

• 综述 •

Preparation methods and application of gold nanoparticles in molecular imaging

LI Lu-jing, ZHI Hui*

(Department of Ultrasound, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

[Abstract] Investigation of gold nanoparticles is one of the hot spots nowadays. Gold nanoparticles are not only widely used in many subjects, but also have demonstrated an even broader prospect in the development of molecular imaging. Several preparation methods and advances of application of gold nanoparticles in the studies of molecular imaging were reviewed in this article.

[Key words] Gold nanoparticles; Molecular imaging

纳米金颗粒的制备方法及其在影像学中的应用研究进展

李璐婧, 智慧*

(中山大学孙逸仙纪念医院超声科, 广东 广州 510120)

[摘要] 纳米金颗粒是近年来的研究热点之一, 广泛应用于多种学科, 特别是在分子影像学中展现出日益广阔的应用前景。本文就纳米金颗粒的制备方法及其在影像学中的应用研究进展进行简述。

[关键词] 纳米金颗粒; 分子成像

[中图分类号] R445 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2013)02-0112-04

纳米金颗粒为直径 8~250 nm 的缔合胶体。自 1857 年 Faraday 首次用磷还原 AuCl 得到由 Au 小颗粒形成的悬浮液以来, 纳米金颗粒在多个领域(如催化、生物、光电子学、信息存储)中的应用已有了很大发展。纳米金颗粒属于最稳定的金属纳米粒子之一, 不仅具有纳米粒子共有的特性, 如小尺寸效应、表面效应、量子尺寸效应、宏观量子隧道效应、介电效应等, 还具有其独特的理化性质, 如等离子体共振性质、生物相容性好等。目前纳米金颗粒已经在生物医学方面得到广泛应用^[1]。本文就纳米金颗粒的合成方法以及在医学影像学分子成像方面的应用进行综述。

1 纳米金颗粒的合成方法

1.1 还原法 在众多传统的还原金属衍生物方法中,

柠檬酸钠还原氯化金是应用最为广泛的方法之一, 但采用此方法合成的纳米金颗粒直径较单一(20 nm); 通过控制还原剂与稳定剂的比例, 可制备一定粒径(16~147 nm)的纳米粒子。此方法适用于制备以金为核心、周围环绕松散的壳配体的功能性材料, 但难以控制还原速率。

1.2 Brust-Schiffrin 法 Giersig 等^[2]以硫醇为稳定剂合成纳米金颗粒, 发现可以不同链长的硫醇作为纳米金颗粒的稳定剂。Brust-Schiffrin 法是将 Au³⁺ 盐在相转移催化剂四辛基溴化铵作用下先转移到甲苯或氯仿, 使之与巯基相互作用后, Au³⁺ 被硼氢化物还原为零价态的 Au。此方法的优点如下: ①合成方法简单; ②生成的纳米金颗粒热力学稳定, 在空气中不易失活; ③分散性低; ④可将生成的粒子直径控制在 1.5~5.2 nm; ⑤所制备的纳米金颗粒易被功能化修饰。

1.3 晶种生长法 晶种生长法为多步生长方法, 首先制备小尺寸(10 nm)的晶种, 将晶种作为引发剂加入到反应混合物中, 使溶液中生成更多的晶核, 可以制备

[作者简介] 李璐婧(1988—), 女, 山西孝义人, 在读硕士。研究方向: 超声靶向造影剂的研究。E-mail: 2462343092@qq.com

[通讯作者] 智慧, 中山大学孙逸仙纪念医院超声科, 510120。
E-mail: kendy181hui@yahoo.com.cn

[收稿日期] 2012-06-07 [修回日期] 2012-12-19

出长径比为 4.6~18.0 的纳米棒,是众多制备方法中应用最广泛的一种,但其产出率很低。Babak 等^[3]进一步改进了此方法,加入 AgNO_3 后,可以在大幅提高产出率的同时控制纳米棒的长径比。此法采用的晶种是十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)包被的纳米金颗粒。

1.4 模板法 模板法是以多孔材料为模板,前驱体在模板的孔壁上发生反应,形成纳米粒子。该方法可以有效控制金纳米棒的长径比、形貌等,但产出率较低,制备过程繁杂。

1.5 物理方法 物理法制备金颗粒主要是通过各种分散技术将金直接转变为纳米粒子,包括光化学方法(包括紫外线、近红外线照射法、激光消融)、声化学方法、辐射分解法等。紫外线照射可以改善纳米金颗粒的质量;近红外激光照射可以激发大量以硫醇为稳定剂的纳米金颗粒的生长;激光消融可以控制纳米金颗粒粒径的大小^[4];声化学法随着二氧化硅受到关注而逐渐被人们所了解,有学者^[5]发现声化学方法也可用于合成纳米金颗粒;辐射分解法可以用来控制纳米金颗粒的大小,或在特殊自由基存在下合成纳米金颗粒^[6]。但是,物理方法对设备的要求较高,得到的粒子尺寸分布较广,使其应用受到一定限制。

1.6 生物合成 采用化学方法合成纳米金颗粒需要还原剂及各种保护剂,这些试剂对环境有不同程度的污染。应用有效且环保的方法进行纳米金颗粒的生物合成已成为近年来的重要课题,其原材料主要是微生物、植物等,目前正处于探索阶段^[7]。

2 纳米金颗粒在影像医学方面的应用

分子影像学是将传统影像技术与可以检测细胞事件的探针相结合,用非侵入性探针使体内的生理病理变化量化的显像方法。分子影像学对于生物探针有两个要求,一是在 ROI 内可以累积,二是可以成像。近年来,随着纳米技术的广泛应用,该领域的发展十分迅猛^[8-9]。

2.1 光学分子成像 该成像方法的主要缺点是穿透深度仅限于数厘米(小于 1~5 cm),信号被组织大量吸收,使信号的量化出现问题。以纳米金颗粒作为荧光试剂进行光学成像可以在一定程度是克服这一缺点。另外,将纳米金颗粒应用于近红外区域的吸收和发射,使得荧光实时成像及深层组织成像成为可能^[10]。Bardhan 等^[11]认为将荧光与纳米金颗粒相结合,荧光强度可加强 1%~80%。这些纳米金颗粒与荧光剂的连接体可用来作为体内外荧光成像的敏感增

强剂^[12]。

2.2 光声学成像 光声学成像将光学和超声学方法的优势结合起来,可同时提供生物组织的光学吸收信息和声学信息,对比度高,空间分辨力高;缺点是穿透深度有限,使其应用范围受限。纳米金颗粒作为对比增强剂已用于多种光学成像技术。有学者^[13]用激光光声成像系统来检测由金纳米棒引起的光声对比,以提高光声学成像的诊断效果。纳米金颗粒作为光声学成像对比剂的优点如下^[14]:①可显示更深层的组织信息;②靶向肽和抗体可连接到纳米金颗粒表面作为细胞特异性对比剂,并可进行分子显像;③基于相同原理,光声学成像可与光热疗法相结合。

2.3 放射性同位素成像(PET 和 SPECT) PET 和 SPECT 是分子影像学中研究最多的技术。纳米金颗粒易被功能化修饰,PET 运用纳米金颗粒作为分子探针即可进行肿瘤显像。有研究^[15]以叶酸为靶点、 ^{64}Cu 为示踪剂的纳米金颗粒经 PET 检查可使小鼠体内的肿瘤显像。

2.4 CT 成像 不同生物组织对 X 线的吸收程度不同,使组织间产生对比,组织的原子序数越大,对 X 线的吸收越多,产生的对比就越强。而金原子序数是 79,在 X 线成像中应用纳米金颗粒进行分子成像,可以产生局部对比信息,具有很大的应用前景^[16]。纳米金颗粒作为 CT 显像剂的优势在于^[17]:①与碘剂相比,纳米金颗粒对低能 X 线有更高的吸收性,在 CT 显像时受骨和组织干扰小,呈现出更好的对比度;②具有较长的生物半衰期。近年来有学者^[18-19]观察了采用树状大分子修饰的纳米金颗粒作为 CT 分子探针的可行性,认为树状大分子修饰的纳米金颗粒具有比现有 CT 对比剂更好的固有显影特性,具备了成为 CT 分子探针的首要条件^[20-21]。进一步研究^[22]发现使用乙酰化的树状大分子修饰纳米金颗粒有可能使癌细胞在 CT 检查中显像。

2.5 MR 成像 即使有钆作为对比剂,MRI 信号仍较弱,不及 PET/SPECT 敏感,因此要想获得一个序列完整的图像需要较长的时间。有学者^[23]尝试在 MR 成像中应用纳米金颗粒,使信号放大,提高了 MR 成像的敏感性。van Kasteren 等^[24]发现,在 MRI 中,以碳水化合物为功能基团、氧化铁为稳定剂的纳米金颗粒可以使急性炎症后小鼠大脑内产生的 CD62 受体显像。Schmieder 等^[25]应用 GoldMagTM-CS 纳米金颗粒磁微粒标记含 RGD(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸)序列的环形多肽,构建靶向肿瘤新生血管特异性分子,可以

进行 MR 分子显像。

2.6 多模态成像 各种影像学技术各有其优缺点。多模态成像是将不同技术相结合,以达到互补的效果。纳米金颗粒作为分子探针可以被多种成像技术探测到^[26]。

3 总结及展望

目前纳米金颗粒的制备已进入相对成熟的阶段,其中应用最广泛制备方法是晶种生长法;但是,如何合成与人体生物相容性好、对生态环境不构成威胁同时又不丢失其优良理化性质的纳米金颗粒,仍需进一步研究探索。纳米金颗粒在成像方面具有独特优势,已经有很多学者对纳米金颗粒分子显像的原理及其在动物模型中的应用进行研究,尤其是以纳米金颗粒作为分子探针/对比剂。如何将这些理论与实验性的成果应用到临床疾病的诊断与治疗是当前需要解决的一大课题。

[参考文献]

- [1] Daniel MC, Astruc D. Gold nanoparticles: Assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. *Chem Rev*, 2004, 104(1):293-346.
- [2] Giersig M, Mulvaney P. Preparation of ordered colloid monolayers by electrophoretic deposition. *Langmuir*, 1993, 9(12):3408-3413.
- [3] Babak N, El-Sayed MA. Preparation and growth mechanism of Gold nanorods (NRs) using Seed-Mediated growth method. *Chem Mater*, 2003, 15(10):1957-1962.
- [4] Mallick K, Wang ZL, Pal T. Seed-mediated successive growth of Gold particles accomplished by UV irradiation: A photochemical approach for size-controlled synthesis. *Photochem Photobiol*, 2001, 140(1):75-80.
- [5] Reed JA, Cook A, Halaas DJ, et al. The effects of microgravity on nanoparticle size distributions generated by the ultrasonic reduction of an aqueous gold-chloride solution. *Ultrason Sonochem*, 2003, 10(4-5):285-289.
- [6] Arnim H, Meisel D. Radiolytic control of the size of colloidal Gold nanoparticles. *Langmuir*, 1998, 14(26):7392-7396.
- [7] Panda T, Deepa K. Biosynthesis of Gold nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol*, 2011, 11(12):10279-10294.
- [8] Minchin RF, Martin DJ. Nanoparticles for molecular imaging—an overview. *Endocrinology*, 2010, 151(2):474-481.
- [9] Boote E, Fent G, Kattumuri V, et al. Gold nanoparticle contrast in a phantom and juvenile swine: Models for molecular imaging of human organs using X-ray computed tomography. *Acad Radiol*, 2010, 17(4):410-417.
- [10] Coto-García AM, Sotelo-González E, Fernández-Argüelles MT, et al. Nanoparticles as fluorescent labels for optical imaging and sensing in genomics and proteomics. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 399(1):29-42.
- [11] Bardhan R, Lal S, Joshi A, et al. Theranostic nanoshells: From probe design to imaging and treatment of Cancer. *Acc Chem Res*, 2011, 44(10):936-946.
- [12] Bardhan R, Chen WX, Perez-Torres C, et al. Nanoshells with targeted simultaneous enhancement of magnetic and optical imaging and photothermal therapeutic response. *Adv Funct Mater*, 2009, 19(24):3901-3909.
- [13] Eghtedari M, Oraevsky A, Copland JA, et al. High sensitivity of in vivo detection of Gold nanorods using a laser optoacoustic imaging system. *Nano Lett*, 2007, 7(7):1914-1918.
- [14] Yang X, Stein EW, Ashkenazi S, et al. Nanoparticles for photoacoustic imaging. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobio-technol*, 2009, 1(4):360-368.
- [15] Rossin R, Pan D, Qi K, et al. ⁶⁴Cu-labeled folate-conjugated shell cross-linked nanoparticles for tumor imaging and radiotherapy: Synthesis, radiolabeling, and biologic evaluation. *J Nucl Med*, 2005, 46(7):1210-1218.
- [16] Debbage P, Jaschke W. Molecular imaging with nanoparticles: Giant roles for dwarf actors. *Histochem Cell Biol*, 2008, 130(5):845-875.
- [17] Hainfeld JF, Slatkin DN, Focella TM, et al. Gold nanoparticles: A new X-ray contrast agent. *Br J Radiol*, 2006, 79(939):248-253.
- [18] 王悍, 郭睿, 张贵祥, 等. 树状大分子修饰纳米金颗粒作为 CT 分子探针的可行性研究. *中国医学影像技术*, 2010, 26(增刊 1):109.
- [19] Peng C, Wang H, Guo R, et al. Acetylation of dendrimer-entrapped gold nanoparticles: Synthesis, stability, and X-ray attenuation property. *Appl Polym Sci*, 2011, 119(3):1673-1682.
- [20] Wang H, Zheng L, Guo R, et al. Dendrimer-entrapped gold nanoparticles as potential CT contrast agents for blood pool imaging. *Nanoscale Res Lett*, 2012, 7(1):190.
- [21] 王悍, 郭睿, 张贵祥, 等. 树状大分子修饰纳米金颗粒作为 CT 分子探针的可行性初步研究. *中华生物医学工程杂志*, 2010; 16(1):10-14.
- [22] Wang H, Zheng L, Peng C, et al. Computed tomography imaging of cancer cells using acetylated dendrimer-entrapped Gold nanoparticles. *Biomaterials*, 2011, 32(11):2979-2988.
- [23] Deshpande N, Needles A, Willmann JK. Molecular ultrasound imaging: Current status and future directions. *Clin Radiol*, 2010, 65(7):567-581.
- [24] van Kasteren SI, Campbell SJ, Serres S, et al. Glyconanoparticles allow pre-symptomatic in vivo imaging of brain disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(1):18-23.
- [25] Schmieder AH, Caruthers SD, Zhang H, et al. Three-dimensional MR mapping of angiogenesis with $\alpha_5\beta_1$ ($\alpha_v\beta_3$)-targeted theranostic nanoparticles in the MDA-MB-435 xenograft mouse

model. FASEB J, 2008, 22(12):4179-4189.

- [26] Alric C, Taleb J, Le Duc G, et al. Gadolinium chelate coated Gold nanoparticles as contrast agents for both X-ray computed

tomography and magnetic resonance imaging. J Am Chem Soc, 2008, 130(18):5908-5915.

Imaging manifestations of external carotid artery aneurysm with thrombus: Case report

颈外动脉瘤并血栓形成影像学表现 1 例

张家荣

(湖北医药学院附属太和医院儿科, 湖北 十堰 442000)

[Key words] Aneurysm; Thrombosis; Carotid arteries; Ultrasonography; Angiography, digital subtraction

[关键词] 动脉瘤; 血栓形成; 颈动脉; 超声检查; 血管造影术, 数字减影

[中图分类号] R543.5; R445 [文献标识码] B [文章编号] 1672-8475(2013)02-0115-01

患者男, 57 岁, 无明显诱因反复发作头晕 8 天, 伴恶心、呕吐、乏力; 高血压约 10 年, 否认冠心病及糖尿病史。高频超声: 双侧颈动脉硬化并多发粥样斑块形成, 右侧颈外动脉起始段见一瘤样结构突起, 约 25 mm × 18 mm × 15 mm, 其内充满斑片状实性低回声(图 1), 随血流冲击有轻微往返运动; 与该瘤样结构相连接的甲状腺上动脉未见明显扩张, 近端管腔内亦可见实性斑片状低回声(图 2)。CDFI: 上述斑片状低回声内可见窄带状紊乱血流信号, 峰值流速约 150 cm/s, 甲状腺上动脉未见血流信号通过。CDE: 上述斑片状低回声内可见细带状血流信号(图 3), 甲状腺上动脉未见血流信号。DSA: 右颈外动脉起始段管腔明显狭窄(图 4), 甲状腺上动脉显影不清。结合上述影像学检查所见, 临床诊断为右侧颈外动脉起始段真性动脉瘤并血栓形成。

讨论 颈外动脉瘤较罕见, 患者可无明显症状, 或因颈部触及搏动性肿块而就诊。因动脉瘤内部血流长期呈漩涡状, 加之血管内皮等因素的改变, 易形成血栓, 并可继发颅内、外动脉血管栓塞, 导致各种临床症状; 一旦瘤体破裂, 可发

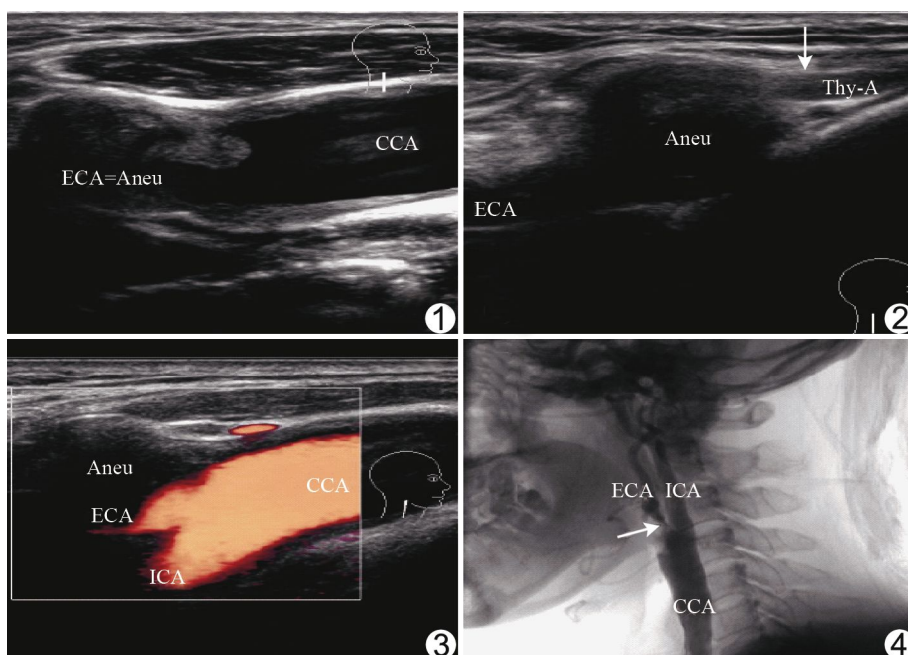


图 1 颈外动脉瘤高频超声声像图 颈外动脉起始段瘤样扩张并血栓形成 (CCA: 颈总动脉; ECA-Aneu: 颈外动脉瘤)

图 2 颈外动脉瘤高频超声声像图 颈外动脉动脉瘤并血栓形成, 血栓累及甲状腺上动脉近端(箭) (Thy-A: 甲状腺上动脉; Aneu: 动脉瘤; CCA: 颈总动脉)

图 3 颈外动脉瘤彩色能量图 颈外动脉内见细带状血流信号通过 (Aneu: 动脉瘤; ECA: 颈外动脉; ICA: 颈内动脉; CCA: 颈总动脉)

图 4 颈外动脉瘤 DSA 颈外动脉起始段明显狭窄 (箭) (CCA: 颈总动脉; ECA: 颈外动脉; ICA: 颈内动脉)

生大出血, 甚至危及生命。DSA 是诊断动脉血管病变的金标准, 可清晰显示血管全貌, 但为有创检查, 且有辐射。本例 DSA 可见颈外动脉起始段狭窄。高频超声及彩色多普勒超声可清晰显示颈外动脉起始段管腔及内部血流情况, 且为实时检查, 可区分血栓和斑块, 是颈部血管疾病的首选影像学检查方法。本例超声清晰显示了颈外动脉起始段瘤样扩张。

[作者简介] 张家荣(1959—), 女, 湖北郧县人, 本科, 副主任护师。

E-mail: aljxuv@sina.com

[收稿日期] 2012-11-08 [修回日期] 2012-12-03