靶向纳米超声造影剂在肿瘤诊疗的应用进展

曹旭利[1],郭荣荣[2],宋文智[1]
[1]山西医科大学医学影像学院,山西 太原 030001;[2]山西省肿瘤医院超声科,山西 太原 030000

摘要:早期识别肿瘤病灶并实施个体化精准疗法,一直是医学研究领域的关键挑战与核心目标。靶向纳米超声造影剂通过在造影剂表面修饰特异性配体,实现对肿瘤细胞或肿瘤微环境中特定分子标志物的精准识别,进而实现对肿瘤部位的特异性成像。靶向纳米微泡正在发展成为重要的造影剂和在目标区域递送药物的载体。本文首先从构建方法、靶向修饰策略及成像-治疗协同应用等维度,对近年来肿瘤靶向纳米超声造影剂的研发进展进行系统梳理,进而结合其临床转化所面临的关键挑战,探讨未来发展的潜在方向,旨在为新型多功能超声诊疗探针的设计与优化提供理论参考和实践思路。
关键词:靶向;纳米微泡;超声造影剂;肿瘤

Basic construction of targeted nano-ultrasonic contrast agents for tumor diagnosis and therapy

CAO Xuli[1], GUO Rongrong[2], SONG Wenzhi[1]
[1]College of Medical Imaging, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; [2]Department of Ultrasound, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030000, China

Abstract: Early identification of tumor lesions and implementation of individualized precision therapy have long been pivotal challenges and core objectives in medical research. Targeted nano ultrasound contrast agents achieve precise recognition of specific molecular markers within tumor cells or the tumor microenvironment by modifying the contrast agent surface with specific ligands, thereby enabling specific imaging of tumor sites. Targeted nanobubbles are emerging as significant contrast agents and drug delivery carriers to targeted regions. This paper provides a systematic review of recent advancements in the research and development of tumor-targeted nano ultrasound contrast agents, covering aspects such as construction methods, targeted modification strategies, and the synergistic application of imaging and therapy. Furthermore, it explores potential directions for future development in light of the key challenges encountered in clinical translation, aiming to offer theoretical insights and practical guidance for the design and optimization of novel multifunctional ultrasound diagnostic and therapeutic probes.
Keywords: targeted; nanobubbles; ultrasound contrast agents; tumor

医学超声成像技术已逐步发展成为现代临床医学领域中兼具安全性、实时性与高性价比的标准医学成像系统,并在疾病诊断、治疗监测与健康评估等多个关键环节中得到广泛运用。二维超声成像在分辨率方面存在局限,而超声造影剂的应用可实质性改善其成像性能。超声造影剂是将微气泡经静脉注射进入体内,微气泡在超声作用下产生强烈的背向散射信号,从而清晰显示血管结构和组织血流灌注情况。研究表明,纳米微泡是一种优良的新型超声造影剂,不仅对肿瘤有良好的诊断性能,还可增强肿瘤局部的治疗效果,正成为潜在的双重诊断与治疗剂,在肿瘤精准诊疗领域展现出广阔的应用前景[1]。基于此,本综述系统梳理靶向纳米超声造影剂的构建方法、靶向修饰策略及其在肿瘤诊断与治疗中的应用进展,为新型多功能纳米超声造影剂的研发优化与临床转化应用提供参考依据,推动肿瘤精准超声诊疗技术的进一步发展。

收稿日期:2025-12-17
基金项目:山西省自然科学研究面上项目(202203021211044)
作者简介:曹旭利,在读硕士研究生,E-mail: 1519888751@qq.com
通信作者:郭荣荣,硕士,主任医师,E-mail: 1169219545@qq.com

1 纳米超声造影剂

在超声造影技术中,根据尺寸特征的不同,现有微泡造影剂主要分为两种类型:一种是微米级微泡,其粒径介于1~10 μm,已在临床超声成像中广泛应用;另一种为纳米级微泡,其直径小于1 μm,后者作为新型超声造影剂,有望进一步提高超声造影的诊疗效果[2-4]。在血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子等促血管生成因子的异常刺激下,肿瘤局部微环境出现不受调控的新生毛细血管形成的病理过程[5]。生理状态下,正常组织的微血管内皮间隙具有致密特性,且内皮细胞保持良好的结构完整性[6];而在实体瘤组织中,肿瘤新生血管的内皮孔直径范围为380~780 nm,同时其内皮细胞的结构完整性显著受损,这一结构特点为造影剂的组织穿透提供了关键生物学基础[7]。相比于正常组织,一定尺寸的分子由于肿瘤血管内皮间隙增宽及淋巴回流缺失,常更易在肿瘤组织内富集,这一现象被定义为高通透性和滞留效应,是目前实现肿瘤组织被动靶向治疗的核心机制[8,9]。由于自身尺寸的限制,微米级微泡仅能滞留于血管管腔内发挥显影功能,但其无法穿透肿瘤血管内皮间隙,因此不能通过外渗机制浸润至肿瘤实质区域,这

一特性可能对其诊断效能与治疗效果产生局限性影响。与之相比，粒径<1000 nm的纳米级微泡凭借其小尺寸优势而具有良好的组织穿透能力，能够很好地突破肿瘤血管内皮间隙，进入血管外肿瘤组织区域，从而实现对血管外肿瘤组织的精准显影。该特性将传统的血管内成像模式拓展为可提供血管外组织信息的新型成像方式，因此被认为在优化分子成像效果与增强治疗药物递送效率方面具有显著应用潜力。

2 靶向纳米超声造影剂的构建

在肿瘤精准诊疗领域，传统纳米超声造影剂因缺乏靶向性，难以实现肿瘤组织的特异性成像与精准药物递送，限制了其临床应用价值。随着分子影像学的发展，靶向修饰已成为提升纳米超声造影剂诊疗性能的核心策略，通过在纳米微泡表面引入特异性配体，可赋予其主动识别肿瘤组织的能力，推动超声医学从传统影像诊断向分子水平的诊疗一体化模式转变[10, 11]。鉴于纳米微泡在肿瘤诊疗中的巨大潜力，如何通过有效的构建方法赋予其主动靶向能力，已成为研究的关键。

2.1 构建方法

为提升纳米微泡的靶向特异性，以实现肿瘤局部的超声造影诊断成像与抗肿瘤药物靶向释放，研究者通过在纳米微泡表面修饰或偶联多种特异性配体（包括抗体、多肽及碳水化合物等）。此类配体可在肿瘤等病理状态下，特异性识别并结合病变组织或细胞表面高表达的分子[12]。此外，可将多种分子共修饰于纳米微泡载体表面，以增强其与靶标的结合效率，实现纳米微泡的靶向功能化修饰，使其能经血液循环精准抵达靶器官或靶组织[13, 14]。当靶向纳米微泡被超声击破后，所载药物在局部释放并穿透微血管壁，通过主动靶向与被动靶向的协同作用，促使超声造影剂在靶器官或靶组织处高效富集，既显著增强声学信号以优化成像效果，又可实现局部靶向治疗，为肿瘤的早期诊断与精准治疗提供了新途径。配体与纳米微泡的高效、稳定偶联是构建靶向纳米超声造影剂的核心环节，直接决定造影剂的靶向识别特异性与体内生物稳定性。纳米微泡的靶向构建方法有直接掺入法、生物素-亲和素桥接法、碳二亚胺法与马来酰亚胺-硫醇法、吸附法等。

2.1.1 直接掺入法 直接掺入法作为靶向纳米微泡构建的经典策略之一，具有工艺简便、靶向分子活性保留良好等优势。直接掺入法是利用靶向分子与纳米微泡膜材料的相容性或结构适配性，在纳米微泡制备期间将靶向分子直接加入纳米微泡成膜材料中，从而使微泡本身获得靶向性能的优势。目前临床及科研中常用的膜材料有蛋白质、聚合物、脂质、表面活性剂等[15]。其中脂质因具有天然的生物相容性优势而得到广泛应用，脂质纳米微泡的膜结构多为磷脂双分子层，而磷脂是构成生物体细胞膜的重要组成成分，这一结构相似性使其在体内循环中具有免疫原性低、生物降解性好，全身毒副作用低的优势，因此脂质纳米微泡是超声造影剂的常见类型[16]。相比之下，聚合物膜材料虽稳定性更强，但与靶向分子的相容性较差；蛋白质类膜材料虽生物安全性高，但制备过程中易受温度影响导致靶向分子活性下降，故直接掺入法更适用于脂质基纳米微泡的靶向修饰。脂质材料具有生物相容性、低免疫原性及良好生物降解性，与直接掺入法温和制备、保留活性的特点高度匹配，所制靶向微泡体内循环半衰期长、全身毒副作用低，更适配临床转化需求；靶向配体可耐受纳米微泡合成条件，降低制备难度，利于规模化生产，为临床推广提供支撑。

在制备靶向脂质纳米微泡时，将偶联脂质分子与普通磷脂（如二棕榈酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺）按比例混合，加入水相后经超声乳化、气体包裹，此过程中偶联脂质分子的疏水端（磷脂链）会与普通磷脂的疏水端共同嵌入脂质双分子层的疏水区，亲水端的靶向配体（如叶酸、抗体片段）则朝向纳米微泡外表面，即产生具备靶向结合能力的纳米微泡，无需其他后修饰过程及复杂化学反应可直接靶向结合肿瘤细胞表面对应受体（如叶酸受体、Her2受体）的能力[17]。此类配体的优势在于具备较高的纳米微泡合成条件耐受性，在高温、有机溶剂等合成环境中均能保持其结构稳定性与生物活性，从而实现与纳米微泡外壳的有效结合。在乳腺癌模型中，叶酸修饰的脂质纳米微泡通过直接掺入法制备后，对叶酸受体阳性的4T1细胞的特异性结合率显著优于非靶向微泡组，为乳腺癌的早期超声诊断提供了高特异性探针[18]。但是此方法使靶向分子易被稀释，表面密度难以精确控制，影响靶向效率。未来通过优化脂质混合比例、精准调控配体修饰密度等精准制备技术，有望进一步提升其靶向效率与临床转化潜力，为肿瘤的精准超声诊疗提供更可靠的技术支撑。结合当前研究与临床需求，直接掺入法需优化制备工艺，精准调控脂质比例、靶向配体用量，实现靶向分子表面密度精准控制，减少批次差异，提升靶向效率稳定性；此外，需加强体内实验与临床研究，验证所制靶向微泡在不同肿瘤模型及临床场景中的安全性与有效性，解决体内循环中配体脱落、微泡破裂等问题。

2.1.2 生物素-亲和素桥接法 生物素-亲和素桥接法基于生物素与亲和素之间的特异性非共价相互作用，通过“桥接”模式实现靶向配体与纳米微泡的高效偶联。该方法不受其他生物分子的干扰，且其相互作用是分子之间最强的相互作用之一，不依赖于共价键的形成，在体

内低pH值、高温和酶解环境条件下仍可维持，具有较高的稳定性[19, 20]。生物素与亲和素间的结合生物素化是一种易于操作的修饰方法，已广泛应用于蛋白质、脂质、水凝胶和聚合物[21]。具体而言，将生物素链接到纳米微泡的壳层中后，再用亲和素做“桥接”，使其与靶细胞表面的生物素化配体发生特异性的结合；该体系的核心优势在于亲和素分子含4个生物素结合位点，可以形成多位点连接的构架，提升配体的装载效率[22]。该方法弥补了直接掺入法在大分子配体修饰、多配体共修饰等场景下的不足。虽然生物素-亲和素桥接法具有显著优势，但仍存在一定局限，该方法制备流程较直接掺入法更为复杂，规模化生产难度较大；此外，亲和素为蛋白质类分子，存在潜在的免疫反应风险，限制了其临床转化应用。

该方法的高稳定性的优势，使其能适应体内复杂环境，为靶向微泡的体内应用提供了保障。但需正视其局限性，制备流程复杂、规模化生产困难及潜在免疫风险，均制约了其临床转化进程。未来研究需聚焦简化制备工艺、降低亲和素免疫原性，同时结合其优势与直接掺入法等策略互补，进一步提升其应用价值，推动靶向纳米微泡的临床转化。

2.1.3 *碳二亚胺法与马来酰亚胺-硫醇法* 碳二亚胺法与马来酰亚胺-硫醇法是两类针对不同官能团的共价偶联技术，具有较好的连接稳定性，可有效避免体内循环过程中配体脱落导致的靶向失效[23]。碳二亚胺法的作用机制是通过化学反应使纳米微泡壳层表面的羧基(-COOH)与目标靶向配体分子中的胺基(-NH_2)发生缩合反应，形成稳定的酰氨键(-CONH-)[24]，从而实现配体与纳米微泡的共价连接；由于纳米微泡壳层表面羧基的天然反应活性较低，直接反应易存在偶联产率低、非特异性结合率高等问题，实际操作中常采用1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)/N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)混合活化体系来进行反应优化[25]。该方法具有反应条件温和、适用配体范围广等优势，广泛应用于各类含氨基配体的靶向纳米微泡修饰。碳二亚胺法通过共价键实现配体与纳米微泡的稳定连接，是常用的靶向修饰方法，其反应温和、适配各类含氨基配体，弥补了部分方法适用范围窄的不足。EDC/NHS混合体系可解决羧基活性低导致的偶联产率低、非特异性结合问题，提升其实用性。但该方法依赖配体含氨基结构，且共价反应可能损伤配体活性，未来需优化反应条件、简化流程，扩大其应用范围。

在马来酰亚胺-硫醇法的偶联过程中，首先将马来酰亚胺基团与纳米微泡合成所用的聚乙二醇脂质分子进行偶联，同时将巯基(-SH)修饰于目标配体分子表面，随后利用马来酰亚胺基团与巯基之间的特异性反应，形成稳定的硫醚键(-S-)，最终实现配体与纳米微泡的共价连接[26]。该反应具有极高的特异性，仅与巯基发生反应，不与氨基、羧基、羟基等其他常见生物官能团相互作用，有效避免了非特异性偶联。此外，该方法常与PEG修饰同步进行(马来酰亚胺-PEG-脂质偶联物)，可在实现靶向修饰的同时，减少网状内皮系统清除。同时，形成的硫醚键在生理环境中具有良好的稳定性，能够保障靶向造影剂在体内循环过程中配体不脱落，因此尤其适用于对靶向特异性与体内稳定性要求较高的肿瘤靶向纳米超声造影剂构建。马来酰亚胺-硫醇法凭借巯基反应的高特异性，可有效规避非特异性偶联，是高特异性靶向微泡构建的优选方法。其可与PEG修饰同步进行，减少网状内皮系统清除，结合硫醚键的生理稳定性，保障体内配体不脱落，适配肿瘤靶向造影剂的高要求。但该方法需对配体进行巯基修饰，增加操作步骤，且巯基易氧化影响反应效率，未来需优化工艺、抑制巯基氧化，提升其适用性与便捷性。

2.1.4 *静电吸附法* 在靶向纳米超声造影剂的研究中，静电吸附法是一种备受关注的方法。其核心优势是无需改变分子结构或引入化学交联剂，仅依靠分子间的相互作用力实现靶向配体的固定[27]，简化了制备流程，同时最大限度的保留材料的生物相容性与功能活性。纳米微泡表面通常带有负电荷，可以通过电荷吸引作用与带正电的靶向配体形成离子键，进而实现快速吸附[28]。已有研究表明溶液体系的离子强度、pH值等环境参数对吸附效产生较大的影响；适当提高溶液体系的离子强度有助于对带电粒子与微泡间的静电吸附起到屏蔽作用，使二者的结合更稳定；此外，在体系中呈现中性pH条件下可以更好的保持配体的生物活性[29]，这对靶向治疗尤为重要，因为生物活性的维持直接关系到配体在体内的定位和作用效果。静电吸附法凭借无需改变分子结构、不用化学交联剂的核心优势，简化制备流程的同时保留配体生物活性与材料相容性，且制备温和、无需有机溶剂，成为靶向纳米超声造影剂研究的热点方法。其通过电荷吸引实现配体快速吸附，而离子强度、pH值的调控的可优化吸附稳定性与配体活性，进一步提升其实用性。但该方法依赖电荷相互作用，体内复杂环境易影响吸附稳定性，且适配配体受电荷限制，未来需聚焦环境适应性优化，拓宽配体适配范围，推动其向临床转化。

2.2 *纳米超声造影剂的靶向修饰*

经靶向修饰后的纳米微泡，可通过表面配体与肿瘤组织或肿瘤细胞表面特异性受体的识别与结合，显著增强其对肿瘤组织的靶向选择性；同时，表面修饰过程还能有效降低纳米微泡的非特异毒性，为其在肿瘤诊断与

治疗领域的应用奠定基础。目前用于纳米微泡靶向修饰的配体有血管内皮生长因子(VEGF)抗体、转铁蛋白(Tf)、叶酸(FA)、透明质酸(HA)等[30]。

2.2.1 VEGF VEGF是调节肿瘤血管生成的因子,主要作用于内皮细胞,促进新血管的形成,刺激内皮细胞的增殖和存活,同时还可以增加血管通透性。在正常人体内,新生血管为正常细胞的基本活动提供了充足的氧气和丰富的营养物质。然而,在人体肿瘤中,肿瘤的乏氧微环境致使VEGF过表达,导致人体在短时间内产生过量的新生血管,进而促使肿瘤细胞大量分裂增殖[31]。

血管内皮生长因子受体(VEGFR)是表达在内皮细胞膜上的一类跨膜蛋白,其共有3种受体基因,分别为VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3。恶性肿瘤内皮细胞表达的VEGFR-2是肿瘤血管生成的主要因素[32]。VEGF作为VEGFR-2的配体,可以与其结合,参与调控新生血管的同时,可作为特异性靶点与纳米微泡超声造影剂结合,增强造影剂在肿瘤部位的聚集能力,实现疾病的分子靶向成像;此外,携载VEGFR-2抗体的靶向纳米超声造影剂可用于肿瘤抗血管生成治疗。有研究构建了以VEGFR-2为靶点的超声微泡,用于肝癌的特异性显像,同时表明该靶向超声造影剂可在肝癌早期显示抗血管生成治疗后肿瘤血流灌注的变化[33]。

VEGF/VEGFR-2通路是肿瘤血管异常增生的关键,也是靶向超声成像与抗血管生成干预的理想靶点。以该受体为靶点的纳米微泡,可精准锚定肿瘤新生血管,提升显影辨识度,助力早期癌变检出,且兼顾诊断与疗效评估,为肿瘤个体化诊疗提供依据。但单一受体靶向受靶点异质性影响存在局限,后续可通过多靶点联合修饰提升精准度与适用范围。

2.2.2 Tf Tf是一种糖蛋白,对铁离子具有高亲和力,通过结合和铁离子来转运和调节人体细胞中的铁水平。DNA合成、细胞代谢和增殖在内的各种生物过程都需要铁[34]。由于肿瘤细胞的快速增殖,对铁的需求量增加,与正常细胞相比,肿瘤细胞膜上的转铁蛋白受体(TfR)表达水平显著上调,尤其高表达于乳腺癌、神经胶质瘤、肺腺癌、慢性淋巴细胞白血病和肝癌等,且TfR的表达呈现出明显的组织特异性和病理相关性[35]。因此,TfR可作为纳米微泡超声造影剂的靶点,从而实现高效率的肿瘤诊断及靶向治疗。Tf则可作为特异性配体与肿瘤细胞膜上的TfR结合,且具有多种优势,包括无毒、非免疫原性以及可生物降解性等[36]。超声纳米微泡可将转铁蛋白连接于微泡表面,特异性靶向选择肿瘤细胞,显著提高超声造影显像效果;同时,微泡可作为药物载体,通过超声微泡破坏技术定点释放药物,尤其在脑部肿瘤中,超声可使血脑屏障无创、短暂、可逆地开放,从而充分提高药物透过率[37, 38]。Tf-TfR系统凭借肿瘤高表达特征与强靶向亲和力,成为超声诊疗的重要靶点。Tf修饰的纳米微泡既能精准富集于肿瘤区域,提高微小病灶检出率,又可协同超声介导药物递送,突破血脑屏障等生理屏障,实现诊断与治疗的一体化。但TfR表达存在异质性,单一靶向可能受限,未来可联合多靶点修饰,进一步增强靶向精准度与治疗有效性。

2.2.3 FA FA受体(FR)是细胞膜表面的糖蛋白分子,作为介导叶酸代谢及下游信号通路的关键分子,FR在DNA合成、细胞增殖调控、DNA损伤修复及细胞内信号转导级联反应中均发挥不可或缺的调控作用[39];而上述生物学过程的异常激活或调控失衡,是肿瘤细胞发生发展的核心分子机制之一,因此FR的功能在肿瘤生物学研究中具有重要意义。FR以4种亚型存在-FRα、FRβ、FRδ和FRγ,其中FRα的研究最多[40, 41]。FR在多种肿瘤组织中呈高表达状态,而在正常组织中的表达水平则相对有限[42],这使其成为肿瘤诊断和治疗的绝佳靶点。在恶性肿瘤组织中表达的FR-α,仍保留着定位于细胞表面的分布特征及结合叶酸的生物学活性;凭借这些固有特性,肿瘤细胞表面的FR-α可成为选择性超声造影剂的制备靶点。通过将纳米超声造影剂与FA偶联,可以增强超声造影剂与肿瘤细胞的亲和力,提高造影剂在肿瘤组织中的聚集时间;同时,FA靶向纳米超声造影剂还可作为运输载体,包裹药物对肿瘤达到精准治疗的效果。SORAYA研究中36%的铂类耐药卵巢癌筛选人群符合FRα高表达标准,表明FRα靶向诊断及治疗具有较广的潜在适用人群[43]。FR尤其是FRα,因在肿瘤组织高表达、正常组织低表达的特性,成为肿瘤靶向诊疗的优质靶点,其介导的叶酸结合能力的保留,为FA靶向纳米超声造影剂的研发提供了核心支撑。FA偶联的造影剂可实现肿瘤精准显像,同时作为药物载体完成靶向给药,兼顾诊断与治疗价值。但FR亚型表达存在肿瘤异质性,单一FRα靶向可能无法覆盖所有肿瘤类型,后续可结合多靶点修饰,进一步提升靶向精准度。

2.2.4 HA HA是构成细胞外基质的核心组分[44]。在HA的分子结构中,存在羟基、羧基以及N-乙酰基等活性基团,这些基团为后续开展化学修饰工作提供了可行条件[45]。此外,HA具有生物相容性好、化学修饰多样性、非免疫原性等优点[46]。CD44是肿瘤细胞表面高表达的特异性受体,HA对CD44受体具有高亲和力,因此,利用HA修饰纳米超声造影剂,有助于实现纳米载体在肿瘤组织中的聚集[47]。有学者开发出一种经HA修饰的脂质体载体,该载体可同时负载顺铂与橙皮素,此纳米递送系统不仅能明显提高纳米颗粒在三阴性乳腺癌中的摄取效率、增强化疗治疗成效,还能够有效阻

滞肿瘤的侵袭与转移过程，与此同时，其对正常组织产生的毒副作用也可得到显著减轻[48]。HA凭借良好的生物相容性、多样的化学修饰潜力及对CD44受体的高亲和力，成为肿瘤靶向纳米超声造影剂修饰的优选配体。HA修饰可实现载体向CD44高表达肿瘤组织的精准聚集，增强化疗效果、抑制肿瘤转移并降低正常组织毒副作用。但HA易被体内透明质酸酶降解，后续需优化修饰工艺、抑制HA降解，进一步提升靶向稳定性与临床应用价值。

3 靶向纳米超声造影剂在肿瘤诊疗中的应用

3.1 靶向纳米超声造影剂在肿瘤诊断中的应用

目前，超声检查是肿瘤疾病检出最常用的方式，传统的超声成像技术虽然具有无创、便捷、实时等优势，但因缺乏特异性，对肿瘤微小病灶的检测能力有限。靶向纳米超声造影剂依托其纳米级粒径特性与主动靶向功能，可显著提升自身在肿瘤组织中的富集效率，进而为实现高效的肿瘤超声诊断提供关键支撑。此外。靶向超声造影剂可与荧光、核磁等其他诊断技术结合，形成双模态或多模态诊断系统，进一步提高早期肿瘤的诊断效率。有学者在研究早期乳腺癌诊断中应用携抗血管内皮生长因子受体2及人上皮生长因子受体2双靶向纳米级超声造影剂，数据显示肿瘤组织增强，单靶向纳米超声造影剂组与非靶向聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米造影剂组比较也有差异[49]，表明该双靶向纳米级超声造影剂在荷瘤鼠体内具有较好的靶向增强显影效果。

3.2 靶向纳米超声造影剂在肿瘤治疗中的应用

化疗作为恶性肿瘤治疗中的核心方法之一，虽广泛应用于临床，但由于化疗药物的生物利用度低、系统毒性大、多药耐药性及非特异性靶向等问题，导致临床疗效欠佳。在体内生理环境中，外源基因/药物易受酶解作用影响，往往在抵达靶细胞之前就发生降解，故难以充分发挥其生物学效应。纳米级靶向超声造影剂作为性能优良的基因/药物递送载体[50]，不仅能有效包裹并保护外源基因/药物免受酶解破坏，还能凭借其高效靶向性与超声响应性控释特性，显著提升靶组织区域的基因/药物富集浓度，在保证治疗效果前提下，大幅降低给药剂量，并减少对正常组织的损伤。此外，超声靶向纳米泡破坏技术是实现精准递送的关键支撑，该技术通过静脉注射携载基因或药物的纳米级超声造影剂，借助超声成像实时定位靶肿瘤组织后，利用低频超声辐照使纳米泡破裂，在释放所载基因/药物的同时，通过声孔效应与空化效应使肿瘤细胞膜形成可逆性通透性通道，将被装载的基因/药物递送入靶肿瘤组织内部，达到精准靶向给药的目的[51]。有研究以VEGFR-2抗体为靶向剂，合成了负载胞嘧啶脱氨酶-胸苷激酶双自杀基因的靶向阳离靶向子纳米微泡，利用超声波触发纳米微泡爆破机制，提高了侵袭性膀胱癌的基因转染效率和体外治疗效果[52]。

4 总结与展望

综上所述，靶向纳米超声造影剂具有应用于肿瘤诊疗的巨大潜力，对靶向纳米超声造影剂来说，其具有诊断及治疗双重优势：就诊断层面来说，可以提高肿瘤组织的超声回声强度和声阻抗，增加肿瘤区域能够检测到的超声信号，从而大幅提高肿瘤病灶的检出率和诊断精度，有利于临床早期发现与精准判断肿瘤；就治疗层面来说，作为药物/基因的运载工具，其可在运载过程中有效保持药物活性及基因完整性，避免药物/基因被机体代谢失活、损伤，且降低全身毒性，对肿瘤整体治疗效果起着积极作用。另外，靶向纳米超声造影剂构建方式的多样化也有利于针对不同患者的针对性更优效果的达成。

靶向纳米超声造影剂是一项无创、非侵入性的肿瘤诊疗新技术，而把这项优秀的技术与其它学科新技术结合起来形成双模态或多模态诊疗一体化系统有可能打破目前肿瘤治疗的困境。

参考文献：

[1] Wen YT, Guo D, Zhang J, et al. Clinical photoacoustic/ultrasound dual-modal imaging: Current status and future trends[J]. Front Physiol, 2022, 13: 1036621.

[2] de Maar JS, Rousou C, van Elburg B, et al. Ultrasound-mediated drug delivery with a clinical ultrasound system: *in vitro* evaluation [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 768436.

[3] Marathe D, Bhuvanashree VS, Mehta CH, et al. Low-frequency sonophoresis: a promising strategy for enhanced transdermal delivery[J]. Adv Pharmacol Pharm Sci, 2024, 2024: 1247450.

[4] Andrews LE, Chan MH, Liu RS. Nano-lipospheres as acoustically active ultrasound contrast agents: evolving tumor imaging and therapy technique[J]. Nanotechnology, 2019, 30(18): 182001.

[5] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. Cancer Discov, 2022, 12(1): 31-46.

[6] Liu JQ, Du H, Shi YX. Role and underlying mechanisms of miR-200 family in breast cancer (Review)[J]. Int J Oncol, 2026, 68(4): 1-18.

[7] Su CH, Ren XJ, Nie F, et al. Current advances in ultrasound-combined nanobubbles for cancer-targeted therapy: a review of the current status and future perspectives[J]. RSC Adv, 2021, 11(21): 12915-28.

[8] Dasgupta A, Sofias AM, Kiessling F, et al. Nanoparticle delivery to tumours: from EPR and ATR mechanisms to clinical impact[J]. Nat Rev Bioeng, 2024, 2(9): 714-6.

[9] Kraus S, Khandadash R, Hof R, et al. Novel nanoparticle-based cancer treatment, effectively inhibits lung metastases and improves survival in a murine breast cancer model[J]. Front Oncol, 2021, 11: 761045.

[10] Peng YL, Zhu LH, Wang LF, et al. Preparation of nanobubbles modified with a small-molecule CXCR4 antagonist for targeted drug delivery to tumors and enhanced ultrasound molecular imaging[J].

Int J Nanomed, 2019, 14: 9139-57.

[11] Zhou L, Zhou J, Wang ZY. Research on the mechanism of “cold tumor” formation and immunotherapy for its transformation into “hot tumor”[J]. Oncol Res, 2026, 34(3): 1-10.

[12] Lu LW, Xu QZ, Wang J, et al. Drug nanocrystals for active tumor-targeted drug delivery[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(4): 797.

[13] Lu T, Gao JJ, Zhu P, et al. The multi-target protective effects of quercetin in cerebrovascular diseases: a dietary strategy for endothelial repair and neuroprotection[J]. Front Nutr, 2026, 13: 1775964.

[14] Ainiwan A, Wei YY, Dou J, et al. Functional evaluation of constructed pseudo-endogenous microRNA-targeted myocardial ultrasound nanobubble[J]. Front Med, 2023, 10: 1136304.

[15] 闫 梦, 何朝星, 李 凤, 等. 微泡超声造影剂的研究与应用概况[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(5): 629-36.

[16] Martí J, Calero C. Modeling and simulation of lipid membranes[J]. Membranes, 2022, 12(6): 549.

[17] Rajora MA, Dhaliwal A, Zheng M, et al. Quantitative pharmacokinetics reveal impact of lipid composition on microbubble and nanoprogeny shell fate[J]. Adv Sci, 2024, 11(4): 2304453.

[18] Ma ZR, Wan H, Wang WZ, et al. A theranostic agent for cancer therapy and imaging in the second near-infrared window[J]. Nano Res, 2019, 12(2): 273-9.

[19] Huang ZC, Song WT, Chen XS. Supramolecular self-assembled nanostructures for cancer immunotherapy[J]. Front Chem, 2020, 8: 380.

[20] Lyu YC, Martínez Á, D’Incà F, et al. The biotin‐avidin interaction in biotinylated gold nanoparticles and the modulation of their aggregation[J]. Nanomaterials, 2021, 11(6): 1559.

[21] Deng DK, Li X, Zhang JJ, et al. Biotin‐avidin system-based delivery enhances the therapeutic performance of MSC-derived exosomes[J]. ACS Nano, 2023, 17(9): 8530-50.

[22] Sitta J, Howard CM. Applications of ultrasound-mediated drug delivery and gene therapy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11491.

[23] Imantay A, Mashurov N, Zhaisanbayeva BA, et al. Doxorubicin-conjugated nanoparticles for potential use as drug delivery systems [J]. Nanomaterials, 2025, 15(2): 133.

[24] 申戴佳, 朱连华, 刘 玉, 等. 携载AMD070的靶向超声纳米泡的构建及其抑制乳腺癌细胞生长的效能评估[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(5): 473-9.

[25] Soler M, Lechuga LM. Biochemistry strategies for label-free optical sensor biofunctionalization: advances towards real applicability[J]. Anal Bioanal Chem, 2022, 414(18): 5071-85.

[26] Pan TT, Sun YY, Shi YF, et al. Endothelial delivery of simvastatin by LRP1-targeted nanoparticles ameliorates pathogenesis of Alzheimer’s disease in a mouse model[J]. Alzheimers Res Ther, 2025, 17(1): 193.

[27] Rana D, Desai N, Salave S, et al. Collagen-based hydrogels for the eye: a comprehensive review[J]. Gels, 2023, 9(8): 643.

[28] Ren WS, Tang Q, Cao HY, et al. Biological preparation of chitosan-loaded silver nanoparticles: study of methylene blue adsorption as well as antibacterial properties under light[J]. ACS Omega, 2023, 8 (25): 22998-3007.

[29] Da C, Zhang X, Alzobaidi S, et al. Tuning surface chemistry and ionic strength to control nanoparticle adsorption and elastic dilational modulus at air-brine interface[J]. Langmuir, 2021, 37 (19): 5795-809.

[30] Ciftci F, Özarslan AC, Kantarci İC, et al. Advances in drug targeting, drug delivery, and nanotechnology applications: therapeutic significance in cancer treatment[J]. Pharmaceutics, 2025, 17 (1): 121.

[31] Pérez-Gutiérrez L, Ferrara N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(11): 816-34.

[32] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. Cell, 2019, 176(6): 1248-64.

[33] 汤 阳, 孔文韬, 张小龙, 等. 小鼠HCCLM3肝癌模型中超声分子成像对抗血管生成治疗的早期评价[J]. 肿瘤影像学, 2019, 28(2): 72-7.

[34] Torti SV, Torti FM. Iron: the cancer connection[J]. Mol Aspects Med, 2020, 75: 100860.

[35] Hong LQ, Li W, Li Y, et al. Nanoparticle-based drug delivery systems targeting cancer cell surfaces[J]. RSC Adv, 2023, 13(31): 21365-82.

[36] Kesharwani P, Kumar V, Goh KW, et al. PEGylated PLGA nanoparticles: unlocking advanced strategies for cancer therapy[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1): 205.

[37] Wu HY, Zhou Y, Xu LX, et al. Mapping knowledge structure and research frontiers of ultrasound-induced blood-brain barrier opening: a scientometric study[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 706105.

[38] Shao YS, Luo JY, Tu SS, et al. Ultrasound-driven atherosclerosis nanomedicine: from mechanical, cavitation, and sonodynamic therapies to bedside translation[J]. J Nanobiotechnol, 2025, 23 (1): 758.

[39] Gonzalez T, Muminovic M, Nano O, et al. Folate receptor alpha: a novel approach to cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1046.

[40] Tie Y, Zheng H, He ZY, et al. Targeting folate receptor β positive tumor-associated macrophages in lung cancer with a folate-modified liposomal complex[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5: 6.

[41] Pan SY, Lu C, Lu HD, et al. Prognostic correlation analysis of colorectal cancer patients based on monocyte to lymphocyte ratio and folate receptor-positive circulating tumor cells and construction of a machine learning survival prediction models[J]. Front Oncol, 2025, 15: 1531836.

[42] Shrestha B, Tallila M, Matilainen O. Folate receptor overexpression induces toxicity in a diet-dependent manner in C. elegans[J]. Sci Rep, 2024, 14: 1066.

[43] Matulonis U, Lorusso D, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA study (LBA 4)[J]. Gynecol Oncol, 2022, 166: S50.

[44] Uddin MB, Holl MMB, Chowdhury EH. Delivery of siRNAs against selective ion channels and transporter genes using hyaluronic acid-coupled carbonate apatite nanoparticles

synergistically inhibits growth and survival of breast cancer cells［J］. Int J Nanomed, 2024, 19: 7709-27.

［45］Milne C, Song RJ, Johnson M, et al. Dual-modified hyaluronic acid for tunable double cross-linked hydrogel adhesives［J］. Biomacromolecules, 2024, 25(4): 2645-55.

［46］Chen TJ, Wan L, Xiao YC, et al. Curcumin/pEGCG-encapsulated nanoparticles enhance spinal cord injury recovery by regulating CD74 to alleviate oxidative stress and inflammation［J］. J Nanobiotechnol, 2024, 22(1): 653.

［47］Kong LZ, Zhou D, Mo GY, et al. Multi-response Au-nanohybrid composite triggered NIR-light for effective anti-tumor therapy in animal model［J］. Int J Nanomed, 2025, 20: 7153-68.

［48］Yang YL, Long Y, Wang YS, et al. Enhanced anti-tumor and anti-metastasis therapy for triple negative breast cancer by CD44 receptor-targeted hybrid self-delivery micelles［J］. Int J Pharm, 2020, 577: 119085.

［49］李晓钰, 杜 晶, 杨仕平, 等. 携抗HER2抗体和抗VEGFR2抗体聚乳酸羟基乙酸双靶向纳米高分子超声造影剂制备及体外实验研究［J］. 上海交通大学学报: 医学版, 2016, 36(1): 23-7, 32.

［50］Xu XL, Yu SQ, Liu XY, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction-mediated inhibition of livin expression accelerates ovarian cancer cell apoptosis［J］. Genet Res, 2021, 2021(1): 7624346.

［51］辛 莹, 周厚妊, 张 月, 等. 纳米级靶向超声造影剂在癌症诊疗中的研究进展［J］. 医学影像学杂志, 2021, 31(6): 1067-70.

［52］Hu C, Jiang DP, Wu M, et al. Ultrasound-mediated nanobubble destruction (UMND) facilitates the delivery of VEGFR2-targeted CD-TK-loaded cationic nanobubbles in the treatment of bladder cancer［J］. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(6): 1415-26.

（编辑:郎 朗）