

共轭聚合物光声造影剂的研究进展

肖运彬^{1,2,3}, 石红义^{1,2,3}, 文富彬^{1,2,3}, 王 斌^{1,2*}

(1. 中国科学院广州化学研究所, 广州 510650; 2. 中国科学院纤维素化学重点实验室, 广州 510650;

3. 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要:光声成像是一种新兴医学影像成像技术。作为一种非侵入式和非电离式的成像技术, 光声成像具有高分辨率、高对比度和穿透深度高的特点。这种成像技术在对组织进行诊断时需要加入造影剂与组织相结合才能产生显著的光声信号。然而, 目前光声成像技术仍缺乏合适的造影剂, 制约了其在生物医学领域的应用。共轭聚合物因其具有优异的光热性能和良好的生物相容性, 被广泛应用于光声成像领域。本文综述了共轭聚合物作为外源性造影剂在光声成像领域的研究进展, 并对共轭聚合物光声造影剂的发展进行了展望。

关键词:光声成像; 共轭聚合物; 造影剂

引言

光声成像是近年来发展迅速的一种新型生物医学影像技术^[1,2], 其工作原理为脉冲激光辐照生物组织, 生物组织吸收光, 产生热膨胀而向外辐射超声信号, 将探测器采集到的超声信号进行图像重构。因此, 光声成像兼具光学和声学成像技术的特点, 可实现对组织体较大深度的高分辨、高对比度的功能成像。

2003 年, Wang 等^[3,4]首次提出将光声成像技术应用于生物医学领域, 并使用光声显微镜获得了活体组织结构图像。此后, 随着各种功能化光声成像技术的发展, 使得光声成像不仅可用于细胞器、细胞和组织器官的多层次成像, 同时还能对生物体内 pH、金属离子和活性物种进行监测^[5~10]。目前, 光声成像造影剂的研究是光声成像领域研究的主要内容。具有光吸收特性的血红蛋白、黑色素和脂质等可用作内源性造影剂, 但是它们的光热转换效率较低, 并且某些疾病并不产生此类内源性物质, 不能满足正常光声成像的需求^[11], 需要引入外源性的造影剂来提高成像效果^[12,13]。近年来开发了许多外源性光声造影剂^[14~20], 其中共轭聚合物因其光热转换效率高、生物相容性和稳定性好而广受青睐。本文从结构设计和优化两方面综述了共轭聚合物纳米材料作为外源性光声成像造影剂的研究进展, 并对共轭聚合物光声造影剂的发展进行了展望。

1 结构设计策略

共轭聚合物造影剂的结构设计策略主要是设计具有窄带隙的共轭结构, 在结构中引入或掺杂一些缺电子结构, 促进非辐射衰变, 这样既保证了聚合物在近红外区有较强的吸光能力, 又使其具有较高的光热转换效率。

聚吡咯(PPy, **P1**)在近红外区具有较强的吸光能力、弱的荧光量子效率、优异的光稳定性和生物相容性, 因此在光声成像领域有着巨大的应用前景。Dai 等^[21]将 PPy 纳米粒子的凝胶嵌入到鸡胸肉 4.3 cm 深处仍可以检测到清晰的光声信号, 表明光声成像具有较好的组织穿透性。

吡咯并吡咯二酮类聚合物(DPP)是一类具有缺电子结构的聚合物, 其具有较好的光热稳定性和一定

10.14028/j.cnki.1003-3726.2018.08.009

收稿: 2017-11-03; 修回: 2018-06-15;

作者简介: 肖运彬(1993-), 男, 硕士研究生在读; 石红义(1994-), 男, 硕士研究生在读;

* 通讯联系人: 王斌, 研究员, 从事功能性高分子材料的合成与应用研究。Tel: 020-85231637, E-mail: wangbin@gic.ac.cn.

的吸光能力,而在结构中引入给电子结构和适当的连接体形成 D- π -A 窄带隙结构,可使其在近红外区有较强较宽的吸收,从而提高其光热转换效率。Wang 等^[22]在 DPP 结构中引入噻吩和苯环结构(**P2**),形成 D- π -A 共轭体系,通过纳米共沉淀法制备的纳米粒子在 470~800nm 有较强较宽的吸收峰,光热转换效率达到 68.1%。Pu 等^[23]在 DPP 结构中引入不同的给电子结构,设计合成了三种共轭聚合物纳米粒子(**P3-P5**)。研究表明,D- π -A 共轭体系越完整,非辐射跃迁导致荧光强度衰减越多,光声信号越强,光热转换效率越高,且三种共轭聚合物纳米粒子的光声信号都强于其它无机和有机造影剂。在另一项研究工作中,Pu 等^[24]在 DPP 结构中引入苯并噻二唑(BT)缺电子结构(**P6**)促进非辐射衰变导致荧光自淬灭,从而使光声信号增强。

苯并噻二唑结构和苯并二噻吩结构的聚合物在近红外区有较强的吸光能力,多用作有机光电材料^[25]。Lee 等^[26]设计了具有苯并噻二唑结构的共轭聚合物 PPor,具有窄带隙的 D-A 结构使得其在近红外区有较强的吸光能力,引入卟啉-苝采光单元在聚合物侧链进行掺杂,增强激发态分子与环境介质的碰撞,促进热辐射,可以显著提高光热转换效率,基于此制备的 PPor-PEG 纳米粒子的光热转换效率为 62.3%,展现了在肿瘤光热治疗中的应用潜力。Rao 等^[8]设计了具有苯并噻二唑结构的共聚物(**P7**)和具有苯并二噻吩结构的共聚物(**P8**),制备了在 600~700nm 有较强吸收峰的 SPN1 和 SPN2 两种纳米粒子,在同样的剂量下,其光声信号响应显著强于单壁碳纳米管和金纳米粒子,且在脉冲激光多次辐照之后的稳定性也明显强于后者。通过强电子供体和受体相互结合,可以制备出刚性主链的窄带隙共轭聚合物,实现共轭聚合物在近红外区域的吸收。Liu 等^[27]同样设计合成了具有苯并噻二唑结构的共轭聚合物(**P9**),该聚合物具有极低的荧光量子发射,通过尾静脉注射后,可以在鼠脑部表现出显著增强的光声信号,表现出良好的光声性能。Pu 等^[28]将具有苯并噻二唑的聚合物 PCPDTBT(**P8**)与富勒烯掺杂制成纳米颗粒,有效淬灭了共轭聚合物的荧光,增强了光声信号。Liu 等^[29]设计了脂质包覆 PCPDTBT 的聚合物量子点,并在量子点表面引入 Gd^{3+} ,不仅实现了对肝癌组织的光声/磁共振双模式成像,还可用作肝癌的光热/光动力双重治疗试剂。Yuan 等^[30]设计制备了具有苯并噻二唑结构 PIID-DTBT 的共轭聚合物量子点(**P10**),其在 500~700nm 范围显示出宽而强的光吸收,在相同剂量下光声信号响应显著强于单壁碳纳米管和金纳米粒子。

除使用高聚物作为造影剂,低聚物造影剂的研究也多有报道^[31]。Liu 等^[32]设计了一种基于共轭低聚物纳米颗粒的造影剂,其准确的分子结构确保了更好的可重复性和再现性。Pu 等^[33]设计合成了一种基于共轭低聚物的可快速降解的纳米粒子应用于检测 ClO^- ,在光声成像结束后,纳米粒子可快速降解排出体外,避免了聚合物从胶束泄露出来造成的潜在生理毒性。上述典型共轭聚合物造影剂的结构式如图 1 所示。

2 优化策略

在结构设计基础上的优化方法可以更好地发挥光声性能。图 2 总结了目前常用的优化方法。前述粒子中多用纳米沉淀法制备纳米粒子,这样的纳米粒子可以看作胶束,所包裹的聚合物有解离或泄露的隐患,泄露出来的聚合物在血液循环作用下会在其它部位富集,影响其生物分散性,甚至还可能造成血管阻塞,而用自组装法可以解决这一问题^[34]。Pu 等^[23]用自组装法制备了具有 DPP 结构的共轭聚合物纳米粒子,与纳米共沉淀法制备的聚合物纳米粒子相比,前者在特定部位的富集效果优于后者,展现了良好的生物分散性。

目前大多数造影剂纳米粒子都是通过 EPR 效应(Enhanced Permeability and Retention Effect)在特定部位被动富集,若在聚合物纳米粒子表面引入具有特异性识别功能的靶向分子则可实现造影剂的主动靶向富集^[35]。Pu 等^[24]在制备的纳米粒子表面引入 RGD 靶向肽,使其能够在具有靶向肽识别位点的肿瘤部位特异性富集。Liu 等^[36]在制备的纳米粒子表面引入叶酸,可实现其在具有叶酸识别位点表面特异

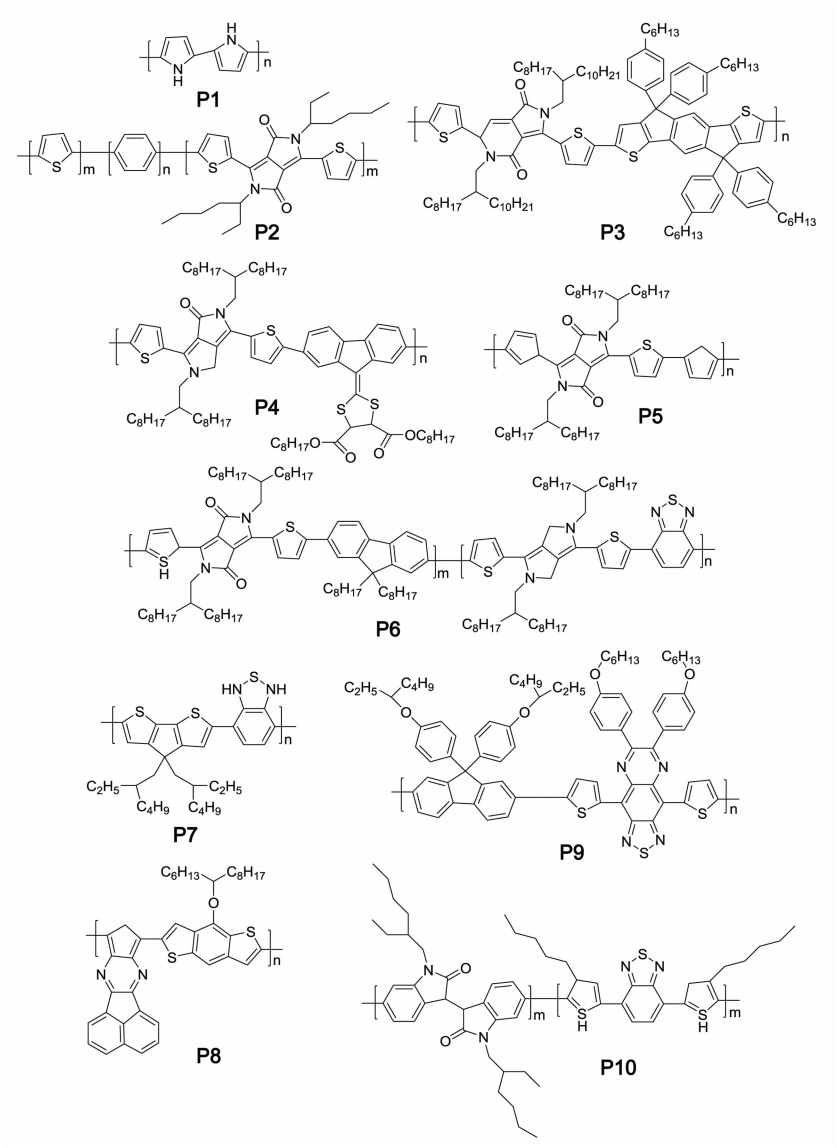


图 1 典型共轭聚合物造影剂的结构

Figure 1 The structure of typical conjugated polymer contrast agent

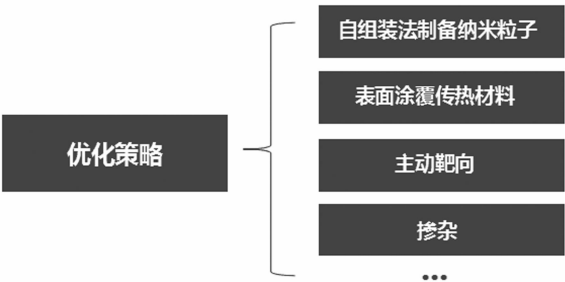


图 2 共轭聚合物造影剂的优化策略

Figure 2 The optimization strategy of conjugated polymer contrast agent

性富集。Lyu 等^[37]在纳米粒子表面设计了基于抗原-抗体识别的靶向位点,实现了细胞光声成像和 Ca^{2+} 通道的监测。除弱相互作用外,还可设计基于化学反应的主动靶向识别,Lyu 等^[38]设计了表面接枝叠氮

基团的纳米粒子,基于其与蛋白质亚磺酸的点击反应实现了主动靶向识别。纳米粒子表面功能化还可以调节或增强光声信号强度,Pu 等^[39]在纳米粒子表面涂覆热导率较好的 SiO₂,提高了光热转换效率,增强了光声亮度。

3 总结与展望

共轭聚合物纳米材料因其优异的光热性能和生物相容性而备受青睐,成为近年来研究最多应用最广的一类光声造影剂。但是,其仍然存在一些不足,例如长期的潜在生理毒性未被检测、较高的背景噪声干扰未被克服等。未来对于共轭聚合物光声造影剂研究主要是进一步提高光热转换效率,使其在低强度的激光辐照下就能实现成像,增强主动靶向效果,发展可实现光声成像和其它成像技术的多模造影剂,以及在更大程度上实现光诊疗一体化。

参考文献:

- [1] Xu M, Wang L V. *Rev Sci Instrum*, 2006, 77(4):305.
- [2] Beard P. *Interface Focus*, 2011, 1(4):602.
- [3] Wang X, Pang Y, Geng K, et al. *Nat Biotechnol*, 2003, 21(7):803.
- [4] Wang L V, Hu S. *Science*, 2012, 335(6075):1458.
- [5] Chen Q, Liu X, Chen J, et al. *Adv Mater*, 2015, 27(43):6820.
- [6] Li H, Zhang P, Smaga L P, et al. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(50):15628.
- [7] Cash K J, Li C, Xia J, et al. *ACS Nano*, 2015, 9(2):1692~1698.
- [8] Pu K, Shuhendler A J, Jokerst J V, et al. *Nature Nanotech*, 2014, 9(3):233.
- [9] Pu K, Shuhendler A J, Jianghong R. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52(39):10325.
- [10] Sheng W, Jing L, Wang T, et al. *Theranostics*, 2016, 6(13):2394.
- [11] Nie L, Chen X. *Chem. Soc Rev*, 2014, 43(20):7132.
- [12] Pan J, Wan D, Bian Y, et al. *Aiche J*, 2013, 59(12):4494.
- [13] Li K, Liu B. *Chem Soc Rev*, 2014, 43(18):6570.
- [14] Filonov G S, Krumholz A, Xia J, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51(6):1448.
- [15] Chen J, Liang H, Lin L, et al. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016,8(46):31558.
- [16] Wang Z, Huang P, Jacobson O, et al. *ACS Nano*, 2016, 10(3): 3453.
- [17] Jathoul A P, Laufer J, Ogunlade O, et al. *Nat Photon*, 2015, 9(4):239.
- [18] Fan Q, Cheng K, Yang Z, et al. *Adv Mater*, 2015, 27(5):843.
- [19] Sun Z, Zhao Y, Li Z, et al. *Small*, 2017, 13(160):2896.
- [20] Chechetka SA, Yu Y, Pu K, et al. *Nat Commun*, 2017, 8:15432.
- [21] Zha Z, Deng Z, Li Y, et al. *Nanoscale*, 2013, 5(10):4462.
- [22] Guo L, Liu W, Niu G, et al. *J Mater Chem B*, 2017,15(5):2832.
- [23] Xie C, Zhen X, Lei Q, et al. *Adv Funct Mater*, 2017, 27(8):160,5937.
- [24] Xie C, Upputuri P K, Zhen X, et al. *Biomaterials*, 2017, 119:1.
- [25] Mühlbacher D, Scharber M, Morana M, et al. *Adv Mater*, 2010, 18(21):2884.
- [26] Zhang J, Yang C, Zhang R, et al. *Adv Funct Mater*, 2017, 27(13):160,5094.
- [27] Liu J, Geng J, Liao L D, et al. *Polym Chem*, 2014, 5(8):2854.
- [28] Lyu Y, Fang Y, Miao Q, et al. *ACS Nano*, 2016, 10(4):4472.
- [29] Zhang D, Wu M, Zeng Y, et al. *J Mater Chem B*, 2016, 4(4):589.
- [30] Zhang J, Chen H, Zhou T, et al. *Nano Res*, 2017, 10(1):1.
- [31] Miao Q, Lyu Y, Ding D, et al. *Adv Funct Mater*, 2016, 28(19):3662.
- [32] Cai X, Liu X, Liao L, et al. *Small*, 2016, 12(35):4873.
- [33] Yin C, Zhen X, Pu K Y, et al. *ACS Nano*, 2017, 11(4):4174.
- [34] Wang L, Yang P P, Zhao X X, et al. *Nanoscale*, 2016, 8(5):2488.
- [35] Miao Q, Pu K. *Bioconjugate Chem*, 2016, 27(12):2808.

- [36] Liu J, Zheng X, Yan L, et al. ACS Nano, 2015, 9(1):696.
- [37] Lyu Y, Xie C, Chechetka S A, et al. J Am Chem Soc, 2016, 138(29):9049.
- [38] Lyu Y, Xie C, Miao Y, et al. ACS Nano, 2017, 11(1):358.
- [39] Zhen X, Feng X, Xie C, et al. Biomaterials, 2017, 127:97.

Recent Advance in Conjugated Polymer Contrast Agents for Photoacoustic Imaging

XIAO Yun-bin^{1,2,3}, SHI Hong-yi^{1,2,3}, WEN Fu-bin^{1,2,3}, WANG Bin^{1,2*}

(1. Guangzhou Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510650, China;

2. Key Laboratory of Cellulose and Lignocellulosics Chemistry, Chinese Academy of Sciences,

Guangzhou 510650, China; 3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Photoacoustic imaging (PAI) is a novel medical imaging technology. As a non-invasive and non-ionizing imaging technology, PAI features high resolution, high contrast and high penetration depth. In order to produce a significant photoacoustic signal in the diagnosis of tissue, this imaging technique requires to append contrast agent for interacting with tissues. However, the lack of appropriate contrast agents limits the current application of PAI in the biomedical field. Conjugated polymers are widely utilized for PAI due to their hallmarks of excellent optical performance and good compatibility. Herein, we review the application of conjugated polymers as exogenous contrast agents in PAI and the development of conjugated polymers for contrast agents is prospected.

Key words: Photoacoustic imaging; Conjugated polymers; Contrast agents