科学通报 2020 年 第 65 卷 第 36 期: 4200 ~ 4212
进 展
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

磁性铁氧化物纳米材料在肿瘤成像中的应用

林琳, 邓姝婷, 陆佳奕, 郭昀璐, 张雨心, 刘坚华*, 何伟娜*

上海交通大学医学院, 上海 200025

* 联系人, E-mail: jianhualiu7912@gmail.com; hewn0319@sjtu.edu.cn

2020-04-28 收稿, 2020-06-24 修回, 2020-07-10 接受, 2020-07-14 网络版发表

国家自然科学基金(21504104)、上海市"晨光计划"(16GC14)、上海市卫生系统优秀青年医学人才培养计划(2017YQ080)和上海交通大学医学院第13期大学生创新训练计划(1319021)资助

摘要 恶性肿瘤已经成为影响全人类健康的一大疾病, 但因为其隐匿性强, 且缺乏高效准确的诊断方法, 使得早期诊疗目前仍较为困难. 磁性铁氧化物纳米材料由于其出色的生物相容性、超顺磁性和尺寸效应等特性在磁共振成像新型造影剂的研发和多模态成像中发挥着重要作用. 基于磁性铁氧化物纳米材料开发的新型磁共振成像(MRI) T_1造影剂与T_1-T_2协同造影剂不仅有较高的成像分辨率, 且有较好的生物相容性. 作为一种优良的多功能纳米平台, 磁性铁氧化物纳米材料通过与不同显像模块的连接可以实现MR-光学显像、MR-核素显像以及多种新兴的多模态显像技术, 还可以通过与主动靶向分子的连接实现对肿瘤组织的特异性靶向, 因此在肿瘤诊疗中具有良好的应用前景. 本文结合近年来磁性铁氧化物纳米材料在成像方面的研究工作, 深入探讨和分析了磁性铁氧化物纳米材料在肿瘤诊疗中的应用进展.

关键词 纳米材料, 磁性铁氧化物, 多模态成像, 恶性肿瘤

恶性肿瘤已经成为影响全世界人类健康的一大疾病. 随着全球人口老龄化的加剧, 癌症发病率逐年上升. 据世界卫生组织统计, 2018年全球癌症发病人数达1810万例, 死亡人数高达960万例. 在中国, 癌症的累计发病率(从出生至74周岁)在男性中为29.14%, 而在女性中为22.21%[1]. 癌症给患者带来了巨大痛苦, 也给社会带来极大的经济负担. 为降低癌症发病率与死亡率, 早期筛查是一种重要的手段[2].

从2005年起中国陆续开展了癌症筛查计划, 到2017年全国已建成252个筛查点, 大范围推广早诊早治, 取得了一定的成效[3]. 然而, 并非所有癌症都有相对应的高灵敏度及高特异性的有效筛查手段. 例如, 基于CA125的卵巢癌筛检方式的灵敏度和特异性并不高, 只有60%的早期卵巢癌患者CA125水平会升高, 且子宫肌瘤、子宫内膜异位症等良性疾病也会导致假阳性结果的出现[4]. 因此, 初筛结果阳性并不能作为确诊指标. 活检是如今临床上确诊肿瘤的主要方式, 但开放性活检可能会提高肿瘤细胞沿活检位点扩散及术后复发的概率[5]. 为了进一步促进癌症的早诊断、早治疗, 新的成像技术及造影材料亟待研究开发.

近期, 材料科学与纳米技术的快速发展已渗透至包括医学在内的各个领域. 磁性铁氧化物纳米材料具有良好的生物相容性(biocompatibility)、超顺磁性(superparamagnetism)、表面可进行功能化修饰等特性. 通过一定的物理化学方法对材料表面进行改性后, 磁性铁氧化物纳米材料可应用于磁共振成像(MRI)以及相应的多模态成像中. 本文综述了近年来磁性铁氧化物纳米材料在肿瘤成像中的应用进展, 并对其未来发

引用格式: 林琳, 邓姝婷, 陆佳奕, 等. 磁性铁氧化物纳米材料在肿瘤成像中的应用. 科学通报, 2020, 65: 4200–4212
Lin L, Deng S T, Lu J Y, et al. Application of magnetic iron oxide nanomaterials in tumor imaging (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 4200–4212, doi: 10.1360/TB-2020-0495

© 2020《中国科学》杂志社

展方向进行了探讨.

1 磁性铁氧化物纳米材料

纳米材料是指在三维空间中至少有一维处于纳米尺寸(1~100 nm)或由它们作为基本单元构成的材料. 磁性铁氧化物纳米材料(magnetic iron oxide nanoparticles, MIONs)已成为当今功能材料领域研究的一大热点. 此类材料特指基于γ-Fe_2O_3、Fe_3O_4及铁氧混合体(MFe_2O_4, 其中M为Co、Mn、Ni或Zn等过渡金属)的磁性纳米材料[6]. 磁性铁氧化物纳米材料具有良好的生物相容性、超顺磁性、尺寸效应等特性, 对其的研究方兴未艾, 特别是在生物医学领域展现出广阔的应用前景.

1.1 生物相容性

理想的体内诊断试剂应能在组织中高浓度富集同时不会对组织造成任何负面影响[7]. 人体内本身就存在铁离子, 因此相较于其他金属离子或化合物, 磁性铁氧化物纳米材料具有较好的生物相容性, 也是通过美国食品药品监督管理局(FDA)审批获准可用于临床的无机纳米材料[8]. 大多数肿瘤细胞中铁代谢很活跃, 而磁性铁氧化物纳米材料能够在酸性溶酶体中释放出亚铁离子和铁离子, 这两种离子会参与芬顿反应(Fenton reaction)而产生活性氧(reactive oxygen species, ROS). 而细胞内活性氧能够介导脂质发生过氧化反应, 进而引发铁死亡通路(ferroptosis), 导致癌细胞凋亡[9]. 这也是磁性铁氧化物能够应用于肿瘤诊疗的一大原因.

1.2 超顺磁性

磁性铁氧化物纳米材料可看作磁单畴的集合体. 由于材料的磁各向异性正比于材料的体积, 而纳米级材料的尺寸非常小, 因此磁性铁氧化物纳米材料的磁各向异性小于热扰动能. 因而在外磁场作用下, 磁性铁氧化物纳米材料可以表现出顺磁性; 而在撤去外磁场后, 热扰动能的涨落可以使纳米材料的磁矩取向不断发生变化, 无剩磁保留, 表现出“超顺磁性”. 通常, γ-Fe_2O_3和Fe_3O_4在室温下均表现出亚顺磁性, 饱和磁化强度可达92 emu/g[10], 当尺寸小于约某一临界尺寸(通常为15 nm)时, 在室温下变为超顺磁性. 这意味着可以借助磁性铁氧化物纳米材料的超顺磁性实现外磁场介导下的对体内磁性铁氧化物纳米材料的行为调控, 且撤去外磁场后该纳米材料仍能保持该材料原有性质[11]. 因此, 磁性铁氧化物纳米材料在体内无创诊疗领域具有较广阔的应用前景.

1.3 尺寸效应

磁性铁氧化物纳米材料的性质取决于其组成和形貌. 常用的合成磁性铁氧化物纳米材料的化学方法包括共沉淀法(co-precipitation)、热分解法(thermal decomposition)、微乳液法(micro-emulsion)和溶胶-凝胶法(sol-gel)等. 不同的合成方法使纳米材料呈现不同的形貌、尺寸、粒度分布和结晶度[6]. 正常组织中微血管的内皮间隙致密、结构完整, 大分子和脂质颗粒不易透过血管壁. 而实体瘤组织中血管丰富、血管壁间隙较宽, 结构完整性差, 淋巴回流缺失, 使得大分子类物质和脂质颗粒具有选择性高渗透和滞留性. 这种现象就是实体瘤的高通透性与滞留效应(enhanced permeability and retention effect), 简称EPR效应. 因此, 具有特定粒径尺寸的磁性铁氧化物纳米材料进入人体后会自动渗透进入肿瘤组织并在其中滞留[12]. 早期的研究已经表明较大尺寸纳米颗粒(50~200 nm)可以通过限制其渗入血管内来增强EPR效应. 然而, 它们仍然难以扩散或深入到肿瘤的中心区域. 相比之下, 较小尺寸纳米颗粒(<8 nm)在一定程度上能避免肾脏的快速清除, 延迟网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)的吸收, 在肿瘤组织中有更深的渗透距离[13]. 由此, 可以看出磁性铁氧化物纳米材料有可能作为新型造影剂, 在肿瘤组织富集, 实现对肿瘤的被动靶向定位.

1.4 表面修饰与出众的多功能纳米平台

对于纳米材料来说, 表面修饰和可加工性至关重要. 因为: (1) 纳米材料的表面能极大, 加之纳米材料之间存在库仑力、范德华力等相互作用力, 使得它们表现出强烈的团聚趋势, 只有通过表面修饰才可能使其稳定存在于体内环境中[14]; (2) 由于免疫系统对纳米材料具有清除作用, 需要通过对纳米材料表面改性使其不易被清除. 相较于只有有限结合位点的小分子, 磁性铁氧化物纳米材料是一种优良的多功能纳米平台, 可以通过化学修饰与物理包覆等方法结合聚合物、表面活性剂、无机化合物、生物活性分子等表面修饰材料(图1), 为纳米材料提供活性功能基团[15]. 磁性铁氧化物纳米材料还可修饰多个/多种靶向分子, 提高纳米材料复合物对目标组织的靶向性和特异性[16]. 磁性铁氧化物纳米材料的这种特性使得其对肿瘤组织的主动靶向定位成为可能, 扩展了其在肿瘤诊疗领域的应用

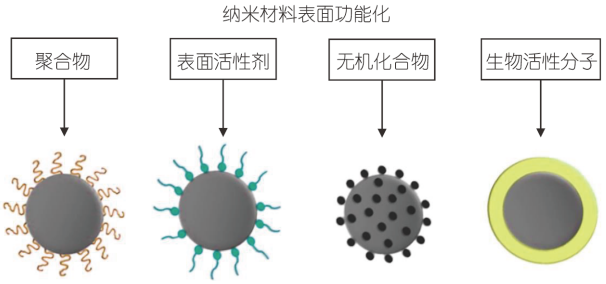


图 1 (网络版彩色)构建多功能纳米平台时, 常用的纳米材料表面功能化改性途径[15]

Figure 1 (Color online) Methods of modifying the surface layer of nanoparticles commonly used for building multifunctional nano-platforms[15]

前景.

2 磁性铁氧化物纳米材料在影像学中的应用

磁性铁氧化物纳米材料因其生物相容性、超顺磁性、尺寸效应等特点而逐渐在影像学中被广泛应用, 其中最具代表性的是磁共振成像技术.

2.1 磁共振成像

MRI是临床诊断的重要成像方法之一. MRI通过对位于静磁场中的人体施加某种特定频率的射频(radio frequency, RF)脉冲, 使人体组织中的氢质子吸收能量而发生磁共振现象; 终止射频脉冲后, 质子在弛豫过程中产生磁共振(magnetic resonance, MR)信号; 经过对MR信号的接收、空间编码和图像重建等处理, 即得到MR图像[17].

2.1.1 MRI造影剂

磁共振常需要造影剂辅助成像. 根据机制不同, 造影剂分为T_1造影剂和T_2造影剂. 其中T_1造影剂, 一般通过加速自旋-晶格或纵向弛豫过程, 使图像变亮, 因此称为正增强造影剂, 或纵向弛豫造影剂. 钆配合物(Gd-chelates)是目前临床上最常用的T_1造影剂, 然而钆配合物在代谢过程中所释放的游离钆离子存在肾毒性, 具有导致组织纤维化[18,19]和脑部沉积[20]的风险. T_2造影剂通过加速自旋-自旋弛豫过程使图像变暗, 是负增强造影剂, 或称为横向弛豫造影剂. MIONs是典型的T_2造影剂. 在外磁场下, MIONs产生的磁场可以影响周围磁场的梯度分布, 从而加速质子的失相位过程, 使自旋-自旋弛豫时间缩短, 图像变暗[21], 提高MR成像的灵敏度. MIONs在肝、脾等吞噬细胞丰富的网状内皮系统中有较高的摄取率, 因此在临床上可用于肝、脾肿瘤的成像[6,8,22,23]. 掺杂过渡金属还可改变MIONs的磁性, 使饱和磁化值大大增加[16], 缩短横向弛豫时间, 具有更强的磁共振对比效果, 这可在MFe_2O_4纳米中得以证明[24].

2.1.2 MIONs基造影剂在临床应用中存在的问题

尽管磁性铁氧化物纳米材料具有良好的生物相容性、超顺磁性, 以及较长的血液滞留时间等多项优势, 其作为MRI造影剂在实际临床应用中仍存在亟待解决的问题: 首先, 在成像中变暗的图像区域不容易与临床上常见的出血、钙化等病灶的低信号区域进行区分, 增加误诊的风险, 不利于疾病的早期诊断; 其次, 超顺磁性铁氧化物纳米材料的高磁矩易引起磁敏感伪影效应[25], 这些伪影往往来自于内源性因素, 如脂肪、钙化、出血、血栓和空气等, 会导致源于造影剂的增强磁共振信号难以被准确识别, 目标区域图像模糊, 成像的分辨率下降[26]. 此外, 相较于钆配合物传统造影剂, 目前已上市使用的磁性铁氧化物纳米材料在性价比方面并无太大优势, 限制了其临床应用.

表1列举了如今已上市在临床上使用的磁性铁氧化物纳米材料. 其中Ferumoxide和Ferucarbotran本是用于肝脏病灶损伤的MRI[27], 但目前已有多个临床试验证明, 在肝细胞癌的MRI中, Ferumoxides对病灶的显影精度和探测准确度与钆造影剂相比, 并没有明显优

表 1 经FDA批准上市的磁性铁氧化物纳米材料概况

Table 1 Brief of the current status of superparamagnetic iron oxide nanoparticles ever approved for marketing by the FDA

药物名称	纳米核心水动力学尺寸(nm)	包被	用途	状态
Ferumoxide[27~29]	80~150	葡聚糖	MRI	用户过少已退市
Ferumoxtran-10[28,30,31]	20~40	葡聚糖	MRI	仅部分国家仍在市
Ferumoxsil[28,32~34]	≈300	硅氧烷	MRI	用户过少已退市
Ferucarbotran[27,29,35]	≈62	羧基化葡聚糖	MRI	仅部分国家仍在市
Ferumoxytol[34,36,37]	≈30	聚葡萄糖山梨醇羧甲基醚	铁补充剂; MRI	未获得临床用于MRI的批准
Magtrace™[34,38]	≈59	羧基化葡聚糖	前哨淋巴结探测	用于前哨淋巴结探测

势[39,40]. 虽然有临床试验表明, Ferucarbotran增强的MRI在探测微小局部肝脏病灶优于钆造影剂[41]. 但考虑到价格因素, 在市场中极少用户愿意使用磁性铁氧化物纳米材料.

Ferumoxsil是一种用于肠道造影的磁性铁氧化物纳米材料[32]. 有临床试验证明Ferumoxsil和硫酸钡合用于结肠MRI造影对结肠病变的评估优于单用硫酸钡[42], 同时其用于盆腔MRI也可使病灶显影更清晰, 使诊断更准确[32]. 但Ferumoxsil因用户过少而退出销售市场[34].

Ferumoxtran-10的临床试验未能证明其用于淋巴结MRI能提高诊断能力, 也无法证明其特异度优于未增强MRI[30], 目前Ferumoxtran-10仅在部分国家销售和使用中.

Ferumoxytol尚未被FDA批准用于除铁补充剂[36]外的其他领域, 且无临床试验证明Ferumoxytol增强的MRI检查相较其他MRI造影剂有不可替代的优势. 同时, 市场中已有与Ferumoxytol同属磁性铁氧化物纳米材料的Magtrace™可用于前哨淋巴结探测, 且在2018年获得FDA批准上市. Magtrace™经皮下注射后, 可用配套的机器Sentimag®探测到前哨淋巴结[34].

目前仅有Ferucarbotran、Ferumoxtran-10、Ferumoxytol和Magtrace™仍在销售和使用中, 而Ferumoxytol也仅能用作铁补充剂而不可用于MRI[34], Magtrace™则仅用于前哨淋巴结探测. 可以看出, 已开发的磁性铁氧化物纳米材料总体上性价比无优势, 部分因临床试验结果不佳而退市, 如Ferumoxide和Ferumoxtran-10; 部分临床试验证实有优势但市场表现却不佳, 如Ferucarbotran和Ferumoxsil; 还有部分应用范围狭窄, 如Ferumoxytol和Magtrace™.

因此, 在磁共振成像中, 开发一种高效可靠的基于磁性铁氧化物纳米材料的T_1造影剂, 乃至T_1-T_2协同成像造影剂, 以提高磁共振成像性能, 是当下研究趋势[43](图2). 此外将T_2成像与其他影像技术结合, 即多模态成像, 也可提高影像的分辨率(2.2节), 引起人们越来越多的研究兴趣.

2.1.3 新型磁性铁氧化物纳米MRI造影剂

传统MIONs基T_2造影剂的缺点源自于T_2加权成像模式和其尺寸较大, 因此有必要开发基于超小磁性铁氧化物纳米材料(exceedingly small magnetic iron oxide nanoparticles, ES-MIONs)的MRI T_1造影剂. 2007年, Taboada等人[45]合成了粒径为4.9 nm、粒度分布非常窄、饱和磁化强度极高的γ-Fe_2O_3纳米材料. 该尺寸的铁氧化物纳米材料在临床场强下具有高磁化强度, 极高的r_1弛豫率和较低的r_2/r_1比值, 因此该材料具有作为MRI T_1造影剂的潜力. 2011年, Kim等人[46]以油酸铁络合物为原料, 在油醇存在下通过热分解反应大规模合成了尺寸均匀且粒径<4 nm的铁氧化物纳米材料. 该造影剂有较高的r_1弛豫率, 相比于临床使用的钆配合物, 其表现出更长的循环时间, 可以实现T_1加权的高分辨率成像, 且对生物体具有更小的潜在危害. 2017年, Shen等人[47]合成了7种不同粒径(1.9, 2.6, 3.3, 3.6, 4.2, 4.8和4.9 nm)的超小磁性铁氧化物纳米材料(ES-MIONs), 并研究了ES-MIONs T_1弛豫性质的尺寸依赖性, 发现3.6 nm是ES-MIONs作为MRI T_1造影剂的最佳粒径. 该研究团队据此构建了基于3.6 nm ES-MIONs的药物递送系统(DOX@ES-MION@RGD_2@mPEG纳米材料, 图3). 为了评价DOX@ES-MION@RGD_2@mPEG纳米材料在体内的MR成像效果, 他们在裸鼠上建立了过表达整合素$\alpha_v\beta_3$的U-87 MG肿瘤模型, 在小鼠体内进行了T_1加权肿瘤成像与化疗, 并取得了成功. 据此, ES-MIONs正在成为一类新型的MRI T_1造影剂.

基于新型纳米材料, 研发T_1-T_2协同磁共振造影剂也是当下的研究热点之一. T_1-T_2协同造影剂可分为4

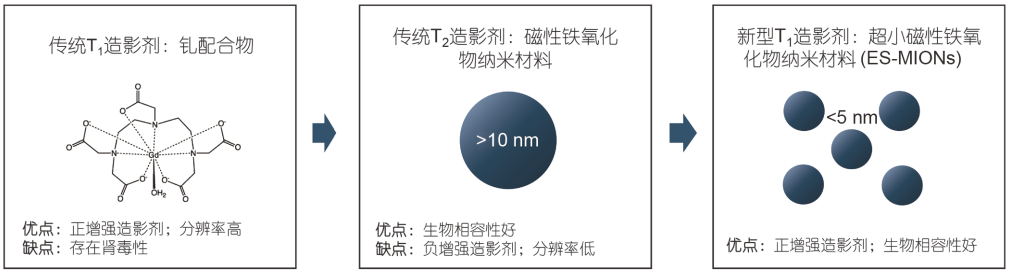


图 2 现阶段常见MRI造影剂优缺点及新型T_1造影剂的可能发展方向[44]
Figure 2 Advantages and problems of common MRI contrast agents at present and possible novel T_1 contrast agents[44]

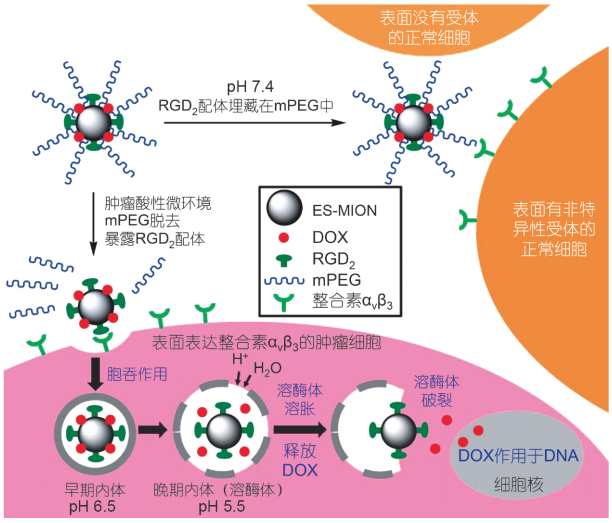


图 3 (网络版彩色)DOX@ES-MION@RGD$_2$@mPEG纳米材料的设计和其靶向肿瘤细胞同时减少正常细胞摄取的原理. 在pH 7.4的血流中, RGD$_2$埋藏在mPEG中, 无法与正常细胞结合; 在肿瘤酸性微环境中, 遇酸不稳定的β-硫代丙酸酯连接分子断开, 使mPEG脱去从而暴露能与肿瘤细胞上表达的$\alpha_v\beta_3$结合的RGD$_2$配体[47]

Figure 3 (Color online) Design of DOX@ES-MION@RGD$_2$@mPEG nanoparticles and its principle of targeting cancer cell and reducing uptake by normal cell. In the bloodstream (pH 7.4), the polymer mPEG hides and prevents RGD$_2$ from binding to the healthy cells; in the acid microenvironment of tumor, the acid-labile β-thiopropionate linker is broken, then mPEG is shed and RGD$_2$ ligand is exposed which can bind to cancer cells with $\alpha_v\beta_3$ expressed on the surface[47]

种[26,48]. 有合适的r_1、r_2弛豫率的磁性铁氧化物纳米材料[49,50]、在T$_2$造影剂内掺杂T$_1$造影剂[51,52]、在T$_2$造影剂上结合T$_1$造影剂[53~55], 以及可以通过结构变化实现T$_1$和T$_2$成像转换的纳米材料[56,57].

2014年, Shin等人[53]设计了一种T$_1$-T$_2$协同造影剂. 用二氧化硅层来分离T$_1$造影剂(顺磁性壳层)与T$_2$造影剂(超顺磁性纳米材料核心), 并通过对SiO$_2$分离层厚度的精确调节, 来降低T$_2$造影剂对T$_1$造影剂的干扰程度, 确保T$_1$和T$_2$各自加权成像效果. 这种用于T$_1$-T$_2$协同成像的伪影过滤纳米造影剂(artifact filtering nanoparticle imaging agent, AFIA)能够在后期数据处理中执行“AND逻辑门”算法, 即只有在T$_1$和T$_2$图像中都显示出高MRI对比度差异的区域才会被输出, 从而消除原始图像中的伪误差(伪影)(图4).

T$_1$和T$_2$成像加权方式的转换可以通过纳米材料聚集态的改变来实现. 2018年, Lu等人[56]合成了以i-motif DNA作为连接分子的铁氧化物纳米簇(RIA). 肿瘤的酸性微环境会导致i-motif由舒展单链转变为四螺旋结构, 导致铁氧化物纳米簇解离, 使T$_2$造影剂纳米簇原位转变为T$_1$造影剂. 因此在小鼠肝细胞癌(HCC)模型的成像中, HCC部位由于T$_2$造影剂转变为T$_1$造影剂而高亮凸

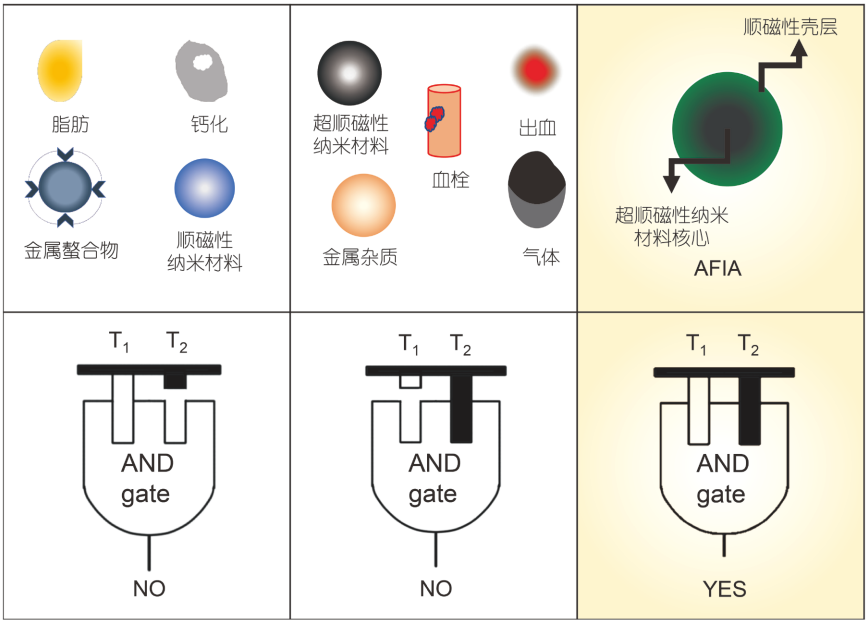


图 4 (网络版彩色)T$_1$-T$_2$协同造影剂通过“AND逻辑门”算法消除MRI伪影. 伪影与经典的造影剂在T$_1$或T$_2$上无法实现“AND逻辑门”, 而用于协同成像的伪影过滤纳米造影剂可以同时得到T$_1$和T$_2$的增强信号并满足“AND逻辑门”[53]

Figure 4 (Color online) Dual-mode nanoparticle imaging agent filters MRI artifacts through “AND logic gate” algorithm. Artifacts and typical contrast agents give high contrast effects in either T$_1$ or T$_2$ but do not satisfy AND logic, but AFIA can provide simultaneously strong T$_1$ and T$_2$ signals and satisfy AND logic[53]

显出来，其余正常的肝组织由于T_2造影剂的作用而变暗，从而提高正常与病变组织的对比度(图5). 同年，Bai等人[57]设计了RGDyK修饰的超小Fe_3O_4纳米探针，此探针可主动靶向肿瘤并在该部位逐渐团聚，因此产生时间依赖的T_1向T_2增强显像的转换：静脉注射30 min后，在肿瘤区域的T_1加权增强显像效果达到最佳，之后T_1信号逐渐消失而T_2信号逐渐增加，这种转换可以显著提高MRI的灵敏度和准确性.

2.2 多模态成像

不同影像技术在空间分辨率、灵敏度、穿透能力等方面各有优缺点. 如果能实现多模态成像，将X射线(X-ray)、电子计算机断层扫描(CT)、超声(US)、正电子发射型计算机断层成像术(PET)、单光子发射计算机断层成像术(SPECT)、荧光成像等临床显像技术之中的两种或多种技术相结合，实现优势互补，就能为肿瘤诊断提供更多的信息. 磁性铁氧化物纳米材料作为一种安全稳定的多功能纳米平台，不仅能作为造影剂辅助磁共振成像，还可以连接其他的成像组分构建多模态纳米探针，实现生物的多模态成像[58].

2.2.1 MR-光学双模态显像造影剂

弥补MRI灵敏度低的一种经典方式是增加光学显像模块. 通过物理或化学方式将磁性铁氧化物纳米材料连接上光学显像探针，可以实现MR-光学双模态显像.

早在2002年，Josephson等人[59]就将荧光染料Cy5.5偶联到右旋糖苷包覆的超顺磁性铁氧化物纳米材料表面来构建MR-近红外荧光(near-infrared fluorescence, NIRF)双模态显像造影剂. 注射造影剂后小鼠腋窝和臂部淋巴结在MR图像上变暗，并可通过NIRF成像描绘出来. 这种纳米探针可以通过磁共振成像确定位置，且近红外荧光成像可提供其分子所处环境的信息.

2006年，Lee等人[60]提出了混合“核芯-卫星”纳米结构，在染料掺杂二氧化硅纳米材料(“核芯”)表面修饰多个Fe_3O_4纳米颗粒(“卫星”，图6). 由于纳米材料的特殊形貌，该造影剂展现出了优于传统MRI T_2造影剂3~4倍的信号强度，其荧光信号也是直接结合染料Fe_3O_4分子的1.7倍，进而能对亚毫米细胞簇进行高灵敏成像.

此后，研究者将各种靶向分子连接到磁性铁氧化物多功能纳米平台上，以实现对肿瘤细胞更精准的主动靶向[61~64]. 2018年，Chen等人[62]合成了DSPE-PEG-NH_2(二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-氨基)修饰的超顺磁性Fe_3O_4纳米材料，并将其与荧光染料Cy7和Plectin-1抗体相连，制备得到了可实现靶向Plectin-1的MR-NIRF双模态成像多功能纳米探针. 由于Plectin-1在侵袭性胰腺癌中高表达，但在正常组织中含量较低[65]，这种Plectin-1靶向探针可以在胰腺癌的探查与成像中发挥重要作用. 2019年，Li等人[64]用二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DSPE-PEG)聚合物胶束包裹超顺磁性铁氧化物纳米材料，并将其与荧光染料Cy5和靶向胃泌素释放肽受体(gastrin-releasing peptide receptor, GRPR)[66]的胃泌素释放肽(bombesin)相连，实现了对MDA-MB231肿瘤细胞(MDA-MB231肿瘤细胞中GRPR过表达)的体外与体内成像(图7). DSPE-PEG聚合物胶束用于包覆SPION，不仅提高了纳米材料的生物相容性，还改善了该材料的溶解性，延长了循环时间，

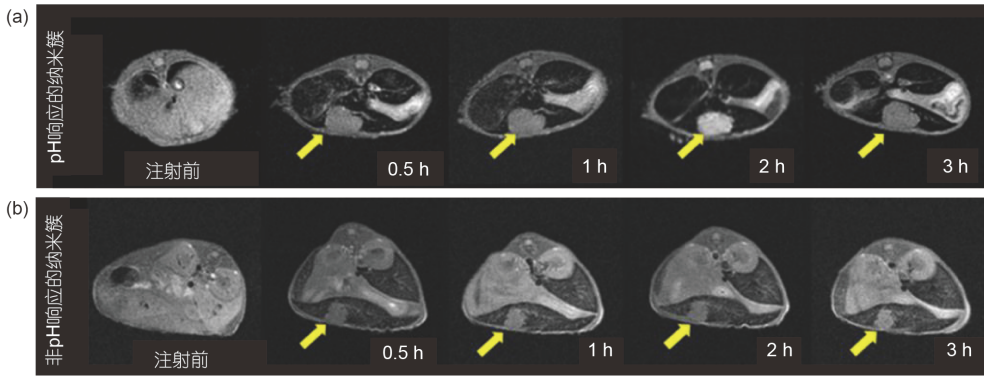


图 5 pH响应的以i-motif DNA作为连接分子的铁氧化物纳米簇(a)以及非pH响应的以稳定双链DNA作为连接分子的铁氧化物纳米簇(b)在小鼠体内肝细胞癌中的成像[56]

Figure 5 Imaging of i-motif DNA-assisted pH-responsive iron oxide nanocluster assemblies (a) and non-pH-responsive iron oxide nanocluster (b) assemblies stable dsDNA linkers in HCC mice[56]

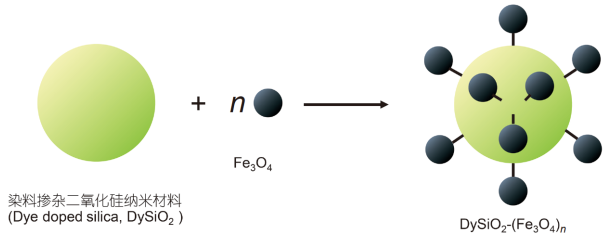


图 6 (网络版彩色)“核芯-卫星”$DySiO_2$-$(Fe_3O_4)_n$纳米材料的构建[60]
Figure 6 (Color online) Structure of “core-satellite” $DySiO_2$-$(Fe_3O_4)_n$ nanoparticles[60]

提高了弛豫率r_2[67,68]. 2019年, Garcia团队[69]用脂质体包裹Fe_3O_4纳米材料合成磁性脂质体(magnetoliposomes, MLs), 并在其表面键接了靶向$\alpha_v\beta_3$整合素的RGD肽和Texas Red荧光染料, 实现了对裸鼠SKOV-3移植瘤的MR-荧光成像. 脂质体的包裹提高了Fe_3O_4作为MRI造影剂的显像对比性能, 且能延长对肿瘤细胞的跟踪时间[70].

此外, 研究者还将治疗癌症的药物分子连接到纳米载体上, 以实现对肿瘤的成像治疗一体化[63,71]. 2018年, Lin等人[63]用近红外染料标记后的一种靶向血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的重组人源性单克隆抗体Bevacizumab修饰于磁性铁氧化物纳米材料表面, 实现对过表达VEGF的肿瘤[72]的MR-NIRF成像. 他们将此探针注射至4T1乳腺癌荷瘤小鼠之中, 发现其在肿瘤部位呈现了显著积聚现象. 这种靶向VEGF的双模态成像纳米探针不仅可以用于肿瘤的成像, 还能同时运送Bevacizumab, 抑制肿瘤血管生成, 对抗癌治疗有着重要意义. 2019年, Sukumar团队[71]开发了一种针对胶质瘤(glioblastoma, GBM)经鼻给药的多功能金-铁氧化物分子靶向诊疗纳米探针. 首先, 用壳聚糖-环糊精(cyclodextrin-chitosan, CD-CS)杂化材料对金-铁氧化物表面进行功能化, 在此基础上负载抑制肿瘤增殖的miRNAs(miR-100与AntimiR-21), 同时连接靶向恶性胶质瘤细胞的T7多肽和荧光染料Cy5. 研究结果表明该探针不仅能实现小鼠体内的MR-NIRF双模态成像, 还可通过miRNAs抑制肿瘤的增殖, 并增强胶质瘤细胞对一线化疗药物曲美他嗪(temozolomide, TMZ)的敏感性[71].

除荧光染料以外, 量子点(quantum dots, QDs)也具有优异的光学活性. 量子点的光稳定性可以保证高荧光信号输出, 而可调谐的吸收特性提供了光控可能性. 有研究者将量子点组装在Fe_3O_4纳米材料上, 利用系统中的光解配体不仅能促进造影剂和药物的定点递送, 还可以根据需要将纳米材料解离成碎片, 通过肾脏排出体外[73].

2.2.2 MR-PET/SPECT双模态造影剂

MRI与核素显像(如正电子发射型计算机断层成像术PET、单光子发射计算机断层成像术SPECT)联合成像也是多模态成像研究的热点. 核素显像技术利用放射性元素(如常用于PET显像的^{18}F、^{64}Cu、^{68}Ga和^{124}I以及用于SPECT显像的^{99m}Tc、^{111}In和^{131}I等)衰变产生的γ射线进行成像. 它们有着很高的灵敏度, 但是分辨率相对较差, 适用于生物体内代谢情况分析[74]. 结合MRI与PET/SPECT的双模态成像系统能提供高灵敏度的高分辨率层析图像, 同时获得生物的解剖学结构与生物代谢信息.

从结构上而言, 为了构建MR-PET/SPECT双模态成像剂, 磁性铁氧化物纳米材料往往需要与放射性核素进行化学连接[58], 常用的螯合剂有1,4,7,10-四氮杂环

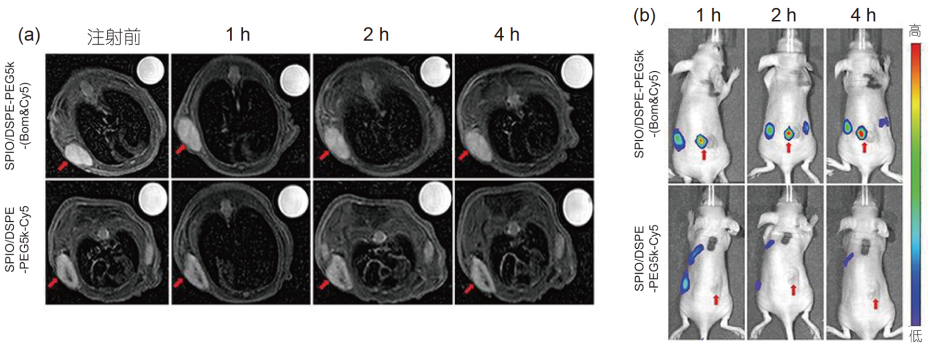


图 7 (网络版彩色)SPIO/DSPE-PEG5k-(Bom&Cy5)体内MR-NIRF双模态成像结果. (a) 磁共振图像(3.0 T, T_2加权快速自旋回波脉冲序列: 重复时间TR=4000 ms, 回波时间TE=66 ms, 视野FOV=50 mm×50 mm, 切片厚度=1 mm); (b) 近红外荧光图像[64]
Figure 7 (Color online) SPIO/DSPE-PEG5k-(Bom&Cy5) *in vivo* MR-NIRF imaging. Performance (a) MRI (3.0 T, T_2-weighted fast spin echo sequence: TR=4000 ms, TE=66 ms, FOV=50 mm×50 mm, slice thickness=1 mm); (b) NIRF images[64]

十二烷-1,4,7,10-四羧酸(DOTA)和二乙基三胺五乙酸(DTPA), 也可以利用放射性核素自身的化学性质直接修饰于纳米材料表面. 2008年, Lee等人[75]将DOTA化学修饰于磁性铁氧化物纳米材料表面, 用于螯合^{64}Cu, 再通过耦联RGD肽(arginine-glycine-aspartic, RGD), 合成了具有肿瘤靶向作用的^{64}Cu-DOTA-IONPs, 能够实现对肿瘤的MR-PET双模态成像. 当采用血清白蛋白(serum albumin, SA)包覆铁氧化物纳米材料时, ^{124}I可以通过与白蛋白的赖氨酸残基作用直接标记于磁性铁氧化物纳米材料表面[76]. 这种磁性铁氧化物纳米材料造影剂可用于MRI-PET成像, 能够精确地显示直径仅几毫米的微小前哨淋巴结, 可用于肿瘤的淋巴结转移检测.

在MR-PET/SPECT双模态成像的基础上, 对肿瘤微环境响应的新型磁性铁氧化物纳米材料因其具有对肿瘤组织特异性靶向的优点, 逐渐成为当前研究的热点. 快速增殖的肿瘤细胞通常具有异常的营养需求和代谢机制, 在肿瘤周围形成独特的微环境, 这样的特征能将大多数的恶性实体肿瘤与周围正常组织区别开来[77~79]. 2017年, Gao等人[80]研发了一种^{99m}Tc标记的谷胱甘肽响应型Fe_3O_4纳米材料基MR-SPECT双模态显像探针, 可通过肿瘤微环境触发的Fe_3O_4纳米颗粒原位交联以增强T_2 MR成像效果. 首先, 将带有马来酰亚胺基团的PEG(dp-PEG-mal)修饰于Fe_3O_4纳米材料表面, 然后从部分马来酰亚胺基团出发进一步连接RGD肽, 再通过二硫键连接自体肽, 其中RGD用于靶向肿瘤, 而自体肽用以减少网状内皮系统对其的摄取. 肿瘤微环境中高浓度的谷胱甘肽[81]可促使二硫键断裂, 暴露的RGD肽主动靶向高表达整合素$\alpha_v\beta_3$的肿瘤细胞. 同时, RGD上残留的巯基(-SH)可连接邻近纳米颗粒上未反应的马来酰亚胺基团, 实现纳米颗粒的原位交联, 从而显著增强MRI T_2对比效果. 此外, 原位交联的纳米颗粒延长了滞留时间, 可提高SPECT的成像能力.

2.2.3 新兴多模态成像技术

在新兴的多模态成像技术中, 如磁动超声[82](magneto-motive ultrasound, MMUS)-超声(ultrasound, US)双模态成像、磁光声[83](magneto-photoacoustic, MPA)-超声双模态成像等, 都使用磁性铁氧化物纳米材料作为示踪剂. 利用外加磁场对示踪剂的作用来改良传统超声成像灵敏度低的缺点, 同时保留了超声实时成像、高穿透度、方便快捷的优点. 这种借助磁性铁氧化物纳米材料的多模态超声成像技术能够较好地在细胞分子水平实时监测机体的情况, 因此在肿瘤诊疗方面具有广阔的应用前景.

MMUS成像技术是一种通过外界施加高强度脉冲磁场来引起磁性纳米材料的位移, 并用超声检测仪进行记录的成像手段[84]. 大部分生物成分(如组织、器官)都是非磁化的, 它们在外加磁场作用下不发生变化, 磁性纳米材料则能沿着磁场方向移动. 磁性纳米材料同时受到磁场的吸引力和周围组织的阻力作用, 产生的震动信号能被超声探头实时捕捉[58]. MMUS-US双模态成像在磁动超声的基础上结合了超声提供的解剖信息, 对于体内异常组织的检测更精准. 2020年, Hadadian等人[85]设计了一个基于MMUS-US双模态成像的肿瘤磁热疗体系, 其中包括了磁激发系统和超声成像设备. 研究者采用共沉淀法制备的含锌磁性铁氧化物纳米材料($Zn_{0.1}Fe_{0.9}Fe_2O_4$), 可用于肿瘤磁热疗, 毒性较低[86], 通过表面功能化可适用于多种肿瘤诊疗体系. 实验结果显示在MMUS定位和超声温测控制下, 该磁性纳米材料能达到较好的磁热治疗效果, 并且能够通过双模态成像平台对纳米材料的递送以及温度进行实时监测. 相较于基于MRI的磁热疗诊疗体系, 此体系对深层次的组织检测表现出更高的灵敏度. 这些都显示了新型的MMUS-US双模态成像技术具有极好的临床转化前景.

3 展望

铁氧化物纳米材料因其优良的超顺磁性、良好的生物相容性、尺寸效应等特点, 逐渐成为新型显像材料开发的研究热点. 主动靶向技术作为一种肿瘤诊断的重要研究方向, 在抗体或者受体介导下能够与肿瘤细胞进行特异性结合, 从而达到特异性靶向的目的. 目前已有多种对磁性铁氧化物进行修饰的主动靶向分子, 其针对靶点主要有转铁蛋白受体[87]、叶酸受体[88]、uMUC-1[89]、整合素如$\alpha_v\beta_3$[90]等. 此外还有通过靶向正常人体组织来反向凸显肿瘤组织的策略[91]. 磁性铁氧化物纳米材料可作为多功能纳米平台的特性使其相较于其他传统造影剂更具开发潜力, 在其本身性质的天然优势基础上通过表面修饰附以主动靶向功能及多模态成像功能的分子, 提高其在肿瘤显像中的灵敏度、特异度及显像精度. 相信在不久的将来, 更多以磁性铁氧化物纳米材料为基础的高效精准靶向显像材料将被开发出来, 实现对恶性肿瘤多种层面的诊断评估, 进一步促进癌症的早诊断、早治疗.

参考文献

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA-Cancer J Clin, 2018, 68: 394–424
2 Pinsky P F. Principles of cancer screening. Surg Clin North Am, 2015, 95: 953–966
3 Cao M M, Chen W Q. Epidemiology of cancer in China and the current status of prevention and control (in Chinese). Chin J Clin Oncol, 2019, 46: 145−149 [曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状. 中国肿瘤临床, 2019, 46: 145−149]
4 Zhang J L. Value of serum tumor markers CA125 and 18F-FDG PET/CT in early diagnosis of recurrence of ovarian cancer (in Chinese). Clin Res Pract, 2019, 4: 89−91 [张娟玲. 血清肿瘤标志物CA125及18F-FDG PET/CT造影在卵巢癌复发早期诊断中的价值. 临床医学研究与实践, 2019, 4: 89−91]
5 Barrientos-Ruiz I, Ortiz-Cruz E J, Serrano-Montilla J, et al. Are biopsy tracts a concern for seeding and local recurrence in sarcomas? Clin Orthop Relat Res, 2017, 475: 511−518
6 Dadfar S M, Roemhild K, Drude N I, et al. Iron oxide nanoparticles: Diagnostic, therapeutic and theranostic applications. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 138: 302–325
7 Pomara C, Pascale N, Maglietta F, et al. Use of contrast media in diagnostic imaging: Medico-legal considerations. Radiol Med, 2015, 120: 802–809
8 Qiao R R, Zeng J F, Jia Q J, et al. Magnetic iron oxide nanoparticle—An important cornerstone of MR molecular imaging of tumors (in Chinese). Acta Phys Chim Sin, 2012, 28: 993−1011 [乔瑞瑞, 曾剑峰, 贾巧娟, 等. 磁性氧化铁纳米颗粒——通向肿瘤磁共振分子影像的重要基石. 物理化学学报, 2012, 28: 993−1011]
9 Wang S, Luo J, Zhang Z, et al. Iron and magnetic: New research direction of the ferroptosis-based cancer therapy. Am J Cancer Res, 2018, 8: 1933−1946
10 Wu W, Wu Z, Yu T, et al. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, surface functional strategies and biomedical applications. Sci Technol Adv Mater, 2015, 16: 023501
11 Sun J F, Zhang Y, Yang F, et al. Research and development of medical magnetic nanomaterials (in Chinese). Chin Sci Bull, 2019, 64: 842–853 [孙剑飞, 张宇, 杨芳, 等. 医药磁性氧化铁纳米材料的研究和发展. 科学通报, 2019, 64: 842−853]
12 Kinoshita R, Ishima Y, Chuang V T G, et al. Improved anticancer effects of albumin-bound paclitaxel nanoparticle via augmentation of EPR effect and albumin-protein interactions using S-nitrosated human serum albumin dimer. Biomaterials, 2017, 140: 162–169
13 Wang L, Huang J, Chen H, et al. Exerting enhanced permeability and retention effect driven delivery by ultrafine iron oxide nanoparticles with T_1-T_2 switchable magnetic resonance imaging contrast. ACS Nano, 2017, 11: 4582–4592
14 Ma J, Wang Q. Applications of functional Fe_3O_4 magnetic nanoparticles in biomedical field (in Chinese). Chin J Tissue Eng Res, 2019, 23: 1626−1632 [马捷, 王倩. 功能化Fe_3O_4磁性纳米微粒在生物医学领域的应用. 中国组织工程研究, 2019, 23: 1626−1632]
15 Arias L S, Pessan J P, Vieira A P M, et al. Iron oxide nanoparticles for biomedical applications: A perspective on synthesis, drugs, antimicrobial activity, and toxicity. Antibiotics, 2018, 7: 46
16 Smith B R, Gambhir S S. Nanomaterials for *in vivo* imaging. Chem Rev, 2017, 117: 901–986
17 Hu F, Zhao Y S. Inorganic nanoparticle-based T_1 and T_1/T_2 magnetic resonance contrast probes. Nanoscale, 2012, 4: 6235–6243
18 Todd D J, Kay J. Nephrogenic systemic fibrosis: An epidemic of gadolinium toxicity. Curr Rheumatol Rep, 2008, 10: 195–204
19 Perez-Rodriguez J, Lai S, Ehst B D, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: Incidence, associations, and effect of risk factor assessment—Report of 33 cases. Radiology, 2009, 250: 371–377
20 McDonald R J, McDonald J S, Kallmes D F, et al. Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities. Radiology, 2017, 285: 546–554
21 Elias A, Tsourkas A. Imaging circulating cells and lymphoid tissues with iron oxide nanoparticles. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009, 2009: 720−726
22 Ferrucci J T. Iron oxide enhanced MR imaging of the liver and spleen: Review of the first five years. Keio J Med, 1991, 40: 206–214
23 Choi J Y, Kim M J, Kim J H, et al. Detection of hepatic metastasis: Manganese- and ferucarbotran-enhanced MR imaging. Eur J Rad, 2006, 60: 84–90
24 Colombo M, Carregal-Romero S, Casula M F, et al. Biological applications of magnetic nanoparticles. Chem Soc Rev, 2012, 41: 4306–4334
25 Bulte J W M, Kraitchman D L. Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging. NMR Biomed, 2004, 17: 484–499
26 Tang Q Q, Zhang Y F, He Y, et al. Progress in biomedical applications of magnetic nanomaterials (in Chinese). Prog Biochem Biophys, 2019, 46: 353−368 [唐倩倩, 张艺凡, 和媛, 等. 磁性纳米材料的生物医学应用进展. 生物化学与生物物理进展, 2019, 46: 353−368]
27 Wang Y X J. Current status of superparamagnetic iron oxide contrast agents for liver magnetic resonance imaging. World J Gastroenterol, 2015, 21:

13400–13402
28 Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD). National Center for Biotechnology Information, 2004
29 Maurea S, Mainenti P P, Tambasco A, et al. Diagnostic accuracy of MR imaging to identify and characterize focal liver lesions: Comparison between gadolinium and superparamagnetic iron oxide contrast media. Quant Imaging Med Surg, 2014, 4: 181−189
30 Bourrinet P, Bengele H H, Bonnemain B, et al. Preclinical safety and pharmacokinetic profile of ferumoxtran-10, an ultrasmall superparamagnetic iron oxide magnetic resonance contrast agent. Invest Rad, 2006, 41: 313–324
31 Fortuin A S, Brüggemann R, van der Linden J, et al. Ultra-small superparamagnetic iron oxides for metastatic lymph node detection: Back on the block. WIREs Nanomed Nanobiotechnol, 2018, 10: e1471
32 Scheidler J, Heuck A F, Meier W, et al. MRI of pelvic masses: Efficacy of the rectal superparamagnetic contrast agent ferumoxsil. J Magn Reson Imag, 1997, 7: 1027–1032
33 Hahn P F, Stark D D, Lewis J M, et al. First clinical trial of a new superparamagnetic iron oxide for use as an oral gastrointestinal contrast agent in MR imaging. Radiology, 1990, 175: 695–700
34 Wáng Y X, Idée J M. A comprehensive literatures update of clinical researches of superparamagnetic resonance iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging. Quant Imaging Med Surg, 2017, 7: 88−122
35 Reimer P, Balzer T. Ferucarbotran (Resovist): A new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast-enhanced MRI of the liver: Properties, clinical development, and applications. Eur Radiol, 2003, 13: 1266–1276
36 Trujillo-Alonso V, Pratt E C, Zong H, et al. FDA-approved ferumoxytol displays anti-leukaemia efficacy against cells with low ferroportin levels. Nat Nanotechnol, 2019, 14: 616–622
37 Bullivant J P, Zhao S, Willenberg B J, et al. Materials characterization of feraheme/ferumoxytol and preliminary evaluation of its potential for magnetic fluid hyperthermia. Int J Mol Sci, 2013, 14: 17501–17510
38 Pouw J J, Ahmed M, Anninga B, et al. Comparison of three magnetic nanoparticle tracers for sentinel lymph node biopsy in an *in vivo* porcine model. Int J Nanomed, 2015, 10: 1235–1243
39 Tang Y, Yamashita Y, Arakawa A, et al. Detection of hepatocellular carcinoma arising in cirrhotic livers: Comparison of gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging. Am J Roentgenol, 1999, 172: 1547–1554
40 Pauleit D, Textor J, Bachmann R, et al. Hepatocellular carcinoma: Detection with gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging of the liver. Radiology, 2002, 222: 73–80
41 Cheng W Z, Zeng M S, Yan F H, et al. Ferucarbotran versus Gd-DTPA-enhanced MR imaging in the detection of focal hepatic lesions. World J Gastroenterol, 2007, 13: 4891–4896
42 Achiam M P, Chabanova E, Løgager V B, et al. MR colonography with fecal tagging. Acad Rad, 2008, 15: 576–583
43 Duan B C. pH-responsive T_1-T_2 dual-modal contract agents based on magnetic nanoparticles for diagnosis (in Chinese). Master Dissertation. Hefei: University of Science Technology of China [段北晨. 基于磁性氧化铁纳米颗粒的pH-响应性的T_1-T_2双模MRI造影剂制备与应用研究. 合肥: 中国科学技术大学, 2018]
44 Shen Z, Wu A, Chen X. Iron oxide nanoparticle based contrast agents for magnetic resonance imaging. Mol Pharm, 2017, 14: 1352–1364
45 Taboada E, Rodríguez E, Roig A, et al. Relaxometric and magnetic characterization of ultrasmall iron oxide nanoparticles with high magnetization. Evaluation as potential T_1 magnetic resonance imaging contrast agents for molecular imaging. Langmuir, 2007, 23: 4583–4588
46 Kim B H, Lee N, Kim H, et al. Large-scale synthesis of uniform and extremely small-sized iron oxide nanoparticles for high-resolution T_1 magnetic resonance imaging contrast agents. J Am Chem Soc, 2011, 133: 12624–12631
47 Shen Z, Chen T, Ma X, et al. Multifunctional theranostic nanoparticles based on exceedingly small magnetic iron oxide nanoparticles for T_1-weighted magnetic resonance imaging and chemotherapy. ACS Nano, 2017, 11: 10992–11004
48 Zhou Z, Bai R, Munasinghe J, et al. T_1-T_2 dual-modal magnetic resonance imaging: From molecular basis to contrast agents. ACS Nano, 2017, 11: 5227–5232
49 Li Z, Yi P W, Sun Q, et al. Ultrasmall water-soluble and biocompatible magnetic iron oxide nanoparticles as positive and negative dual contrast agents. Adv Funct Mater, 2012, 22: 2387–2393
50 Sharma V K, Alipour A, Soran-Erdem Z, et al. Highly monodisperse low-magnetization magnetite nanocubes as simultaneous T_1-T_2 MRI contrast agents. Nanoscale, 2015, 7: 10519–10526
51 Zhou Z, Huang D, Bao J, et al. A synergistically enhanced T_1-T_2 dual-modal contrast agent. Adv Mater, 2012, 24: 6223–6228
52 Huang G, Li H, Chen J, et al. Tunable T_1 and T_2 contrast abilities of manganese-engineered iron oxide nanoparticles through size control. Nanoscale, 2014, 6: 10404–10412
53 Shin T H, Choi J, Yun S, et al. T_1 and T_2 dual-mode MRI contrast agent for enhancing accuracy by engineered nanomaterials. ACS Nano, 2014, 8: 3393–3401
54 Choi J S, Lee J H, Shin T H, et al. Self-confirming “AND” logic nanoparticles for fault-free MRI. J Am Chem Soc, 2010, 132: 11015–11017

55 Li F, Zhi D, Luo Y, et al. Core/shell Fe_3O_4/Gd_2O_3 nanocubes as T_1-T_2 dual modal MRI contrast agents. Nanoscale, 2016, 8: 12826–12833

56 Lu J, Sun J, Li F, et al. Highly sensitive diagnosis of small hepatocellular carcinoma using pH-responsive iron oxide nanocluster assemblies. J Am Chem Soc, 2018, 140: 10071–10074

57 Bai C, Jia Z, Song L, et al. Time-dependent T_1-T_2 switchable magnetic resonance imaging realized by c(RGDyK) modified ultrasmall Fe_3O_4 nanoprobes. Adv Funct Mater, 2018, 28: 1802281

58 Shin T H, Choi Y, Kim S, et al. Recent advances in magnetic nanoparticle-based multi-modal imaging. Chem Soc Rev, 2015, 44: 4501–4516

59 Josephson L, Kircher M F, Mahmood U, et al. Near-infrared fluorescent nanoparticles as combined MR/optical imaging probes. Bioconjug Chem, 2002, 13: 554–560

60 Lee J H, Jun Y, Yeon S I, et al. Dual-mode nanoparticle probes for high-performance magnetic resonance and fluorescence imaging of neuroblastoma. Angew Chem, 2006, 118: 8340–8342

61 Yang L, Mao H, Cao Z, et al. Molecular imaging of pancreatic cancer in an animal model using targeted multifunctional nanoparticles. Gastroenterology, 2009, 136: 1514–1525.e2

62 Chen X, Zhou H, Li X, et al. Plectin-1 targeted dual-modality nanoparticles for pancreatic cancer imaging. EBioMedicine, 2018, 30: 129–137

63 Lin R, Huang J, Wang L, et al. Bevacizumab and near infrared probe conjugated iron oxide nanoparticles for vascular endothelial growth factor targeted MR and optical imaging. Biomater Sci, 2018, 6: 1517–1525

64 Li L, Wu C, Pan L, et al. Bombesin-functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for dual-modality MR/NIRFI in mouse models of breast cancer. Int J Nanomed, 2019, 14: 6721–6732

65 Kelly K A, Bardeesy N, Anbazhagan R, et al. Targeted nanoparticles for imaging incipient pancreatic ductal adenocarcinoma. PLoS Med, 2008, 5: 657–668

66 Moreno P, Ramos-Álvarez I, Moody T W, et al. Bombesin related peptides/receptors and their promising therapeutic roles in cancer imaging, targeting and treatment. Expert Opin Ther Targets, 2016, 20: 1055–1073

67 Upponi J R, Jerajani K, Nagesha D K, et al. Polymeric micelles: Theranostic co-delivery system for poorly water-soluble drugs and contrast agents. Biomaterials, 2018, 170: 26–36

68 Wang R, Xiao R, Zeng Z, et al. Application of poly(ethylene glycol)-distearoylphosphatidylethanolamine (PEG-DSPE) block copolymers and their derivatives as nanomaterials in drug delivery. Int J Nanomed, 2012, 7: 4185–4198

69 Garcia Ribeiro R S, Belderbos S, Danhier P, et al. Targeting tumor cells and neovascularization using RGD-functionalized magnetoliposomes. Int J Nanomed, 2019, 14: 5911–5924

70 Soenen S J, Velde G V, Ketkar-Atre A, et al. Magnetoliposomes as magnetic resonance imaging contrast agents. WIREs Nanomed Nanobiotechnol, 2011, 3: 197–211

71 Sukumar U K, Bose R J C, Malhotra M, et al. Intranasal delivery of targeted polyfunctional gold-iron oxide nanoparticles loaded with therapeutic microRNAs for combined theranostic multimodality imaging and presensitization of glioblastoma to temozolomide. Biomaterials, 2019, 218: 119342

72 Ellis L M, Hicklin D J. VEGF-targeted therapy: Mechanisms of anti-tumour activity. Nat Rev Cancer, 2008, 8: 579–591

73 Shibu E S, Ono K, Sugino S, et al. Photouncaging nanoparticles for MRI and fluorescence imaging *in vitro* and *in vivo*. ACS Nano, 2013, 7: 9851–9859

74 Lee D E, Koo H, Sun I C, et al. Multifunctional nanoparticles for multimodal imaging and theragnosis. Chem Soc Rev, 2012, 41: 2656–2672

75 Lee H Y, Li Z, Chen K, et al. PET/MRI dual-modality tumor imaging using arginine-glycine-aspartic (RGD)-conjugated radiolabeled iron oxide nanoparticles. J Nucl Med, 2008, 49: 1371–1379

76 Choi J, Park J C, Nah H, et al. A hybrid nanoparticle probe for dual-modality positron emission tomography and magnetic resonance imaging. Angew Chem Int Ed, 2008, 47: 6259–6262

77 Wein H S, Warburg O, Burk D, et al. On respiratory impairment in cancer cells. Science, 1956, 124: 267–272

78 Hsu P P, Sabatini D M. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. Cell, 2008, 134: 703–707

79 Wyatt L C, Lewis J S, Andreev O A, et al. Applications of pHLIP technology for cancer imaging and therapy. Trends Biotechnol, 2017, 35: 653–664

80 Gao Z, Hou Y, Zeng J, et al. Tumor microenvironment-triggered aggregation of antiphagocytosis ^{99m}Tc-labeled Fe_3O_4 nanoprobes for enhanced tumor imaging *in vivo*. Adv Mater, 2017, 29: 1701095

81 Bansal A, Simon M C. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. J Cell Biol, 2018, 217: 2291–2298

82 Evertsson M, Kjellman P, Cinthio M, et al. Multimodal detection of iron oxide nanoparticles in rat lymph nodes using magnetomotive ultrasound imaging and magnetic resonance imaging. IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr, 2014, 61: 1276–1283

83 Qu M, Mehrmohammadi M, Truby R, et al. Contrast-enhanced magneto-photo-acoustic imaging *in vivo* using dual-contrast nanoparticles. Photoacoustics, 2014, 2: 55–62

84 Oh J, Feldman M D, Kim J, et al. Detection of magnetic nanoparticles in tissue using magneto-motive ultrasound. Nanotechnology, 2006, 17: 4183–4190
85 Hadadian Y, Uliana J H, Oliveira Carneiro A A, et al. A novel theranostic platform: Integration of magnetomotive and thermal ultrasound imaging with magnetic hyperthermia. IEEE Trans Biomed Eng, 2020, 68: 68–77
86 Jang J, Nah H, Lee J H, et al. Critical enhancements of MRI contrast and hyperthermic effects by dopant-controlled magnetic nanoparticles. Angew Chem Int Ed, 2009, 48: 1234–1238
87 Kresse M, Wagner S, Pfefferer D, et al. Targeting of ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) particles to tumor cells *in vivo* by using transferrin receptor pathways. Magn Reson Med, 1998, 40: 236–242
88 Choi H, Choi S R, Zhou R, et al. Iron oxide nanoparticles as magnetic resonance contrast agent for tumor imaging via folate receptor-targeted delivery1. Acad Rad, 2004, 11: 996–1004
89 Moore A, Medarova Z, Potthast A, et al. *In vivo* targeting of underglycosylated MUC-1 tumor antigen using a multimodal imaging probe. Cancer Res, 2004, 64: 1821–1827
90 Montet X, Montet-Abou K, Reynolds F, et al. Nanoparticle imaging of integrins on tumor cells. Neoplasia, 2006, 8: 214–222
91 Montet X, Weissleder R, Josephson L. Imaging pancreatic cancer with a peptide-nanoparticle conjugate targeted to normal pancreas. Bioconjug Chem, 2006, 17: 905–911

Summary for “磁性铁氧化物纳米材料在肿瘤成像中的应用”

Application of magnetic iron oxide nanomaterials in tumor imaging

Lin Lin, Shuting Deng, Jiayi Lu, Yunlu Guo, Yuxin Zhang, Jianhua Liu* & Weina He*

School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China
* Corresponding authors, E-mail: jianhualiu7912@gmail.com; hewn0319@sjtu.edu.cn

The incidence of malignant tumor increases year by year, becoming one of the major diseases affecting the health globally. Early diagnosis is the key to reduce the burden of cancer morbidity and mortality. However, due to inconspicuous characteristics in the early stage of cancer development, and the lack of efficient and accurate diagnostic methods, the early cancer diagnosis is far from satisfied. Iron oxide nanomaterials have shown great potential in cancer diagnosis because of their unique size-dependent properties, surface functionalization feasibility and good biocompatibility. As the only inorganic nanomaterials approved by FDA for clinical use, great progress has been achieved recently for iron oxide nanomaterials in materials design and biomedical applications, especially, being used as novel contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI). This review will discuss the application of magnetic iron oxide nanomaterials in cancer diagnosis in recent years.

At first, magnetic iron oxide nanomaterials are ideal MRI contrast agents, for the imaging modal (T_1, T_2 or T_1-T_2) can be adjusted by the magnetic iron oxide nanomaterials diameters and morphologies. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (diameter >5 nm) are typical MRI T_2 contrast agents, while exceedingly small magnetic iron oxide nanoparticles (ES-MIONs, <5 nm) are an efficient and reliable T_1 contrast agent. Even T_1-T_2 dual-modal contrast agents can be obtained by separating T_1 contrast agent (paramagnetic shell) and T_2 contrast agent (superparamagnetic nanoparticle core) with a non-magnetic silica layer, called artifact filtering nanoparticle imaging agent, AFIA. This dual-mode nanoparticle imaging agent (AFIA) can perform the “AND” logic gate algorithm in the post data processing, displaying areas that only show high MRI contrast differences in both T_1 and T_2 images, thereby eliminating the pseudo-errors (artifacts) in the original image. That strategy can help clinicians diagnose and evaluate diseases such as early tumors, vascular systems disease and central nervous system disease that are greatly disturbed by artifacts with more efficiency.

Secondly, different imaging technologies (MRI, PET, SPECT, X-ray, optical imaging, etc.) have their pros and cons in terms of spatial resolution, sensitivity, penetration ability, and so on and so forth. If multi-modal imaging can be achieved, it will be possible to diagnose tumor more accurately and sensitively. For example, the optical imaging probes are connected to the magnetic iron oxide nanomaterials to obtain MRI-optical dual-mode imaging agents for highly sensitive imaging of sub-millimeter cell clusters. The dual-modality imaging system combining MRI and PET/SPECT can provide high-sensitivity, high-resolution tomographic images, and at the same time obtain biological anatomical structure and biological metabolism information as well.

With the quick development in nanomedicine, magnetic nanoparticles-based diagnostics are believed to play vital roles in cancer early diagnosis in the future. Active targeting technology is also an important research field of tumor diagnosis. The combination of bio-active molecules with magnetic iron oxide nanomaterials can increase the active targeting function on the basis of passive target aggregation via EPR effect. It is believed that in the near future, there will be more efficient targeted imaging materials emerging to evaluate and diagnose the basic situation of malignant tumors from multiple layers, making early diagnosis and treatment of cancer possible.

nanomaterials, iron oxide, multi-modal imaging, malignant tumors

doi: 10.1360/TB-2020-0495