

引文格式:

盛宗海, 李三清, 胡德红, 等. 功能化纳米探针用于脑胶质瘤精准诊疗研究进展 [J]. 集成技术, 2020, 9(1): 1-11.

Sheng ZH, Li SQ, Hu DH, et al. Recent advances of functional nanoprobes for precision diagnosis and therapy of glioma [J]. Journal of Integration Technology, 2020, 9(1): 1-11.

功能化纳米探针用于脑胶质瘤精准诊疗研究进展

盛宗海¹ 李三清^{1,2} 胡德红¹ 高笃阳¹ 郑海荣¹

¹(中国科学院深圳先进技术研究院生物医学与健康工程研究所 深圳 518055)

²(中国人民解放军空降兵军医院检验科 武汉 430012)

摘 要 脑胶质瘤是严重危害人类健康的重大脑疾病。脑胶质瘤的早诊断、早治疗对于改善脑胶质瘤患者生存期起着至关重要的作用。当前, 脑胶质瘤的诊断主要依靠磁共振、计算机断层扫描等大型仪器设备, 难以精准识别脑胶质瘤边界、术中实时引导手术治疗; 且化疗药物受血脑屏障的限制, 药物到达病灶浓度极低, 难以达到良好的治疗效果, 且还具有严重的副作用。近年来, 纳米技术的飞速发展, 为脑胶质瘤的精准诊疗带来了新希望。新型功能化纳米探针具有高灵敏、高特异、多功能的优势, 已被成功用于脑胶质瘤的多模态诊断和治疗研究, 并取得了重要研究进展。该文先介绍了国内外研究小组利用功能化纳米探针开展脑胶质瘤精准诊断和治疗的研究进展; 然后, 重点介绍了纳米探针跨血脑屏障、多模态成像显影脑胶质瘤边界及成像引导脑胶质瘤精准治疗三方面的研究工作, 评述了纳米探针制备、表面功能化修饰, 以及用于脑胶质瘤成像和治疗过程中面临的难题; 最后, 对功能化纳米探针在走向临床应用过程中面临的机遇和挑战进行了展望。

关键词 脑胶质瘤; 血脑屏障; 纳米探针; 多模态成像; 光热治疗

中图分类号 TG 156 文献标志码 A doi: 10.12146/j.issn.2095-3135.20191013001

Recent Advances of Functional Nanoprobes for Precision Diagnosis and Therapy of Glioma

SHENG Zonghai¹ LI Sanqing^{1,2} HU Dehong¹ GAO Duyang¹ ZHENG Hairong¹

¹(Institute of Biomedical and Health Engineering, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

²(Clinical Laboratory, Chinese People's Liberation Army Airborne Military Hospital, Wuhan 430012, China)

Abstract Glioma is a serious brain disease that seriously endangers human health. Early diagnosis and

收稿日期: 2019-10-13 修回日期: 2019-10-28

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2015CB755500)

作者简介: 盛宗海(共同第一作者), 博士, 研究员, 广东省青年拔尖人才, 研究方向为纳米医学影像探针与分子影像; 李三清(共同第一作者), 副主任医师, 研究方向为医学检验与医学成像; 胡德红, 硕士, 高级工程师, 研究方向为纳米医学与分子影像; 高笃阳, 博士, 研究方向为纳米医学影像探针; 郑海荣(通讯作者), 博士, 研究员, 研究方向为非线性声学、成像技术与仪器, E-mail: hr.zheng@siat.ac.cn.

therapy of glioma play a vital role in improving the survival of glioma patients. Currently, the diagnosis of brain glioma mainly relies on advanced instruments such as magnetic resonance imaging and computed tomography, which is difficult to accurately identify the margin of brain tumor and guide intraoperative surgical resection of the lesion. Moreover, due to the limitation of blood-brain barrier, the concentration of drugs into the brain tissue is very low, which is difficult to achieve good therapeutic effect and has serious side effects. In recent years, the rapid development of nanotechnology has brought new hope for accurate diagnosis and therapy of glioma. With the advantages of high sensitivity, high specificity and multifunction, the new functional nanoprobe has been successfully applied in the research of multimodality diagnosis and treatment of glioma. This article mainly introduces the recent advances of nanoprobe for precise diagnosis and treatment of glioma, focusing on the nanoprobe passing through the blood-brain barrier, multimodality imaging-guided glioma margin identification and imaging guided precision glioma treatment. The preparation and surface functionalization modification of nanoprobe, as well as for glioma imaging and treatment are further discussed. Finally, the opportunities and challenges faced by functional nanoprobe in the clinical application are prospected.

Keywords glioma; blood-brain barrier; nanoprobe; multimodal imaging; photothermal therapy

1 引 言

脑胶质瘤是一种严重危害人类健康的中枢神经系统重大脑疾病,具有发病率高、复发率高、死亡率高和治愈率低的“三高一低”特点^[1-3]。脑胶质瘤细胞通常沿神经纤维生长并向周围脑区弥散,具有极高的侵袭性。这种独特的生长方式使得脑胶质瘤细胞和脑正常细胞无明显边界,手术难以彻底切除,术后极易复发。此外,大脑天然的防御系统——血脑屏障严重阻碍了化疗药物和成像探针穿过脑血管进入脑组织中,导致治疗和成像效果不佳。因此,迫切需要发展新的成像探针、成像方法以及新型的治疗药物和方法用于脑胶质瘤的精准诊断和治疗。

目前,临床上脑胶质瘤诊断方法主要有电子计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)、磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)、超声成像、放射性核素成像和荧光成像,采用的造影剂主要有钆喷酸葡胺注射液(MRI造影剂)、碘帕醇注射液(CT造影剂)、微

泡(超声造影剂)、¹⁸F标记物(核素成像造影剂)和吖啶菁绿染料(荧光造影剂)等^[4-9]。这些小分子造影剂在增强造影成像的同时,也存在着一些不足,如体内循环时间短、代谢快,缺乏脑胶质瘤靶向性等。在治疗方面,临床上脑胶质瘤的主要治疗手段有手术治疗、放射治疗、化疗、光学治疗以及联合治疗等^[10-12]。这些方法在减缓脑胶质瘤病理进程方面发挥着重要作用,但并未明显改善脑胶质瘤患者的五年生存期。其主要原因是:(1)手术治疗难以彻底清除脑胶质瘤细胞,导致复发率很高;(2)化疗药物难以跨越血脑屏障,靶向脑胶质瘤细胞,导致药物到达脑胶质瘤的含量极低,化疗效果不佳;(3)放疗和光学治疗依赖脑胶质瘤微环境中氧分子的含量,但肿瘤在生长过程中会导致肿瘤内部缺氧,使得放疗和光学治疗效果不佳。虽然新型的治疗方法,如免疫治疗也已用于脑胶质瘤的临床研究中,但其生物安全性、有效性还需进一步研究。因此,积极发展脑胶质瘤精准诊疗的新方法、新技术具有重要的研究价值和临床转化前景。

纳米技术的飞速发展使脑胶质瘤的精准诊疗带来了新希望^[13-19]。与传统成像探针和治疗药物相比, 纳米探针和纳米药物表现出以下独特的优势: (1) 高效跨血脑屏障, 特异性结合脑胶质瘤细胞。纳米探针和纳米药物具有巨大的比表面积, 能可控修饰多种配体分子, 通过配体-受体相互作用高效跨血脑屏障, 特异性结合脑胶质瘤细胞^[20]。(2) 多模态分子成像精准识别肿瘤边界。纳米技术能有效克服单一成像模态的不足, 融合多种成像元素, 实现跨尺度、多模态胶质瘤分子成像与肿瘤边界精准识别^[7]。(3) 成像引导下的脑胶质瘤精准治疗。纳米载体可同时装载成像分子和治疗药物, 通过实时成像观测药物在体内的分布和代谢, 实现成像引导下的脑胶质瘤精准治疗^[9,21]。目前, 用于脑胶质瘤精准诊疗的纳米材料主要包括无机纳米颗粒、聚合物纳米颗粒和无机有机杂合纳米颗粒等, 通过表面化学偶连抗体、多肽、核酸等靶向配体, 实现探针高效跨越血脑屏障, 靶向脑胶质瘤细胞。本文主要介绍国内外研究小组在纳米探针用于脑胶质瘤成像和治疗研究方面的工作进展, 并对当前纳米探针在可控制备、表面功能化修饰与临床应用上面临的难题进行讨论与分析, 同时对该领域面临的机遇和挑战进行总结, 最终对纳米技术在脑胶质瘤精准诊疗方面的发展方向进行展望。

2 跨血脑屏障的探针递送方式

血脑屏障主要由脑血管内皮细胞、星型胶质细胞、周皮细胞、紧密连接层和基质膜等构成, 是大脑的天然防御系统。血脑屏障在保护大脑免受有毒物质侵害的同时, 也阻止了成像探针和治疗药物进入脑组织^[14]。目前, 临床使用的小分子造影剂和小分子药物主要通过细胞旁扩散、跨细胞扩散和转运介导等方式进入脑组织。这些方式跨血脑屏障效率低, 药物和造影剂难以达到有效

浓度。临床上可通过高渗溶液, 如甘露醇等使血脑屏障全部开放, 提高造影剂和药物被动扩散, 进而从细胞间隙进入脑组织。但该方法无法定点开放血脑屏障, 且血脑屏障开放时间不易控制。此外, 还可通过缓激肽及其类似物调控脑血管内皮细胞 B₂ 受体, 破坏紧密连接层, 促进造影剂和药物跨越血脑屏障。但这种方式导致大脑血脑屏障全部开放, 有毒物质也随之进入大脑, 引发癫痫等副作用。虽然有生物学家通过调节信号通路的方法可以增加造影剂和药物进入大脑的机会, 但这些方法都有严重的副作用, 容易造成脑组织损伤。

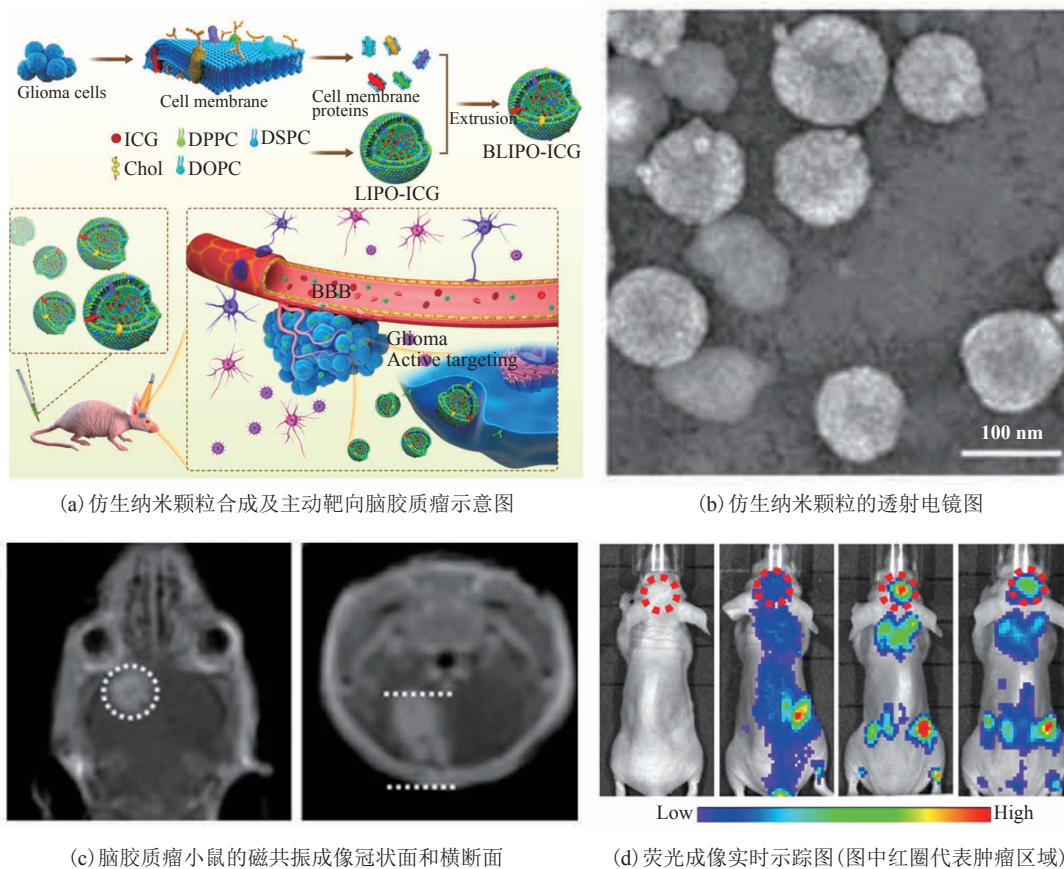
相对于小分子造影剂和药物而言, 纳米探针和纳米药物可通过吸附、受体介导的细胞转运两种方式高效跨越血脑屏障, 特异性结合脑胶质瘤细胞^[22]。这两种选择性跨越血脑屏障的方法具有可控性能好、安全系数高、易于临床推广的独特优势。目前, 已经开发出多种高效跨血脑屏障的配体分子, 包括转运蛋白、多肽、抗体等^[10,23-27]。通过化学修饰将配体分子结合到纳米探针和纳米药物表面, 可显著提升其跨越血脑屏障的能力。纳米探针穿越血脑屏障的分子机制包括胞外亲脂性扩散、细胞旁路扩散、载体介导的转运、受体介导的胞吞转运及吸附介导的胞吞转运等^[28-29]。其中, 受体介导的胞吞转运是纳米探针跨越血脑屏障的主要方式。通过在纳米探针表面修饰特异性靶向分子, 如抗体、多肽、核酸等, 高效结合血脑屏障表面的受体分子, 并通过细胞内吞转运的方式, 可将纳米探针转运进入脑组织。

Zhu 等^[10]报道了以转铁蛋白作为靶向配体和小分子染料载体, 通过疏水相互作用和氢键相互作用将临床使用的吲哚菁绿染料高效结合到转铁蛋白表面, 制备了一种具有诊断和治疗双功能的纳米探针, 并通过激光共聚焦荧光成像和免疫荧光分析证实该纳米探针与脑胶质瘤细胞表面高表

达的转铁蛋白受体特异性结合；同时，在脑胶质瘤皮下、原位裸鼠模型上，实现了转铁蛋白受体介导的纳米探针高效跨血脑屏障、靶向结合脑胶质瘤细胞的方法学验证。在此基础上，Jia 等^[30-31]借助于细胞膜仿生工程原理，通过提取天然来源的细胞膜并与纳米脂质体载体相融合，研发出具有细胞膜功能的仿生脂质体纳米探针(图 1)。这类仿生纳米探针可以模拟天然细胞的活性功能。例如，红细胞膜修饰的纳米探针可以显著延长探针的体内半衰期；癌细胞膜修饰的纳米探针通过同源靶向性可以显著提高探针靶向同源癌细胞的

能力。Jia 等^[30-31]研究发现，脑胶质瘤细胞膜修饰的纳米载体可通过膜蛋白的特殊功能，显著改善探针和药物分子的血液半衰期，增强其对同源癌细胞的靶向识别能力。Jia 等^[31]在早期原位脑胶质瘤裸鼠模型上，证实了仿生纳米载体可高效跨越血脑屏障，特异性结合到脑胶质瘤细胞上，实现了探针和化疗药物跨血脑屏障的靶向递送，为脑胶质瘤的成像和治疗提供了一种新方法和新技术。

此外，复旦大学李聪教授课题组采用化学激动剂偶连树枝状高分子的方法制备了一种小粒径



Glioma cells: 脑胶质瘤细胞; Cell membrane: 细胞膜; Cell membrane proteins: 细胞膜蛋白; ICG: 吲哚菁绿; DPPC: 二棕榈酰磷脂酰胆碱; DSPC: 二硬脂酰基磷脂酰胆碱; Chol: 胆固醇; DOPC: 二油酰磷脂酰胆碱; LIPO-ICG: 装载吲哚菁绿的纳米脂质体; Extrusion: 挤出; BLIPO-ICG: 装载吲哚菁绿的细胞膜仿生纳米脂质体; BBB: 血脑屏障; Active targeting: 活化靶点; Low: 弱信号; High: 强信号

图 1 仿生纳米探针高效跨血脑屏障靶向脑胶质瘤近红外荧光成像^[31]

Fig. 1 Biomimetic nanoprobe with crossing blood-brain-barrier performance for active-target near-infrared fluorescence imaging of glioma^[31]

纳米探针, 借助于激动剂特异性激活脑毛细血管内皮细胞上的 A2A 腺苷受体, 触发毛细血管收缩, 导致脑血管紧密连接层暂时性开启, 促进纳米探针跨越血脑屏障并进入脑组织。相对于受体介导的跨血脑屏障方法, 纳米激动剂调控血脑屏障开放具有高效、安全、可逆的特点, 为脑胶质瘤的分子成像和治疗提供了新途径^[32-33]。

除了受体介导和激动剂调控跨血脑屏障两种方法以外, 国内外几个课题组将目光聚焦在超声开放血脑屏障的研究上。相对于生物和化学方法开放血脑屏障靶向递送探针和药物而言, 超声这种物理方式开启血脑屏障具有无创、定点、可逆、安全等优点, 其开放血脑屏障的机制主要涉及到超声波产生的稳态空化效应和机械效应。前者会通过微泡的稳态空化作用增加脑内皮细胞间隙, 引导血脑屏障可逆开放; 后者通过刺激内皮细胞机械敏感性离子通道, 增加血脑屏障的跨细胞途径和细胞旁途径的渗透性, 引起血脑屏障的开放。2016 年, 法国科学家制备了一种可植入的超声装置用于联合微泡开放血脑屏障高效递送化疗药物治疗脑胶质瘤。15 例人体实验研究结果表明, 超声开放血脑屏障后, 可显著增加化疗药物 carboplatin 在脑胶质瘤细胞中的富集, 实验组中 9 例病人的脑胶质瘤停止生长, 显示出巨大的临床应用前景^[34]。Wu 等^[35]也利用了超声联合微泡开放血脑屏障, 将多空硅纳米诊疗剂高效地递送到脑胶质瘤细胞内, 显著抑制了脑胶质瘤细胞生长, 延长了荷瘤小鼠生存期。

这些前期研究工作充分证实, 选择性可逆开放血脑屏障有助于提高脑胶质瘤精准诊疗效率。但是, 采用化学或物理方法促进纳米探针跨越血脑屏障同样存在一些不足, 例如: (1) 靶向配体的合理选择, 精准化学修饰影响了探针和药物跨血脑屏障的效率; (2) 激动剂开放血脑屏障是全脑性的, 难以实现血脑屏障的精准定

点开放; (3) 超声开放血脑屏障需要仪器配合, 尤其需要大型的影像设备如 MRI 进行引导, 其生物安全性也需进一步评估。

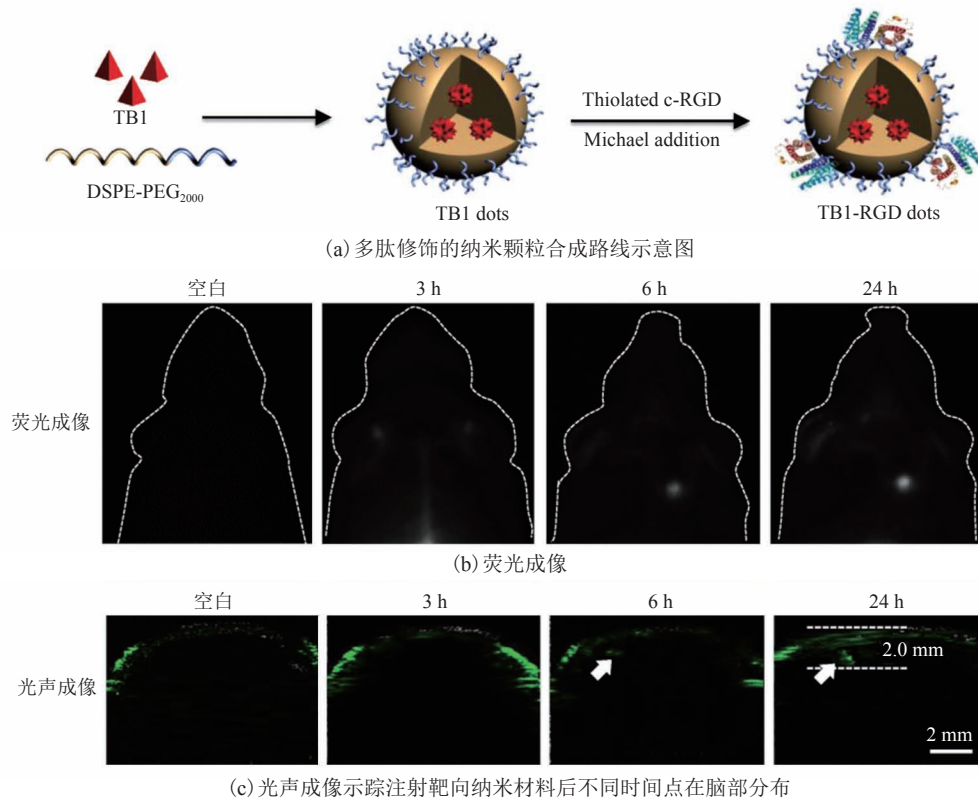
3 多模态成像纳米探针

脑胶质瘤的精准治疗离不开影像学的辅助和引导。其中, 术前影像诊断可定位脑胶质瘤的位置并测量其尺寸大小, 术中成像显影脑胶质瘤边界可引导手术治疗, 术后监控脑胶质瘤的进展是实现脑胶质瘤精准治疗的有效途径。目前, 脑胶质瘤的术前诊断主要依靠磁共振成像这种单一成像模态; 术中肿瘤边界的判定主要靠手术师的经验和电生理的辅助; 术后脑胶质瘤的复发依然采用磁共振成像进行判断^[36-37]。虽然磁共振成像具有高穿透、无辐射、空间分辨率高的优势, 但也存在一些不足, 如设备体积庞大, 难以在术中实时引导手术治疗, 也难以实现从细胞到人体的跨尺度分子成像, 故尚未能实现诊断和治疗一体化。相对于单一成像模态而言, 多模态成像融合了多种成像元素, 可以有效克服单一成像模态的不足, 实现优势互补。脑胶质瘤的诊断遵循多参数成像诊断的原则, 通过磁共振、CT、超声和正电子发射断层扫描 (Positron-Emission Tomography, PET) 等多种成像技术, 可以显著提高脑胶质瘤诊断的精准性, 更加有效地引导脑胶质瘤手术治疗。但这种多次诊断的方式比较耗时耗力, 对医院设备要求较高, 极大地增加了病人的经济负担。相对于临床常用的多种成像技术联合诊断脑胶质瘤而言, 基于纳米探针的脑胶质瘤多模态成像技术具有独特的优势——能有效避免多次注射造影剂进行多次复杂成像, 易与临床使用的 PET/CT 和 PET/MRI 等多模态成像设备融合, 有望实现脑胶质瘤术前诊断、术中引导和术后评估一体化^[38-39]。

国内外几个课题组在该领域开展了卓有成效

的研究工作, 取得了重要的研究进展。例如, 2012 年, 美国斯坦福大学分子影像中心 Gambhir 教授团队首次提出了脑胶质瘤精准诊疗的新概念, 制备了一种金/硅核/壳结构的多模态纳米探针: 在小鼠原位脑胶质瘤模型上首次实现了 MRI、光声、拉曼三模态分子成像, 证明光声和拉曼成像技术可以辅助手术师在术中精准识别脑胶质瘤边界, 并在术后评估残余病灶, 这表明多模态纳米探针在脑胶质瘤精准诊疗中具有巨大应用潜力^[40]。Wu 等^[35]采用易合成、生物相容性好、表面易功能化的介孔二氧化硅作为纳米载体, 内核装载具有磁共振造影能力的 Fe_3O_4 纳米颗粒后, 在其表面修饰具有光声成像功能的超小 Cu_{2-x}Se 纳米颗粒, 构建了一种多模态纳米探针, 实现原位脑胶质瘤磁共振成像和光声双模态

成像, 展示了多模态纳米探针在脑胶质瘤精准诊疗中的巨大应用潜力。在此基础上, Wu 等^[36]借助于中性粒细胞这种炎症趋化的细胞载体, 装载具有荧光和磁共振成像能力的吲哚菁绿分子和四氧化三铁纳米颗粒, 实现了术后脑胶质瘤的磁共振和荧光双模态分子成像以及残留脑胶质瘤细胞的治疗。之后, Sheng 等^[39]针对当前多模态纳米探针制备过程繁琐、表面难以修饰的难题, 研发了单一材料、多种成像功能的新型多模态纳米探针, 在 C6 脑胶质瘤小鼠模型上实现了高分辨 ($38 \mu\text{m}$)、高信背比 ($\text{S/N}=4.4$) 的脑胶质瘤近红外二区荧光和近红外一区光声双模态分子成像。该研究通过两种互补的术中成像模态精准识别脑胶质瘤边界, 为成像引导脑胶质瘤精准手术治疗提供了一种全新的方法和技术(图 2)。



TB1: 共轭聚合物分子; DSPE-PEG₂₀₀₀: 二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000; TB1 dots: 共轭聚合物纳米颗粒; TB1-RGD dots: RGD 多肽修饰的共轭聚合物纳米颗粒; Thiolated c-RGD: 巯基化环状 RGD 多肽; Michael addition: 迈克尔加成

图 2 近红外二区纳米探针用于脑胶质瘤的近红外二区荧光和光声双模态成像^[39]

Fig. 2 NIR-II nanoprobes for NIR-II fluorescence and photoacoustic dual-modal imaging of glioma^[39]

此外, 国内外其他研究小组也在多模态纳米探针领域开展了相关研究工作, 并在脑胶质瘤术中边界诊断方面取得了重要的研究进展。例如, 中国科学院自动化研究所田捷研究员团队通过微乳液方法制备了一种以金纳米棒为核、金属有机框架材料为壳的多功能纳米探针, 在小鼠模型上实现了脑胶质瘤的 MRI、CT 和光声三模态分子成像^[41]。美国国立卫生研究院陈小元教授课题组以天然的铁蛋白为核, 通过偶连放射性元素 ^{64}Cu 和荧光染料, 制备了具有荧光和 PET 成像功能的多模态纳米探针, 并利用铁蛋白靶向功能实现了脑胶质瘤的 PET 和荧光双模态分子成像^[42]。

多模态纳米探针在脑胶质瘤成像中的成功应用, 一方面, 能够实现更加精准的疾病诊疗; 另一方面, 可以减轻多次注射造影剂带来的用药痛苦, 降低毒副作用和造影剂交叉使用带来的感染, 节约医疗费用。但在开发这种多模态纳米探针的过程中, 还存在着诸多挑战: (1) 制备过程复杂, 体内生物相容性和可代谢性有待深入研究; (2) 纳米探针的成像应用集中在小鼠模型中, 在大动物和灵长类动物中的研究还很少; (3) 多模态纳米探针的临床转化还需深入研究。

4 诊疗一体化纳米探针

诊断与治疗融为一体是实现脑胶质瘤精准诊疗的重要研究方向。传统的医学成像和治疗通常是独立的两个部分。诊断所用的造影剂和治疗所用的化疗药物在不同时间、注射不同的药剂量到患者体内, 发挥的功效也不同。采用这种先诊断后治疗的模式, 无法实时观测化疗药物在患者体内的分布和代谢过程, 短时间内难以评估化疗药物疗效, 也难以突破化疗药物产生的多药耐药和对正常器官的毒性。因此, 迫切需要发展融合诊断与治疗一体化的技术, 实现可视化的脑胶质瘤精准治疗。临床采用的放射性治疗药物在发挥治

疗功能的同时, 也具有成像功能。但由于放射性治疗剂量较高, 副作用明显, 限制了其成像功能的应用。纳米技术为脑胶质瘤诊疗一体化提供了强大的技术支撑。通过功能化纳米载体, 能够可控地制备出具有成像和治疗功能的纳米颗粒, 通过成像实时观测纳米颗粒在体内的循环、代谢、分布, 评估纳米颗粒跨血脑屏障靶向脑胶质瘤细胞的效率, 监控化疗药物的治疗效果, 评估化疗药物的毒副作用^[43]。

近年来, 国内外几个课题组率先开展了诊疗一体化纳米探针的研究工作。例如, Cui 等^[20]采用磁靶向和转铁蛋白受体结合肽 t7 介导的主动靶向传递策略, 将装载化疗药物紫杉醇、姜黄素和磁共振造影剂的氧化铁纳米颗粒共包封在 t7 修饰的磁性聚合物囊泡体系中; 通过联合用药诱导细胞凋亡和抑制细胞周期的机制, 对肿瘤生长具有协同抑制作用, 其疗效明显优于单一用药; 在原位胶质瘤模型的研究中, 通过荧光成像、同步辐射 X 线成像和 MRI 观察该颗粒在脑胶质瘤中的蓄积过程和动态变化。这种双靶向、共给药策略为成像引导脑胶质瘤精准治疗提供了一种潜在的新方法。Gholami 等^[44]采用离子凝胶法制备了一种共载超顺磁氧化铁和阿霉素的壳聚糖聚合物囊泡, 并用于 MRI 引导的脑胶质瘤化疗, 在胶质母细胞瘤的诊断和治疗方面具有很好的应用前景。Xu 等^[21]报道了一种共同装载抗癌药物、超顺磁氧化铁和量子点的具有诊断和治疗功能的脂质体纳米颗粒, 在小鼠模型上实现了磁靶向的脑胶质瘤荧光成像和 MRI 双模态成像, 并引导脑胶质瘤手术的治疗和化疗。Duan 等^[38]将金纳米棒、介孔二氧化硅、量子点和具有环糊精内核的聚合物一起装载阿霉素和基因的多功能纳米平台, 在脑胶质瘤小鼠模型上, 验证了多功能纳米探针的 CT 和光声成像能力, 通过多模态成像引导小鼠脑胶质瘤的联合治疗。Ghorbani 等^[45]制备了一种生物相容性较好的磁靶向载姜黄素的氧化

铁纳米复合材料, 通过 MRI 成像引导脑胶质瘤化疗, 取得了良好的效果。Ruan 等^[46]将装载阿霉素和荧光染料 Cy5.5 的金纳米颗粒与明胶载体结合得到靶向脑胶质瘤的复合纳米颗粒, 实验证明了该颗粒可以实现药物的靶向递送, 具有较高的肿瘤组织穿透能力和渗透性。Tsai 等^[47]制备了靶向肽修饰的共轭光敏剂 mTHPC 和染料 IR-780 的聚合物包载的上转化有机无机杂化纳米颗粒。该纳米颗粒能够引导颗粒穿越血脑屏障, 并选择性地双光敏剂递送到脑星形细胞瘤肿瘤, 用于光热/光动力联合治疗, 其联合治疗效果达到 80% 左右。

Guo 等^[9]研发了一种集光声成像与光热消融治疗于一体的靶向纳米探针(图 3)。该探针具有良好的生物相容性、超好的光学稳定性、强烈的近红外二区光学吸收和较高的光热转换效率。通过高灵敏、高分辨、大深度近红外二区光声分子

成像, 实时观测到纳米探针在脑胶质瘤组织中的富集过程, 可清晰地识别脑胶质瘤组织和脑正常组织的边界(最佳成像信背比=90); 在光声成像的引导下, 采用低剂量、高穿透的 1 064 nm 激光局部照射脑胶质瘤细胞, 通过纳米探针将光能转化为热能, 选择性杀灭脑胶质瘤细胞。这种独特的光学成像和局部光热消融治疗一体化的诊疗新模式有望实现脑胶质瘤的精准诊疗。在此基础上, Wu 等^[35]通过荧光共振能量转移技术, 制备了荧光/光声双模态诊疗一体化纳米探针, 实现了脑胶质瘤的荧光/光声双模态成像、成像引导局部光热消融治疗及治疗温度的实时监控。这些重要的研究进展为脑胶质瘤精准诊疗一体化的发展提供了新思路。但这类诊疗成像与治疗一体化纳米探针的研究也同样存在诸多挑战。例如, 成像探针和治疗药物融合到单一的纳米颗粒上势必增加纳米颗粒制备步骤, 这意味着增加制备

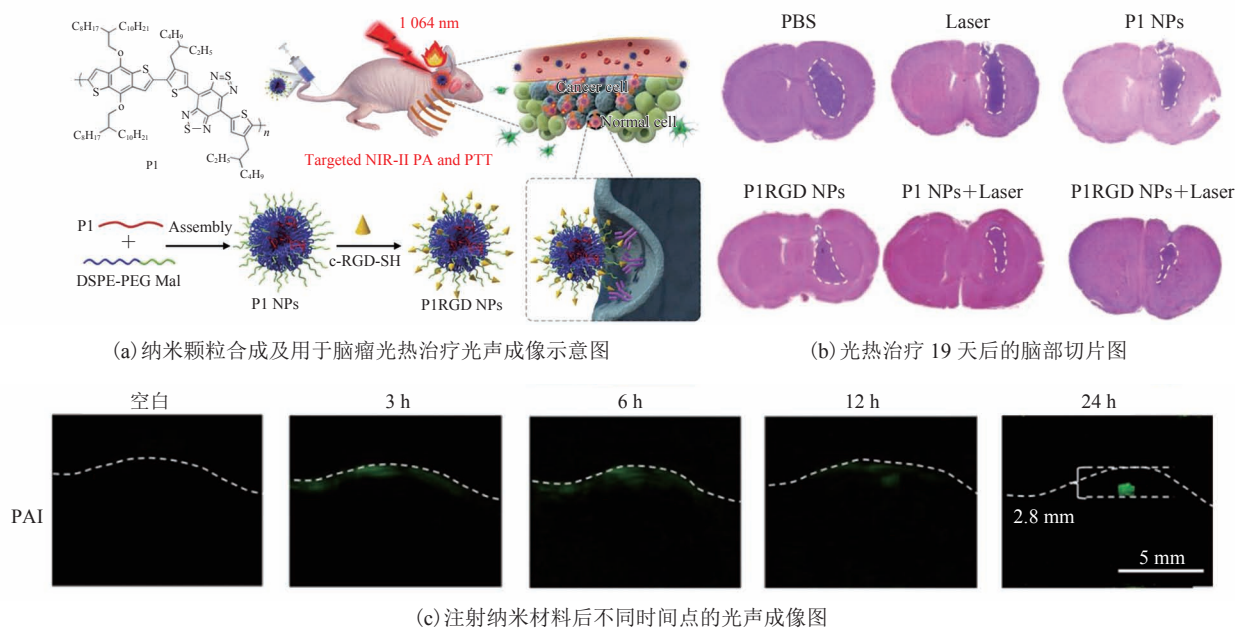


图 3 共轭聚合物纳米探针用于近红外二区光声成像引导脑胶质瘤光热治疗^[9]

PI: 共轭聚合物分子; Targeted NIR-II PA and PTT: 近红外二区光声成像和光热治疗; PIRGD NPs: RGD 多肽修饰的共轭聚合物纳米颗粒; PI NPs: 共轭聚合物纳米颗粒; PBS: 磷酸盐缓冲溶液; Laser: 激光; c-RGD-SH: 巯基化环状 RGD 多肽; PAI: 光声成像; Assembly: 组装; DSPE-PEG-Mal: 二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺; Cancer cell: 癌细胞; Normal cell: 正常细胞

Fig. 3 Conjugated polymer nanoprobe for NIR-II photoacoustic imaging-guided photothermal therapy of glioma^[9]

成本, 影响其临床转化应用。同时, 成像分子和治疗药物在体内具有不同的代谢过程和体内半衰期, 如何精准调控二者的体内行为实现协同还面临巨大挑战。

5 小结与展望

本文总结了近年来国内外研究小组利用功能化纳米探针在脑胶质瘤精准诊疗一体化方面的研究进展, 重点介绍了纳米探针跨血脑屏障、多模态纳米探针识别肿瘤边界、诊疗一体化纳米探针三方面的工作。虽然纳米技术突破了传统诊疗技术的瓶颈, 为脑胶质瘤的精准诊疗提供了新工具, 但纳米探针在进一步临床应用和转化过程中也面临诸多挑战。首先, 纳米材料在体内的生物安全性是影响其临床转化的关键性问题。现有的纳米载体系统大多都未被国家食品药品监督管理局正式批准, 也未进行相关人体实验研究, 潜在的生物毒性还需进一步研究。其次, 纳米探针的大规模可控制备技术是其临床转化的关键环节, 如何控制纳米探针的尺寸范围、表面结构、靶向分子数量等关键指标对于实现探针的临床转化极为重要。最后, 纳米探针真正走入临床还需要化学家、生物学家、医学家、工程师的联合攻关, 并通过多学科合作共同推动纳米探针进入临床, 造福脑胶质瘤患者。

参考文献

- [1] Gollapalli K, Ghantasala S, Atak A, et al. Tissue proteome analysis of different grades of human gliomas provides major cues for glioma pathogenesis [J]. *OMICS-A Journal of Integrative Biology*, 2017, 21(5): 275-284.
- [2] Tyler B, Gullotti D, Mangraviti A, et al. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016, 107: 163-175.
- [3] Au JL, Yeung BZ, Wientjes MG, et al. Delivery of cancer therapeutics to extracellular and intracellular targets: determinants, barriers, challenges and opportunities [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016, 97: 280-301.
- [4] Uhl E, Zausinger S, Morhard D, et al. Intraoperative computed tomography with integrated navigation system in a multidisciplinary operating suite [J]. *Neurosurg*, 2009, 64(5): 231-239.
- [5] Senft C, Bink A, Franz K, et al. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial [J]. *Lancet Oncology*, 2011, 12(11): 997-1003.
- [6] Pino MA, Imperato A, Musca I, et al. New hope in brain glioma surgery: the role of intraoperative ultrasound [J]. *Brain Sciences*, 2018, 8: 202.
- [7] Chen QW, Wen J, Li HJ, et al. Recent advances in different modal imaging-guided photothermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2016, 106: 144-66.
- [8] Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial [J]. *Lancet Oncology*, 2006, 7(5): 392-401.
- [9] Guo B, Sheng Z, Hu D, et al. Through scalp and skull NIR-II photothermal therapy of deep orthotopic brain tumors with precise photoacoustic imaging guidance [J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(35): e1802591.
- [10] Zhu MT, Sheng ZH, Jia YL, et al. Indocyanine green-holo-transferrin nanoassemblies for tumor-targeted dual-modal imaging and photothermal therapy of glioma [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(45): 39249-39258.
- [11] Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study [J]. *Lancet Oncology*, 2016, 17(11): 1521-1532.
- [12] Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials [J]. *Lancet*, 2002, 359(9311): 1011-1018.

- [13] Pinto MP, Arce M, Yameen B, et al. Targeted brain delivery nanoparticles for malignant gliomas [J]. *Nanomedicine*, 2017, 12(1): 59-72.
- [14] Wanjale MV, Kumar GSV. Peptides as a therapeutic avenue for nanocarrier-aided targeting of glioma [J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2017, 14(6): 811-824.
- [15] Karathanasis E, Ghaghada KB. Crossing the barrier: treatment of brain tumors using nanochain particles [J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine & Nanobiotechnology*, 2016, 8(5): 678-695.
- [16] Xie J, Lee S, Chen X. Nanoparticle-based theranostic agents [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2010, 62(11): 1064-1079.
- [17] Gao DY, Hu DH, Liu X, et al. Recent advances of functional nanomaterials for photoacoustic imaging of glioma [J]. *Nanoscale Horizons*, 2019, 4(5): 1037-1045.
- [18] Gao XH, Yue Q, Liu ZN, et al. Guiding brain-tumor surgery via blood-brain-barrier-permeable gold nanoprobe with acid-triggered MRI/SERRS signals [J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(21): 1603917.
- [19] Wang YN, Chen M, Alifu N, et al. Aggregation-induced emission luminogen with deep-red emission for through-skull three-photon fluorescence imaging of mouse [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(10): 10452-10461.
- [20] Cui Y, Zhang M, Zeng F, et al. Dual-targeting magnetic PLGA nanoparticles for codelivery of paclitaxel and curcumin for brain tumor therapy [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(47): 32159-32169.
- [21] Xu HL, Yang JJ, Zhuge DL, et al. Glioma-targeted delivery of a theranostic liposome integrated with quantum dots, superparamagnetic iron oxide, and cilengitide for dual-imaging guiding cancer surgery [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2018, 7(9): e1701130.
- [22] Reddy GR, Bhojani MS, McConville P, et al. Vascular targeted nanoparticles for imaging and treatment of brain tumors [J]. *Clinical Cancer Research*, 2006, 12(22): 6677-6686.
- [23] Zhao L, Zhu J, Cheng Y, et al. Chlorotoxin-conjugated multifunctional dendrimers labeled with radionuclide ^{131}I for single photon emission computed tomography imaging and radiotherapy of gliomas [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015, 7(35): 19798-19808.
- [24] Shevtsov MA, Nikolaev BP, Ryzhov VA, et al. Ionizing radiation improves glioma-specific targeting of superparamagnetic iron oxide nanoparticles conjugated with cmHsp70.1 monoclonal antibodies (SPION-cmHsp70.1) [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(48): 20652-20664.
- [25] Fan KL, Jia XH, Zhou M, et al. Ferritin nanocarrier traverses the blood brain barrier and kills glioma [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(5): 4105-4115.
- [26] Johnsen KB, Burkhart A, Thomsen LB, et al. Targeting the transferrin receptor for brain drug delivery [J]. *Progress in Neurobiology*, 2019, 181: 101665.
- [27] Tang W, Fan WP, Lau J, et al. Emerging blood-brain-barrier-crossing nanotechnology for brain cancer theranostics [J]. *Chemical Society Reviews*, 2019, 48(11): 2967-3014.
- [28] Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E, et al. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, 7(1): 41-53.
- [29] Abbott NJ, Romero IA. Transporting therapeutics across the blood-brain barrier [J]. *Molecular Medicine Today*, 1996, 2: 106-113.
- [30] Jia Y, Sheng Z, Hu D, et al. Highly penetrative liposome nanomedicine generated by a biomimetic strategy for enhanced cancer chemotherapy [J]. *Biomaterials Science*, 2018, 6: 1546-1555.
- [31] Jia Y, Wang X, Hu D, et al. Phototheranostics: active targeting of orthotopic glioma using biomimetic proteolipid nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(1): 386-398.
- [32] Gao XH, Qian J, Zheng SY, et al. Overcoming the blood-brain barrier for delivering drugs into the brain by using adenosine receptor nanoagonist [J]. *ACS Nano*, 2014, 8(4): 3678-3689.
- [33] Gao X, Wang YC, Liu Y, et al. Nanoagonist-

- mediated endothelial tight junction opening: a strategy for safely increasing brain drug delivery in mice [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2017, 37(4): 1410-1424.
- [34] Carpentier A, Canney M, Vignot A, et al. Clinical trial of blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound [J]. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(343): 343re2.
- [35] Wu MY, Chen WT, Chen Y, et al. Focused ultrasound-augmented delivery of biodegradable multifunctional nanoplateforms for imaging-guided brain tumor treatment [J]. *Advanced Science*, 2018, 5(4): 1700474.
- [36] Wu M, Zhang H, Tie C, et al. MR imaging tracking of inflammation-activatable engineered neutrophils for targeted therapy of surgically treated glioma [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 4777-4783.
- [37] Wang Y, Huang R, Liang G, et al. MRI-visualized, dual-targeting, combined tumor therapy using magnetic graphene-based mesoporous silica [J]. *Small*, 2014, 10(1): 109-116.
- [38] Duan S, Yang Y, Zhang C, et al. NIR-responsive polycationic gatekeeper-cloaked heteronanoparticles for multimodal imaging-guided triple-combination therapy of cancer [J]. *Small*, 2017, 13(9): 1603133.
- [39] Sheng ZH, Guo B, Hu DH, et al. Photoacoustic imaging: bright aggregation-induced-emission dots for targeted synergetic NIR-II fluorescence and NIR-I photoacoustic imaging of orthotopic brain tumors [J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(29): 1800766.
- [40] Kircher MF, de la Zerda A, Jokerst JV, et al. A brain tumor molecular imaging strategy using a new triple-modality MRI-photoacoustic-Raman nanoparticle [J]. *Nature Medicine*, 2012, 18(5): 829-834.
- [41] Shang W, Zeng C, Du Y, et al. Core-shell gold nanorod@metal-organic framework nanoprobe for multimodality diagnosis of glioma [J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(3): 1604381.
- [42] Lin X, Xie J, Niu G, et al. Chimeric ferritin nanocages for multiple function loading and multimodal imaging [J]. *Nano Letters*, 2011, 11(2): 814-819.
- [43] Hu D, Sheng Z, Zhu M, et al. Forster resonance energy transfer-based dual-modal theranostic nanoprobe for *in situ* visualization of cancer photothermal therapy [J]. *Theranostics*, 2018, 8(2): 410-422.
- [44] Gholami L, Tafaghodi M, Abbasi B, et al. Preparation of superparamagnetic iron oxide/doxorubicin loaded chitosan nanoparticles as a promising glioblastoma theranostic tool [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(2): 1547-1559.
- [45] Ghorbani M, Bigdeli B, Jalili-Baleh L, et al. Curcumin-lipoic acid conjugate as a promising anticancer agent on the surface of goldiron oxide nanocomposites: a pH-sensitive targeted drug delivery system for brain cancer theranostics [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 114: 175-188.
- [46] Ruan S, He Q, Gao H. Matrix metalloproteinase triggered size-shrinkable gelatin-gold fabricated nanoparticles for tumor microenvironment sensitive penetration and diagnosis of glioma [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(21): 9487-9496.
- [47] Tsai YC, Vijayaraghavan P, Chiang WH, et al. Targeted delivery of functionalized upconversion nanoparticles for externally triggered photothermal/photodynamic therapies of brain glioblastoma [J]. *Theranostics*, 2018, 8(5): 1435-1448.