magnetic Resonance in Medicine*[M]. 4th ed. BWV Vienna, 2001
- [3] Weissleder R, Pittet MJ. Imaging in the era of molecular oncology[J]. *Nature*, 2008, 452(7187): 580-589
- [4] Willmann JK, Van Bruggen N, Dinkelborg LM, et al. Molecular imaging in drug development [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, 7(7): 591-607
- [5] 申宝忠.分子影像学[M].人民卫生出版社,2007
Shen Bao-zhong. *Molecular Imaging*[M]. People's Medical Publishing House, 2007
- [6] Kluza E, Strijkers GJ, Nicolay K. Multifunctional Magnetic Resonance Imaging Probes [J]. *Molecular Imaging in Oncology*, 2013, 187: 151-190
- [7] 肖研,吴亦洁,章文军,等.磁共振成像造影剂的研究进展[J].*分析化学*, 2011, 39(5): 757-764
Xiao Yan, Wu Yi-jie, Zhang Wen-jun, et al. Research Progress of Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent [J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2011, 39(5): 757-764
- [8] 于艳蓉,谭蓉,杨红,等.纳米多功能磁共振造影剂的合成修饰及其生物应用[J].*上海师范大学学报(自然科学版)*, 2012, 41(4): 319-431
Yu Yan-rong, Tan Rong, Yang Hong, et al. Design, synthesis and biological applications of nano-multifunctional magnetic resonance contrast agents [J]. *Journal of Shanghai Normal University (Natural Sciences)*, 2012, 41(4): 319-431
- [9] Gunnar B, Wolfhard S, Lothar RS, et al. Pharmacokinetic Parameters in Cns Gd-Dtpa Enhanced Mr Imaging [J]. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1991, 15(4): 621-628
- [10] Tofts PS, BA (Oxon), DPhil. Modeling Tracer Kinetics in Dynamic Gd-DTPA MR Imaging [J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 1997, 7(1): 91-101
- [11] Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, et al. Hepatic Metastases: Diffusion-Weighted Sensitivity-Encoding Versus SPIO-Enhanced MR Imaging[J]. *Radiology*, 2006, 239(1): 122-130
- [12] Reimer P, Tombach B. Hepatic MRI with SPIO: Detection and Characterization of Focal Liver Lesions[J]. *European Radiology*, 1998, 8(7): 1198-1204
- [13] Louie A. Multimodality Imaging Probes: Design and Challenges [J]. *Chem. Rev.*, 2010, 110(5): 3146-3195
- [14] Alric C, Taleb J, Duc GL, et al. Gadolinium Chelate Coated Gold Nanoparticles As Contrast Agents for Both X-ray Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130 (18): 5908-5915
- [15] Hainfeld JF, Slatkin DN, Focella TM, et al. Gold Nanoparticles: a New X-ray Contrast Agent [J]. *Brit. J. Radiol.*, 2006, 79 (939): 248-253
- [16] Liu YL, Ai KL, Liu JH, et al. A High-Performance Ytterbium-Based Nanoparticulate Contrast Agent for In Vivo X-Ray Computed Tomography Imaging [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51 (6): 1437-1442
- [17] Tian G, Gu ZJ, Zhou LJ, et al. Mn²⁺ Dopant-Controlled Synthesis of NaYF₄:Yb/Er Upconversion Nanoparticles for in vivo Imaging and Drug Delivery [J]. *Advanced Materials*, 2012, 24(9): 1226-1231
- [18] Werner K, Gabriele SG, Michael B, et al. Ytterbium-and dysprosium-EOB-DTPA: A new prototype of liver-specific contrast agents for computed tomography [J]. *Invest. Radiol.*, 1996, 31 (8): 502-511
- [19] Schmitz SA, Wagner S, Schuhmann-Giampieri G, et al. Gd-EOB-DTPA and Yb-EOB-DTPA: two prototypic contrast media for CT detection of liver lesions in dogs [J]. *Radiology*, 1997, 205: 361-366
- [20] Kircher MF, Zerda A, Jokerst JV, et al. A brain tumor molecular imaging strategy using a new triple-modality MRI-photoacoustic-Raman nanoparticle [J]. *Nature Medicine*, 2012, 18(5): 829-834
- [21] Duch MC, Budinger GRS, Liang YT, et al. Minimizing Oxidation and Stable Nanoscale Dispersion Improves the Biocompatibility of Graphene in the Lung [J]. *Nano Lett*, 2011, 11(12): 5201-5207
- [22] Werner S. Diagnostics plus therapy = theranostics [J]. *Scientist*, 2004, 16: 38-39
- [23] Lammers T, Aime S, Hennink WE, et al. Theranostic nanomedicine [J]. *Acc Chem Res*, 2011, 44(10): 1029-1038
- [24] Xie J, Jon S. Magnetic nanoparticles-based theranostics [J]. *Theranostics*, 2012, 2(1): 122-124
- [25] Quan QM, Xie J, Gao HK, et al. HAS coated iron oxide nanoparticles as drug delivery vehicles for cancer therapy [J]. *Mol. Pharm*, 2011, 8 (5): 1669-1676
- [26] Melancon MP, Lu W, Zhong M, et al. Targeted multifunctional gold-based nanoshells for magnetic resonance-guided laser ablation of head and neck cancer [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(30): 7600-7608
- [27] Ma Y, Dai ZF, Zha ZB, et al. Selective Antileukemia effect of stabilized nanohybrid vesicles based on cholesteryl succinyl silane [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(35): 9300-9307
- [28] Ma Y, Liang XL, Tong S, et al. Gold Nanoshelled Nanomicelles for Potential MRI Imaging, Light-Triggered Drug Release and Photothermal Therapy[J]. *Advanced Functional Materials*, 2013,23(7): 815-822