



电子、语音版

·综述·

用于神经胶质瘤成像的纳米材料研究进展

董兴丽^{1,2}, 吴佳宁^{1,2}, 赵伯言^{1,2}, 张程³, 刘诗雅¹, 靳津¹, 张若天⁴, 赵世光^{1,2}

1. 深圳大学, 广东 深圳 518000
2. 深圳大学总医院, 广东 深圳 518000
3. 多伦多大学士嘉堡分校, 加拿大 安大略省 多伦多 M1C 1A4
4. 哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要:神经胶质瘤作为中枢神经系统常见的恶性肿瘤之一,其诊治一直是医学研究的重点和难点。早期诊断和精确成像对改善患者预后至关重要。然而,传统成像技术如磁共振成像(MRI)、计算机断层扫描(CT)和正电子发射断层扫描(PET)在分辨率、特异性和灵敏度方面存在局限,难以满足精准医疗需求。近年来,纳米技术的快速发展为神经胶质瘤成像提供了新策略。纳米材料凭借独特的物理化学性质,如小尺寸效应、表面效应和量子尺寸效应,展现出极高的生物医用价值。在成像领域,纳米材料能提供更高分辨率和更强信号强度,实现对肿瘤微环境的精确探测。通过表面功能化修饰,纳米材料可与肿瘤细胞或微环境中的特异性分子相互作用,实现高特异性成像。尽管纳米材料在神经胶质瘤成像方面显示出巨大潜力,但仍面临生物相容性、毒性以及如何提高靶向性和成像效率等挑战。系统梳理和总结该领域的研究进展,对推动科学研究、指导临床实践和促进新型成像技术应用具有重要意义。该文旨在综述近年来用于神经胶质瘤成像的纳米材料研究进展,探讨不同类型纳米材料的特性、成像机制及其应用情况,分析当前面临的主要挑战,并展望未来发展方向。

关键词:神经胶质瘤;早期诊断;精确成像;纳米材料

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.03.008

Research advances in nanomaterials for glioma imaging

DONG Xingli^{1,2}, WU Jianing^{1,2}, ZHAO Boyan^{1,2}, ZHANG Cheng³, LIU Shiyu¹, JIN Jin¹, ZHANG Ruotian⁴, ZHAO Shiguang^{1,2}

1. Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518000, China
2. Shenzhen University General Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China
3. University of Toronto Scarborough, Scarborough, ON, M1C 1A4, Canada
4. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Corresponding author: ZHAO Shiguang, Email: guangsz@hotmail.com

Abstract: Glioma is one of the most common malignant tumors of the central nervous system, and its diagnosis and treatment have always been a key and difficult issue in medical research. Early diagnosis and accurate imaging are of vital importance for improving the prognosis of patients; however, traditional imaging techniques, such as magnetic resonance imaging, computed tomography, and positron emission tomography, fail to meet the demands of precision medicine due to their limitations in resolution, specificity, and sensitivity. In recent years, the rapid development of nanotechnology has provided new strategies for glioma imaging. Nanomaterials have demonstrated an extremely high biomedical value due to

基金项目:国家自然科学基金(NO. 82272885);深圳市科技计划资助(JCYJ20210324100001004);深圳市科技计划资助(JCYJ20230808105205011);广东省普通高校重点领域专项项目(2021ZDZX2020)。

收稿日期:2024-10-08;修回日期:2024-11-13

作者简介:董兴丽(1984—),女,研究员,生物化学与分子生物学博士,主要从事跨血脑屏障递送研究。Email:dongxingli@hotmail.com。

通信作者:赵世光(1958—),男,教授,神经外科学博士,博士生导师,主要从事脑胶质瘤诊断与治疗的基础与临床研究。联系电话:(0755) 21839999,Email: guangsz@hotmail.com。

their unique physicochemical properties, including the small size effect, the surface effect, and the quantum size effect. In the field of imaging, nanomaterials can provide a higher resolution and a stronger signal intensity, thereby enabling accurate detection of the tumor microenvironment. Through surface functional modification, nanomaterials can interact with specific molecules in tumor cells or the tumor microenvironment and thus achieve highly specific glioma imaging. While nanomaterials have shown great potential in glioma imaging, there are still great challenges, including the issues of biocompatibility and toxicity and the need to improve targeting and imaging efficiency. Therefore, a systematic review of the research advances in nanomaterials in glioma imaging is important for promoting scientific research, guiding clinical practice, and facilitating the application of new imaging techniques. This article reviews the recent research advances in nanomaterials for glioma imaging, discusses the characteristics, imaging mechanism, and application of different types of nanomaterials, analyzes the main challenges, and looks forward to the future development of the field.

Keywords: glioma; early diagnosis; precise imaging; nanomaterials

恶性胶质瘤无法治愈,主要是因为其侵袭性和浸润性,以及血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的存在。胶质瘤的精确诊断是成功治疗的关键步骤,其目的是准确划定肿瘤边界以指导手术切除并提供可靠的治疗结果反馈^[1]。已经开发出许多成像方式,用于从结构或功能方面有效诊断肿瘤。然而,BBB的存在极大地阻碍了造影剂或探针进入大脑,导致成像性能严重受损^[2]。纳米材料的发展为构建纳米级造影剂或探针以精确成像胶质瘤提供了有希望的策略,因为纳米材料具有BBB穿越能力和其他独特优势,例如高负载能力和刺激响应特性^[3]。在这篇综述中,对纳米材料在单模态成像方式和多模态成像中用于全面诊断的最新进展进行了全面总结。最后提出了前景与挑战,希望其能够更好地发展。

1 神经胶质瘤成像的现有方法和局限性

神经胶质瘤是一种发生在大脑或脊髓中的肿瘤,对其成像的技术主要用于诊断、评估大小、形态以及判断其对周围组织的影响。目前用于神经胶质瘤成像的主要技术见表1。

1.1 磁共振成像

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是诊断神经胶质瘤的常用成像技术之一,具有高信息量。它提供高分辨率的大脑和脊髓图像,详细显示肿瘤的大小、位置及其对邻近脑组织的侵犯情况^[4-5]。通过不同的成像序列,如T1加权、T2加权和液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列,MRI可提供多方面的细节,有助于评估肿瘤的性质^[6]。增强MRI(使用对比剂)可更好地显示肿瘤的血管结构和血液供应情况^[7]。然而,MRI的分辨率存在限制,特别是在小肿瘤或

早期阶段的检测上。此外,对于某些肿瘤边界的精确描述,MRI有时也受限。在区分某些类型的脑病变方面,如区分肿瘤复发与放射治疗后的瘢痕组织,MRI存在挑战^[8]。虽然增强MRI可以提高检测的灵敏度,但其特异性仍然有限,有时需要结合临床评估和其他成像技术^[9]。

1.2 计算机体层扫描

在某些情况下,计算机体层扫描(computed tomography, CT)也用于神经胶质瘤的成像,尤其是在MRI不可用或患者无法接受MRI时。CT能够迅速提供肿瘤的位置和大致大小等信息,通常用于检测和评估与肿瘤相关的并发症,如颅内出血或颅骨受累情况^[10]。然而,与MRI相比,CT对软组织的细节和对比度较差,难以识别小肿瘤或肿瘤边界。此外,CT涉及显著的辐射暴露,对于需要多次扫描的患者存在潜在风险。在识别脑组织中的病变特异性和灵敏度方面,CT较低,尤其是在早期肿瘤检测和区分不同类型脑病变时^[11]。

1.3 正电子发射断层扫描

正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)是一种功能性成像技术,通常与CT或MRI结合使用,例如PET/CT或PET/MRI。它通过检测放射性示踪剂在体内的分布和代谢来提供有关肿瘤活性和代谢状态的信息。PET对于评估肿瘤的代谢活性、指导生物标本的取样(如活检)以及监测治疗效果具有特别价值^[12]。此外,PET还可以帮助区分肿瘤组织和治疗后的瘢痕组织或放射治疗引起的变化。然而,PET的空间分辨率相对较低,这限制了其在识别小肿瘤或详细刻画肿瘤边界方面的能力^[13]。另外,PET的特异性较低,因为许多非肿瘤性疾病(如炎症)也可导致类似的代谢活性增高。此外,

表1 神经胶质瘤成像的现有方法和局限性

成像方式	优点	局限性
MRI	详细显示肿瘤的大小、位置及其对邻近脑组织的侵犯情况	在小肿瘤或早期阶段的检测中受分辨率限制 ^[8]
CT	迅速提供肿瘤位置和大致大小的信息,适用于无法接受MRI检查的患者	在识别脑组织的病变特异性和灵敏度方面较差 ^[9]
PET	评估肿瘤的代谢活性、指导生物标本的取样(如活检)以及监测治疗效果具有特别价值	空间分辨率相对较低;价格昂贵 ^[12]

PET扫描成本高,且设备不如MRI和CT普及,这限制了其作为常规筛查工具的应用^[14]。

2 纳米材料在神经胶质瘤成像中的应用

2.1 纳米材料在MRI中的应用

T1造影剂能够产生明亮的信号,可以与其他致病和生物条件区分开来,并且通常优于T2造影剂^[15]。它们基本上是 Gd^{3+} 和 Mn^{2+} 顺磁性离子,并且由于分别有7和5个不成对电子而具有高电子自旋^[16]。顺磁造影剂必须具有高弛豫率、高稳定性、特定的生物分布、快速清除、低渗透压和黏度以及低毒性,以使它们更容易被生物学目的接受。横向和纵向弛豫率之间的比率(以 r_2/r_1 表示)传达了造影剂的有效性(正型或负型)^[17]。对于T1造影剂,该值必须较低。特别是纳米粒子必须具有大的顺磁性(大 r_1)和可忽略的磁各向异性(小 r_2)^[18]。 Gd^{3+} 和 Mn^{2+} 基造影剂通常很大程度上满足这些特征。 Gd^{3+} 具有很强的对比效果,但会从复合物中浸出并产生严重的副作用,例如肾源性系统纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)^[19]。另一方面, Mn^{2+} 具有较少的不成对电子和较低的磁矩,但在各种生物过程中发挥着重要作用,例如酶的辅助因子和神经递质的释放控制器^[20]。钆基造影剂(gadolinium-based contrast agents, GBCA),例如二亚乙基三胺五乙酸钆($Gd-DTPA$)、钆-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸($Gd-DOTA$)、钆-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸三钠盐($Gd-DO3A$)等已获批临床使用^[21]。最初,这些都是为了检测中枢神经系统(central nervous system, CNS)成像中BBB破坏的区域,但多年来它们的用途不断扩大。二吡啶二磷酸锰($Mn-DPDP$ 或Teslascan)和氯化锰(II)四水合物(LumenHance)是迄今为止唯一获得临床批准的锰基造影剂^[22]。Yang等^[23]合成了一种纳米复合材料,其中乙二胺修饰的 $Gd-DTPA$ 与纳米氧化石墨烯共价结合。有趣的是,纵向弛豫率(r_1)远高于单独使用 $Gd-DTPA$ 的纵向弛豫率,这可能归因于 Gd^{3+} 和氧化石墨烯之间的强相互作用导致分子重新取向时间(τ_R)增加^[24]。这种现象暗示了一种提高纳米探针 r_1 值的简单方法,这有利于提高MRI的灵敏度。在另一项工作中, $Gd-DTPA$ 通过静电相互作用与 SiO_2 壳耦合,其中封装有10B纳米颗粒以进行硼中子俘获疗法。环状RGD肽在纳米平台表面进行修饰,用于BBB穿越。因此,脑肿瘤区域被有效地增亮,用于治疗前诊断和治疗后评估^[25]。

T2加权MRI是另一种基本的MR成像方式,其中质子的自旋-自旋(横向)弛豫时间(T2)是微分的^[26]。由于水分子的T2较长,富含水的病理组织,如神经胶质瘤相关的水肿或梗死,在T2-W扫描模型下产生明亮的信号^[27]。T2-W Cas,主要是 Fe_3O_4 纳米颗粒,用于降低周围组织的T2,从而与无Cas区域相比产生暗信号。用于Cas的 Fe_3O_4 纳米颗粒为超顺磁性(superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPION),通常根据其尺寸(>50 nm或

<20 nm)分为两类,其中后者也称为超小超顺磁性氧化铁(ultrasmall superparamagnetic iron oxide, USPIO)^[28]。此类材料的横向弛豫率(r_2)可达数百 $mM^{-1}\cdot s^{-1}$ 。传统上, Fe_3O_4 纳米颗粒涂有生物相容层,例如聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG),并进一步与靶向部分缀合,用于神经胶质瘤的特定T2加权MRI。Kawamura等^[29]研究了缀合靶向肽cRGD的密度如何影响肿瘤新生血管系统的积累效率。结果表明,对合成的聚离子复合物载体(poly ion compound, PIC)上的PEG涂层远端位点进行40%的替换达到了最佳结果,这启发研究人员进一步将SPION加载到纳米载体内进行胶质瘤诊断。如上所述,SPION也可以封装在纳米载体内部或修饰在纳米载体上,以提高稳定性并延长血液循环时间^[30]。在靶向部分方面,除了常规的靶向能力外,一些移植分子还可以同时诱导肿瘤细胞凋亡。例如,Shevtsov及其同事^[31]设计了一种 SiO_2 壳包覆的SPION,其上接枝了颗粒酶B。作为T细胞和自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞分泌的效应分子,颗粒酶B对热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)具有高亲和力和选择性,Hsp70在包括神经胶质瘤在内的多种肿瘤类型中过度表达,但在正常细胞中仍保持中等水平。被内化后,以穿孔素诱导的方式触发细胞凋亡以消除肿瘤细胞^[32]。据报道,除了PEG、 SiO_2 等合成涂层材料外,外泌体和细胞膜等天然存在的纳米载体也可以包裹SPION,然后缀合用于神经胶质瘤成像的靶向肽^[33]。此外,由于 Fe_3O_4 对T2-W MRI的SPION,使用磁铁作为辅助方法也可以提高靶向效率,并且可以通过交变磁场(alternating magnetic field, AMF)引起的高温^[34]。有趣的是,不仅SPION周围的涂层可以是天然的,而且SPION本身也可以在生物体中原位合成。Zhou等^[35]设法获得由生物矿化 Fe_3O_4 组成的RGD修饰磁小体生物膜包裹的纳米晶体是在基因编辑技术在趋磁细菌内部产生的。衍生的磁小体表现出均匀的尺寸分布和超高的 r_2 [$(560\pm 35)mM^{-1}\cdot s^{-1}$]值,有利于靶向神经胶质瘤成像。这项工作为制备用于神经胶质瘤检测的铁基MRI造影剂开辟了新的途径。此外,据报道,SPION还可以与化疗药物或siRNA配合构建可追溯的纳米平台,用于实时监测胶质瘤治疗结果^[36]。

2.2 纳米材料在荧光成像中的应用

1852年,乔治·G·斯托克斯(George G. Stokes)首次发现萤石晶体在紫外线(Ultraviolet, UV)照射下会发射可见光,他将这种效应命名为“荧光”^[37]。出乎意料的是,荧光的出现成为跨时代的发展,成功地引入了生命科学的新时代。由于其快速响应和高通量,荧光技术在过去几十年中已广泛应用于生物和医学成像研究^[38]。与传统成像技术相比,荧光成像(fluorescence imaging, FLI)具有令人惊叹的空间和时间分辨率,使得在生物体中实现完整且准确的视觉研究成为可能。同时,随着显微技术的发展,

微观世界已经进入人眼可见的范围,进一步的改进也逐渐揭示了纳米尺度^[39]。与传统块体材料相比,纳米材料因其表面、小尺寸、量子效应和宏观量子隧道效应而具有更大的应用潜力和创造价值。作为纳米材料兴起的一部分,荧光纳米材料突然崛起并迅速扩张,因为它们不仅具有纳米相的共同特征,而且表现出优异的荧光性能,使其在生物医学领域有着广泛的应用^[40]。

有机小分子染料广泛用于纳米材料中作为荧光团,通常缀合到纳米载体表面或封装在纳米载体内部。例如,Cy5.5是一种Ex/Em为675/695 nm的花青染料,被报道修饰在喜树碱(Camptothecin, CPT)纳米前药的表面,通过硫醇基团之间的反应可以被氧化肿瘤微环境激活^[41]。Cy5.5衍生物的前药和马来酰亚胺基团的结构。通过活体成像系统(in vivo imaging system, IVIS)观察纳米前药在神经胶质瘤部位的积累^[42]。此外,纳米明胶表面缀合的金纳米颗粒经过Cy5.5修饰,用于神经胶质瘤成像。由于肿瘤区域基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的过度表达,明胶可以被生物降解,导致纳米颗粒收缩,这进一步有利于深层渗透^[42]。Cy5是另一种花青染料,Ex/Em稍短(649/670 nm),用于标记聚合物纳米粒子,聚(L-赖氨酸)接枝聚乙烯亚胺(poly(L-lysine)-grafted-polyethylenimine, PEI-PLL),通过简单搅拌进行实时监测材料的分布^[43]。除花青染料外,DiR(一种通常用于细胞膜标记的亲脂性近红外荧光染料)是另一种常用的探针(Ex/Em=748/780 nm)。由于与磷脂或其他含有亲脂基团的大分子结合时荧光强度显著增强,因此DiR通常缀合到聚合物或蛋白质纳米颗粒上^[44]。例如,DiR被用于标记创新设计的纳米颗粒。这些纳米颗粒的核心由聚(乙二醇)-聚(乳酸)(polyethylene glycol-block-poly(lactic acid), PEG-PLA)嵌段共聚物构成,表面经过细胞穿透肽(cell-penetrating peptide, CPP)的精巧修饰。CPP不仅增强了纳米颗粒的细胞穿透能力,还对尿激酶纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator, uPA)具有特异性敏感性。这种CPP通过精心设计的疏水相互作用与纳米颗粒表面结合,形成了一个智能响应系统。uPA在肿瘤微环境中扮演着关键角色,特别是在病灶处的新生血管细胞和胶质瘤细胞中呈现高表达。其活性与肿瘤的生长、侵袭和转移过程密切相关,这使得uPA成为改善治疗材料靶向积累的理想靶点。基于这种巧妙的设计,研究人员能够在离体和体内实验中清晰地观察到纳米颗粒在主要器官和神经胶质瘤部位的生物分布和富集情况。这种可视化不仅证实了纳米系统的靶向效能,还为进一步优化药物递送策略提供了宝贵的实时数据^[45]。

近红外二区(second near-infrared region, NIR-II)(1 000~1 700 nm)比NIR-I区(700~950 nm)具有更好的时空分辨率和更深的组织穿透力,最近引起了多个

研究小组的极大兴趣^[46]。借助纳米技术,NIR-IIb区(1 500~1 700 nm)的穿颅FLI有可能促进高精度成像引导肿瘤手术^[47]。NIR-II荧光剂的发展也显著拓宽了胶质瘤FLI的应用范围。Su等^[48]研究了基于铈的镧系元素下转换纳米颗粒(downconversion nanoparticles, DCNP),它在NIR-IIb区(1 500~1 700 nm)内产生强烈的发射,可用于体内穿颅骨胶质瘤成像。该材料依次通过Ce³⁺驱动交叉弛豫以最大化跃迁产生1 525 nm处发射。为了获得生物相容性,设计并合成了一种新型染料刷聚合物来封装DCNP,导致平均流体动力学尺寸为(39.9±2.8)nm。聚合物在与DCNP(808 nm)相同的波长下吸收,DCNP充当能量收集器,有利于能量级联下转换过程,以提供增强的NIR-IIb荧光。选择angiopep-2肽作为该系统的受体,与染料刷聚合物涂层的DCNP结合使用,因为它可以与神经胶质瘤细胞上过度表达的低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP)结合。由于该纳米探针的尺寸相对较大,因此使用聚焦超声处理来控制BBB的打开以递送纳米探针。小鼠实验表明,这种基于DCNP的纳米探针能够对神经胶质瘤进行穿颅FLI。该方法与T2加权MRI相当,可用于术中可视化。为了提高BBB渗透性,Liu等^[49]用铈基稀土掺杂纳米粒子涂覆脑肿瘤细胞膜,形成针对神经胶质瘤的NIR-IIb FLI荧光剂。这种纳米颗粒NaYbF₄:Gd,Er,Ce@NaYF₄的直径约为50 nm,经磷脂酰胆碱修饰后能够包被人胶质母细胞瘤细胞膜囊泡,以增加水分散性。动物实验表明,该系统具有良好的免疫逃逸、BBB穿越能力和同源靶向能力。

2.3 纳米材料在光声成像中的应用

光声成像(photoacoustic imaging, PAI)是一种新兴的成像方式,在癌症手术导航方面展现出巨大的潜力^[50]。作为一种混合成像技术,PAI基于PA效应,利用声波检测而不是光学检测^[51]。因此,PAI在深层组织区域产生高空间分辨率^[52]。此外,内源性发色团,例如氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白,可以用作脑血管系统结构成像和氧饱和度功能成像的造影剂^[53]。近年来,PAI图像引导手术发展迅速,带来了各种有价值的发现^[54]。然而,由于正常组织和病变组织之间的差异不明确,很难用内源性造影剂具体地观察肿瘤边缘^[55]。

吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)是美国食品和药物管理局(FDA)批准的染料,可用于癌症定位、手术切缘评估、转移性淋巴结定位以及许多其他临床应用^[56]。最近的报告表明,ICG可能是一种令人印象深刻的PAI造影剂,因为它在近红外区域(near-infrared region, NIR)具有高光学吸收率^[57]。然而,ICG由于其固有的缺点,如水不稳定性、主动靶向性差、血循环短等,很难采用ICG进行体内PA成像^[58]。为了克服这些缺点,开发了各种纳米载体,包括水凝胶和无机以及有机纳米颗粒,以改善其体内性能^[59]。例如,Huang等^[60]设计了一种新型生物相容性

水凝胶,其肽水凝胶主链中含有蜂毒肽,水凝胶基质中含有 ICG,负载效率接近 100%。基于 ICG 的水凝胶在肿瘤区域表现出比游离 ICG 治疗组更强的 PA 信号,表明 ICG 水凝胶在体内 PA 成像方面的优越性。

共轭聚合物(conjugated polymer, CP)纳米粒子由具有离域 π 电子主链的 CP 组成,由于其吸收系数大、光稳定性好和独特的生物相容性,已成为一类有前途的生物医学应用功能纳米材料^[61]。此外,纳米粒子的吸收波长可以通过调节 CP 的分子结构及其粒径来调节^[62]。凭借这些优异的光电特性,不同的 CP 纳米颗粒已被引入作为神经胶质瘤 PAI 的造影剂。例如,Yang 等^[63]设计了 CP 纳米粒子,其在 1 064 nm 处具有 43 mL/(mg·cm)的大质量消光系数。在一项体内实验中,CP 纳米颗粒可以实现出色的 PAI 对比度和 4 cm 深度的深度成像。在荷瘤小鼠模型

中,他们进一步证明 CP 纳米粒子能够实现颅骨以下 3.8 mm 深度神经胶质瘤的 PAI^[64]。

纳米材料在不同检查中的应用见表 2。

3 结论与展望

神经胶质瘤的精确成像对于有效治疗至关重要。本文综述了纳米材料在神经胶质瘤成像中的最新进展。MRI、FLI、PAI 和核医学成像作为常用的成像方式,分别进行了简要介绍,并对相关纳米材料进行了详细总结(如图 1)。然后介绍了用于多模态成像的纳米材料,如 MRI/FLI/MRI/CT/MRI/FLI/PAI。多模态成像可以提供不同方面的综合信息。例如,MRI 反映了肿瘤区域的解剖变化,而核医学成像则揭示了分子水平上的代谢变化,因此它们的结合可以同时呈现结构和功能图像,这是非常有帮

表 2 用于神经胶质瘤成像的新型纳米材料

成像类型	纳米材料种类	主要功能
MRI	Gd-NGO/Let-7g/EPI	Gd ³⁺ 和氧化石墨烯之间的强相互作用有利于提高 MRI 的灵敏度 ^[21]
	Fe-Gd@SiO ₂	通过受体介导靶向 $\alpha v \beta 3$ 整合素阳性癌细胞,双模式 MRI 成像的 T1 正增强与 T2 负增强显著提升诊断准确性 ^[32]
	GrB-SPION	可作为 MRI 的造影增强剂并诱导特异性肿瘤细胞凋亡 ^[29]
	AMB1-VRGD	RGD 标记的磁小体在 MR 图像上的肿瘤对比度具有特定的增强作用 ^[33]
FLI	CPT nanoprodrug	通过 IVIS 观察到纳米前药在胶质瘤部位的积聚 ^[40]
	ANP	表征纳米粒子在主要器官和神经胶质瘤部位的生物分布和富集 ^[41]
	NaNdF 4 NPs	NIR-II FLI 可以穿透完整的头皮和颅骨,在胶质母细胞瘤中达到 4 mm 的深度穿透 ^[47]
PAI	HSA-PAA	基于 ICG 的水凝胶在肿瘤区域表现出比游离 ICG 治疗组更强的 PA 信号 ^[58]
	cRGD@PT NPs	可以实现出色的 PA 对比度和 4 cm 深的成像深度 ^[62]

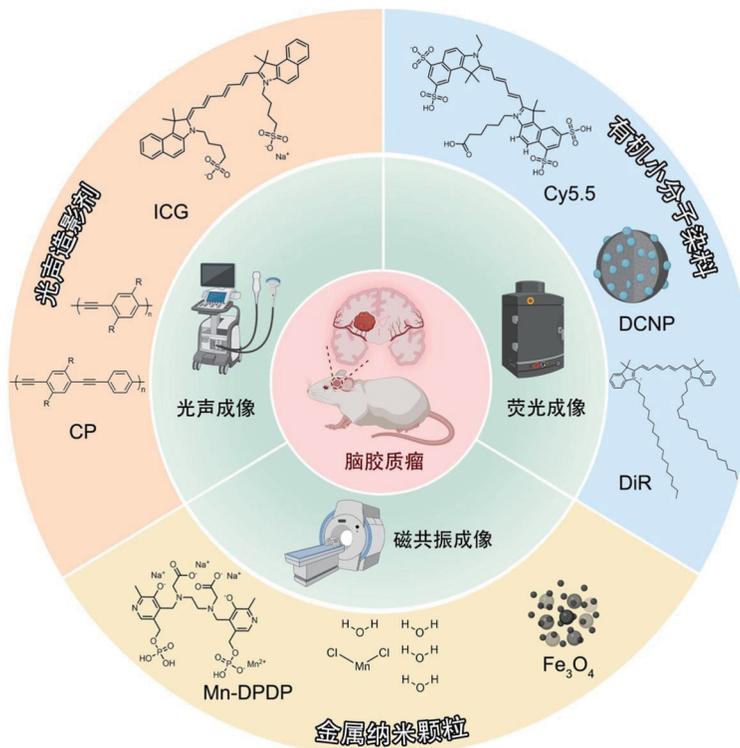


图 1 纳米材料在神经胶质瘤成像中的应用

助的。此外,新出现的成像模式,如化学交换饱和和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)MRI和表面增强罗马共振光谱(surface-enhanced resonance raman spectroscopy, SERRS),未在本次综述中详细描述。纳米材料在几乎所有类型的胶质瘤成像的应用中,在有效穿越BBB、准确勾画胶质瘤边缘和追踪治疗结果方面展现出巨大潜力。

尽管已经取得了重大进展,但纳米材料要造福于神经胶质瘤患者仍然存在巨大挑战:①纳米材料的体内稳定性需要提高。血浆的成分非常复杂,含有多种蛋白质,离子浓度高。系统使用的纳米材料表面可能会形成蛋白冠,这可能会导致靶向能力的丧失。对纳米材料与等离子体之间相互作用的深入研究还很有限,需要更多的努力;②对于多模态成像,需要进一步研究以实现每种成像之间的平衡。将不同类型的成像集成到一个纳米系统中以进行全面诊断是一种很有前景的策略。然而,目前对不同成像组件之间相互作用的集中研究还很有限。只有更好地理解潜在机制才能合成具有更好性能的多模态成像纳米探针;③生物安全相关问题需要进一步消除。尽管人们在提高靶向能力方面付出了巨大的努力,但纳米材料在被消除之前仍然倾向于优先在肝脏、脾脏或肾脏中积累,这可能会导致长期的潜在毒性。此外,分散在大脑中的脱靶纳米材料如金属或金属氧化物纳米颗粒可能会对正常神经元造成损害,这需要进一步的系统评估和优化。神经胶质瘤成像纳米材料的开发需要跨学科合作才能最终应用于临床。

参 考 文 献

- [1] QIN YH, YANG L, YANG YF, et al. Overcoming multiple barriers to deliver photo-gene system for glioma-targeted combined therapy[J]. *J Control Release*, 2024, 376: 542-552.
- [2] WAGNER MW, JABEHDAR MARALANI P, BENNETT J, et al. Brain tumor imaging in adolescents and young adults: 2021 WHO updates for molecular-based tumor types[J]. *Radiology*, 2024, 310(2): e230777.
- [3] SONG BQ, WANG X, QIN LJ, et al. Brain gliomas: diagnostic and therapeutic issues and the prospects of drug-targeted nanodelivery technology[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107308.
- [4] ZHANG HX, LIU KY, BA RC, et al. Histological and molecular classifications of pediatric glioma with time-dependent diffusion MRI-based microstructural mapping[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(6): 1146-1156.
- [5] 曾旖旎,李文君,朱安定,等.多模态磁共振技术在脑内环形强化病变中的诊断价值[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2024, 51(1): 7-16.
- [6] HU LS, D'ANGELO F, WEISKITTEL TM, et al. Integrated molecular and multiparametric MRI mapping of high-grade glioma identifies regional biologic signatures[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6066.
- [7] 刘艳玲,付星卉,潘奇,等.合成MRI在高级别脑胶质瘤术后复发与放射性损伤鉴别中的应用[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2023, 50(6): 40-46.
- [8] FAN HQ, LUO YL, GU F, et al. Artificial intelligence-based MRI radiomics and radiogenomics in glioma[J]. *Cancer Imaging*, 2024, 24(1): 36.
- [9] WENINGER L, ECKE J, JÜTTEN K, et al. Diffusion MRI anomaly detection in glioma patients[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 20366.
- [10] CHAKRABARTI R, GUPTA V, VYAS S, et al. Correlation of dual energy computed tomography electron density measurements with cerebral glioma grade[J]. *Neuroradiol J*, 2022, 35(3): 352-362.
- [11] HAN L, HUANG XY, LIU XW, et al. Evaluation of the anti-angiogenic effect of bevacizumab on rat C6 glioma by spectral computed tomography[J]. *Acta Radiol*, 2021, 62(1): 120-128.
- [12] OUYANG ZQ, ZHENG GR, DUAN XR, et al. Diagnostic accuracy of glioma pseudoprogression identification with positron emission tomography imaging: a systematic review and meta-analysis[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2023, 13(8): 4943-4959.
- [13] SHAW TB, JEFFREE RL, THOMAS P, et al. Diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of glioma[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2019, 63(5): 650-656.
- [14] JIA HR, XIE TW. Tracers progress for positron emission tomography imaging of glial-related disease[J]. *J Biomed Res*, 2022, 36(5): 321-335.
- [15] AVASTHI A, CARO C, POZO-TORRES E, et al. Magnetic nanoparticles as MRI contrast agents[J]. *Top Curr Chem (Cham)*, 2020, 378(3): 40.
- [16] ANANI T, RAHMATI S, SULTANA N, et al. MRI-traceable theranostic nanoparticles for targeted cancer treatment[J]. *Theranostics*, 2021, 11(2): 579-601.
- [17] CAI XX, ZHU QX, ZENG Y, et al. Manganese oxide nanoparticles as MRI contrast agents in tumor multimodal imaging and therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 8321-8344.
- [18] BLANCO-ANDUJAR C, WALTER A, COTIN G, et al. Design of iron oxide-based nanoparticles for MRI and magnetic hyperthermia[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2016, 11(14): 1889-1910.
- [19] MALI A, KAIJZEL EL, LAMB HJ, et al. ¹⁹F-nanoparticles: platform for *in vivo* delivery of fluorinated biomaterials for ¹⁹F-MRI[J]. *J Control Release*, 2021, 338: 870-889.
- [20] CHEN SH, HUANG LY, HUANG B, et al. Ultrasmall MnSe nanoparticles as T₁-MRI contrast agents for *in vivo* tumor imaging[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(9): 11167-11176.
- [21] LIPENGOLTS AA, FINOGENOVA YA, SKRIBITSKY VA, et

- al. CT and MRI imaging of theranostic bimodal Fe₃O₄@Au NanoParticles in tumor bearing mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 70.
- [22] GERALDES CFGC. Rational design of magnetic nanoparticles as T₁-T₂ dual-mode MRI contrast agents[J]. *Molecules*, 2024, 29(6): 1352.
- [23] YANG Y, CHEN S, LI H, et al. Engineered paramagnetic graphene quantum dots with enhanced relaxivity for tumor imaging[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(1): 441-448.
- [24] WU QM, PAN W, WU GF, et al. CD40-targeting magnetic nanoparticles for MRI/optical dual-modality molecular imaging of vulnerable atherosclerotic plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 369: 17-26.
- [25] HAN Z, LIU GS. CEST MRI trackable nanoparticle drug delivery systems[J]. *Biomed Mater*, 2021, 16(2): 024103.
- [26] KIM JW, WANG J, KIM H, et al. Pseudo single domain NiZn- γ Fe₂O₃ colloidal superparamagnetic nanoparticles for MRI-guided hyperthermia application[J]. *Nanotechnology*, 2022, 33(13): 135701.
- [27] KIM P, SEROV N, FALCHEVSKAYA A, et al. Quantifying the efficacy of magnetic nanoparticles for MRI and hyperthermia applications via machine learning methods[J]. *Small*, 2023, 19(48): 2303522.
- [28] LV SX, SUN JH, GUO CY, et al. PAI/MRI visualization of tumor derived cellular microvesicles with endogenous biopolymer nanoparticles modification[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 2883-2890.
- [29] KAWAMURA W, MIURA Y, KOKURYO D, et al. Density-tunable conjugation of cyclic RGD ligands with polyion complex vesicles for the neovascular imaging of orthotopic glioblastomas[J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2015, 16(3): 035004.
- [30] CHIRIZZI C, GATTI L, SANCHO-ALBERO M, et al. Optimization of superfluorinated PLGA nanoparticles for enhanced cell labelling and detection by ¹⁹F-MRI[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 220: 112932.
- [31] SHEVTSOV M, STANGL S, NIKOLAEV B, et al. Granzyme B functionalized nanoparticles targeting membrane Hsp70-positive tumors for multimodal cancer theranostics[J]. *Small*, 2019, 15(13): e1900205.
- [32] LI TT, YANG YL, JING WY, et al. Melanin-gelatin nanoparticles with both EPR effect and renal clearance for PA/MRI dual-modal imaging of tumors[J]. *Biomater Adv*, 2022, 134: 112718.
- [33] CHEN C, GE JX, GAO Y, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles: a next generation contrast agent for magnetic resonance imaging[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2022, 14(1): e1740.
- [34] POPOV AL, SAVINTSEVA IV, KOZLOVA TO, et al. Heavily Gd-doped non-toxic cerium oxide nanoparticles for MRI labelling of stem cells[J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1165.
- [35] ZHOU XX, XU XD, HU QH, et al. Novel manganese and polyester dendrimer-based theranostic nanoparticles for MRI and breast cancer therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(3): 648-656.
- [36] STOLL JA, LACHOWICZ D, KMITA A, et al. Synthesis of manganese zinc ferrite nanoparticles in medical-grade silicone for MRI applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5685.
- [37] STOKES G G. On the change of refrangibility of light[J]. *Phil Trans R Soc*, 1852, 142: 463-562.
- [38] SHAO CY, LI ZF, ZHANG CC, et al. Optical diagnostic imaging and therapy for thyroid cancer[J]. *Mater Today Bio*, 2022, 17: 100441.
- [39] LIU Q, LI SF, MA D, et al. Ros-responsive nano-platform for lipid-specific fluorescence imaging of atherosclerosis[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2024, 667: 520-528.
- [40] CAO ZC, ZHANG XY, WEI Z, et al. Thrombus-targeted nanoagents for NIR-II diagnostic fluorescence imaging-guided flap thromboembolism multi-model therapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 447.
- [41] XU LL, LIU NH, ZHAN WJ, et al. Granzyme B turns nanoparticle fluorescence "on" for imaging cytotoxic T lymphocyte activity *in vivo*[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(11): 19328-19334.
- [42] LIU JR, GUO CZ, LI CX, et al. Redox/pH-responsive hollow manganese dioxide nanoparticles for thyroid cancer treatment[J]. *Front Chem*, 2023, 11: 1249472.
- [43] HE HY, SUN DW, PU HB, et al. A SERS-fluorescence dual-signal aptasensor for sensitive and robust determination of AFB1 in nut samples based on Apt-Cy5 and MNP@Ag-PEI[J]. *Talanta*, 2023, 253: 123962.
- [44] LÁZARO-IBÁÑEZ E, FARUQU FN, SALEH AF, et al. Selection of fluorescent, bioluminescent, and radioactive tracers to accurately reflect extracellular vesicle biodistribution *in vivo*[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(2): 3212-3227.
- [45] ZHANG MF, CHEN XS, YING M, et al. Glioma-targeted drug delivery enabled by a multifunctional peptide[J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(3): 775-781.
- [46] DAI HM, WANG XR, SHAO JJ, et al. NIR-II organic nanotheranostics for precision oncotherapy[J]. *Small*, 2021, 17(44): e2102646.
- [47] ZHANG K, CHEN FR, WANG LD, et al. Second near-infrared (NIR-II) window for imaging-navigated modulation of brain structure and function[J]. *Small*, 2023, 19(14): 2206044.
- [48] SU L, ZHU K, GE X, et al. X-ray activated nanoprodruig for visualization of cortical microvascular alterations and NIR-II image-guided chemo-radiotherapy of glioblastoma[J]. *Nano Lett*, 2024, 24(12): 3727-3736.
- [49] LIU Y, HU P, ZHENG Z, et al. Photoresponsive vaccine-like CAR-M system with high-efficiency central immune regulation for inflammation-related depression[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(11): e2108525.
- [50] ANDERIES BJ, SATTUR MG, WELZ ME, et al. Photoacoustic

- imaging for maximizing glioma resection[J]. *World Neurosurg*, 2017, 107: 906-907.
- [51] SONG W, WANG YC, CHEN H, et al. Label-free identification of human glioma xenograft of mouse brain with quantitative ultraviolet photoacoustic histology imaging[J]. *J Biophotonics*, 2022, 15(5): e202100329.
- [52] NAJAFZADEH E, GHADIRI H, ALIMOHAMADI M, et al. Evaluation of multi-wavelengths LED-based photoacoustic imaging for maximum safe resection of glioma: a proof of concept study[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2020, 15(6): 1053-1062.
- [53] NAJAFZADEH E, GHADIRI H, ALIMOHAMADI M, et al. Application of multi-wavelength technique for photoacoustic imaging to delineate tumor margins during maximum-safe resection of glioma: a preliminary simulation study[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 70: 242-246.
- [54] LIU CB, CHEN JQ, ZHU Y, et al. Highly sensitive MoS₂-indocyanine green hybrid for photoacoustic imaging of orthotopic brain glioma at deep site[J]. *Nanomicro Lett*, 2018, 10(3): 48.
- [55] LYU S, LU SY, GUI CH, et al. A NIR-II photoacoustic/NIR-IIa fluorescent probe for targeted imaging of glioma under NIR-II excitation[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(3): 1861-1871.
- [56] CHAUDHARY Z, KHAN GM, ABEER MM, et al. Efficient photoacoustic imaging using indocyanine green (ICG) loaded functionalized mesoporous silica nanoparticles[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(12): 5002-5015.
- [57] SINGH S, GIAMMANCO G, HU CH, et al. Size-tunable ICG-based contrast agent platform for targeted near-infrared photoacoustic imaging[J]. *Photoacoustics*, 2023, 29: 100437.
- [58] QIU TT, PENG CH, HUANG L, et al. ICG clearance test based on photoacoustic imaging for assessment of human liver function reserve: an initial clinical study[J]. *Photoacoustics*, 2023, 31: 100511.
- [59] KAJITA H, OH A, URANO M, et al. Photoacoustic lymphangiography[J]. *J Surg Oncol*, 2020, 121(1): 48-50.
- [60] HUANG CJ, GUAN XL, LIN H, et al. Efficient photoacoustic imaging with biomimetic mesoporous silica-based nanoparticles[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 762956.
- [61] HE YC, PAN Y, ZHAO X, et al. NIR-II absorptive dithienopyrrole-thiadiazolobenzotriazole conjugated polymer for photoacoustic imaging-guided glioblastoma multiforme photothermal therapy[J]. *Acta Biomater*, 2022, 152: 546-561.
- [62] CHEN JQ, QI J, CHEN C, et al. Tocilizumab-conjugated polymer nanoparticles for NIR-II photoacoustic-imaging-guided therapy of rheumatoid arthritis[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(37): 2003399.
- [63] YANG Y, CHEN J, YANG Y, et al. A 1064 nm excitable semiconducting polymer nanoparticle for photoacoustic imaging of gliomas[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(16): 7754-7760.
- [64] QIAN CG, CHEN YL, FENG PJ, et al. Conjugated polymer nanomaterials for theranostics[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(6): 764-781.

责任编辑:王荣兵