影像技术学。

化学交换饱和转移磁共振对比剂及其影像学特性

贾岩龙,吴仁华,武峰,陈蓓蓓,庄彩玉,李锋

【摘要】 目的:寻找具有合适化学交换位点的小分子化合物作为磁共振对比剂并探讨其 CEST 特 性和潜在应用价值。方法:初步筛选18种小分子化合物,通过磷酸盐缓冲液制备成试管模型。利用7.0 T 磁共振成像仪上的 CEST 序列进行数据采集。利用 MATLAB 平台上工程师编辑的程序脚本进行数 据后处理。采用 GraphPad Prism 软件中的 pearson 相关性分析方法对数据结果进行统计学分析。 结果:除生物素外,所测试的一系列小分子物质均具有 CEST 特性。L-苯丙氨酸、盐酸多巴胺和奥沙拉 秦钠的最佳化学交换位点分别为 2.65 ppm、2.6 ppm 和 9.8 ppm,CEST 效应的大小与饱和能量呈正相 关,与 pH 值呈负相关(P < 0.05)。3-硝基-4 氨基苯酚和硫普罗宁的化学位移偏移位点分别位于 1.65 ppm和-2.5 ppm,其 CEST 效应的大小与 pH 值无显著相关性(P>0.05)。2,5-二羟基苯酚和 5-氨基水杨酸具有 2 个化学交换位点,分别为 1.8 ppm、8.5 ppm 和 1.0 ppm、8.0 ppm,最适 pH 值为 6.8。 其它小分子物质,如丙烯酰胺(2.75 ppm)、L-半胱氨酸(-2.75 ppm)、内消旋-2,3-二巯基丁二酸 (-2.5 ppm)、血卟啉(-12.5 ppm)、水杨酸(9.3 ppm)、环糊精(0.5 ppm)、透明质酸(1.0 ppm)、叶酸 (1.8 ppm)、3,5-二羟基苯甲酰胺(1.8 ppm)和谷胱甘肽(-2.75 ppm 和 3.0 ppm),由于分子结构不同, 各自的 CEST 特性亦不同。结论:我们通过一小群初步筛选的候选物,证明了具有 CEST 效应的一类 小分子化合物具有作为非金属依赖性磁共振对比剂的潜力。水杨酸及其类似物是一类非常理想的外源 性 CEST 对比剂候选物。总之,每种小分子物质都有其独特的 CEST 特性,未来可以有针对性设计其 潜在应用价值。

【关键词】 磁共振成像;对比剂;影像学特性

【中图分类号】R445.2;R981.1;R-055 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2024)06-0807-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.06.015 开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Chemical exchange saturation transfer magnetic resonance contrast agent and its imaging characteristics JIA Yan-long, WU Ren-hua, WU Feng, et al. Department of Radiology, Xiangyang Central Hospital,

Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, China

(Abstract) **Objective:** To investigate some small molecular compounds with an appropriate chemical exchange sites as magnetic resonance contrast agents and explore their CEST characteristics and potential application value. Methods: 18 kinds of small molecular substances were selected and dissolved in phosphate buffered saline (PBS) to prepare phantoms. All images were performed on an Agilent 7.0T MR system. An improved version of continuous wave echo planar imaging sequence was used for the CEST imaging. All of the CEST image processing and data analyses were performed using customwritten scripts in MATLAB. The Pearson correlation analysis method in GraphPadPrism software was used to statistically analyze the data results. Results: Except for biotin, a series of small molecular substances had the characteristics of CEST. The optimal chemical exchange sites of L-phenylalanine, dopamine hydrochloride, and olsalazine sodium were at 2.65ppm, 2.6ppm, and 9.8ppm, respectively. The CEST effects of them were positively correlated with the saturated power and negatively correlated with the pH value (P < 0.05). The optimal chemical exchange sites for 4-amino-3-nitrophenol and N-(2-Mercaptopropionyl) glycine were at 1.65ppm and -2.5ppm, respectively, and the magnitude of

湖北,湖北文理学院附属医院,襄阳市中心医院,放射影像科(贾岩龙、武峰、李锋);515041 广东,汕头大 作者单位:441021 学医学院附属第二医院放射科(吴仁华、陈蓓蓓、庄彩玉) 作者简介:贾岩龙(1987-),男,河南邓州人,博士研究生,主治医师,主要从事磁共振分子成像工作。

通讯作者:李锋, E-mail: xfkite@163.com

基金项目:湖北省自然科学基金计划项目资助(2022CFB960);襄阳市医疗卫生领域科技计划项目(2022YL15A,2022YL19A)

their CEST effect is not related to the pH value.2,5-dihydroxybenzoic acid and 5-aminosalicylic acid both had two chemical exchange sites, which were at 1.8ppm,8.5ppm,1.0ppm,and 8.0ppm,respectively.Other small molecular substances, such as acrylamide (2.75ppm),L-cysteine (-2.75ppm),meso-2, 3-Dimercaptosuccinic acid (-2.5ppm),Hematoporphyrin (-12.5ppm),salicylic acid (9.3ppm), α -Cyclodextrin (0.5ppm), Hyaluronic acid (1.0ppm), Folic acid (1.8ppm), 3, 5-Dihydroxybenzamide (1.8ppm) and Glutathione (-2.75ppm and 3.0ppm),due to the differences of molecular structure, the CEST characteristics were different.**Conclusion**: From a small group of preliminarily screened candidates,we demonstrated a class of small molecules with CEST effect can be used as a nonmetallic MR contrast agent.Salicylic acid and its analogues are a very ideal candidate for exogenous CEST contrast agents.In summary, each small molecule substance has its own unique CEST characteristics, and its potential application value can be targeted and designed in the future.

(Key words) Magnetic resonance imaging; Contrast media; Imaging characteristics

化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer,CEST)成像是基于磁共振基础上发展而来一 种较新颖的分子影像技术^[1]。CEST 成像原理主要是 通过对分子结构上的可交换质子(如-OH、-NH-和-NH2)施加选择性射频饱和脉冲,这些可交换质 子被饱和脉冲激发后与周围自由水分子上的氢质子进 行不停的交换,通过检测自由水信号衰减的程度,可以 反映靶组织的重要生理生化信息。作为一种新兴的前 沿技术,CEST 技术具有以下特点:①对病变的微环境 变化敏感,可以放大检测低浓度物质[2];②具有较高的 空间分辨率和软组织分辨率[3];③可以针对特定刺激 (如 pH 值、酶、温度)作出反应,具有较高的敏感性和 特异性[4];④不需要金属或放射性物质标记即可成 像[5];⑤该技术为非侵入性,可以很容易地集成到现有 的临床 MR 设备中^[6]。简而言之, CEST 技术是一种 很有前景的分子影像方法,在疾病的早期诊断、疗效评 价、代谢物成像和定量分析等方面具有巨大应用价值, 也是当前磁共振领域研究的热点和未来发展方向之

根据上述 CEST 成像原理,理论上只要物质结构 式上含有可交换质子就可以进行 CEST 成像。然而, 随着对 CEST 成像机制的深入研究,发现并不是所有 物质都可以进行 CEST 成像,需满足一定条件^[7]。既 往多项研究表明,利用 CEST 技术可以对体内的代谢 产物,如蛋白质及多肽^[8]、葡萄糖^[9]、糖胺聚糖^[10]、肌 酸^[11]、谷氨酸^[12]等内源性物质进行成像和定量检测。 基于内源性物质作为对比剂用于疾病检测和疗效评价 的固有生物标志物在临床上具有巨大应用潜力^[13]。 然而,内源性物质化学位移偏移量小(0~5 ppm),容 易与背景组织信号混淆,在疾病诊断方面仍存在挑 战^[14]。外源性对比剂常被用来增强图像的对比度和 成像的灵敏度。目前,临床上常用的磁共振对比剂主 要是含有 Gd 的金属螯合物,但这些对比剂具有潜在 的金属毒性和 T₂* 效应限制了其广泛应用^[15]。化学 交换饱和转移对比剂为一类新颖的磁共振对比剂,主 要是通过 CEST 技术对具有可交换质子的物质进行 成像,不需要金属物质或放射性物质标记,高剂量条件 下也不用担心 T₂* 效应和金属沉积的风险^[16]。理想 状态的 CEST 对比剂应该具备有大的化学位移偏移 量、生物安全性好和 CEST 效应显著。因此,开发新 的理想 CEST 对比剂,越来越受到科研工作者们的关 注。

综上,本研究旨在寻找具有合适化学交换位点的 小分子化合物,在生理条件下可作为磁共振对比剂替 代品并探讨其 CEST 特性和潜在应用价值。

材料与方法

1. 小分子化合物筛选标准

本研究小分子物质的纳入标准:①根据 CEST 成 像原理,物质分子结构上含有可交换质子(-OH、-NH-或-NH2)。②分子量小、价格低廉且容易获 取。③无毒或毒性低,生物相容性好。④易溶于水,溶 解度>10g。⑤参考相关文献,尽可能选择未被详细 报道的物质。⑥具有一定临床应用潜力或实验室具有 制备成纳米颗粒潜力的一类小分子物质。排除标准: ①有毒、有害、易燃易爆的物质。②具有金属或放射属 性的物质。③易挥发或结构易变性的物质。④ 物质 组成成分多样性。

2. 试管模型制备

将初步筛选的小分子物质根据摩尔浓度计算公式:质量(mg)=浓度(mm)×体积(mL)×分子量(g/mol),使用磷酸盐缓冲液配置成不同浓度、不同pH值的试管模型并标记装入2mL核磁管中。随后将标记的2mL核磁管插入到固定容器中的相应位置备用^[17]。

3.7.0T 磁共振扫描

本研究磁共振成像在 7.0T 小动物磁共振成像仪 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)上进 行。首先,将上述固定容器固定于磁场中心位置,以确 保主磁场的线性度和信噪比处在最佳位置。随后进行 频率及能量校正、3D自动匀场。CEST 数据采集前需 进行 B0 map 采集以便后期通过算法校正 B0 场不均 匀性对实验结果的影响。最后,采用改进的连续波-平 面回波成像(continuous wave echo planar imaging, CW-EPI)序列进行 CEST 数据采集。具体扫描参数 如下:①T₂WI:重复时间(repetition time, TR)= 4000 ms,回波时间(echo time,TE)=10 ms,视野 (field of view, FOV)=30 mm×30 mm, 层厚 2.0 mm, 层间距 0 mm,矩阵大小 128×128。② B0 map:TR 40 ms, TE 3 ms、3.5 ms、4 ms, 层厚 2 mm, FOV 30 mm×30 mm,矩阵 64×64。③EPI-CEST: 洗取与 B0 map 同一层面, TR 6000 ms, TE 29.46 ms, 层厚 2 mm, FOV 30 mm×30 mm, 矩阵 64×64, 扫描时间 为10分37秒。

4. 数据后处理

基于 MATLAB(Mathworks, Natick, MA, USA, Matlab 2011b)平台上工程师编辑的程序脚本对 CEST 原始数据进行后处理。采用水饱和度偏移参考 (water saturation shift reference, WASSR)方法对 B0 场的不均匀性进行校正。计算 CEST 效应的大小即 化学交换饱和转移率(CEST%),又称为磁化转移率 (magnetization transfer ratio, MTR_{asym})主要通过以 下公式测量:

$$MTR_{asym} = \frac{S(-\Delta\omega) - S(+\Delta\omega)}{S_0}$$

公式中, $S(-\Delta\omega)$ 和 $S(+\Delta\omega)$ 分别是指在 $-\Delta\omega$ 和+ $\Delta\omega$ 频率处施加选择性饱和脉冲时自由水的信号 强度, S_0 是在没有选择性施加饱和脉冲情况下自由水 的信号强度。

5. 统计学分析

采用 GraphPad Prism 8.4 软件对小分子物质的 MTR_{asym}值与物质浓度、pH 值和扫描参数(饱和能量、 饱和时间)之间的关系进行 Pearson 相关性分析,所有 实验结果采用均数±标准差(Mean±SD)表示,以P< 0.05 表示差异具有统计学意义。

结 果

1. 水杨酸及其类似物的 CEST 特性

Z 谱图是一个简单用于显示水信号振幅与饱和频 率间的关系图,可清楚、简单、明了显示一种或多种物 质的 CEST 效应。如图 1a 中的 Z 谱图显示水杨酸 (salicylic acid,SA)分子结构上的羟基(-OH)在化学 位移为 9.3 ppm 处的选择偏振饱和脉冲下可以观察到 显著的 CEST 效应。CEST 图则是通过观察颜色的深 浅更直观地反映物质 CEST 效应强弱的伪彩图,图 1b 显示 SA 在浓度为 5 mmol/L、10 mmol/L、15 mmol/L、 20 mmol/L 和 25 mmol/L 时对应的 CEST%分别为 2.87%、6.08%、10.29%、14.41%、17.47%,具有显著的 浓度依赖性(CEST%=0.7506*「浓度]-1.035,r= 0.9985, P<0.0001)。不同 pH 值(6.0、6.4、6.8、7.2 和 7.6)时,对应 SA 的 CEST%分别为 8.19%、13.46%、 14.37%、11.24%和 9.33%,最适 pH 值为 6.8(r= 0.0036, P = 0.9954 > 0.05),结果无统计学差异(图 1c)。此外,随着饱和能量(CEST%=4.624 * [power] -4.429, r = 0.9912, P = 0.001 < 0.05)、饱和时间 (CEST % = 2.15 * [time] + 3.606, r = 0.9208, P =0.0264<0.05)的增加 SA 的 CEST%也逐渐增加,呈 正相关性(图 1d、e)。

水杨酸类似物 2,5-二羟基苯酚具有 2 个化学交换 位点,分别为 1.8 ppm 和 8.5 ppm,最适 pH 值为 6.8;



图 1 水杨酸的 CEST 成像。a)水杨酸的 Z 谱图(左下角为分子结构式);b、c)不同浓度、pH 值条件下化学位移位于 9.3 ppm 处水杨酸的 CEST 图(25℃,3.6 μ T,4 s); d、e)不同饱和能量、饱和时间条件下水杨酸的 CEST 图(25℃,20 mmol/L,6.8 pH)。



图 2 奥沙拉秦钠的 CEST 成像。a~c) 不同饱和能量条件下奥沙拉秦钠的 Z 谱图、CEST 图及 CEST%值 与饱和能量间呈正相关(25℃,7.2 pH,5 s,100 mmol/L);d~f) 不同 pH 值时奥沙拉秦钠的 Z 谱图、CEST 图及 CEST%值与 pH 值间呈负相关(25℃,6.0 μ T,5 s,100 mmol/L)。

化学位移位于 8.5 ppm 时,其 CEST%的大小与物质 的浓度(r=0.9998,P=0.0002<0.05)、饱和能量(r=0.9544,P=0.0031<0.05)呈显著正相关。另外,水杨 酸类似物 5-氨基水杨酸亦具有 2 个化学交换位点,分 别为 1.0 ppm 和 8.0 ppm;Pearson 相关性分析显示 5-氨基水杨酸化学位移位于 8.0 ppm 处对应的 CEST% 与扫描条件饱和能量、饱和时间均呈正相关(CEST% =3.983 * [power] -0.553,r=0.9893,P=0.0013; CEST% = 2.033 * [time] +7.014,r=0.9552,P= 0.0113)。此外,如图 2 所示水杨酸类似物奥沙拉秦钠 (Olsalazine Sodium)最适化学交换位点为 9.8 ppm。 不同饱和能量条件下奥沙拉秦钠的 CEST%值随着饱 和能量的增加而增加;Pearson 相关性分析显示奥沙 拉秦钠的 CEST%值与饱和能量之间呈显著的线性正 相关(CEST%=1.302 * [power]+5.297,r=0.8981, P=0.015),即饱和能量每增加 1.0 μ T,Olsalazine Sodium 的 CEST%增加约 1.30%(图 2a~c)。相反,奥 沙拉秦钠的 CEST%值与 pH 值之间呈负相关



图 3 血卟啉的 CEST 成像。a) 血卟啉的化学结构式;b、c) 不同 pH 值条件下血卟啉的 Z 谱图和 CEST 图 (3.6 µT,4 s,5 mg/mL); d) 不同饱和能量条件下血卟啉的 CEST 图(25℃,5 mg/mL,8.3 pH,4 s); e) 不同 饱和时间条件下血卟啉的 CEST 图(25℃,5 mg/mL,8.3 pH,3.6 µT)。



图 4 盐酸多巴胺的 CEST 成像。a、b)不同饱和时间条件下多巴胺的 Z 谱图及多巴胺 CEST%值与饱和时间呈正相关(左下角为多巴胺分子结 构式,25℃,5.6 pH,3.0 μ T,50 mmol/L);c、d)不同浓度时多巴胺的 MTR_{asym} 谱及多巴胺 CEST%值与浓度间的相关性;e、f)不同饱和能量 时多巴胺的 Z 谱图及多巴胺 CEST%值与饱和能量间的相关性(25℃, 50 mmol/L,3 s,5.6 pH)。

(CEST% = -8.278 * [pH] + 72.48, r = -0.9631, P=0.0369<0.05),即每增加 1.0 pH,奥沙拉秦钠的 CEST%减少 8.28%(图 2d~f)。

2. 血卟啉的 CEST 特性

图 3 示血卟啉分子结构上含有 2 个可交换的亚氨 基(-NH-)(图 3a)。Z 谱图和 CEST 图显示血卟啉 的最优化学交换位点位于-12.5 ppm,最优 pH 值为 8.3(图 3b,c)。图 3d 示不同饱和能量条件下血卟啉的 CEST%与饱和能量呈正相关(CEST%=3.370 * [饱 和能量]-0.3.624,r=0.9588,P=0.01),即饱和能量 每增加 1.0 μ T,血卟啉在-12.5 ppm 处的 CEST%增 加约 3.37%。同样,血卟啉的 CEST%与饱和时间亦 呈显著的正相关(CEST%=1.501 * [饱和时间]+ 2.663,r=0.9639,P=0.0082<0.05,图 3e)。

3. 盐酸多巴胺的 CEST 特性

图 4 显示盐酸多巴胺分子结构上的氨基质子(-NH2)化学交换位点为 2.65 ppm(图 4a)。图 4b 示多 巴胺 CEST% 与饱和时间呈正相 关(多巴胺 CEST%=1.801 * 「饱 和时间]+1.855, r = 0.9022, P =0.0362),即饱和时间每增加1s, 盐酸多巴胺的 CEST% 值增加约 1.8%。图 4c 示不同多巴胺浓度 10 mmol/L,20 mmol/L,30 mmol/L, 50 mmol/L 时,对应的 CEST% 值 分别为 10.97%、26.99%、34.62% 和 41.93%; Pearson 相关性分析 结果表明多巴胺的 CEST% = 0.7264 * [浓度] + 8.654, r =0.9356, P=0.0644)。图 4d 示多 巴胺在不同饱和能量 1.0 µT、 2.0 µT、3.0 µT 和 4.0 µT 时,对应 的 CEST% 值分别为 4.68%、 10.79%、12.90%、12.39%。 值得 注意的是:多巴胺的 CEST% 值在 一定范围内虽然随着饱和能量的 增加而增加,但两者之间没有显著 的线性相关性(多巴胺 CEST%= 2.524 * 「饱和能量]+3.878, r = 0.8617, P = 0.1383)

4. 其它小分子物质的 CEST 特性

环糊精和透明质酸分子结构 上羟基(-OH)产生的化学位移 偏移量小,分别为 0.5 ppm 和 1.0 ppm,而生物素没有 CEST 效

应。叶酸(1.8 ppm)、3,5-二羟基苯甲酰胺(1.8 ppm)、 谷胱甘肽(-2.75 ppm 和 3.0 ppm)、L-半胱氨酸 (-2.75 ppm)、硫普罗宁(-2.5 ppm)、内消旋-2,3-二 巯基丁二酸(-2.5 ppm)、3-硝基-4 氨基苯酚 (1.65 ppm)、L-苯丙氨酸(2.65 ppm)和丙烯酰胺 (2.75 ppm)由于分子结构不同,各自的 CEST 特性亦 不同(图 5)。每种物质都有其特定的偏振频率,可以 利用 CEST 技术对其各自的 CEST 特性进行选择性 成像,在生物医药领域具有巨大应用潜力。

讨 论

这项初步研究表明具有 CEST 效应的一类小分子物质是一种很有吸引力的磁共振对比剂替代品。除生物素外其它 17 种小分子物质均具有 CEST 特性,该结果与既往通过增加交换位点摩尔分数来增强 CEST 效应研究结果基本一致^[18]。本实验所测试的一系列小分子物质还展示了一些其它特性如 L-苯丙氨酸、多



图 5 其它小分子物质的 CEST 成像。a-i)为不同小分子化合物的 Z 谱图,左下角插图为相应小分子物质的分子结构式,括号内为化学交换位点(ppm)。

巴胺和奥沙拉秦钠的最佳化学交换位点分别为 2.65 ppm、2.6 ppm和9.8 ppm、CEST效应的强弱与饱 和能量呈正相关,与pH值呈负相关;3-硝基-4-氨基苯 酚和硫普罗宁的化学位移偏移量分别位于1.65 ppm 和-2.5 ppm,其CEST效应的大小与pH值无关;水 杨酸及类似物化学位移大,中性条件下CEST效应显 著,是一类非常理想的CEST对比剂。另外,由于物 质分子结构不同,不同物质具有不同的CEST特性如 环糊精(0.5 ppm)、透明质酸(1.0 ppm)、叶酸 (1.8 ppm)、3,5 二羟基苯甲酰胺(1.8 ppm)、丙烯酰胺 (2.75 ppm)、L-半胱氨酸(-2.75 ppm)、内消旋-2,3-二 巯基丁二酸(-2.5 ppm)、血卟啉(-12.5 ppm)和谷胱 甘肽(-2.75 ppm和3.0 ppm)。

1. 水杨酸及类似物的潜在应用价值

水杨酸及类似物奥沙拉秦钠的化学位移分别为 9.3 ppm和 9.8 ppm,最优 pH 值为 6.4~6.8,与 Li 等^[19]的研究结果基本一致。水杨酸及类似物是消炎 药阿司匹林的代谢产物,毒副作用低,临床应用广泛。 例如 Yuan 等^[20]曾成功将奥沙拉秦钠与细胞穿透肽 RVRR 结合,在相关酶介导下细胞内自组装成具有诊 疗一体化功能的新型纳米药探针。另外,本实验结果 还发现水杨酸类似物 2,5-二羟基苯酚(1.8 ppm 和 8.5 ppm)和 5-氨基水杨酸(1.0 ppm 和 8.0 ppm)具有 2 个化学交换位点,与 Yang 和 Li 等^[21]报道 2,5-二羟基

苯酚仅有一个化学交换位点(8.7 ppm)的研究结果不 完全一致^[19]。关于此差异的原因可能是由选择的后 处理算法和扫描条件不同所致。理论上含有 2 个化学 交换位点的物质是一类非常理想的 CEST 对比剂,可 以通过比率值算法排除浓度等因素的干扰^[22]。既往 研究表明[23]水杨酸及类似物上的基团很容易被其他 功能基团物质修饰,从而制备成新型多功能纳米探针 用于疾病的早期精准诊断、多模态成像和(或)药物靶 向递送研究。如 Banerjee 等[24] 成功将 5-(氨甲基)-2-羟基苯甲酸与前列腺特异性膜抗原结合制备成一种对 前列腺癌具有高度靶向性和特异性的纳米影像探针。 未来也可以利用纳米技术将水杨酸与超声对比剂整合 在单一纳米颗粒中,进而制备一种新型的双模态纳米 影像探针用于提高疾病的诊断准确率。总之,水杨酸 及其类似物化学位移大,可以避免水的直接饱和以及 背景大分子磁化传递效应的影响,中性条件下 CEST 效应显著,是一类非常理想的非金属依赖磁共振对比 剂候选物。

2. 血卟啉的潜在应用价值

血卟啉的化学位移主要位于-12.5 ppm,与 Zhang等^[25]发现血卟啉及卟啉类似物最佳化学交换 位点位于-8~-13.5 ppm的研究结果基本一致。血 卟啉是血红素合成的主要物质之一,当血红素合成障 碍时会导致卟啉前在体内过度蓄积,进而引起相应临 床症状。目前,关于血卟啉的在体检测尚缺乏客观有效的观察手段。随着技术的成熟和研究的深入,未来若能够利用 CEST 技术对体内的血卟啉或卟啉前体进行实时动态检测,将会为代谢紊乱性疾病的早期诊断和疗效评价提供一种新的策略。血卟啉及卟啉类似物具有独特的分子结构,可以与成像剂、治疗药物偶联制备成对肿瘤具有高度靶向性和特异性的诊疗一体化纳米探针,在光医学和材料领域具有巨大应用价值^[26]。值得注意的是血卟啉或卟啉类似物具有潜在的生物学毒性,直接用于活体研究使其广泛应用受到一定限制。

3. 多巴胺的潜在应用价值

多巴胺(dopamine, DA)是中枢神经系统内一种 非常重要的兴奋性神经递质。研究表明^[27]DA 与精神 分裂症、情感、多动症、药物成瘾等神经功能活动密切 相关。实时检测 DA 在特定脑区的变化情况对于疾病 的早期诊断、疗效监测和发病机制的深入理解具有至 关重要作用性^[28]。目前,国内外关于多巴胺 CEST 成 像的研究仍未见相关报道。本实验首次发现多巴胺具 有 CEST 效应,化学位移位于 2.6 ppm,最优 pH 值为 5.6,且浓度低至10 mmol/L的DA仍能够被CEST技 术检测到。值得注意的是多巴胺的最适 pH 值为 5.6, 在生理 pH 值范围之外,需要进一步与多学科交叉合 作对 DA 进行修饰或改性使其能够在生理条件下进行 CEST 成像。相信随着技术的进步,未来利用 CEST 技术对脑内的 DA 动态变化进行实时监测是可行的, 也将会为脑认知功能的研究提供一种新的客观、科学 观察手段。

4. 其它小分子物质的潜在应用价值

环糊精(0.5 ppm)、透明质酸(1.0 ppm)、叶酸 (1.8 ppm)由于靶向性好、无毒等优点常被生物医学领 域用于聚合物纳米材料的功能修饰。如环糊精独特的 球形结构可将一些化疗药物或成像剂装载到纳米颗粒 内部用于药物靶向递送或靶向成像研究[29]。基于透 明质酸制备的干细胞水凝胶或经透明质酸修饰负载化 疗药的纳米颗粒可以通过 CEST 技术实时监测其在 体内的动态变化及生物降解情况[30]。3-硝基-4-氨基 苯酚(1.65 ppm)、3,5-二羟基苯甲酰胺(1.8 ppm)和谷 胱甘肽(-2.75 ppm 和 3.0 ppm)通过合理设计可以制 备成环境响应性材料,在生物医学领域具有巨大应用 潜力。L-半胱氨酸、硫普罗宁和内消旋-2,3-二巯基丁 二酸分子结构上含有二硫键,不仅可以与体内的铅、 镉、汞等重金属物质络合达到解毒功效,还可以与铜或 金等物质结合制备成光敏感材料用于光热治疗研 究^[31]。L-苯丙氨酸是人体必需氨基酸之一,也是多种 抗癌药物的原料,已被制备成对肿瘤具有高度靶向的 氨基酸类抗癌药物用于临床研究^[32]。此外,丙烯酰胺 是医药及化工领域应用非常广泛的一种小分子物质, 作者前期基于丙烯酰胺成功制备了一种具有 CEST 效应的新型纳米药 CEST 探针(PEG-PAM-PAN@ DOX)用于乳腺癌的诊疗一体化研究^[33]。总之,每种 小分子物质都有各自不同的 CEST 特性,可以有针对 性的进行实验设计,以充分挖掘其潜在应用价值。

5. 本实验存在的不足

本研究仅对一小部分物质的 CEST 特性进行初步探究,此方法是探索性和耗时的,关于这些小分子物质的渗透性、溶解度、特异性和毒性等生物学特性缺乏深入研究。尽管如此,Li等^[19]在物质晶体结构不清楚的情况下成功利用密度泛函理论筛选出多种具有高灵敏度的 CEST 对比剂化合物,该方法大大节约了时间并提高了工作效率。另外,目前许多物质已被证明具有 CEST 效应,但在转化应用方面一直受到阻碍,主要原因是物质的 CEST 特性易受多种外部因素影响。相信随着对 CEST 机制的深入理解、技术的不断完善以及今后多学科交叉合作发展大背景下,上述问题都能够得到妥善的解决。

综上,具有 CEST 特性的一类小分子物质是一种 很有吸引力的磁共振对比剂替代品。水杨酸及其类似 物化学位移偏移大,最优 pH 值在生理范围内,是一类 非常理想的外源性 CEST 对比剂候选物。未来针对 每种小分子物质独特的 CEST 特性进行功能化设计 和研究,不仅有助于开发新的对比剂用作无创性生物 标记物成像,还有助于指导新型纳米药物的研发,在疾 病的早期诊断、药物靶向递送和成像等方面具有巨大 应用潜力。

参考文献:

- [1] van Zijl PC, Yadav NN. Chemical exchange saturation transfer (CEST): what is in a name and what isn't? [J]. Magn Reson Med,2011,65(4):927-948.
- [2] Pankowska A, Kochalska K, Lazorczyk A, et al. Chemical exchange saturation transfer (CEST) as a new method of signal obtainment in magnetic resonance molecular imaging in clinical and research practice[J].Pol J Radiol, 2019, 84:e147-e152.
- [3] Jones KM, Pollard AC, Pagel MD. Clinical applications of chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI[J].J Magn Reson Imaging, 2018, 47(1):11-27.
- [4] Longo DL, Pirotta E, Gambino R, et al. Tumor pH imaging using chemical exchange saturation transfer (CEST)-MRI[J]. Methods Mol Biol, 2023, 2614: 287-311.
- [5] Sinharay S, Randtke EA, Howison CM, et al. Detection of enzyme activity and inhibition during studies in solution, in vitro and in vivo with CatalyCEST MRI[J]. Mol Imaging Biol, 2018, 20(2): 240-248.
- [6] 李丽,王振雄,方纪成,等.化学交换饱和转移衍生新技术的开发与 临床应用[J].放射学实践,2020,35(1):2-8.

- [7] Jia Y, Geng K, Cheng Y, et al. Nanomedicine particles associated with chemical exchange saturation transfer contrast agents in biomedical applications[J].Front Chem, 2020, 8:326.
- [8] 郭红红,曹珊,杨晨,等.酰胺质子转移成像在直肠癌中的研究进展 [J].放射学实践,2023,38(4):528-531.
- [9] Xu X, Sehgal AA, Yadav NN, et al. D-glucose weighted chemical exchange saturation transfer (glucoCEST)-based dynamic glucose enhanced (DGE) MRI at 3T; early experience in healthy volunteers and brain tumor patients[J].Magn Reson Med, 2020, 84(1):247-262.
- Watkins LE, Rubin EB, Mazzoli V, et al. Rapid volumetric $\lceil 10 \rceil$ gagCEST imaging of knee articular cartilage at 3T: evaluation of improved dynamic range and an osteoarthritic population [J]. NMR Biomed, 2020, 33(8): e4310.
- [11] 夏春潮,李俊茹,张昆,等.3.0T MRI 化学交换饱和位移成像对心 肌肌酸代谢可行性的实验研究[J].中华放射学杂志,2019,53 (6):459-463.
- 刘悦,董麟瑞,黄圣翔,等.磁共振化学交换饱和转移谷氨酸成像 [12] 在精神分裂症中的应用[J].放射学实践,2023,38(7):830-834.
- Koike H, Morikawa M, Ishimaru H, et al. Amide proton transfer-[13] chemical exchange saturation transfer imaging of intracranial brain tumors and tumor-like lesions: our experience and a review[J].Diagnostics (Basel),2023,13(5):914.
- Vinogradov E, Sherry AD, Lenkinski RE.CEST: from basic prin-[14] ciples to applications, challenges and opportunities[J]. J Magn Reson, 2013, 229: 155-172.
- [15] 胡飞翔.化学交换饱和转移对比剂的分类及其价值[J].放射学实 践,2023,38(1):108-112.
- [16] Law LH, Huang J, Xiao P, et al. Multiple CEST contrast imaging of nose-to-brain drug delivery using iohexol liposomes at 3T MRI[J].J Control Release, 2023, 354: 208-220.
- [17] Lee JS, Xia D, Jerschow A, et al. In vitro study of endogenous CEST agents at 3T and 7T[J].Contrast Media Mol Imaging, 2016,11(1):4-14.
- [18] Xu L, Lai L, Wen Y, et al. Angiopep-2, an MRI biomarker, dynamically monitors amyloid deposition in early Alzheimer's disease[J].ACS Chem Neurosci, 2023, 14(2): 226-234.
- [19] Li J, Feng X, Zhu W, et al. Chemical exchange saturation transfer (CEST) agents: quantum chemistry and MRI[J]. Chemistry, 2016,22(1):264-271.
- Yuan Y, Zhang J, Qi X, et al. Furin-mediated intracellular self-as-[20] sembly of olsalazine nanoparticles for enhanced magnetic resonance imaging and tumour therapy [J]. Nat Mater, 2019, 18 (12):1376-1383.
- [21] Yang X, Song X, Li Y, et al. Salicylic acid and analogues as diaC-

EST MRI contrast agents with highly shifted exchangeable proton frequencies[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2013, 52(31): 8116-8119.

- [22] Longo DL, Sun PZ, Consolino L, et al. A general MRI-CEST ratiometric approach for pH imaging: demonstration of in vivo pH mapping with iobitridol[J]. J Am Chem Soc, 2014, 136(41): 14333-14336.
- Andersen NS, Cadahia JP, Previtali V, et al. Methotrexate pro-[23] drugs sensitive to reactive oxygen species for the improved treatment of rheumatoid arthritis []. Eur J Med Chem, 2018, 156:738-746.
- [24] Banerjee SR, Song X, Yang X, et al. Salicylic acid-based polymeric contrast agents for molecular magnetic resonance imaging of prostate cancer[J].Chemistry, 2018, 24(28): 7235-7242.
- [25] Zhang X, Yuan Y, Li S, et al. Free-base porphyrins as CEST MRI contrast agents with highly upfield shifted labile protons[J]. Magn Reson Med, 2019, 82(2): 577-585.
- Shi Y, Li J, Zhang Z, et al. Tracing boron with fluorescence and [26] positron emission tomography imaging of boronated porphyrin nanocomplex for imaging-guided boron neutron capture therapy [J].ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(50), 43387-43395.
- [27] Faron-Gorecka A, Kusmider M, Solich J, et al. Genetic variants in dopamine receptors influence on heterodimerization in the context of antipsychotic drug action[J].Prog Mol Biol Transl Sci, 2020,169:279-296.
- [28] Calabro FJ, Montez DF, Larsen B, et al. Striatal dopamine supports reward expectation and learning: A simultaneous PET/ fMRI study[J].Neuroimage,2023,267:119831.
- [29] 郑姣妮,廖荣强,杨波.基于环糊精自组装的纳米药物与基因载体 研究进展[J].中国材料进展,2019,38(2):148-154.
- [30] Zhu W, Chu C, Kuddannaya S, et al. In vivo imaging of composite hydrogel scaffold degradation using CEST MRI and two-color NIR imaging[J].Adv Funct Mater, 2019, 29(36): 1903753.
- [31] Hou YJ, Yang XX, Liu RQ, et al. Pathological mechanism of photodynamic therapy and photothermal therapy based on nanoparticles[J].Int J Nanomedicine, 2020, 15:6827-6838.
- [32] Fukuda H.Response of normal tissues to boron neutron capture therapy (BNCT) with (10) B-borocaptate sodium (BSH) and (10) B-paraboronophenylalanine (BPA) [J]. Cells, 2021, 10 (11):2883.
- [33] Jia Y, Wang C, Zheng J, et al. Novel nanomedicine with a chemical-exchange saturation transfer effect for breast cancer treatment in vivo[J].J Nanobiotechnology, 2019, 17(1): 123.

(收稿日期:2023-05-23 修回日期:2023-09-26)