·综　述·

新型纳米级超声分子探针在肿瘤诊断治疗一体化中的研究进展

王雪，谢晓红，黄帅帅，陈凌子，杨丽飞，马苏亚

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.02.027
【中图分类号】 R445.1　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)02-0209-04

据 2022 年全球癌症统计数据（WHO/IARC）显示，全球新发恶性肿瘤约 1 997 万例，死亡达 974 万例[1]。基于人口统计学预测模型，2050 年全球新发癌症将达 3 528.1 万例，较 2022 年增幅达 76.6%，恶性肿瘤已成为威胁人类生命健康的重大公共卫生问题[1]。当前肿瘤领域面临的核心挑战在于早期诊断与精准治疗的实施瓶颈，而传统影像技术[CT、MRI、正电子发射断层显像（PET）]虽具高分辨率优势，仍存在潜在辐射风险、操作成本高等局限[2]。近年来，新型超声分子探针（ultrasound molecular probes，UMP）凭借其优异的生物相容性、靶向能力、可修饰性及诊疗一体化的潜力，在肿瘤诊疗领域展现出革命性应用前景，为实现肿瘤特异性靶向诊疗提供了新路径[3]。本文就 UMP 的设计策略、功能化机制、在超声分子成像中的应用，以及诊疗一体化的创新研究作一综述，旨在为肿瘤精准诊疗提供新思路。

1　UMP 的定义以及分类

UMP 是一类基于声学响应特征的功能化对比剂，通过表面修饰靶向配体（如抗体、肽、核酸适配体等），可特异性识别肿瘤相关分子标志物，且其自身包含微泡、高分子聚合物等产生声学信号的物质基础，进而实现目标区域的可视化显像或靶向治疗[4]。根据粒径尺寸，UMP 分为微米级 UMP（micrometer-scale ultrasonic molecular probe，mUMP）和纳米级 UMP（nanoscale ultrasonic molecular probe，nUMP）[5]。

1.1　mUMP　mUMP 是以脂质/聚合物微泡为载体，经表面修饰特异性抗体、多肽等靶向配体构建的血池显影剂。其核心优势在于临床应用体系成熟，可通过超声空化效应显著增强成像对比度，产生强回声信号[6]。然而 mUMP 受尺寸限制，无法跨血管内皮转运，在药物/基因递送领域存在一定的局限[7]。

1.2　nUMP　相较于 mUMP，nUMP 具有以下优势：（1）尺寸微小可通过增强的渗透滞留效应（EPR 效应）实现深度组织穿透，可穿越血管内皮细胞间隙（平均孔径 380 ～ 780 nm）抵达传统对比剂无法到达的血管外靶点[8]；（2）表面经聚乙二醇（PEG）化修饰的 nUMP 能有效逃逸网状内皮系统（RES）吞噬，延长血液循环半衰期[9]；（3）纳米尺度赋予其高比表面积，不仅能促进其在肿瘤部位的主动靶向富集，还为多功能化集成提供平台，通过表面多位点修饰可同步负载近红外荧光探针、MRI 对比剂等多模态成像组分，以及化疗药物、小干扰 RNA 等治疗性载荷，实现诊疗一体化[7,10]。

2　nUMP 在肿瘤显像中的应用

肿瘤是 nUMP 的主要应用对象。肿瘤组织在病理上分为间质与实质，按靶向对象不同 nUMP 可分为两类探针：靶向肿瘤新生血管的 nUMP 及靶向肿瘤细胞表面的 nUMP[10]。

2.1　靶向肿瘤新生血管的 nUMP 显像　血管生成是肿瘤生长和转移的关键环节，靶向新生血管并对

基金项目：浙江省医药卫生科技计划项目（2023KY1138，2025KY1465，2024KY1606）浙江省卫生健康行业科技计划项目（2025HY1067）；宁波市鄞州区科技计划项目（2023AS062）

作者单位：315211 宁波，宁波大学医学部（王雪，马苏亚）；宁波市中西医结合医院（谢晓红，黄帅帅，陈凌子，杨丽飞）
通信作者：马苏亚，Email：masuyasunjian@163.com

其进行早期显像与干预对肿瘤防治至关重要[11]。肿瘤血管内皮过表达的特异性分子标志物包括血管内皮生长因子受体 2（VEGFR2）、整合素αvβ3、E-选择素及 P-选择素等[12]。

VEGFR2 是调节肿瘤血管生成的关键分子，在肿瘤新生血管内皮中呈特异性高表达，正常组织中则为低表达，是 nUMP 的理想靶点[12-13]。Kaneko 等[14] 通过 VEGFR2 单抗修饰的微泡，经超声成像成功识别血管内皮生长因子（VEGF）阳性的乳腺癌。王翠薇等[15]研究发现，将 VEGFR2 抗体修饰于聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA）纳米探针表面后，其与血管肉瘤内皮细胞的结合效率较非靶向探针显著提升，显影效果更佳。

整合素αvβ3 在内皮细胞和正常组织中呈低表达，但在活跃的肿瘤新生血管内皮细胞中呈高表达[12]。环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸多肽（cRGD）是整合素αvβ3 的天然识别位点并能与之相结合，在肿瘤分子成像中扮演重要作用[16]。Anderson 等[17]研究发现，修饰 cRGD 的靶向 nUMP 对内皮细胞靶向黏附能力更强；若预先用抗体封闭肿瘤血管表面的整合素αvβ3 抗原，则该靶向探针对内皮细胞的黏附性降低 80%，超声造影图像强度显著下降。Fu 等[18]制备了一种修饰 cRGD 配体的 MRI/超声双模态分子探针，该 nUMP 有更好的靶向显影效果，其显影强度与微血管密度成正比，为乳腺癌早期诊断提供了新路径。因此，nUMP 可通过配体-受体特异性结合，增强与血管内皮的结合率，提升组织显像对比度。

2.2　靶向肿瘤细胞的 nUMP 显像　肿瘤细胞表面过表达的特异性分子标志物中如叶酸受体α、人表皮生长因子受体-2（HER-2）、转铁蛋白及前列腺特异性膜抗原（PSMA）是设计靶向 nUMP 的核心分子基础，其表达具有肿瘤特异性[10,19]。

Gao 等[20]针对卵巢癌标志物 CA125，开发的靶向 nUMP 在 OVCAR-3（CA125 抗原阳性）的裸鼠移植瘤模型中呈现出“快进慢退高显影”模式，与 SKOV-3 细胞（CA125 抗原阴性）构建的裸鼠移植瘤形成显著差异。

PSMA 是前列腺癌细胞特异性高表达的Ⅱ型跨膜糖蛋白，已成为超声分子成像的重要靶点[21]。Wang 等[22] 通过生物素-链霉素桥接技术将 PSMA 抗体与 nUMP 偶联，通过双模型对照实验发现：该探针能与 $PSMA^+$前列腺癌细胞（LNCaP/C4-2）特异性结合，且不结合 $PSMA^-$胃癌细胞（MKN45），前列腺癌的造影峰值强度显著高于胃癌。Zlitni 等[23]构建了 $PSMA^+$与 $PSMA^-$前列腺癌移植瘤模型，验证 PSMA 靶向探针的特异性，在动态增强超声显示中，靶向探针在 $PSMA^+$肿瘤的峰值强度值是 $PSMA^-$组的 1.97 倍。该研究证实了靶向 nUMP 可实现对 $PSMA^+$肿瘤的分子分型诊断。在此基础上，有研究团队通过优化配体偶联效率提升 nUMP 靶向性，或负载多西他赛等抗肿瘤药物，实现前列腺癌的诊断和治疗一体化[24]。

HER2 是调控肿瘤恶性进展的关键跨膜受体，HER2 通过激活下游酪氨酸激酶信号通路促进癌变进程，其细胞外结构域的高表达特性使其成为 nUMP 的优选靶标 [25]。Jiang 等 [26] 率先证实了 HER2 靶向 nUMP 可显著提升乳腺癌超声成像的信噪比。Yang 等[27]发现 HER2 抗体偶联的 nUMP 在乳腺癌中表现出较好的超声显影效果，其超声造影峰值强度达 104 dB；体内实验进一步验证了该探针对 HER2 阳性肿瘤具有较高的高亲和力。赫赛汀是首个临床获批的 HER2 阳性乳腺癌靶向药物，被用于开发新型的 nUMP。Deng 等[28]在此基础上研发了一种表面偶联赫赛汀、内部包裹全氟戊烷的 MRI/超声/光声/红外成像四模态分子探针。其体外靶向实验证明：该探针可特异性聚集在 SKBR3 细胞（HER2 过表达）周围，在 MDA-MB-231 细胞（HER2 阴性）周围却较少聚集；在 SKBR3 移植瘤模型中，携赫赛汀的靶向探针可明显提升 B 超模式和超声造影（CEUS）模式下的超声显影效果，而未携带探针组以及 0.9%氯化钠注射液对照组均未见明显的超声增强信号，这证实了其在分子影像层面可实现病灶特异性增强，具有成为临床 HER2 阳性乳腺癌精准诊断对比剂的转化潜力。

3　nUMP 在肿瘤诊断和治疗一体化中的应用

3.1　提高化疗药物的抗肿瘤疗效　化疗是肿瘤临床治疗的核心策略，虽能有效抑制肿瘤增殖及转移进程，但其缺乏组织选择性常导致全身毒副作用大，实现药物靶向递送仍是临床关键挑战。nUMP 通过表面配体的主动靶向作用，可精准递送化疗药物至肿

瘤部位，显著提升病灶内药物蓄积率，同时降低药物对机体正常组织的毒性，拓宽治疗窗口[29]。

Zhong 等[30]制备了一种表面共价修饰赫赛汀、内负载紫杉醇的 PLGA nUMP。在超声定向辐照下，探针破裂并释放药物，有效提升肿瘤组织的药物浓度。Dai 等[31]将碳酸酐酶 IX（CAIX）抗体修饰于锌原卟啉 [超声辐照下可产生细胞毒性的活性氧（ROS）]纳米探针表面制备 ZnPP@G-PP NPs，在肾癌 786-O 细胞中作用 2 h 后，细胞主动靶向摄取率（80.17%）显著高于非靶向组（34.28%），在超声辐照下诱发 ROS 产生，导致细胞线粒体膜电位紊乱，显著抑制肿瘤生长。

磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3（GPC-3）是一种肝细胞癌特异性分子标志物。Zhang 等[32]制备的 GPC-3 靶向纳米递送探针，可主动靶向结合肝癌细胞的 GPC-3 抗原并在肿瘤区域富集，实现高分辨率超声显像；同时探针携带的二氢卟吩 e6（Ce6）在超声辐照下产生 ROS，发挥声动力治疗效应，且治疗后小鼠主要脏器无病理学损伤，肝功能指标稳定，生物安全性高。

此外，nUMP 可携载阿霉素靶向聚集于肿瘤区域并释放，显著降低其对心脏和骨髓的毒副作用；nUMP 还能介导多西他赛等化疗药物跨越血脑屏障，为脑肿瘤治疗提供新策略[33]。

3.2　早期诊断微小癌灶　早期微小癌灶的精准显影是改善患者预后的关键，也是超声诊断的核心难题。靶向肿瘤新生血管或细胞表面的 nUMP 可显著提升微小病灶识别率。Bachawal 等 [34] 研究发现，靶向 VEGFR2 的纳米粒可评估乳腺导管原位癌的进展风险；Barua 等[35]开发的 αvβ3 整合素靶向 nUMP，可显著提高卵巢癌新生血管的检出率，为早期无创诊断提供新策略。

3.3　疗效评估　Korpanty 等[36]首次通过靶向 VEGFR2 的 nUMP 证实：吉西他滨化疗可促进肿瘤血管正常化，治疗 72 h 后肿瘤内探针滞留信号显著减弱，且与微血管密度降低呈正相关，揭示了化疗药物通过调节 VEGF 通路重塑肿瘤脉管系统的分子影像学机制。Pysz 等[37]发现，VEGFR2 靶向探针可在结肠癌移植瘤形态学改变前，敏感检测抗 VEGF 治疗的早期反应，为疗效预判提供依据。Palmowski 等[38]研究表明，靶向 αvβ3 整合素的 nUMP 可监测碳离子放疗对大鼠前列腺癌分子标志物的影响，为个体化治疗方案的优化提供影像学支持。

4　总结和展望

新型 nUMP 作为肿瘤诊疗一体化领域的前沿平台，通过特异性识别肿瘤生物标志物，实现了肿瘤精准定位、早期诊断、靶向治疗及疗效实时监测，在超声分子成像、药物/基因靶向递送、声动力协同治疗等方面展现出优势。然而，nUMP 在生物安全性、规模化生产、体内精准调控、成像定量化和临床转化路径等仍面临挑战。未来需进一步探索 nUMP 的新材料、新靶点以及新技术，推动肿瘤诊疗模式向精准化、高效化、个性化的方向变革，为肿瘤患者提供更优质的诊疗方案。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] Zhang G, Ye H R, Sun Y, et al. Ultrasound molecular imaging and its applications in cancer diagnosis and therapy[J]. ACS Sens, 2022, 7(10): 2857-2864.

[3] Baier J, Rix A, Kiessling F. Molecular ultrasound imaging[J]. Recent Results Cancer Res, 2020, 216: 509-531.

[4] Voigt J U. Ultrasound molecular imaging[J]. Methods, 2009, 48(2): 92-97.

[5] Sharma D, Petchiny T N, Czarnota G J. A promising therapeutic strategy of combining acoustically stimulated nanobubbles and existing cancer treatments[J]. Cancers, 2024, 16(18): 3181.

[6] Sennoga C A, Kanbar E, Auboire L, et al. Microbubble-mediated ultrasound drug-delivery and therapeutic monitoring[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2017, 14(9): 1031-1043.

[7] Exner A A, Kolios M C. Bursting microbubbles: How nanobubble contrast agents can enable the future of medical ultrasound molecular imaging and image-guided therapy[J]. Curr Opin Colloid Interface Sci, 2021, 54: 101463.

[8] 刘旭东,王萍,马苏亚.新型纳米级超声微泡的特性及其在疾病治疗中的潜在作用[J].浙江医学,2018,40(17):1986-1989,1992.

[9] Khoee S, Saadatinia A, Bafkary R. Ultrasound-assisted synthesis of pH-responsive nanovector based on PEG/chitosan coated magnetite nanoparticles for 5-FU delivery[J]. Ultrason Sonochem, 2017, 39: 144-152.

[10] 许丽,李凤华.纳米靶向超声造影剂的研究进展[J].中国医学影像

技术,2015,31(12):1931-1934.
[11] Liu Z L, Chen H H, Zheng L L, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 198.
[12] 曹阳.多功能超声分子探针的成像与治疗[M].北京:科学出版社, 2021.
[13] Arya D K, Deshpande H, Kumar A, et al. HER-2 receptor and αvβ3 integrin dual-ligand surface-functionalized liposome for metastatic breast cancer therapy[J]. Pharmaceutics, 2024, 16(9): 1128.
[14] Kaneko O F, Willmann J K. Ultrasound for molecular imaging and therapy in cancer[J]. Quant Imaging Med Surg, 2012, 2(2): 87-97.
[15] 王翠薇,杜晶,杨仕平,等.携抗 VEGFR2 抗体 PLGA 靶向超声造影剂的制备及体外寻靶实验[J].上海交通大学学报(医学版), 2014,34(6):772-776.
[16] Qiu M X, Wang J, Bai J J, et al. Dual-ligand-functionalized liposomes based on glycyrrhetinic acid and cRGD for hepatocellular carcinoma targeting and therapy[J]. Mol Pharm, 2023, 20(4): 1951-1963.
[17] Anderson C R, Hu X W, Zhang H, et al. Ultrasound molecular imaging of tumor angiogenesis with an integrin targeted microbubble contrast agent[J]. Invest Radiol, 2011, 46(4): 215-224.
[18] Fu D H, Huang X Y, Lv Z, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging of cyclic arginine Glycine aspartic acid-gadopentetic acid-polylactic acid in human breast cancer by targeting αvβ3 in xenograft-bearing nude mice[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 7105-7117.
[19] Zhou Y, Tao L, Qiu J H, et al. Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 132.
[20] Gao Y, Hernandez C, Yuan H X, et al. Ultrasound molecular imaging of ovarian cancer with CA-125 targeted nanobubble contrast agents[J]. Nanomed-Nanotechnol Biol Med, 2017, 13(7): 2159-2168.
[21] Perera R H, Berg F M, Abenojar E C, et al. Ultrasound-mediated drug-free theranostics for treatment of prostate cancer[J]. Bioact Mater, 2024, 35: 45-55.
[22] Wang L F, Li L, Guo Y L, et al. Construction and *in vitro/in vivo* targeting of PSMA-targeted nanoscale microbubbles in prostate cancer[J]. Prostate, 2013, 73(11): 1147-1158.
[23] Zlitni A, Yin M, Janzen N, et al. Development of prostate specific membrane antigen targeted ultrasound microbubbles using bioorthogonal chemistry[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0176958.
[24] Adekiya T A, Hudson T, Bakare O, et al. PSMA-targeted combination brusatol and docetaxel nanotherapeutics for the treatment of prostate cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 117125.
[25] Wolff A C, Somerfield M R, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer[J]. Arch Pathol Lab Med, 2023, 147(9): 993-1000.
[26] Jiang Q C, Hao S Y, Xiao X Y, et al. Production and characterization of a novel long-acting Herceptin-targeted nanobubble contrast agent specific for Her-2-positive breast cancers[J]. Breast Cancer, 2016, 23(3): 445-455.
[27] Yang H L, Cai W B, Xu L, et al. Nanobubble-Affibody: Novel ultrasound contrast agents for targeted molecular ultrasound imaging of tumor[J]. Biomaterials, 2015, 37: 279-288.
[28] Deng L M, Cai X J, Sheng D L, et al. A laser-activated biocompatible theranostic nanoagent for targeted multimodal imaging and photothermal therapy[J]. Theranostics, 2017, 7(18): 4410-4423.
[29] Mo S, Coussios C C, Seymour L, et al. Ultrasound-enhanced drug delivery for cancer[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2012, 9(12): 1525-1538.
[30] Zhong S G, Ling Z Y, Zhou Z Y, et al. Herceptin-decorated paclitaxel-loaded poly(lactide-co-glycolide) nanobubbles: Ultrasound-facilitated release and targeted accumulation in breast cancers[J]. Pharm Dev Technol, 2020, 25(4): 454-463.
[31] Dai T, Wang Q, Zhu L Y, et al. Combined UTMD-nanoplatform for the effective delivery of drugs to treat renal cell carcinoma[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 8519-8540.
[32] Zhang J Y, Luo X, Yang X, et al. Ultrasound-responsive nanodelivery system of GPC3-targeting and sonosensitizer for visualized hepatocellular carcinoma therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 7015-7031.
[33] Mao K L, Jiang Q, Jiang Y Q, et al. Ultra-small micelles together with UTMD enhanced the therapeutic effect of docetaxel on Glioblastoma[J]. Eur J Pharm Sci, 2023, 187: 106468.
[34] Bachawal S V, Jensen K C, Lutz A M, et al. Earlier detection of breast cancer with ultrasound molecular imaging in a transgenic mouse model[J]. Cancer Res, 2013, 73(6): 1689-1698.
[35] Barua A, Yellapa A, Bahr J M, et al. Enhancement of ovarian tumor detection with αvβ3 integrin targeted ultrasound molecular imaging agent in laying hens a preclinical model of spontaneous ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(1): 19-28.
[36] Korpanty G, Carbon J G, Grayburn P A, et al. Monitoring response to anticancer therapy by targeting microbubbles to tumor vasculature[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(1): 323-330.
[37] Pysz M A, Foygel K, Rosenberg J, et al. Antiangiogenic cancer therapy: Monitoring with molecular US and a clinically translatable contrast agent (BR55)[J]. Radiology, 2010, 256(2): 519-527.
[38] Palmowski M, Peschke P, Huppert J, et al. Molecular ultrasound imaging of early vascular response in prostate tumors irradiated with carbon ions[J]. Neoplasia, 2009, 11(9): 856-863.

收稿日期:2025-07-01
(本文编辑:方能)