

纳米材料在血管成像中的应用进展

张恒昌¹, 刘后洋¹, 黄龙仁¹, 陈凌¹, 张正国^{2*}

¹北方民族大学医学技术学院, 宁夏 银川

²北方民族大学化学与化学工程学院, 宁夏 银川

收稿日期: 2023年4月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月14日

摘要

重点介绍了纳米材料在血管成像中的应用, 对低毒副作用, 高影像质量的血管造影进行了展望。对血管成像进行了简单的介绍, 针对造影剂衍生病的问题, 以新型纳米材料作为切入点, 提出解决方案, 同时归纳了新型纳米材料在血管成像中的优势并对未来纳米材料包裹的无害化造影剂提供了参考方向。

关键词

纳米材料, 血管成像, 造影剂, 医学影像

Progress of the Application of Nanomaterials in Vascular Imaging

Hengchang Zhang¹, Houyang Liu¹, Longren Huang¹, Ling Chen¹, Zhengguo Zhang^{2*}

¹School of Medical Technology, North Minzu University, Yinchuan Ningxia

²School of Chemistry and Chemical Engineering, North Minzu University, Yinchuan Ningxia

Received: Apr. 11th, 2023; accepted: Jul. 5th, 2023; published: Jul. 14th, 2023

Abstract

The application of nanomaterials in angiography is mainly introduced, and the prospect of low toxicity side effects and high image quality angiography is presented. In this paper, a brief introduction is made to angiography, aiming at the problems of contrast medium-derived diseases, a new nanomaterial is taken as the entry point, and a solution is proposed. At the same time, the advantages of the new nanomaterial in angiography are summarized, and a reference direction is

*通讯作者。

provided for the harmless contrast agent wrapped by nanomaterial in the future.

Keywords

Nanomaterials, Angiography, Contrast Agent, Medical Imaging

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

血管成像自诞生以来就备受瞩目。在微创手术兴起的今天,医学成像,尤其是血管成像,给予了医学界很大的帮助,同时也改善了患者的恢复时间和结果。截至目前,数字减影血管影像造影、计算机断层血管影像造影和双相超声仍然是血管外科最为常用的成像方法[1]。随着医学成像相关技术的革新,造影剂的种类也越发丰富,但是相应的弊端也随之显现。辐射、造影剂对人体的毁损等缺陷成为了医学发展不得不攻克的一个难关。有着独特性能的纳米材料的问世使得医学成像突破难关有了新的可能。纳米材料介孔纳米硅球(mesoporous silica nanoparticles, MSNs)为例,利用无毒的亲水聚合物(如聚乙二醇)修饰 MSNs 材料,可以在颗粒周围形成水合层,从而增加血液循环时间,同时也可以有效防止非特异性蛋白的吸附,减少生物毒性,而且使其具有良好的生物可降解能力[2]。可以说,纳米材料改良的造影剂是减少造影剂生物毒性、提高造影剂生物可降解能力,使造影剂代谢速度可调控以及灵活程度可掌控的关键所在。本文主要介绍了造影剂引发的并发症,重点介绍了纳米材料在血管成像中的潜力,并对未来造影剂的机制作出了设想。

2. 血管成像

血管成像,最早出现于 1896 年维也纳的 X 线血管成像是其雏形,目前较为常见的解释为快速向患者血管中注射造影剂,使其通过人体循环系统进行循环,随后在人体血管内造影剂浓度达到最大时,进行血管扫描,再通过后期跟进处理,重新构建出人体目标血管三维立体图像的技术手段,被广泛应用在临床中。

目前,血管成像技术主要分为两类:非光学成像和光学成像。较为主流的数字减影血管影像造影(Digital Subtraction Angiography, DSA)、磁共振血管影像造影(Magnetic resonance angiography, MRA)和 CT 血管影像造影(Computed tomography angiography, CTA)属于非光学成像。其中 CTA、MRA 为解决微血管变化,被限制了分辨影像中细微结构的能力。DSA 虽然使影像中分辨细微结构的能力,也就是高对比度分辨力变得更高了,但是其对人体具有更为强烈、更为迅速以及更为明显的恶性影响,同时成像系统对患者存在运动行为的组织的瞬时成像能力变低,除此之外还有其他的一些不良反应,使得 DSA 在临床上使用时,需要进行多方面的考量[3]。

血管成像技术主要应用在介入放射学、神经放射、胸腹主动脉、肺和纵隔等多个领域。在针对心脏的研究中,血管成像技术被用来判定心脏的功能是否正常、观察监测心脏的心室心壁运动、对冠状动脉进行造影、辅助诊断先天性心脏病和计算动脉血液流动速度等[4]。在肿瘤生物学方面,血管成像可通过对肿瘤生成的新血管进行监测来研究癌症的生长和进展,同时评估抗肿瘤和抗血管生成药物的疗效。这

对肿瘤的诊断、预后和治疗起着至关重要的作用[5]。血管成像的诞生和应用毫无疑问是人类医疗界和学术界的一大进步。

2.1. 造影剂在血管成像中的应用

血管成像技术，主要是依靠血管造影的方法，发现病变组织的病理血管，然后有目标的经医疗手段向靶血管内注入药物，从而达到治疗目的。而注入的药物或栓塞剂就是造影剂。

造影剂主要被分为两大类，一种属于盐类，在水溶液中可以离解成阴阳离子，被称为离子型造影剂，一种是在水溶液中不离解成离子的造影剂，即非离子型造影剂[6]。Meglumine Diatrizoate，也就是泛影葡胺，属于第一种，是典型的离子型造影剂，多用于心脏、腹部等部位造影[7]。典型的非离子型造影剂除欧乃派克外，还有优维显、碘海醇等，大多用于神经系统造影检查[8]。

2.2. 造影剂衍生病

随着造影技术的普及，造影技术所存在辐射、造影剂衍生病等缺点也逐渐显现出来。患者的忧虑带来了相比于疾病本身更严重的威胁，因为患者会因为担忧而拒绝可能拯救生命的成像检测。截至目前，辐射问题可通过优化图像采集技术、图像重建技术、磁共振等方式尽量将至最低，但造影剂带来的衍生疾病问题，还没有更好的解决方法[9]。尤其是目前应用血管成像技术已经成为了医学上诊断的重要手段，而血管成像的特殊性就在于注射所用的造影剂不可避免地受检者造成了不同程度的损伤。虽然在临床上较为罕见，但仍有部分衍生病存在影响着患者的选择，如：造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)、造影剂脑病(contrast-induced encephalopathy, CIE)，这些衍生病，使得血管成像直接或间接的成为了加重患者医疗需求的罪魁祸首。

2.2.1. 造影剂肾病

CIN 指的是造影剂引发的肾脏疾病，通常解释为使用造影剂后的 72 h 内，患者出现的血清肌酐升高至 $\geq 25\%$ 或 44 mmol/L 的现象[10]。

该病发病机制复杂，目前主要机制是：造影剂因为种种原因对肾脏中肾小管上皮细胞造成的直接损伤；造影剂进入人体后通过一系列过程间接导致的肾髓质缺血。研究表明，CIN 的发病概率与年龄有较强相关性，且呈线性相关，高龄人群更易出现 CIN，且心血管疾病和糖尿病患者是 CIN 的高危因素[10]。目前临床上并无特殊的治疗手段。目前，由造影剂引发的该疾病对肾脏的毁损已经吸引了医疗界和学术界的目光，关注度居高不下。

2.2.2. 造影剂脑病

造影剂脑病，虽然较为罕见，但是的确与造影剂有极大关联，属于并发症的一种，该疾病可使患者产生一些神经症状，例如：癫痫、意识模糊、头痛、皮质盲。而针对这些症状，目前现有的解释有三种：一种是脑血管结构自身存在问题，动脉血管造影剂通过打开毛细血管紧密连接或增强内皮细胞吞噬作用穿透血—脑脊液屏障，进入枕叶大脑皮质，影响了神经细胞膜；一种是高剂量的造影剂本身存在的理化性质，例如：渗透压，溶解性，黏度，破坏了血—脑脊液屏障(blood-cerebrospinal fluid barrier, BCBF)；一种是造影剂刺激了血管壁引起了血管壁痉挛[11]。研究发现，高龄、男性、高血压、肾脏功能曾受到伤害是 CIE 高危因素。若患者患有慢性高血压，在注入造影剂后，可通过损伤 BCBF 使造影剂外渗，诱发该疾病。据目前现有资料，CIE 发作时间大多在介入手术后的几个小时至几天内，极个别出现在一个月后。且 CIE 呈自限性，多数患者在 72 小时内症状完全消失，自身恢复，小部分(约 15%)死于脑水肿或存在持续的功能缺陷[11]。所以 CIE 越早发现，越早治疗，对患者越有利。

3. 纳米材料在改良造影剂中的应用

3.1. 纳米材料独特的优势

纳米材料指的是结构尺寸在纳米等级的新材料，其在性能方面是比较活跃的，且表面原子丰富、面积大，同时相邻的结构之间存在相互作用等关系[12]。

21 世纪以来，随着医疗水平的进步，医学界对于临床的要求也逐步提升，而纳米材料因为其优异的特性受到了医学界的青睐。因为同时具有量子尺寸效应、小尺寸效应、宏观量子隧道效应、表面与界面效应等特性的粒子多为粒径在纳米尺度分布的纳米粒子，而且其具有易于区分于大尺寸材料的特性，拥有声、光、磁热、电以及其它优异的化学物理性质[13]。而纳米材料独特的优势加之其易于表面修饰的性能，使得纳米材料成为了实验与临床研究的首选。

3.2. 纳米材料在造影剂中的应用

目前，纳米材料被广泛应用在医学中。在医学检测领域，纳米材料可用于对具有传染能力的疾病、癌症、消渴症、出现在心血管方面疾病和神经逆行性疾病的诊断。而在医学影像领域多用于磁共振成像、计算机体层摄影、正电子发射断层成像和光声成像技术等技术。纳米材料造影剂也应运而生，见表 1。

Table 1. Elements and advantages of various nano-contrast agents [14]

表 1. 多种纳米造影剂的元素及优点[14]

造影剂	所用元素	元素含量	优点
2,3,5-triiodo α -tocopheryl-PEG	碘		对生物体具有较高安全性；对肝细胞具有较强选择性；可通过阻止肾脏清除而在体内较长时间停留，在血液中的半衰期约 540 分钟
Rhodamine-labeled iodicanol-loaded liposomes	碘	0.535 mg/g	具有较高的造影效力
Liposomal-1	碘	0.275 mg/g	非肾脏清除造影剂；造影效果较强
DHLA-PEGn-OH loaded Ag-Au-Se	金		对比度良好；水溶性高，可增加血液循环时间；具有抗菌和荧光特性
DHLA-PEGn-OH loaded Ag-Au-Se	金	(100~3000) mg/L	SPECT/MRI/CT 三模态成像的造影剂；可选择性使细胞摄取造影剂的能力增强
Ba-MNPs-mPEG	钡	(0~3000) mg/L	X 线衰减系数率与相同浓度的碘海醇略高；毒性可降低
PEGlyated-NaHoF ₄	钬		是 MRI 和 CT 双模态成像造影剂；造影效率高
BaHoF ₅ @SiO ₂ @QDs/HA NPs	钡、钬	(0~800) mg/L	FL 和 CT 双模态成像造影剂
ReS ₂	铼		在尺寸不高于等于 10 nm 的时，单分散性和水溶性好；相比于碘海醇就有更高亮度，造影效果好；细胞毒性低；可应用于肿瘤光热疗法
GdF ₃	钆	(0~12,000) mg/L	具有较高稳定性和生物相容性 L

3.3. MSNs 应用在造影剂中的可能

3.3.1. MSNs 的优势

现有的纳米造影剂多为金属材料,其在生物毒性、药物代谢等方面仍待研究。金属纳米材料在降解、排出和转化等方面仍待评估。而目前现有的部分纳米材料,如 MSNs,在物理和化学领域均具有能够调控的特殊性能,包括比表面积、孔结构、粒径和表面功能化[2]。同时负载和释放治疗药物与生物分子可由其独特的多孔洞结构完成,其成为理想药物递送系统的设想也因此成为可能。在 DSA 中,MSNs 作为一个可靠安全的输送媒介,可用于包裹和输送造影剂,见图 1。一般来说,纳米材料作为造影剂递送系统,需要满足一定的基础条件,例如运载量要尽可能的大,能够较完整的包裹药物,以及不稳定性要低等。而不同形状的 MSNs (球状、海胆状、棒状)可以达到各种实验要求,能够极大提高这类纳米材料承载造影剂的灵活性。除此之外,MSNs 作为一种无机化合物媒介,能够保护存在于介孔内的造影剂分子,使其免受生物系统环境对其照成的影响。

针对一些需要进行长期体内血管成像的病人,可通过使用对人体无害的亲水聚合物来对 MSNs 材料进行修饰,因为这样可以使颗粒被包裹在水合层内,从而使血液循环的时间增加。另外,在纳米材料上使用聚乙二醇修饰,可以通过避免除特异性蛋白外的蛋白的附着、阻拦颗粒堆积来降低生物的毒副作用和确保材料在生物体特定部位引发合适反应。虽然该材料易在肝脏和脾脏累积,但是其具有良好的生物可降解能力,最终会被降解为可水溶的硅酸被排出体外[2]。

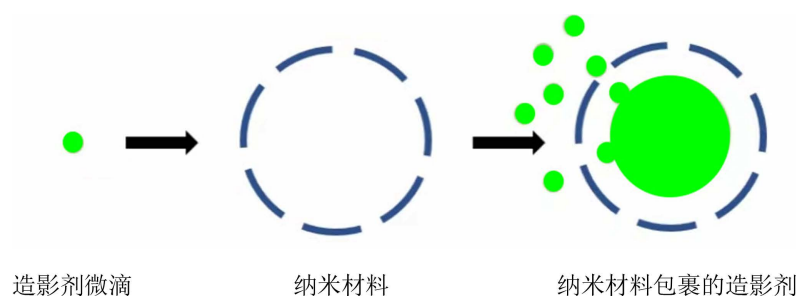


Figure 1. Contrast agent wrapped in nano-materials

图 1. 纳米材料包裹的造影剂

3.3.2. MSNs 的安全性

基于对纳米材料输送造影剂安全性的考虑,纳米材料需要较高的稳定性,这样才能能够在输送造影剂的过程中不对血管产生刺激作用。多种研究表明,MSNs 的毒性可能由其颗粒形状,粒径大小等材料的物理特性决定。例如,针对肾脏来说,当颗粒大小不大于等于 10 nm 的时候,该纳米很快就会被排出体外[2]。故小于该粒径的颗粒用来制作造影剂载体可将造影剂对机体的损害降至最低。

4. 总结与展望

传统的造影剂已不能满足日益增长的医疗需求,新兴的纳米材料造影剂被广泛应用已是必然。具有特殊物理化学性质的纳米材料,在造影剂方面具有巨大的优势:有利于成像的高 X 线吸收系数;复合纳米造影剂具有更多的功能;可根据不同需求对造影剂进行表面修饰;部分纳米材料可应用在造影剂中,使造影剂无害化成为可能。但是,要临床应用纳米材料包裹的造影剂,仍有一些问题需要解决,如大规模生产纳米材料、成本的降低、纳米造影剂稳定性的控制、制备方法的改良以及粒径大小的调控等。相信经过各领域科研人员的不懈努力、纳米造影剂的不断发展,低毒性甚至无害化纳米造影剂一定会诞生。而上述问题一旦解决,医疗领域必然会步入一个新的时代。

基金项目

北方民族大学青年人才培育项目(2019KYQD044), 北方民族大学创新、创业训练项目(2023-XJ-YJ-001, 2023-cyxm-005)。

参考文献

- [1] Sinha, K., Berczeli, M., Lumsden, A.B. and Roy, T.L. (2022) Imaging: New Frontiers in Vascular Training. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, **18**, 39-48. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1093>
- [2] 王小妮, 魏娟娟, 欧阳津, 等. 功能化二氧化硅纳米材料在肿瘤治疗领域的应用[J]. 科学通报, 2022, 67(20): 2333-2351.
- [3] Wang, Z.A., Wang, X., Wan, J.B., Xu, F.J., Zhao, N.N. and Chen, M.W. (2021) Optical Imaging in the Second near Infrared Window for Vascular Bioimaging. *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, **17**, Article ID: 2103780. <https://doi.org/10.1002/sml.202103780>
- [4] 高元桂. 数字减影血管造影(DSA)的新进展[J]. 北京医学, 1988(4): 239-240+243.
- [5] Wang, H.L., Yang, H.T., Xu, Z.P., Liu, X., Roberts, M.S. and Liang, X.W. (2018) Anionic Long-Circulating Quantum Dots for Long-Term Intravital Vascular Imaging. *Pharmaceutics*, **10**, 244. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040244>
- [6] 任鲜华. 肝癌介入手术患者 CT 增强扫描的不良反应和护理措施[J]. 解放军护理杂志, 2017, 34(13): 48-50.
- [7] 黄唤唤. 具有 CT 响应的纳米硫化铋的制备、表征及应用[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [8] 张军杰. 药物联合治疗慢性非细菌性前列腺炎[J]. 河北医学, 2006(2): 179-180.
- [9] Summerlin, D., Willis, J., Boggs, R., Johnson, L.M. and Porter, K.K. (2022) Radiation Dose Reduction Opportunities in Vascular Imaging. *Tomography*, **8**, 2618-2638. <https://doi.org/10.3390/tomography8050219>
- [10] 巨佳, 魏玉英. 造影剂肾病的预防及护理[J]. 甘肃医药, 2022, 41(9): 778-780.
- [11] 何洪真, 史晓英, 赵金叶, 等. 造影剂脑病的研究进展[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(6): 390-393.
- [12] 祝蕾, 朱坤福. 纳米材料在现代医学影像上的应用研究[J]. 信息记录材料, 2021, 22(9): 30-31.
- [13] 徐颖, 张宇. 纳米材料在医学检测与疾病诊断中的应用[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(1): 33-40.
- [14] 孙小艳, 董仕鹏, 李奥, 等. 纳米 CT 造影剂的研究现状及未来发展[J]. 中国基础科学, 2021, 23(6): 78-84.