

• 综述 •

Progresses of diagnostic and therapeutic application of melanin

ZHANG Liang^{1,2}, YANG Ke³, WANG Ying^{1,2}, CHEN Xueying^{1,2},
ZHAO Nvjun^{1,2}, WANG Dong^{1,2*}

(1. Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Chongqing Key Laboratory of Ultrasound Molecular Imaging, Chongqing 400010, China; 3. Pediatric Research Institute, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] Melanin is one of the most widely distributed natural pigments. Due to the special chemical structure of melanin, it can be used as a new theranostic media in medicine and has a great potential for clinical application. The development and perspective of the relative researches on medical therapeutic and diagnostic application of melanin were reviewed in this article.

[Key words] Melanin; Molecular imaging; Contrast media; Theranostics

DOI:10.13929/j.1672-8475.201712037

黑色素在医学诊疗上的应用进展

张亮^{1,2}, 杨珂³, 王颖^{1,2}, 陈雪莹^{1,2}, 赵钹君^{1,2}, 王冬^{1,2*}

(1. 重庆医科大学附属第一医院超声科, 重庆 400016; 2. 超声分子影像重庆市重点实验室, 重庆 400010; 3. 重庆医科大学附属儿童医院儿科研究所, 重庆 400014)

[摘要] 黑色素是分布最为广泛的自然色素之一。由于其特殊的化学结构, 黑色素可作为一种新型诊疗介质, 具有巨大的开发应用潜力。本文围绕黑色素在疾病诊疗中的应用进展进行综述。

[关键词] 黑色素; 分子成像; 造影剂; 诊疗

[中图分类号] R981; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2018)06-0374-04

黑色素是一种天然生物色素, 几乎分布于所有生物体内, 有着广泛的生理功能^[1], 是光声成像(photoacoustic imaging, PAI)^[2]、MRI^[3]、光热治疗(photothermal therapy, PTT)^[4-5]的良好靶标, 并可很好地与金属及药物进行螯和^[6]。黑色素也是一种良好的氧自由基(reactive oxygen species, ROS)捕获剂^[7], 可用来抗氧化^[8]、抗衰老^[9]、抗辐射^[10-11]及抗紫外线^[12]等。此外, 黑色素还具有抗病毒^[13-14]、调节免

疫^[15]、抗肿瘤^[16]等生理功能。黑色素作为一种天然生物色素, 具有良好的生物降解性和生物相容性。鉴于其特殊的理化性质, 黑色素在医学诊疗方面具有良好的应用前景。

1 黑色素在医学成像中的应用

1.1 原位黑色素用于特殊疾病的诊断 黑色素是MRI诊断黑色素瘤和帕金森病(Parkinson disease, PD)的1个典型生物标记。黑色素是顺磁性物质, 可以明显缩短T1及T2弛豫时间。研究^[17]表明, MRI是目前最能反映含有色素的脉络膜黑色素瘤组织细胞学特征的影像学检查方法。高分辨自旋回波T1加权神经黑色素成像(neuromelanin MRI, NM-MRI)技术能够反映黑质神经黑色素的含量^[18]。Grootendorst等^[19]发现, 黑色素瘤细胞会生成黑色素, 通过光声成

[基金项目] 国家自然科学基金(81571688、81771845、81371718)。

[第一作者] 张亮(1990—), 男, 湖北麻城人, 在读硕士。研究方向: 超声分子显像与治疗研究。E-mail: zhangliangcq@163.com

[通信作者] 王冬, 重庆医科大学附属第一医院超声科, 400016; 超声分子影像重庆市重点实验室, 400010。E-mail: wang57554@163.com

[收稿日期] 2017-12-20 **[修回日期]** 2018-02-09

像可快速预判前哨淋巴结的良恶性。Neuschmelting 等^[20]发现多谱光声成像体层成像(multispectral optoacoustic tomography, MSOT)可发现常规检测方法 FDG PET/CT 不能检出的黑色素瘤淋巴结微转移和在途转移,并且有助于与其他淋巴结病变进行鉴别。PD 患者由于神经元大量丢失,导致神经黑色素明显减少,因此在 NM-MRI 上早期 PD 患者黑质致密带高信号区域比对照组小,高信号区与背景信号比值降低,且上述改变随着疾病进展而更加明显,故神经黑色素可作为监测 PD 疾病进展的影像标记物,同时该方法可用于早期 PD 与原发性震颤的鉴别诊断^[21]。

1.2 黑色素在分子成像中的应用

1.2.1 黑色素用于 PAI 和 MRI

随着分子成像的发展,黑色素因其优良的光吸收特性,已成为一种有效的分子靶标。由于高度的共轭效应,黑色素在近红外波长范围内具有较强的光吸收能力,故为光声成像中较理想的光吸收子。传统的光声成像对比剂是非生物源性,而黑色素的生物内生性使其生物相容性好,安全性高。Sim 等^[2]发现,将黑色素颗粒包被于白蛋白内,可明显增强光声信号强度。用特定的方法将 RGD 肽链接到黑色素纳米粒上,可对肿瘤脉管系统和 U87MG 肿瘤细胞表面过度表达的 $\alpha_v\beta_3$ 整合蛋白表现出靶向能力。Ju 等^[22]报道,黑色素类似物纳米粒(melanin-like nanoparticle, MelNP)可在酸性环境下发生聚集,产生的光声信号是正常 pH 环境下的 8.1 倍,提示 MelNP 可用于酸性微环境的肿瘤光声显像。此外,由于实体瘤的高通透和滞留(enhanced permeation retention, EPR)效应,黑色素纳米粒可穿透肿瘤血管在肿瘤组织间隙积累,实现血管外成像。

Strizker 等^[3]将黑色素基因转染入肿瘤细胞,使细胞表达黑色素,利用光声成像技术可将黑色素的位置以伪彩标识出来,表现出很好的示踪肿瘤效果;且表达黑色素的肿瘤细胞原发灶和转移灶在 T1 加权像中较对照组有更强的信号,故认为黑色素在活体动物中可作为 MR T1WI 的理想对比剂。Ju 等^[23]报道,合成的 MelNP 可作为 MRI 对比剂,与顺磁 Fe^{3+} 螯和后,其弛豫率远高于现有的 MR 对比剂(Gd)或锰(Mn)。3.0T 磁场下的 MelNP 弛豫率 r_1 为 $17 \text{ mm}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, r_2 为 $18 \text{ mm}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, r_2/r_1 值为 1.1, MR 增强作用显著。张亮等^[24]将黑色素纳米粒包裹在脂质纳泡里制备出一种多模态成像对比剂,可显著增强超声/光声/磁共振成像。

1.2.2 黑色素螯和金属离子用于多模态成像 多模

态成像的主要挑战是开发 1 个高效的媒介载体,然后加载各种具有独特对比属性的组件,使之具有多模成像的能力。黑色素具有内在的强大螯合多种金属离子的性能,包括 Cu^{2+} 和 Fe^{3+} ,这些性能可用于核素显像(PET)和 T2 加权磁共振成像(T2WI)。Lin 等^[12]用黑色素纳米粒螯和 Fe_3O_4 和放射性核素 $^{64}\text{Cu}^{2+}$,用于 PET\MRI\PAI 增强显影。Cho 等^[25]将 Gd^{2+} 螯和在黑色素纳米粒上,然后以荧光染料标记而进行 MR T1WI 和荧光成像。

2 黑色素在医学治疗中的应用

除上述成像功能外,黑色素还可用于治疗疾病。黑色素在近红外区有强吸收,是一种良好的光热剂,可用于光热治疗消融肿瘤^[4-5]。黑色素可以与很多药物结合,作为药物载体^[26]。作为一种 ROS 捕获剂,黑色素可用于抗氧化、抗衰老及抗辐射等。此外,黑色素还用于治疗与黑色素缺乏相关的疾病,如 PD、老年性痴呆症、着色性干皮病等。

2.1 黑色素作为光吸收子用于光热治疗消融肿瘤

黑色素可以作为激光热疗的合适靶标。Liu 等^[4]利用黑色素胶体对实体瘤进行光热治疗,取得了良好的效果。Jiang 等^[5]从活墨鱼中提取天然黑色素制备成纳米颗粒,并用红细胞膜进行伪装作为光热剂,可有效消融肿瘤。

2.2 黑色素作为 ROS 捕获剂

由于其 $\pi-\pi$ 共轭的体系,黑色素可有效清除周围的活性自由基,在抗氧化、抗衰老、抗辐射、抗紫外线等方面表现出良好的应用前景。

2.2.1 抗氧化、抗衰老

El-Naggar 等^[8]发现黑色素有较好的抗氧化效果。过量的自由基会加快生物体的氧化代谢,细胞膜、核酸、蛋白质、酶和其他生物分子通过过氧化反应使得细胞功能严重损伤,最终导致细胞的衰老和死亡。Lu 等^[9]将富含黑色素的物质注入老年鼠体内,发现黑色素可以有效增加老年鼠的体质量、胸腺指数和脾指数,从而提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)和过氧化氢酶(catalase, CAT)水平,降低肝脏、大脑、血浆的丙二醛水平,提示黑色素可有效预防衰老。

2.2.2 抗辐射、抗紫外线

黑色素是一种极具潜力的辐射防护剂。临床上发现放射治疗对黑色素瘤效果不佳,而黑色素可能是影响黑色素瘤放射治疗效果的原因之一。Kunwar 等^[11]将一定剂量的黑色素纳米粒子通过尾静脉注入小鼠体内,然后进行辐照,发现可减轻

辐射对 DNA 损伤,且几乎不产生副作用。Lin 等^[12]发现黑色素可高效防护紫外线和 γ 辐照对细胞的杀伤作用,并认为黑色素能够有效清除射线辐照产生的活性自由基。上述结果提示,黑色素可作为 1 个有潜力的放射保护剂,保护接受高剂量放疗癌症患者的正常器官免受射线损伤。

2.3 作为药物载体 黑色素是一种多聚芳香族化合物,可通过 π - π 共轭交互作用结合具有芳香结构的药物,作为药物递送的载体。Zhang 等^[6]成功地将黑色素颗粒与索拉菲尼(sorafenib, SRF)结合,并形成水溶性的纳米复合物,通过尾静脉注射对活的小鼠进行肿瘤治疗,取得了良好的治疗效果。

2.4 其他 研究^[13-14]发现,一些可溶性黑色素在体外对人类免疫缺陷病毒和流感病毒有明显的抑制作用。Ye 等^[15]提出一种黑色素介导的癌症免疫治疗策略,即在皮肤贴一种含有黑色素的微孔贴片,在近红外光的照射下,该贴片中的黑色素可以调节生成热,从而进一步促进树突细胞的肿瘤抗原吸收、抗肿瘤疫苗的接种、T 细胞活动及抗肿瘤免疫反应。此外,黑色素还具有抑制癌细胞生长的作用^[16]。

3 展望

近年来,天然黑色素已逐步应用于医药、化妆品等领域。天然黑色素具有良好的生物相容性和生物降解能力以及内在光声和 MR 成像属性,对金属离子和特殊化疗药物螯合性能,并可有效清除自由基,具有多模态成像下指导治疗的高潜能,这些特质为黑色素的开发应用提供了良好的基础,相关研究的不断开展将有助于推动分子影像治疗学向临床转化。

【参考文献】

- [1] Riley PA. Melanin. *Int J Biochem Cell Biol*, 1997, 29 (11): 1235-1239.
- [2] Sim C, Kim H, Moona H, et al. Photoacoustic-based nanomedicine for cancer diagnosis and therapy. *J Control Release*, 2015, 203:118-125.
- [3] Stritzker J, Kirscher L, Scadeng M, et al. Vaccinia virus-mediated melanin production allows MR and optoacoustic deep tissue imaging and laser-induced thermotherapy of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(9):3316-3320.
- [4] Liu Y, Ai K, Liu J, et al. Dopamine-melanin colloidal nanospheres: An efficient near-infrared photothermal therapeutic agent for in vivo cancer therapy. *Adv Mater*, 2013, 25 (9): 1353-1359.
- [5] Jiang Q, Luo Z, Men Y, et al. Red blood cell membrane-camouflaged melanin nanoparticles for enhanced photothermal therapy. *Biomaterials*, 2017, 143:29-45.
- [6] Zhang R, Fan Q, Yang M, et al. Engineering melanin nanoparticles as an efficient drug-delivery system for imaging-guided chemotherapy. *Adv Mater*, 2015, 27(34):5063-5069.
- [7] Panzella L, Gentile G, Derrico G, et al. Atypical structural and π -electron features of a melanin polymer that lead to superior free-radical-scavenging properties. *Angew Chem*, 2013, 52 (48): 12684-12687.
- [8] El-Naggar NE, El-Ewasy SM. Bioproduction, characterization, anticancer and antioxidant activities of extracellular melanin pigment produced by newly isolated microbial cell factories *Streptomyces glaucescens* NEAE-H. *Sci Rep*, 2017, 7:42129.
- [9] Lu Y, Ye M, Song S, et al. Isolation, purification, and anti-aging activity of melanin from *Lachnum singerianum*. *Appl Biochem Biotechnol*, 2014, 174(2):762-771.
- [10] Ye M, Guo GY, Lu Y, et al. Purification, structure and anti-radiation activity of melanin from *Lachnum YM404*. *Int J Biol Macromol*, 2014, 63:170-176.
- [11] Kunwar A, Adhikary B, Jayakumar S, et al. Melanin, a promising radioprotector: Mechanisms of actions in a mice model. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 264(2):202-211.
- [12] Lin J, Wang M, Hu H, et al. Multimodal-imaging-guided cancer phototherapy by versatile biomimetic theranostics with UV and γ -irradiation protection. *Adv Mater*, 2016, 28 (17): 3273-3279.
- [13] Sidibe S, Saal F, Rhodes-Feuillette A, et al. Effects of serotonin and melanin on in vitro HIV-1 infection. *J Biol Regul Homeostatic Agents*, 1996, 10(1):19-24.
- [14] 张晓玲, 杨桥, 代俊, 等. 黑色素及谷胱甘肽通过抑制 NF- κ B 途径的激活可有效抑制 H5N1 禽流感病毒感染. *中国生物化学与分子生物学报*, 2009, 25(4):364-372.
- [15] Ye Y, Wang C, Zhang X, et al. A melanin-mediated cancer immunotherapy patch. *Sci Immunol*, 2017, 2(17):eaan5692.
- [16] El-Obeid A, Al-Harbi S, Al-Jomah N, et al. Herbal melanin modulates tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin 6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) production. *Phytomedicine*, 2006, 13(5):324-333.
- [17] 陈伟, 魏文斌, 许东平. 磁共振成像检查对脉络膜黑色素瘤的诊断价值. *中国当代医药*, 2010, 17 (23):83-84.
- [18] Ba F, Martin WR. Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(2):87-94.
- [19] Grootendorst DJ, Jose J, Wouters MW, et al. First experiences of photoacoustic imaging for detection of melanoma metastases in resected human lymph nodes. *Lasers Surg Med*, 2012, 44(7): 541-549.
- [20] Neuschmelting V, Lockau H, Ntziachristos V, et al. Lymph node micrometastases and in-transit metastases from melanoma: In vivo detection with multispectral optoacoustic imaging in a mouse model. *Radiology*, 2016, 280(1):137-150.

- [21] Reimao S, Lobo PP, Neutel D, et al. Substantia nigra neuromelanin-MR imaging differentiates essential tremor from Parkinson's disease. *Move Disord*, 2015,30(7):953-959.
- [22] Ju KY, Kang J, Pyo J, et al. pH-Induced aggregated melanin nanoparticles for photoacoustic signal amplification. *Nanoscale*, 2016,8(30):14448-14456.
- [23] Ju KY, Lee JW, Im GH, et al. Bio-inspired, melanin-like nanoparticles as a highly efficient contrast agent for T1-weighted magnetic resonance imaging. *Biomacromolecules*, 2013,14(10):3491-3497.
- [24] 张亮,姚元志,杨珂,等. 载黑色素脂质纳泡的制备及体外多模态显像实验研究. *中国医学影像技术*, 2017,33(10):1458-1462.
- [25] Cho S, Park W, Kim DH. Silica-coated metal chelating-melanin nanoparticles as a dual-modal contrast enhancement imaging and therapeutic agent. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017,9(1):101-111.
- [26] Yoon YI, Ju KY, Cho HS, et al. Enhancement of cancer specific delivery using ultrasound active bio-originated particles. *Chem Commun (Camb)*, 2015,51(46):9455-9458.

《中国医学影像技术》增刊征稿启事

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊。本刊是中国科技核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、中国科学引文数据库核心期刊,刊号 ISSN 1003-3289, CN 11-1881/R。2018 年度《中国医学影像技术》增刊拟定于 2018 年 12 月出版,现将有关事项通知如下:

1 增刊稿件内容 放射、超声、核医学、内镜、介入治疗、医学物理与工程学等方面的论文。

2 投稿截止时间 2018 年 10 月 30 日。

3 出刊时间 2018 年 12 月 20 日。

4 增刊规格 同正刊,大 16 开本。

5 征稿要求 ①有一定的学术价值,论点鲜明,论述严谨;②格式按杂志要求制作,必须包含中英文标题,作者署名,作者单位、科室、地址、邮编,第一作者简介(出生年份、性别、民族、籍贯、学历、职称、研究方向),中英文摘要(长篇论著),关键词,正文,参考文献;③文字通顺,表达清楚,各种符号使用符合规范;④论著一般不超过 5 000 字为宜;⑤经本刊退稿的文章投增刊时请注明原稿号;⑥投稿请登陆本刊主页(www.cjmit.com),点击左上角“作者登录”进入,首次投稿需要注册,登录编辑系统投稿,选择投稿栏目为“增刊”。内容包括:①作者单位推荐信,推荐信中注明无一稿多投、不涉及保密、署名无争议三项,扫描上传;②正文内容,一律用宋体 5 号字,不分栏,页边距上下左右统一为 1.5 cm,以 Word 格式存储;③图片插入正文相应位置,图号标于图片下方,并注明图题、图片说明,格式为“图号 图题 图片说明”。编辑部通过 E-mail 告知您稿号,请谨记,以便查询稿件情况。

6 收费标准 论著、综述 2 800 元/篇,经验交流 1 700 元/篇,个案报道 1 000 元/篇;免稿件审理费;稿费按相关标准执行。

7 地址 北京市海淀区北四环西路 21 号大猷楼,中国医学影像技术编辑部,邮编:100190。

8 电话 010-82547903

9 网址 www.cjmit.com

本刊编辑部自即日起接受增刊来稿,热诚期盼您的关注和支持!

《中国医学影像技术》期刊社

2018 年 5 月 21 日