

· 专家述评 ·



彭卫军，复旦大学附属肿瘤医院主任医师、教授，复旦大学博士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科主任，兼任中国抗癌协会肿瘤影像专业委员会主任委员，上海市抗癌协会肿瘤影像专业委员会主任委员，上海医学会放射诊断专业委员会候任主任委员，中华医学会放射学分会乳腺学组组长，中国医学影像AI产学研用创新联盟副理事长，《肿瘤影像学》杂志主编，《生物医学工程学进展》杂志副主编，《中华放射学杂志》、《中国癌症杂志》及《中国医学计算机成像》等10种肿瘤学和影像医学核心期刊编委。主编《淋巴瘤影像诊断学》，担任《腹部CT》、《螺旋CT》副主编，参与15本专著的编写。在国内外有影响力的专业期刊上发表论文245篇，其中SCI论文45篇。承担和完成国家自然科学基金项目6项、上海市优秀学科带头人项目等科研项目26项。参加的科研工作获得中华人民共和国教育部科技进步二等奖、卫生部科技进步三等奖及上海市卫生局科技进步三等奖，获得国家发明专利5项。

肿瘤微环境响应型磁共振纳米造影剂的研究进展

刘 壮，彭卫军

复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

〔摘要〕 肿瘤微环境与正常组织相比存在显著差异，利用肿瘤组织的理化特性，研发肿瘤微环境响应型磁共振纳米造影剂，不仅能够提高肿瘤的成像效果，而且有望用于肿瘤治疗。

〔关键词〕 肿瘤微环境；磁共振成像；分子影像

DOI: 10.19732/j.cnki.1008-617X.2018.05.001

中图分类号: R445.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2018)05-0345-06

Advance in tumor microenvironment responsive magnetic resonance contrast agents LIU Zhuang, PENG Weijun (Department of Diagnostic Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: PENG Weijun E-mail: cjr.pengweijun@vip.163.com

〔Abstract〕 Tumor microenvironment (TME) is different from the normal microenvironment. Making use of this physicochemical property to design the TME stimuli-responsive magnetic resonance imaging contrast agents may realize cancer diagnostic imaging and therapy.

〔Key words〕 Tumor microenvironment; Magnetic resonance imaging; Molecular imaging

恶性肿瘤严重危害人类健康。早期诊断和准确的肿瘤分期有助于提高肿瘤患者疗效和生存率^[1-2]。影像学检查在恶性肿瘤的诊断和疗效评价方面发挥着重要的作用，其中磁共振成像

(magnetic resonance imaging, MRI)是当今肿瘤影像学的研究热点，具有较高的空间分辨率和软组织分辨力，能无创性地监测肿瘤的发生、发展过程。

通信作者: 彭卫军 E-mail: cjr.pengweijun@vip.163.com

随着纳米生物医学的快速发展和肿瘤微环境研究的深入, 基于肿瘤微环境设计的响应型磁共振纳米造影剂在肿瘤特异性成像方面展现出广阔的应用前景。该类响应型造影剂在体内稳定运输到达肿瘤组织后, 在肿瘤微环境的刺激下会发生纳米结构响应型改变, 成像效果显著增强, 从而实现肿瘤的特异性成像^[3-5]。进一步将此类造影剂与抗肿瘤药物结合, 能够制备出兼具肿瘤特异性成像和治疗功能的纳米诊疗剂, 具有潜在的临床应用价值^[6-7]。

常见的响应型磁共振纳米造影剂包括pH响应、还原响应及酶响应型磁共振纳米造影剂等。本文对肿瘤微环境响应型磁共振纳米造影剂在肿瘤领域的研究现状进行阐述。

1 肿瘤微环境的生理特性

肿瘤组织的微环境与正常组织相比存在显著差异^[8]。其内在刺激因素主要包括以下几点: 一是在肿瘤发生、发展过程中, 由于肿瘤组织生长、代谢旺盛, 消耗大量葡萄糖和氧气, 氧气的大量消耗与不成熟的新生血管之间难以达到平衡, 导致肿瘤组织呈现出缺氧状态^[9]。产生过量的乳酸和氢离子聚集在细胞外液中, 造成肿瘤组织处于弱酸性环境, 与正常组织相比, 肿瘤细胞外液pH值降低, 细胞内pH值升高, 肿瘤组织细胞外弱酸性 (pH为5.5~6.8) 被认为是肿瘤的特征性表现^[10-11]; 二是肿瘤细胞在生长过程中产生过量的谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 等还原性物质, 并且远高于正常组织, 使肿瘤组织呈现出还原性特点^[12]; 三是肿瘤细胞外及肿瘤内存在过度表达的酶, 如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、酯酶、淀粉酶和组织蛋白酶B等^[13]。

虽然肿瘤的类型各不相同, 在不同发展阶段的表现也不尽相同, 但是肿瘤微环境的理化特点和内在刺激因子却保持相对稳定^[14-15]。因此, 基于肿瘤组织的理化特性及共同的内在刺激因子, 研发对肿瘤微环境敏感的磁共振纳米造影剂, 有望解决肿瘤在早期诊断、监测甚至治疗中的难题^[16-17]。

2 pH响应型磁共振纳米造影剂

pH响应型磁共振纳米造影剂利用正常组织与肿瘤微环境之间pH值的差异, 在正常组织中呈关闭状态, 不产生磁共振增强效应或增强效果较低 (关闭状态), 而到达pH值较低的肿瘤组织中, 造影剂的结构发生改变表现出显著增强效果 (开放状态)^[18], 与传统磁共振造影剂相比, 此类pH响应型磁共振纳米造影剂对肿瘤具有更高的特异性。

pH响应型磁共振纳米造影剂的设计主要可以分为以下两种: 一是当环境pH值改变时, 造影剂裂解并释放出离子; 二是造影剂本身在环境pH值改变时发生形态改变, 如变小、变大或“解体”等^[18]。这两种方式均可增强MRI效果。

锰 (Mn) 基造影剂是一类最为常见的pH响应型磁共振纳米造影剂, 对弱酸性和还原性条件下的肿瘤微环境较为敏感, 在弱酸性环境中可以释放出含有5个未成对电子的Mn (II) 离子, 并增加Mn (II) 的顺磁中心与水分子的接触概率, 从而明显缩短水质子的纵向弛豫时间, 达到MRI-T₁增强效果。此外, Mn元素作为人体内一种必需微量元素, 广泛参与人体的各种生理过程, 具有相对较好的生物安全性^[19-20]。

Chen等^[21-22]将氧化锰纳米粒子 (MnO_x) 均匀地分散在空心介质氧化硅 (SiO₂) 孔道中, 该材料在弱碱性环境中 (pH=7.4) MRI-T₁增强效果较低 [$r_1=0.79$ L/(mmol·s)], 但在酸性条件下 (pH=5.0), MnO_x发生溶解并释放出Mn (II), 产生明显T₁增强效果 [$r_1=8.81$ L/(mmol·s)], 与中性条件下相比, 该材料的 r_1 值可增加近11倍, 是临床常用的Gd (III) 基造影剂的2倍。此外, 空心介质SiO₂的多孔道性和较大的比表面积使其具有良好的药物运输特性。抗肿瘤药物盐酸多柔比星 (doxorubicin, DOX) 分散在孔道中, 可在血液循环 (pH=7.4) 中保持稳定运输, 抵达酸性的肿瘤微环境时, DOX响应性释放, 从而赋予pH响应型磁共振纳米造影剂缓慢药物释放的特性^[23-24]。

除介质SiO₂外, 多孔性介质碳原位负载MnO_x纳米粒子也可以用于制备pH响应型磁共振纳米造影剂。采用氧化还原反应方法, 将具有氧化性

的高锰酸钾均匀地分散在具有还原性的介质碳纳米粒子孔道中，原位负载的 MnO_x 纳米粒子对肿瘤组织的弱酸性有响应特性：在弱酸性环境中， MnO_x 纳米粒子裂解，释放出 $\text{Mn}(\text{II})$ ，增加了水分子与顺磁中心的接触机会，从而增强 T_1 信号强度，弛豫率 r_1 从中性条件下的 $0.2 \text{ L}/(\text{mmol}\cdot\text{s})$ 升高到酸性条件下的 $10.5 \text{ L}/(\text{mmol}\cdot\text{s})$ ，可显著提高MRI- T_1 增强效果^[25]。

二维纳米片层材料拥有一系列独特的优势，如较大的比表面积、优异的物理/化学/生物学特性及良好的生物相容性。近期研究发现，二维纳米片层材料也能够实现pH响应成像。有研究报道，二维无机金属二氧化锰(MnO_2)纳米片在弱酸性、还原性的肿瘤微环境中可发生自身溶解，释放出来的 $\text{Mn}(\text{II})$ 能产生明显的 T_1 增强效果，并克服了无机非金属氧化物体内难以降解的弊端^[26]。此外， MnO_2 纳米片在近红外光(near infrared, NIR)区域具有强吸收特性，最大吸收峰位于808 nm，因此还可以作为一种高性能的近红外光热剂用于肿瘤的热消融治疗。体内、体外实验均证实这种超薄 MnO_2 纳米片可以有效提高磁共振增强效能，并具有良好的光热治疗效果，从而实现肿瘤MRI- T_1 成像引导下的肿瘤光热治疗^[27]。

表面修饰是实现纳米颗粒功能化的常用方法。使用具有pH敏感性的官能团或表面活性剂对材料表面进行修饰，能赋予其在肿瘤酸性环境中的响应功能^[28]。除Mn基造影剂外，聚合物、树状大分子表面修饰的 $\text{Gd}(\text{III})$ 基材料也表现出对肿瘤酸性环境的敏感性：在酸性环境中，纳米材料形态改变、水解或质子化，改变了邻近水分子中质子弛豫时间，从而实现磁共振增强效果^[29-30]。

过渡金属氧化物，尤其是铁氧化物，具有较好的生物相容性，在磁共振造影剂研究领域备受关注^[31]。 $\text{Fe}(\text{III})$ 具有5个未配对电子，在磁场中会重新排列，并产生较多的净磁矩干扰局部磁场，造成 T_1 和(或) T_2 弛豫时间改变，从而实现MRI增强效果^[32]。Yang等^[33]使用对酸性敏感的胶体包裹氧化铁纳米粒子，在 $\text{pH}<6.8$ 的肿瘤弱

酸性环境中迅速解体，释放出氧化铁纳米粒子用于增强MRI- T_2 成像。

已有研究证实，将铁氧化物的粒径减小可以有效地抑制 T_2 增强效果并获得较高的 T_1 弛豫率，从而增强 T_1 显像效能。Ling等^[34]使用极小氧化铁纳米粒子(ESION)与pH敏感的聚合物相连接，在肿瘤的酸性环境中触发表面电荷反转，原本“自组装”的纳米颗粒解体，并“开启”MRI功能。研究结果证实，粒径小于3 nm的ESION能够显著增强MRI- T_1 成像效果，该体系产生的单线态氧还可用于杀伤肿瘤细胞，从而实现pH响应下肿瘤成像和治疗一体化策略。

3 还原响应型磁共振纳米造影剂

肿瘤细胞代谢异常导致肿瘤组织存在较强的还原性，肿瘤细胞内产生过量GSH，是正常细胞内浓度的4倍。肿瘤细胞内的主要还原性物质除GSH外，还有 $\text{Fe}(\text{II})$ 、硫氧还原蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)和半胱氨酸等^[35]。利用肿瘤细胞还原性的差异设计的还原响应型磁共振纳米造影剂，为肿瘤微环境敏感型磁共振增强显像提供了新思路。

目前发现，Mn基的pH响应型磁共振纳米造影剂大多数同时具备还原响应型的特质，这类 $\text{Mn}(\text{III})$ 、 $\text{Mn}(\text{IV})$ 或Mn复合物在中性条件下能够保持稳定，而在酸性或还原性条件下释放出 $\text{Mn}(\text{II})$ ，能显著增强MRI- T_1 信号强度。Chen等^[36]设计了pH还原响应型MRI- T_1 和 T_2 造影剂，在二维石墨烯表面生长 Fe_3O_4 纳米粒子，再利用氧化还原反应继续生长 MnO_x ，这种纳米造影剂在肿瘤的酸性、还原性环境中释放 $\text{Mn}(\text{II})$ 并暴露出铁氧颗粒，能显著增强MRI- T_1 和 T_2 的成像性能。

二价铜离子(Cu^{2+})具有一个未成对电子，在还原性条件下 $\text{Cu}(\text{II})$ 向 $\text{Cu}(\text{I})$ 改变， r_1 弛豫率也发生相应的变化。根据这一特点，Dunbar等^[37]设计了基于Cu基复合物的还原响应型磁共振纳米造影剂，证实该造影剂在还原性条件下可显著增强MRI- T_1 成像效果，并具有还原性敏感型MRI的潜能。

目前研究发现，利用对还原性条件敏感的

化学键可构建还原响应型造影剂,常用的化学键包括二硫键、二硒键和琥珀酰亚胺-硫醚键等^[38-41]。Muñoz Úbeda等^[42]使用二硫键将介质SiO₂复合微球与Gd螯合物相连,二硫键在血液循环中可以保持相对稳定,到达还原性的肿瘤微环境(GSH)时二硫键发生断键反应,释放出Gd基螯合物用于MRI-T₁成像,二硫键的应用能够实现造影剂的还原响应性。Ye等^[43]使用二硫键连接自组装的大分子和Gd基纳米粒子,在细胞内还原性GSH的作用下,二硫键迅速断裂,暴露出Gd基纳米粒子,弛豫率可高达 $r_1=34.2\text{ L}/(\text{mmol}\cdot\text{s})$,与中性环境中相比 r_1 增加60%,显著提高了MRI-T₁增强效果。

4 酶响应型磁共振纳米造影剂

肿瘤细胞的发生、发展会导致某些基因过度表达,从而引起肿瘤微环境中相应酶的表达和活性改变。研究人员根据这一特性设计了酶响应型磁共振纳米造影剂,用来实现肿瘤微环境响应型成像。

MMP在众多酶响应型纳米材料中研究报道最多,其在多种肿瘤基质中过度表达,并促进肿瘤的发展和转移。Ansari等^[44]将MMP-14与铁氧颗粒结合,使造影剂在肿瘤区域中选择性聚集,铁氧颗粒也可用于肿瘤MRI。

天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3/7(caspase-3/7)在细胞凋亡中发挥重要作用,可以用来评价肿瘤放化疗的效果。Ye等^[43]以二硫键为连接臂,将大分子和Gd纳米粒子进行“自组装”,构建响应型MRI-T₁造影剂,在还原性的肿瘤微环境中二硫键断裂,与caspase-3/7反应接触后的酶促反应增加了Gd基与水分子接触概率,并显著提高了 r_1 弛豫率。

Westmeyer等^[45]设计出一种对分泌型碱性磷酸酶(secreted alkaline phosphatase, SEAP)敏感的MRI-基因探针,SEAP是一种常见的报告基因,在肿瘤细胞外液中含量较高,与MRI结合后可提高诊断的灵敏度和特异度。该探针以金属卟啉Mn(III)为核心,在其表面修饰亲水性基团,当载体通过增强渗透性和保留(enhanced permeability and retention, EPR)效应聚集在肿

瘤组织中,亲水性基团被SEAP的酶促反应降解,变为疏水性的团聚物,通过亲水-疏水的变化来增强MRI-T₁成像效果。

二硫化物异构酶具有氧化还原酶和催化形成二硫键的活性,可作为早期发现氧化应激反应的标志物,Loving等^[46]将Gd基螯合物与纤维蛋白标记的多肽结合,构建靶向二硫键的磁共振造影剂,当该造影剂与二硫化物异构酶接触时形成新的二硫键。因此,该造影剂对二硫化物异构酶含量较高的氧化应激反应具有T₁成像效果,同时 r_1 弛豫率增加70%。

5 肿瘤微环境响应型磁共振纳米造影剂目前存在的问题及发展方向

目前,肿瘤微环境响应型磁共振纳米造影剂仍处于初步研究阶段,存在以下几点问题亟待解决:一是需进一步提高肿瘤微环境响应型磁共振纳米造影剂对不同肿瘤的特异性,如多肽、抗体等一系列主动靶向肿瘤的配体应用或能增强其肿瘤特异性结合能力;二是需提高造影剂在体内弛豫率,并且减少磁化伪影,这需要纳米材料和MRI技术的进步作为支撑;三是需明确纳米造影剂的药代动力学并解决其生物相容性问题,包括生物降解性、细胞毒性、体内分布和排泄等。只有深入系统地对纳米造影剂的安全性进行评价,并在不同动物模型中证明其安全性,纳米造影剂才有机会应最终用于临床。

尽管肿瘤微环境响应型磁共振纳米造影剂还存在一些问题,但随着纳米医学技术的不断进步,此类问题有望逐步解决。

综上所述,肿瘤微环境响应型磁共振纳米造影剂巧妙地利用肿瘤微环境独特的内在因素,可实现肿瘤的特异性成像。与传统磁共振造影剂相比,能够有效地解决磁共振造影剂敏感性较低的问题。随着新型肿瘤微环境响应型磁共振造影剂研究的不断深入,有望为肿瘤的早期诊断和治疗提供新的手段。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] MILLER K D, SIEGEL R L, LIN C C, et al. Cancer treatment

- and survivorship statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 271–289.
- [3] GILLIES R J, RAGHUNAND N, KARCZMAR G S, et al. MRI of the tumor microenvironment [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2002, 16(4): 430–450.
- [4] WEISSELEDER R. Molecular imaging in cancer [J]. *Science*, 2006, 312(5777): 1168–1171.
- [5] PYSZ M A, GAMBHIR S S, WILLMANN J K. Molecular imaging: current status and emerging strategies [J]. *Clin Radiol*, 2010, 65(7): 500–516.
- [6] LEE D E, KOO H, SUN I C, et al. Multifunctional nanoparticles for multimodal imaging and theragnosis [J]. *Chem Soc Rev*, 2012, 41(7): 2656–2672.
- [7] LAMMERS T, AIME S, HENNINK W E, et al. Theranostic nanomedicine [J]. *Acc Chem Res*, 2011, 44(10): 1029–1038.
- [8] ZHOU Z, LU Z R. Molecular imaging of the tumor microenvironment [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 113: 24–48.
- [9] HARRIS A L. Hypoxia—a key regulatory factor in tumour growth [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(1): 38–47.
- [10] WEBB B A, CHIMENTI M, JACOBSON M P, et al. Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(9): 671–677.
- [11] ZHANG X, LIN Y, GILLIES R J. Tumor pH and its measurement [J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(8): 1167–1170.
- [12] LEE M H, YANG Z, LIM C W, et al. Disulfide-cleavage-triggered chemosensors and their biological applications [J]. *Chem Rev*, 2013, 113(7): 5071–5109.
- [13] TAM W L, WEINBERG R A. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1438–1449.
- [14] QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423–1437.
- [15] KONG H J, MOONEY D J. Microenvironmental regulation of biomacromolecular therapies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(6): 455–463.
- [16] PENET M F, KRISHNAMACHARY B, CHEN Z, et al. Molecular imaging of the tumor microenvironment for precision medicine and theranostics [J]. *Adv Cancer Res*, 2014, 124: 235–256.
- [17] BELL L K, AINSWORTH N L, LEE S H, et al. MRI & MRS assessment of the role of the tumour microenvironment in response to therapy [J]. *NMR Biomed*, 2011, 24(6): 612–635.
- [18] CARRIL M. Activatable probes for diagnosis and biomarker detection by MRI [J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(23): 4332–4347.
- [19] BELLUSCI M, LA BARBERA A, PADELLA F, et al. Biodistribution and acute toxicity of a nanofluid containing manganese iron oxide nanoparticles produced by a mechanochemical process [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9: 1919–1929.
- [20] LI J, ZHAO Z, FENG J, et al. Understanding the metabolic fate and assessing the biosafety of MnO nanoparticles by metabolomic analysis [J]. *Nanotechnology*, 2013, 24(45): 455102.
- [21] CHEN Y, CHEN H, ZHANG S, et al. Structure–property relationships in manganese oxide–mesoporous silica nanoparticles used for T₁-weighted MRI and simultaneous anti-cancer drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2388–2398.
- [22] CHEN Y, YIN Q, JI X, et al. Manganese oxide–based multifunctionalized mesoporous silica nanoparticles for pH-responsive MRI, ultrasonography and circumvention of MDR in cancer cells [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(29): 7126–7137.
- [23] GAO H, LIU X, TANG W, et al. ^{99m}Tc-conjugated manganese-based mesoporous silica nanoparticles for SPECT, pH-responsive MRI and anti-cancer drug delivery [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(47): 19573–19580.
- [24] YU L, CHEN Y, WU M, et al. “Manganese Extraction” strategy enables tumor-sensitive biodegradability and theranostics of nanoparticles [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(31): 9881–9894.
- [25] ZHANG S, QIAN X, ZHANG L, et al. Composition–property relationships in multifunctional hollow mesoporous carbon nanosystems for pH-responsive magnetic resonance imaging and on-demand drug release [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(17): 7632–7643.
- [26] CHEN Y, YE D, WU M, et al. Break-up of two-dimensional MnO₂ nanosheets promotes ultrasensitive pH-triggered theranostics of cancer [J]. *Adv Mater*, 2014, 26(41): 7019–7026.
- [27] LIU Z, ZHANG S, LIN H, et al. Theranostic 2D ultrathin MnO₂ nanosheets with fast responsibility to endogenous tumor microenvironment and exogenous NIR irradiation [J]. *Biomaterials*, 2018, 155: 54–63.
- [28] MU Q, JIANG G, CHEN L, et al. Chemical basis of interactions between engineered nanoparticles and biological systems [J]. *Chem Rev*, 2014, 114(15): 7740–7781.
- [29] OKADA S, MIZUKAMI S, SAKATA T, et al. Ratiometric MRI sensors based on core–shell nanoparticles for quantitative pH imaging [J]. *Adv Mater*, 2014, 26(19): 2989–2992.
- [30] VIGER M L, SANKARANARAYANAN J, DE GRACIA LUX C, et al. Collective activation of MRI agents via encapsulation and disease-triggered release [J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(21): 7847–7850.
- [31] CHEN R, LING D, ZHAO L, et al. Parallel comparative studies on mouse toxicity of oxide nanoparticle- and gadolinium-based T₁ MRI contrast agents [J]. *ACS Nano*, 2015, 9(12): 12425–12435.
- [32] MACK M G, BALZER J O, STRAUB R, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging of head and neck lymph nodes [J]. *Radiology*, 2002, 222(1): 239–244.
- [33] YANG H Y, JANG M S, GAO G H, et al. pH-Responsive biodegradable polymeric micelles with anchors to interface

- magnetic nanoparticles for MR imaging in detection of cerebral ischemic area [J] . *Nanoscale*, 2016, 8(25): 12588–12598.
- [34] LING D, PARK W, PARK S J, et al. Multifunctional tumor pH-sensitive self-assembled nanoparticles for bimodal imaging and treatment of resistant heterogeneous tumors [J] . *J Am Chem Soc*, 2014, 136(15): 5647–5655.
- [35] MENG F, HENNINK W E, ZHONG Z. Reduction-sensitive polymers and bioconjugates for biomedical applications [J] . *Biomaterials*, 2009, 30(12): 2180–2198.
- [36] CHEN Y, XU P, SHU Z, et al. Multifunctional graphene oxide-based triple stimuli-responsive nanotheranostics [J] . *Adv Funct Mater*, 2014, 24(28): 4386–4396.
- [37] DUNBAR L, SOWDEN R J, TROTTER K D, et al. Copper complexes as a source of redox active MRI contrast agents [J] . *Biomaterials*, 2015, 28(5): 903–912.
- [38] LI J, HUO M, WANG J, et al. Redox-sensitive micelles self-assembled from amphiphilic hyaluronic acid–deoxycholic acid conjugates for targeted intracellular delivery of paclitaxel [J] . *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2310–2320.
- [39] WANG Z, LIU H, SHU X, et al. A reduction-degradable polymer prodrug for cisplatin delivery: preparation, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J] . *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 136: 160–167.
- [40] ZENG X, ZHOU X, LI M, et al. Redox poly(ethylene glycol)–b–poly(L–lactide) micelles containing diselenide bonds for effective drug delivery [J] . *J Mater Sci Mater Med*, 2015, 26(9): 234.
- [41] BALDWIN A D, KIICK K L. Reversible maleimide–thiol adducts yield glutathione-sensitive poly(ethylene glycol)–heparin hydrogels [J] . *Polym Chem*, 2013, 4(1): 133–143.
- [42] MUÑOZ ÚBEDA M, CARNIATO F, CATANZARO V, et al. Gadolinium-decorated silica microspheres as redox-responsive MRI probes for applications in cell therapy follow-up [J] . *Chemistry*, 2016, 22(23): 7716–7720.
- [43] YE D, PANDIT P, KEMPEN P, et al. Redox-triggered self-assembly of gadolinium-based MRI probes for sensing reducing environment [J] . *Bioconjug Chem*, 2014, 25(8): 1526–1536.
- [44] ANSARI C, TIKHOMIROV G A, HONG S H, et al. Development of novel tumor-targeted theranostic nanoparticles activated by membrane-type matrix metalloproteinases for combined cancer magnetic resonance imaging and therapy [J] . *Small*, 2014, 10(3): 566–575, 417.
- [45] WESTMEYER G G, EMER Y, LINTELMANN J, et al. MRI-based detection of alkaline phosphatase gene reporter activity using a porphyrin solubility switch [J] . *Chem Biol*, 2014, 21(3): 422–429.
- [46] LOVING G S, CARAVAN P. Activation and retention: a magnetic resonance probe for the detection of acute thrombosis [J] . *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(4): 1140–1143.

(收稿日期: 2018-08-30 修回日期: 2018-09-23)