



· 专家述评 ·



**徐辉雄**，同济大学附属第十人民医院副院长、超声医学科主任，同济大学医学院超声医学研究所所长，上海市甲状腺疾病研究中心副主任。2017年国家杰出青年基金项目获得者。世界超声生物医学联合会肝脏超声造影指南专家组成员，世界超声生物医学联合会前列腺弹性指南专家组成员，中国医师协会介入医师分会超声介入委员会副主任委员，中华医学会超声医学分会青年委员会副主任委员，中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）肿瘤消融治疗专家委员会常务委员，海峡两岸医药卫生交流协会超声医学青年专家委员会副主任委员，海峡两岸医药卫生交流协会超声医学委员会浅表器官超声委员会副主任委员，海峡两岸医药卫生交流协会超声医学专家委员会常务委员，上海市医学会超声医学专科分会第十届委员会副主任委员。《Br J Radiol》、《医学参考报—超声频道》及《肿瘤影像学》副主编，《Chin J Cancer》编委。获得首届“中国肿瘤青年科学家奖”、教育部新世纪优秀人才等荣誉称号。医疗专长：肝癌超声诊断与介入治疗；甲状腺结节超声诊断与介入治疗；腹部及浅表器官超声造影、剪切波弹性成像等新技术的临床应用。

## 微纳米材料在超声诊疗学中的应用进展

尹豪豪，张 坤，徐辉雄

同济大学附属第十人民医院超声医学科，同济大学医学院超声医学研究所，上海 200072

〔摘要〕 分子影像可以非侵入性探测体内生理和病理情况的变化，有利于研究疾病的病因、发生、发展及转归。近年来由于微纳米技术的飞速发展，超声分子影像也取得了长足的进步。微纳米材料具有独特的优点，可以负载多种药物/分子、容易进行理化修饰、可以进行多重靶向运输等。通过与超声结合可以介导血脑屏障（blood brain barrier, BBB）的开放，实现多模态成像、诊疗一体化、肿瘤微环境标志物监控和信号放大。进一步研究应着眼于其生物安全性，实现材料的无潜在致病性、无脱靶效应及能进行体内代谢等，解决这些问题将为疾病提供一种新的诊疗模式。

〔关键词〕 超声分子影像；微纳米材料；多模态成像；诊疗一体化

DOI: 10.19732/j.cnki.1008-617X.2018.05.002

中图分类号：R445.1 文献标志码：A 文章编号：1008-617X(2018)05-0351-04

**Progress on micro-nano materials in ultrasound diagnosis and treatment** YIN Haohao, ZHANG Kun, XU Huixiong (Department of Medical Ultrasound, Shanghai Tenth People's Hospital, Ultrasound Research and Education Institute, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China)

Correspondence to: XU Huixiong E-mail: xuhuixiong@126.com

〔Abstract〕 Molecular imaging can be used to non-invasively detect physiological changes in the body, which is conducive to the study of disease etiology, occurrence, development and outcome. In recent years, due to the rapid development of micro-nano technology, ultrasound molecular imaging has made considerable progress. Micro-nano materials have unique advantages, can load a variety of drugs/molecules, is easy for physical and chemical modification, and can be used for multiple targeted transportation, etc. Combined with ultrasound micro-nano materials can lead to the opening of blood brain barrier (BBB), multimodal imaging, integration of diagnosis and treatment, monitoring of tumor microenvironment markers and signal amplification. Further research

should focus on the research of biosafety, so as to realize the material's non-potential pathogenic toxicity, non-off-target effect, and *in vivo* metabolism. Solving these problems will provide a new diagnosis and treatment model for diseases.

[Key words] Ultrasound molecular imaging; Micro-nano materials; Multimodal imaging; Theranostic

分子成像是一种利用探针进行非侵入性探测体内生理变化的技术,能够在解剖结构发生变化之前检测出疾病,有利于研究疾病的病因、发生、发展及转归,从而实现疾病的精准治疗<sup>[1]</sup>。超声波检查是一种无创并且可以实时动态观察的成像模式,具有安全性高、成本低及易于操作等优点。因此,超声分子影像一直以来都是分子影像中研究的重点之一。近年来超声分子影像的研究热点多基于空化效应,空化效应是一种物理现象,液体中的微气核(空化核)在声波的作用下产生振荡,当声压超过一定值时会发生膨胀、收缩至内爆等一系列变化。气泡内爆的瞬间,泡内聚集的能量迅即释放出来,微小空间内呈现出高温、高压、冲击波和微射流等极端的物理条件,这一过程称为声空化效应<sup>[2]</sup>。利用声空化效应,含气微泡不仅可以作为超声造影剂,还可以作为药物和基因的载体。这些负载药物/基因的微泡平均粒径小于红细胞,并且在超声的激发下可以穿透毛细血管释放药物和基因,诸多研究着眼于如何利用超声及微泡进行药物/基因的靶向运输。

除微泡外,在过去几年中,纳米材料的迅速发展也带动超声分子影像取得了飞速的发展。与传统的诊断和治疗方法相比,纳米材料具有以下4个优点:①与小分子造影剂、药物不同,纳米材料可以更容易地整合多种药物(成像剂/治疗剂),成为具有诊断和治疗的多功能纳米平台。②由于纳米材料有较大空间(如大的比表面积或内部空间),大量的成像剂或药物可以通过简单的方法载入纳米材料。③纳米材料具有特定的靶向部分,大小和表面性质容易进行理化修饰,因此可以对疾病部位进行靶向药物传递和成像;与单分子相比,由于纳米材料的多价效应,多个靶向分子可以极大地增强靶向结合的能力和特异性。④合适大小的纳米材料和进行相应表面修饰可以增加血液循环时间,减少网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)对纳米材料

的摄取和清除。

近年来,利用纳米材料的不同特性,已制备出多种功能各异的材料用于疾病的诊断和治疗。它们可以通过结合超声介导血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的开放,实现多模态成像、诊疗一体化、肿瘤微环境标志物监控和信号放大。因此纳米材料在超声分子影像中也逐渐有了举足轻重的地位。

### 1 微纳米材料结合超声介导BBB的开放

BBB通常可以保护大脑免受毒素侵害,并有助于维持神经元微环境的稳态。然而BBB也阻断了98%的小分子药物和约100%的大分子神经治疗药物进入脑实质<sup>[3]</sup>。BBB的开放对中枢神经系统疾病的诊治显得尤为重要。研究表明,微泡在增强聚焦超声(focused ultrasound, FUS)的激发下,可以非侵入性、局部可逆性地打开BBB<sup>[4]</sup>。由于通常使用的微米级微泡稳定性较差,且FUS触发的空化效应会引起内皮和薄壁组织暴力损伤(如大量的红细胞外渗)<sup>[5]</sup>,因此如何保证有效开放,同时又不损伤正常组织,一直是研究的热点。BBB的开放程度受到许多因素的影响,包括微泡壳材料的种类、直径、浓度和气核的体积等。第一,微泡壳层材料的组分直接影响微泡壳层的刚性,研究发现用同样强度的FUS开放BBB,脂质微泡比人血清白蛋白微泡更容易打开BBB。第二,BBB开放的程度及分布还取决于微泡的浓度,进入脉管系统的浓度越高,BBB开放程度越大。第三,随着微泡的直径增加,可以增加对邻近细胞的机械力并且加强对血管壁的刺激。第四,微泡中气体体积也会影响BBB的开放程度,优化微泡中气体体积可以优化BBB开启的效率。

Huang等<sup>[5]</sup>为了让药物能够有效地穿透血管进行靶向成像,优化BBB开启的效率,同时达到组织损伤最小的目的,设计了一种磁引导的微纳米泡(micro-nano bubble, MNB),在MNB表面的二氧化硅壳上负载超顺磁性氧化

铁 (superparamagnetic iron oxide, SPIO) 纳米粒子, 在磁场的引导下可以明显地增加局部组织的MNB浓度。这样既可以安全地打开BBB进行有效的药物传递, 又可以达到磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) /超声双模态成像, 起到实时监测的效果。这种多功能MNB的成功制备, 意味着出现了一种独特的新型诊疗工具, 不仅可以打开BBB, 明显改善药物治疗效果, 还具有多模态成像的功效。

## 2 微纳米材料介导的多模态成像

临床上成像模式通常包括光学成像、MRI、计算机断层成像 (computed tomography, CT)、超声和正电子发射断层成像 (positron-emission tomography, PET) 或单光子发射计算机断层成像 (single photon emission computed tomography, SPECT)。每种仪器都有其特有的优点, 如PET具有高灵敏度的特点以提供疾病的功能信息; CT和MRI具有高分比率的特点以提供疾病的解剖信息; 超声具有实时监测、无辐射等优点。每种成像模式有其固有局限性, 如灵敏度不足或空间分辨率差等, 这使得其难以在疾病部位获得准确可靠的信息<sup>[6]</sup>。为了弥补这些缺陷, 不同成像模式可以进行组合, 如PET/CT、PET/MRI及MRI/超声, 以改进成像性能。因此, 这些不同成像模态的组合可同时实现高灵敏度、高分辨率和动态观察, 提供疾病更详细的解剖学和生物学信息。

目前PET/CT、PET/MRI及MRI/CT等多模式探针已经较为成熟, 超声多模态成像研究以及相应探针虽然还处在发展阶段, 但也引起了广泛的兴趣。Huynh等<sup>[7]</sup>设计了一种微泡, 其壳结构由细菌叶绿素-脂质构成, 内填充全氟丙烷气体, 填充的气体具有超声造影的效果, 同时壳中的卟啉具有光学及荧光特性。在低频超声的激发下, 微气泡破裂为更小的纳米颗粒, 同时仍然保持着相应的光学特性。体内外实验验证了这种微泡具有光声成像效果, 同时这种微泡到达肿瘤区域还可以提高药物的增强渗透性和保留 (enhanced permeability and retention, EPR) 效应。这种普通高分子卟啉微泡 (porphyrin micro

bubble, pMB) 可以成为超声、光声及荧光三重造影剂, 此外还响应低频超声, 从而形成纳米颗粒, 增强EPR效应, pMB的出现对临床多模态成像的开发和应用具有重要意义。尽管不同的成像技术可以相互补偿, 但如何优化设计纳米材料使其能够充分发挥不同成像模式的优点, 仍存在一些困难。例如, PET或近红外荧光 (near-infrared fluorescence, NIRF) 成像造影剂能以极低浓度使用, 而MRI和CT造影剂需要相对高的浓度, 超声造影剂需要含气微泡。因此, 需要聚焦于造影剂负载纳米材料中的量, 从而发挥不同成像模式的优点, 得到更精准的图像, 进行疾病的有效诊断。

## 3 微纳米材料用于超声介导疾病的治疗

高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 是一种非侵入性、无放射性的治疗方式, 是一种理想的癌症治疗方式。但是HIFU在治疗过程中面临着不可控性、安全性差及精准度低等问题<sup>[8]</sup>。由于这些问题仍然未得到解决, HIFU的大规模临床应用仍处于初期阶段。最近开发的纳米生物技术提供了另一种有效的方法来克服HIFU中的这些缺憾, 用于癌症治疗。HIFU可以通过FUS的高温激活纳米药物递送系统 (drug delivery system, DDS), 并且仅在超声作用部位触发药物释放。然而, 超声能量在某些深部肿瘤组织中的集聚通常不足, 因为超声能量会随着组织穿透深度的增加而呈指数衰减。提高HIFU消融效率的典型策略是增加HIFU照射剂量, 但HIFU照射剂量的增加可能导致声传播通道中正常组织的损伤。因此, 通过在肿瘤组织中引入有机/无机纳米颗粒来改变癌组织的声学环境, 可以部分地解决这一矛盾。纳米材料可以在血管中运输, 并通过EPR效应在肿瘤内部集聚, 通过FUS的热/机械/空化效应触发特殊的相变以形成微泡, 协同增强HIFU消融效率。另外, 化疗药物也可以通过这些纳米材料同时进行递送, 并在HIFU触发时释放, 以实现HIFU/化学协同疗法<sup>[9]</sup>。

为了进一步提高HIFU治疗的功效及安全性, Zhang等<sup>[10]</sup>设计了一种以温控为特点的

“固-液-气” (solid-liquid-gas, SLG) 三相的多功能诊疗剂, 以代替传统的“液-气” (liquid-gas, LG) 双相诊疗剂, 体外、体内实验证实 SLG 可明显提高 HIFU 治疗的功效和安全性。另外, SLG 可以负载多种疏水性和亲水性的药物, 还可以延长药物在血液内的半衰期以及增加在肿瘤内的富集量, 使得 HIFU 协同化疗等多种其他治疗方法成为可能, 为临床疾病的诊治提供了一种新的策略。

#### 4 微纳米材料介导的诊疗一体化

纳米技术的进步显著影响疾病的诊断和治疗方式。在过去的十几年中, 已经进行了纳米颗粒用于药物递送和成像的探索。纳米颗粒在成像和治疗中有很高价值, 具有在细胞水平上成像和治疗疾病的潜力。该领域的前沿研究即设计诊疗一体化的平台, 重点是将诊断检测试剂与治疗药物进行结合、组合。靶向治疗和诊断的纳米载体为疾病治疗带来了希望, 因为它们具有靶向治疗特定疾病部位的能力, 同时还允许非侵入性的监测定位功能<sup>[11]</sup>。Min 等<sup>[12]</sup>设计了一种可以响应肿瘤酸性微环境的纳米粒子,  $\text{CaCO}_3$ -MNP 在肿瘤酸性微环境的刺激下激发  $\text{CO}_2$  的释放和化疗药物的释放, 可以迅速地达到超声造影成像及肿瘤治疗的效果。Liu 等<sup>[13]</sup>也设计了一种超声-HIFU 多功能的纳米颗粒用于肿瘤的精准消融, 过氧化氢酶在肿瘤微环境  $\text{H}_2\text{O}_2$  存在下促进  $\text{O}_2$  的产生, 在 HIFU 消融治疗的过程中可以做到实时监测。这些诊疗一体化纳米材料的出现, 为临床如今面临的一些问题, 如消融后残余灶存在、过度治疗和无法监控等, 提供了新的解决方案。

#### 5 展望

超声分子影像学发展迅速, 为传统的诊治手段提供了新的理念, 但是目前诸多研究仍停留在基础研究层面, 生物安全性需要进一步验证。如何将这些基础研究进一步临床转化, 缓解患者的痛苦, 改善疾病的预后, 必须考虑以下几个问题: ① 合适的血液半衰期; ② 较小的脱靶效应, 良好的生物相容性; ③ 可以进行有效的体内

代谢; ④ 纳米材料可以有效地从体内排出; ⑤ 纳米材料对人体无潜在毒性。

#### [参 考 文 献]

- [1] WEISSELEDER R. Molecular imaging: exploring the next frontier [J]. *Radiology*, 1999, 212(3): 609-614.
- [2] 冯 若. 超声空化与超声医学 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2004, 13(1): 63-65.
- [3] PARDRIDGE W M. Molecular biology of the blood-brain barrier [J]. *Mol Biotechnol*, 2005, 30(1): 57-70.
- [4] ILLING R O, KENNEDY J E, WU F, et al. The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(8): 890-895.
- [5] HUANG H Y, LIU H L, HSU P H, et al. A multitheragnostic nanobubble system to induce blood-brain barrier disruption with magnetically guided focused ultrasound [J]. *Adv Mater*, 2015, 27(4): 655-661.
- [6] WILLMANN J K, VAN BRUGGEN N, DINKELBORG L M, et al. Molecular imaging in drug development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(7): 591-607.
- [7] HUYNH E, LEUNG B Y, HELFIELD B L, et al. *In situ* conversion of porphyrin microbubbles to nanoparticles for multimodality imaging [J]. *Nat Nanotechnol*, 2015, 10(4): 325-332.
- [8] KENNEDY J E. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 321-327.
- [9] CHEN Y, CHEN H, SHI J. Nanobiotechnology promotes noninvasive high-intensity focused ultrasound cancer surgery [J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(1): 158-165.
- [10] ZHANG K, CHEN H, LI F, et al. A continuous tri-phase transition effect for HIFU-mediated intravenous drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(22): 5875-5885.
- [11] CALDORERA-MOORE M E, LIECHTY W B, PEPPAS N A. Responsive theranostic systems: integration of diagnostic imaging agents and responsive controlled release drug delivery carriers [J]. *Acc Chem Res*, 2011, 44(10): 1061-1070.
- [12] MIN K H, MIN H S, LEE H J, et al. pH-controlled gas-generating mineralized nanoparticles: a theranostic agent for ultrasound imaging and therapy of cancers [J]. *ACS Nano*, 2015, 9(1): 134-145.
- [13] LIU T, ZHANG N, WANG Z, et al. Endogenous catalytic generation of  $\text{O}_2$  bubbles for *in situ* ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablation [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(9): 9093-9102.

(收稿日期: 2018-09-10 修回日期: 2018-09-28)