

·技术研究·

新型磁共振造影剂介孔二氧化硅钆掺合纳米颗粒的研制

张永裕¹, 刘立志¹, 冯宇鹏², 崔春艳¹, 王金花¹, 谢富康², 邵元智³, 李立¹

(1.中山大学肿瘤防治中心影像介入科, 广东广州 510060; 2.中山大学中山医学院人体解剖与组织胚胎学教研室, 广东广州 510080; 3.中山大学物理科学与工程技术学院, 广东广州 510275)

摘要:【目的】研制一种新型顺磁性高的含钆纳米材料介孔二氧化硅钆掺合纳米颗粒(Gd-MCM-41), 评估其应用于影像学诊断的可行性。【方法】将 Gd 掺合到 MCM-41 的介孔孔道中, 制备含钆纳米材料 Gd-MCM-41, 透射电镜观察该纳米材料特征; X-射线能谱仪测量复合材料内的钆含量; 0.5T 核磁共振分析仪测定该材料的弛豫率 R1、R2; 1.5T 磁共振成像系统观察其在 Balb/c 裸鼠体内和鼻咽癌 CNE-2 裸鼠移植瘤的分布特点。【结果】制备的含钆纳米颗粒呈圆球形, 直径约 80~150 nm。X-射线能谱仪测量该复合材料内的钆含量(质量百分比)约 2.89%。加入分散剂 Tween 研磨分散后, Gd-MCM-41 在 0.5T 的纵向弛豫率 R1、横向弛豫率 R2 分别为 7.45 mmol⁻¹·L·S⁻¹、10.97 mmol⁻¹·L·S⁻¹, 显著高于常规造影剂 Gd-DTPA(R1, 4.27 mmol⁻¹·L·S⁻¹; R2, 4.99 mmol⁻¹·L·S⁻¹)。含钆纳米造影剂静脉注射后, 1 min 胸主动脉信号强度明显增高, 约 30~60 min 达峰, 随后信号强度渐降, 该材料主要在肝脏分布和代谢, 并使鼻咽癌 CNE-2 裸鼠移植瘤在 MR 图像上较明显强化。【结论】本研究成功制备了含钆纳米材料的新型磁共振造影剂, 在肿瘤局部聚集, 为进一步研究和应用于影像诊断奠定了基础。

关键词: 磁共振成像; 造影剂; 钆; 纳米

中图分类号: R445.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2011)02-0256-07

Synthesis and Characterization of Gd³⁺ Incorporated Mesoporous SiO₂ Nanoparticles, a New Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent

ZHANG Yong-yu¹, LIU Li-zhi¹, FENG Yu-peng², CUI Chun-yan¹, WANG Jin-hua¹, XIE Fu-kang²,
SHAO Yuan-zhi³, LI Li¹

(1. Imaging Diagnostic and Interventional Center, State Key Laboratory of Oncology in Southern China//Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; 2. Department of Histology and Embryology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 3. College of Physics and Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: 【Objective】 To prepare Gd³⁺ incorporated mesoporous SiO₂ nanoparticles (Gd-MCM-41), a gadolinium-containing nanometer particles with high paramagnetism, as a novel MRI contrast agent. 【Methods】 Gadolinium was incorporated into a mesoporous silica nanoparticle MCM-41 to prepare Gd-MCM-41. The superficial syndrome, Gd loading and magnetic susceptibility of the Gd-incorporated material were detected by high-resolution transmission electron micrographs, energy dispersive X-ray spectrometer and 0.5T NMR analyzer, respectively. The distribution of this nanosized particles in Balb/c nude mice and nasopharyngeal carcinoma (NPC) xenografted CNE-2 tumors were analyzed using a 1.5 T MR scanner. 【Results】 The globular-shaped Gd-containing mesoporous nanoparticle was approximately 80 nm to 150 nm in diameter. This Gd-containing material has a Gd loading of 2.89 wt %. The particles dispersed with dispersant Tween have an R1 of 7.45 mmol⁻¹·L·S⁻¹ and R2 of 10.97 mmol⁻¹·L·S⁻¹ at 0.5 T respectively. After tail vein intravenous administration, the Gd-containing nanoparticles were mainly distributed in the liver, and the significant enhancement was demonstrated in NPC CNE-2 xenografted tumors. 【Conclusion】 A gadolinium-containing nanoparticle Gd-MCM-41 might be a novel nanoparticle contrast agent for magnetic resonance imaging.

Keywords: magnetic resonance imaging; contrast agent; gadolinium; nanoparticle

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(2): 256-262]

收入日期: 2010-12-03

基金项目: 科技部“863”计划项目(2007AA021901); 国家自然科学基金(30770629); 广东省科技计划项目(2007B060401062)

作者简介: 张永裕, 硕士研究生, E-mail: zzybo@126.com; * 通信作者: 李立, 主任医师, E-mail: li2@mail.sysu.edu.cn

在临床 MR 检查中,常常需要用磁共振造影剂改变体内局部组织中氢核系统弛豫率而提高正常结构与病灶组织的成像对比度或显示体内器官的功能状态^[1]。目前应用最广泛的磁共振造影剂是顺磁性磁共振造影剂二乙三胺五乙酸钆(Gd-DTPA),它可以增强组织之间的信号差异,显示微小病灶以及与正常结构相仿的病灶,有效地提高磁共振成像的诊断水平。然而,Gd-DTPA 是一种结构非常稳定的化合物,难以与生物大分子螯合,不能作为靶向显像的载体^[2-3]。因此,迫切需要研制一种磁敏感性高、易于表面修饰连接特异性配体,且生物相容性良好的新型造影剂,应用于磁共振分子影像研究^[4-5]。本研究在前期工作的基础上^[6],采用新型的高分子模板,改进制备工艺,制备一种中等粒径的含钆纳米材料——介孔二氧化硅钆掺杂纳米颗粒(Gd³⁺ incorporated mesoporous SiO₂ nanoparticles, Gd-MCM-41),检测其表征,并初步分析该纳米材料的磁共振成像情况,为进一步评估其应用于活体磁共振分子成像的可行性提供依据。

1 材料与方 法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 无特殊病原体 Balb/c 裸鼠 12 只,雌性,4~6 周龄,购自广州中医药大学实验动物中心。昆明种小白鼠(清洁级)3 只,雌性,由中山大学实验动物中心提供,4~6 周龄,体质量为 18~22 g。

1.1.2 主要试剂 阳离子表面活性剂十六烷基三甲基溴化胺(cetyltrimethylammonium bromide, C₁₆TAB)、正硅酸乙酯(tetraethoxysilane, TEOS)和 GdCl₃·6H₂O 购于美国 Sigma Chemical 公司,六水合氯化钆(GdCl₃·6H₂O)购于 Alfa 公司。

1.1.3 主要仪器 电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-AES)(SPECTRO CIROS VISION,德国斯派克分析仪器公司)、高分辨透射电子显微镜(HRTEM)(JEM-2010HR,日本电子株式会社)、X-射线能谱仪(EDS)(ISIS-300,英国 Oxford 公司)、0.5T 核磁共振分析仪(NMI20-Analyst,上海纽迈电子科技有限公司)、1.5 T 超导型磁共振成像系统(GE, Sigma, HDx 1.5T,美国 GE 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 含钆纳米材料 Gd-MCM-41 的制备 参照

本课题组以前纳米制备技术与文献资料^[7-9],将 4 mL 250 g/L 的浓氨水溶于 80 mL 去离子水中,然后加入 0.5 mmol 十六烷基三甲基溴化铵(C16TAB,分析纯)和 1 mL 100 g/L 聚乙二醇(PEG),于室温下搅拌溶解再加入 10 mmol 正硅酸乙酯,室温下搅拌 2 h 后得到反应产物,将产物干燥后得到介孔二氧化硅 MCM-41 原粉,在 500 °C 焙烧 5 h 后脱出模板剂,即可得纳米级 MCM-41 粉体。然后将 MCM-41 粉体溶于一定量的去离子水中,混合均匀后加入 0.5 mmol GdCl₃·6H₂O 搅拌 2 h 后,用 1 mol/L 的 NaOH 溶液(或者 1 mol/L 的氨水溶液)调节 PH 值为 8-9,继续搅拌反应 2 h 后,离心,洗涤,干燥即可得 Gd-MCM-41。

1.2.2 含钆纳米材料 Gd-MCM-41 的结构表征

将纯含钆纳米颗粒及加入分散剂 Tween 分散的含钆纳米颗粒溶解于磷酸盐溶液中,超声波振荡后,滴到覆盖了无定形碳膜的铜网上,烘干后,放入高分辨透射电子显微镜进行观察,加速电压为 200 kV,观察钆纳米颗粒的形状、大小、表面特性。X-射线能谱仪测量纳米材料内的钆含量。

1.2.3 含钆纳米造影剂 Gd-MCM-41 的稳定性检测 将 Gd-MCM-41 溶解于磷酸盐缓冲液(PBS)中,制备成浓度为 0.1 mmol/L 的悬浮液,模拟人体温度置于 37 °C 水浴环境中。48 h 后离心(10 000 r/min, r = 8.5 cm)5 min 后收集上清液,进行电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-AES)测试。昆明小白鼠 3 只,含钆纳米颗粒悬浮液尾静脉注射给药后分别于 1 h、4 h、24 h 取血,离心去除细胞及大分子物质,取上清 ICP-AES 测试游离钆离子浓度,观察钆是否从纳米材料中解析出来。

1.2.4 弛豫率 R1、R2 的测定 0.5T 核磁共振分析仪测定样品的 R1、R2 分别将不同浓度(0.01、0.05、0.1、0.25 mmol/L)的 Gd-MCM-41,加入分散剂 Tween 研磨分散的 Gd-MCM-41、Gd-DTPA 水溶液以及去离子水装入核磁管,密封,然后置入磁共振分析仪的磁体内,进行扫描分析并测量 T1、T2。根据公式 $(1/T_i \text{ obsd}) = (1/T_i \text{ id}) + R_i [C]$ (i = 1, 2), (T_i obsd 为不同浓度时样品的弛豫时间, T_i id 为无样品时水的弛豫时间, [C] 为对应于弛豫率的样品浓度), 计算出 Gd-MCM-41、Tween 研磨分散的 Gd-MCM-41、Gd-DTPA 在 0.5T 的质子弛豫率 R1、R2 (mmol⁻¹·L·S⁻¹)。

1.2.5 体内 MRI 扫描实验 取 Balb/c 裸鼠 6 只,

随机分成 2 组,分别为实验组(注射钆纳米造影剂 Gd-MCM-41),对照组(注射常规造影剂 Gd-DTPA)。将 Gd-MCM-41 悬浮于 4 g/L 的羧甲基纤维素溶液,配成白色悬浮液,高温高压消毒。使用前经超声振荡仪 600 W 振荡 5 min,使其完全分散均匀。采用 20 g/L 的戊巴比妥钠 2 mL/kg 对裸鼠行腹腔注射麻醉,从鼠尾静脉注射 2.21 mg/mL 的 Gd-MCM-41 悬浮液 0.2 mL,剂量相当于 0.016 mmol Gd/kg,对照组注射相应摩尔浓度的常规造影剂 Gd-DTPA 0.2 mL。本研究对动物的处理符合中山大学动物实验伦理学规范。采用磁共振(GE, Signa, HDx 1.5 T, 美国 GE 公司)扫描,3 英寸表面线圈,扫描参数:层厚 3 mm,无间隔,视野(FOV) 8 mm × 8 mm,矩阵 256 × 160,激励次数(NEX)2, SE T1WI:TR 400 ms,TE 13 ms。先行平扫,然后分别于注射后 1、5、15、30、60、90、120、150 min 行裸鼠磁共振扫描,对比观察实验组及对照组的成像和肝肾动态分布情况。

1.2.6 移植瘤 MR 增强扫描成像 取 Balb/c 裸鼠 6 只,裸鼠腋背部接种鼻咽癌 CNE-2 细胞株(由中山大学肿瘤防治中心实验研究部提供)4 周后,肿瘤直径约 1.2 ~ 1.5 cm,建立鼻咽癌 CNE-2 裸鼠移植瘤模型。随机分成 2 组,实验组从鼠尾静脉注射 2.21 mg/mL 的 Gd-MCM-41 悬浮液 0.2 mL,对照组注射相应摩尔浓度的常规造影剂 Gd-DTPA 0.2 mL。扫描方案同 1.2.5,行鼻咽癌 CNE-2 裸鼠移植瘤 MR 扫描,观察 CNE-2 移植瘤的强化情况,测量肿瘤组织增强值。

2 结果

2.1 含钆纳米材料 Gd-MCM-41 的制备

采用新的纳米制备技术,以阳离子表面活性剂(C_{16} TAB)为模板,以正硅酸乙酯(TEOS)为氧化硅纳米材料来源,采用 $GdCl_3 \cdot 6H_2O$ 为原料通过在碱性溶液中生成 $Gd(OH)_3$ 的方法将 Gd 组装到 MCM-41 的介孔孔道中,成功制备含钆纳米材料——介孔二氧化硅钆掺杂纳米颗粒(Gd-MCM-41)。

2.2 含钆纳米造影剂 Gd-MCM-41 的结构表征

纳米材料呈圆球形($\times 10^6$ 倍),单个分散,直径均一,纳米颗粒大小约 80 ~ 150 nm(图 1);加入分散剂 Tween 后,其分散性良好,颗粒直径无明显变化(图 2)。X 射线能谱仪(EDS)分析结果显示一

定强度的金属钆峰位,说明金属钆已经成功掺杂至多孔纳米材料内,能谱强度测定得到该复合材料内钆含量(质量百分比)约 2.89%(图 3)。

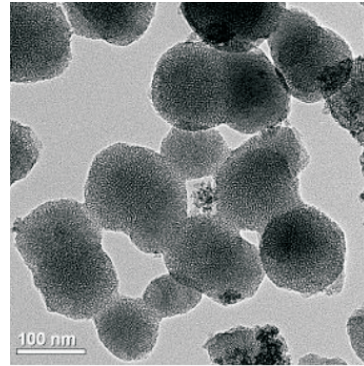


图 1 钆纳米造影剂 HRTEM 电镜扫描图($\times 10^6$)
Fig.1 Scanning electron micrographs of gadolinium-containing nanometer magnetic particles($\times 10^6$)

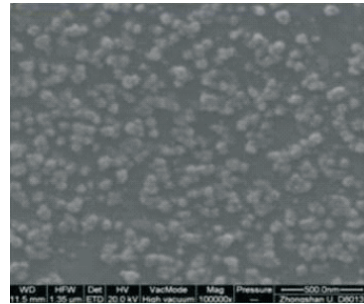


图 2 加入 Tween 后的钆纳米造影剂 HRTEM 电镜扫描图($\times 10^6$)

Fig.2 Scanning electron micrographs of gadolinium-containing nanometer magnetic particles with dispersant Tween($\times 10^6$)

2.3 含钆纳米造影剂 Gd-MCM-41 的稳定性检测

电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-AES)测试结果显示,体外纳米材料处理液以及小鼠血液处理液中均未检出钆元素(即在检测限 0.07 mg/L 以下)。由此推断,钆纳米造影剂 Gd-MCM-41 在模拟体温环境与体内均不会析出游离钆离子,说明含钆纳米造影剂 Gd-MCM-41 稳定性良好

2.4 Gd-MCM-41 的弛豫率 R₁、R₂ 的测定

对弛豫率 R₁、R₂ 的检测表明(表 1),未加入 Tween 研磨分散的时候,Gd-MCM-41 的 R₁、R₂ 值均小于 Gd-DTPA,加入 Tween 研磨分散后的 R₁、R₂ 值后得到很大的改善,R₁、R₂ 值均明显大于 Gd-DTPA。

2.5 体内 MRI 成像实验

实验裸鼠组尾静脉注射 0.016 mmol Gd/kg 的 Gd-MCM-41 悬浮液,1 min 后胸主动脉信号强度明

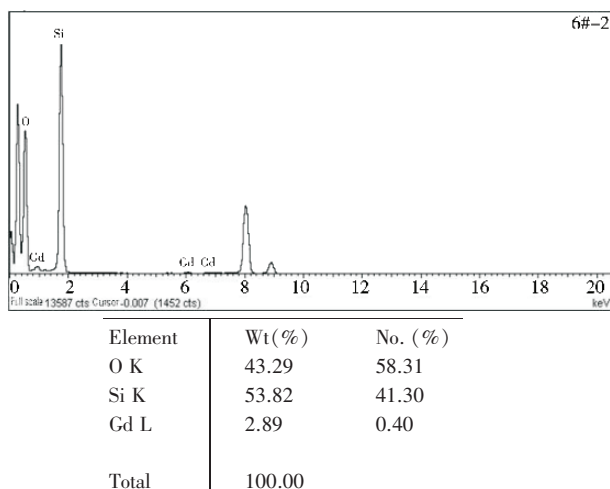


图 3 X 射线能谱仪 (EDS) 测定的含钆纳米材料的成分

Fig.3 Composition analysis of gadolinium-containing nanometer magnetic particles by X ray EDS

The results show that this Gd-containing material has a Gd loading of 2.89 wt %.

表 1 Gd-MCM-41、Tween 研磨分散的 Gd-MCM-41、Gd-DTPA 质子弛豫率 R1、R2

Table 1 Proton relaxivities (R1, R2) of Gd-MCM-41, Tween-Gd-MCM-41, and Gd-DTPA (mmol⁻¹·L·S⁻¹)

Solution	Gd-MCM-41 dispersed		Gd-DTPA
	Non-dispersed Gd-MCM-41	with Tween	
R1	3.17	7.45	4.27
R2	3.89	10.97	4.99

显增高,约 30 ~ 60 min 达峰,随后信号强度渐降,但于 150 min 信号强度仍高于平扫(图 4)。正常裸鼠肝脏平扫信号强度为 1030 ± 85(图 5A),注射样品 5 min 后,肝脏组织开始强化,30 min 后,肝脏组织在 T1WI 上信号较明显升高,其信号强度为 1689 ± 193(平扫)(图 5B);肾脏信号强度为 1400 ± 120 (平扫为 1012 ± 115),肝脏组织在 150 min 仍有明显强化,而肾脏强化已不明显。提示该新型造影剂在体内可能主要在肝脏分布,由肝脏代谢。而对照组裸鼠尾静脉注射 0.016 mmol Gd/kg 的 Gd-DTPA 小鼠肝肾均未见明显强化,肝脏平扫信号强度为 1025 ± 90(图 5C),注射样品 5 min 后肝脏的信号强度为 1150 ± 193(图 5D),肾脏的信号强度为 1160 ± 120(平扫为 1010 ± 105)。

2.6 移植瘤 MR 增强扫描成像

实验组裸鼠尾静脉注射 0.016 mmol Gd/kg 的 Gd-MCM-41 悬浮液,鼻咽癌 CNE-2 裸鼠移植瘤平

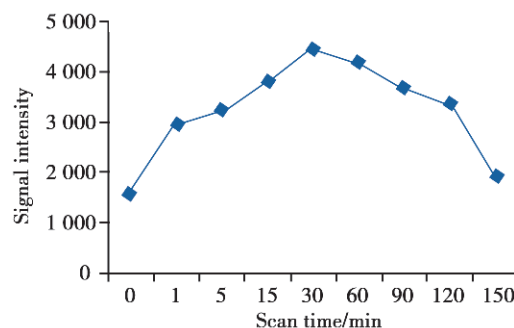


图 4 静脉注射造影剂 Gd-MCM-41 (0.016 mmol Gd/kg) 前后小鼠主动脉 MRI 信号强度变化

Fig.4 MRI signal intensity in mouse aorta before and after venous injection of Gd-MCM-41 (0.016 mmol/kg)

扫信号强度为 870 ± 63(图 6A),注射样品 15 min 后,移植瘤较明显强化(图 6B),信号强度为 1064 ± 70,而对照组裸鼠尾静脉注射 0.016 mmol Gd/kg 的 Gd-DTPA,鼻咽癌 CNE-2 裸鼠移植瘤平扫信号强度为 876 ± 65(图 6C),注射样品后未见明显强化,5 min 后,其信号强度为 915 ± 75(图 6D)。MRI 显示实验组裸鼠移植瘤部位出现较明显强化,说明该钆纳米材料可在肿瘤组织内局部聚集。MRI 显示对照组移植瘤未见明显强化,移植瘤强化程度低于实验组。

3 讨论

自 1983 年以来临床常用的 MR 对比剂一直选用 Gd-DTPA 等钆类螯合物^[1],但 Gd-DTPA 磁敏感性低,结构非常稳定,难以与生物大分子螯合,不能作为分子显像的载体^[2-3]。随着纳米磁性生物材料的问世,MRI 对比剂的选用有了新的方向。

以氧化硅(Silica)纳米材料为代表的生物纳米材料已广泛应用于临床^[10-12]。生物氧化硅纳米材料无毒性,易与各种生物大分子结合;而且直径约 100 nm 大小的颗粒,易于渗透过肿瘤性不完整的毛细血管网并进入肿瘤组织间隙,而难以通过正常组织的血管内皮细胞间隙,从而在肿瘤组织中有特定浓聚^[11,13]。Taylor 等^[14]将 Gd 组装至介孔硅纳米中,利用该材料多孔性结构特征,使位于纳米孔道表面的钆离子与通道内流动的水质子紧密接触,快速交换,从而使组织弛豫率显著增加。同时 Kim 和 Rieter 等也制备出有望成为磁共振造影剂的含钆纳米材料^[15-16]。

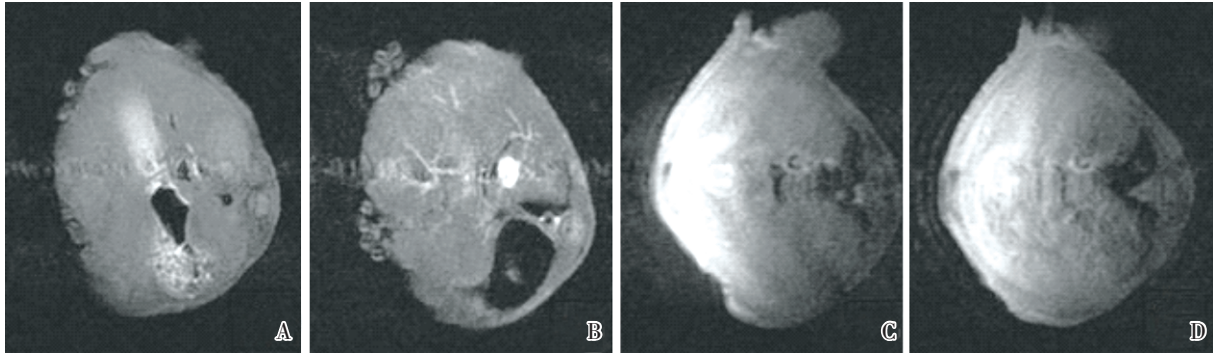


图 5 正常裸鼠尾静脉注射 $16 \mu\text{mol Gd/kg}$ 的 Gd-MCM-41(A-B)悬浮液或 Gd-DTPA(C-D)前后主动脉轴位 MR 图
Fig.5 Aortic axial MRI of normal nude mice before or after venous injection of Gd-MCM-41 (0.016 mmol/kg ; A-B) and Gd-DTPA (0.016 mmol/kg ; C-D)

Images shown are before injection (A,C) and 30 min post injection (B, D). The aorta (white arrow) and liver were significantly enhanced after intravenous administration of Gd-MCM-41 (0.016 mmol/kg ; A-B), compared to almost no enhancement with Gd-DTPA.

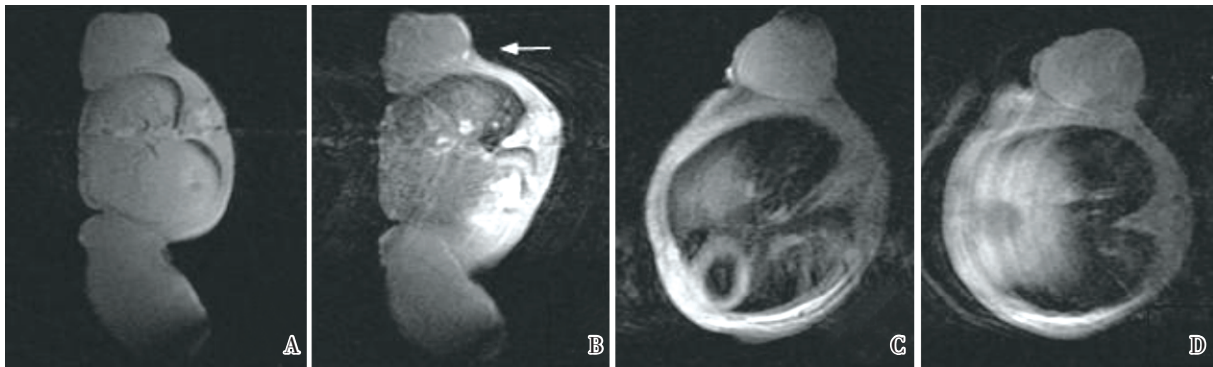


图 6 鼻咽癌 CNE-2 裸鼠移植瘤尾静脉注射 $0.016 \text{ mmol/kg Gd/kg}$ 的 Gd-MCM-41(A-B)悬浮液或 Gd-DTPA(C-D)前后 MR 图

Fig.6 MR images of NPC CNE-2 xenografted tumor in nude mice before or after venous injection of Gd-MCM-41 (0.016 mmol/kg ; A-B) and Gd-DTPA (0.016 mmol/kg ; C-D).

Images shown are before injection (A,C) and 15 min post injection (B, D). The CNE-2 xenografted tumor was demonstrated considerably enhancement on MR images after intravenous administration of Gd-MCM-41 (0.016 mmol/kg ; A-B), compared to almost no enhancement with Gd-DTPA.

本研究在前期工作的基础上^[6],改进制备工艺,采用新的模板,优化合成物的比例,调整溶液的酸度和合成温度^[18-19],成功制成一种新型、顺磁性高的含钆纳米材料 Gd-MCM-41,该纳米材料呈圆球形颗粒,直径约 $80 \sim 150 \text{ nm}$,与以前制备的短棒状纳米颗粒^[6]相比,球形颗粒在体内分布更好,符合临床应用要求,且易透过肿瘤性不完整的血管内皮间隙,在肿瘤内局部浓聚,从而在 T₁WI 上呈现特征性的高信号,为肿瘤组织靶向显像提供了条件。进一步提高纳米造影剂在肿瘤组织中靶向浓聚效率的方法主要有:一方面调控好纳米粒径及形状,本研究改进制备工艺后,得到直径为 $80 \sim 150 \text{ nm}$ 的球形多孔纳米颗粒;另一方面可对

纳米材料进行表面修饰,如引入活性基团(如 -NH_2),标记靶向分子,如肿瘤血管内皮靶向分子 $\alpha\text{v}\beta_3$ 整合素的配体^[19],提高钆纳米造影剂在肿瘤局部的富集,以提高肿瘤靶向诊断的效率等。

X 射线能谱仪(EDS)分析显示,该复合材料内钆含量适中,有利于保持较高的磁性。若纳米材料内钆含量过高,可使材料内部的电子偶极子-电子偶极子相互作用占主要影响,而电子偶极子-氢质子偶极子相互作用明显降低,不利于提高组织的(氢质子)的弛豫率^[9,20]。

弛豫率 R₁、R₂ 的检测显示(表 1),未加入 Tween 研磨分散的时候,Gd-MCM-41 的 R₁、R₂ 值均小于 Gd-DTPA,加入 Tween 研磨分散后的 R₁,

R2 值均显著大于 Gd-DTPA, 可能与下列因素有关:①加入 Tween 研磨,增大 Gd-MCM-41 的分散性,使原来团聚的颗粒得以分散在溶液中;② Tween 的表面有一些活性基团可能会与 Gd 螯合,增强 Gd 的结合位点;③Tween 作为一种表面活性剂,在低浓度时可以降低水的表面张力,使水分子更容易进入到介孔中。由此可见磁性纳米颗粒在悬浮液中的分散性对其磁学性质有着重要的影响,分散性越高其弛豫率越高。

多孔硅材料结构非常稳定,钆离子掺入后,可大大减低钆的生物毒性;同时钆离子移动受到限制^[21],旋转速度减慢,有利于增强其弛豫能力。纳米颗粒溶解于磷酸盐缓冲液(PBS)中,48 h 后,ICP-AES 检测未检出游离钆元素,昆明小鼠给药后血液样品 ICP-AES 检测未检出游离钆元素,说明该纳米孔道内钆不易析解出来,不易对身体产生潜在的危害。但人体内环境十分复杂,此纳米材料的潜在毒性需要行动物的急性毒性及长期毒性实验进一步研究。

初步动物实验表明,该造影剂静脉注射后,在血管内滞留较长时间,约 1 h 达峰,其后可能主要分布在肝脏组织,由肝脏代谢,其生物学分布和代谢特征不同于常规造影剂 Gd-DTPA,后者主要由肾脏排泄^[21],但由于只重点观察了肝、肾的影像数据,并且样本量较小,故尚需增大样本量并同时小鼠其余重要脏器行 MRI,以提供进一步的证据,其体内分布及药代动力学特点需要行动物药理实验进一步研究。鼻咽癌 CNE-2 裸鼠移植瘤成像可见强化,并且强化程度高于常规造影剂 Gd-DTPA,提示 Gd-MCM-41 可作为一种潜在的高磁敏感性的磁共振成像(MRI)造影剂。常规造影剂静脉注射后裸鼠肝肾及裸鼠移植瘤未见明显强化,可能与造影剂浓度过低,并且因其水溶性在血液中迅速稀释有关。

该材料虽然应用了分散剂 Tween 研磨分散,但是其悬浮液久置纳米颗粒仍会沉降,纳米颗粒之间相互聚集,从而产生沉淀,颗粒团聚会降低其弛豫性能,降低成像增强效果,并且有聚集于毛细血管,造成血管栓塞的潜在危险。如何进一步提高其分散性及悬浮液的稳定性是下一步研究需要解决的问题。

本研究成功研制一种新型、高弛豫率的 MRI 纳米造影剂,该含钆纳米经过表面改性 with 修饰后,

可与多种配体或抗体结合,研制一类全新的分子靶向显像探针,在分子影像诊断及分子治疗中有着广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, et al. Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: Structure, dynamics, and applications [J]. *Chem Rev*, 1999, 99 (9):2293-2352.
- [2] Matsuo M, Kanematsu M, Itoh K, et al. Detection of malignant hepatic tumors: Comparison of Gadolinium- and Ferumoxide-enhanced MR imaging [J]. *Am J Roentgenol*, 2001, 177(3):637-643.
- [3] Adzamlı IK, Gries H, Johnson D, et al. Development of phosphonate derivatives of gadolinium chelates for NMR imaging of calcified soft tissues [J]. *J Med Chem*, 1989, 32(1):139-144.
- [4] Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging [J]. *Radiology*, 2001, 219(2):316-333.
- [5] Jaffer FA, Weissleder R. Molecular imaging in the clinical arena [J]. *JAMA*, 2005, 293(7): 855-862.
- [6] 刘立志,郭刚军,曾木圣,等. 含钆纳米材料磁共振分子影像造影剂的研制 [J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(4):240-243.
- [7] 梁艳,张劲松,张军旗,等. 单分散纳米介孔二氧化硅的制备 [J]. *材料研究学报*, 2004, 18(2): 149-154.
- [8] Lai CY, Trewyn BG, Jęftinija DM, et al. A mesoporous silica nanosphere-based carrier system with chemically removable CdS nanoparticle caps for stimuli-responsive controlled release of neurotransmitters and drug molecules [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(15): 4451-4459.
- [9] Lin YS, Hung Y, Su JK et al. Gadolinium (III)-incorporated nanosized mesoporous silica as potential magnetic resonance imaging contrast agents [J]. *J Phys Chem B*, 2004, 108(40): 15608-15611.
- [10] Wickline SA, Lanza GM. Nanotechnology for molecular imaging and targeted therapy [J]. *Circulation*, 2003, 107(8):1092-1095.
- [11] Roy I, Ohulchanskyy TY, Pudavar HE, et al. Ceramic-based nanoparticles entrapping water-insoluble photosensitizing anticancer drugs: a novel drug-carrier system for photodynamic therapy [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(26): 7860-7865.
- [12] Roy I, Ohulchanskyy TY, Bharali DJ, et al. Optical tracking of organically modified silica nanoparticles as

- DNA carriers: a nonviral, nanomedicine approach for gene delivery [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(2):279-284.
- [13] Rhyner MN, Smith AM, Gao X, et al. Quantum dots and multifunctional nanoparticles: new contrast agents for tumor imaging [J]. *Nanomed*, 2006, 1(2): 209-217.
- [14] Taylor KM, Kim JS, Rieter WJ et al. Mesoporous silica nanospheres as highly efficient MRI contrast agents [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(7): 2154-2155.
- [15] Kim JS, Rieter WJ, Taylor KM, et al. Self-assembled hybrid nanoparticles for cancer-specific multimodal imaging [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(29):8962-8963.
- [16] Rieter WJ, Kim JS, Taylor KM, et al. Hybrid silica nanoparticles for multimodal imaging [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2007, 46(20): 3680-3682.
- [17] Yang H, Coombs N, Ozin GA. Morphogenesis of shapes and surface patterns in mesoporous silica [J]. *Nature*, 1997, 386(6626): 692-695.
- [18] Yang H, Vovk G, Coombs N, et al. Synthesis of mesoporous silica spheres under quiescent aqueous acidic conditions [J]. *J Mater Chem*, 1998, 8(3): 743-750.
- [19] Kobayashi Y, Imai J, Nagao D, et al. Preparation of multilayered silica-Gd-silica core-shell particles and their magnetic resonance images [J]. *Colloid Surface A*, 2007, 308(1-3): 14-19.
- [20] Platas-Iglesias C, Vander Elst L, Zhou W, et al. Zeolite GdNaY nanoparticles with very high relaxivity for application as contrast agents in magnetic resonance imaging [J]. *Chemistry*, 2002, 8(22): 5121-5131.
- [21] Harpur ES, Worah D, Hals PA, et al. Preclinical safety assessment and pharmacokinetics of gadodiamide injection, a new magnetic resonance imaging contrast agent [J]. *Invest radiol*, 1993, 28(Suppl 1): 28-43.

(编辑 王晓鹰)

(上接第 255 页 from page 255)

- 662-670.
- [2] Bettelli E, Korn T, Oukka M, et al. Induction and effector functions of T (H) 17 cells [J]. *Nature*, 2008, 453(7198):1051-1057.
- [3] Hunter CA. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(3):521-531.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2009年, 武夷山) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 40(3):947-948.
- [5] Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors [J]. *Growth Factor Rev*, 2003, 14(2):155-174.
- [6] Miyamoto M, Prause O, Sjostrand M, et al. Endogenous IL-17 as a mediator of neutrophil recruitment caused by endotoxin exposure in mouse airways [J]. *J Immunol*, 2003, 170(9):4665-4672.
- [7] Zou GM, Tam YK. Cytokines in the generation and maturation of dendritic cells: recent advances [J]. *European Cytokine Net*, 2002, 13(2):186-199.
- [8] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGF beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17 producing T cells [J]. *Immunity*, 2006, 24(2):179-189.
- [9] Bullens DM, Truyen E, Coteur L, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx [J]. *Respir Res*, 2006, 7(6):135-138.
- [10] Klemens C, Rasp G, Jund F, et al. Mediators and cytokines in allergic and viral-triggered rhinitis [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2007, 28(9):434-441.
- [11] Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, et al. Serum interleukin-17 levels are related to clinical severity in allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2009, 64(9):1375-1378.
- [12] Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12 p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12 [J]. *Immunity*, 2000, 13(5):715-725.
- [13] Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(2):233-240.
- [14] Ghilardi N, Kljavin N, Chen Q, et al. Compromised humoral and delayed-type hypersensitivity responses in IL-23-deficient mice [J]. *J Immunol*, 2004, 172(5):2827-2833.
- [15] Choo-Kang LR. Specific IgE testing: Objective laboratory evidence supports allergy diagnosis and treatment [J]. *MLO Med Lab Obs*, 2006, 38(3):10-12, 14, 17, quiz 20-21.

(编辑 刘清海)