・基础研究・

# 超小纳米探针用于肿瘤血管生成 MR/CT 双模态成像的研究

李雪 吴梦琳 郭琪 李江 武鑫宏 赵训晓 张雪宁 天津医科大学第二医院医学影像科 300211 通信作者:张雪宁, Email: luckyxn\_tianjin@163.com

【摘要】 目的 制备靶向肿瘤血管生成的 MR/CT 双模态纳米探针 t 金@ 谷胱甘肽@ 钆(tAu@ GSH@Gd),探讨其性能及用于活体 MR/CT 成像的潜能。方法 以 GSH 为模板包载 Au 和 Gd 原子, 共价偶联靶向多肽环状天冬酰胺-甘氨酸-精氨酸(cNGR)构建纳米探针 tAu@ GSH@ Gd。建立荷乳 腺癌(EMT-6)BALB/c 小鼠皮下移植瘤模型 30 只,分为空白对照组(生理盐水)、对照组(Au@ GSH@ Gd 纳米粒子)和实验组(tAu@ GSH@ Gd 纳米探针),每组 10 只,经尾静脉给药后于不同时间点行 MR、CT 成像及生物分布研究,根据小鼠肿瘤部位及主要脏器相对 MR 信号值与相对 CT 值评价成像 效果和生物分布。成像实验后,取出小鼠肿瘤组织进行银染,研究 Au@ GSH@ Gd 纳米粒子及 tAu@ GSH@Gd纳米探针在肿瘤血管生成部位的聚集。2组间比较采用两独立样本 t 检验。结果 tAu@ GSH@ Gd 纳米探针水合粒径为(6.40±0.22) nm, T<sub>1</sub> 弛豫效率为(36.91±0.07) mmol·L<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>, 体外 MR/CT 成像效果良好。荷瘤小鼠注射 tAu@ GSH@ Gd 纳米探针后 2 h.肿瘤 MR/CT 成像均明显强 化,24 h 达峰值,相对 MR 信号值由给药前的 1.04±0.12 增至 1.84±0.26(t=12.61,P=0.006),相对 CT 值由给药前的 1.01±0.04 增至 1.95±0.05(t=15.34,P=0.004)。对照组小鼠给药后 16 h,肿瘤强化达 峰值,相对 MR 信号值为 1.50±0.06,相对 CT 值为 1.53±0.10,均低于实验组(1.84±0.26 和 1.95±0.05; *t* 值:5.35 和 16.46,均 P<0.05)。生物分布结果显示,大部分 tAu@ GSH@ Gd 纳米探针经肾代谢。组 织银染验证了该纳米探针对肿瘤血管生成的靶向作用。结论 制备的 tAu@ GSH@ Gd 纳米探针具 有肿瘤血管生成靶向和 MR/CT 双模态成像功能,为肿瘤血管生成的影像学评估提供了新的设计理 念和基础。

【关键词】 乳腺肿瘤;新生血管化,病理性;磁共振成像;体层摄影术,X线计算机;纳米技术; 金;钆;小鼠

基金项目:国家自然科学基金(81971673,81701826) DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210201-00020

.

## Ultrasmall nanoprobe in MR/CT bimodal imaging for tumor angiogenesis

Li Xue, Wu Menglin, Guo Qi, Li Jiang, Wu Xinhong, Zhao Xunxiao, Zhang Xuening Department of Radiology, Tianjin Medical University Second Hospital, Tianjin 300211, China Corresponding author: Zhang Xuening, Email: luckyxn\_tianjin@163.com

[Abstract] Objective To fabricate tAu@ glutathione(GSH)@ Gd nanoprobe for tumor angiogenesis bimodal (MR/CT) imaging, and evaluate its characteristics and potential for MR/CT imaging in vivo. Methods The tAu@ GSH@ Gd nanoprobes were constructed by encapsulating Au and Gd atoms into the GSH shell with cyclic asparagine-glycine-arginine (cNGR) peptide conjugation. EMT-6 BALB/c mice subcutaneous transplantation tumor models were established (n=30) and divided into blank control group (saline), control group (Au@GSH@Gd nanoparticles) and experimental group (tAu@GSH@Gd nanoprobes) (n = 10 in each group). In vivo MR/CT imaging and distribution study were performed at different time points after tail intravenously injection. Relative MR signal value and relative CT value of tumor site and main organs in mice were used to evaluate MR/CT imaging property and biological distribution. After that, tumor tissues were collected for silver staining to study the accumulation of Au@ GSH@ Gd nanoparticles and tAu@GSH@Gd nanoprobes. Independent-sample t test was used for data analysis. Results The tAu@ GSH@ Gd nanoprobes were (6.40±0.22) nm with high  $T_1$  relaxation efficiency ((36.91±0.07) mmol  $\cdot L^{-1} \cdot s^{-1}$ ). MR/CT imaging of tAu@ GSH@ Gd nanoprobes showed good performance in vitro. In vivo MR/CT imaging demonstrated MR/CT imaging of tumor was significantly enhanced by tAu@ GSH@ Gd nanoprobes after 2 h post injection. The strongest enhancement was observed at 24 h, with an increased relative MR signal value from  $1.04\pm0.12$  (before injection) to  $1.84\pm0.26$  (t=12.61, P=0.006), and increased relative CT value from  $1.01\pm0.04$  (before injection) to  $1.95\pm0.05$  (t=15.34, P=0.004). The highest MR/CT effect in con-

· 542 ·

trol group appeared at 16 h, with the relative MR signal value of  $1.50\pm0.06$  and the relative CT value of  $1.53\pm0.10$ , which were significantly lower than those in experimental group ( $1.84\pm0.26$  and  $1.95\pm0.05$ ; t values: 5.35 and 16.46, both P<0.05). Distribution in normal tissues showed that most of tAu@ GSH@ Gd nanoprobes were metabolized through the kidneys. Tissue silver staining experiment verified the tumor angiogenesis targeting effect. **Conclusion** The tAu@ GSH@ Gd nanoprobes exhibit favorable tumor angiogenesis target MR/CT imaging ability, providing a new design concept and basis for assessing tumor angiogenesis.

[Key words] Breast neoplasms; Neovascularization, pathologic; Magnetic resonance imaging; Tomography, X-ray computed; Nanotechnology; Gold; Gadolinium; Mice

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81971673, 81701826)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210201-00020

肿瘤微血管的准确评估对于评价肿瘤进展、制 定个体化治疗方案及预测预后有重要的临床意 义<sup>[1-2]</sup>。然而,现有小分子对比剂缺乏靶向性,灵敏 度差,无法直接成像活体微血管(直径<300 μm),导 致常规影像技术难以动态、准确评估肿瘤血管新生。 此外,不同患者间存在个体差异,单一成像模式无法 获取病灶部位全部信息,导致评估结果不准确<sup>[3]</sup>。

金纳米粒子是由金(Au)原子组成的分子聚集体,X射线吸收系数高,是理想的CT对比剂<sup>[4]</sup>。金纳米粒子经靶向修饰后,可由血管渗漏点渗入肿瘤 组织,并于靶点位置积聚,从而提高肿瘤诊疗精准 度。易修饰的特性使金纳米粒子易与其他成像技术 结合,实现2种或多种成像模式的优势互补<sup>[5-6]</sup>。本 研究以谷胱甘肽(glutathione,GSH)为模板包载 Au 及钆(Gd)原子,通过修饰环状天冬酰胺-甘氨酸-精氨 酸(cyclic asparagine-glycine-arginine, cNGR)多肽,构 建精准靶向肿瘤血管内皮细胞的超小双模态纳米探 针,为肿瘤血管生成影像学评估提供理论基础。

# 材料与方法

1. 主要材料。氯金酸(HAuCl<sub>4</sub>, 纯度 99%)、 GSH(纯度>98%)、氯化钆(GdCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O,纯度 99%)(美国 Sigma-Aldrich 公司);1-乙基-(3-二甲基 氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐、N-羟基琥珀酰亚胺 (上海阿拉丁生化科技股份有限公司): cNGR 多肽 购于吉尔生化(上海)有限公司。紫外-可见分光光 度计(VU-1800,日本岛津公司),激光粒度仪(ZS90, 英国马尔文公司),酶标仪(Multiskan FC,美国 Thermos 公司),透射电镜(Jem-2100F,日本电子株式会社), MR 仪(美国 GE Discovery 750 plus 3.0T MR), CT (美国 GE Lightspeed V CT 64 排螺旋 CT)。小鼠乳 腺癌细胞株 EMT-6 由天津医科大学第二医院分子 影像实验室冻存,清洁级雌性 BALB/c 小鼠(4~6周, 16~20 g,40 只)由北京维通利华公司提供「许可证 号:北京 SYXK(京)2017-0033], 饲养于天津医科大 学动物中心,饲养环境:无特殊病原体(specificpathogen free, SPF)级。

2.纳米探针的制备及理化性质表征。将2 ml HAuCl<sub>4</sub> 溶液(24 mmol/L)与1 ml GdCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O 溶 液(29 mmol)、25 ml GSH 溶液(1 mg/ml)混合均匀, 水浴(30 ℃)慢速搅拌(1 000 r/min)20 min,静置20~ 60 min,将温度升至70 ℃继续搅拌 24 h,得到 Au@ GSH@ Gd 纳米粒子<sup>[7-8]</sup>。

将 60 µl Au@ GSH@ Gd 纳米粒子(50 mg/ml)、 10 µl 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸 盐(8 mg/ml)及 20 µl N-羟基琥珀酰亚胺(8 mg/ml) 混合于 1 ml PBS(0.01 mol/L, pH 值 7.4)中, 37 ℃环境 下震荡反应 20 min, 加入 5 µl cNGR 多肽(1 mg/ml), 继续反应 2 h,离心(离心半径 5.98 cm, 12 000 r/min, 15 min), 纯化并保存于 PBS 中(0.01 mol/L, pH 值 7.4), 得到 Au@ GSH@ Gd 纳米探针。

将 tAu@ GSH@ Gd 纳米探针稀释为 1 mg/ml 溶 液,测量其紫外吸收光谱、水合粒径及表面电势。

3.体外 MR/CT 成像。配置不同浓度的 tAu@ GSH@ Gd 溶液,测定自旋-晶格弛豫时间(T<sub>1</sub>)。获得 MRI 及 CT 图像。MR 成像参数:重复时间 609 ms,回 波时间 10.4 ms,扫描层数 15,层厚 1.0 mm,层间距 0.2 mm。CT 成像参数:层厚 0.625 mm,螺距 1:1,管 电压 120 kV,管电流 200 mA。记录其 MR 信号值及 CT 值。

4.细胞毒性检测。以 8 000 个细胞/孔的密度将 EMT-6 细胞接种到 96 孔板中,培养 24 h 后,将不同 质量浓度(0.062 5、0.125 0、0.250 0、0.500 0 和 1.000 0 mg/ml)Au@GSH@Gd 纳米粒子及 tAu@ GSH@Gd 纳米探针加入孔中,培养 48 h 后以 10 μl/孔 加入 CCK 8 反应液,继续培养 4 h,采用酶标仪测量 各孔吸光度(490 nm),计算细胞生存率。

5.乳腺癌皮下移植瘤小鼠模型的建立与成像。将 200  $\mu$ LEMT-6 细胞磷酸盐悬液(细胞含量 1×10<sup>7</sup> 个)接 种于 BALB/c 小鼠右肩部,采用游标卡尺测量肿瘤 最大径(length, *L*)和最短径(width, *W*),计算肿瘤 体积( $V=L\times W^2/2$ )。肿瘤生长至80~100 mm<sup>3</sup>时行 体内成像实验。

将荷瘤鼠按随机数字表法分为3组(每组10只): 空白对照组、对照组、实验组。空白对照组小鼠注射 生理盐水(200 μl):对照组小鼠注射 Au@ GSH@ Gd 纳米粒子(20 mg/ml,200 µl);实验组小鼠注射 tAu@ GSH@Gd纳米探针(20 mg/ml,200 µl)。MR和CT 扫描时间点为:给药前,给药后 2、8、16、24 及 36 h。 扫描完成后,根据图像分析纳米探针在肿瘤及正常 组织中的摄取,勾画 ROI,记录 MR 信号值和 CT 值, 并计算相对 MR 信号值(肿瘤 MR 信号值/肌肉 MR 信号值)及相对 CT 值(肿瘤 CT 值/肌肉 CT 值)。

另外,成像后取对照组及实验组小鼠肿瘤组织, 处理后进行银染,利用染色后组织中纳米金簇呈深 蓝色的特点.观察Au@GSH@Gd 纳米粒子及 tAu@ GSH@ Gd 纳米探针在肿瘤组织中的分布。

6.小鼠血液学指标检测。取空白对照组小鼠及 实验组小鼠各5只眼眶取血,检测血液学常规指标 (WBC 计数、RBC 计数、PLT、RBC 压积、Hb、Hb 平 均浓度、Hb平均含量、RBC平均体积)及血液学生 化指标(血液中性粒细胞绝对值、尿素氮、总蛋白、 碱性磷酸酶、肌酐、丙氨酸氨基转移酶、白蛋白及天 冬氨酸氨基转移酶)。

7.统计学处理。采用 Oringin 9.0 软件分析数

据。符合正态分布的定量资料用 x±s 表示,行两独 立样本 t 检验进行 2 组间比较.P<0.05 为差异有统 计学意义。

#### 结 果

1.纳米探针及表征。成功制备 tAu@ GSH@ Gd 纳米探针,其紫外吸收光谱具有典型的纳米金簇特征 吸收峰<sup>[9-10]</sup>。水合粒径为(6.40±0.22) nm,表面电势 为-(13.59±0.12) mV。透射电镜示,tAu@GSH@Gd 纳米探针呈类球性结构,分散良好,T, 弛豫效率为 (36.91±0.07) mmol·L<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>。随纳米探针浓度增 大,MR的T,加权成像信号值由278.33±23.86 增至 1 651.00±10.15, CT 值由(0±0.8) HU 增至(317.0± 45.0) HU<sub>o</sub>

2.细胞毒性检测。不同浓度的 Au@ GSH@ Gd 纳米粒子、tAu@GSH@Gd纳米探针处理EMT-6细 胞48h后,细胞存活率均保持在90%以上,无明显 细胞毒性。

3. MR/CT 成像实验。各组小鼠给药后不同时 间点显像图见图 1. 不同时间点相对 MR 信号值与 相对 CT 值见图 2。MR 成像结果示,给药后 2 h,实 验组小鼠肿瘤区域出现不规则网状增强信号,相对 MR信号值为1.45±0.06。随着时间延长, MR信号



图 1 乳腺癌小鼠注射金@谷胱甘肽@钆(Au@CSH@Gd)纳米粒子或tAu@GSH@Gd纳米探针不同时间点的双模态成像图。A.MR 成像示 Au@ CSH@ Cd 纳米粒子及 tAu@ CSH@ Cd 纳米探针经尾静脉给药后,肿瘤部位 MR 信号强度随时间变化呈先增强后趋于平缓 的趋势(椭圆示肿瘤,箭头示 MR 信号增强部分); B. CT 成像示 Au@ GSH@ Gd 纳米粒子及 tAu@ GSH@ Gd 纳米探针经尾静脉给药后, 肿瘤部位 CT 值随时间变化呈先增强后趋于平缓的趋势(椭圆示肿瘤,箭头示 CT 值增强部分)



**图2** 乳腺癌小鼠注射金@谷胱甘肽@钆(Au@GSH@Gd)纳米粒子(对照组)及tAu@GSH@Gd纳米探针(实验组)后不同时间双 模态成像的相对 MR 信号值(A)与相对 CT 值(B)比较。<sup>a</sup> 为 *P*<0.05

逐渐增强,于给药后 24 h 达高峰,由给药前的 1.04±0.12 增至 1.84±0.26,提高至给药前的 1.77 倍(*t*=12.61,*P*=0.006)。对照组小鼠肿瘤 MR 峰值出现 在给药后 16 h,相对 MR 信号值仅 1.50±0.06,明显 低于实验组(1.84±0.26;*t*=5.35,*P*=0.033)。

CT 扫描结果显示,给药后 2 h 实验组小鼠肿瘤 区域出现强化,24 h 后达峰值,相对 CT 值由给药前的 1.01±0.04 增至 1.95±0.05,提高至给药前的 1.93 倍 (*t*=15.34,*P*=0.004)。对照组 CT 峰值出现于给药 后 16 h,相对 CT 值仅 1.53±0.10,明显低于实验组 (1.95±0.05;*t*=16.46,*P*=0.004),与 MR 成像结果一致。

生物分布分析显示,给药后 2 h,小鼠肝肾出现 了一定程度强化,对比给药前, 肝 MR 信号值增强 1.27 倍, CT 信号增强 1.34 倍; 肾 MR 信号值增强 1.61 倍, CT 信号增强 1.66 倍。随着时间延长, 肝、 肾的强化逐渐降低, 且给药后 36 h 已接近于给药 前, 表明 tAu@ CSH@ Gd 纳米探针大部分经肾代谢, 少量经肝代谢。

组织银染结果显示, cNGR 的靶向修饰使 tAu@ GSH@ Gd 纳米探针更为集中地聚集在肿瘤血管内 皮细胞周围(图 3A), 而无靶向修饰的 Au@ GSH@ Gd 纳米粒子仅弥散分布在肿瘤间隙, 内皮细胞周围 聚集程度较低(图 3B)。

4.血液学指标及病理学分析。实验组小鼠血常规及生化指标与空白对照组相比差异均无统计学意义(*t*值:-2.00~3.02,均*P*>0.05),表明tAu@GSH@Gd纳米探针进入小鼠体内后未引起炎性反应。病理学分析结果亦表明,纳米探针对小鼠心、肝、脾、肺、肾均未造成损伤。

## 讨 论

纳米材料特殊的尺寸效应和化学性质,为与多



图 3 乳腺癌小鼠肿瘤组织银染显微镜观察结果(×400)。A. 实验组可见内皮细胞周围出现大量被染色的 tAu@ GSH@ Gd 纳米探针;B.对照组可见 Au@ GSH@ Gd 纳米粒子弥散分布在 肿瘤细胞间隙

种成像模式的有机结合提供了广阔的研究平 台<sup>[11-12]</sup>。MR和CT成像是目前临床上最常用的成 像技术,但各有优缺点。MR 成像软组织分辨率高、 对组织病变反应灵敏,但成像时间分辨率和密度分 辨率低。相反,CT 成像密度分辨率和时间分辨率 高,但空间分辨率、软组织分辨率低。将 MR 和 CT 成像联合应用,可结合其清晰的软组织结构信息、优 良的硬组织细节信息和快速的时间分辨率,有望弥 补单一成像模式的不足<sup>[13]</sup>。高表达于新生血管内皮 细胞表面的氨肽酶 N(aminopeptidase N, APN/CD13) 是目前肿瘤血管生成的热门靶点之一<sup>[14]</sup>。cNGR 多 肽是通过噬菌体展示技术筛选出的 APN/CD13 特异性 配体,可特异识别肿瘤新生血管。本研究设计了 cNGR 修饰的超小双模态纳米探针 tAu@ GSH@ Gd, 以期通 过 cNGR 的靶向作用及 MR/CT 双模态成像模式,达 到提高成像效能的目的。

本研究中制备的靶向肿瘤血管生成的 MR/CT 双 模态超小纳米探针 tAu@ CSH@ Gd 水合粒径为(6.40± 0.22) nm,  $T_1$  弛豫效率为(36.91±0.07) mmol·L<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>, 体外 MR/CT 成像效果良好, 与 EMT6 细胞共培养 48 h 后无明显细胞毒性。荷瘤鼠 MR/CT 成像实验 结果显示,tAu@ CSH@ Gd 纳米探针能有效聚集在 肿瘤血管生成部位,明显增强 MR/CT 成像对比度, 有助于提高肿瘤血管生成影像学评估的准确性。另 外,tAu@ CSH@ Gd 纳米探针的成像时间窗较长,单 次给药即可维持至少 36 h 的对比增强,提示 tAu@ CSH@ Gd 纳米探针有动态监测治疗效果的潜 力<sup>[12]</sup>。生物分布结果显示,大部分纳米探针经肾代 谢,少量经肝代谢,与其他研究相符<sup>[15-16]</sup>。既往有 文献报道超小粒径的纳米粒子通过肾小球过滤排泄 出体外,是较为安全的代谢途径<sup>[17-18]</sup>。

综上,tAu@ GSH@ Gd 纳米探针能有效浓聚于 肿瘤血管内皮细胞表面,明显提高血管生成的 MR/ CT 成像对比度及成像时间窗,从而实现动态、灵敏 的肿瘤血管生成靶向成像,这为肿瘤血管生成的影 像学评估提供了新的设计理念和基础。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李雪:研究实施、论文撰写;吴梦琳、郭琪、李江:研 究实施;武鑫宏、赵训晓:统计分析;张雪宁:研究指导、论文修改、经 费支持

## 参考文献

- [1] Sung YC, Jin PR, Chu LA, et al. Delivery of nitric oxide with a nanocarrier promotes tumour vessel normalization and potentiates anti-cancer therapies[J]. Nat Nanotechnol, 2019, 14(12): 1160-1169. DOI:10.1038/s41565-019-0570-3.
- [2] 郑海荣, 严飞, 钱明. 骨髓基质抗原蛋白 2 靶向微泡的制备及小 鼠肿瘤新生血管超声分子成像研究[J]. 中华核医学与分子影 像杂志, 2012, 32(1): 22-28. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 2095-2848.2012.01.007.

Zheng HR, Yan F, Qian M. Preparation of bone marrow stromal cell antigen 2 targeted microbubbles and ultrasound molecular imaging for tumor vascular endothelial cells[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 32(1): 22-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.01.007.

- [3] Hou W, Xia F, Alfranca G, et al. Nanoparticles for multi-modality cancer diagnosis: simple protocol for self-assembly of gold nanoclusters mediated by gadolinium ions [J]. Biomaterials, 2017, 120: 103-114. DOI:10.1016/j.biomaterials.2016.12.027.
- [4] Dou Y, Guo Y, Li X, et al. Size-tuning ionization to optimize gold nanoparticles for simultaneous enhanced CT imaging and radiotherapy[J]. ACS Nano, 2016, 10(2): 2536-2548. DOI:10.1021/acsnano.5b07473.
- [5] Wang J, Liu J, Liu Y, et al. Gd-hybridized plasmonic Au-nanocomposites enhanced tumor-interior drug permeability in multimodal imaging-guided therapy [J]. Adv Mater, 2016, 28 (40): 8950-8958. DOI:10.1002/adma.201603114.
- [6] Xu C, Wang Y, Zhang C, et al. AuGd integrated nanoprobes for optical/MRI/CT triple-modal in vivo tumor imaging [J]. Nanoscale, 2017, 9(13): 4620-4628. DOI:10.1039/c7nr01064h.
- [7] Zhang C, Li C, Liu Y, et al. Gold nanoclusters-based nanoprobes for simultaneous fluorescence imaging and targeted photodynamic therapy with superior penetration and retention behavior in tumors

[J]. Adv Funct Mater, 2015, 25(8): 1314-1325. DOI:10.1002/ adfm.201403095.

- [8] Zhang B, Yang W, Yu J, et al. Green synthesis of sub-10 nm gadolinium-based nanoparticles for sparkling kidneys, tumor, and angiogenesis of tumor-bearing mice in magnetic resonance imaging
   [J]. Adv Healthc Mater, 2017, 6(4): 1600865. DOI:10.1002/ adhm.201600865.
- [9] Lei Y, Tang L, Xie Y, et al. Gold nanoclusters-assisted delivery of NGF siRNA for effective treatment of pancreatic cancer [J]. Nat Commun, 2017, 8: 15130. DOI:10.1038/ncomms15130.
- [10] Yu M, Zhou C, Liu L, et al. Interactions of renal-clearable gold nanoparticles with tumor microenvironments: vasculature and acidity effects[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2017, 56(15): 4314-4319. DOI:10.1002/anie.201612647.
- [11] 徐慧婷, 倪建明, 韩翠平, 等. 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[J]. 中华核医学与分子影 像杂志, 2019, 39(9): 537-541. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.006.

Xu HT, Ni JM, Han CP, et al. Preparation of dual-modal nanoprobe for fluorescent-magnetic imaging with manganese-doped carbon quantum dots and imaging study in tumor bearing mice [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(9): 537-541. DOI:10. 3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.006.

- [12] 樊迪,翟洛萍,高瀚男,等.新型多模态硅质体纳米分子探针的 在体研究[J].中华核医学与分子影像杂志,2017,37(11): 680-684. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.002.
  Fan D, Zhai LP, Gao HN, et al. *In vivo* characterization of a novel Cerasome based multi-modality imaging probe[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(11): 680-684. DOI:10.3760/cma.j. issn.2095-2848.2017.11.002.
- [13] Dou Y, Li X, Yang W, et al. PB@ Au core-satellite multifunctional nanotheranostics for magnetic resonance and computed tomography imaging *in vivo* and synergetic photothermal and radiosensitive therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(2): 1263-1272. DOI:10.1021/acsami.6b13493.
- [14] 武明豪,张燕燕,曹琳,等. CD13 靶向分子探针在肿瘤新生血 管显像与治疗中的研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志,
  2019, 39(11): 688-693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.
  2019.11.013.
  Wu MH, Zhang YY, Cao L, et al. Research progress of CD13-tar-

geted molecular probe in tumor neovascularization imaging and therapy[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(11): 688-693. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.013.

- [15] Xu J, Yu M, Carter P, et al. In vivo X-ray imaging of transport of renal clearable gold nanoparticles in the kidneys[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2017, 56(43): 13356-13360. DOI: 10.1002/anie. 201707819.
- [16] Yu M, Xu J, Zheng J. Renal clearable luminescent gold nanoparticles: from the bench to the clinic [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2019, 58(13): 4112-4128. DOI:10.1002/anie.201807847.
- [17] Yu M, Zheng J. Clearance pathways and tumor targeting of imaging nanoparticles [J]. ACS Nano, 2015, 9(7): 6655-6674. DOI:10. 1021/acsnano.5b01320.
- [18] Du B, Jiang X, Das A, et al. Glomerular barrier behaves as an atomically precise bandpass filter in a sub-nanometre regime [J]. Nat Nanotechnol, 2017, 12(11): 1096-1102. DOI: 10.1038/nnano. 2017.170.

(收稿日期:2021-02-01)