

多模态超声造影剂的现状及研究进展

李梦梦(综述) 冉海涛(审校)

摘要 近年来,随着多种医学成像技术的相互融合和分子影像技术的迅速发展,以超声分子显像为基础,同时具有多种影像学对比显影能力的多模态超声造影剂已成为当前超声影像学领域的研究热点之一。多模态超声造影剂不仅可以提高超声成像的分辨率、敏感性、对比度,还能在一定程度上改善传统单一影像诊断的局限性,实现多种方式成像的优势互补,具有广阔的应用前景。本文就多模态超声造影剂的现状及进展进行综述。

关键词 超声;造影剂;多模态;分子影像

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

Current status and research progress of multi-modality ultrasound contrast agents

LI Mengmeng, RAN Haitao

Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

ABSTRACT In recent years, with the integration of various medical imaging techniques and the rapid development of molecular imaging technology, multi-modality ultrasound contrast agents, based on ultrasonic molecular imaging and possessing multiple imaging contrast capabilities, have become one of the research hotspots in the field of ultrasound imaging. Multi-modality ultrasound contrast agents not only improve the resolution, sensitivity and contrast ratio of ultrasound imaging, but also surpass the limitations of traditional single imaging diagnosis to a certain extent. Because of these characteristics, multi-modality ultrasound contrast agents realize the complementary advantages of multiple imaging modes and have a broad application prospect. This article reviews the current status and research progress of multi-modality ultrasound contrast agents.

KEY WORDS Ultrasound; Contrast agent; Multi-modality; Molecular imaging

传统的超声造影剂能够改变局部组织的声学特性,增强超声的背向散射和反射回声,提高诊断敏感性,但其单一的显像方法仍存在一定局限性,难以同时满足对准确性、特异性、靶向性等要求。多模态分子成像结合了两两种或两种以上的检查技术,克服了单一显像方式的不足,实现了优势互补^[1]。目前,以超声成像为基础,与光学、MRI、CT等影像学技术相互融合的多模态成像成为研究的热点。基于此,具有多种成像功能的造影剂应运而生。多模态超声造影剂是将超声成像与其他成像模式相互融合,取长补短,为疾病诊断、治疗、监测提供更精确、更清晰的图像,以及更多的解剖学和功能学信息^[2],能够显著提高疾病的检出率和诊断准确性。本文就多模态超声造影剂的现状及进展进行综述。

一、双模态超声造影剂

超声成像具有实时、无创、无放射性等优点,已成为影像学

诊断的首选技术。随着超声造影剂的应用,超声成像在脏器的组织灌注、炎症检测及肿瘤的定性定位诊断等方面均取得了进展^[3],但因其空间分辨率低,在临床应用中有一定局限性。基于超声成像的双模态造影剂,结合了两两种成像模式的优点,能弥补传统单一医学成像方式的不足,提供多方面的诊断信息。

(一)超声与MRI双模态造影剂

MRI具有多方位多序列成像、较高的软组织分辨率等优点,但其敏感性相对较低,且不能进行实时成像。MRI造影剂的增强显影作用包括正性增强作用和负性增强作用,主要是通过改变质子从激发态到基态的衰减速率,即改变纵向弛豫时间(T1)和横向弛豫时间(T2)来增强图像对比度。超顺磁性氧化铁(SPIO)为T2类造影剂,主要通过缩短T2产生负性增强显影效果,而顺磁性造影剂主要通过缩短T1产生正性增强显影效果。超声/MRI双模态造影剂有效地将高分辨率断层图像信息

基金项目:国家自然科学基金项目(81630047)

作者单位:400010 重庆市,重庆医科大学附属第二医院超声科

通讯作者:冉海涛,Email:rht66@163.com

与造影剂的分子显像信息相融合,极大地提高了疾病的检出率^[4-5]。Renu等^[6]构建了一种连接多肽的多功能蛋白微球,实验证实该微球不仅能增强超声显像,还能显著增强MRI信号,从而达到双模态成像的效果。Fan等^[7]将SPIO与装载多柔比星的微泡连接以实现靶向药物递送,同时还实现了超声/MRI双模态成像,在一定程度上实现了诊疗一体化。

(二)超声与CT双模态造影剂

CT具有成像快速、空间分辨率高、能够提供断层图像等优点,是使用最广泛的成像技术之一,但CT很难分辨软组织的微小变化。周颀^[8]以磷脂为壳膜材料,以液态氟碳为内核,包裹硫化铋纳米颗粒,制备具有靶向性的载硫化铋及液态氟碳的脂质纳米粒(FLBS-PFH-NPs),实验证明FLBS-PFH-NPs不仅能进行超声/CT双模态显像,还能在高频超声下行增效消融治疗,但脂质纳米粒在体内的持续时间需进一步提升。Daeil等^[9]将含碘的泛影酸与乙二醇壳聚糖化学缀合形成稳定的纳米颗粒,并将全氟戊烷(PFP)物理封装到纳米粒子中,体内实验表明该造影剂的超声/CT双模态成像为肿瘤的诊断提供了更全面、更准确的信息,但不同剂量和给药途径可能会影响显像效果。

(三)超声与光学双模态造影剂

光学分子成像具有无创、安全、敏感性高等优点,光学成像包括荧光成像和光声成像,而光声成像综合了纯光学成像高对比度和纯超声成像强穿透性的优点,克服了单一成像模式的不足,可得到高分辨率的图像^[10]。

1. 超声/荧光双模态造影剂:超声/荧光双模态造影剂在超声及荧光下均能显像,具有超声成像高分辨率及荧光成像高敏感性的特点。Jin等^[11]使用逐层组装技术将聚烯丙胺酸盐和聚丙烯酸修饰的上转换纳米粒(UCNPs)嵌入微泡表面制成超声/上转换荧光双模态造影剂,实验显示该造影剂具有很高的成像敏感性,且未对动物造成明显的毒副作用。与传统的超声/荧光造影剂比较,UCNPs具有低细胞毒性、高信噪比比值、深部组织穿透能力强及对组织损伤小等优点,为超声/荧光双模态造影剂的进一步发展提供了新思路,并为新一代造影剂提供了借鉴和参考。

2. 超声/光声双模态造影剂:Tang等^[12]使用透明二聚酰亚胺、液态氟碳、十六氟酞菁锌制成有机半导体光声纳米液滴,激光照射下不但在荷瘤小鼠体内实现了光声/超声双模态成像,而且可在成像的引导下协同光热和光动力治疗,从而根除肿瘤,并将副作用降到最低,该纳米液滴有望在双模态成像联合肿瘤治疗领域发挥巨大潜力。有学者^[13]将金纳米棒组装在微泡的表面,在激光的激发作用下,产生高强度的光声信号,该微泡在鼠肾脏内可同时超声/光声成像。

(四)超声与核素双模态造影剂

核素成像具有不受深度限制、敏感性高、全身显像及功能性成像等优点,但其空间分辨率低,特异性差,图像质量较差,与超声成像结合可实现病灶的准确定位,并提高图像的空间分辨率。Liao等^[14]使用放射性核素N-琥珀酰亚胺-4-[¹⁸F]氟苯甲酸酯(18F-SFB)标记靶向血管内皮细胞生长因子受体2白蛋

白微泡制成双模态造影剂,证实该造影剂不仅能用于微泡PET和微泡超声的双模态分子成像,而且在血池内具有较长的半衰期,对肿瘤血管具有高度特异性和靶向性。

二、三模态造影剂

近年来,三模态超声分子探针逐渐成为研究热点。三模态分子成像对造影剂的设计制备提出了更高要求,使其不仅可以在一次用药的情况下同时得到3种成像模式下的诊断结果,还可以减少不同造影剂之间的相互干扰及药物的毒副作用,提高诊断准确性和敏感性,实现了不同成像模式之间的优势互补。常见的三模态造影剂集三种成像模式于一体,不但能用于超声成像,还能同时应用于CT/MRI/荧光/光声成像。由于放射性核素存在辐射风险,目前,关于核素与超声的三模态造影剂研究报道较少。

1. 超声/光声/MRI模态造影剂:王文渊等^[15]制备出载黑色素与PFP的聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)纳米粒,黑色素不但拥有优越的生物相容性和降解能力,而且集光吸收子与磁性功能于一体,可以增强光声/MRI显像,装载的PFP经光致相变转化为微泡,明显增加了背向散射信号,进而增强超声成像。该纳米粒进入体内后能够改变病变部位的光学性质,提高分辨率和对比度,具备成为新型多模态造影剂的潜能。Song等^[16]通过碳二亚胺法制备了装载SPIO和紫杉醇的纳米微泡,该纳米微泡不仅可用于超声/MRI/光声三模态显像,而且还能在低频超声照射后迅速释放紫杉醇,从而达到治疗效果,装载有SPIO的微泡经体内外实验证明可以增强MRI T2加权成像,成像效果与其在微泡中的浓度成正比。

2. 超声/CT/MRI三模态造影剂:有学者^[17]将全氟溴辛烷和SPIO装入聚乳酸纳米胶囊中,并在其表面修饰聚乙二醇化金纳米壳,成功制备出增强超声/CT/MRI显像的三模态造影剂,改善了全氟溴辛烷的声学特性,可产生更强的超声回声信号,且还具有较好的磁敏感性与射线不透过性。Arifin等^[18]利用二乙基三胺五乙酸的二硫醇衍生物修饰的纳米金与钆形成螯合物包载于携藻酸盐的硫酸鱼精蛋白微囊中,制成多模态造影剂,在糖尿病小鼠体内实验时显示其可以三模态成像,同时在微囊中嵌入的胰岛细胞还可维持血糖水平的正常,该造影剂在前临床试验中达到了诊疗一体化水平,将进一步推动造影剂在临床中的应用。

3. 超声/荧光/光声三模态造影剂:Gao等^[19]将二氧化锰纳米颗粒封装在吡啶菁绿修饰的透明质酸纳米颗粒中,设计产生氧气的纳米复合物ICG-HANP/MnO₂,静脉注射入荷瘤小鼠模型后,可通过荧光成像和光声成像监测其肿瘤的聚集。吡啶菁绿构建的造影剂作为荧光成像的示踪剂有重要价值,但其稳定性差,穿透深度有限,且体内循环时间短,具有一定局限性。

4. 超声/MRI/荧光三模态造影剂:量子点因其生物毒性,近年来作为构建造影剂的材料应用较少。但有学者^[20-21]指出,量子点作为荧光探针与微泡结合制成造影剂既能降低细胞毒性又能保持量子点的荧光标记性能,且微泡在高强度超声破坏下可定点释放量子点,该类造影剂有望在医学诊断领域得到广泛

应用。Li 等^[22]通过在中空介孔二氧化硅表面修饰巯基和负载金纳米颗粒,包裹全氟己烷和修饰的聚乙二醇,合成了多模态分子探针 HMSs@Au-PFH-PEG NSs。动物体内注射该探针可实现肿瘤的超声/CT/荧光成像,但该造影剂的稳定性需进一步加强,且高分子材料制成的造影剂外壳较硬,需较高的声学输出才能产生增强对比成像,目前临床应用较困难。

三、多模态造影剂存在的问题及展望

多模态造影剂是分子影像发展的趋势所在,携带药物或基因的多功能造影剂为疾病的靶向诊断与精准治疗开辟了新的思路。无论是成像还是治疗,多模态造影剂的开发和应用均需大量的化学和生物医学知识及超声物理学的基础背景,这进一步强化了跨学科协作性。目前,大多数造影剂仍处于临床前阶段,造影剂材料的选择、尺寸,以及生物安全性、成像的时效性、可控性及造影剂在人体内的作用过程仍待深入研究,且多模态造影剂结构复杂,在人体内实现预期成像及治疗功能尚有一定难度。随着分子影像学的发展和多模态造影剂研究的进一步深入,必定会使分子影像领域产生更大的变化,推动多模态造影剂在分子影像领域焕发新的活力。

参考文献

- [1] 姚元志,王志刚.多模态多功能超声造影剂的应用进展[J].临床超声医学杂志,2016,18(7):474-476.
- [2] 唐红.多功能超声造影剂的研究现状及应用前景[J].西部医学,2017,29(4):445-449,454.
- [3] de Leon A, Perera R, Nittayacharn P, et al. Ultrasound contrast agents and delivery systems in cancer detection and therapy [J]. Adv Cancer Res, 2018, 139(1): 57-84.
- [4] Li Y, Chen Y, Du M, et al. Ultrasound technology for molecular imaging: from contrast agents to multimodal imaging [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2018, 4(8): 2716-2728.
- [5] 王志刚.多功能超声分子探针显像与增效高强度聚焦超声治疗[J].临床超声医学杂志,2017,19(9):577-579.
- [6] Renu J, Freddy TN, Kenneth JK, et al. Targeted multifunctional multimodal protein-shell microspheres as cancer imaging contrast agents [J]. Mol Imaging Biol, 2012, 14(1): 17-24.
- [7] Fan C, Cheng YH, Ting CY, 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.
- [8] 周颀.靶向相变型载Bi₂S₃脂质纳米粒的双模态显像及增强HIFU治疗实验研究[D].重庆:重庆医科大学,2017.
- [9] Daeil C, Sangmin J, Dong GY, et al. Iodinated echogenic glycol chitosan nanoparticles for X-ray CT/US dual imaging of tumor [J]. Nanotheranostics, 2018, 2(2): 117-127.
- [10] 刘先平,白亚妮,康晓伟.PET/MRI与SPECT/MRI双模态分子成像探针的研究进展[J].实用放射学杂志,2015,31(3):484-487.
- [11] Jin B, Lin M, Zong Y, et al. Microbubble embedded with upconversion nanoparticles as a bimodal contrast agent for fluorescence and ultrasound imaging [J]. Nanotechnology, 2015, 26(34): 345601.
- [12] Tang W, Yang Z, Wang S, et al. Organic semiconducting photoacoustic nanodroplets for laser-activatable ultrasound imaging and combinational cancer therapy [J]. ACS Nano, 2018, 12(3): 2610-2622.
- [13] Dixon AJ, Hu S, Klibanov AL, et al. Oscillatory dynamics and in vivo photoacoustic imaging performance of plasmonic nanoparticle-coated microbubbles [J]. Small, 2015, 11(25): 3066-3077.
- [14] Liao AH, Wu SY, Wang HE, et al. Evaluation of 18F-labeled targeted perfluorocarbon-filled albumin microbubbles as a probe for microUS and microPET in tumor-bearing mice [J]. Ultrasonics, 2013, 53(2): 320-327.
- [15] 王文渊,夏纪筑,李明星,等.载黑色素相变型超声/光声/磁共振三模态造影剂的制备及体外显影实验研究[J].中国超声医学杂志,2017,33(11):1025-1027.
- [16] Song W, Luo Y, Zhao Y, et al. Magnetic nanobubbles with potential for targeted drug delivery and trimodal imaging in breast cancer: an in vitro study [J]. Nanomedicine, 2017, 12(9): 991-1009.
- [17] Hengte K, Xiuli Y, Jinrui W, et al. Gold nanoshelled liquid perfluorocarbon nanocapsules for combined dual modal ultrasound/ct imaging and photothermal therapy of cancer [J]. Small, 2014, 10(6): 1220-1227.
- [18] Arifin DR, Long CM, Gilad AA, et al. Trimodal gadolinium-gold microcapsules containing pancreatic islet cells restore normoglycemia in diabetic mice and can be tracked by using US, CT, and positive-contrast MR imaging [J]. Radiology, 2011, 260(3): 790-798.
- [19] Gao S, Wang G, Qin Z, et al. Oxygen-generating hybrid nanoparticles to enhance fluorescent/photoacoustic/ultrasound imaging guided tumor photodynamic therapy [J]. Biomaterials, 2017, 112(4): 324-335.
- [20] 缪昭华.光/声/磁一体化多功能造影剂的制备和性能研究[D].哈尔滨:哈尔滨工业大学,2013.
- [21] 杨大艳,景香香.多模态超声分子影像探针的研究进展[J].临床超声医学杂志,2018,20(10):695-697.
- [22] Li X, Xing L, Zheng K, et al. Formation of gold nanostar-coated hollow mesoporous silica for tumor multimodality imaging and photothermal therapy [J]. ACS Appl Mater Inter, 2017, 9(7): 5817-5827.

(收稿日期:2019-06-19)