

## ◆ 综述

## Progresses of targeted ultrasound contrast imaging in diagnosis and treatment of breast cancer

GUO Fengjuan, XU Jinfeng\*, LIU Yingying, SUN Yu, WEN Min, SU Lili  
(Department of Ultrasonography, Shenzhen People's Hospital, Second Clinical Medical  
College of Jinan University, Shenzhen Medical Ultrasound Engineering  
Center, Shenzhen 518020, China)

[Abstract] Breast cancer is one of the common malignant tumors in women, of which the pathogenesis is still unclear. Early diagnosis and treatment can improve the prognosis of patients with breast cancer. With the development of ultrasound molecular imaging technologies, targeted ultrasound molecular imaging technology provides a new method for diagnosis and treatment of breast cancer. The application progresses of targeted ultrasound contrast imaging in diagnosis and treatment of breast cancer were reviewed in this article.

[Keywords] breast neoplasms; ultrasonography; contrast media

DOI:10.13929/j.1003-3289.201808087

## 靶向超声造影在乳腺癌诊断与治疗中的研究进展

郭凤娟, 徐金锋\*, 刘莹莹, 孙瑜, 温敏, 苏莉莉

(深圳市人民医院超声科 暨南大学第二临床医学院 深圳市超声医学工程中心, 广东 深圳 518020)

[摘要] 乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一, 发病机制尚未明确, 早期诊断和治疗可以改善患者预后。随着超声分子影像技术的发展, 靶向超声造影为乳腺癌的诊断及治疗提供了新的技术手段。本文对靶向超声造影在乳腺癌诊断和治疗中的应用进展做一综述。

[关键词] 乳腺肿瘤; 超声检查; 造影剂

[中图分类号] R737.9; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2019)03-0459-04

乳腺癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>, 发病率高、发病年龄范围广<sup>[2-3]</sup>, 但其发病机制及发展过程尚未明确<sup>[4]</sup>。早发现、早诊断、早治疗是预防、诊断及治疗乳腺癌的重要手段<sup>[5]</sup>。常规乳腺成像方法包括乳腺超声、钼靶 X 线及 MRI 等<sup>[6-8]</sup>。其中钼靶 X 线诊断乳腺癌的敏感度高, 但不适用于致密性乳腺癌; MRI 对乳腺等软组织具有良好的对比度, 但对钙化灶敏感度较低, 易致误诊。超声检查具有实时、经济、简便、安全无创的优点, 但常规超声不能满足鉴别诊断乳腺良恶性肿块的临床需求<sup>[9]</sup>。随着超声分子影像技术

的发展, 靶向超声造影为乳腺癌的诊断及治疗提供了新的手段<sup>[10]</sup>。本文对靶向超声造影在乳腺癌诊断和治疗中的应用进展进行综述。

### 1 靶向超声造影的原理

靶向超声造影主要针对靶向造影剂表面连接的特异性配体, 通过血液循环特异性识别并结合特定的受体或靶组织, 使病变组织显影增强, 或达到局部治疗的目的。靶向超声造影剂联合靶向微泡破坏技术可将携带药物或基因修饰的超声微泡造影剂定点释放到病变部位, 靶向诊断或治疗疾病。超声微泡造影剂主要以

[基金项目] 国家自然科学基金(81771841)、深圳市科创委自由申请项目(JCYJ20160422162835246)。

[第一作者] 郭凤娟(1990—), 女, 湖南邵阳人, 硕士, 助理研究员。研究方向: 分子影像与基因治疗。E-mail: somnuguo@163.com

[通信作者] 徐金锋, 深圳市人民医院超声科 暨南大学第二临床医学院 深圳市超声医学工程中心, 518020。E-mail: xujingfeng@yahoo.com

[收稿日期] 2018-08-17 [修回日期] 2018-12-14

气体为核心,以白蛋白<sup>[11]</sup>、脂质<sup>[12]</sup>或多聚体<sup>[13-14]</sup>等为壳膜。目前药物或基因与超声微泡造影剂结合的方式主要包括<sup>[15]</sup>:①药物或基因嵌入微泡膜中间;②药物或基因通过非共价键或静态吸附作用直接结合在微泡表面;③某些药物可与气体一起被脂质包被于微泡内部;④疏水性药物可混合在脂质体微泡油脂层内,形成一层薄膜包绕在微泡内部,其外包被一层稳定的膜,这种结合方式下的微泡可连接抗体,以靶向释放药物。

## 2 靶向超声造影诊断乳腺癌的进展

由于靶向超声造影可以在分子水平无创评价各种病理组织和器官的变化,其在乳腺癌诊断方面备受青睐。静脉注射靶向造影剂后,造影剂经血液循环特异性地聚集在靶分子过表达的细胞表面,此时在外加低频超声声场的作用下,微泡发生周期性收缩、膨胀,产生较强回波信号,导致微泡与周围组织形成较强的 SNR。在微泡注射前后分别检测成像信号,采用相应软件获得注射微泡前后信号差值,以信号差值减去循环血池内的本底信号,即可获得靶向结合的微泡信号,并通过微泡信号强度判定乳腺肿块的良恶性<sup>[16]</sup>。

目前靶向超声造影诊断乳腺肿瘤的靶向分子成像原理及方法主要有 2 种。①以乳腺肿瘤新生血管内皮表达大量的生长因子受体和黏附分子家族受体作为靶向结合位点,制备可与肿瘤新生血管内皮细胞特异性结合的靶向造影剂,实现对乳腺癌的诊断成像。Bachawal 等<sup>[17]</sup>应用 I 型跨膜蛋白 B7-H3 靶向造影剂对乳腺癌转基因小鼠进行超声分子成像,结果显示乳腺癌组织的成像信号显著高于正常乳腺组织;Xu 等<sup>[18]</sup>使用携带血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR2) 和 p53 抗体的双靶向造影剂对 MCF-7 原位乳腺癌小鼠进行超声分子成像,发现肿瘤新生血管显影明显增强;Li 等<sup>[19]</sup>通过缀合选择性神经肽 Y 的 Y1 配体制备荧光微泡,发现其对过表达的 Y1 受体乳腺癌细胞具有高亲和力和高特异性;Willmann 等<sup>[20]</sup>分别对局灶性乳腺癌和卵巢癌患者静脉注射缀合激酶插入域受体 (kinase insert domain receptor, KDR) 临床级别的靶向造影剂,结果显示声像图中乳腺癌和卵巢癌的成像信号与病变组织 KDR 表达 (免疫组织化学) 结果均匹配良好。②以乳腺肿瘤细胞表面特异性受体为结合位点,制备亲肿瘤细胞的靶向造影剂,以实现乳腺癌诊断成像。Jiang 等<sup>[21]</sup>制备了缀合人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, Her-2) 抗体的新型长效赫塞汀靶向微泡,并分别与 SK-BR3

(高表达 Her-2) 和 MDA-MB-231 (低表达 Her-2) 乳腺癌细胞孵育,结果显示其对 SK-BR3 乳腺癌细胞的黏附能力显著优于 MDA-MB-231 细胞,且可增强造影效果。李小宇等<sup>[22]</sup>采用异型双功能交联剂将乳腺癌上皮组织高度异常表达的抗黏蛋白 1 (mucin 1, MUC1) 单克隆抗体结合至微泡表面,发现其能很好地识别并黏附在乳腺癌细胞表面。Du 等<sup>[23]</sup>制备具有 VEGFR2 和 Her-2 特异性靶点的新型双靶向微泡,其在小鼠乳腺癌模型中的超声成像信号显著高于单靶向和非靶向微泡的成像信号。陈园园等<sup>[24]</sup>制备具有叶酸配体的靶向超声造影剂,发现携叶酸的靶向微泡具有特异结合 MCF-7 乳腺癌细胞的能力并可增强体外超声成像信号。

## 3 靶向超声造影治疗乳腺癌的研究进展

作为一种靶向治疗载体,微泡可在超声波的作用下破裂,并释放药物或基因进入细胞内、血管壁、甚至组织间隙,促进基因转染和表达以及药物在局部组织的高浓度释放,从而达到对靶组织定向治疗的目的;同时,微泡破裂时产生的空化作用可损伤细胞,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡<sup>[25]</sup>。随着影像学技术的发展,乳腺癌的治疗已进入新纪元。与传统治疗方法相比,靶向治疗能够更高效并选择性地抑制肿瘤生长,促进肿瘤细胞凋亡。

### 3.1 携带药物的超声造影剂在治疗乳腺癌中的应用

目前,超声造影剂主要通过携带姜黄素、紫杉醇、阿霉素等药物靶向治疗乳腺癌。静脉注射微泡后,微泡随血液循环定位并结合在靶组织或靶器官,在超声波的作用下,微泡携带的药物定位释放在靶组织或靶器官。这种定位释放技术不但可减少药物用量,还有利于提高药物在病变组织中的浓度,进而增强治疗效果。Li 等<sup>[26]</sup>报道,携载姜黄素的微泡联合低强度脉冲超声可促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡,提高姜黄素的抗肿瘤效果。Zhang 等<sup>[27]</sup>制备的以碳纳米管为载体、缀合紫杉醇及叶酸的新型多功能靶向微泡可显著抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖。Song 等<sup>[28]</sup>通过改进的双乳液蒸发工艺与碳化二亚胺技术,将赫塞汀、超顺磁性氧化铁和紫杉醇共同嵌入微泡脂质膜中,制备出具有超声、磁共振和光声三峰成像的多模态造影剂,显著提高了对乳腺癌的靶向治疗效果。姚元志等<sup>[29]</sup>制备的集叶酸受体、阿霉素、黑色素于一体的多功能造影剂不仅具有较好的体外超声、光声显像能力,而且对 MDA-MB-231 乳腺癌细胞增殖有显著抑制作用。

### 3.2 携带基因的超声造影剂在乳腺癌治疗中的应用

基因治疗成功与否的关键在于外源基因能否突破血管内皮和细胞膜而与微泡连接。微泡在超声波作用下破裂时产生空化作用,使血管内皮细胞间隙增大,细胞膜通透性增加,有利于基因跨膜转运,提高基因转染率,促进基因在组织内表达,抑制肿瘤生长。Zhao 等<sup>[30]</sup>制备了先锋因子 FOXA1 负载卟啉的阳离子超声微泡造影剂,对乳腺癌小鼠静脉注射此微泡造影剂后,其乳腺癌组织信号明显增强。Ji 等<sup>[31]</sup>将 miRNA-133a 基因与阳离子微泡孵育一段时间后获得的 miRNA-133a 微泡静脉注射到 MCF-7 乳腺癌荷瘤小鼠体内,同时给予超声辐照,结果显示荷瘤小鼠的肿瘤生长被抑制,小鼠存活率提高。Dai 等<sup>[32]</sup>在超声引导下向大鼠乳腺癌瘤体内注射超声造影剂和 p53 基因(促进 p53 表达),发现乳腺癌生长被抑制。

#### 4 问题与展望

近年来,随着靶向超声造影技术的深入研究,其在乳腺癌中的应用也展示出广阔的前景。目前已有临床级别的分子靶向造影剂应用于人体乳腺癌的报道<sup>[20]</sup>。但靶向造影剂应用于乳腺癌的诊断及治疗仍面临一些尚待解决的问题:①如何制备更经济、更稳定的靶向造影剂;②如何提高药物或基因与微泡的结合率;③如何实现与靶组织更长时间的稳定结合;④如何实现载药造影剂的靶向聚集以及所载基因的高表达;⑤携带药物或基因的靶向造影剂在人体的安全性及有效性。对于上述问题还需要进一步研究与论证。

#### [参考文献]

- [1] Lukong KE. Understanding breast cancer—The long and winding road. *BBA Clin*, 2017, 7:64-77.
- [2] Zhang J, Li X, Huang R, et al. A nomogram to predict the probability of axillary lymph node metastasis in female patients with breast cancer in China: A nationwide, multicenter, 10-year epidemiological study. *Oncotarget*, 2017, 8(21):35311-35325.
- [3] Stewart BW, Wild CP. *World Cancer Report 2014: International Agency for Research on Cancer*. Geneva: World Health Organization, 2014:16-53.
- [4] 孙志华, 郇晖, 刘益巧, 等. 乳腺癌靶向治疗的研究进展. *生命科学*, 2017, 21(3):275-282.
- [5] 罗娅红. 乳腺癌的影像学诊断进展和研究方向. *中国医学影像技术*, 2017, 33(5):645-646.
- [6] Yuan WH, Li AF, Chou YH, et al. Clinical and ultrasonographic features of male breast tumors: A retrospective analysis. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0194651.
- [7] Thigpen D, Kappler A, Brem R. The role of ultrasound in screening dense breasts—a review of the literature and practical solutions for implementation. *Diagnostics*, 2018, 8(1):1-14.
- [8] Bickelhaupt S, Steudle F, Paech D, et al. On a fractional order calculus model in diffusion weighted breast imaging to differentiate between malignant and benign breast lesions detected on X-ray screening mammography. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0176077.
- [9] 汤磊磊, 易维真. 医学影像技术在乳腺癌中应用研究概述. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(4):176-177.
- [10] 陈雪飞. 乳腺癌的超声治疗新发展趋势探究. *医学信息(中旬刊)*, 2010, 5(5):1324-1325.
- [11] 黄秋红, 高礼善, 杨晓玲, 等. 一种靶向蛋白质超声微泡的制备及表征. *重庆科技学院学报(自然科学版)*, 2017, 19(6):63-67.
- [12] Mustafi D, Fernandez S, Markiewicz E, et al. MRI reveals increased tumorigenesis following high fat feeding in a mouse model of triple-negative breast cancer. *NMR Biomed*, 2017, 30(10). doi:10.1002/nbm.3758.
- [13] You Y, Liang X, Yin T, et al. Porphyrin-grafted lipid microbubbles for the enhanced efficacy of photodynamic therapy in prostate cancer through ultrasound-controlled in situ accumulation. *Theranostics*, 2018, 8(6):1665-1677.
- [14] Baghirov H, Snipstad S, Sulheim E, et al. Ultrasound-mediated delivery and distribution of polymeric nanoparticles in the normal brain parenchyma of a metastatic brain tumour model. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0191102.
- [15] Unger EC, Matsunaga TO, McCreery T, et al. Therapeutic applications of microbubbles. *Eur J Radiol*, 2002, 42(2):160-168.
- [16] Abou-Elkacem L, Bachawal SV, Willmann JK. Ultrasound molecular imaging: Moving toward clinical translation. *Eur J Radiol*, 2015, 84(9):1685-1693.
- [17] Bachawal SV, Jensen KC, Wilson KE, et al. Breast cancer detection by B7-H3-targeted ultrasound molecular imaging. *Cancer Res*, 2015, 75(12):2501-2509.
- [18] Xu L, Du J, Wan C, et al. Ultrasound molecular imaging of breast cancer in MCF-7 orthotopic mice using goldnanoshelled poly(lactic-co-glycolic acid) nanocapsules: A novel dual-targeted ultrasound contrast agent. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13:1791-1807.
- [19] Li J, Tian Y, Shan D, et al. Neuropeptide Y Y<sub>1</sub> receptor-mediated biodegradable photoluminescent nanobubbles as ultrasound contrast agents for targeted breast cancer imaging. *Biomaterials*, 2017, 116:106-117.
- [20] Willmann JK, Bonomo L, Carla TA, et al. Ultrasound molecular imaging with BR55 in patients with breast and ovarian lesions: First-in-human results. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19):2133-2140.
- [21] Jiang Q, Hao S, Xiao X, et al. Production and characterization of a novel long-acting Herceptin-targeted nanobubble contrast agent specific for Her-2-positive breast cancers. *Breast Cancer*, 2016, 23(3):445-455.
- [22] 李小叶, 张鹏, 罗文, 等. 携抗 MUC1 单克隆抗体的超声造影剂微

泡制备及体外寻靶实验. 现代生物医学进展, 2017, 17(10): 1815-1817.

[23] Du J, Li XY, Hu H, et al. Preparation and imaging investigation of dual-targeted C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>-filled PLGA nanobubbles as a novel ultrasound contrast agent for breast cancer. *Sci Rep*, 2018, 8(1):3887-3901.

[24] 陈园园, 徐枫, 杨辉, 等. 构建叶酸修饰的乳腺癌靶向纳米超声造影微. *中国组织工程研究*, 2016, 20(30):4425-4433.

[25] Bekerredjian R, Kroll RD, Fein E, et al. Ultrasound targeted microbubble destruction increases capillary permeability in hepatomas. *Ultrasound Med Biol*, 2007, 33(10):1592-1598.

[26] Li Y, Wang P, Chen X, et al. Activation of microbubbles by low-intensity pulsed ultrasound enhances the cytotoxicity of curcumin involving apoptosis induction and cell motility inhibition in human breast cancer MDA-MB-231 cells. *Ultrason Sonochem*, 2016, 33(16):26-36.

[27] Zhang J, Zhang Y, Liu J, et al. Targeting property and toxicity of a novel ultrasound contrast agent microbubble carrying the targeting and drug-loaded complex FA-CNTs-PTX on MCF7 cells. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 158:16-24.

[28] Song W, Luo Y, Zhao Y, et al. Magnetic nanobubbles with potential for targeted drug delivery and trimodal imaging in breast cancer: An in vitro study. *Nanomedicine (Lond)*, 2017, 12(9):991-1009.

[29] 姚元志, 王志刚, 张亮, 等. 制备叶酸受体靶向载阿霉素/黑色素多功能造影剂及体外超声/光声显像. *中国介入影像与治疗学*, 2018, 15(5):286-290.

[30] Zhao R, Liang X, Zhao B, et al. Ultrasound assisted gene and photodynamic synergistic therapy with multifunctional FOXA1-siRNA loaded porphyrin microbubbles for enhancing therapeutic efficacy for breast cancer. *Biomaterials*, 2018, 173(8):58-70.

[31] Ji Y, Han Z, Shao L, et al. Evaluation of in vivo antitumor effects of low-frequency ultrasound-mediated miRNA-133a microbubble delivery in breast cancer. *Cancer Med*, 2016, 5(9): 2534-2543.

[32] Dai Y, Wang X, Hu H. Ultrasound-guided injections of ultrasound contrast agents and p53 gene for the treatment of rat with breast cancer. *Biomedical Res*, 2017, 28(20):8724-8730.

## 《实用磁共振成像技术》(第 4 版)已出版

由英国安格利亚鲁斯金大学凯瑟琳·韦斯特布鲁克教授、美国宾夕法尼亚影像教育委员会 CEO 卡罗琳·考特·罗斯、英国剑桥安格利亚鲁斯金大学助理讲师约翰·塔尔伯特编著, 山东省医学影像学研究所前任所长兼山东省立医院副院长赵斌教授、山东大学王翠艳学副教授主译, 天津科技翻译出版有限公司出版的《实用磁共振成像技术》(第 4 版)一书已于 2018 年 6 月出版, 并在全国发行。自 1993 年第 1 版问世以来, 《实用磁共振成像技术》已成为放射诊断医师、放射技师、放射科住院医师、放射研究者以及其他相关人员进行磁共振成像研究的标准。本书是广大医学生学习 MRI 技术的必读教程。此外, 在 MR 仪器、原理、脉冲序列、图像采集和美国放射技师注册学会 (ARRT) 提供的 MRI 高级考试的成像参数方面, 该书是业界公认的首选参考书和学习指南。

《实用磁共振成像技术》(第 4 版), 16 开, 平装, 全彩色铜版纸印刷, 共 384 页, 定价 180 元。

邮购地址: 天津市南开区白堤路 244 号科贸大厦 B 座 6 楼

联系人: 姜晓婷

电话: 022-87892596

也可关注公众号“科翻图书出版”购买!

