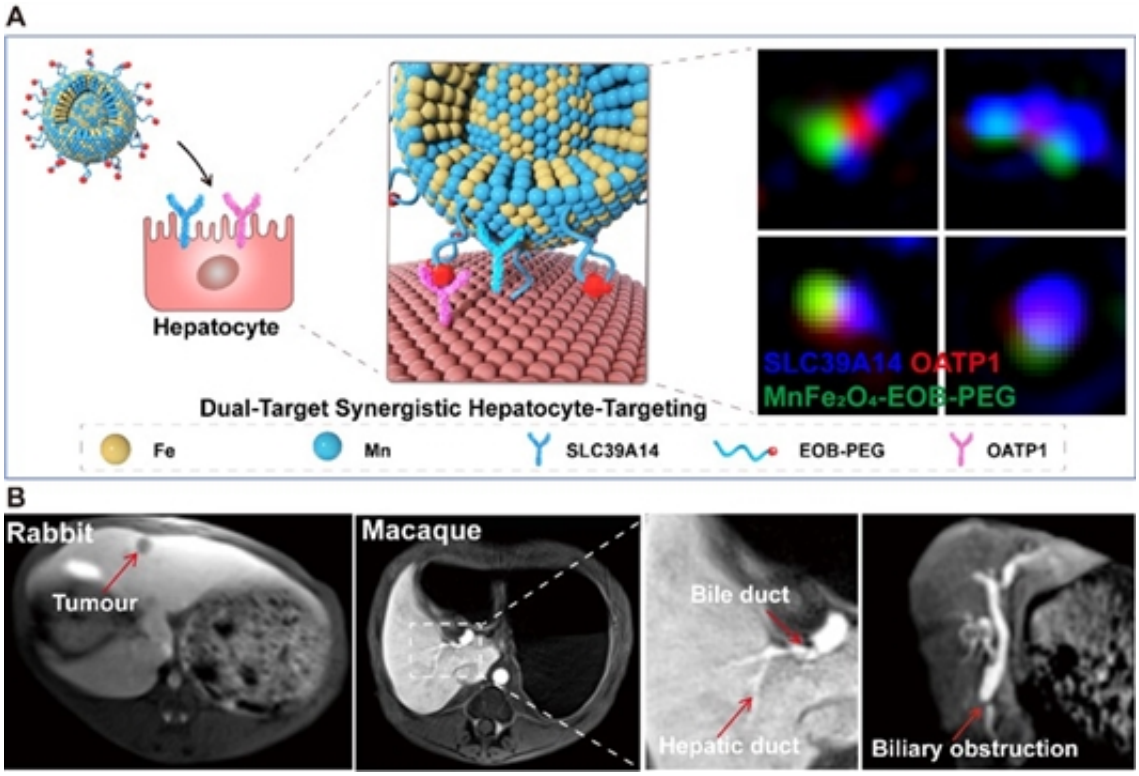
科学家在肝癌早期影像诊断技术取得新突破

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21299.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家在肝癌早期影像诊断技术取得新突破。



肝细胞特异性MnFe2O4-EOB-PEG纳米对比剂设计、开发及磁共振肝胆成像。(樊海明课题组供图)

近日，西北大学化学与材料科学学院樊海明教授课题组在肝特异性纳米对比剂与磁共振肝胆成像研究方面取得重要进展，相关成果以A Hepatocyte-targeting Nanoparticle for Enhanced Hepatobiliary Magnetic Resonance Imaging为题，于2022年12月19日在线发表于Nature Biomedical Engineering(自然生物医学工程)杂志，这是西北大学首次在该杂志上发表论文。该工作不仅为设计兼具高亲和性与高特异性的纳米对比剂提供了新策略，而且为肝癌早期发现提供了新的影像诊断工具。

肝癌包括原发性肝细胞癌及胆管细胞癌等是全球最常见的、高致命性肝脏恶性肿瘤。依据最新统计数据，我国肝癌发病人数居世界首位，且5年总体生存率仅14.1%，防治形势仍十分严峻。肝癌的早期诊断是提升其生存率和改善预后的关键。与其他癌症不同，肝癌是唯一可通过影像进行临

床诊断的恶性肿瘤，而磁共振肝胆成像被认为是目前最灵敏的肝癌影像诊断手段，其中肝细胞特异性对比剂的灵敏度和特异性决定了增强磁共振成像对早期肝癌诊断效果。然而，目前临床应用的肝细胞特异性对比剂(主要为钆塞酸二钠，Gd-EOB-DTPA)信号增强低，特异性和亲和力不足，导致其对小于1cm的早期肝癌微小病灶无法定性检出，难以满足早期肝癌精准诊断的需求。

近期研究发现，尺寸小于5nm的超小铁氧体由于其显著的小尺寸效应可展现与传统超顺磁氧化铁纳米颗粒截然不同的T1弛豫增强及高T1/T2比率等特性，有望构建高性能肝细胞特异性纳米对比剂。然而，已报道的超小氧化铁对比剂的T1弛豫率仅为4.6 mM-1s-1，与临床钆基对比剂相比信号增强并无优势;且受到小尺寸可控制备难，以及纳米对比剂弛豫增强理论发展滞后的限制，难于优化其性能(Materials Today Advances, 2020;Progress in Biomedical Engineering 2022)。

针对上述难题，樊海明课题组通过系统深入研究，首次提出了动态同步热分解法，实现了高单分散、尺寸可控的超小铁氧体纳米材料宏量制备，并以此构建了超小锰铁氧体T1纳米对比剂(ACS Nano, 2017)，该对比剂通过偶联靶向肽，实现了对活体小鼠乳腺癌全身转移瘤高分辨磁共振显像，有效检出亚毫米级肿瘤病灶(0.4 mm)(Advanced Materials, 2019) 。课题组进一步揭示超小铁氧体纳米颗粒核/壳型的准顺磁新结构，阐明了该结构导致的内外球T1弛豫协同增强机制，完善了超小纳米对比剂弛豫增强理论(Nano Letters, 2021;药学进展，2021)。特别是发现了超小锰铁氧体纳米对比剂表面锰离子可介导肝特异性成像(Theranostics,
2019)，为其构建高性能肝细胞特异性对比剂奠定了重要基础。

在前期系列研究的基础上，课题组研究人员设计新型、双靶点的肝细胞特异性准顺磁超小锰铁氧体纳米对比剂(MnFe2O4-EOB-PEG)(Nat. Biomed. Eng. 2022)。该对比剂可通过与肝细胞的SLC39A14和OATP1两种受体高效结合，特异性靶向肝细胞，并利用两个受体均在正常肝细胞高表达，肿瘤细胞低表达的特点实现了早期肝癌微小病灶的精准影像检出(图)。研究结果表明，MnFe2O4纳米颗粒表面的Mn离子和其表面修饰的乙氧苯(EOB)配体可实现对肝细胞SLC39A14 和OATP1的双靶点协同靶向作用，显著提升了特异性和亲和力，活体(猪)实验显示其肝细胞特异性分布可高达70.59%。猴、猪等大动物实验肝胆成像结果显示，与临床Gd-EOB-DTPA相比，MnFe2O4-EOB-PEG使得肝对比度增强5.8倍，并可高清晰分辨0.5毫米的肝管。同时肝实质和胆管显像速度也提升了2倍以上，显著减少患者检测时间，提高了检查效率。活体肝癌成像结果显示，MnFe2O4-EOB-PEG可将微小肝癌病灶(< 0.5厘米)的检出率从48%(Gd-EOB-DTPA)提高至92%。此外，该对比剂可清晰的判断胆梗阻位置与梗阻程度，有望用于无创胆管成像。初步非临床GLP评价和大动物安全性评价结果均显示MnFe2O4-EOB-PEG具有良好的安全性，可通过肝、肾快速清除，7天残留率小于1%，具有极好的临床转化潜力。综上，该研究双靶点设计的新型肝细胞特异性准顺磁纳米对比剂为肝癌早期发现提供了新的影像诊断工具。

樊海明教授课题组(http://www.fanlab.cn/)长期专注于医用磁性纳米材料及其诊疗应用研究，致力于设计高效、安全的新型医用纳米磁性材料，开发匹配的磁诊疗设备，创建精准磁诊疗新技术和新方法。本论文中西北大学张欢博士、四川大学华西第二医院郭应坤教授和中山大学附属第三医院焦举副教授为该研究论文的共同第一作者，樊海明教授为通讯作者，同时新加坡国立大学杨潞龄医学院Boon-Huat Bay教授作为合作者在肿瘤分子生物学方面给与了指导与帮助，该研究获得了国家自然科学基金和中国博士后科学基金等支持。(来源：中国科学报 严涛)

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41551-022-00975-2

作者：樊海明等 来源：《自然—生物医学工程》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发