

· 综述 ·

稀土上转换纳米材料在多模态跨尺度医学成像中的应用进展

阮谢妹¹ 陈健² 王晓博¹ 武新宇¹ 徐俊玲¹ 高永举¹

¹ 郑州大学人民医院暨河南省人民医院核医学科 450003; ² 黄河科技学院纳米功能材料研究所、河南省纳米复合材料与应用重点实验室, 郑州 450063

通信作者: 高永举, Email: gyongju@163.com

【摘要】 随着生物医学和分子影像的飞速发展, 融合光、声、电、磁、放射性核素等多种模态和跨越分子、细胞、组织和活体动物等多个尺度的多模态跨尺度医学成像逐渐成为生物医学成像的研究热潮, 多功能造影剂随之成为该领域的研究热点之一。稀土上转换纳米材料是一种能够将长波长的低能光子转化成为短波长的高能光子的荧光纳米材料, 其为多模态造影剂的研发提供了新平台, 在多模态医学成像领域得到广泛应用。本文对稀土上转换纳米材料在多模态跨尺度医学成像中的应用进展进行综述。

【关键词】 纳米粒; 稀土元素; 发光; 多模态成像; 发展趋势

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191011-00222

Progress of lanthanide-doping upconversion nanoparticles in multimodal and multiscale imaging

Ruan Xiemei¹, Chen Jian², Wang Xiaobo¹, Wu Xinyu¹, Xu Junling¹, Gao Yongju¹

¹ Department of Nuclear Medicine, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China; ² Institute of Nano-Structured Functional Materials, Henan Provincial Key Laboratory of Nanocomposites and Applications, Zhengzhou 450063, China

Corresponding author: Gao Yongju, Email: gyongju@163.com

【Abstract】 With the rapid development of biomedicine and molecular imaging, multimodal and multiscale imaging have gradually become one of the mainstreams in biomedical imaging. It can provide one or multiple imaging contrast including optical, ultrasonic, photoacoustic, magnetic and radionuclide characteristics, and create multiscale images of living organism ranging from single molecules, cells, tissues and living animals. Therefore, multifunctional contrast agents for multimodal and multiscale imaging have been designed and developed. Lanthanide-doping upconversion nanoparticles (UCNPs) are a novel type of phosphor that can convert low-energy near-infrared photons into a high-energy one, which are located in the ultraviolet, visible or near-infrared region. UCNPs provide a new platform for the development of multimodal contrast agents and have been widely used in the field of multimodal imaging. In this review, recent progress of lanthanide-doping UCNPs in multimodal and multiscale imaging is summarized.

【Key words】 Nanoparticles; Lanthanoid series elements; Luminescence; Multimodal imaging; Trends

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191011-00222

现代医学影像技术如 PET、SPECT、MRI、超声成像和 CT 的发展对疾病诊疗产生了巨大影响^[1-2]。然而, 疾病的发生发展是一个极其复杂的过程, 涉及分子基因、蛋白质、细胞和器官等多层次结构和功能的改变^[3-4]。随着医学研究的深入, 单模态成像方式难以满足复杂疾病精准诊断的需求。医学影像正朝着融合光、声、电、磁、放射性核素等多种模态和跨越分子、细胞、组织和活体等多个尺度的多模态跨尺度医学成像模式迅猛发展, 通过对疾病的发生发展过程进行多维度探测, 可为疾病的精准诊断提供有力的技术支持^[5]。同时, 多模态造影剂也迅速成为该领域的研究热点之一^[6]。尽管发展迅速, 目前鲜有多模态造影剂进入临床, 这也限制了该领域的发展。

随着纳米技术的发展、成熟及其向医学领域的渗透, 纳

米生物材料为多模态造影剂的构建开辟了新的途径^[7-9]。稀土上转换纳米材料 (upconversion nanoparticles, UCNPs) 作为新一代荧光纳米材料备受关注^[10-11]。相比荧光染料而言, 上转换发光 (upconversion luminescence, UCL) 具有强的光亮度、优良的光稳定性、抵抗光漂白和较大的反斯托克位移等显著优势。2008 年以来, 随着高质量(粒径均一、形貌可控、具有较高的 UCL 效率) UCNPs 合成方法和表面修饰技术的成熟^[12-13], 制备的 UCNPs 具有多色发光、比表面积大、连接或携带功能基团或活性中心多、生物相容性好等众多优势, 具备了成为新一代多模态造影剂的潜能。经过十余年的快速发展, 基于 UCNPs 的造影剂在多模态跨尺度医学成像中得到了广泛应用^[14-15]。本文对 UCNPs 在多模态跨尺度医学成像中的应用进展进行综述。

一、多模态跨尺度成像

1. 超分辨单分子成像。DNA、RNA、蛋白质分子等亚细胞结构的改变是疾病发生发展过程中的早期生物学事件,通过可视化这些关键分子,可实现对疾病的早期诊断。超分辨光学成像的发展为在活细胞水平观察这些亚细胞结构提供了可行性^[16-18]。受激发射损耗显微镜技术(stimulated emission depletion microscopy, STED)是在激发光照射的基础上增加空心光束使得外围样品受激发射损耗,突破了衍射极限,从而大大提高了成像分辨率^[19-20]。STED 显微成像要求荧光探针具有高效的受激辐射率、极高的光稳定性和较大的斯托克斯频移。UCNPs 的出现为 STED 技术提供了较为理想的荧光探针材料。Liu 等^[21]证明 980 nm 激光照射 Tm³⁺高掺杂的 UCNPs 时,会引起强烈的交叉弛豫,产生光子雪崩效应,实现布居反转。808 nm 激光的照射可触发放大受激辐射,从而在光学上抑制产生蓝色发光的上转换途径。利用这些性质可实现分辨率达 28 nm 的低功率、超分辨成像。Zhan 等^[22]自主构建的超分辨 STED 光学成像系统,不仅成功实现分辨率达 66 nm 的超分辨成像,还扩展到双色模式,并首次实现高效多光子稀土上转换标记亚细胞结构,对宫颈癌 HeLa 细胞进行了细胞骨架蛋白的 STED 超分辨成像,分辨率达 82 nm。此外,因 UCNPs 无光漂白及光闪烁现象,故能实现长时间、连续的 STED 超分辨成像。

2. 细胞成像与示踪。细胞是生物体的基本组成单位,对活细胞成像可为疾病诊断提供更多的线索。2008 年,Chatterjee 等^[23]将聚乙烯亚胺(polyethyleneimine, PEI)包覆的 NaYF₄:Yb,Er 纳米材料与叶酸共价交联构建靶向造影剂,首次实现了 UCNPs 的活细胞成像。Rao 等^[24]利用癌细胞的天然细胞膜重构囊泡修饰 UCNPs,获得的癌细胞膜包覆上转换纳米探针(cancer cell membrane-coated upconversion nanoprobes, CC-UCNPs)继承了源细胞的免疫逃逸和同源靶向能力,实现了特异性肿瘤细胞的成像示踪。人骨髓间充质干细胞(human bone mesenchymal stem cells, hMSCs)具有很强的再生潜力,但因缺乏有效的方法来监控其在体内的分化和迁移而导致应用受限。Li 等^[25]通过光控接头将靶向肽半胱氨酸-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Cys-Arg-Gly-Asp, CRGD)和分化诱导剂(Kartogenin, KGN)连接在 UCNPs 表面,用于控制干细胞分化和长时程示踪 hMSCs,该技术已成为辅助干细胞基础研究的重要工具。

3. 深层组织和活体成像。(1) 近红外光学成像。UCNPs 因多色发光、发光强度高,光稳定性好,在 980 nm 激发下,具有组织穿透力强、生物分子吸收少、无自荧光背景干扰等优点,在深组织和活体成像中应用广泛。Chen 等^[26]开发的 NaYbF₄:Tm³⁺/CaF₂ UCNPs 分子探针对猪肉组织成像深度可达 3.2 cm,为活体光学成像的发展奠定了基础。Xiong 等^[27]将靶向整合素受体的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)多肽与 NaYF₄:Yb³⁺/Tm³⁺ UCNPs 共价偶联制备分子探针,活体成像结果表明,注射该纳米粒子后 1 h 可获得清晰的肿瘤靶向成像,24 h 后仍可以对肿瘤成像。

(2) 双模态成像。尽管 UCNPs 在分子生物成像的应用中存在诸多优势,但单一模态的成像无法提供检测对象的所有信息^[28]。双模态的融合有效地实现了 2 种成像方式的优势互补,从而提高了诊断效能,也更符合精准医学的要求。

UCNPs 因具有较大的比表面积和修饰能力,为多模态造影剂的构建提供了有效的平台。通过结合不同的信号组件,可以实现近红外光学成像与 PET、MRI、CT、切伦科夫成像和光声成像等多个模态的结合。

① PET/光学成像。PET 是分子核医学影像领域先进的临床诊断技术,以¹¹C、¹⁸F、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu 和⁸⁹Zr 等正电子核素标记的化合物为示踪剂,具有较高的灵敏度、特异性和准确性,在疾病诊断中起着重要作用。不足的是现有¹⁸F 标记方法都基于有机反应,反应条件苛刻,存在反应时间长、步骤多、产率低等问题^[29]。因镧系离子对氟离子的强吸附作用,将 UCNPs 应用于 PET 可有效克服上述困难。Sun 等^[30]在室温下将不同浓度的 UCNPs 与 Na¹⁸F 溶液共温育,通过¹⁹F-¹⁸F 离子交换完成对 UCNPs 的快速标记。裸鼠淋巴显像显示,在 980 nm 激发下,淋巴结信号呈非线性增长,30 min 达峰值强度,表明了这种标记方法的有效性和实用性。

② MRI/光学成像。MRI 因无辐射、分辨率高等优点,被广泛应用于临床及生物医学研究。为了改变病灶组织的弛豫时间,提高诊断效能,通常需在体内引入对比剂。目前,常用的 MRI 对比剂 Gd-二乙撑三胺五乙酸(diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)为顺磁性材料,因无组织特异性,可用于全身 MR 增强扫描。Wang 等^[31]发现在 MR 血管成像(MR angiography, MRA)和 MR 灌注(MR perfusion, MRP)诊断急性缺血性脑卒中时,因 Gd-DTPA 的 T₁ 弛豫率低、循环时间短和血管渗漏率高,使其临床应用受限。为解决这些问题,他们以 Gd³⁺为基础,合成了低毒的上转换纳米探针聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)-UCNPs,并首次用于 MRA 和 MRP 成像,其高分辨率成像对急性缺血性脑卒中具有较高的诊断灵敏度。肿瘤的动态监测在肿瘤诊治中尤为重要,为了更好地对肿瘤进行实时监测和治疗,Du 等^[32]用 N-琥珀酰-N'-4-(2-硝基苯基氨基)-琥珀酰壳聚糖[N-succinyl-N'-4-(2-nitrobenzylamino)-succinyl-chitosan, SNSC]胶体束将 C₆₀、Fe₃O₄ 及多西他赛(docetaxel, DTX)负载于 UCNPs 上,合成 C/FeO-UCNPs@DTX@SNSC 纳米平台,可实现肿瘤的实时成像和靶向治疗。

③ CT/光学成像。CT 因空间分辨率高和快速成像等优点被临床广泛应用。为提高诊断效能,实践中需注射碘造影剂,但该造影剂存在潜在的毒性及不良反应(如肾毒性)。UCNPs 是一种生物兼容性良好的生物纳米材料,具有作为 CT 造影剂的潜在应用能力。Liu 等^[33]以二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺(distearoyl phosphoethanolamine, DSPE)-PEG2000 修饰负载油酸(oleic acid, OA)的 NaYF₄:Er(OA-UCNPs),获得了具有更高 X 线衰减系数的高性能体内血管 CT 造影剂。通过在 β-NaGdF₄:Yb,Er 中共掺杂 Lu³⁺,Lu³⁺的引入压缩了 Yb-Er 的离子间距,同时使 Er³⁺离子局部环境不对称和压缩畸变,从而有效增强 UCL 的强度(红光发光强度提高了约 4 倍)。活体成像中,掺杂 Lu³⁺的对比剂在 UCL/CT 双模态成像中表现出显著的增强效果^[34]。

④ 切伦科夫光学成像。切伦科夫光学成像是目前分子影像学研究的热点之一,具有灵敏度高、成像时间短,且能为单一分子探针创造放射性核素和光学双模态成像的条件等特性,应用潜力非常大。不足的是切伦科夫光信号强度弱、

组织穿透性差,无法进行深组织成像。研究表明,UCNPs 的应用可有效提高光信号强度^[35]。Gao 等^[36]在切伦科夫光学成像中分析 $\text{Y}_2\text{O}_3:\text{Eu}^{3+}$ 稀土氧化物纳米材料发现,其可显著改善光信号强度、信噪比和空间分辨率,同时还能提供三维成像和定量信息,为光学成像研究和放射性药物的发展提供了有利条件。

⑤超声/光学成像。超声是疾病筛查的重要手段,但在疾病的鉴别诊断上仍缺乏较高的灵敏度和特异性。超声纳米微泡的出现显著提高了早期鉴别诊断与治疗病变的价值。纳米微泡为粒径在 1 000 nm 以下的造影剂能够有效增强超声的对比效果,改善成像对比度。纳米技术的发展使纳米微泡得到进一步改良,研究显示搭载 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$ 的纳米微泡在乳胶管模拟的血管成像中回声显著增强,此外纳米微泡的空穴特性还可实现表面覆盖 UCNPs 进行靶向荧光成像定位和搭载治疗药物进行靶向治疗的目的^[37]。

⑥光声/光学成像。光声成像是目前国际上快速发展的新型分子成像技术,融合了光学和超声技术优势,具有高分辨率、大成像深度等特点,其借助高灵敏度和高特异性光声造影剂,在疾病诊断中展现出显著优势^[38]。Maji 等^[39]利用 α -环糊精修饰 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$ 纳米材料构建光声成像对比剂,活体成像表明 α -环糊精修饰的 UCNPs 可作为光声成像对比剂,为肿瘤诊断提供成像对比度。其原理是由于非辐射驰豫的作用,在 980 nm 激光照射下,UCL 效率降低,根据能量守恒原理,光能转化成热能,引起周围组织热胀冷缩,从而产生声学信号。

虽然 UCNPs 可以与众多现有的影像学方法结合实现双模态成像,但也存在不足之处:在 MRI 中, Gd^{3+} 引入后,水分子的存在会降低磁场的交换效率,导致图像增强效果减弱^[40];与放射性核素连接时,亦会出现脱标现象^[30]等,这些仍是今后研究需要克服的问题。

(3) 多模态成像。为了获得更加丰富的生物学信息,多模态成像技术是主要发展方向,可有效弥补各种成像模态的不足,获得多种功能和结构信息。UCNPs 优异的光学性质使其广泛应用于生物医学领域。Liu 等^[41]合成的负载氨基己酸(aminocaproic acid, AA)的纳米材料(AA-Gd-UCNPs),集成了 UCL($\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}$)、磁性(Gd^{3+})、放射活性(^{18}F)和靶向识别(叶酸)多种功能,活体成像显示,除发光强度略有下降外,UCL 波长和清晰度均无明显变化;MRI 中 UCNPs 的质量浓度与弛豫参数 $R_1(1/T_1)$ 呈良好的线性关系,表明其可作为有效的 T_1 MR 造影剂;进一步对该纳米粒子进行 ^{18}F 标记,标记率可达 90% 以上,PET 显像显示其在体内生物成像具有较高的灵敏度。随后基于 UCNPs 的 SPECT/CT/MR/UCL 四模态成像也被报道,研究表明其可同时获得多种信息,包括不同组织和器官的生物分布、动态长期定量数据和三维人体信息^[42]。但 UCNPs 因集成了众多功能,合成难度进一步提高^[43],如何有效控制其粒径并兼顾稳定性,成为研究者们亟需解决的问题。

二、诊疗一体化

目前,临床对肿瘤的诊疗方式存在着不足(先诊断后治疗、诊断与治疗相对分离),而诊疗一体化是医学发展的必然趋势。由于显影剂和治疗药物理化性质上的差异,二者一体

化要协调诸多矛盾,UCNPs 的应用为诊疗一体化的发展提供了契机。可以利用 UCNPs 构建多功能总平台,将多种光诊断与治疗剂集于一体,构建光诊疗一体化药物,用于肿瘤个体化诊疗。Cui 等^[44]以叶酸修饰的壳聚糖(folate-modified amphiphilic chitosan, FASOC)修饰 OA-UCNPs,并将光敏剂 ZnPc 载到 FASOC 层中,在 980 nm 近红外光照射下进行光动力疗法和成像。由于叶酸的存在,FASOC-UCNP-ZnPc 对于叶酸受体高表达的肿瘤细胞具有很强的靶向性。对肉瘤 S180 小鼠模型行光动力治疗显示,肿瘤抑制率为 50%,明显优于 660 nm 激发光的光动力疗法(17%)。Fan 等^[45]首次尝试在单一 UCNPs 上联合 2 种成像模态和 3 种治疗模态,制备了一种粒径为 80 nm 的“Rattle”状的纳米复合物 Gd-UCNPs 核/介孔二氧化硅壳纳米热剂(Gd-UCNPs core/mesoporous silica shell nanotheranostics, UCMSNs)。这种纳米复合物以 Gd^{3+} 掺杂的 UCNPs 为内核,介孔硅为外壳,内部空腔中负载化学治疗药物 DTX, 血卟啉(hematoporphyrin, HP)共价偶联在硅纳米粒内层,作为光敏剂和放射增敏剂,在注射后 15 min,由于纳米复合物的被动靶向,MRI T_1 加权信号增加 15%,同时近红外光和高能 X 射线激发,光动力、化学和放射治疗协同治疗作用使肿瘤组织迅速减小。

三、小结与展望

从单分子成像到细胞、组织,再到活体成像,从单一模态到双模态到三模态甚至四模态成像,UCNPs 在分子生物成像、细胞示踪及肿瘤诊疗一体化方面展现了巨大的临床应用潜力。尽管 UCNPs 比传统的染料或量子点具有众多优势,但仍存在许多问题需要克服:(1) 多功能 UCNPs 合成难度高,量产率不足;(2) 化学稳定性有待提高;(3) 体内滞留时间长,生物毒性及代谢特征有待进一步验证等^[46]。因此,如何构建稳定性高、特异性强、生物兼容性好的优质 UCNPs 仍是今后研究的重点方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Weissleder R, Pittet MJ. Imaging in the era of molecular oncology [J]. Nature, 2008, 452(7187): 580-589. DOI: 10.1038/nature06917.
- [2] Mankoff DA, Farwell MD, Clark AS, et al. Making molecular imaging a clinical tool for precision oncology: a review [J]. JAMA Oncol, 2017, 3(5): 695-701. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5084.
- [3] Mueller S, Engleitner T, Maresch R, et al. Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes [J]. Nature, 2018, 554(7690): 62-68. DOI: 10.1038/nature25459.
- [4] Liang C, Shi S, Liu M, et al. PIN1 maintains redox balance via the c-Myc/NRF2 axis to counteract kras-induced mitochondrial respiratory injury in pancreatic cancer cells [J]. Cancer Res, 2019, 79(1): 133-145. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1968.
- [5] Heinzmann K, Carter LM, Lewis JS, et al. Multiplexed imaging for diagnosis and therapy [J]. Nat Biomed Eng, 2017, 1(9): 697-713. DOI: 10.1038/s41551-017-0131-8.
- [6] Ni D, Ehlerding EB, Cai W. Multimodality imaging agents with PET as the fundamental pillar [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2019, 58(9): 2570-2579. DOI: 10.1002/anie.201806853.
- [7] Pelaz B, Alexiou C, Alvarez-Puebla RA, et al. Diverse applica-

- tions of nanomedicine [J]. ACS Nano, 2017, 11(3): 2313-2381. DOI: 10.1021/acsnano.6b06040.
- [8] Chen H, Zhang W, Zhu G, et al. Rethinking cancer nanotheranostics [J]. Nat Rev Mater, 2017, 2. pii: 17024. DOI: 10.1038/natrevmats.2017.24.
- [9] Wang Y, Sun S, Zhang Z, et al. Nanomaterials for cancer precision medicine [J]. Adv Mater, 2018, 30(17): e1705660. DOI: 10.1002/adma.201705660.
- [10] Chen G, Qiu H, Prasad PN, et al. Upconversion nanoparticles: design, nanochemistry, and applications in theranostics [J]. Chem Rev, 2014, 114(10): 5161-5214. DOI: 10.1021/cr400425h.
- [11] Wen S, Zhou J, Zheng K, et al. Advances in highly doped upconversion nanoparticles [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2415. DOI: 10.1038/s41467-018-04813-5.
- [12] Wang F, Han Y, Lim CS, et al. Simultaneous phase and size control of upconversion nanocrystals through lanthanide doping [J]. Nature, 2010, 463(7284): 1061-1065. DOI: 10.1038/nature08777.
- [13] Wang F, Deng R, Liu X. Preparation of core-shell NaGdF₄ nanoparticles doped with luminescent lanthanide ions to be used as upconversion-based probes [J]. Nat Protoc, 2014, 9(7): 1634-1644. DOI: 10.1038/nprot.2014.111.
- [14] Wilhelm S. Perspectives for upconverting nanoparticles [J]. ACS Nano, 2017, 11(11): 10644-10653. DOI: 10.1021/acsnano.7b07120.
- [15] Sun L, Wei R, Feng J, et al. Tailored lanthanide-doped upconversion nanoparticles and their promising bioapplication prospects [J]. Coordin Chem Rev, 2018, 364: 10-32. DOI: 10.1016/j.ccr.2018.03.007.
- [16] Willig KI, Rizzoli SO, Westphal V, et al. STED microscopy reveals that synaptotagmin remains clustered after synaptic vesicle exocytosis [J]. Nature, 2006, 440(7086): 935-939. DOI: 10.1038/nature04592.
- [17] Stone MB, Shelby SA, Veatch SL. Super-resolution microscopy: shedding light on the cellular plasma membrane [J]. Chem Rev, 2017, 117(11): 7457-7477. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00716.
- [18] Feng H, Wang X, Xu Z, et al. Super-resolution fluorescence microscopy for single cell imaging [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1068: 59-71. DOI: 10.1007/978-981-13-0502-3_6.
- [19] Hell SW, Wichmann J. Breaking the diffraction resolution limit by stimulated emission: stimulated-emission-depletion fluorescence microscopy [J]. Opt Lett, 1994, 19(11): 780-782. DOI: 10.1364/ol.19.000780.
- [20] Klar TA, Hell SW. Subdiffraction resolution in far-field fluorescence microscopy [J]. Opt Lett, 1999, 24(14): 954-956. DOI: 10.1364/ol.24.000954.
- [21] Liu Y, Lu Y, Yang X, et al. Amplified stimulated emission in upconversion nanoparticles for super-resolution nanoscopy [J]. Nature, 2017, 543(7644): 229-233. DOI: 10.1038/nature21366.
- [22] Zhan Q, Liu H, Wang B, et al. Achieving high-efficiency emission depletion nanoscopy by employing cross relaxation in upconversion nanoparticles [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1058. DOI: 10.1038/s41467-017-01141-y.
- [23] Chatterjee DK, Rufaihah AJ, Zhang Y. Upconversion fluorescence imaging of cells and small animals using lanthanide doped nanocrystals [J]. Biomaterials, 2008, 29(7): 937-943. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.10.051.
- [24] Rao L, Bu LL, Cai B, et al. Cancer cell membrane-coated upconversion nanoprobes for highly specific tumor imaging [J]. Adv Mater, 2016, 28(18): 3460-3466. DOI: 10.1002/adma.201506086.
- [25] Li J, Lee WY, Wu T, et al. Near-infrared light-triggered release of small molecules for controlled differentiation and long-term tracking of stem cells *in vivo* using upconversion nanoparticles [J]. Biomaterials, 2016, 110(12): 1-10. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.09.011.
- [26] Chen G, Shen J, Ohulchanskyy TY, et al. (α -NaYbF₄:Tm³⁺)/CaF₂ core/shell nanoparticles with efficient near-infrared to near-infrared upconversion for high-contrast deep tissue bioimaging [J]. ACS Nano, 2012, 6(9): 8280-8287. DOI: 10.1021/nm302972r.
- [27] Xiong L, Chen Z, Tian Q, et al. High contrast upconversion luminescence targeted imaging *in vivo* using peptide-labeled nanophosphors [J]. Anal Chem, 2009, 81(21): 8687-8694. DOI: 10.1021/ac901960d.
- [28] 徐雯, 张瑞平. 上转换纳米材料在生物成像与癌症治疗中的研究进展 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(7): 501-505. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.013.
- Xu W, Zhang RP. Research progress of upconversion nanoparticles in biological imaging and cancer therapy [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(7): 501-505. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.013.
- [29] Devaraj NK, Keliher EJ, Thurber GM, et al. ¹⁸F labeled nanoparticles for *in vivo* PET-CT imaging [J]. Bioconjug Chem, 2009, 20(2): 397-401. DOI: 10.1021/bc8004649.
- [30] Sun Y, Yu M, Liang S, et al. Fluorine-18 labeled rare-earth nanoparticles for positron emission tomography (PET) imaging of sentinel lymph node [J]. Biomaterials, 2011, 32(11): 2999-3007. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.011.
- [31] Wang J, Zhang H, Ni D, et al. High-performance upconversion nanoprobes for multimodal MR imaging of acute ischemic stroke [J]. Small, 2016, 12(26): 3591-3600. DOI: 10.1002/smll.201601144.
- [32] Du B, Han S, Zhao F, et al. A smart upconversion-based light-triggered polymer for synergistic chemo-photodynamic therapy and dual-modal MR/UCL imaging [J]. Nanomedicine, 2016, 12(7): 2071-2080. DOI: 10.1016/j.nano.2016.05.004.
- [33] Liu Y, Ai K, Liu J, et al. A high-performance ytterbium-based nanoparticulate contrast agent for *in vivo* X-ray computed tomography imaging [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2012, 51(6): 1437-1442. DOI: 10.1002/anie.201106686.
- [34] Liu M, Shi Z, Wang X, et al. Simultaneous enhancement of red upconversion luminescence and CT contrast of NaGdF₄:Yb,Er nanoparticles via Lu³⁺ doping [J]. Nanoscale, 2018, 10(43): 20279-20288. DOI: 10.1039/c8nr06968a.
- [35] Pratt EC, Shaffer TM, Zhang Q, et al. Nanoparticles as multimodal photon transducers of ionizing radiation [J]. Nat Nanotechnol, 2018, 13(5): 418-426. DOI: 10.1038/s41565-018-0086-2.
- [36] Gao Y, Ma X, Kang F, et al. Enhanced Cerenkov luminescence tomography analysis based on Y₂O₃:Eu³⁺ rare earth oxide nanoparticles [J]. Biomed Opt Express, 2018, 9(12): 6091-6102. DOI: 10.1364/BOE.9.006091.
- [37] Jin B, Lin M, Zong Y, et al. Microbubble embedded with upconversion nanoparticles as a bimodal contrast agent for fluorescence and ultrasound imaging [J]. Nanotechnology, 2015, 26(34): 345601. DOI: 10.1088/0957-4484/26/34/345601.

- [38] Wang LV, Hu S. Photoacoustic tomography: *in vivo* imaging from organelles to organs [J]. Science, 2012, 335(6075): 1458-1462. DOI: 10.1126/science.1216210.
- [39] Maji SK, Sreejith S, Joseph J, et al. Upconversion nanoparticles as a contrast agent for photoacoustic imaging in live mice [J]. Adv Mater, 2014, 26(32): 5633-5638. DOI: 10.1002/adma.201400831.
- [40] Du H, Yu J, Guo D, et al. Improving the MR imaging sensitivity of upconversion nanoparticles by an internal and external incorporation of the Gd³⁺ strategy for *in vivo* tumor-targeted imaging [J]. Langmuir, 2016, 32(4): 1155-1165. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b04186.
- [41] Liu Q, Sun Y, Li C, et al. ¹⁸F-labeled magnetic-upconversion nanophosphors via rare-Earth cation-assisted ligand assembly [J]. ACS Nano, 2011, 5(4): 3146-3157. DOI: 10.1021/nn200298y.
- [42] Generalova AN, Chichkov BN, Khaydukov EV. Multicomponent nanocrystals with anti-Stokes luminescence as contrast agents for modern imaging techniques [J]. Adv Colloid Interface Sci, 2017, 245: 1-19. DOI: 10.1016/j.cis.2017.05.006.
- [43] Zhu X, Zhou J, Chen M, et al. Core-shell Fe₃O₄@NaLuF₄:Yb, Er/Tm nanostructure for MRI, CT and upconversion luminescence tri-modality imaging [J]. Biomaterials, 2012, 33(18): 4618-4627. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.03.007.
- [44] Cui S, Yin D, Chen Y, et al. *In vivo* targeted deep-tissue photodynamic therapy based on near-infrared light triggered upconversion nanoconstruct [J]. ACS Nano, 2013, 7(1): 676-688. DOI: 10.1021/nn304872n.
- [45] Fan W, Shen B, Bu W, et al. A smart upconversion-based mesoporous silica nanotheranostic system for synergistic chemo-/radio-/photodynamic therapy and simultaneous MR/UCL imaging [J]. Biomaterials, 2014, 35(32): 8992-9002. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.07.024.
- [46] 房含峰, 张永学, 兰晓莉. 上转换发光纳米材料在生物成像领域的应用及进展 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(9): 632-635. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.014. Fang HY, Zhang YX, Lan XL. Applications of upconversion nanoparticles in bioimaging [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(9): 632-635. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.014.

(收稿日期:2019-10-11)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1.本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2.如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3.请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4.凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5.编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6.一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社