

超顺磁性纳米材料在分子影像中的研究进展

岳文怡, 盛复庚

【摘要】 目前医学领域关注的重点已经转移到细胞和分子水平。磁共振成像(MRI)作为一种能获得清晰的解剖信息的成像技术,对于分子成像其敏感度还远远不够。作为对比剂的超顺磁性纳米材料具有低毒性、多功能性、良好的生物相容性和在外加磁场下的定向移动等性质,显著提高了MRI在分子成像中的价值,在某些生物化学过程方面显示出巨大的潜力,基于可修饰性和稳定性,通过化学修饰可以与一些生物大分子或者体内细胞结合,形成聚合载体,从而牢固地吸附在有机分子的结构体内。如何利用这些材料进行无创可视化诊断和治疗是现在所面临的一个挑战。本综述介绍了超顺磁性纳米材料在分子影像学研究原发肿瘤、转移性淋巴结、免疫系统及干细胞、移植和炎症方面的进展,证明了其在分子影像研究领域的广泛应用和为精准医疗提供的新方向,阐述了目前的进展和存在的一些问题。

【关键词】 超顺磁性对比剂;超顺磁性氧化铁;磁共振成像;分子影像学

【中图分类号】 R445.2; **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)11-1476-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.11.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



分子影像可以在组织和细胞水平反映疾病的某些生物学变化。分子探针是分子影像的核心,它能够与活体细胞内某一靶向目标特异性结合后,用来检测其结构、性质并产生可以通过设备检测的信号^[1]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)具有高空间、时间分辨率及软组织分辨率,无电离辐射,可快速提供患者全身任意部位及任何断层的高分辨率解剖图像,已经成为大多数疾病的首选诊断方法,常需要对比剂辅助成像。铁磁性物质由于磁化率很高,即使在没有外界磁场的环境下也能保留其磁性,可以加速邻近组织氢核的弛豫,使 T_2 信号减低。铁磁性微粒的直径一般为 $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$,当铁的氧化物如 Fe_3O_4 微粒远小于铁磁性微粒时,就能呈现出超顺磁性。超顺磁性材料作为MRI的对比剂,对组织中 T_2 的弛豫速率高于钆对比剂^[2]。超顺磁性氧化铁微粒(superparamagnetic iron oxide, SPIO)作为 T_2 WI 负性对比剂,最早是为MRI分子成像而设计开发的,作为对比剂具有良好的生物相容性、易观察性、可塑性、毒副作用小、稳定性高等优点^[3]。血液中 $30 \sim 54 \text{ nm}$ 的颗粒被网状内皮系统(reticuloendothelial system, Res)当作异物清除,因SPIO直径约 $50 \sim 150 \text{ nm}$,因此特别适合于肝、脾、骨髓、肺、脑、淋巴结等有Res的器官和组织,使正常组织 T_2 信号减弱,而病变部位缺乏吞噬SPIO的能力,使得 T_2 信号相对高于其他正常组织;超小型

SPIO(ultrasmall superparamagnetic iron oxide, USPIO)直径小于 40 nm ,可以不被Res吞噬,在血液中的半衰期长,易于在细胞内移动,适合于特定分子的细胞组织成像^[4],常用于血管或血池造影剂、干细胞、祖细胞或巨噬细胞的研究^[5],有利于淋巴造影和炎症成像^[6]。微米级超顺磁性氧化铁颗粒(micron-sized superparamagnetic iron oxide particle, MPIO)通常用于追踪增殖细胞,由于不降解的属性,随着细胞分裂,铁不会被稀释,因此具有最高的铁含量,可以用于检测数目较少的细胞或含有较少颗粒的细胞^[7]。下面将从超顺磁性纳米材料在分子影像学的应用阐述它的近期进展。

在原发肿瘤诊断中的应用

SPIO可以直观地发现早期癌症^[8],以其为对比剂的MRI最早应用于肝癌的成像。正常肝脏网状内皮系统内存在大量Kupffer细胞,可以摄取SPIO,导致 T_2 信号减低,形成阴性对照,恶性肿瘤Kupffer细胞很少,二者摄取含量的不同导致肝脏正常组织和恶性肿瘤在MRI信号上有明显差别。经过氯离子通道蝎毒素修饰的SPIO纳米颗粒能够通过基质金属蛋白酶2与肝癌建立靶向联系,得到肝癌的特异性对比剂,实现肝癌的早期影像诊断^[9]。Yukihiro等^[10]评估了SPIO在肝癌MRI中的优缺点,比较了42例患者在稳态旋进快速成像(fast imaging with steady-state precession, FISP)中使用SPIO前后的肿瘤和正常肝脏的信号比,发现在FISP中看不见的肿瘤可以通过使用SPIO变得可视化,这也代表为肝癌的早期诊断提供

作者单位:100071 北京,中国人民解放军总医院第五医学中心(岳文怡、盛复庚);100853 北京,解放军医学院(岳文怡)

作者简介:岳文怡(1997-),女,辽宁葫芦岛市人,硕士研究生,主要从事肿瘤影像诊断学研究。

通讯作者:盛复庚, E-mail: fugeng_sheng@163.com

基金项目:国家自然科学基金项目(22271140)

了新思路。刘国顺等^[11]研究了二硫键优化透明质酸介导的 SPIO 靶向纳米探针在动物体内水平的显像性,发现其可在分子影像水平实现对肿瘤疗效的早期监测。

另外在其他肿瘤方面,胰腺癌是一种高度侵袭性的恶性肿瘤,提高早期诊断率是关键,目前糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)是最常用的血清肿瘤标志物,但缺乏敏感性和特异性。He 等^[12]利用 CXC 趋化因子受体 4 能与胰腺癌发展侵袭和转移密切相关的特点,采用 USPIO 与 CXC 趋化因子受体 4 单克隆抗体相连接制造探针,研究其主动靶向性磁共振成像,为探针在细胞生物水平的应用打开了新视野。利用尿激酶型纤溶酶原激活物激活因子受体的特异性结合配体连接氧化铁纳米颗粒,通过 MRI 显示的信号差异,可以有效实现胰腺癌和其转移灶的良好显影,用作检测早期及转移胰腺癌。Chen 等^[13]使用 SPIO 和 Plectin-1 抗体创建了多功能靶向纳米颗粒探针,实验结果表明该纳米颗粒可以在肿瘤细胞中高度聚集,而在正常的胰腺中没有,这个结果显示了 SPIO 可以使胰腺肿瘤优先聚集而使胰腺癌可视化,提高了检测的能力。Liu 等^[14]构建了可与鼻咽癌细胞偶联的 C225-USPIO 纳米颗粒,对照组为 IgG-USPIO,进行 MRI 体外成像试验,结果显示 C225-USPIO 纳米颗粒可以与高表达 EGFR 的鼻咽癌细胞特异性靶向结合,这为 C225-USPIO 应用于临床 EGFR 高表达的鼻咽癌的 MR 成像及评估鼻咽癌后续疗效提供了可能。综上所述,SPIO 在原发肿瘤的诊断和疗效预测方面起到了可视化作用,研究其在多种原发肿瘤的应用仍是未来的热点。

在转移性淋巴结中的应用

正常人淋巴结含巨噬细胞,会摄取 SPIO,癌症转移的淋巴结内因均是肿瘤细胞,对 SPIO 的吞噬减少,导致正常的淋巴结和肿瘤转移的淋巴结 MRI 信号产生差异。淋巴结的转移是早期胃癌及预后的一项重要评估指标,Chen 等^[15]对裸鼠皮下注射 SGC-7901 细胞悬液以形成实体瘤,铁标记的细胞在 MRI 中表现为大面积的低信号或离散的信号空洞区域。注射标记 MPIO 的 SGC-7901 细胞悬液的肿瘤在第 14~35 天中能观察到持续的信号空白区,这些信号空白区主要位于正在生长的肿瘤的中央部,而对照组(未标记)没有显示信号空白区,尽管存在一些信号不均匀的区域,但与实验组相比,对照组的信号显著增加。在胃癌发展过程中,通过追踪 MPIO 标记的细胞,观察到癌转移淋巴结中信号空白区的持续时间长达 5 周,这比正常在体外观察的时间长得多。这项研究为检测早期胃

癌淋巴结转移提供了方向。Mirzaei 等^[16]使用低剂量的 SPIO 检测了 15 名黑色素瘤患者的前哨淋巴结,发现淋巴结转移的伪影与 SPIO 剂量有相关性,这为肿瘤患者的前哨淋巴结状态的非侵入性评估开辟了通道。

还有报道称可以使用 SPIO 可以对乳腺癌患者术前的腋窝淋巴结定位定性,实现选择性清扫腋窝内的转移性淋巴结^[17]。Kimura 等^[18]使用 USPIO 进行高分辨率 MRI 淋巴结造影,将成像结果与组织病理学结果比较,发现使用 USPIO 作为对比剂获得了良好的腋窝淋巴结评估效果,这种成像方法更有助于术前淋巴结分期。前哨淋巴结被定义为“直接引流原发肿瘤灶的第一站淋巴结”,可以较准确地预测前列腺癌区域淋巴结的转移情况。Winter 等^[19]在 50 名前前列腺癌患者身上实现了 SPIO 追踪前列腺癌前哨淋巴结成像,所有患者均可检测到前哨淋巴结,其诊断率达 100%。通常前列腺癌转移的前哨淋巴结大部分位于髂外和下腹部区域,该研究令人意外地发现大量前哨淋巴结位于骶前和直肠旁区域。由于 MRI 对极低浓度的 SPIO 具有高敏感性,使得检测出的前哨淋巴结数量增加。超顺磁性氧化铁纳米粒子和 MRI 结合的技术为术前和术中前哨淋巴结定位提供了一种完全无辐射的技术。这也是 SPIO 在人体内检测前列腺癌前哨淋巴结转移情况的首例结果。对于淋巴结转移情况的评估,SPIO 对于术前分期及定位提供了方向。

在干细胞中的应用

干细胞是一类具有良好增殖能力和多向分化潜能的细胞,能在受损的器官、组织发挥修复作用。由于磁性氧化铁材料具有良好的磁导向性及生物相容性,SPIO 与干细胞结合也是分子影像学的常用追踪方法^[20]。间充质干细胞治疗人类中枢神经系统疾病具有一定潜力,用 SPIO 纳米粒子标记骨髓间充质干细胞并通过 MRI 进行追踪是评价中枢神经系统疾病治疗效果的一种可行性方法。Rami 等^[21]跟踪创伤性脑损伤小鼠模型体内被 SPIO 标记的间充质干细胞,鼻内给药 24 小时后,T₂WI 图像显示皮质损伤内侧为低信号区域,表明被 SPIO 标记的间充质干细胞向损伤部位迁移。虽然细胞分裂会稀释细胞内的 SPIO 浓度,影响标记干细胞的检测,但在动物模型的大脑中,移植后数周仍可以检测到标记的干细胞。此方案为骨髓间充质干细胞的输送和跟踪提供了一种非侵入性的有效方法,为通过干细胞治疗脑损伤疾病的疗效预判提供了新的思路。

Scharf 等^[22]报道称,追踪 SPIO 标记的间充质干细胞可作为评价肌腱损伤治疗疗效的一种有效方法,

将超顺磁性氧化铁纳米颗粒 (SPIONs) 和荧光蛋白双重标记骨髓间充质干细胞, 并移植入肌腱损伤的大型动物模型体内, 证明 SPIONs 标记细胞是在大型动物体内示踪细胞的有效途径, 且浓度为 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 SPIONs 标记细胞时, 细胞活性不受明显影响, 并且追踪时间可长达间充质干细胞注射治疗后 7 天。间充质干细胞还被证明过有肿瘤归巢的特征, Qin 等^[23]做了相关实验, 利用 MRI 图像评估间充质干细胞在肝癌中的肿瘤归巢能力, 用 SPIO 颗粒和 4, 6-二氨基-2-苯基吡啶标记骨髓间充质干细胞, 然后注射移植到兔 VX2 肝肿瘤中, MRI 显示给药的间充质干细胞可以靶向趋于肝肿瘤部位, 早期干细胞分散在整个肿瘤内部, 后期逐渐迁移到肿瘤边缘, 该研究提供了一种可视化体内追踪间充质干细胞的方法。祖细胞, 即前体细胞, 相当于具有增殖能力的原始细胞, 但已失去了多向分化能力, 只能定向增殖分化, 故也称定向干细胞。内皮祖细胞可以对抗危险因素导致的内皮损伤, 促进缺血后血管的恢复。Wei 等^[24]用 SPIO 标记内皮祖细胞, 研究标记细胞的细胞内铁含量、标记效率和细胞活力, 采用 MRI 进行分析, 为自体移植内皮祖细胞的体内应用以及在体内治疗心肌梗死奠定了理论基础。但是 SPIO 作为细胞标记存在着一些局限性, 随着细胞的有丝分裂, SPIO 的图像会不断减弱甚至消失。当细胞在体内迁移时, SPIO 的 MRI 敏感性也会降低。当细胞死亡时, SPIO 仍会存在于体内并产生相应的图像, 会对细胞示踪产生错误的引导。

在免疫系统中的应用

树突状细胞 (dendritic cell, DC) 被认为是最有效的抗原呈递细胞, 能触发 T 细胞介导的免疫反应。足够的 DC 迁移到淋巴结才能促进免疫反应, 但是检测它的体内迁移很困难。SPIO 可以用来标记 DC, 在 MRI 下检测其向淋巴组织的迁移。Shen 等^[25]发现, 乳糖化的氮烷基聚乙烯亚胺与 SPIO 复合的纳米粒子用于 DC 的标记, 可作为一种低毒性伴高效率标记细胞的 MRI 探针。实验组的 DC 中 SPIO 纳米粒子明显增加。相关数据显示乳糖化的氮烷基聚乙烯亚胺与 SPIO 纳米粒子形成的聚合物可以诱导 DC 的自噬, 有利于 DC 成熟, 由此提高呈递抗原的能力。一些基于 DC 的抗癌疫苗是为了诱导肿瘤特异性有效 T 细胞, 从而减少肿瘤体积。Yu 等^[26]通过 SPIO-NIR797 对 DC 进行了培养、标记和追踪, SPIO-NIR797 标记对细胞活力、细胞增殖和迁移能力几乎没有不利影响。

Tremblay 等^[27]报道将 SPIO 标记的细胞注射到植入了人乳头瘤病毒的宫颈癌模型的小鼠中, 标记的细胞为细胞毒性 CD8 + T 细胞、调节性 T 细胞

(Tregs) 和髓源抑制细胞 (MDSCs), 一部分未经处理的小鼠作为对照组, 一部分接种 DPX-R9F 疫苗作为实验组。通过 MRI 图像表明, 接种 DPX-R9F 疫苗可以减少针对肿瘤的抑制细胞类型 (MDSCs 和 Tregs) 的募集, 并适度增加作为免疫系统的第一道防线细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs)。CTL 细胞由 CD8 + T 细胞活化后分化而来, 具备抗肿瘤应答的作用。MDSCs 和 Tregs 的募集与最终肿瘤体积呈正相关, 通过该实验, 可以改进疫苗的应用和制定更个性化的治疗方案。

Coda 等^[28]利用 [¹⁸F]DPA-714-PET、SPIO 和体外免疫组化, 评估多模态 PET/CT 和 MRI 对复发缓解型多发性硬化小鼠模型急性期的脑巨噬细胞和小胶质细胞激活的可行性和敏感度。这项研究表明, 激活的巨噬细胞和小胶质细胞都存在于大脑的脆弱区域, 对于疾病的严重程度有着参考价值, SPIO 标记的 MR 成像有利于中枢系统炎性病变的临床研究。

在移植及炎症中的应用

SPIO 在人体中可被巨噬细胞吞噬, 并在巨噬细胞浸润组织中的增强 MRI 上显示延长的 T₂ 效应, 因此由于巨噬细胞摄取 SPIO 对 MRI 的影响使得其可应用于炎症和感染的成像, 提高了 MRI 检测的准确性, 实现炎症疾病的早期临床干预^[29]。Yong 等^[30]为了克服将胰岛细胞植入肝脏治疗糖尿病时由于细胞直接接触血液而引起的瞬时炎症反应, 而不能直接监测到治疗后的预后情况这一问题, 通过肝素固定的 SPIO 附着在胰岛细胞表面建立一种具有抗凝活性的新型磁共振对比剂, 作为一种可视化监测体内植入胰岛细胞的手段。干细胞移植是治疗阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 的一种探索途径, 在活体中动态监测干细胞移植后 AD 宿主体内的迁移和分化是分子影像学的研究方向。杜磊等^[31]通过观察聚乙二醇/聚乙烯亚胺修饰 SPIO 标记的脂肪源性干细胞移植后的 AD 大鼠模型内 MR 活体示踪成像, 发现单次干细胞移植可有效改善 AD 模型大鼠的行为学表现, 这种技术可以提供有效的无创性评估手段, 但本次观察时间点内未达到正常大鼠的行为学水平, 仍需进一步研究。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 因其免疫调节特性, 对于脓毒症有明显的治疗作用, 但其疗效很大程度上取决于 MSCs 的归巢作用, SPIO 作为 MSCs 最常用的示踪剂之一, 因其安全性、低毒性和代谢性可以在体内监测 MSCs。Pan 等^[32]测定了 SPIO 标记的 MSCs 在健康小鼠和脓毒症小鼠中的时空分布, 发现其可受微环境影响并改变, 这为 MSCs 的应用提供了新的视角。

Millon 等^[33]发现,使用 SPIO 应用于 MRI 检测服用阿托伐他汀药物治疗后兔主动脉壁巨噬细胞浸润的信号改变效果良好并得到组织学证实。SPIO 还可以检测人类新血管系统的炎症,有助于显示梗死和梗死后心肌炎,通过 MRI 检测到的梗死后巨噬细胞的长期存在可以增加预测心力衰竭的可能性^[34]。Tang 等^[35]针对在急性缺血性中风中,中性粒细胞在脑缺血区释放活性氧可能导致缺血性卒中后再灌注损伤这一现象,使用选择性脾酪氨酸激酶抑制剂和 SPIO 共负载的血小板模拟纳米粒子成功识别和监测了中性粒细胞。在多发性硬化(multiple sclerosis, MS)的诊断与分期中, MRI 已被相对广泛地用于评估血脑屏障的完整性并定位脑中的炎性病变,使用 SPIO 优于钆对比剂的关键优势是前者可显示单核细胞/巨噬细胞浸润,这是 MS 进展的标志。USPIO 可被中枢神经系统中的巨噬细胞吸收,与单独使用钆对比剂相比,在 MS 患者中联合使用 USPIO 和钆对比剂能够检测额外的活动性病变从而改善患者的病变识别^[36]。

SPIO 在诊断软组织炎症中也发挥了作用。Baraki 等^[37]证实 SPIO 标记的粒细胞经静脉注射后,在 T₂WI 上能够在感染部位显示信号降低的区域,该应用提高了早期诊断急性软组织感染的敏感性和特异性。另外, SPIO 的一个重要的潜在应用是在腹部区分肿瘤和感染性肿块(脓肿), Seyfer 等^[38]发现,使用 SPIO 的 T₂WI 中,脓肿显示的对比噪声比肿瘤小,这是由于巨噬细胞浸润脓肿所致。

结论和展望

超顺磁性纳米材料具备低毒性、生物相容性以及与生物大分子或细胞结合的可修饰性等特点,有广阔的发展前景,为分子影像学夯实了基础,在医学各方面都取得了很大的进展,在疾病的检测和治疗过程中提供了许多有价值的信息,部分可以用于药物递送应用。但是存在一些需要克服的问题:目前的研究绝大多数仍处于动物实验模拟阶段,真正进入临床试验阶段还有一定的困难;敏感度及与载体药物合成的稳定性、靶向定位的准确性有待提高;部分合成的探针需减少对人体的毒副作用;用 SPIO 标记是否影响某些疾病的进展及细胞的增殖、分化和活力等,仍需要多方位探索对比剂在各种疾病的早期诊断、预后判断以及制定更精细的治疗方案的潜能,在已有成果的心脏、肝脏、肾脏和神经系统进一步完善和优化,拓宽未来应用的范围,分子影像从现在到未来一定是精准医学的必经之路。

参考文献:

[1] Haris M, Yadav SK, Rizwan A, et al. Molecular magnetic reso-

nance imaging in cancer[J]. J Transl Med, 2015, 23, 13: 313.

- [2] 肖研, 吴亦洁, 章文军, 等. 磁共振成像造影剂的研究进展[J]. 分析化学, 2011, 39(5): 757-764.
- [3] Ito A, Kuga Y, Honda H, et al. Magnetite nanoparticle-loaded anti-HER2 immunoliposomes for combination of antibody therapy with hyperthermia[J]. Cancer Lett, 2004, 212(2): 167-175.
- [4] Zhao X, Zhao H, Chen Z. Ultrasmall Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging contrast agent[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2014, 14(1): 210-220.
- [5] 刘婧, 梁宇霆. MR 分子成像在肿瘤诊断中的研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2020, 28(11): 875-877.
- [6] Neuwelt A, Sidhu N, Hu CA, et al. Iron-based superparamagnetic nanoparticle contrast agents for MRI of infection and inflammation[J]. Am J Roentgenol, 2015, 204(3): W302-W313.
- [7] Parkins KM, Makela AV, Hamilton AM, et al. Cellular magnetic resonance imaging for tracking metastatic cancer cells in the brain[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1869: 239-251.
- [8] Gan S, Lin Y, Feng Y, et al. Magnetic polymeric nanoassemblies for magnetic resonance imaging-combined cancer theranostics[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 23, 13: 4263-4281.
- [9] 陈柱, 肖恩华. SPIO 纳米颗粒在肝癌磁共振早期诊断的基础研究进展[J]. 磁共振成像, 2015, 6(4): 315-320.
- [10] Hama Y, Tate E. SPIO-enhanced 0.35T MRI-guided radiotherapy for liver malignancies: usefulness in tumor visualization[J]. Br J Radiol, 2022, 95(1135): 20211131.
- [11] 刘国顺, 杨惠康, 李雯曦, 等. 二硫键优化透明质酸介导的肝癌靶向纳米探针抗癌性及 MR 成像可行性的动物实验[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(8): 694-699.
- [12] He Y, Song W, Lei J, et al. Anti-CXCR4 monoclonal antibody conjugated to ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles in an application of MR molecular imaging of pancreatic cancer cell lines[J]. Acta Radiol, 2012, 53(9): 1049-1058.
- [13] Chen X, Zhou H, Li X, et al. Plectin-1 targeted dual-modality nanoparticles for pancreatic cancer imaging[J]. Ebiomedicine, 2018, 30: 129-137.
- [14] Liu D, Chen C, Hu G, et al. Specific targeting of nasopharyngeal carcinoma cell line CNE1 by C225-conjugated ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles with magnetic resonance imaging[J]. Acta Bioch Bioph Sin, 2011, 43(4): 301-306.
- [15] Chen J, Ren G, Cai R, et al. Cellular magnetic resonance imaging: in vivo tracking of gastric cancer cells and detecting of lymph node metastases using microparticles of iron oxide in mice[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 7317-7326.
- [16] Mirzaei N, Katsarelias D, Zaar P, et al. Sentinel lymph node localization and staging with a low-dose of superparamagnetic iron oxide (SPIO) enhanced MRI and magnetometer in patients with cutaneous melanoma of the extremity-The MAGMEN feasibility study[J]. Eur J Surg Oncol, 2022, 48(2): 326-332.
- [17] Ahmed M, Usiskin SI, Hall-Craggs MA, et al. Is imaging the future of axillary staging in breast cancer? [J]. Eur Radiol, 2013, 24(2): 288-293.
- [18] Kimura K, Tanigawa N, Matsuki M, et al. High-resolution MR lymphography using ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) in the evaluation of axillary lymph nodes in patients with early stage breast cancer: preliminary results[J]. Breast

- Cancer-Tokyo, 2010, 17(4): 241-246.
- [19] Winter A, Chavan A, Wawroschek F. Magnetic resonance imaging of sentinel lymph nodes using intraprostatic injection of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in prostate cancer patients: first-in-human results[J]. *Eur Urol* 2018, 73(5): 813-814.
- [20] 马伟琼, 谢琦, 张鼎旋, 等. 新型超顺磁性氧化铁标记 SD 大鼠脂肪干细胞的有效性及安全性研究[J]. *放射学实践*, 2016, 31(5): 386-392.
- [21] Shahror RA, Wu CC, Chiang YH, et al. Tracking Superparamagnetic iron oxide-labeled mesenchymal stem cells using MRI after intranasal delivery in a traumatic brain injury murine model[J]. *J Vis Exp*, 2019, (153). DOI: 10.3791/60450.
- [22] Scharf A, Holmes S, Thoresen M, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as a means to track mesenchymal stem cells in a large animal model of tendon injury[J]. *Contrast Media Mol I*, 2015, 10(5): 388-397.
- [23] Qin Y, Zhuo L, Cai J, et al. In vivo monitoring of magnetically labeled mesenchymal stem cells homing to rabbit hepatic VX2 tumors using magnetic resonance imaging[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 452-458.
- [24] Wei MQ, Wen DD, Wang XY, et al. Experimental study of endothelial progenitor cells labeled with superparamagnetic iron oxide in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5): 3814-3819.
- [25] Shen T, Zhu W, Yang L, et al. Lactosylated N-Alkyl polyethylene imine coated iron oxide nanoparticles induced autophagy in mouse dendritic cells[J]. *Regenerative Biomaterials*, 2018, 5(3): 141-149.
- [26] Newby D, Forsythe R, McBride O, et al. Aortic wall inflammation predicts abdominal aortic aneurysm expansion, rupture, and need for surgical repair[J]. *Circulation*, 2017, 136(9): 787-797.
- [27] Tremblay M, Davis C, Bowen CV, et al. Using MRI cell tracking to monitor immune cell recruitment in response to a peptide-based cancer vaccine[J]. *Magn Reson Med*, 2018, 80(1): 304-316.
- [28] Coda AR, Anzilotti S, Boscia F, et al. In vivo imaging of CNS microglial activation/macrophage infiltration with combined [¹⁸F] DPA-714-PET and SPIO-MRI in a mouse model of relapsing remitting experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(1): 40-52.
- [29] Neuwelt A, Sidhu N, Hu CA, et al. Iron-based superparamagnetic nanoparticle contrast agents for MRI of infection and inflammation[J]. *Am J Roentgenol*, 2015, 204(3): W302-W313.
- [30] Hwang YH, Kim MJ, Lee DY. MRI-sensitive contrast agent with anticoagulant activity for surface camouflage of transplanted pancreatic islets[J]. *Biomaterials*, 2017, 138: 121-130.
- [31] 杜磊, 雷正贤, 汤间仪, 等. MRI 活体示踪 PEG/PEI-SPIO 标记脂肪源性干细胞移植治疗 AD 大鼠模型[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2020, 17(11): 679-684.
- [32] Pan Y, Li J, Wang J, et al. Ferroptotic MSCs protect mice against sepsis via promoting macrophage efferocytosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 825.
- [33] Millon A, Dickson SD, Klink A, et al. Monitoring plaque inflammation in atherosclerotic rabbits with an iron oxide (P904) and ¹⁸F-FDG using a combined PET/MR scanner[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2): 339-345.
- [34] Weissleder R, Nahrendorf M, Pittet MJ. Imaging macrophages with nanoparticles[J]. *Nat Mater*, 2014, 13(2): 125-138.
- [35] Tang C, Wang C, Zhang Y, et al. Recognition, intervention, and monitoring of neutrophils in acute ischemic stroke[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(7): 4470-4477.
- [36] Dadfar SM, Roemhild K, Drude NI, et al. Iron oxide nanoparticles: diagnostic, therapeutic and theranostic applications[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2019, 138: 302-325.
- [37] Baraki H, Zinne N, Wedekind D, et al. Magnetic resonance imaging of soft tissue infection with iron oxide labeled granulocytes in a rat model[J]. *Plos One*, 2012, 7(12): e51770.
- [38] Seyfer P, Pagenstecher A, Mandic R, et al. Cancer and inflammation: differentiation by USPIO-enhanced MR imaging[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 39(3): 665-672.

(收稿日期: 2022-08-12 修回日期: 2023-01-30)