



稀土基多模态纳米造影剂的最新研究进展

刘桢, 任劲松, 曲晓刚*

稀土资源利用国家重点实验室/化学生物学实验室, 中国科学院长春应用化学研究所, 长春 130022

*通讯作者, E-mail: xqu@ciac.ac.cn

收稿日期: 2016-07-14; 接受日期: 2017-01-10; 网络版发表日期: 2017-01-21

国家自然科学基金(编号: 21210002, 21431007, 21403209, 21533008)和吉林省科技发展计划青年科研基金项目(编号: 20160520129JH)资助

摘要 基于稀土元素特殊的电子结构、独特的光电磁性质及相对大的原子序数, 近年来, 多领域的科学家们将研究热点聚焦到稀土基纳米造影剂的理性合成及生物医学成像的相关研究上. 长久以来, 稀土元素的4f电子赋予其构建荧光探针的本能, 稀土掺杂的上转换纳米材料已被广泛应用于荧光成像. 因存在大量未配对的4f电子, 钆离子修饰的纳米探针及基于钆的纳米材料常用于T₁加权磁共振成像. 由于稀土元素相比碘元素具有更高的原子序数和更强的X射线衰减系数, 稀土基纳米材料可用于X射线及X射线断层摄影术(CT)成像. 本文将针对近年来稀土基多模态纳米造影剂的开发与应用进行介绍, 综述其在生物医学领域的研究进展.

关键词 稀土, 纳米造影剂, 多模态, 生物成像

1 引言

高生物兼容性、低生物毒性、高性能的纳米造影剂的设计与合成及其在生物成像体系的应用被认为是当今生物医学领域的重点课题之一. 伴随着纳米科技与生物工程的发展, 纳米医学在疾病诊断、预后及治疗方面呈现出潜在的应用价值. 基于纳米材料独特的理化性质, 应用性质优良的纳米探针作为造影剂是当今纳米医学相关研究中的热点问题^[1-4].

1895年, 伦琴应用X射线成像获取了世界首例骨骼诊断信息, 进而非入侵性诊断成像方法进入历史舞台^[5]. 临床常用的影像学方法主要以磁共振成像(MRI)、X射线成像、X射线断层摄影术成像(CT)及超声成像(US)为主. 针对于不同病灶的成像处理, 造影剂通常会伴随使用. 在CT成像及MRI成像体系, 临

床用小分子碘试剂与钆试剂相比纳米造影剂具有高的肾压力、短的血流时长及难以控制的靶向成像性质, 因此设计并合成具有靶向功能、长血液半衰期及可代谢方式的纳米造影剂具有重大的临床意义^[6-8].

稀土元素因其特殊的4f电子结构、独特的光电磁性质及相对大的原子序数被多领域的科学家广泛关注^[9-15]. 近年来, 稀土掺杂的上转换纳米材料被广泛应用于上转换荧光成像. 钆基纳米探针常用于核磁成像. 高原子序数的稀土基纳米材料可用于X射线及CT成像. 然而, 因每个成像体系自身的不足及仪器本身的局限性, 单模成像获得的数据和信息不足以更精准地满足临床诊断和预后的要求. 例如, 荧光成像体系常因其不能深入透过组织达到病灶而受限. CT成像常因其弱的软组织成像效果而受限. MR成像虽然能够提供高的空间分辨率, 但对于某些低信号区域则无法

引用格式: 刘桢, 任劲松, 曲晓刚. 稀土基多模态纳米造影剂的最新研究进展. 中国科学: 化学, 2017, 47: 155-161
Liu Z, Ren J, Qu X. Recent progress of rare earth-based multi-modal nano-sized contrast agents. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 155-161, doi: 10.1360/N032016-00143

成像. 为了获得更为完整有效的病灶信息, 新颖的多模式纳米造影剂的设计和合成是必要的^[16-18]. 本文主要从稀土基多模态纳米造影剂的开发与生物医学应用等方面综述其最新的研究进展.

2 稀土元素适用的常见成像模式及原理

2.1 上转换荧光成像

稀土元素因其复杂的核外电子排布情况, 进而呈现出特殊的电子跃迁现象. 所谓上转换发光, 即低能量、长波长的近红外光激发, 通过连续的多光子吸收及能量转移过程, 进而发射出高能量、短波长的光的过程. 因上述特殊的发光机理, 稀土上转换材料具有发射谱带窄、寿命长、光稳定性好及无闪烁等优点. 一般而言, 在980 nm近红外激光的作用下, 稀土基上转换材料可以发射出从紫外到近红外区域的光. 稀土基上转换材料通常由无机基质、敏化剂及激活剂组成. 作为掺杂离子的铒、铥和钬均具备梯状能级, 并于近红外激光激发下作为激活剂产生上转换荧光现象.

选用上转换材料作为生物成像试剂的巨大优势可以列举如下: (1) 最大程度地避免背景荧光的干扰, 进而提高成像信噪比; (2) 常用的近红外激光的激发波长主要在980 nm, 该激光器造价低廉、适用性强; (3) 近红外光对生物体的损伤极小, 在同等程度光学成像的基础上将暴露组织的伤害降到最低^[19-21]. 综上, 性质优良的稀土基纳米上转换材料的理性设计与构筑为活体层面的生物成像提供新的契机.

2.2 磁共振成像

自Lauterbur实现磁共振成像(MRI)至今, 该先进的医学影像诊断技术在生物、医学等领域中得到了长足的发展和广泛的应用. MRI技术主要依据生物机体的不同组织在外加磁场作用下会产生不同的共振信号来成像, 磁共振信号的强弱主要取决于组织内水的含量及水分子中质子的弛豫时间, 进而能够有效检测缺血及坏死组织, 达到疾病的早期监测和诊断目的. 然而, 临床医学常面临细小病灶与正常组织不易区分的难题, 为了解决这一问题, MRI造影剂应运而生. 一般而言, 病灶和正常组织在造影剂的摄入上存在明显差异, 而MRI造影剂能够通过改变局部组织中水质子的弛豫速率来提高病灶部位与正常组织的成像对比

度, 进而检测病变器官并合理评价器官功能^[22-24].

当前临床应用的MRI造影剂主要是德国仙灵公司生产的钆喷酸葡胺, 其成像核心为钆离子. 因钆离子具有7个未配对的f电子, 其在外加磁场作用下对组织内水质子的弛豫情况影响较大. 因此, 含钆小分子及钆基纳米材料的合成为MRI造影剂的开发提供了新思路.

2.3 CT成像

计算机断层摄像术(CT)因其低消费、高对比程度、强组织穿透能力及仪器操作简单等优点在临床疾病的诊断、状态评价、治疗建议及成像引导的治疗等方面起着重要的作用. 当前, 临床用CT成像造影剂主要为具有强X射线吸收的小分子碘试剂. 然而, 小分子碘试剂短的血液循环时长限制了其在靶向成像及血管造影术方面的应用. 更重要的是, 临床上大量碘试剂的使用会对病患造成极大的副作用及危害^[25-27].

近年来, 应用含有高原子序数金属元素的纳米材料作为CT造影剂已成为一个研究热点. 相比传统的小分子碘试剂, 纳米CT造影剂呈现出更多的优势. 例如, 更好的成像效果、长的血液循环时长及低毒性. 此外, 该系列无碘元素纳米CT造影剂可以有效避免碘过敏现象的发生. 稀土元素因其相比碘元素具有更高的原子序数和更强的X射线衰减系数为纳米CT造影剂的构建提供新的原料来源^[28,29].

3 几种稀土基多模态纳米造影剂的生物应用

3.1 杂化氧化钆纳米棒在多模式成像领域的应用

伴随着纳米科技与生物工程的发展, 纳米医学在疾病诊断和治疗方面呈现出显著的潜在价值. 其中, 应用高性能材料作为生物医学载体是当今纳米医学研究领域中的热点问题. 在所涉及的热点应用中, 功能化纳米材料可以作为包括磁共振成像、X射线断层摄影术成像及超声成像在内的非入侵诊断成像模式的造影剂. 然而, 单一模式成像因其自身的不足及仪器本身的受限性不足以为疾病的诊断和预后提供精准影像依据. 为此, 新颖的多模态纳米造影剂的设计和合成是必要的.

如图1所示, Liu等^[30,31]设计并合成了一种聚乙二

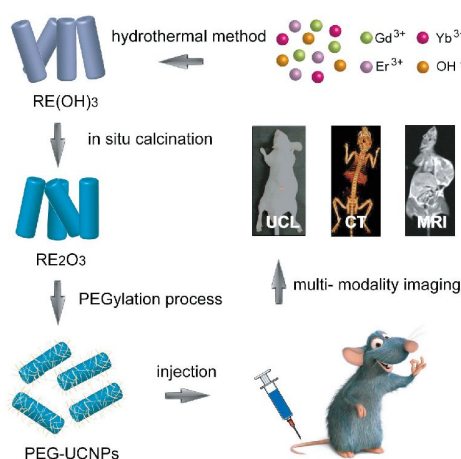


图1 氧化钪纳米棒在多模式成像领域的应用(网络版彩图)

醇(PEG)分子修饰Yb³⁺/Er³⁺共掺杂的Gd₂O₃纳米棒, 该稀土基纳米造影剂可以应用于上转换荧光成像、T₁-增强磁共振成像及CT成像体系。该稀土基多模态纳米造影剂因其长血液半衰期和低毒性可用于活体层面的成像应用。相比先前所报道的基于氟化物的稀土基纳米造影剂, 基于氧化物的稀土纳米造影剂呈现出更多的使用优势, 如在巨噬细胞体系中更容易降解及短时间内近似完全从体内排出的优良性质。此外, 该稀土基多模态纳米造影剂可以进行批量合成, 能满足临床的大量使用。

3.2 杂化氧化镱纳米探针的合成及成像应用

稀土离子与磷酸盐存在强烈的配位作用, 因此, 稀土氧化物在磷酸盐缓冲液中可以存在形式转化及缓慢溶解^[32,33]。上述论断为理性构筑可代谢的稀土基多模态纳米造影剂提供了新的指导方向。如图2所示, Liu等^[34,35]设计并合成PEG分子修饰的杂化氧化镱纳米材料, 并将其用于多模态成像体系。基于镱元素的高原子序数及对X射线相对强的吸收能力, 相比临床用碘比醇试剂在同等质量浓度下, 该氧化镱纳米造影剂能够呈现出更好的成像效果。与以往报道相比, 该单粒子中成像元素镱的含量被极大提高, 因此, 在实际应用中能够适当地减少纳米造影剂的用量。此外, 通过钪元素的有效掺杂, 该杂化氧化镱纳米探针在同等场强下相比临床用MRI造影剂呈现出更高的T₁弛豫率。通过钪的掺杂, 该探针在近红外光激发下呈现出稳定的上转换红光。此外, 活体层面系统的长时毒性研究证实, 该稀土基纳米造影剂具有高的生物兼容性和极

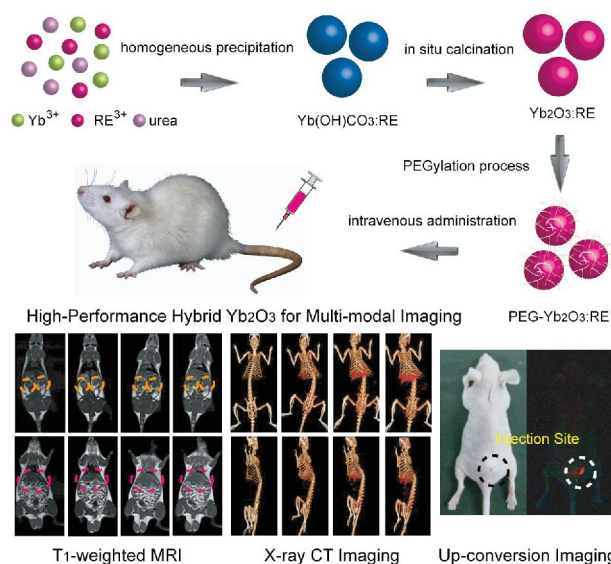


图2 杂化氧化镱纳米探针的合成及成像应用(网络版彩图)

低的毒性。静脉给药后的代谢研究发现, 该稀土基多模态纳米造影剂可通过尿液及粪便从体内缓慢排出。

3.3 杂化BaYbF₅纳米晶用于胃肠道成像

随着现代医学的飞速发展, 胃肠道的可视化解剖结构分析和病理分析常作为胃肠道相关疾病诊断和预后的经典方法, 而X射线成像与CT成像被视为当今临床针对胃肠道疾病最常用的成像诊断模式^[36-38]。为了获得精准确切的诊断结果, 必须用胃肠道高效造影剂。钡餐是临床应用最广泛的胃肠道X射线增强造影剂。然而, 由于钡餐本身的不溶性, 与发气粉共同使用会导致假阳性结果。另外, 肠梗阻病人和胃肠道穿孔病人不能使用钡餐进行辅助诊断的缺点, 也极大限制了钡餐的应用。碘试剂泛影葡胺在临床上常用于胃肠道CT成像, 然而大量碘试剂使用所引起的碘过敏症状及药品消耗限制了碘试剂的使用。

近年来, 纳米材料作为CT造影剂引起了极大的关注。持有高原子序数元素的纳米材料在80~140 kVp的临床电压范围内会具有高的X射线吸收。此外, 由于其高的X射线衰减系数及高的地壳丰度, 稀土基纳米造影剂已被成功设计合成并应用于CT血流造影术和CT淋巴造影术, 而应用于胃肠道成像方面的稀土基多模态纳米造影剂还鲜有报道。如图3所示, Liu等^[39]应用简单的合成路径构建了聚丙烯酸修饰的镧系掺杂的BaYbF₅上转换纳米探针, 并将该纳米探针作为高效的

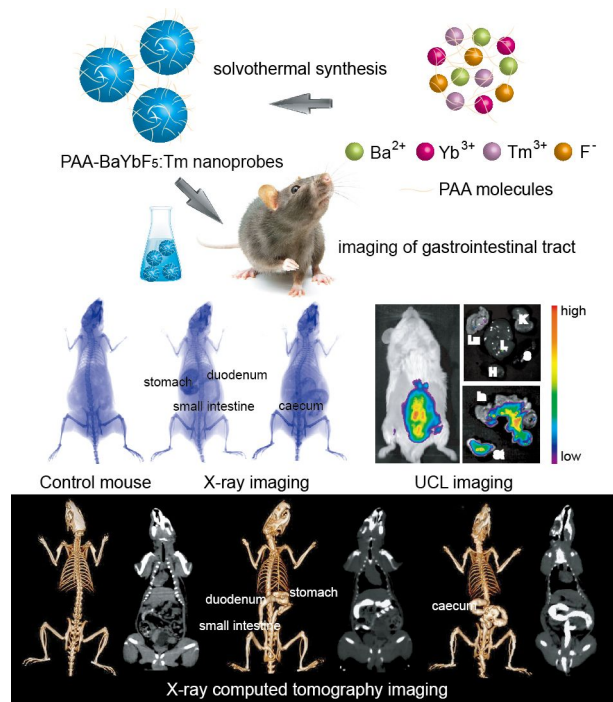


图3 杂化BaYbF₅纳米晶用于胃肠道成像(网络版彩图)

多模式造影剂用于胃肠道成像方面. 由于材料自身含有钇和钡元素, 该稀土基纳米造影剂在各种临床电压条件下具有高的X射线衰减值及卓越的X射线成像效率. 由于铥元素的掺杂, 近红外到近红外上转换荧光能有效避免紫外光相关的组织损伤, 且更好地提高活体层面的成像效果. 长时毒性考察证实了该纳米造影剂的生物安全性和预临床的潜在价值.

3.4 生物分子包覆的GdVO₄纳米粒子作为可代谢稀土基纳米造影剂用于多模式成像

随着纳米技术和生物工程的快速发展, 开发在光学成像、超声成像、核磁共振成像、X射线断层摄影术成像、正电子放射断层造影术、光声成像等现代成像技术中使用的疾病诊断纳米探针得到了极大的关注. 如图4所示, Dong等^[40]设计并合成了超小的、氨基酸分子包覆的杂化GdVO₄纳米粒子作为新型的多模式纳米造影剂, 并将其应用于生物成像体系. 该纳米探针在溶液中呈现良好的胶体稳定性和出众的分散性. 因其良好的顺磁特性、高的X射线衰减系数和强的荧光性质, 该材料能够作为多模式纳米造影剂应用于MRI、CT和荧光成像. 更为重要的是, 小尺寸以及生物分子包覆赋予了该纳米造影剂高效的代谢性和

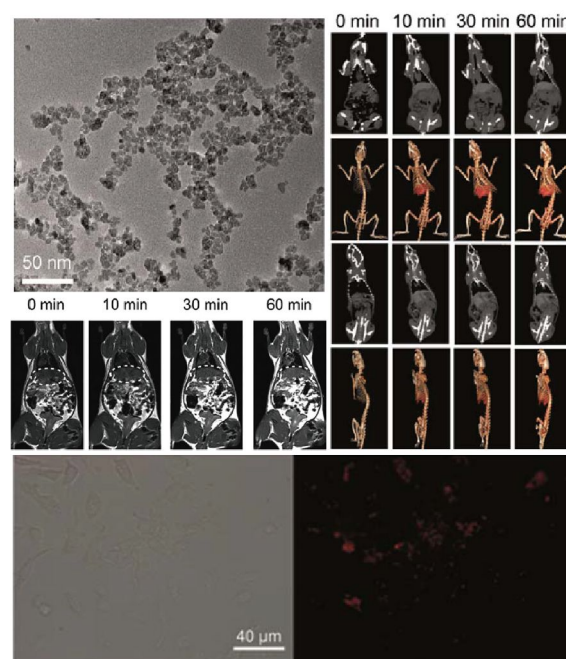


图4 生物分子包覆的GdVO₄纳米粒子作为可代谢稀土基纳米造影剂用于多模式成像(网络版彩图)

良好的生物兼容性, 使其朝着临床诊断应用迈出了坚实的一步.

3.5 稀土基核壳纳米粒子共载抗原-CpG体系在增强免疫响应和双模成像中的应用

疫苗的发展经历了从传统的微生物灭活的病原体到亚单位疫苗. 然而, 若不事先进行体外处理, 蛋白疫苗易在体内迅速被血液蛋白酶降解, 无法有效被抗原呈递细胞摄取实现有效免疫响应. 基于蛋白的免疫治疗中, 纳米粒子包被抗原的策略已有报道. 即便如此, 集中于阳离子脂质体或高聚物的包被系统通常需要复杂的多步修饰, 此外, 针对蛋白疫苗于活体层面的示踪鲜有报道^[41]. 如图5所示, Li等^[42]设计并合成了一种稀土基双模态纳米造影剂, 即钨离子掺杂GdPO₄中空球/高聚物的核壳纳米粒子, 并将其用于抗原蛋白及CpG ODN的共载体系, 合理实现了蛋白疫苗运载的可视化过程.

4 结论与展望

综上所述, 基于稀土元素特殊的理化性质, 稀土基多模态纳米造影剂的开发和应用在生物医学领域具有众多潜在的应用价值. 然而, 相比临床应用成熟

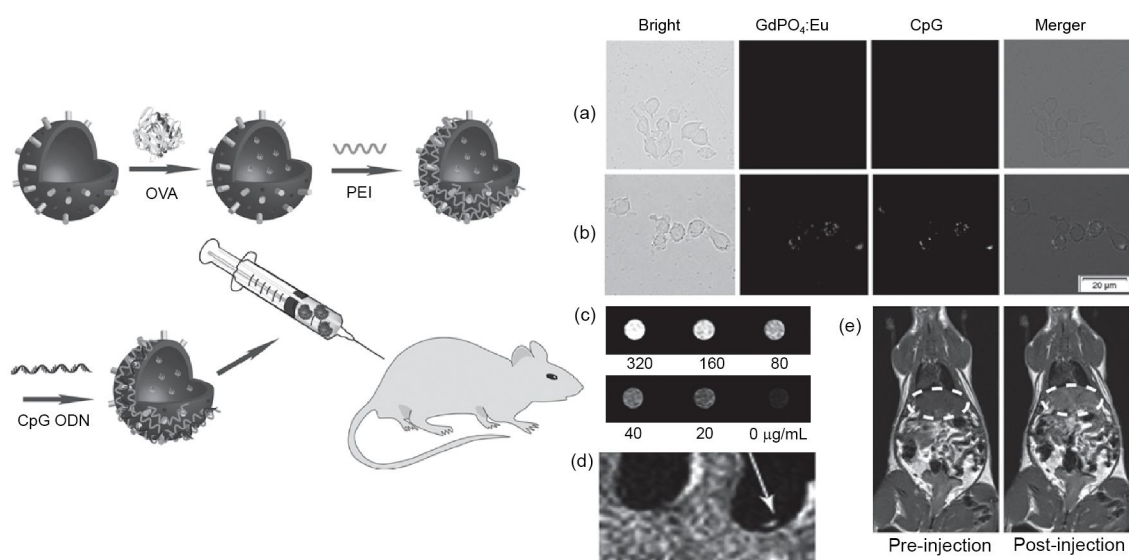


图 5 稀土基核壳纳米粒子共载抗原-CpG体系在增强免疫响应和双模成像中的应用

的小分子试剂而言, 稀土基纳米造影剂的生物应用仍处于基础科研阶段, 距离预临床及临床应用还有很长的路要走, 许多科学问题仍然亟待解决。例如, 静脉给药后稀土基纳米造影剂的代谢问题、长时毒性问题等; 如何通过理性的控制合成构建高病灶靶向性的稀

土基纳米造影剂; 如何建立完整的、客观的评价体系对现有稀土基纳米造影剂的成像效果及相关毒性进行考察。尽管如此, 稀土基纳米造影剂的研究现状使其在多学科领域中凸显出诱人的应用前景, 值得科研工作者进一步地追随和探索。

参考文献

- 1 Yang H, Xia Y. *Adv Mater*, 2007, 19: 3085–3087
- 2 Gu Z, Yan L, Tian G, Li S, Chai Z, Zhao Y. *Adv Mater*, 2013, 25: 3758–3779
- 3 Jun Y, Lee JH, Cheon J. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 5122–5135
- 4 Hellebust A, Richards-Kortum R. *Nanomedicine*, 2012, 7: 429–445
- 5 Yu SB, Watson AD. *Chem Rev*, 1999, 99: 2353–2378
- 6 Cai W, Chen X. *Small*, 2007, 3: 1840–1854
- 7 Li X, Anton N, Zuber G, Vandamme T. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 76: 116–133
- 8 Taylor KML, Jin A, Lin W. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 7722–7725
- 9 Dong H, Du SR, Zheng XY, Lyu GM, Sun LD, Li LD, Zhang PZ, Zhang C, Yan CH. *Chem Rev*, 2015, 115: 10725–10815
- 10 Gai S, Li C, Yang P, Lin J. *Chem Rev*, 2014, 114: 2343–2389
- 11 Xing H, Zhang S, Bu W, Zheng X, Wang L, Xiao Q, Ni D, Zhang J, Zhou L, Peng W, Zhao K, Hua Y, Shi J. *Adv Mater*, 2014, 26: 3867–3872
- 12 Chatterjee DK, Gnanasammandhan MK, Zhang Y. *Small*, 2010, 6: 2781–2795
- 13 Tian G, Gu Z, Zhou L, Yin W, Liu X, Yan L, Jin S, Ren W, Xing G, Li S, Zhao Y. *Adv Mater*, 2012, 24: 1226–1231
- 14 Xing H, Bu W, Ren Q, Zheng X, Li M, Zhang S, Qu H, Wang Z, Hua Y, Zhao K, Zhou L, Peng W, Shi J. *Biomaterials*, 2012, 33: 5384–5393
- 15 Hou Y, Qiao R, Fang F, Wang X, Dong C, Liu K, Liu C, Liu Z, Lei H, Wang F, Gao M. *ACS Nano*, 2013, 7: 330–338
- 16 Rieffel J, Chen F, Kim J, Chen G, Shao W, Shao S, Chitgupi U, Hernandez R, Graves SA, Nickles RJ, Prasad PN, Kim C, Cai W, Lovell JF. *Adv Mater*, 2015, 27: 1785–1790
- 17 Sun Y, Zhu X, Peng J, Li F. *ACS Nano*, 2013, 7: 11290–11300
- 18 Liu Y, Tu D, Zhu H, Chen X. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 6924–6958
- 19 Chen G, Qiu H, Prasad PN, Chen X. *Chem Rev*, 2014, 114: 5161–5214

- 20 Cheng L, Wang C, Liu Z. *Nanoscale*, 2013, 5: 23–37
- 21 Zhou J, Liu Z, Li F. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 1323–1349
- 22 Pan D, Caruthers SD, Hu G, Senpan A, Scott MJ, Gaffney PJ, Wickline SA, Lanza GM. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 9186–9187
- 23 Huang CC, Su CH, Li WM, Liu TY, Chen JH, Yeh CS. *Adv Funct Mater*, 2009, 19: 249–258
- 24 Park YI, Kim JH, Lee KT, Jeon KS, Na HB, Yu JH, Kim HM, Lee N, Choi SH, Baik SI, Kim H, Park SP, Park BJ, Kim YW, Lee SH, Yoon SY, Song IC, Moon WK, Suh YD, Hyeon T. *Adv Mater*, 2009, 21: 4467–4471
- 25 Lee N, Choi SH, Hyeon T. *Adv Mater*, 2013, 25: 2641–2660
- 26 Jakhmola A, Anton N, Vandamme TF. *Adv Healthc Mater*, 2012, 1: 413–431
- 27 Shilo M, Reuveni T, Motiei M, Popovtzer R. *Nanomedicine*, 2012, 7: 257–269
- 28 Lusic H, Grinstaff MW. *Chem Rev*, 2013, 113: 1641–1666
- 29 Liu Z, Dong K, Liu J, Han X, Ren J, Qu X. *Small*, 2014, 10: 2429–2438
- 30 Liu Z, Pu F, Huang S, Yuan Q, Ren J, Qu X. *Biomaterials*, 2013, 34: 1712–1721
- 31 Liu Z, Liu X, Yuan Q, Dong K, Jiang L, Li Z, Ren J, Qu X. *J Mater Chem*, 2012, 22: 14982–14990
- 32 Li R, Ji Z, Dong J, Chang CH, Wang X, Sun B, Wang M, Liao YP, Zink JI, Nel AE, Xia T. *ACS Nano*, 2015, 9: 3293–3306
- 33 Tian J, Zeng X, Xie X, Han S, Liew OW, Chen YT, Wang L, Liu X. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 6550–6558
- 34 Liu Z, Li Z, Liu J, Gu S, Yuan Q, Ren J, Qu X. *Biomaterials*, 2012, 33: 6748–6757
- 35 Liu Z, Pu F, Liu J, Jiang L, Yuan Q, Li Z, Ren J, Qu X. *Nanoscale*, 2013, 5: 4252–4261
- 36 Frøkjær JB. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 160–168
- 37 Liu Z, Ran X, Liu J, Du Y, Ren J, Qu X. *Biomaterials*, 2016, 100: 17–26
- 38 Liu Z, Liu J, Wang R, Du Y, Ren J, Qu X. *Biomaterials*, 2015, 56: 206–218
- 39 Liu Z, Ju E, Liu J, Du Y, Li Z, Yuan Q, Ren J, Qu X. *Biomaterials*, 2013, 34: 7444–7452
- 40 Dong K, Ju E, Liu J, Han X, Ren J, Qu X. *Nanoscale*, 2014, 6: 12042–12049
- 41 Liu H, Irvine DJ. *Bioconj Chem*, 2015, 26: 791–801
- 42 Li Z, Liu Z, Yin M, Yang X, Ren J, Qu X. *Adv Healthc Mater*, 2013, 2: 1309–1313

Recent progress of rare earth-based multi-modal nano-sized contrast agents

Zhen Liu, Jinsong Ren, Xiaogang Qu^{*}

Laboratory of Chemical Biology & State Key Laboratory of Rare Earth Resource Utilization, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China

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

Abstract: Due to the specific electron structure, distinctive optical/electronic/magnetic properties, and related high atomic number, worldwide scientists in various relevant fields have focused on the rational design of rare earth-based nano-sized contrast agents and their biomedical imaging application recently. For a long time, rare earth-doped nanoprobes have been widely used in up-conversion luminescence imaging owing to their attractive 4f electrons. Gd^{3+} -modified nanoprobes and Gd^{3+} -based nanomaterials with the unpaired 4f electrons have been generally used as contrast agents for T_1 -weighted MR imaging. In addition, rare earth-based nanostructures have performed well in X-ray imaging and CT imaging due to their stronger X-ray attenuation and higher atomic number than those of routinely used small iodinated molecules. This review provides a comprehensive introduction to the recent development of novel rare earth-based multi-modal nano-sized contrast agents, and their usages in the field of biomedical imaging.

Keywords: rare earth, nano-sized contrast agents, multi-modal, bioimaging

doi: [10.1360/N032016-00143](https://doi.org/10.1360/N032016-00143)