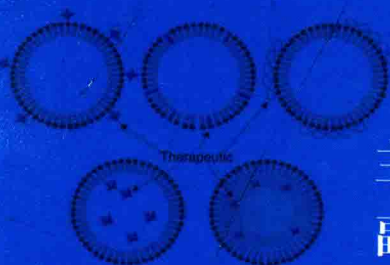
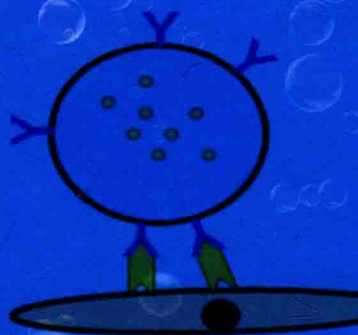


超声分子影像学



主 编 王志刚

副主编 冉海涛 郑元义



科学出版社

超声分子影像学

主 编 王志刚

副主编 冉海涛 郑元义

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书为国内首部专门针对超声分子显像与治疗及相关研究的专著,全书分为基础篇、诊断与治疗篇、相关仪器设备及相关研究篇。基础篇主要包括超声分子影像学概述、发展历程、基本原理和理论、超声分子探针及相关成像技术等内容;诊断与治疗篇主要探讨超声造影剂显像与治疗及监控、超声破坏微泡技术、临床超声造影应用等;相关仪器设备及相关研究篇主要涉及超声分子成像相关仪器设备及成像新技术等内容。全书共三篇十五章,内容涵盖了超声分子成像技术的基础理论、诊断、治疗、监控、相关仪器设备及多模态成像研究等方面的内容,介绍了国内外最新的研究成果及部分关键技术难点,也包括了一些相关的临床超声造影技术等内容。

本书主要适用于国内从事超声造影成像基础及临床研究的广大科技工作者、研究生等,有助于超声分子影像学研究的深入开展。

图书在版编目 (CIP) 数据

超声分子影像学 / 王志刚主编. —北京: 科学出版社, 2016.9

ISBN 978-7-03-048323-2

I. 超… II. 王… III. 超声波诊断 IV. R445.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 109670 号

责任编辑: 戚东桂 / 责任校对: 邹慧卿 彭 涛

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 9 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2016 年 9 月第 一 次 印刷 印张: 54 1/2

字数: 1 246 000

定价: 398.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《超声分子影像学》编写人员

主 编 王志刚
副 主 编 冉海涛 郑元义
主编助理 李 攀 任建丽
编 著 者 (按姓氏汉语拼音排序)

姓 名	职 称	单 位
宾建平	教 授	南方医科大学附属南方医院
常淑芳	教 授	重庆医科大学附属第二医院
陈 雨	副研究员	中国科学院上海硅酸盐研究所
陈航榕	研究员	中国科学院上海硅酸盐研究所
陈智毅	教 授	广州医科大学附属第三医院
程 远	教 授	重庆医科大学附属第二医院
戴志飞	研究员	北京大学生物医学工程学院
邓又斌	教 授	华中科技大学同济医院
段云友	教 授	第四军医大学唐都医院
高云华	教 授	第三军医大学新桥医院
郭瑞强	教 授	武汉大学人民医院
郭燕丽	教 授	第三军医大学西南医院
郝 兰	副教授	重庆医科大学超声影像学研究所
胡 兵	教 授	上海交通大学附属第六人民医院
黄晓玲	教 授	重庆医科大学附属第一医院
李 攀	副研究员	重庆医科大学超声影像学研究所
李 锐	教 授	第三军医大学西南医院
李 陶	教 授	第三军医大学大坪医院
李颖嘉	教 授	南方医科大学附属南方医院
冉海涛	教 授	重庆医科大学附属第二医院
任建丽	副教授	重庆医科大学附属第二医院
宋 亮	研究员	中国科学院深圳先进技术研究院

姓 名	职 称	单 位
孙江川	教 授	重庆医科大学附属第二医院
谭开彬	副教授	第三军医大学新桥医院
唐 红	教 授	四川大学华西医院
唐 毅	教 授	重庆医科大学附属儿童医院
王 冬	副教授	重庆医科大学附属儿童医院
王金锐	教 授	北京大学第三医院
王志刚	教 授	重庆医科大学超声影像学研究所
谢明星	教 授	华中科技大学协和医院
谢晓燕	教 授	中山大学附属第一医院
徐辉雄	教 授	同济大学附属第十人民医院
严 飞	副研究员	中国科学院深圳先进技术研究院
叶秩光	教 授	台湾新竹清华大学
尹立雪	教 授	四川省医学科学院·四川省人民医院
章 东	教 授	南京大学声学研究所
郑海荣	研究员	中国科学院深圳先进技术研究院
郑荣琴	教 授	中山大学附属第三医院
郑元义	教 授	重庆医科大学附属第二医院
周 青	教 授	武汉大学人民医院
周希瑗	教 授	重庆医科大学附属第二医院
邹建中	教 授	重庆医科大学生物医学工程学院

前 言

超声成像具有无创性、成本低、诊断范围广及操作简便等优点,已成为临床广泛应用的影像学方法。超声微泡造影剂的问世,带来了超声影像学领域的第三次技术革命。靶向超声造影剂的研究,使超声成像深入到了分子水平,催生了超声分子影像学。

超声分子影像学属于分子影像学的一个分支,以靶向超声造影剂为超声分子探针,能够在分子水平无创性显示炎症、血栓、肿瘤等,并可携带药物/基因行靶向治疗,是分子生物学、物理学、化学、药学、材料学、纳米技术等多学科技术与超声影像学相结合产生的一门新兴学科。与CT、MRI和光学分子成像技术相比,超声分子成像技术具有无创、无辐射、操作简便、可反复应用等优点。伴随多种新型超声分子探针的研制,以及各种新型超声造影技术的广泛研究,超声分子成像已成为当前医学影像学研究的热点。

超声分子影像学作为一门新兴的交叉学科,虽然发展不过10余年,但已在疾病的诊断、治疗、监控及相关仪器设备研究等方面取得了长足的进步,一些新的概念、理论、方法和应用研究的成果不断出现。当然,超声分子成像的相关基础理论、超声分子探针、成像系统和监控技术等的一些关键科学问题都还在探索之中。超声分子影像学与其紧密结合的交叉学科如分子生物学、材料学、工程学、药学、化学等的不断发展创新,将会进一步促进其深入发展,最终实现临床应用转化。

为使更多的学者了解、学习这门新兴学科,投入到超声分子成像技术的研究、应用中来,促进其发展,我们邀请了多位具有多学科背景的专家共同编写了本书,力求较为系统、全面地介绍超声分子影像学。本书为国内首部系统介绍超声分子影像学的专著,涵盖了超声分子显像的基础理论、诊断、治疗、监控、相关仪器设备及多模态成像研究等方面的内容,介绍了国内外最新的研究成果及部分关键技术难点,也介绍了一些相关的临床超声造影技术等。本书难免挂一漏万,意在“抛砖引玉”,恳请广大读者指正,以期再版时完善。

编 者

2016年5月

目 录

第一篇 基础篇

第一章 超声分子影像学概述.....	(3)
第一节 概念和应用范围	(3)
第二节 发展简史	(17)
第三节 基本成像原理	(27)
第四节 分子成像的常见类型	(30)
第二章 超声分子成像相关基础知识.....	(38)
第一节 分子生物学基础	(38)
第二节 细胞生物学基础	(56)
第三节 超声生物效应	(105)
第四节 超声分子探针与成像靶点结合的基础	(108)
第五节 超声造影剂的声学基础	(127)
第六节 超声造影剂的体内动力学过程	(148)
第三章 超声分子成像探针.....	(169)
第一节 概述	(169)
第二节 超声造影剂的种类	(175)
第三节 肿瘤和新生血管靶向超声分子探针	(191)
第四节 炎症靶向超声分子探针	(200)
第五节 动脉粥样硬化斑块靶向超声分子探针	(210)
第六节 血栓靶向超声分子探针	(221)
第四章 新型靶向超声造影剂.....	(241)
第一节 纳米级超声造影剂	(241)
第二节 多模态超声造影剂	(243)
第三节 相变超声造影剂	(257)
第五章 超声造影成像技术.....	(274)

第二篇 诊断与治疗篇

第六章 超声分子影像学在疾病诊断中的研究应用.....	(281)
第一节 肿瘤超声分子成像	(281)
第二节 炎症超声分子影像学研究	(296)

第三节	动脉粥样硬化的超声分子成像	(304)
第四节	缺血心肌的超声分子成像	(317)
第五节	血管内超声分子成像	(326)
第六节	血管新生和干细胞成像	(336)
第七节	器官移植术后检测	(344)
第八节	淋巴系统超声分子成像	(359)
第七章	超声靶向微泡破坏技术与疾病治疗	(370)
第一节	超声靶向微泡破坏技术	(370)
第二节	超声靶向微泡破坏技术在心血管疾病治疗中的应用	(391)
第三节	超声靶向微泡破坏技术介导肿瘤靶向治疗	(451)
第四节	超声靶向微泡破坏技术在中枢神经系统疾病治疗中的应用	(462)
第五节	超声靶向微泡破坏技术在其他疾病中的应用	(492)
第六节	超声靶向微泡破坏联合 RNAi 技术的应用	(509)
第七节	超声靶向微泡破坏技术介导氧气递送	(526)
第八节	超声相变液滴治疗技术	(533)
第八章	声动力治疗	(568)
第九章	声化学及应用	(578)
第一节	声化学发展历史	(578)
第二节	声化学的机制问题	(579)
第三节	声化学的应用研究	(580)
第四节	声化学未来发展趋势	(593)
第十章	聚焦超声联合超声造影剂	(595)
第一节	聚焦超声治疗增效剂	(595)
第二节	微泡在 HIFU 治疗中的应用	(609)
第三节	相变超声造影剂在增效 HIFU 中的应用	(616)
第四节	低功率聚焦超声联合载药微泡介导药物控释	(631)
第十一章	超声造影的临床应用	(658)
第一节	超声造影在肝脏疾病诊断中的应用	(658)
第二节	超声造影在胆囊疾病诊断中的应用	(702)
第三节	超声造影在胰腺疾病诊断中的应用	(712)
第四节	超声造影在肾脏疾病诊断中的应用	(725)
第五节	超声造影在前列腺疾病诊断中的应用	(731)
第六节	超声造影在甲状腺疾病诊断中的应用及病例分析	(734)
第七节	超声造影在介入引导治疗中的应用	(761)

第三篇 相关仪器设备及相关研究篇

第十二章	超声分子成像设备	(781)
第一节	概述	(781)

第二节	基本结构及工作原理	(782)
第三节	应用范围	(790)
第十三章	光声成像技术、设备与分子影像应用	(796)
第一节	光声成像的基本原理	(796)
第二节	光声成像系统	(796)
第三节	光声成像的应用	(800)
第四节	光声分子影像	(811)
第十四章	磁声成像	(823)
第十五章	影像介导的癌症光热治疗	(830)
第一节	引言	(830)
第二节	医学成像诊断技术和造影剂	(833)
第三节	癌症的光热治疗	(839)
第四节	诊断治疗一体化及具有光热功能的多功能造影剂	(850)
第五节	超声造影剂介导的癌症光热治疗的研究进展	(852)

第一篇 基础篇

第一章 超声分子影像学概述

第一节 概念和应用范围

一、概 念

近十年来,由传统医学影像技术和现代分子生物学相结合发展起来的分子影像学,获得了迅猛的发展。与传统影像学技术比较,分子影像学存在很多明显的优势,如分子影像技术可将基因表达、生物信号传递等复杂的过程变成直观的图像,使临床能更好地了解疾病的发生机制及特征;能够发现疾病早期的分子变异及病理改变过程;可在活体上连续观察药物或基因治疗的机制和效果等。超声分子影像学是分子影像学的一个分支,是将分子生物学、物理、化学及材料学(包括纳米技术)等与超声医学相结合的一门新兴学科,它以靶向超声造影剂为探针,能够在分子水平无创性显示炎症、血栓、肿瘤的血管形成等,并且可以进行靶向治疗。随着多种新型超声分子探针不断被研制出来及各种新型超声造影技术的广泛应用,超声分子成像已成为当前医学影像学研究的热点之一。与传统的CT、MRI和光学分子成像技术相比,超声分子影像学具有一些独特的优势,主要包括:①无创、无毒、无放射污染;②能实时、动态、多次重复地对靶组织进行观察;③超声分子探针不仅可用于诊断,还可载基因或药物进行靶向治疗,实现影像介导下精准治疗,集诊断、治疗一体化;④可设计单靶点、多靶点和多模式的超声分子探针,并可实现“一种探针多模式分子成像”;⑤超声对解剖结构观察有明显优势,图像分辨力好,纵侧向探测深度较大,随着高频超声技术的发展,超声显微镜已能对细胞结构进行活组织观察,分辨率达到了与病理显微镜相媲美的水平;⑥通过敏感粒子声学定量(SPAQ)技术,能实现对肿瘤表达受体水平的在体、动态、实时定量;⑦敏感度高,随着超声探测技术的发展,已经可以探测到单个超声微泡的信号,微泡直径为 $1 \sim 3\mu\text{m}$,明显小于大多数细胞的尺寸,超高频超声可以探测到单个细胞甚至比单个细胞更微小结构的信号。随着分子生物学和现代超声医学的发展,超声分子影像学在疾病早期诊断和靶向治疗领域将极具发展潜力和应用前景。

靶向超声造影剂是超声分子影像学的核心与基础,超声分子成像技术是将特异性配体连接到小于红细胞的超声微泡造影剂或者纳米级微球造影剂表面,制备成靶向超声造影剂即超声分子探针,然后从静脉注入,使靶向超声造影剂通过血液循环特异性地积聚于病变部位,观察其超声显像情况,以此来反映病变组织在分子基础上的变化。随着对超声造影剂尤其是纳米造影剂研究的深入,超声分子影像学在疾病诊断、治疗中的作用越来越受到重视。

靶向超声造影剂,即超声分子探针,是指将特异性配体结合或连接到造影剂表面,

这些造影剂可以通过血液循环积聚到特定的目标组织上，从而使目标组织在超声影像中得到的特异性“标记”增强。理想的靶向超声造影剂要求体内循环半衰期长，且在靶区停留时间长；与靶位的结合牢固及具有高度特异性，且结合到靶位上的造影剂应在超声检查过程中保持稳定；用量少，最好是毫克级或更少；毒性小；具有携带治疗药物或基因的潜力。

靶向超声造影剂与靶点的结合主要通过以下两种方式来实现：利用造影剂外壳本身的化学和电荷特性，使其滞留并结合于病变部位；在造影剂表面连接上特异性的抗体或配体，使造影剂能结合到病变部位细胞所表达的特异性抗原上，达到靶向目的。超声分子影像学的发展主要伴随各型分子探针的不断改进，根据其发展和应用情况，超声分子探针主要分为以下几种类型。

（一）靶向超声微泡造影剂

目前唯一被批准在临床应用的是超声微泡造影剂，因此研究最多的超声分子探针是靶向超声微泡，包括脂质微泡、白蛋白微泡和生物聚合物微泡等。自 Gramiak 等首先将超声造影技术应用于临床以来，超声造影剂经历了游离微气泡造影剂、包裹空气微气泡造影剂之后，产生了以脂质、白蛋白、表面活性剂或高分子多聚物为膜，内部注以弥散度低的氟碳气体的包膜微泡造影剂，稳定性和有效性大大提高（图 1-1-1）。它是一种优良的血池显像剂，是针对血管内皮细胞分子成像的有效工具。但微泡型超声分子探针也存在着几个严重缺陷：①微泡粒径较大，不能穿过血管内皮间隙，靶向能力受到严重制约；②微泡稳定性不够，体内循环时间短；③制备方法上存在缺陷，产率低或具抗原性；④微泡其作为药物或基因载体，有效负载量低。

当然，对于微泡造影剂微米级尺寸（1～5 μm ）的特性，既有不利的一面，也存在有利的一面。一方面，因其微米级的尺寸，普通的超声微泡只能停留在血管腔内，不能到达血管外部位，因而在血管外没有非特异性的蓄积，那么在进行超声分子显像时非特异性的背景噪声就非常低；另一方面，由于不能穿过血管壁，分子显像就只能针对血管内的靶点，其应用范围较为局限。其显像功能应用主要局限于能反映在血管内皮细胞上的疾病，如血管生成、炎症过程及血栓形成等。当然，血管内内皮上仍存在许多反应血管新生和炎症病变的靶点，可有助于超声分子显像技术在疾病诊断和治疗监控中的应用。

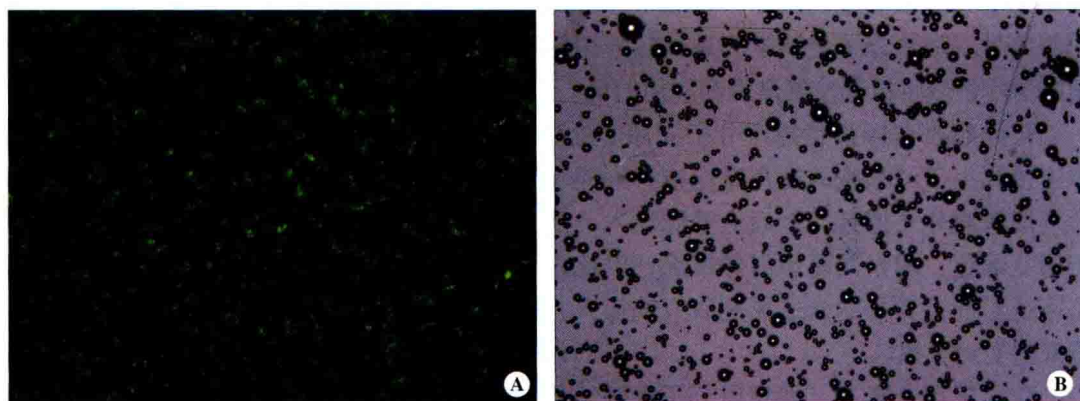


图 1-1-1 P-选择素靶向超声微泡与荧光二抗连接后发出绿色荧光（ $\times 400$ ）（B 为普通光镜图）

（二）超声纳泡或亚微米靶向超声分子探针

由于肿瘤血管壁不完整,具有相对较大内皮间隙,为 380 ~ 780nm,而且肿瘤组织存在淋巴引流障碍,因此肿瘤血管壁对药物和基因载体如脂质体、高分子微球/囊泡和一些生物大分子具有高通透性和滞留性,即高通透性和滞留性 (enhanced permeability and retention, EPR) 效应。有研究者尝试采用制备亚微米级 ($< 1\mu\text{m}$) 的靶向超声纳泡以期望穿过通透性增高的肿瘤血管内皮,进而达到与肿瘤细胞靶向结合的目的。Yin 等制备了一种直径在 $(436.8 \pm 5.7)\text{nm}$ 的超声纳泡,发现其不仅可以增强超声显像,还可以通过被动靶向作用穿过肿瘤血管内皮间隙,在肿瘤部位长时间积聚,而普通微米级的微泡超声则无法穿过肿瘤血管壁,并迅速被体内网状内皮系统清除。Fan 等在超声纳泡表面连接了靶向前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的单克隆抗体后,在前列腺癌裸鼠移植瘤模型可实现对肿瘤主动靶向显影,与非靶向超声纳泡相比,靶向超声纳泡在移植肿瘤部位超声显像的峰值时间和强度均明显增加。由于单克隆抗体分子质量较大,穿透力较弱,采用分子质量相对较小的纳米抗体与超声纳泡连接,可以进一步增强其靶向穿透力。Affibody 分子是一类新的由 58 个氨基酸残基组成、相对分子质量约为 6.5×10^3 的亲水性配体,其功能类似于抗体却又有着一些抗体所不具备的性质,如相对分子质量小、折叠速率快、选择性和亲和力高,以及结构稳定、可耐受化学修饰等,因此被称为“人工抗体”,靶向 HER2 的 Affibody 已被广泛应用于 HER2 阳性乳腺癌的靶向显像与治疗研究中。有研究将 HER2 靶向的 Affibody 连接到脂质纳泡制备成纳米级超声造影剂,在体内外实验中均显示了较好的穿透能力和靶向效果。小分子质量抗体和超声纳泡的应用为肿瘤血管外超声分子显像提供了一种新的方法。但与普通微泡相比,超声纳泡的背向散射信号明显减弱,其显影效果也将大大降低。

（三）液态氟碳纳米乳剂

为了克服超声微泡粒径较大、稳定性欠佳、不能穿过肿瘤血管内皮间隙等不足,国内外学者研制了另外一种新型的纳米级超声造影剂——液态氟碳纳米粒 (图 1-1-2)。其核心是氟碳液体,外层为脂质包裹,最外可连接配体,直径可小于 100nm,其粒径小、安全稳定性好,在体内的循环半衰期长,其聚集时半衰期可延长至数天。不同于气体全反射成像的超声微泡造影剂,它们可以穿过血管内皮间隙,实现血管外显像;并且只有当聚集于组织细胞表面时,才具有较强的反射和背向散射性能,从而在清晰的背景环境下有效地探测到强化突出的靶区病灶,可大大提高诊断的准确性。另外,液态氟碳纳米乳剂不仅可作为一种超声造影剂,而且还具有增强 CT 和磁共振显像的属性。Lanza 等将这种纳米乳剂与抗组织因子抗体偶联,显像猪血管成形术后发生过度拉伸的颈动脉,发现靶向造影剂大量结合于受到过度牵拉的那段血管平滑肌 (正是这部分平滑肌细胞高度表达组织因子),而使其影像显著增强;但对血管内皮的信号无明显影响。该结果有力佐证了液态氟碳纳米乳剂具有穿越血管内皮间隙的能力。但是,由于聚集显影与微泡类造影剂显影原理不同,氟碳纳米粒在声场中具有较弱的谐振性,因此其显影效果远不如微泡造影剂。

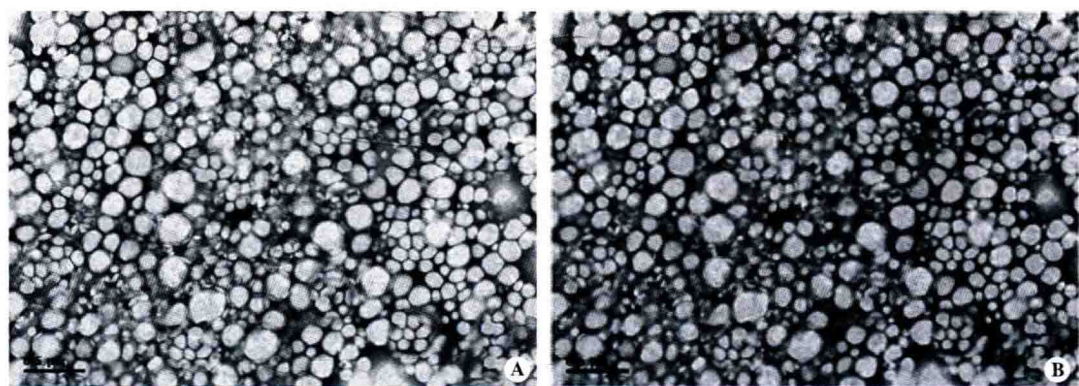


图 1-1-2 液态氟碳纳米粒光镜 (A) 及电镜 (B) 下观察

(四) 相变型超声分子探针

为了解决超声分子探针显像与穿透力之间的矛盾，国内外学者近年又研制了一种极具潜力的新型超声分子探针——液 - 气相变型氟碳纳米粒，并将其应用于肿瘤血管外分子显像与治疗，目前已成为超声分子显像与治疗研究领域的一大热点。研究发现，部分种类液态氟碳在一定条件下可以发生相变，由液态转变为氟碳气体 (PFC)。Rapoport 等以高分子材料为膜，全氟戊烷为核心制备的多功能纳米微球 (泡)，刚注入体内时温度尚低，全氟戊烷呈液态，使得拥有极小液体核心的纳米粒较易携带抗癌药物穿过肿瘤血管内皮间隙，进入肿瘤组织内部。然后，由于温度上升或在外力作用下全氟戊烷发生气化，以液体为核心的纳米微球转变成以气体为核心的纳米级微泡；并且微泡之间相互融合、扩大，进而转变成微米级微泡，从而在肿瘤组织内产生显著的超声增强显影，并可在超声辐照下破裂，释放出药物，从而靶向、有效地杀伤肿瘤细胞 (图 1-1-3)。

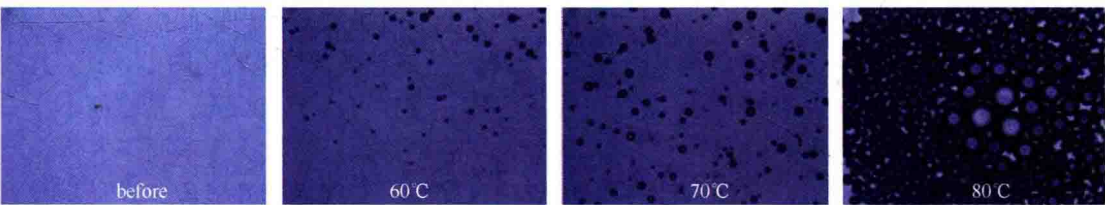


图 1-1-3 PLGA 包裹的相变型液态氟碳 (PFH) 纳米粒在体外随温度变化发生相变

相变型液态氟碳纳米粒较好地解决了微球 (泡) 粒径与增强超声显像之间的矛盾，成为一种理想的新型超声分子探针。一定能量的热、光、声均可促使液态氟碳产生相变，由于超声良好的穿透性和聚焦性能，声致相变 (acoustic droplet evaporation, ADV) 技术在研究中备受青睐。常用的几种液态氟碳 PFOB、PFH、PFP 和 PFCE 沸点分别为 142℃、56℃、29℃和 146℃。但 Rapoport 等的研究结果显示，产生相变的阈值还与微球的内 (P_{inside})、外 ($P_{outside}$) 表面张力 (σ) 差有关，他们在研究中发现由脂质或高聚物外壳表面张力所产生的外部压力使 PFP 微球显示了超乎正常的热稳定性，在生理温度范围内并未发生液气相的转变。这种球形乳剂特有的性质是因为物理学中拉普拉斯压力 (ΔP) (式 1.1.1) 的存在，

不同粒径大小的 PFP 微球相变温度可以通过安托万方程 [式 (1.1.2)] 进行估算：

$$\Delta P=P_{\text {inside }}-P_{\text {outside }}=\frac{2 \delta}{r} \tag{1.1.1}$$

$$\log _{10} P=A-\left(\frac{B}{T+C}\right) \tag{1.1.2}$$

上述公式 (1.1.1) 中 $P_{\text {inside }}$ 代表微球内部压力, $P_{\text {outside }}$ 代表微球外部压力, δ 代表表面张力, r 代表微球半径; 方程 2 中 T 代表绝对温度, A 、 B 和 C 均为常量, 通过上述方程可以估算出当 $\delta=30\text{mN/m}$ 和 $\delta=50\text{mN/m}$ 时, PFP 微球在生理温度下产生液气相变的半径阈值分别为 $4\mu\text{m}$ ($\delta=30\text{mN/m}$) 和 $6.4\mu\text{m}$ ($\delta=50\text{mN/m}$), 若微球半径小于此阈值就不能克服外界压力产生液气相转变。由脂质或高聚物包裹的 PFP 微球 δ 值均大于上述估算值, 所以可以得出结论: 当 PFP 纳米微球在没有超声辐照情况下, 在机体正常生理温度范围内是不会发生液气相转变的。这对于相变纳米粒通过肿瘤组织特有的高通透性和滞留性 (EPR) 效应在肿瘤局部渗透、聚集是非常有利的, Rapoport 等通过乳腺癌、胰腺癌移植瘤模型的超声显影对此进行了检测与证实。

另外, 根据公式不难发现, 相变阈值跟微球的粒径呈负相关, 微球粒径越小, 其发生相变的温度要求越高; 反之则越低。虽然 PFP 在常温下即可气化, 但将其包入 PLGA 高分子微球后, 其相变温度明显上升, 而在制备包裹 PFOB 脂质微球时加入铁剂则可显著降低其相变温度 (图 1-1-4)。在 ADV 研究中, 超声频率、脉冲和强度也会影响相变的阈值, 随超声频率及辐照时间增加, 相变阈值降低, 但相变形成微泡后, 低频超声辐照能更好地产生治疗效应所需的空化效应 (图 1-1-5)。另外, 将几种不同的液态氟碳混合, 其相变阈值也会发生变化。因此, 通过各种条件的控制, 可根据需要研制具有合适相变阈值的纳米粒, 并可利用合适的超声条件实现对其相变的安全可控。而且, 液态氟碳纳米粒具有很好的生物相容性, 在体内最终通过肺部呼吸的方式清除。总之, 相变型液态氟碳纳米粒最有潜力成为一种理想的新型超声分子探针。

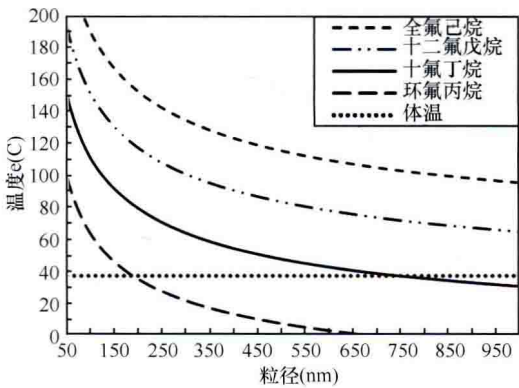


图 1-1-4 包裹不同类型液态氟碳的纳米粒随温度和粒径发生相变情况 [引自 Theranostics. 2012; 2(12):1185-1198]

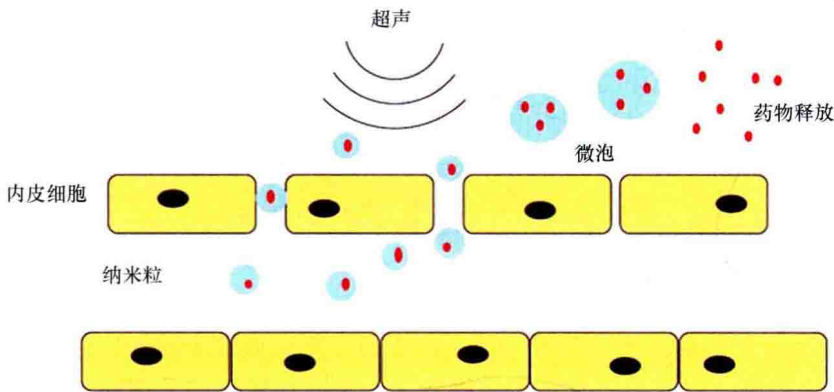


图 1-1-5 声致相变靶向递送药物示意图 (引自 Journal of Therapeutic Ultrasound. 2015; 3:20)

