CT成像纳米探针设计及应用

于滨^{1,2}, 逯乐慧^{1*}

1. 中国科学院长春应用化学研究所电分析国家重点实验室, 长春 130022

2. 中国科学院大学, 北京 100049

*通讯作者, E-mail: lehui@ciac.ac.cn

收稿日期: 2018-03-21; 接受日期: 2018-04-23; 网络版发表日期: 2018-07-03

国家自然科学基金(编号: 21635007, 21721003)资助项目

摘要 X射线计算机断层扫描技术(X-ray computed tomography, CT)是目前临床医学诊断中最为重要的工具之一。临床使用的CT造影剂主要是一些有机碘类小分子, 但是这类小分子造影能力有限、体内循环时间短, 极大地限制了CT成像技术在疾病诊断中的应用。相比之下, CT成像纳米探针不仅极大地提升了造影能力, 同时具有更好的生物相容性和更长的体内循环时间。更重要的是, 其表面易修饰特性有助于多功能成像探针的构建。本文针对近年来CT成像纳米探针的设计及应用进行了简要介绍, 并展望了其未来的发展方向。

关键词 X射线计算机断层扫描技术, 纳米造影剂, 多模态, 生物成像

1 引言

X射线计算机断层成像(X-ray computed tomography, CT)是当前临床诊断中不可或缺的诊断工具之一。该技术的空间分辨率高、扫描速度快, 为疾病的快速诊断和病灶准确定位提供了最直接可靠的依据^[1,2]。X射线CT成像原理是基于人体不同组织对X射线的透过率不同, 由此形成不同组织间的灰阶影像对比分布图, 经计算机处理最终获得的三维重建图像。骨骼与软组织消光系数差异大, 在普通CT影像上易于区分。但是不同软组织(肌肉/脂肪、癌变组织/正常组织)之间的X射线消光系数差异较小, 难以形成足够对比。因此, 为了获得高质量的CT图像, 人们开发了多种造影剂以选择性地增强软组织与周围组织的对比, 提高CT灵敏度。

目前, 临床使用的CT造影剂主要为有机碘小分子,

尽管这类造影剂能提供良好的造影效果, 但其仍然面临着体内循环时间短、肾毒性大等诸多不足^[3]。近年来, 纳米科学技术快速发展, 特别是在生物医学领域取得的长足进步, 为开发新型CT造影剂提供了新的契机^[4]。相比于传统小分子造影剂, 纳米粒子具有优异的物理和化学性质, 如尺寸、形貌可调、表面易于功能化修饰等特性, 弥补了小分子碘造影剂在临床应用方面的诸多缺陷。因此, 基于纳米粒子的CT造影剂为新型临床成像探针的开发注入了新的活力^[5]。本文主要对近年来传统碘基纳米造影剂和新型金属元素的纳米CT成像探针所取得的成果进行了综述, 并对纳米CT造影探针的发展方向进行了展望。

2 含碘造影剂

自从碘元素被发现具有X射线不透性之后, 碘化

引用格式: Yu B, Lu L. The design and application of nanoparticulate CT contrast agents. *Sci Sin Chim*, 2018, 48: 844–851, doi: 10.1360/N032018-00054

物开始用作造影物质. 研究者发现将碘原子引入有机芳香化合物中可以增加碘原子的稳定性、降低造影剂的毒副作用. 目前, 临床使用的碘造影剂主要是1,3,5-三碘苯的衍生物^[6]. 这类小分子碘造影剂在体内肾脏清除速度快、渗透压高、黏度大、成像效果好, 缺点是注射量大, 会增加病人的肾脏负担, 引发不良反应. 另外, 它们在血管内外呈非特异性分布, 不具备靶向功能, 导致成像模糊, 从而影响疾病的诊断. 为了解决以上问题, 研究者相继开发了含碘纳米乳、纳米脂质体以及聚合物纳米粒子等纳米CT成像探针.

含碘纳米乳一般是由碘油、水和表面活性剂组成的水包油型小乳滴悬液. 经过表面修饰后, 进一步提高了其安全性、生物相容性以及造影能力等. 碘油(lipiodol)纳米乳剂是临床上最早成功应用的纳米CT造影剂, 能用作肝脏及淋巴系统造影. Li等^[7]制备研发的碘化 α -生育酚(维生素E)纳米乳剂(图1)不仅造影性能突出, 而且具有较高的生物相容性和低毒性, 经聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰后还有效避免了免疫系统的识别. 实验证明, 该含碘纳米乳在小鼠体内的血液半衰期可超过9 h, 是一种有潜力的血池造影剂.

基于脂质体的含碘CT造影剂具有类似于生物膜结构的两亲磷脂囊泡. 相比于纳米乳, 这种球型脂质体特有的两亲性可使其同时负载亲水性和亲油性的含碘小分子, 极大提升了碘负载能力. 例如, Kweon等^[8]采用逆向蒸发法将Iopamidol与Lipiodol两种常用碘造影剂共负载到脂质体中, 所获得的CT成像探针能够提供长时间的动脉造影增强, 并且能够被网状内皮系统(reticular endothelial system, RES)特异性地识别和摄取, 从而实现了肝脏、脾脏等部位的靶向成像.

与纳米乳和纳米脂质体相比, 聚合物纳米粒子不仅具有更好的稳定性, 并且负载造影剂的能力得到了进一步提高. Yin等^[9]设计并合成了聚乙二醇修饰的聚碘海醇纳米粒子(PEGylated poly(iohexol) NPs), 并将其作为体内CT造影剂(图2). 该纳米粒子在肿瘤部位滞留时间长, 使CT对比效果增强了36倍, 极大地提高了肿瘤诊断的精确度和病人的舒适度. 另外, 部分聚合物特有的可降解性也极大地扩展了纳米碘造影剂临床应用的前景. Zou等^[10]合成了具有超高碘负载量(60.4%)可生物降解的聚乙二醇-聚碳酸酯(PEG-*b*-PIC)二嵌段共聚物. 将PEG-*b*-PIC通过静脉注射入小鼠体内, 该聚合物可被RES特异性地识别和摄取. 2 h后, 小鼠的肝

图1 (a) α -生育酚-2,3,5-三碘苯甲酸钠的合成; (b) 碘化纳米乳滴的合成示意图^[7] (网络版彩图)

Figure 1 (a) Synthesis of α -tocopheryl 2,3,5-triiodobenzoate. (b) Schematic representation of an iodinated nano-emulsion droplet ^[7] (color online).

脏和脾脏处的CT信号明显增强, 并且8 h后仍具有较高CT值(肝脏: 120 HU, 脾脏: 280 HU). 值得注意的是, 该聚合物在37℃含有脂肪酶的磷酸盐缓冲液中处理3 d后表现出多孔形貌, 表明其具有可生物降解的特性.

3 无机金属纳米粒子CT造影体系

近年来, 纳米科技的迅猛发展为新型CT成像探针的开发提供了新的技术平台和视野. 其中, 基于无机纳米材料的智能靶向性造影剂克服了传统碘基CT造影剂面临的一些问题^[11]. 在临床操作电压下, X射线消光主要源于物质的光电效应, 其强度与元素的原子序数(Z)的三次方成正比^[12,13]. 因此, 选择具有高原子序数的元素将会极大地提高造影剂的造影能力, 从而减小成像时所需的X射线辐射剂量. 近年来, 基于金^[14-16]、钼^[17,18]、钽^[19,20]、钨^[21-23]、镱^[24,25]等金属元素的纳米CT造影剂的研究不断被报道. 相对于碘纳米造影体系,

图2 Poly(iohexol)纳米粒子的合成示意图^[9] (网络版彩图)

Figure 2 Schematic representation of poly(iohexol) [9] NPs (color online).

金属纳米造影剂在生物体内显示出更强造影能力和更好的稳定性。借助金属纳米粒子所具有的特性,对造影剂表面进行功能化修饰,易获得集疾病早期诊断、靶向定位和多模态医学成像于一体的多功能纳米诊疗剂,有效降低了造影剂的毒副作用并增强成像效果,避免传统诊疗过程中存在的重复诊断和多次给药的问题。

3.1 金纳米造影体系

金纳米粒子是一种理想的纳米造影剂,其生物相容性好、稳定性强^[26]。相对于碘,金具有更高的原子序数和X射线消光能力^[27]。

2006年, Hainfeld等^[28]提出将金纳米粒子作为造影剂用于活体X射线成像,并获得了较好的脉管系统成像效果。此后,金纳米粒子作为造影剂备受关注。Liu等^[29]在碘化聚合物纳米粒子(poly(2-methacryl(3-amide-2,4,6-triiodobenzoic acid)), PMATIB)外包裹了一层金壳,通过表面透明质酸的修饰,实现了高效、灵敏的肿瘤靶向成像。Meir等^[30]还提出将金纳米粒子标记的T细胞作为CT成像探针(图3),用于观察移植后的免疫细胞在肿瘤内的分布、迁移及动力学变化,这对于免疫细胞疗法在常规临床实践中的应用具有指导意义。

鉴于单一成像模式的局限性,构建多模式成像探针已成为近年的研究热点。Alric等^[31]基于金纳米粒子易于功能化的特性,制备了钆功能化修饰的金纳米粒子,赋予其CT与磁共振成像(magnetic resonance ima-

ging, MRI)的双模式成像能力,为发展多模式成像探针提供了一个良好平台。相比于金纳米球,金纳米棒的比表面积更大,为钆功能化提供了更多的结合位点。Sun等^[32]采用非共价方法制备了钆功能化的金纳米棒,并将其作为CT/MRI双模式成像探针。该方法使得钆离子都暴露于探针外,从而具有较高的磁豫率($r_1=21.3 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$)。同时由于金纳米棒在近红外区域(near infrared, NIR)具有强的表面等离子共振吸收(surface plasmon resonance, SPR),也可作为十分有潜力的光热治疗材料^[33]。

作为新一代造影材料,金纳米粒子在生物相容性和造影效果方面都体现出极大的优势,但其高成本限制了在临床领域的应用。因此,开发价格低廉、造影效果好的造影剂极具意义。

3.2 铋、钽纳米造影体系

相对于昂贵的金,廉价金属铋不仅能提供良好的造影效果,同时具有很好的生物相容性,在CT造影领域具有较大潜力^[34]。

Rabin等^[34]将聚乙烯吡咯烷酮(PVP)包裹的 Bi_2S_3 纳米片用于小鼠下腔静脉和其他大静脉的血管显像,开创了 Bi_2S_3 作为CT造影剂的先例。然而,此后基于 Bi_2S_3 纳米材料的CT造影剂却鲜有报道。这主要是由于 Bi_2S_3 纳米材料的可控合成以及表面配体修饰存在巨大挑战。Ai等^[35]针对以上问题,提出了采用高温热解的方法,以油酸作为溶剂和配体,制备粒径可控(2~3 nm)、分散性良好、易于批量化生产的疏水性 Bi_2S_3 纳米点。

图 3 利用金纳米粒子和CT成像技术追踪体内癌细胞^[30]. (a) 金纳米粒子标记T细胞过程示意图; (b) 注射T细胞前后得到的肿瘤靶向CT图像, 圆圈指示T细胞富集情况(网络版彩图)

Figure 3 Tracking cancer cells *in vivo* with gold nanoparticles and CT imaging. (a) Schematic representation of T-cells was labeled with GNPs *in vitro*. (b) Time-dependent accumulation of targeted T-cells at the tumor. Circles demarcate the T-cell accumulation [30] (color online).

为了实现体内CT造影的目的, 进一步在 Bi_2S_3 纳米点表面修饰上生物相容性配体. 实验结果表明, 将该纳米颗粒通过尾静脉注射到小鼠体内后, 小鼠的血管、肝脏等器官造影明显增强, 有望用于血管系统成像及肝脏转移瘤的检测(图4).

金属钽是近年来研究者发现的另一种新型造影元素, 其不仅具有良好的生物相容性, 而且价格相对便宜, 其造影能力也与金相当^[20]. Oh等^[36]利用微乳液法合成了氧化钽纳米粒子, 并在其表面共修饰PEG和荧光染料罗丹明B (PEG-RITC-TaO_x), 作为CT/荧光双模式成像指导下的淋巴成像探针(图5). 将PEG-RITC-TaO_x注射到小鼠体内2 h后, 淋巴结的位置可以通过CT成像清晰地显现出来, 并可在荧光成像的辅助下指导淋巴结切除. 在此基础上, 该课题组又开发了以 Fe_3O_4 为核心的核壳结构 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TaO}_x$ 纳米粒子, 成功实现了CT/MRI双模态成像^[37].

3.3 钨纳米造影体系

金属钨的原子序数和X射线衰减系数均高于碘, 可作为新一代CT成像材料^[21-23]. Jakhmola等^[38]提出将可生物降解的聚-ε-己内酯用于修饰氧化钨粒子, 得到可在生理环境下稳定存在的纳米探针并将其用于活体成像. 结果表明, 注射较低剂量的氧化钨造影剂, 即可达到良好的造影效果. Huo等^[39]建立了一种针对肿瘤

图 4 小鼠静脉注射 Bi_2S_3 纳米点(a)与iobitridol前后(b)的CT造影图像及三维效果图^[35] (网络版彩图)

Figure 4 Serial CT coronal views and corresponding 3D renderings of a rat following intravenous injection of (a) PVP-Bi₂S₃ solution and (b) iobitridol, respectively [35] (color online).

图5 PEG-RITC-TaO_x纳米粒子的制备及CT/荧光成像^[36](网络版彩图)

Figure 5 Synthesis and CT/fluorescence imaging of PEG-RITC-TaO_x NPs [36] (color online).

乏氧微环境敏感的氧化钨纳米聚集体,用于肿瘤的成像及放射治疗。该聚集体在血液中可维持较大的粒径(40 nm)和较长的血液循环时间,通过肿瘤的增强渗透(enhanced permeability and retention, EPR),效应富集到肿瘤组织。当受肿瘤组织中高表达的基质金属蛋白酶的作用,聚集体又分解为较小的氧化钨纳米颗粒(4~5 nm),快速渗透到肿瘤组织内部。此外,氧化钨纳米颗粒不仅可作为CT增强成像的造影剂,快速显示肿瘤组织的位置和大小,为放疗提供精确的肿瘤定位;同时,又可在波长1064 nm激光照射下产生氧自由基,有效缓解肿瘤组织内部的乏氧程度,降低肿瘤组织的放疗耐受度,增强肿瘤组织对放疗的敏感性,为乏氧肿瘤精准放疗研究提供了新思路。

基于钨纳米粒子的成像探针可将光热治疗、放疗增敏、药物控释等功能集于一身,为构建多功能诊疗平台开辟了一条新道路。

3.4 钨纳米造影体系

如上所述,研究者在提升新型CT造影剂效率、延长体内循环时间等方面已经做了较多探究工作。尽管基于金、钨、钽等的纳米造影剂具有较好的成像效果,但是在等质量浓度条件下,其造影能力在120 kVp(临床上最常用的操作电压)下,并未比碘试剂表现出明显的优势。提高造影剂的造影能力是长期困扰研究者的难题。由X射线CT成像的原理推测可知,仅具有高原子序数的造影元素并不是最佳选择。当造影元素

的K-edge结合能恰好位于X射线光谱中强度最强的区域时,更多的X射线将被吸收,即这个元素将显示出更强的X射线衰减能力。Liu等^[40]发现,钨的K-edge结合能(61 keV)恰好位于该电压下产生的X射线光谱中能量较大的区域中,而其他元素的K-edge结合能值(碘、金、钨、钽分别为33、81、78和91 keV)都偏离此区域。因此,在相同条件下,钨具有更强的X射线消光能力。

该课题组合成了基于钨的纳米粒子型X射线CT造影剂,并详细考察了该造影剂在体内X射线CT成像方面的应用效果^[40]。研究结果表明,该纳米粒子的形貌和尺寸可调,且具有极低的生物毒性和良好的稳定性,更重要的是,在等质量浓度条件下,该造影剂的造影能力是碘分子造影剂的2倍,并优于当前开发的含重金属元素的纳米粒子CT造影剂。此外,该造影剂具有近红外到可见光或近红外到近红外上转化荧光,可以实现对组织无光损伤的荧光成像。钨的引入可以进一步赋予该材料磁共振成像的能力。这种多模式成像可以有效地弥补单一成像模式的不足,可提供更加准确可靠的临床诊断信息。

CT检查不仅局限于人体软组织,发展一种有效的活体成像系统,用于检测甚至监测骨损伤,这将有利于临床研究骨损伤的生物效应。微骨折和健康骨组织具有相同的物质成分(羟基磷灰石)和X射线衰减特征,利用传统CT成像模式难以区分。为了特异性地检测微骨折,Wang等^[41]选取了与羟基磷灰石具有不同衰减特征

的镱基纳米探针, 并且在纳米探针表面修饰具有靶向微骨裂的功能基团(图6). 肌肉注射纳米探针后, 利用宝石能谱CT优异的成像性能, 纳米探针靶向的微骨裂和健康骨组织在宝石能谱CT的基物质图像上表现出明显的信号差异, 并且实现了实时监测纳米探针在微骨裂处的富集情况. 后期, 针对CT灵敏度较低的缺陷, 她们又构建了基于纳米探针的表面增强拉曼散射(SERS)技术平台^[42], 用于微骨裂的高灵敏度原位检测, 不仅拓展了SERS技术的应用范围, 同时也为活体微骨裂检测提供了一个新视角.

3.5 双元纳米粒子的造影体系

在临床应用中, CT的操作电压有时会根据具体的应用情况进行调节. 例如, 当患者为儿童时, 操作电压必须降到80 kVp; 而对于肥胖患者, 为了获得更好的成像效果, 其操作电压通常需要提高到140 kVp. 这种操作电压的变化会导致X射线光谱发生移动, 同时元素的造影能力也会发生相应变化. 当前报道的CT造影剂大多只含有一种造影元素, 这种单元素造影会导致其在某些电压下造影能力不足, 甚至劣于碘的造影能力. 基于此, Liu等^[43]合成了同时含有镱和钡的双元CT造影剂. 钡(硫酸钡)在临床上常用做肠道检查时的CT造影剂. 钡的K-edge结合能与碘非常接近, 低的电压下的造影能力显著高于高电压下的造影能力, 而镱的K-edge结合能远大于钡, 使其造影能力在高电压下具有很大的优势. 因此, 镱和钡的同时引入使得该双元CT造影剂的造影能力不仅高于单独的基于镱的CT造影剂, 而且在不同的电压下都要具有高于碘造影剂的造影能力. 这种显著提高的造影能力会极大地降低造影剂的注射剂量, 有效避免了大剂量注射导致的副作用. 除了高的造影能力, 该双元CT造影剂还具有更长的血液循环时间. 动物实验表明, 当静脉注射这种双元造影剂后, 可以明显地观察到大鼠体内的脉管系统, 心脏的结构也可清晰地显现出来(图7). 这种良好的血管成像效果使得该造影剂在CT血管造影方面具有非常大的潜力, 可以应用于动脉粥样硬化、心肌梗死等心血管疾病方面的检测.

4 结论与展望

过去几十年里, CT作为一种无创成像技术被广泛

图6 镱基纳米探针靶向微骨裂CT成像示意图^[41] (网络版彩图)

Figure 6 Schematic representation of targeted imaging of damaged bone *in vivo* with ytterbium-based CT contrast agent ^[41] (color online).

图7 BaYbF₅@SiO₂@PEG二元造影体系用于CT动物模型(兔子)血池造影^[43]. (a, c) 二维平面CT图像; (b, d) 相应的计算机重建后的三维立体图像(箭头所指1: 耳朵静脉血管; 2: 颈静脉血管; 3: 颈动脉血管; 4: 锁骨下动脉血管; 5: 腋生静脉血管; 6: 主动脉弓; 7: 下腔静脉血管; 8: 主动脉) (网络版彩图)

Figure 7 *In vivo* blood pool CT imaging of a rabbit collected after intravenous injection of BaYbF₅@SiO₂@PEG solution ^[43]. (a, c) *In vivo* blood pool CT imaging; (b, d) the corresponding 3D-renderings of *in vivo* CT images. The arrows indicate several great vessels: 1, auricular vein; 2, jugular vein; 3, carotid artery; 4, subclavian vein; 5, axillary vein; 6, aortic arch; 7, inferior vena cava; 8, aorta (color online).

应用于临床诊断与基础生命科学领域。常规CT扫描对软组织的分辨率限制使得CT造影剂的出现成为必然。随着纳米科技逐渐渗透到CT成像领域, 纳米CT造影探针的诸多优势不断被研究者开发, 并在一定程度上克服了传统影像探针存在的缺陷。同时, 纳米CT造影探针可以将不同功能的基团整合在一起: (1) 实现多模态成像诊断, 有效地克服了传统小分子造影剂或单一功能纳米探针的不足; (2) 通过特定的表面配体修饰和粒径优化, 可实现体内长时间循环, 易于多功能纳米

探针在病变部位富集, 从而实现靶向成像和药物的定点释放; (3) 通过嫁接对病变部位特异性识别的基团, 进一步提高多功能纳米探针对病变部位靶向识别。这些特性使得多功能纳米探针能更加有效地实现疾病准确诊断和病灶精确定位, 同时也能大幅减少毒副作用。目前, 越来越多的科学工作者意识到多功能纳米探针的巨大优势, 特别是随着科技的发展和生活质量的提高, 个性化医疗越来越普及, 使得多功能纳米探针具有更广阔的用武之地。

参考文献

- 1 Liu Y, Ai K, Lu L. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 1817–1827
- 2 Shilo M, Reuveni T, Motiei M, Popovtzer R. *Nanomedicine*, 2012, 7: 257–269
- 3 Hallouard F, Anton N, Choquet P, Constantinesco A, Vandamme T. *Biomaterials*, 2010, 31: 6249–6268
- 4 Lusic H, Grinstaff MW. *Chem Rev*, 2013, 113: 1641–1666
- 5 Liu Y, Liu J, Ai K, Yuan Q, Lu L. *Contrast Media Mol Imag*, 2014, 9: 26–36
- 6 Lee N, Choi SH, Hyeon T. *Adv Mater*, 2013, 25: 2641–2660
- 7 Li X, Anton N, Zuber G, Zhao M, Messaddeq N, Hallouard F, Fessi H, Vandamme TF. *Biomaterials*, 2013, 34: 481–491
- 8 Kweon S, Lee HJ, Hyung WJ, Suh J, Lim JS, Lim SJ. *Pharm Res*, 2010, 27: 1408–1415
- 9 Yin Q, Yap FY, Yin L, Ma L, Zhou Q, Dobrucki LW, Fan TM, Gaba RC, Cheng J. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 13620–13623
- 10 Zou Y, Wei YH, Wang GL, Meng FH, Gao MY, Storm G, Zhong ZY. *Adv Mater*, 2017, 29: 1603997
- 11 Jakhmola A, Anton N, Vandamme TF. *Adv Healthc Mater*, 2012, 1: 413–431
- 12 Yu SB, Watson AD. *Chem Rev*, 1999, 99: 2353–2378
- 13 Pan D, Roessl E, Schlomka JP, Caruthers SD, Senpan A, Scott MJ, Allen JS, Zhang H, Hu G, Gaffney PJ, Choi ET, Rasche V, Wickline SA, Proksa R, Lanza GM. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 9635–9639
- 14 Hayashi K, Nakamura M, Ishimura K. *Adv Healthc Mater*, 2013, 2: 756–763
- 15 Sun IC, Eun DK, Koo H, Ko CY, Kim HS, Yi DK, Choi K, Kwon IC, Kim K, Ahn CH. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 9348–9351
- 16 Kojima C, Umeda Y, Ogawa M, Harada A, Magata Y, Kono K. *Nanotechnology*, 2010, 21: 245104
- 17 Zhang XD, Chen J, Min Y, Park GB, Shen X, Song SS, Sun YM, Wang H, Long W, Xie J, Gao K, Zhang L, Fan S, Fan F, Jeong U. *Adv Funct Mater*, 2014, 24: 1718–1729
- 18 Kinsella JM, Jimenez RE, Karmali PP, Rush AM, Kotamraju VR, Gianneschi NC, Ruoslahti E, Stupack D, Sailor MJ. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 12308–12311
- 19 Freedman JD, Lusic H, Snyder BD, Grinstaff MW. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 8406–8410
- 20 Bonitatibus PJ Jr., Torres AS, Goddard GD, FitzGerald PF, Kulkarni AM. *Chem Commun*, 2010, 46: 8956–8958
- 21 Yong Y, Cheng X, Bao T, Zu M, Yan L, Yin W, Ge C, Wang D, Gu Z, Zhao Y. *ACS Nano*, 2015, 9: 12451–12463
- 22 Cheng L, Liu J, Gu X, Gong H, Shi X, Liu T, Wang C, Wang X, Liu G, Xing H, Bu W, Sun B, Liu Z. *Adv Mater*, 2014, 26: 1886–1893
- 23 Huo D, He J, Li H, Huang AJ, Zhao HY, Ding Y, Zhou ZY, Hu Y. *Biomaterials*, 2014, 35: 9155–9166
- 24 Ma J, Huang P, He M, Pan L, Zhou Z, Feng L, Gao G, Cui D. *J Phys Chem B*, 2012, 116: 14062–14070
- 25 Zhou L, Zheng X, Gu Z, Yin W, Zhang X, Ruan L, Yang Y, Hu Z, Zhao Y. *Biomaterials*, 2014, 35: 7666–7678
- 26 Dreaden EC, Alkilany AM, Huang X, Murphy CJ, El-Sayed MA. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 2740–2779
- 27 Jackson PA, Rahman WNW, Wong CJ, Ackerly T, Geso M. *Eur J Rad*, 2010, 75: 104–109
- 28 Hainfeld JF, Slatkin DN, Focella TM, Smilowitz HM. *Br J Radiol*, 2006, 79: 248–253
- 29 Liu X, Gao C, Gu J, Jiang Y, Yang X, Li S, Gao W, An T, Duan H, Fu J, Wang Y, Yang X. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 27622–27631

- 30 Meir R, Shamalov K, Betzer O, Motiei M, Horovitz-Fried M, Yehuda R, Popovtzer A, Popovtzer R, Cohen CJ. *ACS Nano*, 2015, 9: 6363–6372
- 31 Alric C, Taleb J, Le Duc G, Mandon C, Billotey C, Le Meur-Herland A, Brochard T, Vocanson F, Janier M, Perriat P, Roux S, Tillement O. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 5908–5915
- 32 Sun H, Yuan Q, Zhang B, Ai K, Zhang P, Lu L. *Nanoscale*, 2011, 3: 1990–1996
- 33 Huang X, El-Sayed IH, Qian W, El-Sayed MA. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 2115–2120
- 34 Rabin O, Manuel Perez J, Grimm J, Wojtkiewicz G, Weissleder R. *Nat Mater*, 2006, 5: 118–122
- 35 Ai K, Liu Y, Liu J, Yuan Q, He Y, Lu L. *Adv Mater*, 2011, 23: 4886–4891
- 36 Oh MH, Lee N, Kim H, Park SP, Piao Y, Lee J, Jun SW, Moon WK, Choi SH, Hyeon T. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 5508–5515
- 37 Lee N, Cho HR, Oh MH, Lee SH, Kim K, Kim BH, Shin K, Ahn TY, Choi JW, Kim YW, Choi SH, Hyeon T. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 10309–10312
- 38 Jakhmola A, Anton N, Anton H, Messaddeq N, Hallouard F, Klymchenko A, Mely Y, Vandamme TF. *Biomaterials*, 2014, 35: 2981–2986
- 39 Huo D, Liu S, Zhang C, He J, Zhou Z, Zhang H, Hu Y. *ACS Nano*, 2017, 11: 10159–10174
- 40 Liu Y, Ai K, Liu J, Yuan Q, He Y, Lu L. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 1437–1442
- 41 Wang Y, Jiang C, He W, Ai K, Ren X, Liu L, Zhang M, Lu L. *ACS Nano*, 2016, 10: 4164–4172
- 42 Jiang C, Wang Y, Wang J, Song W, Lu L. *Biomaterials*, 2017, 114: 54–61
- 43 Liu Y, Ai K, Liu J, Yuan Q, He Y, Lu L. *Adv Healthcare Mater*, 2012, 1: 461–466

The design and application of nanoparticulate CT contrast agents

Bin Yu^{1,2}, Lehui Lu^{1*}

¹ State Key Laboratory of Electroanalytical Chemistry, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China

² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

*Corresponding author (email: lehuilu@ciac.ac.cn)

Abstract: X-ray computed tomography (CT) is one of the most widely used imaging modalities in the clinic. Current commercialized CT contrast agents are mainly small iodinated molecules. These contrast agents suffer from drawbacks such as short circulation times *in vivo*. Recent advance highlight the importance of nano-sized CT imaging probes that exhibit good biocompatibility and long circulation time. Most importantly, their surface features enable the design of multifunctional imaging probes. This review provides a comprehensive introduction to recent development of nano-sized CT imaging probes and some future directions are presented.

Keywords: X-ray computed tomography, nano-sized contrast agents, multi-modal, bioimaging

doi: [10.1360/N032018-00054](https://doi.org/10.1360/N032018-00054)