

多功能光声成像造影剂的研究进展

肖 洋 王志刚 冉海涛

摘 要 光声成像是一种新兴的生物医学成像模式,在临床及生物医学研究领域具有重要的应用价值。将光声与其他成像技术及治疗方式结合起来制备的多功能光声成像造影剂是当前国内外研究的前沿与热点,本文就目前这一领域的研究进展进行综述。

关键词 光声;造影剂;多功能

[中图法分类号] R445.1

[文献标识码] A

Progresses of multifunctional photoacoustic contrast agent

XIAO Yang, WANG Zhigang, RAN Haitao

Department of Ultrasound, Chongqing General Hospital, Chongqing 400010, China

ABSTRACT Photoacoustic imaging (PA) is a novel biomedical imaging modality, which has significant application values in both clinical and basic biomedical research. Multifunctional PA contrast agents that combine PA with other imaging techniques or therapeutics has become a hot spot at present. This article reviews the current research progresses of multifunctional PA contrast agent in this filed.

KEY WORDS Photoacoustic; Contrast agent; Multifunction

光声成像技术是一种新兴的无损非侵入性成像模式,其基本原理是局部组织吸收特定波长的光能转化为热能,发生热弹性膨胀,形成宽带的超声波信号被探头接收,从而实现组织的功能性和结构性成像^[1]。光声成像技术具备声学穿透性强,分辨率高的特点,同时又具备光学高灵敏度及分辨率的特点,近年来已成为医学领域和临床应用中的研究热点。在实践中,为了克服光的散射效应,提高光声信噪比,增强光声成像技术的成像质量,通常引入光声造影剂来获得理想的对比度和分辨率。随着分子影像技术的全面发展,利用纳米技术对造影剂进行不同的功能化修饰,可以赋予载体多种功能于一身,使其能同时应用多种影像技术进行检测,从而克服单一成像的固有局限性,实现成像方面的优势互补,以期获得更丰富的生物学信息;同时将光声成像技术与各种治疗方式结合在一起,可以开发出基于光声成像技术的诊疗一体化造影剂,实现疾病的即时治疗和实时监测^[2],不仅提高了疾病的检出率和治疗效果,而且可以减少给药量及给药次数,从而减轻对机体的损伤。本文就目前国内外基于光声成像的多功能光声造影剂的最新研究进展进行综述。

一、光声成像造影剂的定义及分类

光声成像造影剂通过改变局部组织的光学和声学性能,提高成像的对比度和分辨率,从而显著增强光声成像的成像效果。理想的光声成像造影剂应该在近红外区域(680~900 nm)有较

高的光吸收值,较低的生物学毒性,同时具有较高的光热转换效率^[3]。目前,常见的光声成像造影剂主要分为无机类材料和有机类材料两大类。①无机类材料主要包括金属类纳米材料如金纳米棒、金纳米星、银纳米角^[4]等;碳纳米材料如碳纳米管、石墨烯^[5]等,以及一些其他相关性材料如量子点、钼蓝、锆纳米晶等^[6-7]。最常见的是金属类纳米材料金纳米棒,通过可调节的长径比,其等离子共振吸收峰会产生不同程度的红移,Jokerst 等^[8]对比研究了3种长径比的金纳米棒,最终选择了吸收波峰为750 nm的作为光声造影剂,用于观察活体小鼠皮下移植卵巢癌,结果发现,金纳米棒经尾静脉3 h后即可观察到最大强度的光声信号,且信号一直持续到注射后2 d;纳米金棒的浓度越高,光声信号越强,二者呈线性关系。②有机类材料主要是各种有机近红外染料及最新开发出来的各种高分子聚合物^[9-10]。最常见的是吲哚菁绿(ICG),ICG作为一种美国食品药品监督管理局批准的临床对比染色剂,已广泛应用于许多医学领域当中,如心输出量的监控、眼科的血管造影,以及乳腺癌前哨淋巴结的定位^[11]。Park 等^[12]通过尿道将 ICG 逆行注入小鼠的膀胱,并对膀胱进行光声/荧光成像,研究结果表明,在能量 $<2 \text{ mJ/cm}^2$ (安全剂量的1/15)的脉冲激光下,可以清晰地显示皮下1.5~5.0 mm 组织结构的光声/荧光图像,并且与组织的原位解剖结构相一致,为膀胱造影术提供了一种非侵入性、无电离辐射的新思路。

二、基于光声成像的多模态造影剂

随着医学影像技术的不断发展,各种模式的成像技术为临床医师提供了较为精准的解剖学和生理学信息,为疾病的检出与诊断提供了依据。然而各种成像技术具有其各自的优缺点^[13]:如超声具有实时动态成像、价格低廉及适用面广泛的优点,但其敏感性较低,不能及时发现较早期的病变;MRI 虽然对软组织具有较好的分辨率,但具有成像时间过长,不能实时成像且易受体内金属的干扰的缺点;光声成像技术具有较高的特异性和敏感性,可对微血管密度、血氧含量及血红蛋白浓度等进行结构和功能成像,反映机体的生理特征变化,然而其对组织的穿透深度不理想,空间分辨率较低。因此,将光声成像技术与各种成像技术结合在一起,可以实现成像技术之间的优势互补,为疾病的诊断提供更加丰富的生物学信息,同时也避免了多次注射不同造影剂所带来的风险与负担。Gao 等^[14]利用掺杂法合成了镍掺杂的 CuS 纳米粒并将其用于小鼠淋巴结的光声/MRI 双模态显像。这种合成方法无需添加任何螯合剂,不会影响纳米粒的表面性质及寻靶能力。所合成的镍掺杂的 CuS 纳米粒具有强大的近红外光吸收能力,展现了良好的体内外光声成像效果,其近红外光吸收峰值强度受所掺杂的镍离子的浓度影响,可以在 740~1400 nm 进行调节。同时这种纳米粒能够显著提升 MRI 的 T1 弛豫率,大约是单纯镍离子的 8 倍。Wilson 等^[15]将液态氟碳和具有光声造影成像功能的金纳米棒封装进牛血清白蛋白纳米微球中,得到了一种具有光声成像和超声成像增强效果的双模态造影剂。在激光的触发下,金纳米棒可以通过自身的热膨胀效应产生光声信号,同时其吸收光能产生热能可促进液态氟碳发生液气相转变,进一步增强造影剂的超声和光声显影效果^[16]。由于微球发生液气相转变的过程较金纳米棒自身的热膨胀效应提供了更为强大的光声信号,大大地降低了进行光声成像时所需要的金纳米棒的剂量。同时这种双模态造影剂将光声和超声两种成像模式融为一体,既避免了反复注射造影剂给患者带来的痛苦,又将两种成像模式的优势相互结合,更加有利于对病情的诊断。

三、基于光声成像的诊疗一体化造影剂

疾病的治疗需要两个方面要求,一是治疗前对疾病进行精确的检测和定位,二是治疗后对病灶部位的实施监测和疗效评估。如果能将两者合二为一,就能在诊断疾病的同时,及时地指导治疗并且实时监控治疗效果,不仅减少了多次用药所带来的毒副作用^[17],而且可以缩短诊治的时间,提高疾病的治疗效率^[18]。Huang 等^[19]将荧光染料新花青素(IR820)封装入自制的铁蛋白纳米笼(FRT)中制备出双模态造影剂 DFRT。该造影剂在波长 550 nm 处有较高的荧光量子产率,在波长 808 nm 处具有较高的光热转换效率,克服了高荧光量子产率和高光热转换效率难以两全的难题。经尾静脉注射入 DFRT 后,在光声/荧光成像的引导下,很小剂量的激光即可实现裸鼠肿瘤组织的完全消融,达到光声/荧光双模态显像下光热消融治疗的目的。Song 等^[20]将还原氧化石墨烯(rGO)、金纳米棒(AuNR)及化疗药物阿霉素(DOX)等通过层层自组装,构建了一种智能化诊疗一体的纳米探针(rGO-AuNR-DOX),用于光声成像引导下肿瘤光热联合化疗的协同治疗,研究发现,rGO-AuNR-DOX 纳米探针可高度富集在裸鼠皮下胶质瘤内;在光声成像的引导下,治疗激光可

精准地聚焦到整个肿瘤组织,产生高温消融肿瘤组织的同时控制化疗药物 DOX,有效地治愈肿瘤并极大地提高其生存率。

四、展望及问题

光声成像技术具有安全、分辨率高及可实时成像等优点,并且可以提供生物组织结构、功能、代谢及遗传变异等信息,近年来已被证明在众多生物医学领域有重要的应用价值,如血红蛋白浓度成像、氧代谢成像、肿瘤的血管新生成像及功能性脑血管成像等^[21]。利用纳米技术合成的多功能或多模态光声成像造影剂不仅使得光声成像技术与其他成像技术有机结合在一起达到相互纠错与补偿的作用,而且可以赋予其一定的靶向和治疗功能,具有广阔的应用前景。

然而,多功能光声成像造影剂的研究仍面临许多问题,如大多数的多功能光声成像造影剂仍然处于实验室阶段,存在靶向效果差、缺乏生物体内分布和药代动力学实验评价及难以准确定量等不足;此外如何提高多功能光声成像造影剂各功能之间的相互协同效应,如何将产生的功能性信号进行收集和提取也是一大难题。但是,随着分子生物学、应用化学、临床医学等多学科之间交叉融合及不断发展,这些问题必将得到一一解决。

参考文献

- [1] Wilson K, Homan K, Emelianov S. Biomedical photoacoustics beyond thermal expansion using triggered nanodroplet vaporization for contrast-enhanced imaging[J]. Nat Commun, 2012, 3(1):618.
- [2] Wang LV, Gao L. Photoacoustic microscopy and computed tomography: from bench to bedside[J]. Annu Rev Biomed Eng, 2014, 16(1):155-185.
- [3] 骆三, 查正宝, 李妍妍, 等. 光声成像造影剂的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(25):4974-4977.
- [4] Nie L, Chen X. Structural and functional photoacoustic molecular tomography aided by emerging contrast agents[J]. Chem Soc Rev, 2014, 43(20):7132-7170.
- [5] Chen D, Dougherty CA, Zhu K, et al. Theranostic applications of carbon nanomaterials in cancer: focus on imaging and cargo delivery [J]. J Control Release, 2015, 210(1):230-245.
- [6] Homan K, Kim S, Chen YS, et al. Prospects of molecular photoacoustic imaging at 1064 nm wavelength[J]. Opt Lett, 2010, 35(15):2663-2665.
- [7] Yu J, Yin W, Zheng X, et al. Smart MoS₂/Fe₃O₄ Nanotheranostic for magnetically targeted photothermal therapy guided by magnetic resonance/photoacoustic imaging[J]. Theranostics, 2015, 5(9):931-945.
- [8] Jokerst JV, Cole AJ, Van de Sompel D, et al. Gold nanorods for ovarian cancer detection with photoacoustic imaging and resection guidance via Raman imaging in living mice[J]. ACS Nano, 2012, 6(11):10366-10377.
- [9] Wang K, Yao H, Meng Y, et al. Specific aptamer-conjugated mesoporous silica-carbon nanoparticles for HER2-targeted chemophotothermal combined therapy[J]. Acta Biomater, 2015, 16(1):196-205.
- [10] Beziere N, Lozano N, Nunes A, et al. Dynamic imaging of PEGylated indocyanine green(ICG) liposomes within the tumor microenvironment using multi-spectral photoacoustic tomography (MSOT) [J]. Biomaterials, 2015, 37(37C):415-424.
- [11] Wang H, Liu C, Gong X, et al. In vivo photoacoustic molecular imaging

- of breast carcinoma with folate receptor-targeted indocyanine green nanoprobes[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(23):14270-14279.
- [12] Park S, Kim J, Jeon M, et al. In vivo photoacoustic and fluorescence cystography using clinically relevant dual modal indocyanine green [J]. *Sensors (Basel)*, 2014, 14(10):19660-19668.
- [13] Louie A. Multimodality imaging probes: design and challenges [J]. *Chem Rev*, 2010, 110(5):3146-3195.
- [14] Gao D, Zhang P, Liu C, et al. Compact chelator-free Ni-integrated CuS nanoparticles with tunable near-infrared absorption and enhanced relaxivity for in vivo dual-modal photoacoustic/MR imaging [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(42):17631-17636.
- [15] Wilson K, Homan K, Emelianov S. Biomedical photoacoustics beyond thermal expansion using triggered nanodroplet vaporization for contrast-enhanced imaging[J]. *Nat Commun*, 2012, 3(1):618.
- [16] Duch MC, Budinger GR, 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.
- [17] Wu D, Huang L, Jiang MS, et al. Contrast agents for photoacoustic and thermoacoustic imaging: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12):23616-23639.
- [18] Jansen K, Wu M, van der Steen AF, et al. Photoacoustic imaging of human coronary atherosclerosis in two spectral bands[J]. *Photoacoustics*, 2014, 2(1):12-20.
- [19] Huang P, Rong P, Jin A, et al. Dye-loaded ferritin nanocages for multimodal imaging and photothermal therapy[J]. *Adv Mater*, 2014, 26(37):6401-6418.
- [20] Song J, Yang X, Jacobson O, et al. Sequential drug release and enhanced photothermal and photoacoustic effect of hybrid reduced graphene oxide-loaded ultrasmall gold nanorod vesicles for cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(9):9199-9209.
- [21] Mier W, Mier D. Advantages in functional imaging of the brain[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9(1):249.

(收稿日期:2017-06-08)

· 病例报道 ·

Echocardiographic diagnosis of papillary muscle hypertrophic cardiomyopathy: a case report

超声心动图诊断乳头肌肥厚型心肌病 1 例

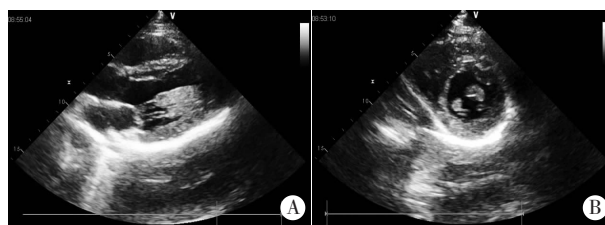
陈小艳 吴同果

[中图法分类号] R541;R540.45

[文献标识码] B

患者男, 24 岁。因两年内晕厥 4 次入院。发作前伴有胸闷、气短, 心悸不适, 发作时意识完全丧失, 无口吐白沫、四肢抽搐, 每次晕厥持续约 1 min 后自行苏醒。苏醒后患者无记忆力障碍, 无肢体活动障碍。体格检查: 神清, 心界不大, 心率 69 次/min, 律齐, 各瓣膜未闻及病理性杂音。无高血压等病史, 无吸烟饮酒史。家族史中无原发性心脏病患者。心电图: 窦性心律, 二度 I 型房室传导阻滞, 左室肥厚, ST 段压低伴 T 波倒置。头颅 CT 检查无异常。心肌钙蛋白 T 等均无异常, 心脏超声检查: 室间隔厚度 10.2 mm, 左室后壁厚度 9.3 mm, 主动脉内径正常, 主动脉搏幅正常, 重搏波存在, 主动脉瓣回声和二尖瓣回声均正常, 且二者均开放好。左房及左室呈正常大小, 室间隔与左室后壁呈逆向运动。左室侧壁近乳头肌部前外侧组乳头肌见局限增厚: 舒张期前后径 14.6 mm, 收缩期前后径 20.0 mm(图 1)。后内侧组乳头肌厚 14.0 mm。右房、右室大小比例正常, 三尖瓣回声正常, 开放好。肺动脉不宽, 肺动脉瓣开放好。左室流出道 20.0 mm。心脏各结构连续完整; CDFI 示各房室未见反流信号。超声心动图提示: 乳头肌肥厚型心肌病(非梗阻型), 左室收缩功能正常。考虑为乳头肌肥厚型心肌病。

讨论: 左室乳头肌分为前外侧乳头肌与后内侧乳头肌, 前者位于左室前壁和外侧壁交界处, 后者位于后壁。肥厚型心肌病



A: 长轴观; B 短轴观。

图 1 乳头肌肥厚型心脏超声声像图

分为梗阻型和非梗阻型, 而乳头肌肥厚型心肌病多为局限性和非对称性。晕厥是肥厚型心肌病的常见临床表现, 且多认为其是猝死的先兆表现。分析原因可能是左室流出道梗阻, 导致脑和心脏灌注不足, 引发脑缺血、心肌缺血, 造成严重心律失常。然而, 晕厥除梗阻因素外, 还有神经反射因素, 由于心肌缺血增强交感神经兴奋性, 反馈诱发迷走神经反射而导致血流动力学异常, 继而发生晕厥。本病例为非梗阻型, 考虑患者晕厥原因为神经反射因素, 故发作时间短。超声检查发现乳头肌肥厚的文献报道较少。本例患者心脏超声显示两组乳头肌舒张期测量均超过 11 mm, 依据此可诊断。

(收稿日期:2016-10-22)