

生物环境智能响应磁共振造影剂研究进展

孙乘杰, 林泓域, 高锦豪*

厦门大学化学化工学院, 固体表面物理化学国家重点实验室, 谱学分析与仪器教育部重点实验室, 厦门 361005

*通讯作者, E-mail: jhgao@xmu.edu.cn

收稿日期: 2016-06-22; 接受日期: 2016-09-08; 网络版发表日期: 2016-12-20

科技部973项目(编号: 2013CB933901, 2014CB744502, 2014CB932004)、国家自然科学基金(编号: 21222106, 21521004, 81370042, 81430041)和霍英东教育基金(编号: 142012)资助项目

摘要 随着生物医学领域的不断发展, 人们对于在分子机理层面上研究生物体系中新陈代谢、疾病的发生和发展等过程的需求日益增长. 磁共振成像因拥有其他成像方法所不具备的非侵入式、深层次的空间分辨能力, 为生物体系分子层面的检测提供了有力的工具. 分子层面的磁共振成像检测离不开生物环境智能响应磁共振造影剂的使用. 生物环境智能响应磁共振造影剂的造影能力会随着特定生物环境变化而发生改变. 此类造影剂使得人们可以根据磁共振图像上信号的改变分析得到生物体特定位置的pH、离子浓度、酶活力等相关信息. 近20年来, 生物环境智能响应磁共振造影剂得到了长足的发展. 本文将按不同的响应对象分类总结近几年此类造影剂的研究进展, 并对一些重要的研究成果进行较为详细的阐述和对比, 分析目前生物环境智能响应磁共振造影剂研究中存在的困难和解决方案, 最后对本领域的进一步发展进行展望.

关键词 磁共振成像, 造影剂, 生物环境, 智能响应, 成像分析

1 引言

目前临床上常用的成像方法主要有X射线计算机断层显像(CT)、正电子发射计算机断层显像(PET)、单光子发射计算机断层显像(SPECT)、磁共振成像(MRI)、超声成像(UI)等. 其中磁共振成像是基于原子核在磁场中的共振现象而实现的一种成像技术. 原子核磁矩在外磁场作用下会发生拉莫尔进动和能级分裂, 并产生一个与外磁场同向的净磁矩(纵向磁矩), 当给予一个与拉莫尔进动频率相同的射频脉冲时, 原子核会吸收电磁波(发生共振), 最终沿磁场方向的纵向磁矩消失, 垂直于磁场方向的横向磁矩产生. 当撤去射频脉冲后, 为了回到体系的低能量稳定态, 原子核

会发射电磁波, 同时纵向磁矩恢复(纵向弛豫)、横向磁矩消失(横向弛豫). 通过接收这部分电磁波并进行一定的转换, 可以将电磁波的振幅大小转化为图像上的明暗, 在此基础上通过梯度磁场进行体系的空间编码, 最终得到磁共振图像. 目前临床上主要利用氢核(^1H)来进行磁共振成像. 不同的射频脉冲序列可以得到不同类型的磁共振图像, 其中分别基于氢核的纵向和横向弛豫过程的 T_1 和 T_2 成像在临床上被广泛应用. 不同组织内氢核所处的化学环境不同, 使得氢核的 T_1 和 T_2 弛豫时间不同, 最终表现为磁共振图像上不同组织的明暗不同.

由上述原理可知, 磁共振成像使用的是水质子产生的信号, 这使得磁共振成像可以对身体大部分的组

引用格式: 孙乘杰, 林泓域, 高锦豪. 生物环境智能响应磁共振造影剂研究进展. 中国科学: 化学, 2017, 47: 119-132
Sun C, Lin H, Gao J. Recent advances in biological-environment-responsive smart MRI contrast agents. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 119-132, doi: 10.1360/N032016-00134

织进行成像分析,尤其是对脑部和血管等软组织成像的分辨率较高^[1,2]。而且水质子的弛豫受环境影响很大,从而可以有效给出不同化学和物理环境下的信号对比,为临床上判断组织是否有病变提供重要依据^[3]。同时由于射频脉冲可以穿透组织,磁共振成像可以对深层组织进行成像,通过空间重构技术,还可以得到组织的三维图像。此外,磁共振成像所使用的射频脉冲能量很小,对人体不会产生辐射伤害,是一种相对安全的成像方法。这些特点使得磁共振成像成为临床上一种十分重要的诊断方法。然而一些病变区域,其包含的质子与正常组织中的质子的弛豫时间往往相差不大,在磁共振图像上区别并不明显。因此,临床上常通过使用造影剂使病变区域的质子和正常组织中的质子的弛豫时间差异变大,从而获得更为清晰明显的磁共振图像。造影剂的主要作用就是加快氢质子的纵向和横向弛豫速率。其对纵向和横向弛豫速率加快的效率分别用弛豫效能 r_1 和 r_2 表示,它们的定义为单位浓度造影剂造成的纵向或横向弛豫速率变化(式(1))^[4]。

$$r_i = \left(\frac{\frac{1}{(T_i)_{\text{obs}}} - \frac{1}{(T_i)_d}}{c_{\text{CA}}} \right) (i = 1, 2) \quad (1)$$

其中, $(T_i)_{\text{obs}}$ 和 $(T_i)_d$ 为测定的使用造影剂和未使用造影剂时溶液的弛豫时间,单位为秒(s), c_{CA} 为造影剂浓度,单位为毫摩尔每升(mM)。造影剂的弛豫效能越大,造影效果越好,实际应用中所需的造影剂量越少。造影剂所适合的成像模式与其 r_2 与 r_1 的比值有关,当 r_2/r_1 大于8时,适合于 T_2 成像造影,当 r_2/r_1 小于5时,适合于 T_1 成像造影,当 r_2/r_1 介于5和8之间时,既可用于 T_2 成像造影也可用于 T_1 成像造影^[5]。

T_1 造影剂一般为一些小分子配合物,其中研究和应用最广泛的是钆的配合物。研究最为广泛的 T_2 造影剂是氧化铁纳米颗粒,近年来, T_1 - T_2 双模式造影剂受到越来越多的关注^[6],主要的研究对象有超小和特殊形貌磁性纳米颗粒^[5,7,8]、钆或锰掺杂氧化铁纳米颗粒^[9,10]、钆-有机纳米颗粒复合物^[11]等。

对于小分子配合物造影剂,根据所罗门-布隆伯根-摩根理论(Solomon-Bloembergen-Morgan theory, SBM理论),影响 r_1 的主要参数有配位水分子数、水交换速率和旋转相关时间等^[4]。对于磁性纳米颗粒造影剂,根据外层自旋-自旋弛豫(outer sphere spin-spin

relaxation)理论,影响 r_2 的主要参数为纳米颗粒的饱和磁化强度、有效半径、表面包裹厚度等^[12]。这些理论不仅可以为人们理解造影剂与其弛豫效能的构效关系提供基础,还有利于人们合理地优化化学结构,以得到具有更大弛豫效能的造影剂。

随着分子影像技术的发展,对于生物体分子级别的过程进行检测和跟踪的需求也随之增加。磁共振成像技术由于其拥有其他成像方法所不具备的空间解析能力和物理、化学、解剖学信息可被同时提取的优点,为分子影像学的发展提供了很大的助力^[13]。虽然传统造影剂可以有效提高磁共振图像的对比度和清晰度,但这种提高只表现在总体信号上,要对生物体具体位置的物理化学参数变化、分子转化过程等进行监测则需要智能响应型造影剂的辅助。智能响应型造影剂是一种可以在特定的环境刺激下发生造影性质改变的造影剂,这种刺激-响应的过程使得人们可以根据特定部位磁共振信号的改变来确定该部位的相关环境参数,使得分子影像学检测和跟踪更加直观简便和准确。智能响应型造影剂的一个重要参数为响应灵敏度,即单位响应目标参数值造成的弛豫效能改变量,如式(2):

$$S = \frac{\Delta r_i}{\Delta x} = \frac{r_{ia} - r_{ib}}{\Delta x} (i = 1, 2) \quad (2)$$

其中, r_{ib} 和 r_{ia} 分别为刺激前后造影剂的弛豫效能, Δx 为目标参数的改变量,如目标参数为pH,则 Δx 即为 ΔpH 。造影剂的响应灵敏度越高,其对目标的检测限就越低,检测所需造影剂的量越少。

文献中还常用弛豫变化率来表示造影剂受条件刺激前后造影性质的改变程度,如式(3):

$$\eta = \frac{(r_{ia} - r_{ib})}{r_{ib}} \times 100\% (i = 1, 2) \quad (3)$$

其中, η 为弛豫变化率。弛豫变化率实际上最终与刺激前后的磁共振图像的差别大小有关。在对比不同智能响应造影剂时,应该将上面两个参数结合起来分析。另外,受到刺激后造影剂完成响应所需的时间也是智能响应造影剂在应用上的一个重要参数。

由于生物环境智能响应磁共振造影剂的优越性和重要性,其发展已经受到造影剂研究领域的广泛关注^[14-19]。本文将主要针对近几年智能响应造影剂的

发展进行总结, 按所响应的对象分pH、温度、氧化还原、离子、酶响应5个小节进行, 其中pH、氧化还原、酶响应又按造影剂的类型分为分子型和纳米型, 离子响应按所响应的离子类型分钙离子型、锌离子型、铜离子型等.

2 pH响应磁共振造影剂

生物分子发挥正常的生理功能一般都需要在特定和稳定的pH条件下, 因此体内pH的异常往往与疾病相关. 例如, 由于大量的无氧呼吸作用, 实体瘤组织间液的pH比正常组织低0.5~0.6^[15], 为6.5~7.2^[18]; 肾小管离子转运系统的缺陷会导致肾小管和整个机体的酸中毒^[20]等. 因此, 对体内异常pH部位的显现对疾病的诊断及定位十分重要. 利用病灶组织pH比正常组织低的特点, 人们已经发展出了许多对pH进行响应的药物释放体系^[21]、荧光成像体系^[22]等, 而pH响应磁共振造影剂则提供了有力的pH空间分布成像工具.

2.1 分子型pH响应磁共振造影剂

根据SBM理论, 配合物的弛豫效能与配合物的配位水分子数目、水交换速率、旋转相关时间等参数有关, 所以只需要让配合物的以上参数能随着pH的改变而改变就可以实现造影剂对pH的响应, 而目前文献中最经常使用的策略是改变配合物的配位水分子数目^[15].

利用氮原子同时具有碱性和配位能力的特点, 人们引入了许多基于氮原子的pH响应官能团, 如磺胺、多取代脂肪胺、咪唑、碳氮双键等^[15,23-28](图1). 其中, 基于多取代脂肪胺的策略是由Giovenzana等^[23]近几年发展起来的. 他们认为, 由于金属离子与氨基的配位作用与氢离子与氨基的作用的竞争, 所用的氨基的 pK_a 应比所需响应的pH大3.3, 而这可以通过调节氨基上的取代基来实现. 他们近期的研究表明, 配合物Gd-MEM-AE-DO3A(图2)的弛豫效能转变pH为6.96^[29], 适合应用于生理条件. 但是pH从5变化到9.5只有3.4 $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ 的 r_1 变化量, 响应灵敏度为0.76 $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1} \text{pH}^{-1}$, 响应的灵敏度还比较低, 这可能与脂肪胺的配位能力较强以及与水分子形成氢键降低了水交换速率有关^[23].

利用一些有机酸的 pK_a 在生理条件的范围内, 且电离质子后具有较强的配位能力, 也可以实现pH响应造

影. 当pH低于 pK_a 时, 酸基团质子化、失去配位能力、

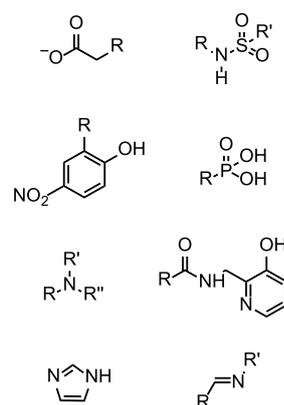


图1 对pH响应的官能团^[15,23-28]

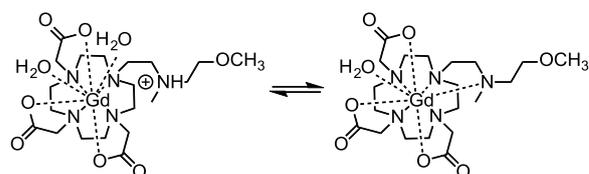


图2 Gd-MEM-AE-DO3A随pH变化发生水配位数改变^[29]

释放水配位点, 当pH高于 pK_a 时, 酸基团去质子化、恢复配位能力、替代水与金属离子配位, 从而实现在酸性条件下 T_1 信号增强的目的. 文献中常用的酸基团有羧酸、磷酸、苯酚等^[15](图1). Sherry等^[30]合成的Gd-NP-DO3A, 即1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸合钆(Gd-DOTA)的一个乙酸臂被对硝基苯酚官能团替代, 当pH从9降低到5时, 由于苯酚的质子化, 使得钆的一个水配位位点被释放, r_1 从4.1升高到7 $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$. Parker等^[31]则利用磺胺官能团进行pH响应, 在0.5 T下其 r_1 可以从pH为9时的2.7 $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ 增大到pH为5时的10.9 $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$, 其响应灵敏度为2.05 $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1} \text{pH}^{-1}$, 相比于脂肪胺的响应策略有明显的优势.

除了通过影响水配位数, 还可以通过改变旋转相关时间、水交换速率、第二配位层弛豫效能等影响弛豫效能. 这些策略已有的报道较少, 文献[15]已经做了很好的总结, 在此不再赘述.

2.2 纳米型pH响应磁共振造影剂

纳米材料的尺寸一方面使其本身有着许多独特的性质, 另一方面又使其可以作为一类平台, 用于负

载功能材料以及响应特殊环境. 近年来, 纳米型pH响应造影剂的报道数量已经超过分子型造影剂, 其原因主要在于纳米型材料更易合成、调控以及多功能化, 且常有比分子型造影剂更好的响应灵敏度.

文献中常用的纳米型pH响应磁共振造影剂的构造如图3所示. 图3(a)所示的策略为将具有pH响应能力的分子型造影剂连接到纳米颗粒上, 以通过增大旋转相关时间来增大材料的弛豫效能^[32], 最终增大pH响应灵敏度. Ali等^[33]就是基于这个策略, 将具有pH响应能力的小分子GdDOTA-4AmP⁵⁻与G5 PAMAM (5.0代聚酰胺-胺型树枝状分子)连接, 得到负载了96个GdDOTA-4AmP⁵⁻的(GdDOTA-4AmP⁵⁻)₉₆G5材料, 使得材料的 Δr_1 由原来的51%提高到122%.

利用氧化锰纳米颗粒在弱酸性条件下会酸解并解离出锰离子的特点, 人们合成了许多基于氧化锰纳米材料的pH响应造影剂材料, 一般的策略模型如图3(b)所示, 即将小颗粒氧化锰纳米颗粒负载到更大的纳米颗粒上, 以实现对小颗粒纳米颗粒的修饰、保护和运输. 施剑林等^[34]通过原位氧化还原反应在氧化石墨烯上负载氧化铁和氧化锰(FeMn-GO), 由于氧化锰在弱酸性条件下就会被酸解, 释放出锰离子, 从而实现 T_1 信号的增强. 如图4(b)所示, 相同浓度下(特别是浓度较高时) pH 6.0的溶液的 T_1 图像明显比pH 7.4的溶液亮. 除了 T_1 信号增强, 随着pH降低, 体系的 T_2 信号也变强了(图4(c)), 他们认为这也是由于锰离子的释放造成的^[35].

高锦豪等^[36]利用锰离子可与亚砷酸根离子形成

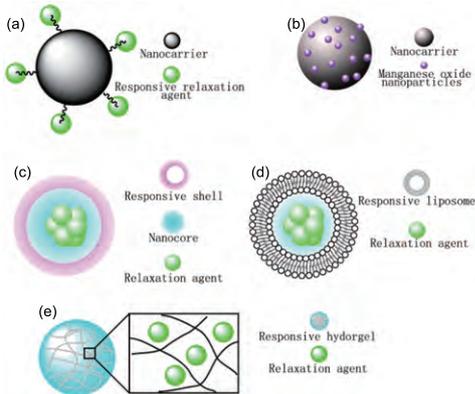


图3 典型pH响应纳米造影剂构造. (a) 纳米颗粒表面连接pH响应造影剂; (b) 大纳米颗粒载体负载小颗粒纳米氧化锰; (c) pH响应无机纳米壳包裹造影剂; (d) pH响应脂质体包裹造影剂; (e) pH响应水凝胶负载造影剂(网络版彩图)

难溶复合物(MnAsO_x)的特点, 将MnAsO_x负载于空心二氧化硅纳米颗粒中, 在弱酸性条件下, 锰砷复合物发生解离, 同时释放锰离子和具有抗癌活性的砷剂, 在药物释放的同时实现 T_1 信号的增强, 从而实现药物释放的实时监测(图5). 基于其他酸不稳定含锰化合物的pH响应造影材料也有报道^[37-41].

除了以上策略, 将造影剂负载到具有pH响应能力的纳米载体上(图3(c~e))也是被广泛应用的策略. Ho等^[42]将钆离子包裹进具有壳核结构且能对pH响应的聚合物材料中, 在pH 7.4条件下材料的 r_1 为0.9 mM⁻¹ s⁻¹, 当pH降低到5.5时, 材料的 r_1 增大为14.5 mM⁻¹ s⁻¹. 具备pH响应能力的脂质体、胶束和凝胶也是文献中常用的载体^[24,25,28,43-49].

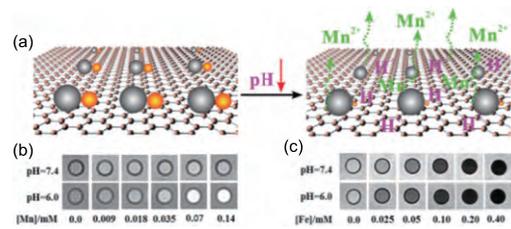


图4 FeMn-GO材料造影性质随pH变化^[34]. (a) FeMn-GO pH响应示意图; (b) FeMn-GO分别在pH 7.4和6.0的缓冲溶液中于37℃保温4 h的 T_1 成像; (c) 相同条件下的 T_2 成像(网络版彩图)

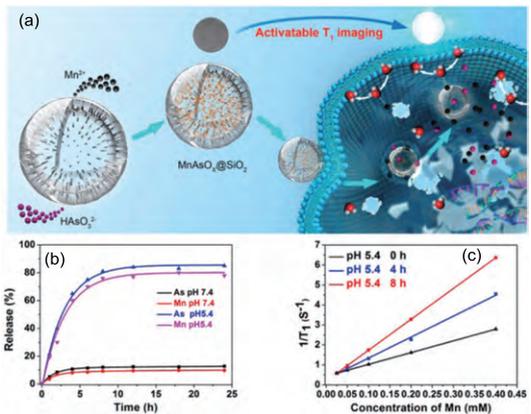


图5 MnAsO_x@SiO₂材料对pH的响应^[36]. (a) 空心二氧化硅负载锰砷复合物并在酸性条件下释放锰离子和砷剂过程示意图; (b) pH 7.4和5.4下材料的锰、砷释放曲线; (c) 在pH 5.4的缓冲液中材料的弛豫效能随时间(0、4和8 h)的变化(网络版彩图)

3 温度响应磁共振造影剂

随着肿瘤热疗、心脏组织热切割、基因治疗等技术的发展,对组织进行原位的、三维的、精确的温度测定的需求也相应增加^[50].由于质子密度、 T_1 和 T_2 时间、扩散系数、质子拉莫尔进动频率等影响磁共振成像的参数会受到温度的影响,不利用造影剂也可以进行磁共振温度成像^[51].但是由于温度变化所引起的参数改变很小,且质子密度、扩散系数等参数难以控制,直接对组织进行磁共振温度成像的分辨率和准确度很低^[50].使用温度响应的造影剂(特别是纳米型温度响应造影剂)可以有效地提高磁共振温度成像的灵敏度和分辨率^[52].

将造影剂装载进具有温度响应能力的脂质体中是发展较早和目前研究较多的策略.这种方法主要是利用当温度达到脂质体相变点时,脂质体的通透性变强,使得造影剂与周围水质子的作用更多,实现造影性质的增强^[52-56].但这种方法实现刺激响应的速度较慢^[57],且会释放造影剂,无法实现可逆的响应过程.

利用一些高聚物在低临界溶解温度(LCST)下溶解膨胀,在LCST以上难溶收缩的性质可以实现更快且可逆的温度响应^[58].Laurent等^[59]将商品化的温度响应聚合物Jeffamine®M-2005通过二氢-3-[3-(三乙氧基硅基)丙基]咪唑-2,5-二酮(3-triethoxysilylpropyl succinic anhydride, TEPSA)包裹到超小氧化铁纳米颗粒(USPIONPs)上.如图6所示,当温度超过转变温度时表面的聚合物会由亲水、舒展的状态变为疏水、收缩的状态.这种变化既使得水分子难以与表面金属离子发生交换作用也使得水分子到纳米颗粒中心的最短距离变长,这两方面的影响使得在0.5和1.5 T下,材料的 r_1 和 r_2 随温度的变化均比没有包裹聚合物的USPIONPs更大.

上述策略实现的是随着温度超过临界点造影剂造影能力由强变弱的过程,这种过程在实际应用中灵敏度不如相反过程.钟凯等^[60]利用类似的过程来改变造影剂的旋转相关时间,当温度低于临界点时,聚合物膨胀,造影剂旋转相关时间较小,造影能力较弱,当温度超过临界点,聚合物收缩,造影剂旋转相关时间变长,造影剂能力变强,从而实现随着温度超过临界点造影剂的造影能力由弱变强的过程.

基于单一材料的相转变策略只能对某个温度点进行测量而无法测定多个温度,Shuhendler等^[52]将具有温

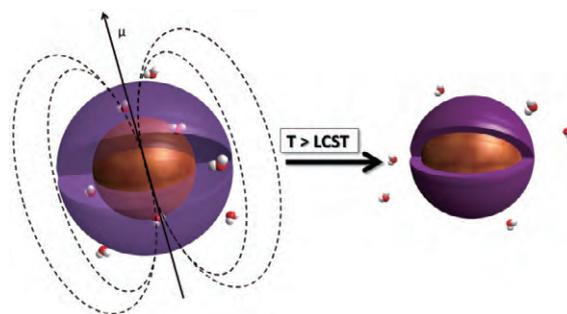


图6 包裹上温敏聚合物的超小氧化铁纳米颗粒对温度响应示意图^[59](网络版彩图)

度响应能力的钆-水凝胶复合物包裹进具有温度响应能力的脂质纳米壳中,实现了对两个温度点的测定.

除了利用材料的相转变性质,利用材料的磁性性质随温度变化也可以实现磁共振信号的温度响应.例如,利用自旋交叉配合物^[61,62]和金属钆^[50].这种策略目前的问题是材料的溶液稳定性差、毒性较大.

4 氧化还原响应磁共振造影剂

与pH、温度一样,细胞所在的氧化还原环境同样与细胞功能的正常发挥息息相关.细胞氧化还原环境的失衡与多种疾病有关,如慢性炎症、肿瘤生长和聚集、贫血、老年痴呆症等^[63].对细胞和组织的氧化还原环境进行成像对深入了解细胞氧化还原信号通路、疾病的诊断和治疗等有重要意义,利用磁共振成像对组织的氧化还原状态进行成像正受到越来越多的关注^[64-66].

4.1 分子型氧化还原响应磁共振造影剂

目前已被研究的分子型氧化还原响应造影剂主要可以分为3类:基于氮氧自由基的“有机自由基造影剂”^[67,68]、基于钆的配合物造影剂和基于铁、锰、铜等易变价金属离子的配合物造影剂^[65,69].

基于氮氧自由基的“有机自由基造影剂”主要是利用此类造影剂带有单电子(顺磁性)且易与还原性物种发生反应得到抗磁性产物的特点.在遇到还原性物种之前,造影剂为顺磁性,可以增强组织的 T_1 信号,遇到还原性物种之后,造影剂变为抗磁性,组织的 T_1 信号减弱^[70-72].由于这种氮氧自由基一个分子中只含一个单电子,其弛豫效能较低,且其反应活性高,在体内容易被破坏,这些问题阻碍了此类分子型造影剂的发展.

但是将氮氧自由基负载到树枝状分子、高聚物上可以在一定程度上提高材料的弛豫效能和稳定性^[67,68]。

基于钆的配合物的氧化还原响应造影剂设计的主要策略是在配体引入能与体内氧化还原物种反应的基团从而实现配位水数、旋转相关时间等参数响应氧化还原环境, 相关综述已经做了很好的总结^[65,66]。

由于钆的配合物在氧化还原响应前后都有一定的弛豫效能, 无法实现磁共振信号的完全“开-关”, 在实际应用时不利于准确判断, 基于易变价金属离子的配合物的策略可以在一定程度上克服这个问题^[65]。 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}^{3+}$ 、 $\text{Eu}^{2+}/\text{Eu}^{3+}$ 是被研究比较多的氧化还原电对, 它们之中 $\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}^{3+}$ 的弛豫效能响应变化潜力大(Mn^{2+} 配合物的弛豫效能较大)、离子对半电池电势大小适当, 因而具有更大的应用潜力^[65,73]。但是由于不同氧化态下离子的大小、氧化还原性质不同, 需要有合适的配体来同时稳定两种氧化态的离子才可能将造影剂进一步应用于生物体。Caravan课题组^[63]认为乙二胺四乙酸(EDTA)配体与二价锰配位更稳定而 N,N' -二(2-羟基苄基)乙二胺- N,N' -二乙酸(HBED)配体与三价锰配位更稳定, 那么介于EDTA与HBED之间的HBET配体应该可以同时稳定二价锰和三价锰, 从而可以得到具有氧化还原响应能力的Mn-HBET探针(图7)。他们的研究表明, HBET确实可以同时稳定二价锰和三价锰离子, Mn(II)-HBET与Mn(III)-HBET可以通过向体系中加入谷胱甘肽(GSH)和 H_2O_2 相互转换。由于在与HBET配位时二价锰为七配位, 有一个配位水, 而三价锰为六配位, 没有配位水, Mn(II)-HBET与Mn(III)-HBET的 r_1 在1.4 T 37°C下分别为2.76和1.05 $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ 。但是他们发现, 此类锰配合物中HBET配体会被EDTA配体完全取代, 因此此类配合物的稳定性还有待提高。为了提高此类配合物的稳定性, 增大响应前后的信号差别以及研究如何调控配合物电对的半电池电势, 他们进一步研究了10个此类锰配合物(Mn-HBET-R)的弛豫效能、稳定性和氧化还原电位等, 发现Mn-HBET-R配合物中酚羟基的给电子性越强, 配合物越不稳定, 但是从Mn(III)-HBET-R还原到Mn(II)-HBET-R的速率会更快。由于Mn(II)-HBET-R弛豫效能的限制因素为旋转相关时间而Mn(III)-HBET-R的限制因素为电子弛豫时间, 通过将配合物连接到大分子上可以有效提高Mn(II)-HBET-R的弛豫效能而对Mn(III)-HBET-R的弛豫效能影响较小, 从而可以增大

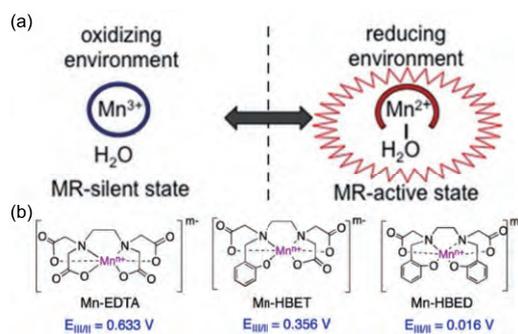


图7 (a) 锰配合物氧化还原响应示意图; (b) 锰的EDTA、HBET、HBED配合物结构^[73] (网络版彩图)

响应前后的弛豫效能差别。

4.2 纳米型氧化还原响应磁共振造影剂

正如上文所述, 通过将小分子连接到大分子甚至是纳米材料上可以有效地提高氧化还原响应前后的弛豫效能差别, 即提高响应的灵敏度。Johnson等^[68]基于氮氧自由基合成了一种氧化还原刺激响应、MRI/NIR(近红外光学成像)双模式成像的聚合物纳米颗粒(图8)。通过连接到这种试管刷形的纳米材料上, 在7 T下, 氮氧自由基的 r_1 由小分子型的约 $0.15 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ^[67]提高到 $0.32 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 。

除了借助纳米平台提高造影剂的弛豫效能, 间接提高响应灵敏度, 直接利用由双硫键连接而成的纳米材料在一定的还原条件下会发生双硫键的断裂、纳米材料降解来实现磁共振信号响应也是一种重要的策略。Lu等^[74]发展了一类结构单元中同时含有钆配合物和双硫键的聚合物纳米材料, 可以实现对还原环境进行响应并降解。类似地, Digilio等^[75]将钆配合物通过双硫键连接到二氧化硅纳米颗粒表面也实现了这种响应-减弱的过程。Rao等^[76,77]利用氨基硫醇能与2-氰基苯并噻唑发生缩合并得到极性更小的产物的特点, 在分子中同时引入这两个基团, 并用双硫键将巯基“保护”起来, 在还原环境下, 双硫键断裂与2-氰基苯并噻唑发生缩合反应形成极性较小的结构单元, 这些结构单元进一步自组装形成纳米颗粒, 这个过程中钆造影剂的旋转相关时间得到提高, 弛豫效能变大, 从而实现响应-增强的过程。

5 离子响应磁共振造影剂

阴离子和阳离子在体内均发挥着重要的作用^[16,78]。

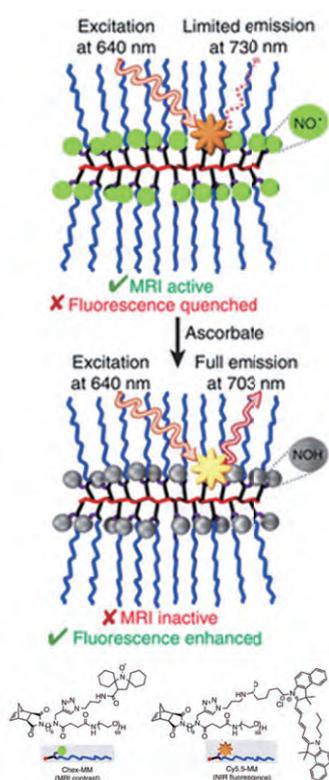


图 8 携带有氮氧自由基和荧光基团的试管刷形聚合物^[68] (网络版彩图)

例如, 碳酸氢根离子对维持血液pH稳定起重要作用, 磷酸根离子在多种信号通路中起重要作用^[79,80], 钙离子在神经细胞信号传导过程中扮演重要角色^[81], 体内锌离子浓度的升高与阿尔茨海默症有关^[16]等. 因此, 对体内离子的检测对研究信号通路、诊断疾病等具有重要意义. 利用磁共振成像方法可以实现动物体层面上三维的深层次的检测. 目前文献中针对阳离子进行检测的报道较多, 阴离子检测的报道较少, 主要原因是阴离子的静电作用较弱、易受pH和溶剂影响等^[78]. 本节将对近几年报道的对钙、锌、铜离子进行响应的磁共振造影剂进行简单的总结.

5.1 钙离子响应磁共振造影剂

最早的钙离子响应磁共振造影剂是GdDOPTA, 它是利用具有特殊选择性的配体*O,O'*-二(2-氨基苯基)-乙二醇-*N,N,N',N'*-四乙酸(BAPTA). 由于这种配体的灵敏度太高, 只适用于细胞内微摩尔每升的浓度范围的测定, 为了得到适用于细胞外液毫摩尔每升范围的钙离子浓度测定, 需要减弱配体对钙离子的结合力^[15],

Logothetis等^[82]和Toth等^[83]利用结合力更弱的*O,O'*-二(2-氨基乙基)乙二醇-*N,N,N',N'*-四乙酸(EGTA)和邻氨基苯酚-*N,N,O*-三乙酸(APTRA)作为钙离子的螯合剂, 与Gd-DO3A结构连接, 实现了对毫摩尔浓度范围钙离子浓度变化的响应. 为了进一步提高造影剂的稳定性和响应的灵敏度, 他们对造影剂中APTRA的结构及其与Gd-DO3A连接部分进行了改造, 得到了更加稳定的且 r_1 在响应前后变化率达到157%的Gd-DOTPR-3造影剂^[81]. 以EGTA为识别配体的钙离子响应造影剂最早被用于细胞实验^[84], 由于在体内的快速扩散和清除, 小分子刺激响应造影剂很难被应用于动物体成像. Angelovski等^[85,86]将以EGTA为钙离子识别配体的小分子造影剂引入纳米体系中, 他们发现连接到纳米颗粒上后, 造影剂在体内的扩散和清除都减慢了, 这使得他们可以通过多次磁共振成像来检测动物模型体内的钙离子浓度变化. 虽然通过连接到纳米颗粒上可以减少因扩散等因素造成的测定过程中造影剂浓度的变化, 但是测定的误差还是难以避免. 最近他们发现, 将这种小分子造影剂连接到G4树枝状分子上后, 随着钙离子浓度的增加, 材料的 r_2 增大明显大于 r_1 , 从而可以实现非浓度决定的 T_2/T_1 模式成像^[87], 为解决上述问题提供了新思路.

5.2 锌离子响应磁共振造影剂

对锌离子进行响应的造影剂, 应用得比较多的策略是通过锌离子的配位竞争改变钆的配位水数, 目前文献报道较多的识别配体是bis-(2-pyridylmethyl)amine (DPA)及其衍生物. 这种策略所能引起的 r 值改变较小, 且对结构的设计要求较高^[15,88]. Sherry等^[89,90]发展了一种基于造影剂旋转相关时间改变从而对锌离子进行响应的策略. 他们发现, 配合物Gd-DOTA-diBPEN在没有与锌离子结合时与人血清白蛋白(HSA)作用弱而在与锌离子结合后与HSA作用很强, 由于造影剂配合物与蛋白质结合后旋转相关时间大大提高, 这个过程中 r_1 得到较大提高, 能够实现 T_1 信号增强. 为了进一步提高此类造影剂对锌离子响应的灵敏度, 他们接着合成了图9中的Gd-2至Gd-6, 以提高水交换速率. 其中, Gd-4和Gd-5在没有与锌离子及HSA结合时 r_1 分别为6.4和6.2 $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$, 在与两者结合后 r_1 分别达到47.6和50.1 $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$.

陈忠宁等^[91,92]也基于这一策略发展了一类对锌离子同时进行磁共振和荧光信号响应的探针, 得到的造

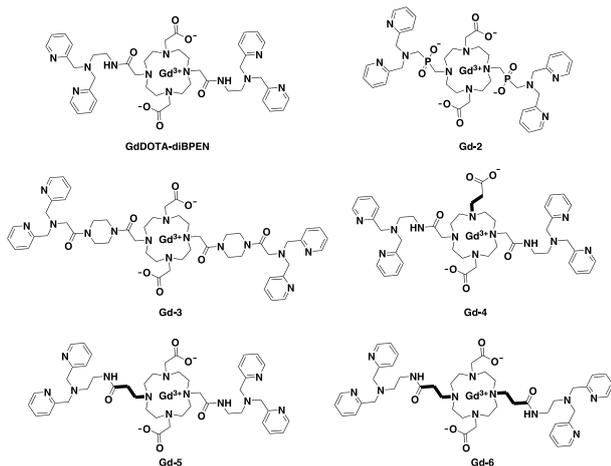


图9 Sherry等^[90]研究的一系列对锌离子响应的钆配合物

影剂在HSA存在的情况下,遇到足够量的锌离子后 r_1 和荧光信号都可以达到300%的增强。

5.3 铜离子响应磁共振造影剂

在生物体内,铜离子可以一价和二价形式存在, Cu^{2+} 的浓度为几到几十微摩尔每升, Cu^+ 的浓度要比 Cu^{2+} 大2~3个数量级^[15]。由于两种铜离子在体内的功能不同,在检测时有必要对 Cu^{2+} 或 Cu^+ 分别检测,因此需要特异性选择 Cu^{2+} 或 Cu^+ 进行螯合的配体,同时还要排除在体内可能与铜离子形成配位竞争的锌离子等的干扰。亚氨基二乙酸可以选择性地螯合 Cu^{2+} , bis(2-(ethylthio)ethyl)amine结构可以选择性地螯合 Cu^+ ,而介于这两个配体之间的结构既可以螯合 Cu^{2+} ,也可以螯合 Cu^+ 。目前对铜离子进行响应的策略主要都是基于钆配位水分子数的改变,而除了利用上述亚氨基二乙酸配体进行识别,徐经纬等^[93]利用异烟酸衍生物(2,6-bis(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)isonicotinic acid)作为 Cu^{2+} 识别配体,也得到了选择性好、响应变化率为76%的钆造影剂。

6 酶响应磁共振造影剂

酶对生物体内许多化学反应具有重要的催化作用,这种催化作用使得许多难以在生理环境下进行的反应得以进行,所以酶对机体功能的运行有着至关重要的作用。酶的活力异常会导致疾病,如超氧化物歧化酶结构的异常与渐冻症(ALS)有关^[94];肝癌组织中谷胱甘肽过氧化物酶活性明显降低^[95];碳酸酐酶的过

表达会导致心血管硬化^[96]等。虽然荧光成像等技术也被用于酶成像,但是这些技术在活体应用上有较难克服的局限性^[97,98]。与荧光成像技术相比,磁共振成像技术在活体应用中最大的局限在于灵敏度和分辨率较低^[99],但是由于酶的催化特性,一个刺激响应过程可以被快速多次地进行,使得改变的信号被快速放大,这使得灵敏度大大提高。因此,利用MRI技术对活体中酶活性进行测定具有重要意义和独特优势。

6.1 分子型酶响应磁共振造影剂

根据SBM理论,分子型造影剂弛豫效能的主要影响因素有:配位水分子数目、水交换速率、旋转相关时间等,而不同类型酶的切割、连接、转移、氧化还原等功能可以被用来有效改变上述参数。目前分子型酶响应造影剂的常见响应模式为图10(a, b, d)。

比较简单且行之有效的策略就是改变配位水分子数,即模式(a)。最早报道的 β -半乳糖苷酶的响应磁共振造影剂就是基于这一模式^[100],此后这一模式又被用于检测酯酶^[101]、谷氨酸脱羧酶^[102]等。Tóth等^[103,104]将一种自牺牲响应模式与这种策略联用,当给电子能力较弱的基团被酶切去后,剩下的给电子能力较强的基团会使得苯环电子发生重排,最终发生氨基甲酸酯

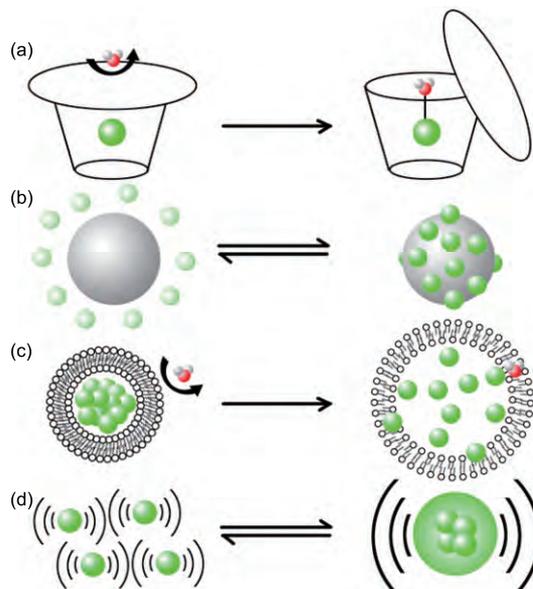


图10 常见的酶响应模式。(a)造影剂遇酶后水配位数改变;(b)造影剂在酶的催化下与纳米颗粒发生连接或分离;(c)脂质体遇酶后通透性变大使造影剂与更多水分子作用;(d)造影材料在酶的作用下发生集聚或解离(网络版彩图)

键和碳氮键的断裂,从而释放水配位位点.在之前顺磁性化学交换饱和转移(PARACEST)-MRI成像模式研究的基础上,又建立了可以实现PARACEST-MRI、荧光成像和 T_1 -MRI 3种成像模式的酶响应自牺牲探针平台.如图11所示,当配体与钆整合时,可以实现 T_1 信号对酶的反应,当配体与镧或铈离子整合时,又可以实现PARACEST-MRI和荧光信号对酶的反应,同时R基的改变可以使得探针对不同的酶进行响应,这使得此类探针具有广适性.

另一个策略是增大分子的旋转相关时间.这一策略既可以通过使配合物连接到大分子或纳米颗粒上实现(图10(b)),也可以通过配合物的聚集来实现(图10(d)).王云铭等^[105]在二乙撑三胺五乙酸(Gd-DTPA)骨架上引入苯环以及环丁烷结构以增大配合物的疏水性并连接可被豆类蛋白切割的肽段,当被豆类蛋白切割后,由于疏水-疏水相互作用,这些钆配合物会依附到HSA上使得 r_1 增大.梁高林等^[106]利用半胱氨酸的1,2-氨基硫醇基团与2-氰基苯并噻唑的氰基之间灵敏的缩合反应,设计了在弗林蛋白酶和GSH环境下会发生二聚并进一步自组装成纳米颗粒的钆配合物.相对于对照组,这一刺激响应配合物有更高的响应变化和更好的靶向性.这种分子间二聚再自组装的方式容易被体内本身存在的半胱氨酸竞争掉,自组装效率比较低.Rao等^[107]利用类似的反应设计了分子内缩合后再自组装的方式,并用来检测半胱天冬酶的活性.活体实验中,相对于之前的报道,他们使用的造影剂剂量更小且 T_1 信号增强更多.

6.2 纳米型酶响应磁共振造影剂

目前纳米型酶响应造影剂使用的比较多的模式是图10中的(b、c、d)模式.

图10(b)模式的主要实现方法是将具有造影能力的结构通过可被酶切割的结构连接到纳米颗粒上.当被酶切割后,有造影能力的结构与纳米颗粒分离,材料的 r_1 以及 r_2 发生变化.Aime等^[108]将Gd-DOTA配合物通过可被基质金属蛋白酶(MMP)-2切割的肽段与疏水烃链连接,再通过疏水-疏水相互作用负载到脂质体表面,当与MMP-2作用后,肽段被切割,脂质体与钆配合物分离(即钆配合物释放).由于脂质体-钆复合物的 r_2/r_1 大于单纯钆配合物,这个过程使得体系的 R_2/R_1 发生变化,且变化的大小与释放量正相关,使得该复合物可被应用于图像信号变化与造影剂浓度无关的 R_2/R_1

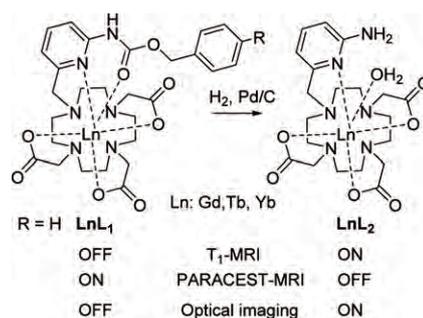


图11 在酶的催化下发生自解离响应的造影剂^[104]

成像.

图10(c)模式一般是先将钆配合物包裹进可被酶破坏的脂质体中,与酶作用前,由于脂质体的通透性差,体相中的水分子无法与脂质体中的钆发生作用,组织的 T_1 弛豫时间较长,当脂质体被酶破坏后,其通透性发生改变,或者脂质体碎裂释放钆配合物,最终使得组织水与钆作用加强, T_1 时间缩短.Tsourkas等^[109]将Gd-DOTA装载进由二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)和二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DSPE-PEG 2000)组成的脂质体中,当材料与磷脂酶A2 (PLA₂)接触后,脂质体被PLA₂部分水解,通透性发生改变,释放Gd-DOTA,实现 T_1 信号增强的过程.

图10(d)模式即利用酶对氧化铁表面包裹物的改变,使得氧化铁纳米颗粒发生聚合或解离分散,从而使材料的 T_2 弛豫效能发生改变.Long等^[110]利用氧化铁纳米颗粒聚集后 r_2 增大的性质设计了如图12所示的响应策略.将表面都修饰有靶向肿瘤蛋白趋化因子受体(CXCR)-4的环肽、PEG和MMP蛋白底物,又分别修饰有叠氮基团和炔基两类氧化铁纳米颗粒混合.由于都修饰有靶向环肽,两类纳米颗粒均会在表达CXCR-4的肿瘤部位聚集,而由于MMP蛋白在肿瘤细胞中的高表达,纳米颗粒表面的MMP底物肽段会被切割,从而暴露出表面的叠氮和炔基,并发生生物正交的[3+2]环加成点击反应,最终使得聚集的纳米颗粒进一步相互连接、形成更大的纳米复合物,使得材料的 r_2 变大,组织的 T_2 信号进一步降低,他们还进一步进行了动物实验.相反的由聚集到分散的变化过程也可以被用于酶响应造影^[97].

7 结语和展望

自Meade等^[100]报道 β -半乳糖苷酶响应的钆造影剂

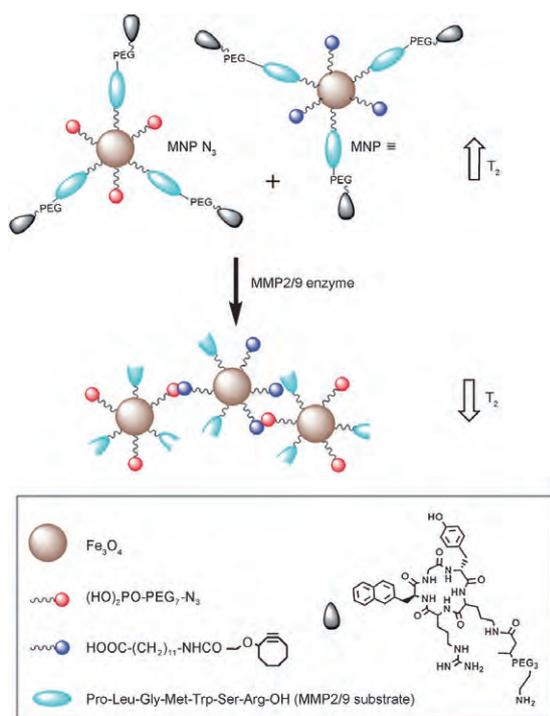


图 12 (网络版彩图)表面分别修饰有炔基和叠氮基的氧化铁纳米颗粒在酶催化下共价聚集^[110](网络版彩图)

之后, 有大量的智能响应型磁共振造影剂工作涌现, 使得这一领域得以快速发展. 智能响应型磁共振造影剂的快速发展对揭示生物体分子层面机理、了解疾病发生过程、及早诊断疾病和跟踪治疗进度等有重要意义, 特别是其深层次的空间立体成像能力是其他成像方法难以企及的. 但是直至目前这一领域的发展还处

于初期, 特别是大量的报道中并没有进行生物体层面的试验. 限制此类造影剂材料在生物体层面应用的主要因素有^[15,111]: (1) 靶向性, 即材料是否能够到达并集中到目标区域, 这一点对于小分子型造影剂来说限制很大, 因为小分子造影剂的行为更难控制, 在纳米颗粒表面修饰上靶向性材料(抗体、生物素等)是目前解决这一问题的主要方法^[40,110,112,113]; (2) 定量分析问题, 由于MRI信号的明与暗不仅与造影剂的弛豫效能有关, 还与造影剂的浓度有关, 要利用造影剂弛豫效能的改变来对响应目标进行定量分析, 必须要确定目标位置造影剂的浓度或者使图像信号变化与造影剂的浓度无关. 通过引入另一种非智能响应型造影剂可以帮助估计智能响应型造影剂的浓度^[114], 而利用 R_2/R_1 成像方法可以使得图像信号变化与造影剂浓度无关^[108,111,114,115].

除了向着生物体应用层面发展, 生物环境智能响应造影剂的检测对象也在不断扩大, 除了本文所总结的对pH、温度、氧化还原、离子、酶的响应, 还可以对核酸、小分子、光等进行响应^[18]. 其功能也向着多样化的方向发展. 例如, 与荧光材料结合可以实现多模式成像^[68,92,116], 与药物结合可以实现诊疗结合^[28,34,36,38,40-42,45,49,117,118]等.

智能响应磁共振造影剂的快速发展是物理、化学、材料、医学、生物等多学科共同努力的结果, 其进一步的发展仍需要不同学科之间的合作. 化学工作者可以在这个领域很好地发挥其优势, 设计更好的响应策略、合成更加优越的造影剂, 从而为智能响应磁共振造影剂的最终实际应用做出贡献.

参考文献

- 1 Logothetis NK. *Nature*, 2008, 453: 869-878
- 2 Neri E, Cosottini M, Caramella D. *MR Angiography of the Body: Technique and Clinical Applications*. Berlin: Springer Science & Business Media, 2009
- 3 Strijkers G, M. Mulder W, F. van Tilborg G, Nicolay K. *Anti-Cancer Agent Med Chem*, 2007, 7: 291-305
- 4 Villaraza AJL, Bumb A, Brechbiel MW. *Chem Rev*, 2010, 110: 2921-2959
- 5 Zhou Z, Zhao Z, Zhang H, Wang Z, Chen X, Wang R, Chen Z, Gao J. *ACS Nano*, 2014, 8: 7976-7985
- 6 Hu F, Zhao YS. *Nanoscale*, 2012, 4: 6235-6243
- 7 Kim BH, Lee N, Kim H, An K, Park YI, Choi Y, Shin K, Lee Y, Kwon SG, Na HB, Park JG, Ahn TY, Kim YW, Moon WK, Choi SH, Hyeon T. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 12624-12631
- 8 Zhou Z, Huang D, Bao J, Chen Q, Liu G, Chen Z, Chen X, Gao J. *Adv Mater*, 2012, 24: 6223-6228
- 9 Huang G, Li H, Chen J, Zhao Z, Yang L, Chi X, Chen Z, Wang X, Gao J. *Nanoscale*, 2014, 6: 10404-10412
- 10 Zhou Z, Wu C, Liu H, Zhu X, Zhao Z, Wang L, Xu Y, Ai H, Gao J. *ACS Nano*, 2015, 9: 3012-3022
- 11 Courant T, Roullin VG, Cadiou C, Callewaert M, Andry MC, Portefaix C, Hoeffel C, de Goltstein MC, Port M, Laurent S, Elst LV, Muller R,

- Molinari M, Chuburu F. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 9119–9122
- 12 Zhao Z, Zhou Z, Bao J, Wang Z, Hu J, Chi X, Ni K, Wang R, Chen X, Chen Z, Gao J. *Nat Commun*, 2013, 4: 2266
- 13 Massoud TF, Gambhir SS. *Genes Dev*, 2003, 17: 545–580
- 14 De Leon-Rodriguez LM, Lubag AJM, Malloy CR, Martinez GV, Gillies RJ, Sherry AD. *Acc Chem Res*, 2009, 42: 948–957
- 15 Bonnet CS, Tei L, Botta M, Toth E. *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*. Chichester: John Wiley Sons Ltd, 2013
- 16 Davies GL, Kramberger I, Davis JJ. *Chem Commun*, 2013, 49: 9704–9721
- 17 Heffern MC, Matosziuk LM, Meade TJ. *Chem Rev*, 2014, 114: 4496–4539
- 18 Hingorani DV, Bernstein AS, Pagel MD. *Contrast Media Mol Imaging*, 2015, 10: 245–265
- 19 Sinharay S, Pagel MD. *Annu Rev Anal Chem*, 2016, 9: 95–115
- 20 Raghunand N, Howison C, Sherry AD, Zhang S, Gillies RJ. *Magn Reson Med*, 2003, 49: 249–257
- 21 Schmaljohann D. *Adv Drug Deliver Rev*, 2006, 58: 1655–1670
- 22 Nehrke K. *Methods Mol Biol*, 2006, 351: 223–239
- 23 Giovenzana GB, Negri R, Rolla GA, Tei L. *Eur J Inorg Chem*, 2012, 2012: 2035–2039
- 24 Kim KS, Park W, Hu J, Bae YH, Na K. *Biomaterials*, 2014, 35: 337–343
- 25 Liu J, Wang K, Luan J, Wen Z, Wang L, Liu Z, Wu G, Zhuo R. *J Mater Chem B*, 2016, 4: 1343–1353
- 26 Mamedov I, Mishra A, Angelovski G, Mayer HA, Pålsson LO, Parker D, Logothetis NK. *Dalton Trans*, 2007, 5260
- 27 Woods M, Zhang S, Ebron VH, Sherry AD. *Chem Eur J*, 2003, 9: 4634–4640
- 28 Lin CW, Tseng SJ, Kempson IM, Yang SC, Hong TM, Yang PC. *Biomaterials*, 2013, 34: 4387–4393
- 29 Baranyai Z, Rolla GA, Negri R, Forgács A, Giovenzana GB, Tei L. *Chem Eur J*, 2014, 20: 2933–2944
- 30 Woods M, Kiefer GE, Bott S, Castillo-Muzquiz A, Eshelbrenner C, Michaudet L, McMillan K, Mudigunda SDK, Ogrin D, Tircsó G, Zhang S, Zhao P, Sherry AD. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 9248–9256
- 31 Lowe MP, Parker D, Reany O, Aime S, Botta M, Castellano G, Gianolio E, Pagliarin R. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 7601–7609
- 32 Wang L, Zhu X, Tang X, Wu C, Zhou Z, Sun C, Deng SL, Ai H, Gao J. *Chem Commun*, 2015, 51: 4390–4393
- 33 Ali MM, Woods M, Caravan P, Opina ACL, Spiller M, Fettingner JC, Sherry AD. *Chem Eur J*, 2008, 14: 7250–7258
- 34 Chen Y, Xu P, Shu Z, Wu M, Wang L, Zhang S, Zheng Y, Chen H, Wang J, Li Y, Shi J. *Adv Funct Mater*, 2014, 24: 4386–4396
- 35 Chen Y, Yin Q, Ji X, Zhang S, Chen H, Zheng Y, Sun Y, Qu H, Wang Z, Li Y, Wang X, Zhang K, Zhang L, Shi J. *Biomaterials*, 2012, 33: 7126–7137
- 36 Zhao Z, Wang X, Zhang Z, Zhang H, Liu H, Zhu X, Li H, Chi X, Yin Z, Gao J. *ACS Nano*, 2015, 9: 2749–2759
- 37 Kim SM, Im GH, Lee DG, Lee JH, Lee WJ, Lee IS. *Biomaterials*, 2013, 34: 8941–8948
- 38 Cai X, Gao W, Ma M, Wu M, Zhang L, Zheng Y, Chen H, Shi J. *Adv Mater*, 2015, 27: 6382–6389
- 39 Wang X, Niu D, Wu Q, Bao S, Su T, Liu X, Zhang S, Wang Q. *Biomaterials*, 2015, 53: 349–357
- 40 Zhang L, Zhang Z, Mason RP, Sarkaria JN, Zhao D. *Sci Rep*, 2015, 5: 9874–9886
- 41 Li X, Zhao W, Liu X, Chen K, Zhu S, Shi P, Chen Y, Shi J. *Acta Biomater*, 2016, 30: 378–387
- 42 Ho LC, Hsu CH, Ou CM, Wang CW, Liu TP, Hwang LP, Lin YY, Chang HT. *Biomaterials*, 2015, 37: 436–446
- 43 Couvreur P, Fattal E, Malvy C, Dubernet C. *J Liposome Res*, 1997, 7: 1–18
- 44 Torres E, Mainini F, Napolitano R, Fedeli F, Cavalli R, Aime S, Terreno E. *J Control Release*, 2011, 154: 196–202
- 45 Liu Y, Feng L, Liu T, Zhang L, Yao Y, Yu D, Wang L, Zhang N. *Nanoscale*, 2014, 6: 3231–3242
- 46 Mouffouk F, Simão T, Dornelles DF, Lopes AD, Sau P, Martins J, Abu-Salah KM, Alrokayan SA, Rosa da Costa AM, dos Santos NR. *Int J Nanomed*, 2014, 10: 63
- 47 Zhu L, Yang Y, Farquhar K, Wang J, Tian C, Ranville J, Boyes SG. *ACS Appl Mater Interf*, 2016, 8: 5040–5050
- 48 Zeng YF, Tseng SJ, Kempson IM, Peng SF, Wu WT, Liu JR. *Biomaterials*, 2012, 33: 9239–9245
- 49 Wang T, Zeng Q, Tang J, Sui M, Liu X, Shen Y. *J Control Release*, 2015, 213: e104–e105
- 50 Settecase F, Sussman MS, Roberts TPL. *Contrast Media Mol Imaging*, 2007, 2: 50–54
- 51 Rieke V, Butts Pauly K. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 27: 376–390
- 52 Shuhendler AJ, Staruch R, Oakden W, Gordijo CR, Rauth AM, Stanisz GJ, Chopra R, Wu XY. *J Control Release*, 2012, 157: 478–484
- 53 Hijnen N, Langereis S, Grüll H. *Adv Drug Deliver Rev*, 2014, 72: 65–81
- 54 van Elk M, Lorenzato C, Ozbakir B, Oerlemans C, Storm G, Nijssen F, Deckers R, Vermonden T, Hennink WE. *Eur Polymer J*, 2015, 72: 620–631
- 55 van Elk M, Ozbakir B, Barten-Rijbroek AD, Storm G, Nijssen F, Hennink WE, Vermonden T, Deckers R. *PLoS One*, 2015, 10: e0141626
- 56 Langereis S, Geelen T, Grüll H, Strijkers GJ, Nicolay K. *NMR Biomed*, 2013, 26: 728–744

- 57 Tashjian JA, Dewhirst MW, Needham D, Viglianti BL. *Int J Hyperthermia*, 2008, 24: 79–90
- 58 Guan Y, Zhang Y. *Soft Matter*, 2011, 7: 6375–6384
- 59 Hannecart A, Stanicki D, Vander Elst L, Muller RN, Lecommandoux S, Thévenot J, Bonduelle C, Trotier A, Massot P, Miraux S, Sandre O, Laurent S. *Nanoscale*, 2015, 7: 3754–3767
- 60 Zheng X, Qian J, Tang F, Wang Z, Cao C, Zhong K. *ACS Macro Lett*, 2015, 4: 431–435
- 61 Muller RN, Vander Elst L, Laurent S. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 8405–8407
- 62 Gandolfi C, Morgan GG, Albrecht M. *Dalton Trans*, 2012, 41: 3726–3730
- 63 Gale EM, Mukherjee S, Liu C, Loving GS, Caravan P. *Inorg Chem*, 2014, 53: 10748–10761
- 64 Woolley JF, Stanicka J, Cotter TG. *Trends Biochem Sci*, 2013, 38: 556–565
- 65 Do QN, Ratnakar JS, Kovács Z, Sherry AD. *ChemMedChem*, 2014, 9: 1116–1129
- 66 Tsitovich PB, Burns PJ, McKay AM, Morrow JR. *J Inorg Biochem*, 2014, 133: 143–154
- 67 Rajca A, Wang Y, Boska M, Paletta JT, Olankitwanit A, Swanson MA, Mitchell DG, Eaton SS, Eaton GR, Rajca S. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 15724–15727
- 68 Sowers MA, McCombs JR, Wang Y, Paletta JT, Morton SW, Dreaden EC, Boska MD, Ottaviani MF, Hammond PT, Rajca A, Johnson JA. *Nat Commun*, 2014, 5: 5460–5468
- 69 Aime S, Botta M, Gianolio E, Terreno E. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 747–750
- 70 Hyodo F, Matsumoto KI, Matsumoto A, Mitchell JB, Krishna MC. *Cancer Res*, 2006, 66: 9921–9928
- 71 Emoto MC, Yamada KI, Yamato M, Fujii HG. *Neuroscience Lett*, 2013, 546: 11–15
- 72 Zhelev Z, Aoki I, Gadjeva V, Nikolova B, Bakalova R, Saga T. *Eur J Cancer*, 2013, 49: 1467–1478
- 73 Loving GS, Mukherjee S, Caravan P. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 4620–4623
- 74 Ye Z, Zhou Z, Ayat N, Wu X, Jin E, Shi X, Lu ZR. *Contrast Media Mol Imaging*, 2016, 11: 32–40
- 75 Muñoz beda M, Carniato F, Catanzaro V, Padovan S, Grange C, Porta S, Carrera C, Tei L, Digilio G. *Chem Eur J*, 2016, 22: 7716–7720
- 76 Liang G, Ronald J, Chen Y, Ye D, Pandit P, Ma ML, Rutt B, Rao J. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 6283–6286
- 77 Ye D, Pandit P, Kempen P, Lin J, Xiong L, Sinclair R, Rutt B, Rao J. *Bioconjugate Chem*, 2014, 25: 1526–1536
- 78 Beer PD, Gale PA. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 486–516
- 79 Schneider KR, Smith RL, O’Shea EK. *Science*, 1994, 266: 122–126
- 80 Lenburg M, Oshea E. *Trends Biochem Sci*, 1996, 21: 383–387
- 81 Verma KD, Forgács A, Uh H, Beyerlein M, Maier ME, Petoud S, Botta M, Logothetis NK. *Chem Eur J*, 2013, 19: 18011–18026
- 82 Dhingra K, Maier ME, Beyerlein M, Angelovski G, Logothetis NK. *Chem Commun*, 2008, 3444
- 83 Angelovski G, Fouskova P, Mamedov I, Canals S, Toth E, Logothetis NK. *ChemBioChem*, 2008, 9: 1729–1734
- 84 Angelovski G, Gottschalk S, Milošević M, Engelmann J, Hagberg GE, Kadjane P, Andjus P, Logothetis NK. *ACS Chem Neurosci*, 2014, 5: 360–369
- 85 Guenduez S, Nitta N, Vibhute S, Shibata S, Mayer ME, Logothetis NK, Aoki I, Angelovski G. *Chem Commun*, 2015, 51: 2782–2785
- 86 Moussaron A, Vibhute S, Bianchi A, Gündüz S, Kotb S, Sancey L, Motto-Ros V, Rizzitelli S, Crémillieux Y, Lux F, Logothetis NK, Tillement O, Angelovski G. *Small*, 2015, 11: 4900–4909
- 87 Guenduez S, Savic T, Pohmann R, Logothetis NK, Scheffler K, Angelovski G. *ACS Sens*, 2016, 1: 483–487
- 88 Bonnet CS, Caillé F, Pallier A, Morfin JF, Petoud S, Suzenet F, Tóth É. *Chem Eur J*, 2014, 20: 10959–10969
- 89 Esqueda AC, López JA, Andreu-de-Riquer G, Alvarado-Monzón JC, Ratnakar J, Lubag AJM, Sherry AD, De León-Rodríguez LM. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 11387–11391
- 90 Yu J, Martins AF, Preihs C, Clavijo Jordan V, Chirayil S, Zhao P, Wu Y, Nasr K, Kiefer GE, Sherry AD. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 14173–14179
- 91 Luo J, Li WS, Xu P, Zhang LY, Chen ZN. *Inorg Chem*, 2012, 51: 9508–9516
- 92 Xu YQ, Luo J, Chen ZN. *Eur J Inorg Chem*, 2014, 2014: 3208–3215
- 93 Xiao Y, Zhao G, Fang X, Zhao Y, Wang G, Yang W, Xu J. *RSC Adv*, 2014, 4: 34421–34427
- 94 Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O’Regan JP, Deng HX, Rahmani Z, Krizus A, McKenna-Yasek D, Cayabyab A, Gaston SM, Berger R, Tanzi RE, Halperin JJ, Herzfeldt B, van den Bergh R, Hung WY, Bird T, Deng G, Mulder DW, Smyth C, Laing NG, Soriano E, Pericak-Vance MA, Haines J, Rouleau GA, Gusella JS, Horvitz HR, Brown RH. *Nature*, 1993, 362: 59–62
- 95 Casaril M, Gabrielli GB, Dusi S, Nicoli N, Bellisola G, Corrocher R. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1985, 21: 941–944
- 96 Essalihi R, Dao HH, Gilbert LA, Bouvet C, Semerjian Y, McKee MD, Moreau P. *Circulation*, 2005, 112: 1628–1635
- 97 Hingorani DV, Yoo B, Bernstein AS, Pagel MD. *Chem Eur J*, 2014, 20: 9840–9850

- 98 Zhu X, Hu J, Zhao Z, Sun M, Chi X, Wang X, Gao J. *Small*, 2015, 11: 862–870
- 99 Long N, Wong WT. *The Chemistry of Molecular Imaging*. Hoboken: John Wiley & Sons Ltd, 2014
- 100 Louie AY, Hüber MM, Ahrens ET, Rothbacher U, Moats R, Jacobs RE, Fraser SE, Meade TJ. *Nat Biotechnol*, 2000, 18: 321–325
- 101 Giardiello M, Lowe MP, Botta M. *Chem Commun*, 2007, 4044
- 102 Napolitano R, Pariani G, Fedeli F, Baranyai Z, Aswendt M, Aime S, Gianolio E. *J Med Chem*, 2013, 56: 2466–2477
- 103 Chauvin T, Durand P, Bernier M, Meudal H, Doan BT, Noury F, Badet B, Beloeil JC, Tóth E. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 4370–4372
- 104 He J, Bonnet CS, Eliseeva SV, Lacerda S, Chauvin T, Retailleau P, Szeremeta F, Badet B, Petoud S, Tóth É, Durand P. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 2913–2916
- 105 Chen YJ, Wu SC, Chen CY, Tzou SC, Cheng TL, Huang YF, Yuan SS, Wang YM. *Biomaterials*, 2014, 35: 304–315
- 106 Cao CY, Shen YY, Wang JD, Li L, Liang GL. *Sci Rep*, 2013, 3: 1024
- 107 Ye D, Shuhendler AJ, Pandit P, Brewer KD, Tee SS, Cui L, Tikhomirov G, Rutt B, Rao J. *Chem Sci*, 2014, 5: 3845–3852
- 108 Catanzaro V, Gringeri CV, Menchise V, Padovan S, Boffa C, Dastrù W, Chaabane L, Digilio G, Aime S. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 3926–3930
- 109 Cheng Z, Tsourkas A. *Sci Rep*, 2014, 4: 6958
- 110 Gallo J, Kamaly N, Lavdas I, Stevens E, Nguyen QD, Wylezinska-Arridge M, Aboagye EO, Long NJ. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 9550–9554
- 111 Ekanger LA, Allen MJ. *Metallomics*, 2015, 7: 405–421
- 112 Caravan P. *Acc Chem Res*, 2009, 42: 851–862
- 113 Xing H, Zhang CL, Ruan G, Zhang J, Hwang K, Lu Y. *Anal Chem*, 2016, 88: 1506–1510
- 114 Di Gregorio E, Ferrauto G, Gianolio E, Lanzardo S, Carrera C, Fedeli F, Aime S. *ACS Nano*, 2015, 9: 8239–8248
- 115 Bhuiyan MPI, Aryal MP, Janic B, Karki K, Varma NRS, Ewing JR, Arbab AS, Ali MM. *Contrast Media Mol Imaging*, 2015, 10: 481–486
- 116 Luo J, Zhu XF, Chen ZN. *Eur J Inorg Chem*, 2015, 2015: 3087–3093
- 117 Zheng DW, Lei Q, Chen S, Qiu WX, Liu MY, Chen X, Ding YX, Li PH, Zhang QY, Xu ZS, Zhang XZ, Chu PK. *J Mater Chem B*, 2015, 3: 8499–8507
- 118 Ling D, Park W, Park SJ, Lu Y, Kim KS, Hackett MJ, Kim BH, Yim H, Jeon YS, Na K, Hyeon T. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 5647–5655

Recent advances in biological-environment-responsive smart MRI contrast agents

Chengjie Sun, Hongyu Lin, Jinhao Gao*

State Key Laboratory of Physical Chemistry of Solid Surfaces, Key Laboratory of Spectrochemical Analysis & Instrumentation, Ministry of Education, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China

**Corresponding author (email: jhgao@xmu.edu.cn)*

Abstract: With the rapid advancement in biology and medicine, there is an urgent need to study metabolisms in lives and mechanisms of diseases at molecular levels. Magnetic resonance imaging (MRI), which is capable of non-invasive and three-dimensional deep imaging, is a powerful tool to meet this demand. Environment-responsive contrast agents, whose contrast abilities change once stimulated, are necessary for this purpose. With the use of these responsive contrast agents, related biological information, such as pH, concentration of ions, activity of enzymes, could be easily extracted and analyzed from MR images. Considerable progress has been made in the field of biological-environment-responsive smart MRI contrast agents over the two decades. In this review, we describe achievements in recent years, discuss several representative works in detail, summarize current difficulties that have been met and possible solutions that have been formulated, and finally look into the promising future of biological-environment-responsive smart MRI contrast agents.

Keywords: MRI, contrast agents, biological environment, responsive, imaging and analysis

doi: 10.1360/N032016-00134