

大分子对磁共振造影剂配体改性的研究进展

梁晟斌¹, 常 飞¹, 李建奇², 李欣欣³, 宋春梅^{1,2*}

(¹ 化学系, ² 上海市磁共振重点实验室, 华东师范大学, 上海 200062,

³ 华东理工大学材料学院, 上海 200237)

摘要: 磁共振成像造影剂是一种信号增强剂, 在临床上已有广泛应用。本文介绍了磁共振造影剂配体的种类、结构、改性研究情况和发展趋势, 并通过弛豫理论解释合成大分子配体的原因。将含有大分子、靶向性、天然大分子、荧光探针的配体与顺磁性金属 Gd(III) 螯合, 制得功能磁共振造影剂, 可有效增加弛豫效果和降低生物毒性。

关键词: 造影剂; 磁共振; 弛豫理论; 荧光探针; 大分子配体; 靶向性

引 言

磁共振成像(magnetic resonance imaging, 简称 MRI)是 20 世纪 70 年代发展起来的一项先进医学影像诊断技术^[1], 已经广泛运用在各类组织病变及肿瘤诊断。自 Peter Mansfield 和 Paul Lauterbur 于 1973 年首次实现磁共振成像, 并于 2003 年获得诺贝尔生物学奖, MRI 以其出色的成像技术, 无创检测手段及精确且广泛的检测能力在医学、生物学、化学等领域得到了迅速发展。

磁共振成像技术是根据在外磁场作用下, 生物体的不同组织显示出不同的共振信号从而进行成像, 共振信号不同主要是由于体内水和组织中氢质子的弛豫率不同造成的。通过磁共振成像技术, 可以有效的检测出组织中的病变、坏死等情况^[2~5]。但由于人体或生物体内的生物和物理特性区别不大, 成像信号差不明显, 给组织分辨带来困难^[6], 磁共振造影剂(contrast enhancement agents 或 contrast media)作为磁共振对比增强技术的标志物^[7], 能够增强体内不同组织间的图像对比度, 极大的提高了磁共振的应用范围。

1 国内外磁共振造影剂的发展方向

目前文献报道多为超顺磁性造影剂和水溶性顺磁性造影剂, 超顺磁性物质主要以特殊晶体结构的四氧化三铁(Fe_3O_4)为主要成分。水溶性造影剂由顺磁性金属离子和配体组成, 顺磁性金属离子包括过渡金属中的铁(Fe^{3+})、锰(Mn^{2+})、钛(Ti^{3+})、铬(Cr^{3+})、铜(Cu^{2+})等以及镧系元素中的钆(Gd^{3+})、镨(Dy^{3+})、镱(Pr^{3+})等, 这些金属离子与氨基多羧化配合物配位形成水溶性造影剂和超顺磁性造影剂是当前磁共振成像研究的热点。

自 1980 年第一种造影剂商品钆喷酸葡胺($\text{NMG})_2\text{-Gd-DTPA}$ 问世后, 造影剂的发展有以下几个方向: 良好的生物相容性、稳定且低毒、信号增强大、靶向性及能被身体组织器官所代谢。在已发表的文献中, 顺磁性造影剂的造影效果尤为显著, 其在动物体内信号增强明显, 常用的为镧系元素钆 Gd(III)^[8~11], 将含有合成大分子、靶向性、天然大分子、荧光探针的配体与顺磁性金属 Gd(III) 螯合, 制备得到的功能磁

收稿: 2010-09-14; 修回: 2010-10-28;

基金项目: 国家高科技研究发展计划(863 计划, 2004AA302080), 上海市项目 48100270, 上海市磁共振重点实验室(华东师范大学)开放课题基金资助;

* 通讯联系人, 宋春梅, E-mail: cmsong@chem.ecnu.edu.cn.

共振造影剂,可有效增加弛豫效果和降低生物毒性。本文着重介绍大分子对磁共振造影剂配体改性的进展。

2 MRI 造影剂配体的种类和结构

镧系元素钆 $Gd(III)$ 具有出色的信号增强性能,被广泛用于 MRI 造影中,但是 $Gd(III)$ 在生物体内具有长期毒性,将 $Gd(III)$ 以络合物的形式注入体内,可减少重金属对身体造成的伤害,随着 $Gd-DTPA$ 的临床应用,这种重金属络合物形式的造影剂已经被广泛接受。镧系元素的原子半径较大,易形成高配位数的配合物,在 MRI 造影上使用的 $Gd(III)$ 配合物是 9 配位,其中与螯合配体形成 8 个配位键,与溶剂分子(水分子)形成 1 个配位键,螯合物晶体的理想结构可以由倒三棱柱(TTP)和四方反棱柱(CSAP)两种模型表示(如图 1)。

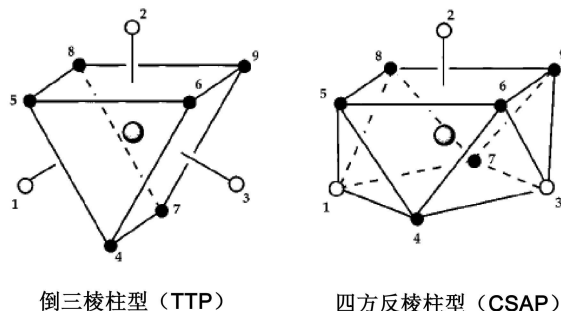


图 1 倒三棱柱型(TTP)和四方反棱柱型(CSAP)的几何形状

Figure 1 Tricapped trigonal prism (TTP) and monocapped square antiprism (CSAP) geometries.

通过 X 射线衍射的方法证明大多数配合物的结构偏向介于倒三棱柱和四方反棱柱之间,相对更加接近倒三棱柱型^[8],已报道的二乙烯三胺五乙酸(DTPA)的衍生物作为配体的造影剂很多都符合这一模型,Stezowski 等制备的 $Gd(III)$ 配合物的钠盐 $Na_2[Gd(DTPA)(H_2O)]^{[12]}$, Ruloff 等制备的 $(CN_3H_6)_4[Gd_2(DTPA)_2]^{[13]}$ 、Sakagami 等制备的 $Dy(III)$ 铯(Cs)盐 $Cs_4[Dy_2(DTPA)_2]^{[14]}$ 、Lnoue 等制备的 $Gd(III)$ 铵(NH_4^+)盐 $(NH_4)_4[Gd_2(DTPA)_2]^{[15]}$ 、Jin 等制备的 $Gd(III)$ 钡盐 $Ba[Nd(DTPA)(H_2O)]^{[16]}$,这些结构都包含一个 9 配位的金属离子,与 DTPA 中三个氮和 5 个单齿羧基氧原子配位,并且和一分子的水配位,这种配合方法减小了 $Gd(III)$ 的生物毒性。

国内外主要对金属离子的螯合配体进行改性,已经进入临床应用的 $Gd(III)$ 配合物主要是由二乙烯三胺五乙酸(DTPA)^[17]和 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)^[18]以及这类配体的衍生物,已经注册并进入临床应用的有水合钆二乙烯三胺五乙酸 $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$ (Magnevist)、水合钆四氮杂环十二烷四乙酸 $[Gd(DOTA)(H_2O)]^-$ (Dotarem)、水合钆二乙烯三胺五乙酸 N,N 二甲酰胺 $[Gd(DTPA-BMA)(H_2O)]$ (Omniscan)、水合钆替醇 $[Gd(HP-DO^3A)(H_2O)]$ (ProHance)、水合三羟基丙基四氮杂环十二烷三乙酸 $[Gd(DO^3A-butrol)(H_2O)]$ (Gadovist)、水合钆苄氧基丙酸四乙酸 $[Gd(BOPTA)(H_2O)]^{2-}$ (Multi-Hance)^[8]、而水合钆二乙烯三胺五乙酸甲氧基酰胺 $[Gd(DTPA-BMEA)(H_2O)]$ (OptiMARK)还在临床试验中(结构式见图 2)。

3 弛豫理论

造影剂是一种对比增强信号的药物制剂,信号差是由体内水和组织中氢质子的不同弛豫率造成的,所以提高造影剂的纵向弛豫率($1/T_1$)和横向弛豫率($1/T_2$)在造影剂制备设计过程中非常重要,物质的表观(observed)弛豫率可以由物质的抗磁(diamagnetic)和顺磁(paramagnetic)部分的弛豫率表示(公式 1, 2)。

$$\text{纵向弛豫率: } (1/T_1)_{\text{obs}} = (1/T_1)_d + (1/T_1)_p \quad (1)$$

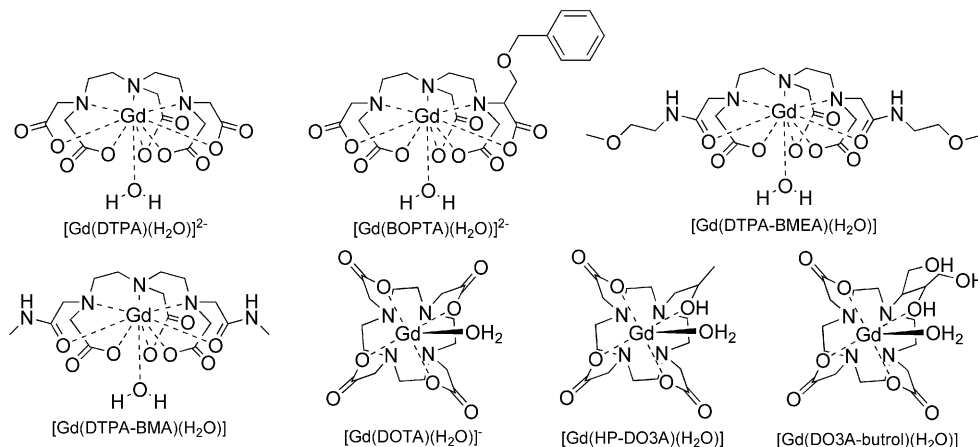


图 2 临床用造影剂化学结构

Figure 2 Chemical structure of contrast agents in clinical

横向弛豫率: $(1/T_2)_{\text{obs}} = (1/T_2)_d + (1/T_2)_p$ (2)

体内的抗磁性物质区别较小,弛豫率的大小主要取决于顺磁性部分的弛豫率,顺磁部分的弛豫率与顺磁金属的浓度成正比, k_1 和 k_2 为比例系数(公式 3, 4)。

纵向弛豫率: $(1/T_1)_{\text{obs}} = (1/T_1)_d + k_1[Gd]$ (3)

横向弛豫率: $(1/T_2)_{\text{obs}} = (1/T_2)_d + k_2[Gd]$ (4)

根据 Solomon、Bloember 和 Morgan 的推导(公式 7~11),顺磁性环境中质子的弛豫率可以由偶极-偶极(DD dipole-dipole)和标量(SC scalar)弛豫率之和表示(公式 5、6),详细原理由 Kowalewski^[19]等和 Bertini^[20]等介绍。

$$1/T_1 = 1/T_1^{DD} + 1/T_1^{SC} \quad (5)$$

$$1/T_2 = 1/T_2^{DD} + 1/T_2^{SC} \quad (6)$$

$$\frac{1}{T_1^{DD}} = \frac{2}{15} \frac{\gamma_I^2 g^2 \mu_B^2 S(S+1)}{r^6} \left[\frac{3\tau_{c1}}{(1 + \omega_I^2 \tau_{c1}^2)} + \frac{7\tau_{c2}}{(1 + \omega_s^2 \tau_{c2}^2)} \right] \quad (7)$$

$$\frac{1}{T_1^{SC}} = \frac{2}{3} S(S+1) \left(\frac{A}{h} \right)^2 \left[\frac{\tau_{c2}}{(1 + \omega_s^2 \tau_{c2}^2)} \right] \quad (8)$$

$$\frac{1}{T_2^{DD}} = \frac{1}{15} \frac{\gamma_I^2 g^2 \mu_B^2 S(S+1)}{r^6} \left[\frac{3\tau_{c1}}{(1 + \omega_I^2 \tau_{c1}^2)} + \frac{13\tau_{c2}}{(1 + \omega_s^2 \tau_{c2}^2)} + 4\tau_{c1} \right] \quad (9)$$

$$\frac{1}{T_2^{SC}} = \frac{1}{3} S(S+1) \left(\frac{A}{h} \right)^2 \left[\frac{\tau_{c2}}{(1 + \omega_s^2 \tau_{c2}^2)} + \tau_{c1} \right] \quad (10)$$

$$\tau_c^{-1} = T_e^{-1} + \tau_m^{-1} + \tau_R^{-1} \quad (11)$$

公式 7~10 中下标 1、2 分别表示纵向和横向弛豫, γ_I 、 g 、 μ_B 、 S 及 r 分别表示磁旋比、电子因子、波尔(Bohr)磁子、电子-自旋量子数和顺磁性金属到弛豫质子之间的距离, ω_I 和 ω_s 分别表示核和电子的自旋角频率, τ_c 、 τ_e 分别表示偶极-偶极弛豫和标量弛豫的相关时间。可以看出,顺磁体系的纵向弛豫率(DD 和 SC)与顺磁金属到弛豫质子距离的六次方成反比,所以当顺磁金属与弛豫质子靠近时,弛豫率大大增加,公式 8、10 中 (A/h) 表示电子与核的耦合常数。公式 11 表示纵向或横向偶极-偶极弛豫相关时间的组成,由化学变化相关时间(τ_m),电子自旋弛豫(T_e)以及顺磁性金属转动的相关时间(τ_R)三个部分组成^[4],根据推导,分子量较大的聚合物配体显著延长了顺磁性金属离子的转动的相关时间,同时也就增加了体系内的弛豫率,使造影效果更加明显,弛豫理论为造影剂配体研究向大分子化打下了理论基础。

4 功能造影剂的发展

近几年,国内外主要对金属离子的螯合配体(DTPA、DOTA)进行改性,对 Gd-DTPA、Gd-DOTA 在

生物物理及药学特性都有比较深入的研究^[21]。根据理论计算,聚合物配体可以增强造影体系的弛豫率,由于人体组织特异性,聚合物配体也有望使低浓度受体呈现较好的造影效果,但是大分子配体离 MRI 中广泛的临床应用还比较远^[22]。通常国内外研究的 Gd(III)造影剂配体包括功能性的聚合物配体、树枝状配体及生物大分子配体,这些配体的结构使得大分子造影剂在临床应用成为可能。

4.1 大分子配体

将聚合物(如聚乙二醇、聚酰胺、聚酯)以化学接枝方法与 DTPA 反应制备分子量较大的造影剂配体,可有效提高弛豫率,并且在血管中保持稳定浓度,有利于血管造影^[23]。Zhuo 等^[24]用具有良好亲水性、血液相容性、无免疫原性的聚乙二醇修饰 DTPA,得到弛豫率高的线性造影剂配体。Schuhmann 等^[25]、Bogdanov 等^[26,27]用聚赖氨酸中的侧氨基修饰 DTPA 配体,这类反应是利用聚乙二醇或聚赖氨酸中氨基与 DTPA 酸酐反应,从而得到目标配体(见图 3),Song 等^[28,29]得到可室温偶联生物靶向肽的多种端官能团的大分子造影剂。

Deutsh 等^[30]将聚赖氨酸接枝的 DTPA 配体,纵向弛豫率($1/T_1$)和横向弛豫率($1/T_2$)分别达到 13.1 和 14.3 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)⁻¹ · s⁻¹,比 Gd-DTPA 高三倍,并且半衰期显著延长^[31];Sieving 等^[32]、Spanoghe 等^[33]、Desser 等^[34]、Frank 等^[35]也做了类似的研究。Song 等^[36]将聚乙二醇(PEG)和 DTPA 接枝在聚乙烯亚胺(PEI)上,制备的大分子造影剂弛豫率达 12.5 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)⁻¹ · s⁻¹。

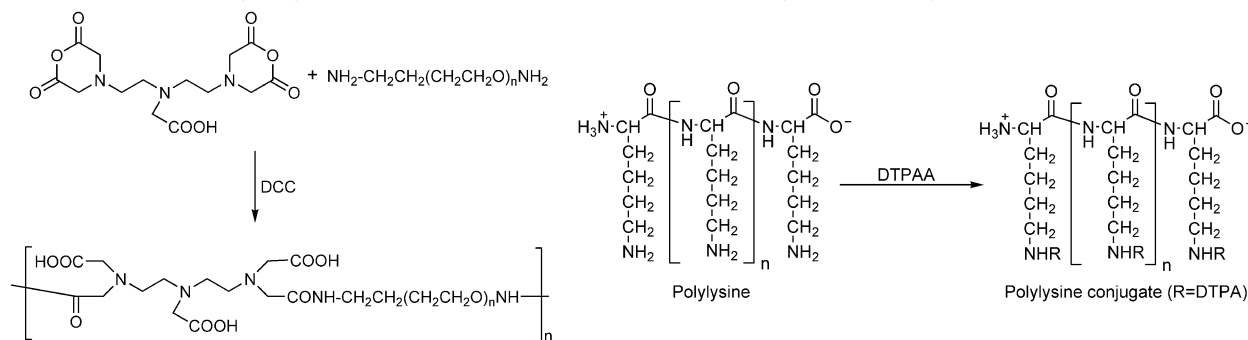


图 3 聚合物修饰 DTPA 的合成及化学结构

Figure 3 Chemical synthesis and structure of a linear DTPA and polylysine derivative copolymer

4.2 靶向性

近年来,随着分子生物学技术的提高和从细胞受体和增殖调控的分子水平对肿瘤发病机制的进一步认识,开始了针对细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的治疗,它们在临床上的特点是:具有非细胞毒性和靶向性,调节和抑制细胞生长(cytostatic)作用。把组织特异性分子(靶向物质)与顺磁中心结合,对特异性的病变组织成像效果将显著增强。近年来也有很多相关的报道,Curtet 等将癌胚抗原(CEA)^[37]这种单克隆抗体与聚赖氨酸(PL)配体结合制得 PL-Gd-DTPA₂₄₋₂₈F(CEA)₂ 和 PL-Gd-DOTA₂₄₋₂₈F(CEA),使每个抗体在不损伤免疫系统的情况下结合高达 24 至 28 个顺磁金属中心。Zhuo 等^[38,39]将吡哆胺作为肝脏靶向基团,与 Gd-DTPA 相比,弛豫率及肝脏的靶向性提高。Wu 等^[40]制备了以顺磁金属-配体-树状分子-抗体为结构的造影剂,具备成像和放射免疫治疗的功能。Wiener 等^[41]以叶酸和树状分子修饰配体,将叶酸与含有异硫脲酸 DTPA 的树状分子结合,形成以四氨为核的树枝状造影剂。

Song 等^[42]把端氨基聚(醚-酰胺)共聚物与肝癌细胞靶向多肽偶联,反应后多肽保持生物学活性,提出的 3-马来酰亚胺基苯甲酸琥珀酰亚胺酯(MBS)偶联方法具有普适性,并对共聚物进行了表征及靶向性对比实验。制备的产物可作为高分子造影剂、DNA 药物或其他癌症药物的载体,以及利用半衰期长的造影剂^[28]跟踪药物的释放及癌症治疗情况。根据免疫荧光细胞化学实验显示:将肝癌靶向造影剂孵育后的细胞,在正常肝细胞只有极微弱的自发荧光,而肝癌细胞则产生很强的黄绿色荧光(见图 4、图 5)^[42],因此认为该肝癌靶向造影剂是与肝肿瘤细胞特异结合的。图 5 中肿瘤细胞表面环绕一圈黄绿色荧光,说明肝癌靶向造影剂中的肝癌黏附肽能与单个肝癌细胞特异性结合,且结合位点位于肿瘤细胞的膜表面。

仔细观察细胞膜发现,每个细胞膜上都在某个部位荧光特别集中,说明膜的不同部位与造影剂的结合量是不同的,进而推断肝癌细胞膜上存在某种蛋白受体与造影剂中的肝癌靶向肽有着较强的结合能力。

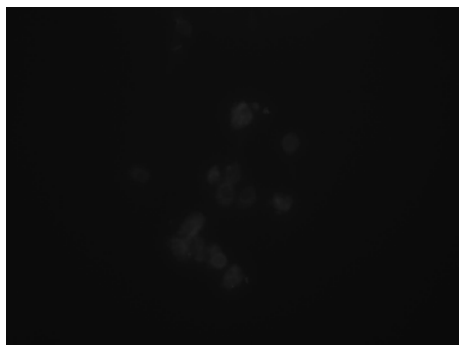


图 4 肝癌靶向造影剂与普通肝细胞结合
Figure 4 The fluorescence image of liver cancer target contrast agent in normal cells

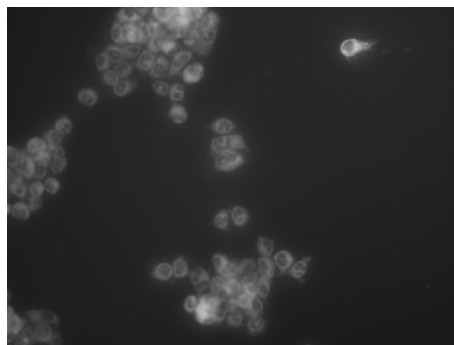


图 5 肝癌靶向造影剂与肝癌细胞结合
Figure 5 The fluorescence image of liver cancer target contrast agent in liver cancer cells

4.3 天然大分子(蛋白质、多糖、核酸)

根据文献报道,Gd-DTPA 可以与多种天然高分子如多糖、蛋白质、核酸接枝成为一种含天然大分子基团的造影剂,二乙烯三胺五乙酸接枝牛血清白蛋白(BSA)的钆配合物 Gd-DTPA-BSA 作为血容剂的标准,在血管造影上运用广泛,该分子是 DTPA 酸酐与 BSA 在缓冲溶液中反应生成。很多文献中将配体接枝在多聚葡萄糖上^[43],Corot 等^[44]制备的多聚糖接枝四氮杂环十二烷四乙酸钆配合物 CMD-A²-Gd-DOTA(见图 5),显示出较高的弛豫率,也能作为较好的大分子血池造影剂,Lindsay^[45]、Giuseppe 等^[46]在该领域也做了很多的研究。

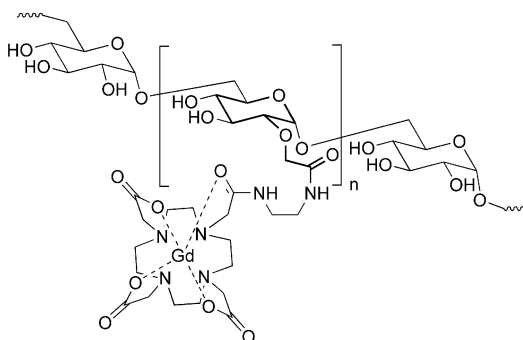


图 6 CMD-A²-Gd-DOTA 的化学结构
Figure 6 Chemical structure of CMD-A²-Gd-DOTA, a modified dextran polymer

4.4 荧光探针配体

荧光探针^[47,48]作为一种生物学微量检测手段,已经在很多文献中报道。但把荧光探针引入磁共振造影剂鲜有报道,Song 等^[42]将荧光探针与靶向多肽氨基端设计连接黄绿色的 6-羧基荧光素(FAM)作为荧光探针,再与大分子造影剂配体结合,制备含有荧光探针的造影剂,并进行检测。通过图 5 可以看到通过荧光检测能明显的分辨出被检测的肝癌细胞,这种造影剂不但能提供磁共振信号增强,同时也提供了一种荧光检测手段,使细胞检测、组织荧光检测和体内 MRI 跟踪进行对比成为可能,使造影剂在癌症检测及新药的药效和药代动力学研究更具实效。

5 结束语

随着造影剂研究的深入,通过弛豫理论和药代动力学解释并设计造影剂的化学结构和组成,制备弛豫高,生物毒性小,具有荧光探针、靶向性等可提高检测效果或可望提高治疗效果的功能造影剂已经成为

当前的研究热点。

参考文献:

- [1] Lauterbur P C. *Nature*, 1973, 242(1): 190~191.
- [2] Su C H, Sheu H S, Lin C Y, Huang C, Lo Y W, Pu Y, Weng J C, Shieh D B, Chen J H, Yeh C S. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(4): 2139~2146.
- [3] Villaraza A L, Ambika B, Martin W B. *Chem Rev*, 2010, 110(5): 2951~2959.
- [4] 赵喜平. 磁共振成像的原理及应用. 北京: 科学出版社, 2000, 270~271.
- [5] Villaraza A J, Bumb A, Brechbiel M W. *Chem Rev*, 2010, 110(9): 2921~2959.
- [6] Aime S, Delli C D, Geninatti C S, Gianolio E. *Acc Chem Res*, 2009, 42(8): 822~843.
- [7] Meser A M, Liu G S, Tejas S, Chris A F, Mark D P. *Acc Chem Res*, 2009, 42(7): 915~924.
- [8] Caravan P, Ellison J J, McMurry T J, Lauffer R B. *Chem Rev*, 1999, 99(5): 2293~2352.
- [9] Evanics F, Diamante P R, Veggel F C, Stanisz G J, Prosser R S. *Chem Mater*, 2006, 18(1): 2499~2505.
- [10] Rieter W J, Taylor K M, An H, Lin W, Lin W J. *Am Chem Soc*, 2006, 128(6): 9024~9025.
- [11] Lin Y S, Hung Y, Su J K, Lee R, Chang C, Lin M L, Mou C Y. *J Phys Chem*, 2004, 108(15): 608~611.
- [12] Gries H, Miklautz H. *Physiol. Chem Phys Med NMR*, 1984, 16(1): 5~12.
- [13] Ruloff R, Gelbrich T, Hoyer E, Sieler J, Beyer L Z. *Naturforsch B. Chem Sci*, 1998, 53(8): 955~959.
- [14] Sakagami N, Homma J, Konno T, Okamoto K. *Crystallogr A. Cryst Struct Commun*, 1997, 53(11): 1378~1381.
- [15] Inoue M B, Inoue M, Fernando Q. *Inorg Chim Acta*, 1995, 232(2): 203~206.
- [16] Stezowski J J, Hoard J L, Isr J Chem, 1984, 24(1): 323~34.
- [17] Chong H S, Garmestani K, Henry B, Diane E M, Terrish O, Noah B, Thien L, Erik D B, Martin W B. *J Med Chem*, 2006, 49(1): 2055~2062.
- [18] Natarajan R, Gerald P G, Vijay G, Gary S N, Eugene A M, Bhumasamudram J. *J Med Chem*, 2010, 53(2): 6747~6757.
- [19] Mathur D V, Lemort M, Brit J. *J Radiol*, 1995, 68(7): 225~247.
- [20] Bertini I, Ciurli S, Luchinat C, Maaskant W J A. *Chem Rev*, 1996, 150(1): 295.
- [21] Aaron M M, Wang X H, Craig K, Zong Y, Parker D L, Lu Z R. *Bio Chem*, 2004, 15(12): 1424~1430.
- [22] Nunn A D, Linder K, Tweedle M, Quart J Nuc Med, 1997, 41(12): 155.
- [23] Tournier H, Lamy B, Hyacinthe R. *PCT Appl*, 1998, 1(3): 12.
- [24] Zhuo R X, Wen J, Wang L. *Chem Res Chin Univ*, 1997, 13(2): 150~160.
- [25] Schuhmann G G, Schmitt W H, Frenzel T, Press W R, Weinmann H J. *Invest Radiol*, 1991, 26(14): 969.
- [26] Bogdanov A. A, Weissleder R, Frank H W, Bogdanova A V, Nossif N, Schaffer B K, Tsai E, Papisov M I, Brady T J. *Radiology*, 1993, 187(6): 701.
- [27] Bogdanov A A, Weissleder R, Brady T J. *Adv Drug Delivery Rev*, 1995, 16(48): 335.
- [28] 宋春梅, 薛海丽, 李建奇, 余亦华, 彭敏, 钱旻, 杜冰, 谢美然, 陈群. *高分子学报*, 2009, (3): 278~282.
- [29] 宋春梅, 薛海丽, 庄小路, 余亦华, 彭敏. *中国*, 200510029604.X. 2005.
- [30] Deutsch J, Gries H, Klieger E. *Ger Offen DE*, 1988, 6(3): 15~19.
- [31] 鄢国平, 卓仁禧. *科学通报*, 2001, 46(4): 7~15.
- [32] Sieving P F, Watson A D, Rocklage S M. *Bioconjugate Chem*, 1990, 1(5): 65~71.
- [33] Spanoghe M, Lanens D, Domnisse R, Linden A, Alder W F. *Magn Reson Imaging*, 1992, 10(17): 913.
- [34] Desser T, Rubin D, Muller H, Qing F, Khodor S, Zanazzi, Young S, Ladd D, Wellons J, Kellar K, Toner J, Snow R J. *Magn Reson Imaging*, 1994, 4(4): 467~472.
- [35] Frank H, Weissleder R, Bogdanov A, Brady T. *Am J Radiol*, 1994, 12(8): 1041~1046.
- [36] 宋春梅, 庄小路, 李建奇, 谢美然, 张以群. 2007 年全国高分子学术论文报告会, 2007, 10: 528.
- [37] Curtet C, Maton F, Havet T, Slinkin M, Mishra A, Chatal J F, Muller R N. *Invest Radiol*, 1998, 33(2): 752~761.
- [38] Zhuo R X, Yan G P, Xu M Y. *Soc Biomaterials Am*, 2000, 21(2): 1447.
- [39] Zhuo R X, Yan G P, Xu M Y. 海峡两岸高分子学术研讨会论文摘要, 2000, 5: 128~131.
- [40] Wu C, Brechbiel M W, Kozak R W, Gansow O A. *Med Chem Lett*, 1994, 4(2): 49~54.
- [41] Wiener E C, Konda S, Shadron A, Brechbiel M, Gansow O. *Invest Radiol*, 1997, 32(2): 748~754.
- [42] 宋春梅, 张亮, 梁晟斌, 钱旻, 杜冰, 余亦华, 李建奇. *高分子学报*, 2010, 7(7): 892~896.
- [43] Casali C, Janier M, Canet E, Obadia J F, Benderbous S, Carot C, Revel D. *Acad Radiol*, 1998, 5(8): 214~218.
- [44] Corot C, Schaefer M, Beaute S, Bourrinet P, Zehaf S, Benize V, Sabatou M, Meyer D. *Acta Radiologica*, 1997, 38(12): 91~99.

- [45] Lindsay S K, Emily A W, Nicolynn E D, Thomas J M, Annelise E. *Biomacromolecules*, 2010, 11(1): 1429~1436.
- [46] Giuseppe D, Valeria M, Eliana G, Valeria C, Carla C, Roberta N, Franco F, Silvio A. *J Med Chem*, 2010, 53(4): 4877~4890.
- [47] Gray H N, Theraro N M, Merila T J. *Nature Medicine*, 2009, 15(2): 104~109.
- [48] 吴世康. *化学进展*, 2004, 16(2): 174~183.

Progress in MRI Contrast Agent Ligands Modified by Macromolecules

LIANG Sheng-bin¹, CHANG Fei¹, LI Jian-qi², LI Xin-xin³, SONG Chun-mei^{*1, 2}

(¹ *Chemistry Department*, ² *Shanghai Key Laboratory of Magnetic Resonance, East China Normal University, Shanghai 200062, China*; ³ *East china University of Science and Technology, Shanghai 200237, China*)

Abstract; Magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents are used widely in clinical use. The advantage of macromolecular contrast agents was explained by relaxation theory. The chemical structures and development of the contrast agents were also introduced in this review. The paramagnetic Gadolinium (Ⅲ) chelates were modified by synthetic polymers, naturally occurring polymers, targeted agents and fluorescent labeled agents. It is indicated that the specific effects of modified contrast agents such as targeting and florescent labeled would raise the relaxation rate and reduce the toxicity.

Key words; Contrast agents; Magnetic resonance imaging (MRI); Relaxation theory; Fluorescent labeled; Macromolecular ligands; Targeted agents