

锰掺杂-碳量子点荧光-磁共振双模态纳米探针的制备及荷瘤裸鼠成像

徐慧婷¹ 倪建明¹ 韩翠平² 李菁菁² 吴文娟¹ 姜春娟¹ 徐凯²

¹南京医科大学附属无锡第二医院影像科 214002; ²徐州医科大学附属医院影像科 221002

通信作者:徐凯, Email: xkpaper@163.com

【摘要】 目的 构建荧光-磁共振双模态纳米探针锰掺杂-碳量子点(Mn-CDs), 探讨其性能及活体荧光成像和MRI的潜能。方法 在150℃高温下制备Mn-CDs, 检测其形态、大小、成分、荧光性能、 T_1 弛豫效率 r_1 、稳定性及活体毒性。构建HO-8910卵巢癌荷瘤裸鼠, 并行小动物活体荧光成像和增强MRI。采用单因素方差分析处理数据。结果 Mn-CDs粒径为(4.64±0.85) nm, 最大激发波长位于360 nm, 最大发射波长位于440 nm。 T_1 弛豫效率 r_1 为(3.26±0.04) mmol·L⁻¹·s⁻¹。常温条件下储存0、0.25、0.5、0.75、1.0和2.0个月Mn-CDs的荧光强度及MRI信号强度差异均无统计学意义($F=1.566$ 和 0.987 , 均 $P>0.05$), 稳定性较好。注射200 μl Mn-CDs溶液(15 g/L)对小鼠存活无影响, 也未见明显脏器损害。小动物荧光成像显示, 肿瘤在5 min时即可见明显的荧光显像; 增强MRI显示肿瘤呈不均匀明显强化, 且Mn-CDs主要经泌尿系统排泄。结论 Mn-CDs双模态纳米探针稳定性好, 具有荧光成像和MRI潜能, 为临床发现及监测肿瘤变化提供了新的多模态显像方法。

【关键词】 纳米粒; 锰; 量子点; 光学成像; 磁共振成像; 卵巢肿瘤; 肿瘤细胞, 培养的; 小鼠, 裸

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.006

Preparation of dual-modal nanoprobe for fluorescent-magnetic imaging with manganese-doped carbon quantum dots and imaging study in tumor bearing mice

Xu Huiting¹, Ni Jianming¹, Han Cui ping², Li Jingjing², Wu Wenjuan¹, Jiang Chunjuan¹, Xu Kai²

¹Department of Radiology, Wuxi Second Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China; ²Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China
Corresponding author: Xu Kai, Email: xkpaper@163.com

【Abstract】 Objective To prepare manganese-doped carbon quantum dots (Mn-CDs) dual-modal nanoprobe for fluorescent-magnetic imaging, and evaluate its characteristics and potential on fluorescence imaging and MRI. **Methods** Mn-CDs were synthesized at 150 °C. The form, diameter, component, fluorescent capability, T_1 relaxation rate, stability and cytotoxicity of Mn-CDs *in vivo* were verified. The fluorescence imaging of HO-8910 tumor-bearing mice was performed on small animal imager, and the whole-body enhanced imaging was performed on 3.0 T MRI scanner. One-way analysis of variance was used to analyze the data. **Results** The Mn-CDs with the diameter of (4.64±0.85) nm showed a well-defined spherical morphology. The fluorescent spectra of Mn-CDs exhibited that the excitation maximum was at 360 nm and the emission maximum was at 440 nm. The T_1 relaxation rate was (3.26±0.04) mmol·L⁻¹·s⁻¹. The Mn-CDs had good stability of fluorescent and magnetic imaging capability at 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0 and 2 months at room temperature with no significant differences of fluorescent and magnetic signals ($F=1.566$ and 0.987 , both $P>0.05$). After injection of 200 μl Mn-CDs (15 g/L), mice were all alive and had no viscera damage. The tumor could be observed obviously on fluorescence imaging at 5 min. Enhanced MRI showed that the tumor was unevenly enhanced and Mn-CDs were mainly cleared away through urinary system. **Conclusion** Mn-CDs are stable and have good potential on fluorescence imaging and MRI, which provides a promising multimodal imaging method for tumor detection and monitoring.

【Key words】 Nanoparticles; Manganese; Quantum dots; Optical imaging; Magnetic resonance imaging; Ovarian neoplasms; Tumor cells, cultured; Mice, nude

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.006

MRI 具有较高的软组织分辨率及空间分辨率, 能够提供多序列、多参数及多方位成像; 然而, 其细胞及分子水平成像的灵敏度较低, 对早期极微小的

肿瘤病变无法清晰显示。荧光成像技术具有较高灵敏度, 能检测出微量的荧光光子, 可应用于分子或细胞水平的定性或定量研究, 或在术中显示肿瘤具体

位置及范围。因此,兼具荧光高灵敏度及 MRI 高空间分辨率的双模态探针成为研究热点。近年来,已有较多文献报道以量子点掺杂顺磁性物质合成多功能纳米探针^[1-2],但量子点富含重金属物质,高毒性限制了其在生物体内的应用^[3]。碳量子点(carbon quantum dots, CDs)是一种与量子点光学性能相似的新型荧光纳米材料,其细胞毒性低、生物相容性好,可替代传统荧光材料应用于多功能生物成像^[4-5]。以 CDs 制备荧光-磁共振双模态纳米探针的研究尚少^[6]。前期笔者构建了一种新型荧光-磁共振双模态纳米探针锰掺杂-CDs (manganese-doped CDs, Mn-CDs),并探讨其细胞成像潜能^[7]。本研究旨在进一步探讨其性能及活体成像的潜能,为临床发现及监测肿瘤变化提供新的多模态显像方法。

材料与方法

1. 试剂、仪器和实验动物。乙二醇四乙酸二钠、四水氯化亚锰、三乙烯四胺、乙二醇均购于上海国药集团化学试剂有限公司;HO-8910 卵巢癌干细胞株由徐州医科大学中心实验室提供。场发射透射电子显微镜,美国 FEI 公司 Tecnai G2 F20;电感耦合等离子体质谱仪,美国 Agilent 公司 7500ce;X 射线光电子能谱仪,美国 Thermo Scientific 公司 Escalab 250Xi;荧光分光光度计,美国 PerkinElmer 公司 LS-45/55;小动物活体成像仪,德国 Berthold 公司 Night-Owl;MRI 扫描仪,美国 GE 公司 3.0 T Discovery 750w。雌性昆明小鼠及 BALB/c 裸鼠各 8 只,体质量约 30 g/只,均由徐州医科大学中心实验室提供[许可证号:SYXK(苏)2015-0030],BALB/c 裸鼠饲养于无特殊病原体(specific pathogen free, SPF)环境中。

2. Mn-CDs 的制备^[7]。以乙二醇为溶剂,三乙烯四胺为表面钝化剂,乙二醇四乙酸二钠为碳源,四水氯化亚锰作为锰源,将乙二醇四乙酸二钠与四水氯化亚锰按物质的量比 1:1 溶解于三乙烯四胺与乙二醇的混合溶液中,在 150 °C 高温下混合搅拌 10 h,用透析袋(截留相对分子质量为 1×10^3)透析去除未反应原料制得 Mn-CDs。用电感耦合等离子体质谱仪检测 Mn-CDs 中锰的含量。

3. Mn-CDs 的性能分析^[7]。(1)场发射透射电子显微镜测定其形态、大小、分布等。(2)X 射线光电子能谱分析元素构成。(3)荧光分光光度计测量 Mn-CDs 的最大激发波长及最大发射波长。(4)MR 扫描仪测量各浓度 Mn-CDs (0.45、0.40、0.35、0.30、

0.25、0.20、0.15、0.10 mmol/L)的 T_1 弛豫时间,计算 Mn-CDs 的 T_1 弛豫效率 r_1 ,并与 MRI 造影剂钆喷替酸葡甲胺(gadopentetate dimeglumine, Gd-DTPA;德国 Bayer 公司)对比。(5)将 Mn-CDs 制成 6 个平行样本,每个 500 μ l,常温下放置,分别在 0、0.25、0.5、0.75、1.0、2.0 个月时测量发射光谱的峰值强度及磁共振 T_1 弛豫时间,观察其变化情况^[1]。

4. Mn-CDs 的活体毒性实验。选择出生情况相近、体质量相近的 8 只雌性昆明小鼠,按随机数字表法取 4 只作为实验组,尾静脉注 200 μ l Mn-CDs 溶液(15 g/L),另外 4 只作为正常对照组。分别于 0、1、2、3、4、5、7、11、14、21 d 称量小鼠体质量,计算与 0 d 时的体质量差值^[2]。21 d 后分别解剖实验组及对照组小鼠,获得心、肝、脾、肺、肾组织样本,用甲醛固定 3 d 后,送病理科制作切片,于光学显微镜下观察。

5. HO-8910 荷瘤裸鼠模型的建立。将含约 2×10^7 个 HO-8910 细胞的细胞悬液 100 μ l 注射到 4~6 周龄 BALB/c 雌性裸鼠右侧腋背部皮下软组织内。约 1 个月后,卵巢癌肿瘤长出,荷瘤裸鼠模型建立。

6. Mn-CDs 的活体成像。(1)通过小动物成像仪进行 HO-8910 荷瘤裸鼠的荧光成像。尾静脉注射 200 μ l Mn-CDs (15 g/L),分别在注射前及注射后 5 min、30 min 扫描。(2)通过磁共振小动物线圈在 3.0 T Discovery 750w 磁共振扫描仪上进行增强成像。磁共振序列选择 T_1 加权成像(weighted imaging, WI)、 T_2 WI 及 T_1 WI 增强 3 个常规序列,分别扫描轴位及冠状位。扫描参数:冠状位 T_1 WI:回波时间(echo time, TE) = 12 ms,重复时间(repetition time, TR) = 400 ms,视野(field of view, FOV) = 8 cm \times 8 cm,层厚 = 2.0 mm,层间距 = 0.2 mm;冠状位 T_2 WI:TE = 58 ms,TR = 3000 ms,FOV = 8 cm \times 8 cm,层厚 = 2.0 mm,层间距 = 0.2 mm;轴位 T_1 WI:TE = 15 ms,TR = 400~850 ms,FOV = 6 cm \times 6 cm,层厚 = 1.5 mm,层间距 = 0.2 mm。分别在注射前及注射后 5、15、30、45 min 和 1、1.5、2、2.5、3、5、36、60 h 以及 2 周扫描^[8],用 GE AW4.6 后处理工作站进行后处理工作。

7. 统计学处理。采用 SPSS 16.0 软件分析数据。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. Mn-CDs 的性能分析。Mn-CDs 分布均匀,内有平行等距的晶格条纹,条纹间距为 0.22 nm,其粒径为 (4.64 ± 0.85) nm。最大激发波长位于 360 nm,

最大发射波长位于 440 nm,符合蓝色荧光的波峰范围。Mn-CDs 主要由 C、N、O 和 Mn 4 种元素构成,相对原子含量分别为 65.56%、13.69%、19.58%和 1.17%。Mn-CDs 的 T_1 弛豫效率 r_1 为 $(3.26 \pm 0.04) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$,而 Gd-DTPA 的 r_1 为 $(4.43 \pm 0.46) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 。 T_1 WI 见图 1。在常温条件下储存 2 个月内,各时间点 Mn-CDs 的荧光强度值分别为 548.51 ± 10.94 、 542.24 ± 10.96 、 546.18 ± 9.36 、 548.71 ± 10.54 、 550.30 ± 13.04 、 546.08 ± 12.27 ;MRI 信号强度值分别为 45.57 ± 3.05 、 46.52 ± 3.56 、 46.00 ± 1.64 、 45.20 ± 2.02 、 46.03 ± 2.09 、 45.85 ± 2.52 ,不同时间点间荧光强度和 MRI 信号强度差异均无统计学意义 ($F = 1.566$ 和 0.987 ,均 $P > 0.05$),结果表明 Mn-CDs 稳定性较好。

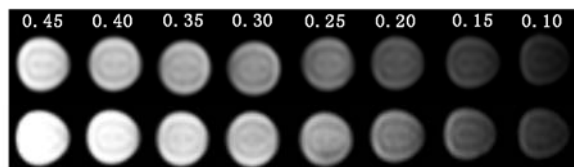


图 1 不同浓度锰掺杂-碳量子点 (Mn-CDs; 上排) 及钆喷替酸葡甲胺 (Gd-DTPA; 下排) 的 T_1 加权成像 (WI) 图。图中数字为浓度值 (单位: mmol/L)

2. Mn-CDs 的活体毒性实验。Mn-CDs 实验组小鼠在注射 Mn-CDs 后 1 d 和 2 d 出现一过性体重减轻,3 d 后恢复正常,随后逐渐增加,且增加趋势与正常对照组相近。21 d 后小鼠均存活,实验组小鼠各脏器组织形态结构完整,可见正常的肾小球、肝小叶等结构,与正常对照组结构相同,未见明显脏器损害 (图 2)。

3. 荷瘤裸鼠荧光成像及 MRI。小动物活体荧光成像 (图 3) 示,HO-8910 卵巢癌荷瘤裸鼠在 5 min

时肿瘤可见明显的荧光显影,30 min 时肿瘤荧光强度减低。MRI 增强扫描 (图 4) 可见肝、肾、心肌及肿瘤组织不同程度强化,肿瘤呈不均匀明显强化,延迟强化,随着时间推移,肿瘤强化程度逐渐减低;增强早期即可见双肾明显强化,随时间推移,双肾盂有对比剂排出,表明 Mn-CDs 通过泌尿系统排泄;2 周后各脏器磁共振信号基本恢复到与平扫一致,表明 Mn-CDs 已基本清除。此时,肿瘤明显增大,且已侵犯右侧胸壁,使用伪彩图可更加凸显出增强程度的变化。

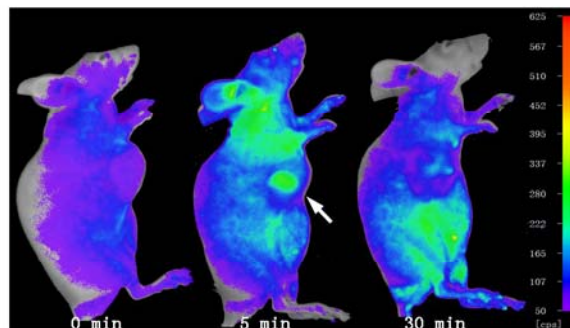


图 3 不同时间 HO-8910 卵巢癌荷瘤裸鼠荧光成像图。箭头示肿瘤位于右上腋背部皮下

讨 论

早在 20 世纪 90 年代中期,纳米材料已用于增加 MRI 的灵敏度和特异性^[9],目前超顺磁氧化铁纳米粒子 (superparamagnetic iron oxide, SPIO) 最为常用。然而作为 T_2 阴性对比剂,其低信号在 T_2 WI 上易与血液、钙化、金属沉着物及伪影信号相混淆,灵敏度不如阳性对比剂^[10];而且 SPIO 在体内易被巨噬细胞吞噬或经肝清除,影响其靶向进入肿瘤^[11]。二价态的锰外层有 5 个未成对电子,能使 T_1 弛豫时间缩短,且生物毒性远低于含钆对比剂。因此,基于

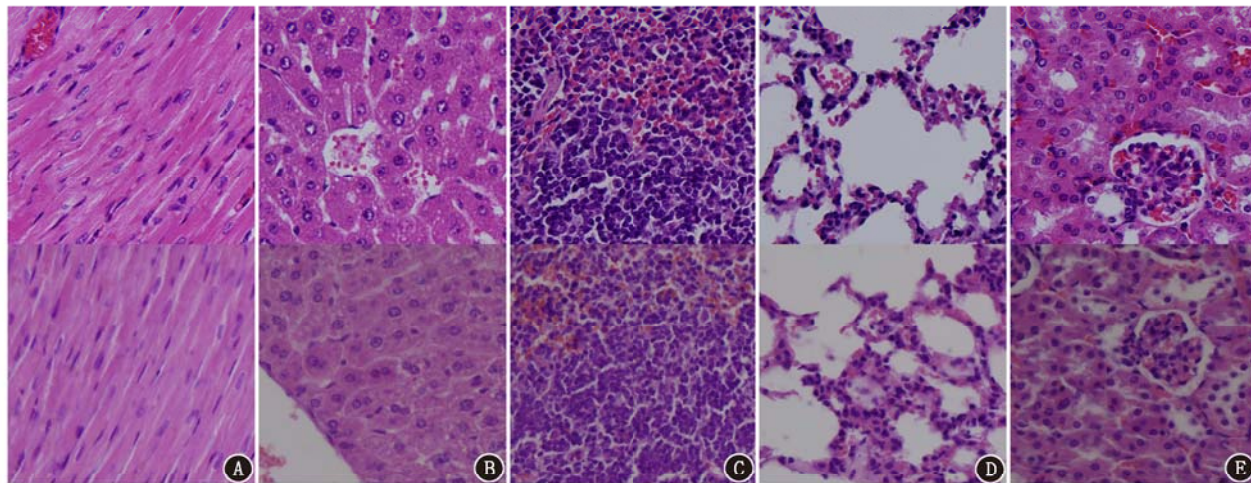


图 2 Mn-CDs 实验组 (上排) 与对照组 (下排) 小鼠各组织结构病理图 (HE $\times 400$)。A~E 分别为心、肝、脾、肺、肾

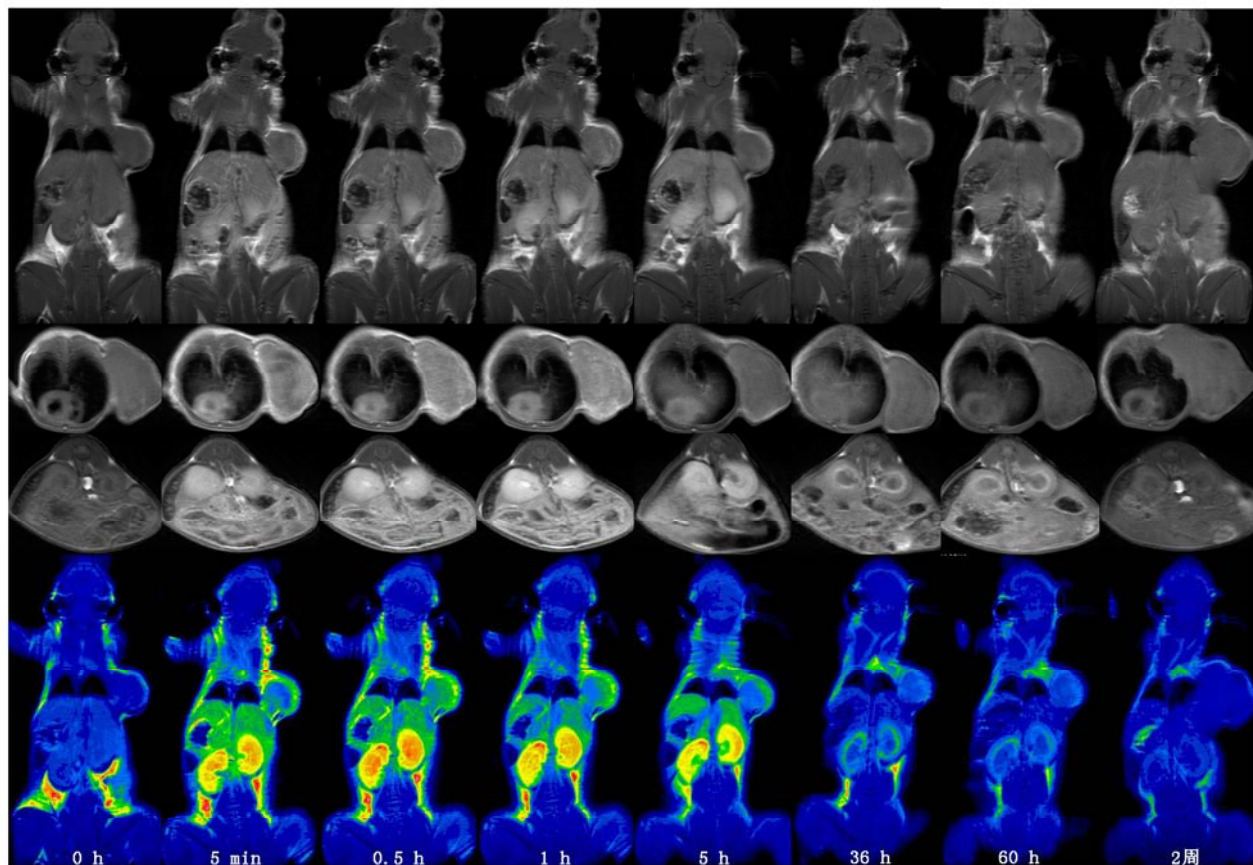


图 4 不同时间 HO-8910 卵巢癌荷瘤裸鼠 MRI 增强显像及伪彩图。从上至下依次为全身冠状位图、肿瘤轴位图、肾脏轴位图及全身冠状位伪彩图

锰的纳米粒子是一种十分有潜力的 T_1 阳性对比剂,可运用于颅脑成像及肿瘤靶向成像^[12]。目前多数锰类对比剂弛豫效率低($0.1 \sim 2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)^[10],如何提高弛豫效率以满足增强 MRI 是首要解决的问题。本研究中, Mn-CDs 的弛豫效率高于一含锰对比剂,这是因为锰离子掺杂至 CDs 后,锰离子因库仑(Coulomb)交叉作用,主要位于材料表面,可以保持较多与水质子结合的位点,使锰离子易于与周围氢质子紧密接触,有效改变磁场,从而缩短 T_1 弛豫时间^[13]。

一般的荧光染料稳定性较差,分子结构或化学环境改变(如氧化、光降解等)即会引起荧光淬灭现象,而 CDs 具有良好的光化学稳定性,广泛应用于生物标记、医学诊断、光电触动装置等领域^[14],如 Zhu 等^[4]合成了一种稳定性高的 CDs 应用于生物传感及荧光多色打印技术中。本研究中, Mn-CDs 也拥有优良的稳定性,在常温下荧光及磁共振性能在 2 个月内无明显变化($P > 0.05$),为材料的合成、贮存及有效期的确定等提供科学依据,保证临床用药安全。

锰在维持人身体健康方面发挥着重要作用,然

而摄入过量锰会对神经、免疫、生殖等系统产生不同程度的损害。急性中毒表现为头晕、恶心、高热、四肢无力等症状,甚至死亡;慢性中毒表现为神经毒性、生殖毒性及心、肝毒性^[15]。因此,在活体实验中把握 Mn-CDs 的用量尤为重要。本实验参照临床 Gd-DTPA 的使用浓度及 Mn-CDs 的弛豫效率,研究发现当 Mn-CDs 浓缩至 15 g/L , $200 \mu\text{l}$ 尾静脉注射时,即可满足成像,且小鼠不会出现急性中毒死亡现象,在 3 周内也未出现小鼠死亡,体质量增长幅度与正常小鼠相近。虽然实验组小鼠在注射 Mn-CDs 后 1 和 2 d 出现一过性体质量减低现象,但 3 d 后即恢复正常,考虑可能是尾静脉注射引起的动物应激反应所致^[10]。3 周时组织病理示心、肝、脾、肺、肾未见明显异常,表明 Mn-CDs 对小鼠没有明显脏器损害。

研究表明纳米材料的粒径大小与其清除途径关系密切^[16], Choi 等^[17]研究显示纳米材料粒径小于 5.5 nm 时可完全通过肾脏清除,粒径 $10 \sim 20 \text{ nm}$ 的纳米材料主要通过肝脏清除,粒径 $5 \sim 10 \text{ nm}$ 的纳米材料若和亲水性强的小分子结合也能通过肾脏清除。本实验中, Mn-CDs 粒径为 $(4.64 \pm 0.85) \text{ nm}$,主

要通过泌尿系统排泄,与文献报道相符。此外,MRI 增强及荧光成像均显示肿瘤显像随时间的变化,初步说明 Mn-CDs 能够作为一种非特异性对比剂应用于肿瘤性病变的成像研究。

本研究也存在不足之处:Mn-CDs 对活体的毒性仅局限于体质量及组织病理的研究,而血液生化、脑功能、生殖系统等方面的毒性尚不明确,有待进一步验证。综上,本研究构建了新型纳米材料 Mn-CDs,并对其性能及活体成像进行了初步研究,显示其具有活体荧光成像、MRI 潜能,稳定性好,可经泌尿系统排泄,为后续肿瘤的特异性荧光成像及 MRI 奠定了基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mahajan KD, Fan Q, Dorcena J, et al. Magnetic quantum dots in biotechnology-synthesis and applications[J]. Biotechnol J, 2013, 8(12):1424-1434. DOI:10.1002/biot.201300038.
- [2] Jie G, Yuan J. Novel magnetic Fe₃O₄@CdSe composite quantum dot-based electrochemiluminescence detection of thrombin by a multiple DNA cycle amplification strategy[J]. Anal Chem, 2012, 84(6): 2811-2817. DOI:10.1021/ac203261x.
- [3] Beaulac R, Archer PI, Ochsenbein ST, et al. Mn²⁺-doped CdSe quantum dots: new inorganic materials for spin-electronics and spin-photonics[J]. Adv Funct Mater, 2008, 18(24): 3873-3891. DOI:10.1002/adfm.200801016.
- [4] Zhu S, Meng Q, Wang L, et al. Highly photoluminescent carbon dots for multicolor patterning, sensors, and bioimaging[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2013, 52(14): 3953-3957. DOI:10.1002/anie.201300519.
- [5] Wang H, Sun Y, Yi J, et al. Fluorescent porous carbon nanocapsules for two-photon imaging, NIR/pH dual-responsive drug carrier, and photothermal therapy[J]. Biomaterials, 2015, 53: 117-126. DOI:10.1016/j.biomaterials.2015.02.087.
- [6] Ren X, Liu L, Li Y, et al. Facile preparation of gadolinium(III) chelates functionalized carbon quantum dot-based contrast agent for magnetic resonance/fluorescence multimodal imaging[J]. J Mater Chem B, 2014, 2(34): 5541-5549. DOI:10.1039/C4TB00709C.
- [7] 徐慧婷,倪建明,韩翠平,等.靶向卵巢癌细胞荧光-磁共振双模态纳米探针的制备及细胞成像[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(4): 222-226. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.04.007.
Xu HT, Ni JM, Han CP, et al. Ovarian cancer cells targeting fluorescent-magnetic imaging dual-modal nanoprobe: from synthesis to imaging *in vitro* [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(4): 222-226. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.04.007.
- [8] Zhang J, Li C, Zhang X, et al. *In vivo* tumor-targeted dual-modal fluorescence/CT imaging using a nanoprobe co-loaded with an ag-

gregation-induced emission dye and gold nanoparticles[J]. Biomaterials, 2015, 42: 103-111. DOI:10.1016/j.biomaterials.2014.11.053.

- [9] Koole R, Mulder WJ, van Schooneveld MM, et al. Magnetic quantum dots for multimodal imaging [J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2009, 1(5): 475-491. DOI:10.1002/wnan.14.
- [10] Na HB, Lee JH, An K, et al. Development of a T₁ contrast agent for magnetic resonance imaging using MnO nanoparticles [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2007, 46(28): 5397-5401. DOI:10.1002/anie.200604775.
- [11] 周佳,厉民,夏阳,等. 5-羧基荧光素标记葡聚糖 Fe₃O₄ 超顺磁性纳米颗粒的制备及性能检测[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(10): 637-641. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.10.008.
Zhou J, Li M, Xia Y, et al. Preparation and characteristics analysis of 5-carboxy fluorescein-dextran-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticle[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(10): 637-641. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.10.008.
- [12] Zhu D, Chen Y, Jiang L, et al. Manganese-doped ZnSe quantum dots as a probe for time-resolved fluorescence detection of 5-fluorouracil[J]. Anal Chem, 2011, 83(23): 9076-9081. DOI:10.1021/ac202101u.
- [13] 周美君,严飞,甘珍,等.载 DVDMS-Mn 脂质体用于双模态影像引导声动力治疗研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(11): 685-688. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.003.
Zhou MJ, Yan F, Gan Z, et al. Dual-modality imaging-guided sonodynamic therapy with DVDMS-Mn-loaded liposomes [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(11): 685-688. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.003.
- [14] Liu LP, Wang XX, Liu SQ, et al. Research on the spectral properties of luminescent carbon dots[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2012, 95: 555-561. DOI:10.1016/j.saa.2012.04.049.
- [15] 窦长松,智翠娜,刘文丽,等.锰中毒和 PD 模型小鼠神经行为改变及损伤部位的比较研究[J].中华劳动卫生职业病杂志, 2018, 36(2): 84-90. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2018.02.002.
Dou CS, Zhi CN, Liu WL, et al. The comparison of neurobehavioral changes and impaired locations between the mouse model of manganese and Parkinson's disease [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2018, 36(2): 84-90. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2018.02.002.
- [16] Choi HS, Liu W, Liu F, et al. Design considerations for tumour-targeted nanoparticles[J]. Nat Nanotechnol, 2010, 5(1): 42-47. DOI:10.1038/nano.2009.314.
- [17] Choi HS, Liu W, Misra P, et al. Renal clearance of quantum dots [J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1165-1170. DOI:10.1038/nbt1340.

(收稿日期:2019-03-26)