

综述

磁共振/光声双模态分子影像探针的研究进展*

徐 男 郭效宾 柯腾飞
廖承德 杨 军*

昆明医科大学第三附属医院放射科(云南省肿瘤医院)(云南 昆明 650000)

【摘要】多模态成像技术可以对同一生物体进行多方面的成像,克服单一成像的局限性,是一种非常具有前景的生物医学成像方法。磁共振/光声(MR/PA)双模态分子探针结合MRI和光声成像的特点,突破原有成像研究限制,拓宽成像技术的应用范围。本文对MR/PA双模态分子探针类别以及临床应用前景进行综述。

【关键词】MRI; 光声成像; 双模态成像; 分子探针

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】国家自然科学基金(地区)基金资助(82060313)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.07.057

Research Progress of Magnetic Resonance(MR) / Photoacoustic(PA) Bimodal Molecular Imaging Probe*

XU Nan, GUO Xiao-bin, KE Teng-fei, LIAO Cheng-de, YANG Jun*.

Department of Radiology, the third affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China

ABSTRACT

Multimodal imaging technology can image the same organism in many aspects and overcome the limitations of single imaging. It is a very promising biomedical imaging method. Magnetic resonance /photoacoustic (MR/PA) bimodal molecular probe combines the characteristics of MRI and photoacoustic imaging to break through the limitations of the original imaging research and broaden the application range of imaging technology. In this paper, the types and clinical application prospects of MR/PA bimodal molecular probes are reviewed.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Photoacoustic Imaging; Bimodal Imaging; Molecular Probe

分子影像利用影像学方式,在机体的正常发育、疾病的临床诊断、药物疗效监测、预后评估等方面都具有创新性优势。随着疾病机制研究和临床治疗等方面的不断深入,单一的成像技术方式已不能满足其对分辨率、灵敏度、特异性等要求;而纳米材料学的发展促使分子影像和材料科学紧密结合,推动多模态成像技术的发展^[1-2]。磁共振成像(MRI)是临床常用的影像学检查方法,其具有软组织分辨率高、信噪比高、无电离辐射危害等特点,对于疾病的诊断、鉴别诊断以及疗效评价等方面都有较大价值^[3-4];但是,MRI也存在靶向性和灵敏度较低,与实时成像技术相比,数据采集时间较长等不足。光声成像(Photoacoustic imaging, PAI)是一种基于光声效应的混合成像方法,结合了生物光学成像的高对比度和超声技术的高穿透度等优势,提供了快速实时成像技术^[5]。PAI通过内源性对比剂(例如血红蛋白,脂质,黑色素和水)或多种外源性对比剂,可以提供组织结构、功能、代谢变化等方面的信息^[6-7]。MR/PA双模态分子探针同时结合MRI和PAI的优势,克服了单一成像的局限性,实现了“1+1>2”的成像效果,是实现精准诊疗的重要技术途径,为基础医学研究、临床治疗发挥了重要作用。本文对MR/PA双模态分子探针的研究现状进行简要综述。

1 MR/PA分子探针的构建

随着PAI研究的不断提升和生物材料的发展,开发出不同种类、样式的分子探针,类似纳米金属、荧光染料、稀土材料等构建MR/PA双模态成像探针的材料日益增多。在探针构建多元化的同时,生物相容性和成像性能成为评价分子探针的重要参考指标。

1.1 有机金属复合物双模态探针 氧化铁是目前造影剂合成中选用较为广泛的一种材料,其优质的增强效果得到普遍的研究共识。比如将共轭聚合物(conjugated polymers, CPs)与氧化铁(iron oxide, IO)纳米粒子结合,研制出CP-IO的双峰对比剂^[8],与普通纳米粒子相比,其光声信号强度增加45%,而对比剂的MRI成像性能并未因化学合成受到影响。Fe₃O₄纳米粒子可以和多种物质结合成分子探针,真黑素-Fe₃O₄杂化纳米颗粒(euMEL-Fe₃O₄)^[9]是在水相中利用沉淀法合成,具有高度的稳定性和水分散性。利用MRI测定纳米粒子的R₂弛豫时间并进行PA成像,可以发现euMEL-Fe₃O₄纳米粒子R₂弛豫系数高达245.88 mm⁻¹s⁻¹且具有良好的光声信号强度。此外,基于具有生物活性的钆金属框架结构(Gd-MOF),由Gd³⁺离子和有机化合物包裹在铁-盐酸阿霉素(Fe-DOX)纳米颗粒的表面,然后吸附光敏剂吡啶菁绿(ICG);形成的Gd-MOF壳结构不仅可以作为MRI造影剂,而且还可以保护纳米颗粒,控制盐酸阿霉素的释放。吡啶菁绿的成功加入将光声和光热成像方法引入分子探针平台,为多模式生物成像提供了潜在的应用条件^[10]。

1.2 MRI/荧光染料双模态分子探针 除了纳米金属以外,一些分子材料可以通过两种及两种以上的方式进行检测,例如具有多种成像功能特性的全氟化碳适用于超声成像和MRI,有研究报道含有全氟化碳的纳米粒子可以作为¹⁹F-MRI的造影剂^[11]。在此基础上,利用单乳液法将ICG包埋在有机化合物共聚物纳米颗粒和全氟化碳中,实现了体内外对负载纳米粒子的原代树突状细胞同时行PA、¹⁹F-MRI和荧光成像。ICG包裹在纳米颗粒中可以减少光的漂白效应,同时提高细胞内信号强度;此外,皮下注射纳米颗粒后还可以观察到淋巴结中信号积聚^[12]。

许多纳米材料的尺寸和多种成分的物质为分子探针设计提供了一个广泛的平台,并且探针材料可以组合成各种成像方式。诸如纳米颗粒、碳纳米、有机纳米多聚物等新型生物材料的分子探针展现了较高的MR/PA双模态成像能力,为临床研究提供了全面、精确、真实的成像信息。

【第一作者】徐 男,男,硕士,主要研究方向:肿瘤影像检查技术。E-mail: 1192301514@qq.com

【通讯作者】杨 军,男,副主任医师,主要研究方向:分子影像学。E-mail: imdyang@qq.com

2 MR/PA分子探针的成像应用

2.1 在肿瘤诊断和治疗中的应用 MRI作为一种常见的肿瘤影像学检查方法得到了广泛应用,近年来光声成像在肿瘤研究中的运用逐渐增多。普鲁士蓝是一种化合物,其纳米颗粒可用于生物成像和放疗^[13]。通过有机硅涂层可以改善分子造影剂本身的结构性能和药物运输能力^[14],MR/PA成像可以观察到乳腺癌小鼠模型中普鲁士蓝纳米颗粒在肿瘤区域的聚集信号^[15],帮助评估肿瘤的进展情况。此外,壳状Fe₃O₄/Au也是一种纳米粒子,将其静脉注射到LNCaP荷瘤小鼠体内可用于肿瘤的MR/PA成像。Fe₃O₄/Au纳米粒子的金壳涂层能有效降低细胞毒性,并且其MRI的R₂值明显高于T₂WI对比剂,高达329mm⁻¹s⁻¹,可以获得更加完整的肿瘤血管信息,监测肿瘤生长情况^[16]。磁性氧化铁纳米颗粒(Iron oxide nanoparticles, IONPs)在生物医学和临床上已经得到应用,从疾病诊断(例如纳米生物传感、MR对比增强成像和磁粒子成像等)到纳米治疗(例如受控药物/基因输送和磁热治疗等)^[17-19],逐渐成为MR/PA成像中常用的探针材料^[20]。为了提高其灵敏度,Ding^[21]等制备了IONPs包埋的脂质体(liposomes)——Lipo-IONPs。MR/PA成像显示,与相同浓度分散的IONPs相比,这种包埋在脂质体的复合造影剂显示的PA和MR信号分别高2.6倍和3.8倍。除此之外,如果将曲妥单抗(抗HER2单克隆抗体)引入脂质体表面,反式脂质-IONPs会被HER2阳性肿瘤细胞摄取;进一步加入带有放射性标记的反式脂质-IONPs,生物分布研究显示HER2特异性地在肿瘤内积聚,实现了MR/PA对肿瘤的特异性成像。在肝癌等常见恶性肿瘤方面,利用含金属钆的黑色素纳米颗粒(MPGs)具有较高R₂弛豫性、细胞毒性小、高稳定性等特点^[22],将其注射到原位肝细胞癌小鼠体内,0.5h后可以通过MR/PA双模态成像观察到肝脏信号增加,7h后肿瘤信号显著增强;结果表明,基于钆的黑色素纳米材料可作为MR/PA双模态成像造影剂,用于检测肝细胞癌,实现癌组织的精准定位。

肿瘤治疗的临床方法包括手术、放化疗和免疫治疗等。这些治疗方法在抑制肿瘤发展的同时,也会对正常细胞以及人体自身免疫系统产生不可避免的损害。光热疗法(Photothermal Therapy, PTT)利用近红外光转化的热能杀灭肿瘤细胞,具有无创浸润、对病变部位准确率高、对正常组织毒性低等优点,是一种新兴、安全有效的肿瘤治疗方法^[23]。将肿瘤治疗和生物成像结合于纳米平台,不仅可以在治疗前提供准确的肿瘤位置和形态信息,而且可以评估治疗过程中化疗药物或光敏剂在肿瘤内的滞留和治疗效果。目前常用的光热疗法治疗制剂有金纳米颗粒、碳纳米棒等化合物材料。将MR/PA成像技术引入PTT治疗肿瘤中^[24],利用反相乳液法制备了聚乙烯亚胺(PEI NGs),用Gd螯合物修饰PEI NGs,并在探针构建过程中负载CuS纳米颗粒。新合成的纳米颗粒具有良好的近红外吸收特性和细胞相容性,光热转化率达26.7%,实现了近红外激光照射下MR/PA双模态成像引导的肿瘤光热治疗。此外,二硫化钽(TiS₂)是典型的2D纳米材料,具有优良的稳定性、导电性和近红外强吸收性^[25]。最新的研究^[26]开发了基于2D-TiS₂和氧化铁(Fe₃O₄)的多功能纳米剂——TSIO,双模态近红外-II PAI和MRI-T₂WI能够监测其磁性靶向能力。临床应用方面,研究人员将多功能TSIO纳米剂结合光热疗法和免疫疗法,在磁性靶向近红外II PAI/MRI成像引导下实现了逆转肿瘤内部的免疫抑制状态并改善了原发性和远处转移性肿瘤的治疗效果。金属磷三卤代化合物(MPX₃)是一种新型的二维纳米材料,近年来被广泛应用于肿瘤的光热化学治疗,以FePSe₃为代表,其可以进行MR/PA双模态成像并且携带光热治疗和免疫治疗的抗癌多功能药物。在近红外激光下利用光热疗法有效诱导肿瘤消融并抑制肿瘤的生长,同时激活免疫反应,提高治疗效率^[27]。

2.2 在组织损伤修复中的应用 干细胞具有多种分化潜能和自我更新的能力,被广泛用于组织损伤修复等领域,特别是在再生医学领域中发挥着重要的作用^[28]。干细胞监测分为细胞移植后监测和肿瘤肝细胞监测,其中包括了多种成像技术的应用,例如MRI、光学成像、放射性成像(SPECT和PET)、超声和光声成像^[29]。MRI作为临床干细胞追踪的常用成像方法,具备较高的图像空间分辨率以及非侵入性成像的独特优势,光声成像在监测干

胞方面则具有良好的时间分辨率。双乳液法制备的PLGA/氧化铁微粒(PLGA/IO MP)可以标记肌腱干细胞进行MR/PA双模态成像^[30],随着PLGA/IO MP中铁浓度的增加,PAI和MRI信号均增加。为了检测PLGA/IO MP长期跟踪干细胞的效率,将探针标记到小鼠肩袖损伤模型中促进肌腱修复的干细胞;结果发现被标记的干细胞可以通过MR/PA双模态成像进行21天和7天的无创检测,并且PLGA/IO MP不会影响细胞增殖以及干细胞的治疗效果^[31]。除此之外,MR/PA双模态成像和其他成像技术可以结合应用在干细胞治疗等其他方面。Kelsey^[32]等利用200 nm普鲁士蓝纳米立方体(PBNC)标记干细胞并注入到脊髓,然后通过US/PA/MR多模态成像技术进行干细胞治疗的术中和术后指导。US/PA/MR成像在临床应用中具有占地面积小、便携、成本低以及图像采集快速等特点,能够高效地对干细胞传递及时反馈和多模态监测干细胞,为脊髓干细胞治疗提供指导。

2.3 MR/PA在心血管疾病中的应用 在心血管疾病方面,MR/PA双模态成像也表现出独特的成像优势和临床作用。动脉粥样硬化是导致心肌梗死和脑卒中的危险因素之一。巨噬细胞是动脉粥样硬化病理过程的重要组成部分,其释放的裂解酶使纤维帽降解,从而导致动脉粥样硬化斑块破裂。高分辨率成像显示动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞的浸润面积和浸润深度,对预测动脉粥样硬化斑块的严重程度具有较高价值。钆-金纳米棒(Gadolinium III-gold nanorods, Gd III-GNRs)作为MR/PA双模态探针,具有较强的磁化性和近红外吸收特性,可以增强MR和PA信号强度。纳米颗粒(如SPIO等)可被动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞吞噬。用Gd III-GNRs标记巨噬细胞并在体内追踪,MRI可以快速筛选以确定吞噬探针后的巨噬细胞位置,而血管内PAI则可提供精确的细胞形态,从而确定巨噬细胞在动脉壁中的浸润面积和浸润深度^[33]。MR/PA成像克服了单模态成像在巨噬细胞上的技术限制,为动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞的标记和示踪提供了一种重要的新手段。除此之外,血栓形成是血管疾病的重要因素,CT血管成像、超声检查等成像技术对血栓的早期诊断和鉴别诊断、新旧血栓的区别以及溶栓效果的评估仍然有限^[34]。双乳液法可以实现合成具有双配体的纳米造影剂,使用模拟循环装置在体外证明了该造影剂对红色和白色血栓的靶向特异性和结合稳定性,并通过MR/PA成像分析该造影剂对体内混合血栓的靶向作用^[35]。MR/PA成像结合病理学分析表明,经两种肽表面修饰的造影剂在体外对红色和白色血栓的选择性和保留率均高于仅具有一种肽或无肽的造影剂,靶向作用与活化血小板的数量、分布和结构等密切相关。作为高效和具有靶向性的MR/PA双模态血栓显像剂,可以在MR/PA双模态成像指导下进行溶栓治疗。

3 总结与展望

目前,磁共振/光声双模态成像借助分子影像探针技术得到飞速发展,可以获得更完整、清晰、准确的结构信息和功能参数,受到临床的广泛关注。然而,该技术的应用开发大多处于实验研究阶段,依然有许多亟待解决的问题:比如,在能够精准、实时地反映组织解剖病理特征的同时,如何提高复合影像探针的生物安全性、生物降解性和稳定性,最大限度地降低生物毒性;以及如何更好地为药物提供良好的分子探针平台,促进药物研发和诊疗一体化等等。不可否认的是,磁共振/光声双模态探针具有独特的成像能力、多样的成像方式、无电离辐射等优势;随着材料科学、分子生物学的共同发展,MR/PA双模态探针将克服不足,为生物医学成像和临床疾病诊疗带来更深远的影响。

参考文献

- [1] Herschman H R. Molecular imaging: looking at problems, seeing solutions[J]. Science, 2003, 302(5645): 605-8.
- [2] 杨彩霞, 唐山贵, 刘刚. PET-MRI双模态分子影像探针研究进展[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(8): 134-136
- [3] 韩文梅, 张文升, 袁书堂. DCE-MRI在NSCLC诊断及分子靶向药物治疗效果评估中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(1): 1-3
- [4] 曹奔奔, 严循成, 杨志勇, 等. MSCT及高场强MRI检查在直肠癌术前分期诊断中的应用价值对比[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(5): 49-51

(下转第184页)

此例患者超声、CT检查均误诊为畸胎瘤，误诊原因总结如下，此例患者青年女性，超声检查发现以囊性为主的囊实混合回声包块，边界清，形态规则，囊壁不规则，可见分隔，其内可见多发乳头状凸起及强回声团，后方回声可见增强，其超声表现与囊性畸胎瘤相似。成熟囊性畸胎瘤一般于20-40岁多见，该患者34岁恰处于其高发年龄段内，典型的成熟囊性畸胎瘤的超声表现可出现脂液分层征、面团征、类囊性等，本病例超声表现似成熟囊性畸胎瘤的面团征，因此造成了超声诊断的偏差。CT检查见子宫后方不规则混杂密度影，内见脂肪密度、实性密度区，且内夹杂钙化，其CT表现与畸胎瘤类似，结合患者年龄考虑肿块来源畸胎瘤可能，且卵巢子宫内膜样腺癌脂肪、钙化成分少见，影像表现不典型，及对该病缺乏充分认知造成了此次检查的误诊。

OEC是临床罕见病，在以往的文献报道，此病与其他卵巢肿瘤表现相比钙化、脂肪成分罕见，在本病例中超声表现有强回声团，CT表现有钙化及脂肪密度，致使影像科医生误诊为卵巢畸胎瘤，通过本病例提示，卵巢子宫内膜样腺癌可有钙化、脂肪成分，超声上表现可为强回声团，望借此打开医务工作者的惯性思维模式，增加此病的认知，以减少此病的误诊及漏诊。

参考文献

- [1] Zhao Y, Wang S, Qu Y-M, et al. Prognostic analysis for Chinese patients with stage I ovarian endometrioid carcinoma[J]. Journal of Ovarian Research, 2017; 10.
- [2] 刘梓苑, 肖智博, 吕富荣, 等. 原发卵巢子宫内膜样腺癌的MRI特点[J]. 临床放射学杂志, 2019; 38(2): 298-303.
- [3] Moro F, Magoga G, Pasciuto T, et al. Imaging in gynecological disease (13): clinical and ultrasound characteristics of endometrioid ovarian cancer[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018; 52(4): 535-543.
- [4] 刘金凤, 赵秀娜, 杨晓鹤, 等. 彩色多普勒超声联合MSCT对女性卵巢恶性肿瘤的诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020; 18(05): 38-40.
- [5] 杜方方, 李伟大. 卵巢子宫内膜样腺癌的CT表现及误诊分析[J]. 医学影像学杂志, 2016; 26(2): 310-313.
- [6] Attia A B E, Balasundaram G, Moothanchery M, et al. A review of clinical photoacoustic imaging: Current and future trends[J]. Photoacoustics, 2019, 16: 100144.
- [7] Steinberg I, Huland D M, Vermesh O, et al. Photoacoustic clinical imaging[J]. Photoacoustics, 2019, 14: 77-98.
- [8] Duan Y, Xu Y, Mao D, et al. Photoacoustic and Magnetic Resonance Imaging Bimodal Contrast Agent Displaying Amplified Photoacoustic Signal[J]. Small, 2018, 14(42): e1800652.
- [9] Wang J, Liu H, Liu Y, et al. Eumelanin-Fe(3)O(4) hybrid nanoparticles for enhanced MR/PA imaging-assisted local photothermal therapy[J]. Biomater Sci, 2018, 6(3): 586-595.
- [10] Zhu Y, Xin N, Qiao Z, et al. Bioactive MOFs Based Theranostic Agent for Highly Effective Combination of Multimodal Imaging and Chemo-Phototherapy[J]. Adv Healthc Mater, 2020, 9(14): e2000205.
- [11] Ruiz-Cabello J, Walczak P, Kedziorek D A, et al. In vivo "hot spot" MR imaging of neural stem cells using fluorinated nanoparticles[J]. Magn Reson Med, 2008, 60(6): 1506-11.
- [12] Swider E, Daoudi K, Staal A H J, et al. Clinically-Applicable Perfluorocarbon-Loaded Nanoparticles For In vivo Photoacoustic, (19) F Magnetic Resonance And Fluorescent Imaging[J]. Nanotheranostics, 2018, 2(3): 258-268.
- [13] Hu M, Furukawa S, Ohtani R, et al. Synthesis of Prussian blue nanoparticles with a hollow interior by controlled chemical etching[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2012, 51(4): 984-8.
- [14] Teng Z, Zhang J, Li W, et al. Facile Synthesis of Yolk-Shell-Structured Triple-Hybridized Periodic Mesoporous Organosilica Nanoparticles for Biomedicine[J]. Small, 2016, 12(26): 3550-8.
- [15] Tian W, Su Y, Tian Y, et al. Periodic Mesoporous Organosilica Coated Prussian Blue for MR/PA Dual-Modal Imaging-Guided Photothermal-Chemotherapy of Triple Negative Breast Cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2017, 4(3): 1600356.
- [16] Kang N, Xu D, Han Y, et al. Magnetic targeting core/shell Fe(3)O(4)/Au nanoparticles for magnetic resonance/photoacoustic dual-modal imaging[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 98: 545-549.
- [17] Liu H, Zhang J, Chen X, et al. Application of iron oxide nanoparticles in glioma imaging and therapy: from bench to bedside[J]. Nanoscale, 2016, 8(15): 7808-26.
- [18] Espinosa A, Di Corato R, Kolosnjaj-Tabi J, et al. Duality of Iron Oxide Nanoparticles in Cancer Therapy: Amplification of Heating Efficiency by Magnetic Hyperthermia and Photothermal Bimodal Treatment[J]. ACS Nano, 2016, 10(2): 2436-46.
- [19] Cai W, Gao H, Chu C, et al. Engineering Phototheranostic Nanoscale Metal-Organic Frameworks for Multimodal Imaging-Guided Cancer Therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(3): 2040-2051.
- [20] Kanazaki K, Sano K, Makino A, et al. Development of anti-HER2 fragment antibody conjugated to iron oxide nanoparticles for in vivo HER2-targeted photoacoustic tumor imaging[J]. Nanomedicine, 2015, 11(8): 2051-60.
- [21] Ding N, Sano K, Kanazaki K, et al. Sensitive Photoacoustic/Magnetic Resonance Dual Imaging Probe for Detection of Malignant Tumors[J]. J Pharm Sci, 2020, 109(10): 3153-3159.
- [22] Sun J, Li X, Chen A, et al. A Dual-Modality MR/PA Imaging Contrast Agent Based on Ultrasmall Biopolymer Nanoparticles for Orthotopic Hepatocellular Carcinoma Imaging[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 9893-9904.
- [23] Estelrich J, Busquets M A. Iron Oxide Nanoparticles in Photothermal Therapy[J]. Molecules, 2018, 23(7).
- [24] Zhang C, Sun W, Wang Y, et al. Gd-/CuS-Loaded Functional Nanogels for MR/PA Imaging-Guided Tumor-Targeted Photothermal Therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(8): 9107-9117.
- [25] Tao H, Zhou M, Wang R, et al. TiS(2) as an Advanced Conversion Electrode for Sodium-Ion Batteries with Ultra-High Capacity and Long-Cycle Life[J]. Adv Sci (Weinh), 2018, 5(11): 1801021.
- [26] Fu Q, Li Z, Ye J, et al. Magnetic targeted near-infrared II PA/MR imaging guided photothermal therapy to trigger cancer immunotherapy[J]. Theranostics, 2020, 10(11): 4997-5010.
- [27] Fang X, Wu X, Li Z, et al. Biomimetic Anti-PD-1 Peptide-Loaded 2D FePSe(3) Nanosheets for Efficient Photothermal and Enhanced Immune Therapy with Multimodal MR/PA/Thermal Imaging[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(2): 2003041.
- [28] Li Z, Suzuki Y, Huang M, et al. Comparison of reporter gene and iron particle labeling for tracking fate of human embryonic stem cells and differentiated endothelial cells in living subjects[J]. Stem Cells, 2008, 26(4): 864-73.
- [29] Rodriguez-Porcel M, Kronenberg M W, Henry T D, et al. Cell tracking and the development of cell-based therapies: a view from the Cardiovascular Cell Therapy Research Network[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5(5): 559-65.
- [30] Lu M, Cheng X, Jiang J, et al. Dual-modal photoacoustic and magnetic resonance tracking of tendon stem cells with PLGA/iron oxide microparticles in vitro[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0193362.
- [31] Cheng X, Xu J, Hu Z, et al. Dual-modal magnetic resonance and photoacoustic tracking and outcome of transplanted tendon stem cells in the rat rotator cuff injury model[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 13954.
- [32] Kubelick K P, Emelianov S Y. Prussian blue nanocubes as a multimodal contrast agent for image-guided stem cell therapy of the spinal cord[J]. Photoacoustics, 2020, 18: 100166.
- [33] Qin H, Zhou T, Yang S, et al. Gadolinium(III)-gold nanorods for MRI and photoacoustic imaging dual-modality detection of macrophages in atherosclerotic inflammation[J]. Nanomedicine (Lond), 2013, 8(10): 1611-24.
- [34] Siddiqui T I, Kumar K S A, Dikshit D K. Platelets and atherothrombosis: causes, targets and treatments for thrombosis[J]. Curr Med Chem, 2013, 20(22): 2779-97.
- [35] Zhang Y, Zhong Y, Ye M, et al. Polydopamine-modified dual-ligand nanoparticles as highly effective and targeted magnetic resonance/photoacoustic dual-modality thrombus imaging agents[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 7155-7171.

(收稿日期: 2022-02-25)

(校对编辑: 谢诗婷)

(上接第173页)