

硼中子俘获治疗中 硼浓度测量方法的研究进展

李 林^{1,2}, 赵 倩^{1,2}, 张瑞平^{1,2,*}, 李利平^{1,2,*}

1. 山西医科大学第一医院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学, 山西 太原 030001

摘要: 硼中子俘获治疗 (boron neutron capture therapy, BNCT) 是基于细胞水平的二元靶向新型放射疗法, 其治疗机理是利用 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}^*$ 的核裂变反应, 产生的 α 和 ^7Li 粒子在细胞尺度内释放所有能量, 选择性杀伤肿瘤细胞而对周围正常组织几乎没有影响。相比传统的放疗, BNCT 具有精准靶向定位、高生物效应、短疗程的优势, 是国际粒子治疗的热点。目前 BNCT 正在推行临床试验, 在瘤内动态、定量监测含 ^{10}B 药物的硼浓度是实现 BNCT “增效、减副” 的关键要素。本文简要介绍了 BNCT 治疗原理, 总结了 BNCT 治疗过程中含硼药物的多种监测方法, 包括物理测量法、核测量法、化学测量法以及利用新型分子影像技术 (如正电子发射断层成像、磁共振成像、光学成像等) 原位、动态、定量监测的新方法, 分析了各种方法的优势与局限性, 并提出未来 BNCT 治疗过程中硼浓度精准监测的新发展方向, 旨在实现 BNCT 精准治疗。

关键词: 硼中子俘获治疗; 含硼药物; 硼浓度监测; 分子影像

中图分类号: TL99; R815; R445.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-9950(2023)06-0532-09

doi: 10.7538/hhx.2023.45.06.0532

Development of Measuring ^{10}B Concentrations in Boron Neutron Capture Therapy

LI Lin^{1,2}, ZHAO Qian^{1,2}, ZHANG Rui-ping^{1,2,*}, LI Li-ping^{1,2,*}

1. First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;

2. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract: Boron neutron capture therapy (BNCT), as a highly promising radiotherapy modality, has emerged as a significant treatment option for various malignant tumors, including high-grade gliomas, recurrent head and neck cancers, and melanoma. BNCT is characterized by the nuclear reactions that occur when nonradioactive ^{10}B is irradiated by low energy thermal neutron to yield high linear energy transfer (LET) particles, such as ^4He and ^7Li . These particles have high relative biological efficacy and a short path length of approximately the diameter of a single cell (5-9 μm), which enables selective damage to tumour cells marked with ^{10}B and preserves the adjacent normal tissue. Compared to classical radiotherapies, BNCT has garnered growing attention within the medical community due to its precision targeting, potent biological effects, and short course of treatment. The therapeutic efficacy

of BNCT is based on accurately controlling radiation dose, which is mainly determined by the local ^{10}B concentration of tumour and the neutron flux. Currently, BNCT is being implemented in clinical trials. Dynamic and quantitative monitoring of ^{10}B concentration of boron-containing drugs in intratumor is the key element to realize the “efficiency and side-effect reduction” of BNCT. Consequently, there is an urgent need for the development of more accurate measurement techniques. In this review, we provide a concise overview of the principles underlying BNCT, and summarize various monitoring methods for boron-containing drugs during treatment, including physical, nuclear, chemical, and novel techniques utilizing advanced molecular imaging technologies such as positron emission tomography, magnetic resonance imaging, and optical imaging. Furthermore, we analyze the strengths and limitations of these approaches. We hope this review provides informative insights into the future development of the precise and efficient BNCT.

Key words: boron neutron capture therapy; boron-containing drugs; ^{10}B concentration measuring; molecular imaging

硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT)是一种基于细胞水平的二元靶向的精准放射疗法^[1],对恶性程度高、浸润性强的恶性肿瘤如黑色素瘤、脑肿瘤和复发性头颈部肿瘤等展现出独特的治疗优势^[2-4]。BNCT治疗原理是通过(超)热中子照射预先注射 ^{10}B 药物的患者,在病灶处引发核反应 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}^*$,释放出高传能线密度粒子(α 粒子和 ^7Li 粒子)在细胞尺度内释放所有能量,定点摧毁癌细胞而几乎不损伤周围组织(图1)^[5-8]。BNCT技术具有双靶向精准制导、高生物效应、低副作用、短疗程等优势,是目前国际最前沿的抗癌治疗技术,已成为未来肿瘤放疗的重要选择。

变化对于优化中子辐照时间和调整辐射剂量至关重要^[9]。在临床治疗中,主要通过测量血液中的硼浓度,再根据经验公式来估测肿瘤区域硼含量。但由于个体差异和新陈代谢作用,在体硼浓度的动态变化使实施剂量难以准确掌握,影响BNCT有效性和安全性。因此,迫切需要可量化硼浓度的监测技术用于精确计算治疗剂量。本综述将介绍BNCT中硼浓度测量方法和成像技术的进展,以推动BNCT的临床应用。

1 传统硼浓度测量方法

目前,BNCT治疗中对硼浓度的监测主要通过测量血液、肿瘤组织中硼含量来实现,其测量方法主要有以下三种:(1)物理测量法——径迹刻触技术;(2)核测量法——瞬发 γ 射线中子活化分析法;(3)化学测量法——等离子体原子光谱分析法。

1.1 物理测量法

基础研究中通常采用径迹刻触技术的物理测量法,将含硼的组织、血液样品经中子照射发生核裂变反应 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 后,用明胶制成切片,通过显微镜观察核分裂产物 α 粒子在组织内迁移的径迹大小和深浅。随后用同一切片上仅有组织结构的显微照片做精准叠加,从而确定 α 粒子与组织结构的关联,反推算出核反应的辐射剂量。Portu实验室^[10-11]基于对沉积在探测器上的组织切片产生的核径迹进行计数,开发了一种定量放射自显影技术来测量 ^{10}B 分布浓度。这种方法适宜于测量毫克级样品中的硼浓度,

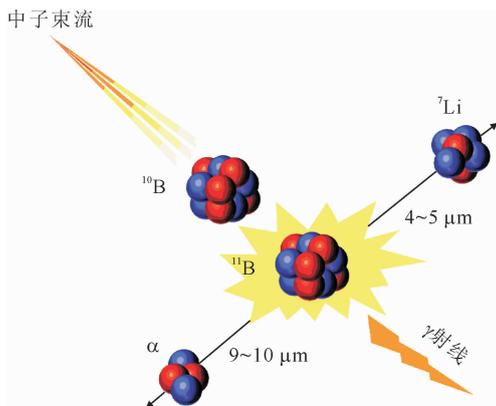


图1 硼中子俘获治疗机理图

Fig. 1 Principle of boron neutron capture therapy

BNCT的辐射剂量与硼浓度呈正相关。因此,在临床治疗过程中实时、准确监测硼浓度动态

但从患部实体取样到 ^{10}B 浓度分析操作复杂,耗时,不适合临床治疗之需。

1.2 核测量法

核测量法(PGRA)是基于硼中子俘获反应过程中 ^{10}B 在中子照射下发射出 478 keV 的瞬发 γ 射线,在中子源确定的条件下该 γ 射线的强度与硼浓度密切相关。因此,可通过探测 478 keV 瞬发 γ 射线对肿瘤中的硼浓度进行直接评估^[12-14]。研究者通常将抽取的含硼微量组织或体液样品放入照射罐内,用气动传输系统快速到达核反应堆内照射,俘获热中子的 ^{10}B 原子核在裂变的瞬时释放出能量为 478 keV 的 γ 射线。使用瞬发 γ 射线能谱仪(PGS)快速探测其强度、分辨其能量,就能推算未知样品中 ^{10}B 浓度。该法已被用于 BNCT 治疗时患者血硼浓度的测量。通过利用患者血液中测量得到的 ^{10}B 浓度,来调整假设的理想药代动力学曲线以适应不同患者的实际情况,从而可以在 BNCT 治疗期间重新调整束流照射时间来达到预期总剂量。这种核分析方法测量迅速、精确,样品不需要复杂处理,可保持样品的完整性,时间和精确度上都有所提升,但该方法测量的组织体积远远大于用硼中子捕获反应辐照的体积,获得的硼浓度是样品中的积分 ^{10}B 浓度,导致对不均匀样品中 ^{10}B 浓度测量不精确,限制了进一步的临床应用。

1.3 化学测量法

电感耦合等离子体原子发射光谱分析法(inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy, ICP-AES)检测是将样品引入氩气等离子体中,利用等离子体形成的高温,使待测元素产生独特的原子发射光谱,通过对光谱强度的检测进行定性、定量分析。具体方法是取样含硼的组织与血液,经消解处理后,利用 ICP-AES 仪器测量样品与 ^{10}B 相对应的光谱发射线强度,计算出样品中的硼浓度。通过生物动力学模型分析获得的血硼数据,以估算辐照期间的平均血硼浓度。最后,用估计的平均血硼浓度来衡量中子辐照的持续时间。ICP-AES 的检测限在 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ 范围内,优于 PGRA 等其他检测技术。Gubanova 等^[15]将硼笼巯基钠盐(BSH)和 4-二羟基硼酰基苯丙氨酸(BPA)分别注射在正常小鼠组织和人脑胶质瘤 U87MG 细胞原位移植的免疫缺陷小鼠中,1、2.5、5 h 采样,用 ICP-AES 方法对硼的生物分布动力学进行了详细的统计分析。数据显示,硼在

不同组织中的浓度差异取决于所使用的化合物以及动物间的显著差异。该研究对进一步规划 BNCT 治疗胶质瘤具有一定的指导意义。

相比 ICP-AES,电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plasma-mass spectroscopy, ICP-MS)的灵敏度更高,检测限可达 ng/L 级别。ICP-MS 使用离子质谱法来分离和检测不同的质量电荷比,能够区分同位素,可用于测量样品中 ^{10}B 和 ^{11}B 这两种稳定同位素的比例以及总的硼浓度^[16-17]。临床研究中 ICP-MS 被广泛用于估算血清、血浆、尿液、盐水、水和组织中的硼浓度。ICP-MS 方法具有较高的准确性和灵敏度,分析样品不需要进行中子辐照,适用于 BNCT 中测定不同组织及病灶部位的硼浓度。然而活体组织检查得到的信息具有区域局限性,且样品经处理后易被污染,对于某些特定部位的肿瘤,切取、钳取或穿刺的过程难以进行,严重时甚至会危及患者的生命。

综上所述,上述三种方法均属于离线、有创、间接的测量方法,单点取样无法及时获取靶区 ^{10}B 浓度分布数据,导致不能准确计算治疗剂量,影响 BNCT 的有效性和安全性。亟待开发一种新型无创、实时监测在体硼浓度动态变化的技术,以满足目前临床对 BNCT 个性化治疗的需求。

2 新型硼浓度监测方法

分子影像技术的出现为无创、实时动态监测在体硼浓度带来新的希望。它是一门交叉融合学科,集合医学影像学、分子生物学、化学、材料学和生物医学等多个学科,能无创地将肿瘤发生、发展过程中基因表达、生理、生化、功能、代谢改变可视化,可以反映药物分子在体内分布、摄取、代谢行为,对研究 BNCT 精准治疗具有重要意义。

2.1 正电子发射断层成像

正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)技术是将标记有能够产生正电子的放射性核素(如 ^{18}F 等)的示踪药物导入体内,根据这些放射性核素在衰变过程中释放的射线获得放射性药物在生物体内聚集情况的三维图像^[18]。这种技术定位精准、信息整体性强、灵敏度高,其分辨率可达 3 mm。目前临床上主要通过 PET 成像引导 BNCT 治疗。4-二羟基硼酰基苯丙氨酸(BPA)是 BNCT 临床上的主要硼药,其结构与酪氨酸类似,可通过 LAT-1 通路特异性进

入肿瘤细胞并聚集,从而实现 BNCT 治疗。2020 年,BPA 正式在日本被获批用于 BNCT 治疗,但在临床上由于个体性差异导致治疗剂量不确定。为解决该问题,研究人员开发了 ^{18}F 标记的 4- ^{10}B -硼-2- ^{18}F -苯丙氨酸(^{18}F FBPA)作为 BPA 的放射性标记衍生物,可通过 PET 成像协助 BPA-BNCT 的治疗。20 世纪末,日本学者 Ishiwata 等^[19]首次合成了 ^{18}F FBPA 作为正电子发射断层扫描成像示踪剂,用于评估 BPA 在体内的药代动力学。接着,Imahori 等^[20]建立了 ^{18}F -BPA-PET 的临床应用技术体系,将其广泛应用于不同肿瘤的临床试治上,使 BNCT 迈向个体化治疗^[21-24]。 ^{18}F FBPA 可用于诊断肿瘤,确定硼药在患者体内的分布,还可用于治疗后的辐射效应、治疗效果跟踪等。因此 ^{18}F FBPA 在 BNCT 的治疗策略中发挥了很重要的作用。基于传统硼药 BPA 的启发,Li 等^[25]用带负电荷的三氟硼酸基占据酪氨酸中羧基的位置合成了一种新型的硼化酪氨酸 FBY,其电荷分布与 BPA 和酪氨酸几乎相同,具有类似的生物学特性,可通过氨基酸代谢途径实现肿瘤特异性。此外,FBY 可直接通过同位素交换反应与 ^{18}F 进行放射性标记。 ^{18}F -FBY 具有高的放射化学收率和放射化学纯度,在体内表现出较强的代谢稳定性。在注射了 FBY 和 ^{18}F FBY 后,通过建立相应的 PET 信号与硼生物分布之间的线性关系,可实时监测局部硼浓度。因此 ^{18}F FBY 有望成为一种新型 PET 成像硼携带剂监测在体硼浓度,为制定临床 BNCT 治疗方案提供指导。随后该课题组首次将 ^{18}F -FBY 在人体中进行研究,在神经胶质瘤患者中将 ^{18}F FBY 与 LAT-1 相结合通过 PET/CT 监测 LAT-1 的表达水平^[26]。实验证实了 ^{18}F FBY 是一种安全的 PET 示踪剂,具有良好的剂量学和药代动力学特征。FBY 的活性与神经胶质瘤患者中 LAT-1 的表达呈线性相关,通过 PET 揭示了其转运策略和传递硼的能力。与 BPA 相比,FBY 表现出更高的稳定性(4 h 内无脱氟或脱硼)和较高的肿瘤/正常组织(T/N)比,充分表明 FBY 是潜在的硼输送剂,将来有望用于 LAT-1 靶向治疗中病变检测、患者筛查以及治疗反应监测。为了进一步提高肿瘤靶向性和载硼量,研究者们致力于利用纳米技术开发各种纳米硼药。李利平等^[27-28]合成了氮化硼纳米粒子和二维富硼纳米片,分别通过 ^{64}Cu 和 ^{89}Zr 核素对其进

行标记,借助 PET-CT 成像观察纳米硼药在体的摄取、分布以及肿瘤处的蓄积情况。Wang 等^[29]将锆-(4-羧基苯基)卟啉(Zr-TCPP) MOFs 与硼酸结合形成高含硼量纳米共晶体 MNCs,利用 MNCs 固有的荧光特性和 ^{89}Zr 正电子发射断层成像能力,实时跟踪其体内分布,并用于脑胶质瘤模型小鼠的 BNCT 治疗。Pulagam 等^[30]将金纳米棒与水溶性含硼复合物功能化,借助 ^{64}Cu 核素进行放射性标记,通过 PET 成像引导实现 BNCT 联合光热治疗。

PET 技术可以准确显示肿瘤恶性转化的程度,无需组织取样即可定量显示人体组织和体液中 ^{10}B 的浓度,确定肿瘤与正常组织的浓度比,为患者实施 BNCT 精准治疗提供合理的治疗窗口和准确的辐照剂量。它还可以预测适合接受 BNCT 治疗的患者的疗效和预后,这在 BNCT 中起着重要的作用。但该技术依赖的放射性核素,如 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 等尚未广泛生产,从而限制长半衰期含硼药物的实时、定量监测。此外,PET 成像的临床费用高昂,且具有放射性。

2.2 磁共振成像

除了 PET 成像之外,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)也是医学领域常用的成像技术之一。MRI 是利用人体中氢原子核发生磁共振获得电磁信号,并重建出人体信息,是一种高分辨的无创成像技术。Bendel 团队^[31]首次利用 BSH 中 ^{10}B 的核磁信号实现黑色素瘤裸鼠体内的 MRI 成像。然而常用 BNCT 药物中 ^{10}B 的横向弛豫时间是微秒量级,常规 MRI 的回波时间是毫秒量级,使得在体内硼磁共振成像之前 ^{10}B 信号大幅度衰减,导致常规 MRI 方法难以在临床可接受的扫描时间内得到较高分辨率的在体 ^{10}B 磁共振图像。

为了改善这一问题,科学家们在设计含硼纳米颗粒时倾向于添加成像功能元素。 ^{157}Gd 作为中子捕获治疗的另外一种靶元素,不仅可杀伤肿瘤细胞,而且在 T1 加权 MRI 成像中呈现很好的图像对比度。Lanfranco 等^[32]报道了一种以生物素作为生物载体、Gd-DOTA(DOTA:1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)作为 MRI 探针和 GdNCT 剂,对邻碳硼烷进行功能化研究,在 T1 加权图像中可检测到明显的信号强度。Kuthala 等^[33]将 Gd(III)-DTPA(DTPA:二乙三胺五乙酸)配合物修饰到二氧化硅包裹的硼纳米

颗粒上,用作 T1-MRI 造影剂,实现了 MRI 成像引导的 BNCT 治疗。这种硼药物的基本设计理念是通过化学键将 Gd 配合物和含硼化合物连接起来,形成稳定的钆和硼的集成分子结构,使硼捕获剂具有良好的 MRI 功能。最近,Shanmugam 等^[34]直接利用 GdI_3 、硼酸以及镁金属片为原料,采用微波电弧法合成了富含 ^{157}Gd 和 ^{10}B 的纳米颗粒 $Gd^{10}B_6$ NPs。 Gd 元素的掺杂不仅提供了额外的 GdNCT 能力杀伤远端癌细胞,还赋予 CT/MRI 双模态成像功能实时监测药物的生物分布。此外还有研究者利用铁配合物在较高磁场下具有大弛豫率的特性合成铁硼纳米颗粒,同样可实现磁共振成像辅助的 BNCT 治疗^[35]。

MRI 成像空间分辨率高,还可以在无电离辐射的情况下提供功能和形态学信息,重复扫描而不会造成任何毒性效应,从而为患者提供更安全的观察窗口。

2.3 光学成像

与耳熟能详的 PET、MRI 相比,光学成像(optical imaging, OI)技术具有其特殊的优势。众所周知,外科手术是治疗肿瘤的关键,为降低癌症患者复发率,实现肿瘤精准切除至关重要。目前临床仅依赖 PET/CT 或 MRI 等成像技术进行术前评估和手术计划,但难以整合到手术实际场景中。光学成像利用激发荧光探针实现细胞水平的精准荧光成像,凭借其操作简单、安全、无创等特点已广泛用于术中导航,为外科诊疗提供了新的策略与手段。

在目前开发的大量纳米硼药中,碳硼烷由于其分子中含硼量高,能有效提升瘤内硼浓度,被认为是潜在的硼携带剂,苊取代邻碳硼烷(CBP-H)作为碳硼烷衍生物,具有聚集诱导发光和荧光可调的发光特性,使其成为 BNCT 生物成像造影剂和硼剂的潜在候选材料。为了改善其水溶性,Yamama 等^[36]采用高速振动球磨技术将透明质酸钠(HA)和 CBP-H 有效组装构建成水溶性复合物 HA/CBP-H,通过 CD44 介导的内吞作用将硼剂有效地递送到肿瘤细胞中,利用 CBP-H 的荧光特性实时跟踪硼剂的亚细胞分布。刑更妹团队^[37]合成了一种外泌体包覆的含硼量子点,在量子点自身荧光成像引导下用于小鼠脑胶质瘤的 BNCT 高效治疗。上述材料实现了硼药在 BNCT 领域诊疗一体化的应用,然而受限于短波长荧光发射的特性,荧光信号穿透力有限,无法对深层组

织成像,难以精确监测在体硼浓度。近红外荧光成像技术穿透组织能力相对较强,在近红外波长范围内可获得高灵敏度的成像,更适合临床在体成像。卟啉具有近红外荧光特性,且易与多个硼簇结合实现高含硼量,在 BNCT 领域中有很大的发展潜力。然而毒理学评价显示含硼卟啉对血细胞有直接毒性,且肿瘤-血液摄取比值较低,从而限制了临床应用。为了改善这一问题,Shi 等^[38]用聚合物胶束包覆四硼化卟啉制备了硼化卟啉纳米配合物 BPN,避免硼化卟啉与血细胞的直接接触以降低其生物毒性,且增强了 EPR 效应。作者巧妙地将 BPN 作为荧光成像探针和 PET 成像配位剂,实现了多模态成像,为治疗方案的制定提供了便利。为了进一步提高组织穿透深度、分辨率、信噪比等各方面成像性能,研究者们直接选用长波长荧光团直接修饰含硼化合物。Zhang 等^[39]用近红外荧光基团 Cy-7 修饰设计的纳米硼药,体内荧光实时成像显示肿瘤内硼载体的选择性积累。Yamagami 等^[40]合成了一种末端偶联硼团簇的新型树枝状大分子 $(SB_{12})_4$,并对单壁碳纳米管 SWCNTs 进行物理修饰,获得的纳米杂化 SWCNT/ $(SB_{12})_4$ 在近红外二区展示出很好的荧光性能,有望用于近红外二区成像引导的 BNCT 治疗。

荧光成像技术是一种非侵入性成像方法,具有高时间分辨率和高灵敏度输出等优点。然而,荧光成像的波长大多集中在可见光到近红外一区波段,该波段在生物组织中的穿透性差,且存在较强的光吸收和散射,导致高背景干扰信号的产生。相比之下,近红外二区荧光成像具有更高的空间分辨率和信噪比、更低的背景干扰、更深的穿透深度,因此近红外二区荧光探针的研发是实现深部组织荧光成像的重要条件,也是当前生物医学研究的前沿和热点。相信在不远的将来,近红外二区荧光成像将为癌症诊断和影像学引导治疗提供实质性帮助。

2.4 其他成像

计算机断层扫描(computed tomography, CT)是根据人体不同组织器官对 X 射线吸收程度不同的特征进行图像重建。CT 检测方便、快速,密度分辨率高,解剖关系清晰。CT 可以提供无组织重叠的横断面图像,并可用于重建不同的平面。Park 等^[41]采用 VHP、PINNACLE 和 DICOM 三种 CT 图像构建 BNCT 患者的体

素,研发了 BNCT 治疗计划系统,缩短了 BNCT 剂量分析时间。然而由于 CT 是一种断层图像,在获取器官组织以及病变状况的时候,不能完整地显示整体的变化以及病变,会存在一定的局限性,而且易受到部分容积效应的影响。因此临床研究通常将 CT 与其他仪器软件联用,如 CT 和 PET、SPECT 相结合,可同时显示病灶的病理生理变化和形态结构,从而提高诊断的准确性^[42-44]。

单光子发射断层成像(single-photon emission computed tomography, SPECT)技术是一种基于放射性同位素为示踪剂的成像技术。将放射性同位素药物引入人体,经代谢后在病变部位和正常组织之间形成放射性浓度差异,其在衰变过程中发射出 γ 射线。通过可围绕患者旋转的专用探测器对这些单能 γ 射线进行追踪探查,所采集的数据经计算机图像处理可用于重建获得患者体内放射性同位素分布的二维或三维图像,最终获得放射性同位素的空间分布图^[45]。而在 BNCT 中,硼中子俘获反应过程中所产生的 478 keV 瞬发 γ 射线的强度与硼浓度密切相关。利用该特性日本科学家 Kobayashi 等^[46]首次将 SPECT 技术与瞬时 γ 射线分析(PGA)相结合用于 BNCT 治疗中剂量估算。首先用探测器对 478 keV 瞬发 γ 射线进行多角度探测,然后利用基于 SPECT 原理的重建算法对探测所得投影进行断层图像求解,便可重建得到产生 478 keV 瞬发 γ 射线的位置,进而根据 ^{10}B 的空间分布层析图像得到 ^{10}B 的浓度分布。虽然 SPECT 技术在探测肿瘤的灵敏度与特异性方面比 CT 优越,但其空间分辨率低,单光子记录易受环境干扰,对于体内监测的精准度有待进一步提高。

光声成像(photoacoustic imaging, PAI)是近年来发展起来的一种新兴的成像方法,其基本原理是利用激光脉冲照射生物组织,组织吸收激光能量而产生瞬时热膨胀,进而向周围媒质辐射超声波,这些声波信号被探测器捕获并转换为图像信息,形成光声图像。相比于传统的成像技术,光声成像技术有机结合了光学成像的高灵敏度、超声成像的深穿透性和高成像分辨率的优点,可提供深层组织的高分辨率和高对比度的组织断层图像,是一种极有潜力的分子成像模式。因此,光声成像技术有望在未来用于 BNCT 实施中在体硼浓度的动态定量可视化监测。

各分子影像技术的类型示于图 2。

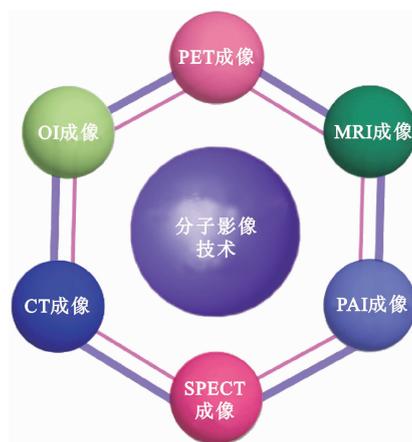


图 2 分子影像技术的类型

Fig. 2 Types of molecular imaging techniques

3 展 望

硼中子俘获治疗(BNCT)是一种针对癌细胞的靶向性重离子放射治疗,其核心原理是利用低能中子和亲肿瘤含硼药物发生核反应,在细胞范围内定点摧毁癌细胞而不损伤正常组织。BNCT 的发展为肿瘤治疗带来重要技术革新,成为对抗癌症的一把“利器”,为复发的高级别胶质瘤患者注入了新希望。

在 BNCT 治疗中由于肿瘤内硼分布不均匀,造成剂量分布的不确定性。因此,需要合适的技术量化给药后肿瘤体内 ^{10}B 的浓度,从而准确计算辐射剂量。传统的侵入式、单点采样的硼浓度检测技术无法有效监测硼浓度在组织中的动态变化,不能很好地满足临床需求。最理想的是对局部硼浓度进行成像,以此计算相应辐射剂量,确定 BNCT 治疗的最佳时间窗口。

随着分子影像技术的迅速发展,在体硼浓度的实时、动态监测取得了重大进展,然而由于每种成像技术所具有的特殊性和局限性,使得相关成像技术在监测硼浓度方面存在一定的缺陷与不足。目前趋于将多种分子影像技术进行深度融合,弥补既有成像技术的不足,相继出现了 PET/CT、PET/MRI、SPECT/CT、PET/OI 成像、PAI 成像等设备,这种多模态成像在空间分辨率、检测灵敏度、量化程度、图像重建技术等方面均取得了很大的进步,将为 BNCT 精准治疗提供更精确、全面的信息。未来 BNCT 研究应抓住分子影像学快速发展的有利时机,进一步聚焦临床研究中的关键问题,实现硼浓度的全面可视化监测。

作为一种新型的极具潜力的肿瘤精准治疗方法, BNCT 还处于迅速发展阶段, 每一个环节都决定着最终疗效以及患者预后状态。除了前面提到的硼药监测问题, BNCT 的临床应用仍存在很多困难, 如缺乏靶向性更强、含硼量更高、具备可视化功能的含硼药物。若能将分子影像技术与纳米技术相结合, 将多种成像造影剂和硼药物整合于一体, 从而实现多模态分子成像的诊疗一体化硼药, 克服常规硼药含硼量低、靶向性差、与分子影像探针结合易脱靶、在生物系统中稳定性不足、检测灵敏度低等一些局限性, 从而实现肿瘤的诊断、治疗、疗效监测一体化, 这必将成为未来硼药物设计的重点, 为 BNCT 诊疗带来新的机遇。此外, 为提高瘤内硼药的摄取, 还可以开发多途径给药模式。当前含硼药物主要通过静脉输注方式给药, 可以结合选择性动脉给药、瘤内给药等多种方式, 还可以借助脉冲超声、甘露醇等药物提升肿瘤硼摄取。为了避免肿瘤复发, 还可以考虑 BNCT 联合治疗模式, 比如将 BNCT 与免疫治疗、靶向治疗和化疗等多种治疗方法有效结合, 协同根除肿瘤。

参考文献:

- [1] Suzuki M. Boron neutron capture therapy(BNCT): a unique role in radiotherapy with a view to entering the accelerator-based BNCT era[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(1): 43-50.
- [2] Hiratsuka J, Kamitani N, Tanaka R, et al. Boron neutron capture therapy for vulvar melanoma and genital extramammary Paget's disease with curative responses[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 38-48.
- [3] Fukuda H. Boron neutron capture therapy(BNCT) for cutaneous malignant melanoma using ^{10}B -*p*-boronophenylalanine(BPA) with special reference to the radiobiological basis and clinical results[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2881-2894.
- [4] Wang S, Zhang Z C, Miao L L, et al. Boron neutron capture therapy: current status and challenges[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 788770-788781.
- [5] Barth R F, Soloway A H, Fairchild R G. Boron neutron capture therapy for cancer[J]. *Cancer Research*, 1990, 50: 1061-1070.
- [6] Dymova M A, Taskaev S Y, Richter V A, et al. Boron neutron capture therapy: current status and future perspectives[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(9): 406-421.
- [7] Soloway A H, Tjarks W, Barnum B A, et al. The chemistry of neutron capture therapy[J]. *Chem Rev*, 1998, 98: 1515-1562.
- [8] 王森, 童永彭. 硼中子俘获治疗的进展及前景[J]. *同位素*, 2020, 33(1): 14-26.
- [9] 张书峰, 李春娟, 宋明哲, 等. 用于硼中子俘获疗法治疗束的光子谱仪设计[J]. *同位素*, 2021, 34(5): 421-426.
- [10] Portu A, Molinari A J, Thorp S I, et al. Neutron autoradiography to study boron compound microdistribution in an oral cancer model[J]. *Int J Radiat Biol*, 2015, 91(4): 329-335.
- [11] Portu A, Bernaola O A, Nieves S, et al. Measurement of ^{10}B concentration through autoradiography images in polycarbonate nuclear track detectors[J]. *Radiat Meas*, 2011, 46(10): 1154-1159.
- [12] Wittig A, Michel J, Moss R L, et al. Boron analysis and boron imaging in biological materials for boron neutron capture therapy(BNCT)[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 68(1): 66-90.
- [13] Kobayashi T, Kanda K. Microanalysis system of ppm-order ^{10}B concentrations in tissue for neutron capture therapy by prompt gamma-ray spectrometry[J]. *Nucl Instrum Methods Phys Res*, 1983, 204(2-3): 525-531.
- [14] Raaijmakers C P J, Konijnenberg M W, Dewit L, et al. Monitoring of blood- ^{10}B concentration for boron neutron capture therapy using prompt gamma-ray analysis[J]. *Acta Oncol*, 1995, 34(4): 517-523.
- [15] Gubanova N V, Tsygankova A R, Zavjalov E L, et al. Biodistribution of ^{10}B in glioma orthotopic xenograft mouse model after injection of *L*-para-boronophenylalanine and sodium borocaptate[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 722-732.
- [16] Verlinden B, Van Hoecke K, Aerts A, et al. Quantification of boron in cells for evaluation of drug agents used in boron neutron capture therapy[J]. *J Anal Atom Spectrom*, 2021, 36(3): 598-606.
- [17] Tsurubuchi T, Shirakawa M, Kurosawa W, et al. Evaluation of a novel boron-containing alpha-*D*-mannopyranoside for BNCT[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1277-1297.
- [18] Abrantes A M, Pires A S, Monteiro L, et al. Tumour functional imaging by PET[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(6): 165717-165733.

- [19] Ishiwata K, Ido T, Mejla A A, et al. Synthesis and radiation dosimetry of 4-borono-2-[¹⁸F] fluoro-*D*, *L*-phenylalanine: a target compound for PET and boron neutron capture therapy[J]. *Int J Rad Appl Instrum A*, 1991, 42(4): 325-328.
- [20] Imahori Y, Ueda S, Ohmori Y, et al. Positron emission tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade gliomas: part II¹[J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(8): 1833-1841.
- [21] Shimosegawa E, Isohashi K, Naka S, et al. Assessment of ¹⁰B concentration in boron neutron capture therapy: potential of image-guided therapy using ¹⁸F BPA PET[J]. *Ann Nucl Med*, 2016, 30(10): 749-755.
- [22] Isohashi K, Shimosegawa E, Naka S, et al. Comparison of the image-derived radioactivity and blood-sample radioactivity for estimating the clinical indicators of the efficacy of boron neutron capture therapy(BNCT): 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-phenylalanine (FBPA) PET study[J]. *EJNMMI Res*, 2016, 6(1): 75-83.
- [23] Watanabe T, Hattori Y, Ohta Y, et al. Comparison of the pharmacokinetics between *L*-BPA and *L*-FBPA using the same administration dose and protocol: a validation study for the theranostic approach using [¹⁸F]-*L*-FBPA positron emission tomography in boron neutron capture therapy[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 859-869.
- [24] Yoshimoto M, Honda N, Kurihara H, et al. Non-invasive estimation of ¹⁰B-4-borono-*L*-phenylalanine-derived boron concentration in tumors by PET using 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-phenylalanine[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(5): 1617-1626.
- [25] Li J Y, Shi Y X, Zhang Z Z, et al. A metabolically stable boron-derived tyrosine serves as a theranostic agent for positron emission tomography guided boron neutron capture therapy[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(11): 2870-2878.
- [26] Li Z, Kong Z R, Chen J Y, et al. ¹⁸F-boramino acid PET/CT in healthy volunteers and glioma patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(10): 3113-3121.
- [27] Li L P, Li J Y, Shi Y X, et al. On-demand biodegradable boron nitride nanoparticles for treating triple negative breast cancer with boron neutron capture therapy[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(12): 13843-13852.
- [28] Li L P, Dai K, Li J Y, et al. A boron-10 nitride nanosheet for combinational boron neutron capture therapy and chemotherapy of tumor[J]. *Biomaterials*, 2021, 268: 120587-120595.
- [29] Wang Z J, Chen Z T, Zhang Z Z, et al. Multifunctional high boron content MOFs nano-co-crystals for precise boron neutron capture therapy for brain glioma in situ[J]. *Nano Today*, 2022, 45: 101558-101567.
- [30] Pulagam K R, Henriksen-Lacey M, Uribe K B, et al. *In vivo* evaluation of multifunctional gold nanorods for boron neutron capture and photothermal therapies[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(42): 49589-49601.
- [31] Bendel P, Koudinova N, Salomon Y. *In vivo* imaging of the neutron capture therapy agent BSH in mice using ¹⁰B MRI [J]. *Magn Reson Med*, 2001, 46(1): 13-17.
- [32] Lanfranco A, Alberti D, Parisotto S, et al. Biotinylation of a MRI/Gd BNCT theranostic agent to access a novel tumour-targeted delivery system[J]. *Org Biomol Chem*, 2022, 20(26): 5342-5354.
- [33] Kuthala N, Vankayala R, Li Y, et al. Engineering novel targeted boron-10-enriched theranostic nanomedicine to combat against murine brain tumors via MR imaging-guided boron neutron capture therapy[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(31): 1700850-1700860.
- [34] Shanmugam M, Kuthala N, Kong X Y, et al. Combined gadolinium and boron neutron capture therapies for eradication of head-and-neck tumor using Gd¹⁰B₆ nanoparticles under MRI/CT image guidance[J]. *JACS Au*, 2023, 3(8): 2192-2205.
- [35] Torresan V, Guadagnini A, Badocco D, et al. Biocompatible iron-boron nanoparticles designed for neutron capture therapy guided by magnetic resonance imaging[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2021, 10(6): 2001632-2001643.
- [36] Yamana K, Kawasaki R, Sanada Y, et al. Tumor-targeting hyaluronic acid/fluorescent carborane complex for boron neutron capture therapy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 559: 210-216.
- [37] Li J, Kong J L, Ma S H, et al. Exosome-coated ¹⁰B carbon dots for precise boron neutron capture therapy in a mouse model of glioma in situ[J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(24): 2100969-2100979.
- [38] Shi Y X, Li J Y, Zhang Z Z, et al. Tracing boron with fluorescence and positron emission tomography imaging of boronated porphyrin nanocomplex for

- imaging-guided boron neutron capture therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(50): 43387-43395.
- [39] Zhang Y C, Kang H G, Xu H Z, et al. Tumor eradication by boron neutron capture therapy with ^{10}B -enriched hexagonal boron nitride nanoparticles grafted with poly(glycerol)[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(35): 2301479-2301491.
- [40] Yamagami M, Tajima T, Ishimoto K, et al. Physical modification of carbon nanotubes with a dendrimer bearing terminal mercaptoundecahydrododecaborates($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{S}$)[J]. *Heteroatom Chem*, 2018, 29(5-6): 21467-21474.
- [41] Park S H, Han C Y, Kim S Y, et al. Use of the CT images for BNCT calculation; development of BNCT treatment planning system and its applications to dose calculation for voxel phantoms[J]. *Radiat Prot Dosimetry*, 2004, 110(1-4): 661-667.
- [42] Li J Y, Sun Q, Lu C J, et al. Boron encapsulated in a liposome can be used for combinational neutron capture therapy[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2143-2154.
- [43] Wu C Y, Lin J J, Chang W Y, et al. Development of theranostic active-targeting boron-containing gold nanoparticles for boron neutron capture therapy (BNCT)[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 183: 110387-110395.
- [44] Zhao S, Geng C R, Guo C, et al. SARU: a self-attention ResUNet to generate synthetic CT images for MR-only BNCT treatment planning[J]. *Med Phys*, 2023, 50(1): 117-127.
- [45] Holman B L, Tumeh S S. Single-photon emission computed tomography(SPECT): applications and potential[J]. *JAMA*, 1990, 263(4): 561-564.
- [46] Kobayashi T, Sakurai Y, Ishikawa M. A noninvasive dose estimation system for clinical BNCT based on PG-SPECT: conceptual study and fundamental experiments using HPGe and CdTe semiconductor detectors[J]. *Med Phys*, 2000, 27(9): 2124-2132.