

CT/MRI双模态造影剂的制备及研究进展

蔡爱楠, 随力, 王君

上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093

【摘要】电子计算机断层扫描(CT)用途广泛,常用于解剖学成像,骨成像和肿瘤成像等,但软组织对比度较低。核磁共振成像(MRI)的软组织对比度高,但成像时间长,价格昂贵。将CT成像技术与MRI技术合二为一使其优势互补,可以在短时间内得到更准确的生物信息。如今CT/MRI双模态造影剂相关的综述文献并不是很多。本文在CT/MRI双模态分子影像前驱物的基础上归纳一些制备CT/MRI双模态造影剂的方法,如纳米乳法,表面物理修饰法,表面化学修饰法,氯胺-T碘标记法,氧化还原法,并展望了未来CT/MRI双模态造影剂的发展。

【关键词】电子计算机断层扫描;核磁共振成像;双模态造影剂;综述

【中图分类号】R331

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)02-0219-05

Preparation and research progress of CT/MRI bimodal contrast agent

CAI Ainan, SUI Li, WANG Jun

School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: Though computed tomography (CT) is widely used in anatomical imaging, bone imaging, tumor imaging and so on, CT had a low soft-tissue contrast. However, magnetic resonance imaging (MRI) has a high soft-tissue contrast, with a long imaging time and expensive cost. Therefore, CT and MRI can be combined to make complementary advantages for obtaining more accurate biological information in a short time. Nowadays, the relevant review on CT/ MRI bimodal contrast agent is few. Herein we summarized several methods to prepare CT/MRI bimodal contrast agent based on some predecessors of CT/MRI bimodal contrast agent, such as nanoemulsion method, surface physical modification method, surface chemical modification method, chloramine-T iodine labeling method, and oxidation reduction method. Finally, the developments of CT/MRI bimodal contrast agent are prospected.

Keywords: computed tomography; nuclear magnetic resonance imaging; bimodal contrast agent; review

前言

随着经济能力的腾飞和科学技术的进步,分子影像技术已经有了一定的发展,譬如核磁共振(MRI)成像、荧光成像、电子计算机断层扫描(CT)成像、正电子发射型计算机断层显像成像技术(PET)以及光声成像技术(Photoacoustic Imaging, PAI),这些技术的发展有助于疾病的早期发现。然而,单模态的成像技术只能得到有限的生物信息。因此,研究人员意图将不同的成像技术结合起来以得到更全面的成

像结果。例如,CT成像可以对图像进行3D重建,具有空间分辨率高,采集图像时间短,价格低廉等优点,但它的软组织分辨率差且有放射性辐射等缺点,而MRI没有放射性辐射,但是费用昂贵,扫描时间长。如果能结合这两种成像技术,取长补短,将具有更高的医学价值。所以,制备增强效应更强,临床效率更高,同时对人体无毒无害的双模态造影剂是当前研究热点。除此之外,结合各种成像技术获得更准确的信息是未来发展趋势。

1 CT/MRI双模态造影剂的前驱物

CT/MRI双模态造影剂一般是基于CT造影剂和MRI造影剂的前驱物。

CT造影剂的原料主要分为两大类,即非金属类造影剂与金属类造影剂。非金属类主要是碘剂,分为两种:第一种是无机碘化物,如碘化钠(NaI)水溶液;第二

【收稿日期】2017-11-02

【基金项目】国家自然科学基金(11179015, 51173108);上海理工大学科技发展项目(16KJFZ107, 2017KJFZ160)

【作者简介】蔡爱楠,硕士研究生,研究方向:生物医学影像, E-mail: caiainan@163.com

【通信作者】随力,教授,研究方向:神经工程, E-mail: lsui@usst.edu.cn

种是有机碘化物,泛影葡胺(离子型)副反应高,有机体的耐受性较差,碘苯六醇(非离子型)等副反应发生率较低,机体耐受性良好,支气管等造影常使用碘化油^[1]。小分子碘剂容易通过肾脏排泄,成像时间短,近年来较多研究人员研究碘纳米材料。金属类CT造影剂主要使用纳米金(Au),纳米氧化钽(Ta_2O_5)以及纳米硫化铋(Bi_2S_3)^[2]。纳米金的粒径极小,具有良好的理化性质,是一种理想的成像、治疗以及靶向输送的纳米平台,将Au与Cy5.5荧光染料相结合可用于肿瘤CT/荧光双模态成像^[3]。与Au CT造影剂相比,具有更高的X射线衰减系数和原子序数的金属铋(Bi)原料便宜、毒性较低,也是一种CT造影剂的良好选择。已经有研究人员研究出具有CT效应的 Bi_2S_3 ^[4],以及钆(Gd)修饰的 Bi_2S_3 用作MRI/CT成像指导的光热治疗剂^[5]。纳米CT造影剂具有以下3点优势:一是纳米CT造影剂的血液循环时间长且可负载大量造影元素;二是肾清除率和毛细血管渗透率低,通过性高;三是纳米粒子还可以获得主动靶向和治疗的功能。所以Au, Ta_2O_5 , Bi_2S_3 可以考虑作为制备CT/MRI双模态造影剂的前驱物,但是过多的纳米材料注入体内对人体也是有一定危害的^[6],如冠状动脉介入诊疗术需要使用大剂量的含碘造影剂,大大增加了肾脏的负担,所以冠状动脉诊疗术的常见并发症就是造影剂肾病^[7],因此如何解决这个问题也是近来的研究热点。

MRI造影剂主要分为两类:一类是 T_1 加权的MRI造影剂,也称阳性造影剂,观察解剖结构较好, T_1 加权的MRI成像造影剂主要是Gd基配合物^[8],已有学者通过Gd增强MRI效应检测内淋巴积水^[9]。小分子Gd试剂在体内停留时间过短,因此临床注射剂量较大,特别是对肾功能不全患者危害尤甚;另一类是 T_2 加权的MRI造影剂,也称阴性造影剂,其优势是较好的显示组织病变。 T_2 加权的MRI造影剂主要是金属铁氧化物纳米粒子^[10],其中超微超顺磁性氧化铁(Superparamagnetic Ironoxide Nanoparticles, SPIONs)具有独特的磁学性质^[11],信号强和使用剂量低等特点,在较弱的磁场或较低浓度即可引起MRI T_2 信号的显著改变,是一种理想的磁共振对比剂^[12],SPIONs可以在血液中循环成为血池造影剂^[13],也用于肝部造影^[14]。然而,随着SPIONs生物医学应用和潜在毒性的更新研究,需要研发具有改进的生物相容性的SPIONs,以实现毒性最小化^[15]。近几年来,磁性介孔氧化硅纳米颗粒($mSiO_2@SPIONs$)也渐渐进入人们的视野,它具有丰富的介孔孔道和超顺磁性,既可以载带药物,也可以做MRI造影剂,是极具前景的诊疗一体化新媒介^[16]。多金属氧簇^[17]在医药领域内的独

特性也获得了科研工作者的广泛关注,它在水中的溶解度高于Gd配合物造影剂,在中性及弱酸性溶液中稳定溶解,纵向弛豫效率大于二乙烯五胺乙酸钆(Gd-DTPA),所以多金属氧簇也是良好的核磁共振造影剂。柳月等^[18]也基于碳纳米管的高性能制备MRI造影剂。综上所述,金属铁氧化物纳米粒子, $mSiO_2@SPIONs$ 以及多金属氧簇等可考虑用作CT/MRI双模态造影剂的原料。

2 CT/MRI双模态造影剂的制备方法

CT/MRI双模态造影剂的合成有多种方法,依据反应原理归纳为以下5种方法。

2.1 纳米乳法

纳米乳(Nanoemulsion)能将药物包封在整体内,通过口服,透皮或者静脉给药等方式将药物运输到靶位,缓释作用于疾病。根据结构的不同纳米乳可大致分为油包水型,水包油型以及双连续型。纳米乳的形成需要借助外界的能量,如机械能或者各个物质的化学能。王月花等^[19]将 Fe_3O_4 纳米粒子(油性)溶解在碘化油注射液中,水相为超纯水和聚乙二醇单硬脂酸酯,借助表面活性剂得到尺寸较小的水包油型纳米乳,所得到物质的化学结构模型如图1所示,其水相部分具有良好的生物相容性,油相部分实现了双模态成像的目的,该方法操作较简便,所得到的目标物质对人体危害较小,可以用来制备CT/MRI双模态造影剂。

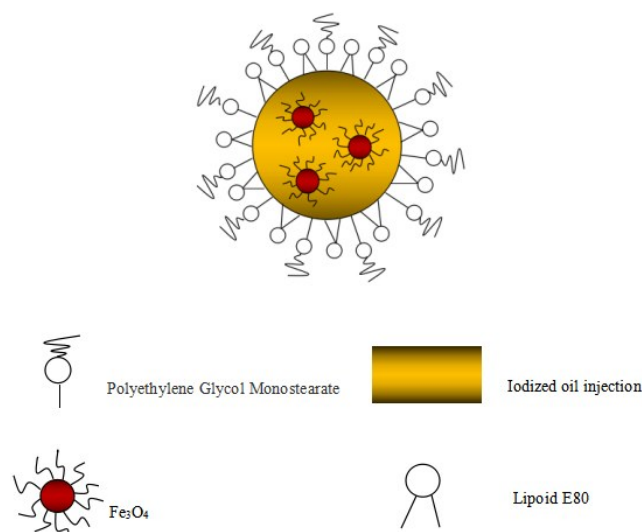


图1 碘油包封 Fe_3O_4 纳米颗粒结构示意图

Fig.1 Lipid encapsulated Fe_3O_4 nanoparticles

如果想延长药物作用的时间,就需要利用药物缓释的载体,如羧甲基壳聚糖。柴洁^[20]将羧甲基壳聚糖与乙酰化的磁性纳米颗粒相结合再载带碘化

油,以得到具有载药缓释功能的CT/MRI双模态造影剂。

2.2 表面物理修饰法

表面物理修饰法分为表面沉积法和表面吸附法,指的是通过物理手段对微粒表面进行改性,如吸附、涂敷、包覆等。

表面沉淀法是将物质沉积到纳米粒子表面,形成异质包覆层。利用高温有机热分解法将Au包覆在 Fe_3O_4 的核外,形成核壳结构或者哑铃型的Au/ Fe_3O_4 复合纳米颗粒,改变这两种纳米颗粒的比例得到复合纳米粒子的壳层厚度也有所不同。除此之外,还有利用水热法一步合成 Fe_3O_4 ^[21],因为高温高压条件下的亚临界或超临界水热状态可以得到更加分散的 Fe_3O_4 ,再经过Au金属表面改性得到的 Fe_3O_4 @Au纳米颗粒在抗菌,蛋白质纯化方面具有潜在的应用价值。

表面吸附法即通过范德华力将异质材料吸附在纳米粒子表面。刘雅洁^[22]利用两亲性聚合物通过组装的方法将聚乙二醇-聚乳酸(mPEG-PLA),憎水Au与 Fe_3O_4 复合成纳米团簇,被修饰PEG的复合纳米颗粒可以获得在体内较长的循环时间。

表面物理修饰法就是将憎水纳米颗粒与两亲性共聚物共同置于水中时,借助氢键能形成壳核结构,但是制备壳核结构、哑铃型结构和花朵型结构等,产

率较低而且制备方法都比较复杂。表面物理修饰法的理论操作比较简单,但是单纯的利用物理性质有可能因为纳米粒子的团聚而不能得到均匀稳定的体系。

2.3 表面化学修饰法

表面化学修饰法是通过化学反应,改变纳米粒子的表面结构和状态的一种方法,主要分为酯化反应法、表面接枝改性法、偶联剂法等。酯化反应法是利用酯化试剂改变原粒子表面的亲水性与疏水性。贾国荣等^[23]采用水热法制备BaGdF₅疏水纳米颗粒,经PEG修饰改造之后,所得的BaGdF₅-PEG具有良好的生物相容性及水溶性,因为酸性的盐酸和加入的PEG在一定条件下发生酯化反应形成酯,改变了原来粒子表面的亲水性,从而得到一种CT/MRI双模态纳米材料BaGdF₅-PEG,它具有一定的靶向性,通过小鼠实验验证其主要通过肝脾代谢,可应用于肿瘤显像,其合成路线如图2所示。

化学表面修饰法就是通过一些化学手段改变纳米离子表面的性质,以此来达到制备多模态造影剂的目的,但是这样的方法要经过多步化学反应,原料的利用率不高。为了减少制备造影剂的原料并达到灵敏检测的目的,制备具有高弛豫率和高含金量的Au/ Fe_3O_4 复合纳米探针就有重要的意义。

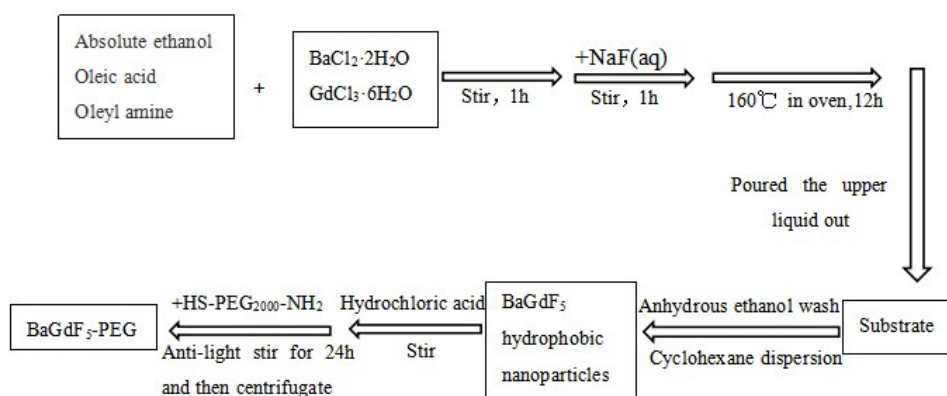


图2 BaGdF₅疏水纳米颗粒的制备以及经盐酸改性生成BaGdF₅-PEG流程图

Fig.2 Preparation of BaGdF₅ hydrophobic nanoparticles and flow chart of BaGdF₅-PEG modified by hydrochloric acid

2.4 氯胺-T碘标记法

氯胺-T碘标记法是将碘离子经过氧化还原反应生成碘单质,碘单质通过取代反应取代苯环上的氢原子从而得到被碘标记的有机物,氯胺-T碘标记法合成路线如图3所示。吕玲等^[24]采用了此方法制备了一种CT/MRI双模态成像的探针,采用氯胺-T法对牛血清白蛋白(BSA)钆纳米探针(GdNPs)进行碘标记,其合成路径如图4所示。动物体内实验表明可通

过肾脏排泄I-BSA-GdNPs,具有优良的稳定性和生物相容性,所以也是制备CT/MRI双模态成像方法之一。

2.5 氧化还原法

氧化还原反应的实质是化学反应中的电子的得失或共用电子对的偏移。利用氧化还原反应将Au³⁺和Fe₂O₃整合为一个体系中以得到CT/MRI双模态造影剂,其制备流程图如图5所示。在氮气保护下,以氯化铁和氯化

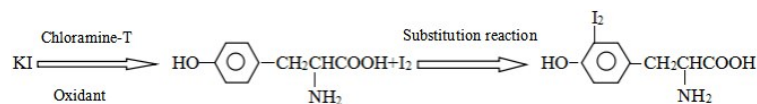


图3 氯胺-T法合成路线

Fig.3 Chloramine-T synthesis route

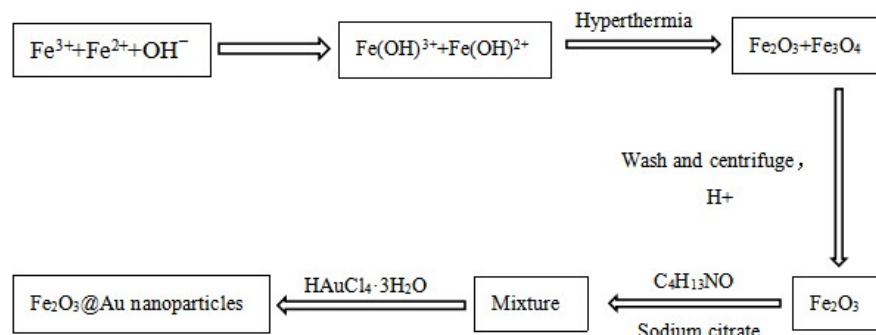


图4 碘标记的血清蛋白合成路线

Fig.4 Synthesis route for iodine-labeled serum protein

亚铁为反应底物,合成出 Fe_3O_4 ,在酸性条件下,将 Fe_3O_4 氧化生成 Fe_2O_3 。以 Fe_2O_3 为种子颗粒,将 Au^{3+} 还原于 Fe_2O_3 表面,历经5次反应周期,合成不同Au壳层厚度的 $\text{Fe}_2\text{O}_3@Au$ 纳米粒子,得到了CT/MRI双模态造影剂^[25]。

在氧化还原法过程中,高温、洗涤、离心这些操作步骤使制备过程繁杂,而且洗涤过程也不能保证得到的 Fe_2O_3 中没有 Fe_3O_4 残留,但是氧化还原法给制备CT/MRI双模态造影剂提供了新的思路。

图5 氧化还原反应制备 $\text{Fe}_2\text{O}_3@Au$ 纳米粒Fig.5 Preparation of $\text{Fe}_2\text{O}_3@Au$ nanoparticles by redox reaction

3 总结和展望

从已有的研究来看,碘分子化合物的含碘量高于碘化油注射液,所以后续应寻求一些碘含量高的亲脂化合物以增强CT对比效应,游离的 Gd^{3+} 对身体有一定的危害,所以更多使用的是 Fe_2O_3 、 Fe_3O_4 ,此外, $\text{mSiO}_2@SPIONs$ 主要被广泛用于载带药物,它具有一定的MRI效应,所以利用 $\text{mSiO}_2@SPIONs$ 进行CT造影剂载带也是一个很好的思路。本文归纳的一些CT/MRI双模态造影剂的制备方法瑕瑜互见,物理表面修饰法要通过改变两种纳米颗粒的比例从而得到壳层厚度不同的复合纳米粒子,然而单纯的依靠范德华力得到不同壳层厚度的复合纳米粒子,其精确性还有待提高。像化学表面修饰法对仪器的要求比较高,反应过程比较复杂,这样就不利于批量生产而且成本较高。所以为了制备更加优良的双模态造影剂,可以从提高效率,降低成本方面进一步研究。目前,具有靶向性的CT/MRI双模态造影剂相关的参

考文献并不多,虽然现有的靶向性CT/MRI双模态造影剂能够特异的靶向肿瘤,注射靶向探针后,其常常集中在脾脏以及肝部,但是如何防止探针过多被内皮网状细胞吞噬,提高探针的靶向效率,也是亟待解决的新问题。此外,多模态的造影剂可以更好的将不同的技术手段结合在一起,多功能纳米探针在胃癌等诊疗中也应用广泛^[26],所以CT/MRI与PET结合,与PAI^[27],与超声技术结合,借助量子点^[28]与荧光成像技术结合也是未来的研究发展方向。

【参考文献】

- [1] 李笑琴, 谢颖, 李树金, 等. CT增强扫描中造影剂副反应的护理与防治[J]. 现代医院, 2012, 12(2): 84-85.
LI X Q, XIE Y, LI S J, et al. Nursing and prevention of contrast medium adverse reaction in enhancement CT scanning [J]. Modern Hospital, 2012, 12(2): 84-85.
- [2] 张晓婷, 戴志飞. 多功能纳米CT造影剂的研究进展[J]. 科学通报, 2015, 60(35): 3424-3437.
ZHANG X T, DAI Z F. Research progress of multifunctional nano CT

- contrast media[J]. Chinese Science Bulletin, 2015, 60(35): 3424-3437.
- [3] 马焘. pH响应的亲疏水性反转聚合物偶联金纳米粒及Cy5.5用于肿瘤CT/荧光双模态成像[D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- MA X. pH-responsive hydrophobic inverted polymer coupled gold nanoparticles and Cy5.5 for tumor CT/fluorescence bimodal imaging [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2016.
- [4] 毛芳欣. 金属硫属化合物纳米材料的合成及应用研究[D]. 长沙: 湖南大学, 2016.
- MAO F X. Synthesis and application of metallic chalcogenides nanomaterials[D]. Changsha: Hunan University, 2016.
- [5] LESZCZYNSKI J. Toxicity of nanomaterials-myth and facts[C]// Annual Meeting of Chinese Chemical Society, 2014.
- [6] 孙红梅, 孙梦薇, 郭洪影. 钆修饰的硫化钼纳米材料用作MRI/CT成像指导的光热治疗剂[C]//中国化学会学术年会, 2016.
- SUN H M, SUN M W, GUO H Y. Gadolinium-modified bismuth subsidence nanomaterials are used as photothermal therapeutic agents directed by MRI/CT imaging [C]//Annual Meeting of Chinese Chemical Society, 2016.
- [7] 佟彦庆, 裴汉军, 耿立霞. 造影剂肾病的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2016, 37(6): 681-684.
- TONG Y Q, FEI H J, GENG L X. Research progress on contrast agent nephropathy[J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2016, 37(6): 681-684.
- [8] 肖延蒙. 钆配合物磁共振成像造影剂的合成与性能研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2014.
- XIAO Y M. Synthesis and properties of gadolinium complex magnetic resonance imaging contrast agent[D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2014.
- [9] 邹静. 钆增强MRI检测内淋巴积水的研究进展[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2017, 25(1): 75-85.
- ZOU J. Progress in the study of gadolinium enhanced MRI in detection of endolymphatic hydrops [J]. Journal of Audiology and Speech Pathology, 2017, 25(1): 75-85.
- [10] LING D, HYEON T. Chemical design of biocompatible iron oxide nanoparticles for medical applications[J]. Small, 2013, 9(9-10): 1450-1466.
- [11] 孔凌智. 叶酸靶向纳米探针对人子宫内膜细胞的荧光和磁共振双模态成像的研究[D]. 广州: 中山大学, 2016.
- KONG L Z. Fluorotic and MR bimodal imaging of human endometrial cells induced by folic acid targeted nanoprobe[D]. Guangzhou: Sun Yat-sen University, 2016.
- [12] XIE S, ZHANG B, WANG L. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with different polymers and their MRI contrast effects in the mouse brains[J]. Appl Surf Sci, 2015, 326: 32-38.
- [13] KIM S G, HAREL N. Cerebral blood volume MRI with intravascular superparamagnetic iron oxide nanoparticles[J]. NMR Biomed, 2013, 26(8): 949-962.
- [14] WEINMANN H J, EBERT W. Tissue-specific MR contrast agents[J]. Eur J Radiol, 2003, 46(1): 33-44.
- [15] LIU G, GAO J, AI H, et al. Applications and potential toxicity of magnetic iron oxide nanoparticles[J]. Small, 2013, 9(9-10): 1533-1545.
- [16] 薛思涵. 碘剂/四氧化三铁纳米CT/MRI双模态造影剂的制备及表征[D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- XUE S H. Preparation and characterization of iodine / ferroferric oxide nanocomposite CT/MRI bimodal contrast[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2014.
- [17] 孔大亮. 多金属氧簇在核磁共振造影剂中的应用[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- KONG D L. Application of polymetallic oxygen clusters in magnetic resonance imaging[D]. Changchun: Jilin University, 2015.
- [18] 柳月, 邱介山. 基于碳纳米管的高性能核磁共振造影剂研究进展[J]. 世界复合医学, 2015(1): 11-19.
- LIU Y, QIU J S. Research progress of high performance magnetic resonance imaging based on carbon nanotubes[J]. World Journal of Complex Medicine, 2015(1): 11-19.
- [19] 王月花. 基于碘油纳米乳的双模态造影剂研究[D]. 南京: 东南大学, 2011.
- WANG Y H. Study on bimodal contrast media based on lipiodol nanoemulsion[D]. Nanjing: Southeast University, 2011.
- [20] 柴洁. 具有双模态造影作用的碘剂-羧甲基壳聚糖磁性纳米颗粒的制备与检测[D]. 厦门: 厦门大学, 2017.
- CHAI J. Preparation and detection of iodine-carboxymethyl chitosan magnetic nanoparticles with bimodal contrast effect[D]. Xiamen: Xiamen University, 2017.
- [21] 李静超. 聚乙烯亚胺介导的四氧化三铁纳米颗粒的制备、功能化及其分子影像学应用[D]. 上海: 东华大学, 2014.
- LI J C. Preparation, functionalization and molecular imaging applications of polyethyleneimine mediated Fe_3O_4 nanoparticles [D]. Shanghai: Donghua University, 2014.
- [22] 刘雅洁. Au/ Fe_3O_4 复合CT/MRI双模态造影剂的制备及其在肿瘤早期探测中的研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2012.
- LIU Y J. Preparation of Au/ Fe_3O_4 composite CT/MRI bimodal contrast agent and its application in early detection of tumor[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2012.
- [23] 贾国荣. 靶向纳米探针用于VX2瘤CT/MR双模态显像研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- JIA G R. Targeted nanoprobe for CT/MRI bimodal imaging of VX2 tumors[D]. Shanghai: The Second Military Medical University, 2016.
- [24] 吕玲. 碘标记的血清蛋白钆纳米探针用于原位骨肉瘤的MR/CT多模态成像[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- LÜ L. Iodine-labeled serum protein gadolinium nano-probe for MR/CT multimodality imaging of orthotopic osteosarcoma [D]. Suzhou: Soochow University, 2016.
- [25] 张松. CD105靶向金纳米粒的合成及其对乳腺癌血管生成的MRI和CT实验研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2014.
- ZHANG S. Synthesis of CD105 targeted gold nanoparticles and their MRI and CT study on breast cancer angiogenesis [D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2014.
- [26] 王璨. 多功能纳米探针的制备及在胃癌诊疗中的应用研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- WANG C. Preparation of multifunctional nanoprobe and its application in the diagnosis and treatment of gastric cancer [D]. Changsha: Central South University, 2014.
- [27] DONG W, LI Y, NIU D, et al. A simple route to prepare monodisperse Au NP-Decorated, dye-doped, superparamagnetic nanocomposites for optical, MR and CT trimodal Imaging [J]. Small, 2013, 9(15): 2500-2508.
- [28] Properties of quantum dots: A new nanoprobe for bioimaging[M]// Handbook of Nanomaterials Properties. Berlin: Springer Heidelberg, 2014: 1263-1298.

(编辑: 薛泽玲)