

多功能超声分子探针显像与增效高强度聚焦超声治疗

王志刚

摘 要 随着分子影像学的迅猛发展,单一功能的超声分子探针已不能满足日益增长的医学需求,多功能超声分子探针应运而生。多功能超声分子探针不仅可对活体状态下的生物过程进行细胞和分子水平的多种模式显示,还能在分子成像系统的监测下进行治疗,为疾病的早期发现、诊断及治疗打下坚实基础。高强度聚焦超声是近年发展迅速的典型无创治疗技术,能将高能量超声波聚焦至靶区部位,产生瞬态高温,消融肿瘤组织。但其在生物组织传播中会发生能量衰减,影响靶区能量沉积和消融效果,因此高强度聚焦超声增效剂的研究也十分必要。

关键词 多功能;超声;分子探针;高强度聚焦超声

[中图法分类号] R445.1

[文献标识码] A

Multifunctional ultrasound molecular probes for imaging and synergistic high-intensity focused ultrasound therapy

WANG Zhigang

Institute of Ultrasound Imaging, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

ABSTRACT With the rapid development of medical imaging, a single-functional ultrasound molecular probe has been unable to meet the increasing medical requirements, therefore, the multifunctional molecular probe has become an important object of investigation. The multifunctional ultrasound molecular probes can be served as not only multimodal imaging of cellular and molecular levels in biological processes in living creatures, but also for therapy under monitoring by molecular imaging systems, laying the foundation for early detection, diagnosis and treatment of disease. High-intensity focused ultrasound (HIFU) is a rapid developed, typical noninvasive therapy technology in recent years, which could focus and deposit ultrasonic energy in the target region, and then rapidly raise the tissue temperature inducing tumor ablation. However, ultrasonic energy attenuates exponentially with increasing depth in the tissue, which would affect the energy deposition and ablation effects, so it is necessary to investigate the HIFU synergistic agents.

KEY WORDS Multifunction; Ultrasound; Molecular probes; High-intensity focused ultrasound

1999 年美国哈佛大学首次提出了分子影像学的概念,即用影像学检查技术对活体状态下的生物进行组织、细胞及亚细胞水平的定性和定量研究。其所使用的影像分子探针对于分子生物学和生物化学层面的信息进行在体成像和综合分析^[1]。本研究团队于 2004 年提出了“超声分子影像学的概念”^[2],即将超声分子探针(靶向超声微泡造影剂)从静脉注入体内,通过血液循环特异性地积聚于靶组织,观察靶组织在分子或细胞水平的特异性显像,反映其病变组织在分子基础上的变化。随着分子影像学的快速发展,单一成像功能的超声分子探针已经不能满足日益增长的医学多样化和人性化要求。因此,多功能超声分子探针应运而生,其可在体多模式显像病变组织细胞的发生、发展与凋亡过程,又能在分子成像系统监控下进行靶向治疗,为疾病

的早期发现、诊断及治疗打下坚实基础。

一、多功能超声分子探针显像

1. 超声显像:液态氟碳纳米粒具有粒径小,稳定性好,生物化学惰性,体内循环半衰期长,以及能够穿透血管内皮间隙聚集在靶组织等优点,体现出较强的反射和背向散射性能,实现超声显像^[3]。同时 F 原子取代 H 原子后,氟碳化合物具备了射线不透过性及高核磁共振灵敏度,可用于 CT 和 MRI 等增强显像。Zhou 等^[4]将研制的叶酸受体靶向包裹液态氟碳和硫化铋(Bi₂S₃)的脂质纳米粒静脉注入宫颈癌荷瘤裸鼠,分别对肿瘤进行超声、CT 成像,并动态定量监测其强度及密度的变化,研究表明该纳米粒能显著增强裸鼠肿瘤组织的超声回声强度,提高 CT 密度。Hu 等^[5]利用靶向 $\alpha v \beta 3$ 整合素受体的液态氟碳纳米粒观察发现,

兔 VX₂ 肿瘤血管形成,对肿瘤早期发现及诊断具有重要意义。

2. CT 显像:具有很好的空间分辨率,克服了超声成像的缺点,而且不受气体和骨骼干扰,具有较好的组织穿透力,性价比高,能进行三维血管重建等。为了增强软组织的对比度及提高检出微小病变的灵敏度,多种 CT 造影剂被研发出来^[6]。目前,临床上应用最多的是碘化物(如碘海醇)造影剂,而金、铋等元素纳米粒子或化合物也广泛用于 CT 造影剂的研究。Jin 等^[7]将制备的采用聚乳酸(PLA)包裹金纳米粒子与氧化石墨烯静电吸附组装成微囊,通过体内外实验证明其能够明显增强超声及 CT 成像对比,同时还能增强光热治疗肿瘤的效果,具有重要的应用价值。

3. MRI:具有组织空间分辨率高、成像参数多、多角度成像及无电离辐射等优点,已成为临床诊断中重要的检查手段之一^[8]。目前临床应用最广泛的对比剂是钆喷酸葡甲胺盐(Gd-DTPA),其是一种顺磁性物质,主要通过缩短 T1 弛豫时间来增强 MRI。Liao 等^[9]采用白蛋白制备包裹 Gd-DTPA 的超声/MRI 双模态造影剂,证实了白蛋白包裹 Gd-DTPA 微泡能够明显增强超声回声强度和 MRI T1 信号。超顺磁性氧化铁(SPIO)是一种新型磁性纳米生物材料,具备灵敏度高、粒径小、稳定性好、低毒性、靶向性好及表面可修饰性等优点。同时 SPIO 易引起周围质子快速自旋产生相位,能够缩短横向弛豫时间,降低 T2 信号,增强负性显影效果,常被用于 MRI 阴性对比剂。此外还可用于肿瘤热疗,以及药物定向转运、释放及示踪剂的研究;SPIO 还能够增加与组织的声阻抗差异,从而增强超声回声强度。Zhou 等^[10]制备了高分子材料聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)包裹 SPIO 的微球,由于 SPIO 纳米粒子明显增加了与周围组织的声阻抗差异,从而增强了超声的背向散射和反射,提高了超声成像效果。SPIO 纳米粒子有望成为一种新型的、极具发展潜力的超声/MRI 双模态造影剂。

4. 核素成像:具有灵敏度高、全身显像及功能性成像等特点。但核素成像特异性差,空间分辨率低,图像质量较差,常需要与其他成像技术(如超声、MRI、CT 等)联合来实现疾病的解剖结构定位及范围检测。由于放射性核素具有辐射危害,目前超声微泡与核素联合的报道较少。Liao 等^[11]应用放射 I 生核素 N-琥珀酰亚胺-4-[18F]氟苯甲酸酯标记的靶向血管内皮细胞生长因子受体 2 白蛋白微泡,证实其能够在体内外用于微泡 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及对肿瘤血管高度特异性和靶向性。

5. 光声成像:是近年来发展起来的一种无创性和无电离辐射的新型生物医学成像技术,其结合了光学成像的高灵敏度、高选择性及超声成像的深穿透性等优点,能够获得高对比度、高分辨率的组织结构图像,还能反映组织血红蛋白氧含量等情况。Jian 等^[12]制备的包裹印度墨水与液态氟碳的高分子 PLGA 纳米粒,通过体内外实验证明在低能量的脉冲激光刺激下,印度墨水能吸收光能并产生热能和明显的光声信号,液态氟碳吸收热量不仅会发生液气相变为气泡,增强超声显影,而且还能利用光热治疗消融裸鼠肿瘤。Dove 等^[13]分别合成了包裹不同种类液态氟碳(C₃F₈、C₄F₁₀、C₃F₁₂)和金颗粒的纳米粒,在脉冲激光刺激下发生光致相变,增强光声成像和光热治疗;同时,该研究表明液态氟

碳沸点越低,相变阈值需要的激光能量越低;粒径越大,相变阈值越低。

二、多功能超声分子探针增效高强度聚焦超声(HIFU)治疗

HIFU 是近几年快速发展起来的一种微无创治疗肿瘤的方法,具有对人体损伤小、副作用小的优点。目前在乳腺、子宫、肝、肾及前列腺等部位良、恶性实性肿瘤的治疗中取得一定成效。HIFU 治疗系统由影像监控和聚焦超声治疗头组成,因此多功能超声分子探针在 HIFU 实时影像监控下治疗肿瘤体现出极大的应用价值和发展潜力。

1. 准确定位: HIFU 治疗前将多功能超声分子探针注射于体内,其通过血液循环聚集在靶组织,在超声或 MRI 模式下可清晰地确定肿瘤的位置、大小、数目、边缘及血供情况等,使聚焦超声的焦点准确定位于肿瘤组织,从而保证 HIFU 消融过程中尽量不损伤周围正常组织。

2. 增效研究:实际治疗中,由于超声波在生物组织传播过程中具有呈指数衰减的特性,HIFU 发射的能量随着肿瘤深度距离增加而衰减,而且组织流动的血液亦会带走部分能量,胃肠道内气体、骨骼的阻挡使得治疗窗减小等,均会削弱靶区能量积聚^[14-15]。虽然通过增加 HIFU 的功率、延长治疗时间等方法能使其有所改善,但相应也会增加非靶区正常组织的损伤,如皮肤灼伤、神经、声通道及周围组织损伤等^[16-19]。目前,主要采用多功能超声分子探针来增效 HIFU 治疗作用。其主要机制是微泡作为空化核,降低了 HIFU 的空化阈值,增加了空化效应及声能量在靶组织的沉积^[20],使靶区升温更高更快^[21]。此外,空化效应伴随产生的高速微射流、剪切力及休克波等也有利于杀灭肿瘤细胞^[22]。多功能超声分子探针到达靶组织后,可改善组织声环境,与周围组织声阻抗形成显著差异,使靶组织内声阻抗高度不匹配,可提高能量在靶区的聚集,提高 HIFU 治疗的效率,有望成为新的 HIFU 增效剂。

3. 评价消融效果: HIFU 治疗后,靶区凝固性坏死区域呈无或乏血供,与周边正常组织形成鲜明对比。可以通过注射多功能超声分子探针评价消融后凝固性坏死体积及范围大小,明确是否有残存肿瘤组织,引导后续治疗。Kennedy 等^[23]研究发现,通过对比肝癌组织 HIFU 治疗前后超声分子探针灌注情况发现,推算出的消融体积与组织学评估的消融体积有很好的相关性。

三、多功能超声分子探针应用前景

多功能超声分子探针改变了传统单一的成像模式,是一种集多模成像和治疗于一体的新型诊疗剂,联合超声、CT、MRI、PET 及光学等各自成像的优势,可在活体状态下获得组织、细胞或分子水平的生理、病理信息。同时,多功能超声分子探针在多种可视化成像模式下,可实现药物或基因的靶向治疗。多功能超声分子探针的研制,将为疾病提供全新的诊疗理念和诊治手段,具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Gibson RE. Molecular imaging, principles and practices [J]. *Molecular Imaging Biology*, 2011, 13(3):594.
- [2] 郑元义, 王志刚, 冉海涛, 等. 自制高分子材料超声造影剂及初步

- 实验研究[J].中国超声医学杂志,2004,20(12):887-890.
- [3] 李奥,王志刚.液态氟碳纳米粒——一种多功能影像学造影剂[J].临床超声医学杂志,2008,10(12):830-832.
- [4] Zhou D, Li C, He M, et al. Folate-targeted perfluorohexane nanoparticles carrying bismuth sulfide for use in US/CT dual-mode imaging and synergistic high-intensity focused ultrasound ablation of cervical cancer[J]. J Mater Chem B, 2016, 4(23):4164-4181.
- [5] Hu G, Lijowski M, Zhang H, et al. Imaging of Vx-2 rabbit tumors alpha (nu)beta3-integrin-targeted 111In nanoparticles[J]. Int J Cancer, 2007, 120(9):1951-1957.
- [6] 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.
- [7] Jin Y, Wang J, Ke H, et al. Graphene oxide modified PLA microcapsules containing gold nanoparticles for ultrasonic/CT bimodal imaging guided photothermal tumor therapy [J]. Biomaterials, 2013, 34(20):4794-4802.
- [8] 李强.磁共振成像研究进展[J].北京生物医学工程, 2010, 29(3):309-311.
- [9] Liao AH, Liu HL, Su CH, et al. Paramagnetic perfluorocarbon-filled albumin-(Gd-DTPA) microbubbles for the induction of focused-ultrasound-induced blood-brain barrier opening and concurrent MR and ultrasound imaging[J]. Phys Med Biol, 2012, 57(9):2787-2802.
- [10] Zhou D, Wang Z, Sun Y, et al. Super paramagnetic PLGA-iron oxide microspheres as contrast agents for dual-imaging and enhance the effects of high-intensity focused ultrasound ablation on liver tissue[J]. Rsc Advances, 2015, 5(45):35693-35703.
- [11] Liao AH, Wu SY, Wang HE, et al. Evaluation of 18F-labeled targeted perfluorocarbon-filled albumin microbubbles a probe for microUS and microPET in tumor-bearing mice [J]. Ultrasonics, 2013, 53(2):320-327.
- [12] Jian J, Liu C, Gong Y, et al. India ink incorporated multifunctional phase-transition nanodroplets for photoacoustic/ultrasound dual-modality imaging and photoacoustic effect based tumor therapy [J]. Theranostics, 2014, 4(10):1026-1038.
- [13] Dove JD, Mountford PA, Murray TW, et al. Engineering optically triggered droplets for photoacoustic imaging and therapy [J]. Biomed Opt Express, 2014, 5(12):4417-4427.
- [14] 孙阳,郑元义,周洋,等.载 Fe₃O₄ 高分子微球联合高强度聚焦超声损伤兔乳腺移植瘤的实验研究[J].中华超声影像学杂志, 2012, 21(10):893-896.
- [15] 王敏,冉海涛,何敏瑜,等.高分子液态氟碳微球增效高强度聚焦超声治疗兔乳腺 VX₂ 移植瘤实验研究[J].中国超声医学杂志, 2014, 30(2):167-170.
- [16] Li YY, Sha WH, Zhou YJ, et al. Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(12):2148-2154.
- [17] Li JJ, Xu GL, Gu MF, et al. Complications of high intensity focused ultrasound in patients with recurrent and metastatic abdominal tumors [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(19):2747-2151.
- [18] 邓凤莲,姜振东,邹建中,等.高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤临床并发症分析[J].临床超声医学杂志, 2010, 12(5):326-328.
- [19] Luo W, Zhou X, Tian X, et al. Enhancement of ultrasound contrast agent in high-intensity focused ultrasound ablation [J]. Adv Ther, 2006, 23(6):861-868.
- [20] Stride EP, Coussios CC. Cavitation and contrast: the use of bubbles in ultrasound imaging and therapy [J]. Proc Inst Mech Eng H, 2010, 224(2):171-191.
- [21] Coussios CC, Farny CH, Haar GT, et al. Role of acoustic cavitation in the delivery and monitoring of cancer treatment by high-intensity focused ultrasound (HIFU) [J]. Int J Hyperthermia, 2007, 23(2):105-120.
- [22] Oh I SW, Klaseboer E, Khoo BC. Bubbles with shock waves and ultrasound: a review [J]. Interface Focus, 2015, 5(5):20150019.
- [23] Kennedy JE, ter Haar GR, Wu F, et al. Contrast-enhanced ultrasound assessment of tissue response to high-intensity focused ultrasound [J]. Ultrasound Med Biol, 2004, 30(6):851-854.

(收稿日期:2017-03-01)

《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发刊,月刊。为“中国科技论文统计源期刊”、“中国科技核心期刊”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、临床报道、病例报道、述评、专家讲座、工程技术及译文等栏目。以各级超声医学工作者、相关临床专业医师及医学院校师生为主要读者对象。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R;邮发代号 78-116。

每期定价:16元,全年192元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路74号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010

电话:023-63811304 023-63693117 Email:lccsq@vip.163.com