

荧光成像应用之脑部疾病研究

大脑是大多数中枢神经系统疾病的重要器官。他们的诊断和治疗需要快速、经济高效、高分辨率和高灵敏度的成像。脑成像技术，包括磁共振成像 (MRI)、计算机断层扫描 (CT)、正电子发射断层扫描 (PET) 等。然而，由于扫描时间长、灵敏度、空间分辨率低，这些方法仍需要优化以提取更全面的信息。而荧光成像具有非侵入性、高成像分辨率和灵敏度等特点，可实现脑部疾病的实时、灵敏、无创成像。但有限的组织穿透深度和空间分辨率是脑深部成像的主要瓶颈，与可见光与 NIR-I 区相比，NIR-II 具有更少的体内光子散射和吸收，更强的成像信噪比、更深的组织穿透深度以及更高的时空分辨率，在用于深部组织脑疾病成像具有更大优势。在这里，我们总结了基于荧光探针在脑部疾病深层组织成像的应用进展。

■ 脑血管成像

在大脑中包含着许多极为精密的血管，而脑血管在 NIR-II 荧光窗口的可视化极大地推进了 NIR-II 荧光成像在脑疾病诊断方面的研究。例如，单壁碳纳米管 (SWCNTs) 显示出穿透完整头皮和头骨的能力，在小鼠大脑中达到 3 mm 的深度，并达到 4 μm 的高空间分辨率^[1]，随着荧光成像系统的升级，脑血管在 NIR-II 荧光窗口的成像发展迅速，例如，基于砷化镓的量子点具有的高空间分辨率，可以精确勾勒出脑血管的轮廓^[2]，并且能够以高分辨率和速度描绘小鼠脑脉管系统的详细 3D 定量流程图^[3]，基于有机荧光团^[4]和稀土掺杂的纳米颗粒^[5]等都可实现对脑血管进行无创高分辨率成像，对脑血流速度动态成像和跟踪，以较高分辨率动态记录脑血管中的血液灌注，为血流动力学研究和血管性脑疾病研究提供可靠方法。

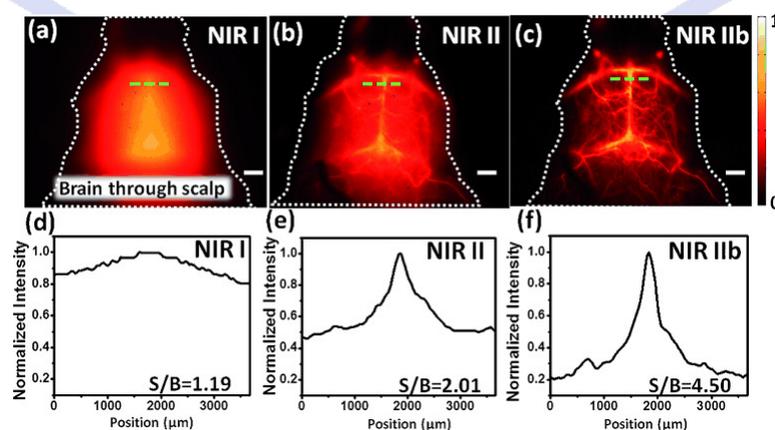


图 1: 使用 SWCNTs 在小鼠脑内的 NIR-I (a)、NIR-II (b) 和 NIR-IIb (c) 区域的脑血管荧光图像及相应的 SBR



■ 炎症性脑疾病成像

通过 NIR-II 的脑血管荧光成像也可以监测炎症性脑疾病，如脑膜炎、脑炎、败血症和其他疾病被认为与炎症引起的血脑屏障通透性变化有关，发炎脑血管的信噪比与健康脑血管具有显著差异^[6]，因此通过 NIR-II 荧光成像可以进一步研究脑血管炎症对疾病的影响。过量的活性氧和活性氮（ROS/RNS）是脑卒中、脑炎等多种炎症性疾病的重要特征，因此可以通过采用 ROS/RNS 的探针激活策略实现病灶区域的 NIR-II 荧光成像，响应病灶微环境内 ROS/RNS，将正常组织和肿病灶区域区分开来。例如，将 PbS QDs 封装于 Fe²⁺配位的含有病毒蛋白修饰的囊泡中的可逆型 NIR-II 荧光探针以实时监测病毒感染期间的 ROS/RNS 浓度，用于病毒性脑炎的动态可视化^[7]。

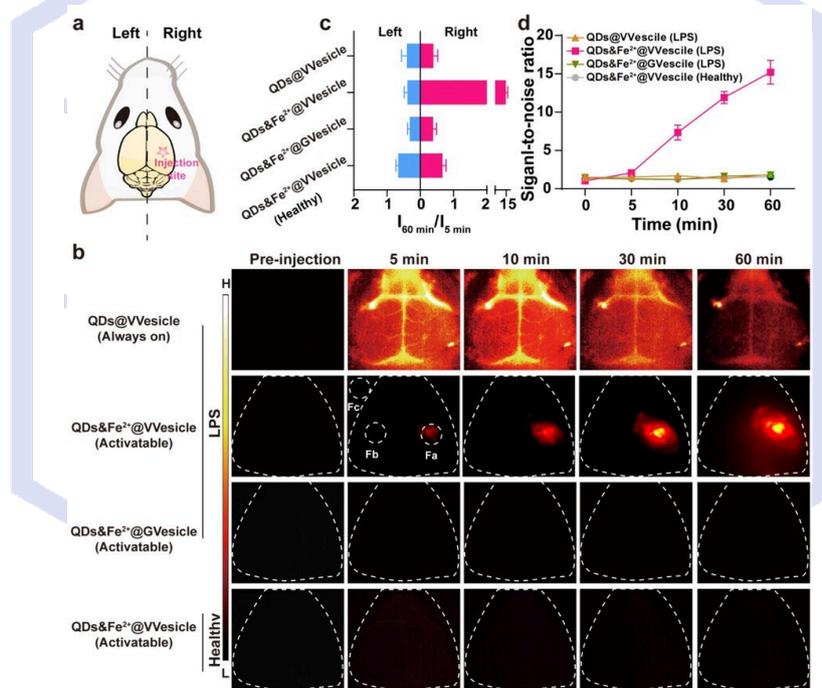


图 2: PbS QDs 封装于 Fe²⁺配位的含有病毒蛋白修饰的囊泡中的可逆型 NIR-II 荧光探针用于病毒性脑炎体内荧光成像。

■ 脑损伤成像

脑损伤主要由创伤性和非创伤性脑损伤，创伤性脑损伤（TBI）发生在外力诱发脑损伤时。除开放性伤口外，TBI 损伤还涉及广泛的弥漫性或局灶性损伤，如脑内水肿和血肿，导致与严重程度和受累部位相关的进一步神经损伤，基于脑血管的高分辨率 NIR-II 荧光成像

广州博鹭腾生物科技有限公司

网站: www.btlux.com

电话: 400-856 2998

地址: 广东省广州市黄埔区崖鹰石路 9 号森瑞春生物科技园 A 栋 7 楼



来诊断脑损伤是可以实现的。例如，在 1550nm 处发射的 Ag₂Se 量子点敏化镧系元素掺杂纳米探针被用于缺血性脑卒中损伤和 TBI 的灵敏可视根据观察到的异常血液灌注率和受损的血脑屏障实现缺血性脑卒中损伤的灵敏诊断^[8]。脑损伤也可以通过相关生物标志物成像诊断，例如中性粒细胞浸润被认为是脑缺血/再灌注最重要的病理特征，为此，用补体 C3 蛋白修饰 NIR-II 纳米荧光探针以识别中性粒细胞，实现了脑缺血/再灌注过程中中性粒细胞浸润的灵敏可视化^[9]。

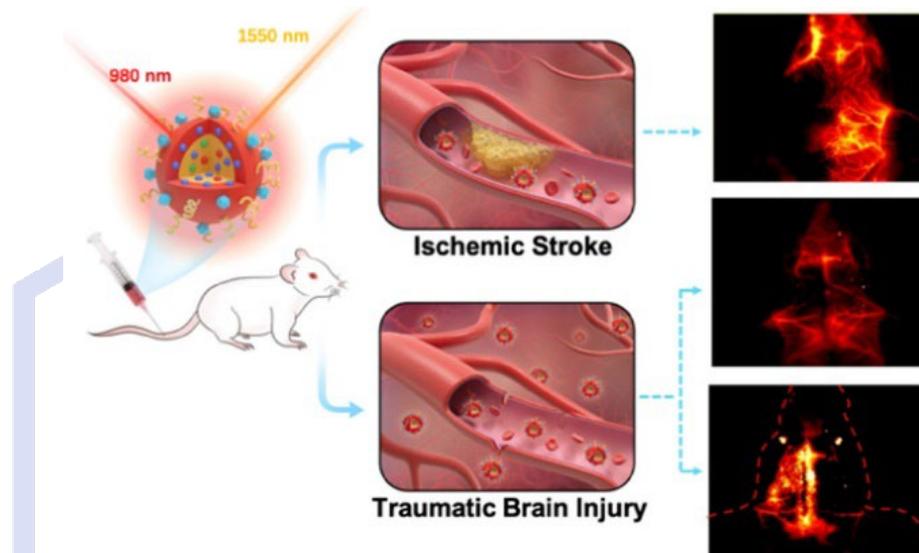


图 3: Ag₂Se 量子点敏化镧系元素掺杂纳米探针用于小鼠缺血性中风和创伤性脑损伤的 NIR-II 荧光成像;

PHOTON TECHNOLOGY

■ 神经退行性疾病成像

神经退行性疾病是一组无法治愈的异质性疾病，包括肌萎缩侧索硬化症（ALS）、阿尔茨海默氏症（AD）与帕金森氏症（PD）等，是神经元进行性结构或功能退化的结果。参与病理过程的分子可以作为分子成像的靶标。例如， β -淀粉样蛋白（缩写为 A- β 或 A β ）和 Tau 蛋白，通过靶向 A β 和 Tau 蛋白以足够的空间分辨率为 AD 的疾病状态提供快速、精确的成像，通过抑制扭曲的分子内电荷转移效应与 (A β) 原纤维结合时特异性激活其 NIR-II 荧光，实现阿尔茨海默病小鼠模型中 A β 斑块的体内可视化^[10]。

■ 脑肿瘤成像

脑肿瘤，包括原发性脑肿瘤和脑转移瘤，是最致命的癌症之一。手术切除是目前最有效

广州博鹭腾生物科技有限公司

网站: www.btlux.com

电话: 400-856 2998

地址: 广东省广州市黄埔区崖鹰石路 9 号森瑞春生物科技园 A 栋 7 楼



的治疗方法。然而，大多数分子造影剂和治疗药物不能通过血脑屏障（BBB），导致脑肿瘤的诊断不敏感和治疗迟缓。例如，传统 NIR-II 有机荧光团 CH1055 可以以微米级分辨率和毫米级穿透深度描绘小鼠异种移植瘤中植入的人脑肿瘤，出色的信噪比有利于图像引导下的肿瘤切除^[11]。同时合理设计的 NIR-II 纳米荧光探针可用于脑肿瘤成像精确诊断和有效治疗。例如，基于靶向肽修饰的镱基镧系元素纳米颗粒的设计，结合聚焦超声（FUS）打开 BBB，将它们有效地递送至神经胶质瘤在 NIR-IIb 窗口下小原位胶质瘤(大小 < 3 mm, 深度 > 3mm) 的靶向成像^[12]。另外，利用 M2pep 多肽靶向肿瘤相关巨噬细胞对神经胶质瘤也可以进行有效的 NIR-II 荧光免疫成像以评估药物治疗效果^[13]。

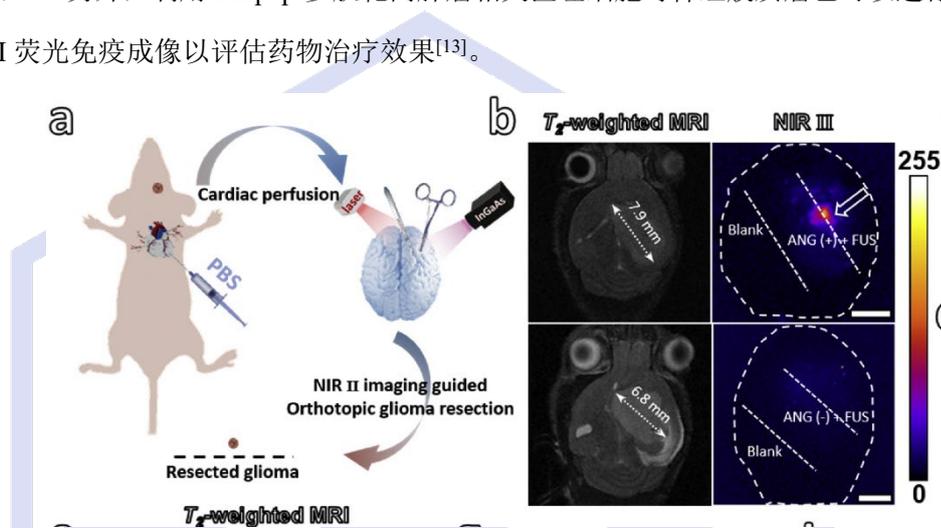


图 5: NIR-IIb 荧光成像引导下切除深部和小型原位胶质瘤的示意图; b) 胶质瘤的 MRI 图像(左)和心脏灌注后切除的大脑的 NIR-IIb 荧光图像(右);

参考文献:

- [1] DIAO S, BLACKBURN J L, HONG G, et al. Fluorescence Imaging In Vivo at Wavelengths beyond 1500 nm [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(49): 14758-62.
- [2] FRANKE D, HARRIS D K, CHEN O, et al. Continuous injection synthesis of indium arsenide quantum dots emissive in the short-wavelength infrared [J]. *Nature Communications*, 2016, 7(1): 12749.
- [3] BRUNS O T, BISCHOF T S, HARRIS D K, et al. Next-generation in vivo optical imaging with short-wave infrared quantum dots [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2017, 1(4): 0056.
- [4] LI B, LU L, ZHAO M, et al. An Efficient 1064 nm NIR-II Excitation Fluorescent Molecular Dye for Deep-Tissue High-Resolution Dynamic Bioimaging [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(25): 7483-7.
- [5] WANG W, FENG Z, LI B, et al. Er³⁺ self-sensitized nanoprobes with enhanced 1525 nm downshifting emission for NIR-IIb in vivo bio-imaging [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2021, 9(12): 2899-908.
- [6] LIU R, QIU Y, WU F, et al. Dual-Wavelength Comparative Imaging Based on a Novel NIR-II/IIb Emissive Rare Earth-Doped Nanoparticle [J]. *Advanced Optical Materials*, 2023, 11(17): 2300378.

广州博鹭腾生物科技有限公司

网站: www.blflux.com

电话: 400-856 2998

地址: 广东省广州市黄埔区崖鹰石路 9 号森瑞春生物科技园 A 栋 7 楼



[7] CHEN H J, QIN Y, WANG Z G, et al. An Activatable and Reversible Virus-Mimicking NIR-II Nanoprobe for Monitoring the Progression of Viral Encephalitis [J]. *Angewandte Chemie (International ed in English)*, 2022, 61(39): e202210285.

[8] SONG D, ZHU M, CHI S, et al. Sensitizing the Luminescence of Lanthanide-Doped Nanoparticles over 1500 nm for High-Contrast and Deep Imaging of Brain Injury [J]. *Analytical Chemistry*, 2021, 93(22): 7949-57.

[9] JICKLING G C, LIU D, ANDER B P, et al. Targeting Neutrophils in Ischemic Stroke: Translational Insights from Experimental Studies [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2015, 35(6): 888-901.

[10] MIAO J, MIAO M, JIANG Y, et al. An Activatable NIR-II Fluorescent Reporter for In Vivo Imaging of Amyloid- β Plaques [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2023, 62(7): e202216351.

[11] ANTARIS A L, CHEN H, CHENG K, et al. A small-molecule dye for NIR-II imaging [J]. *Nature Materials*, 2016, 15(2): 235-42.

[12] REN F, LIU H H, ZHANG H, et al. Engineering NIR-IIb fluorescence of Er-based lanthanide nanoparticles for through-skull targeted imaging and imaging-guided surgery of orthotopic glioma [J]. *NANO TODAY*, 2020, 34.

[13] ZHU H, REN F, WANG T, et al. Targeted Immunoimaging of Tumor-Associated Macrophages in Orthotopic Glioblastoma by the NIR-IIb Nanoprobes [J]. *Small*, 2022, 18(30): 2202201.

