

荧光成像用于胃肠道肿瘤的研究进展

刘浩, 吴道澄

刘浩, 吴道澄, 西安交通大学生命科学与技术学院 教育部生物医学信息工程重点实验室 陕西省西安市 710049
吴道澄, 教授, 博士生导师, 主要从事药物载体、消化系统肿瘤和生物材料的基础与应用研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81271686, 81228011
陕西省科学技术和创新基金资助项目, No. 2011KTCL03-07
作者贡献分布: 本课题由吴道澄设计; 本文综述由刘浩完成; 吴道澄审核。

通讯作者: 吴道澄, 教授, 710049, 陕西省西安市咸宁西路28号, 西安交通大学生命科学与技术学院, 教育部生物医学信息工程重点实验室。wudaocheng@mail.xjtu.edu.cn
电话: 029-82663941

收稿日期: 2015-03-04 修回日期: 2015-04-03

接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-18

Advances in research of fluorescence imaging for detection of gastrointestinal tumors

Hao Liu, Dao-Cheng Wu

Hao Liu, Dao-Cheng Wu, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, Xi'an 710049, Shaanxi Province, China
Supported by: National Nature Science Foundation of China, Nos. 81271686 and 81228011; Shaanxi Province Science and Technology Innovation Project, No. 2011KTCL03-07

Correspondence to: Dao-Cheng Wu, Professor, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, 28 Xianning West Road, Xi'an 710049, Shaanxi Province, China. wudaocheng@mail.xjtu.edu.cn

Received: 2015-03-04 Revised: 2015-04-03

Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-18

Abstract

Fluorescence imaging, which has a high sensitivity, produces images by capturing fluorescence signal from the inside of organisms. Over the past

few years, notable development of fluorescence imaging technique has been made in the field of gastrointestinal cancer. Imaging instruments and fluorescent probes for fluorescence imaging are being improved and innovated, making it a promising technique for broad clinical applications in the near future. Future clinical applications of fluorescence imaging include aiding diagnosis and surgical treatment of gastrointestinal tumors, which are important development directions of this technique. However, increasing the safety and the accuracy for tumor detection is a challenge for fluorescence imaging. Besides, in order to acquire better diagnostic effects, the combination of fluorescence imaging and other imaging modalities which require novel imaging probes for tumor is also an important trend for fluorescence imaging development.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fluorescence imaging; Gastrointestinal; Cancer; Diagnosis; Treatment

Liu H, Wu DC. Advances in research of fluorescence imaging for detection of gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2193-2199 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2193.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2193>

摘要

荧光成像利用生物体内的荧光信号进行成像, 他有着很高的敏感度。在过去的几年中, 荧光成像技术在胃肠道肿瘤研究领域取得了长足的发展, 与之相关的成像仪器和荧光探针都在不断地改进和更新, 使该技术有望在不久的将来得到广泛的临床应用。近几年

背景资料

荧光成像利用荧光物质受到光激发产生的荧光信号进行成像。体内实体肿瘤成像主要依赖于外源肿瘤特异性荧光探针或内源荧光物质。该技术在基于动物模型的研究中得到了广泛应用, 在人体肿瘤的手术治疗上也取得了初步成果。

同行评议者

吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科, 南京医科大学第一附属医院

■ 研发前沿

荧光有限的组织穿透能力是荧光成像技术用于体内胃肠道肿瘤的一大阻碍。将该技术与传统医用内窥镜相结合, 例如在内窥镜上配备适当的滤光器, 构建出有高分辨率的荧光内窥镜, 则有望较好处地进行胃肠道内部的荧光成像。

的研究报道显示, 辅助胃肠道肿瘤的诊断和手术治疗是荧光成像在未来临床应用中的重要发展方向。然而, 提高荧光成像的安全性和对肿瘤检测的准确性是该技术发展所面临的挑战。此外, 为了获得更好的诊断效果, 荧光成像与其他成像方式相结合的多模态成像, 以及相应的肿瘤成像探针, 也是荧光成像的一个重要发展趋势。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 荧光成像; 胃肠道; 肿瘤; 诊断; 治疗

核心提示: 在过去几年中, 荧光成像技术在胃肠道肿瘤研究领域取得了长足的发展。辅助胃肠道肿瘤的诊断与手术治疗是该技术在未来临床应用中的重要发展方向。提高荧光成像的安全性和肿瘤检测的准确性是该技术发展所面临的挑战。

刘浩, 吴道澄. 荧光成像用于胃肠道肿瘤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2193-2199 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2193.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2193>

0 引言

荧光成像利用内源或外源荧光探针在受到适当光激发时产生的荧光信号进行成像^[1]。该成像技术有着很高的敏感度。其中, 近红外荧光成像技术还具有良好的空间分辨率, 目前已广泛用于小动物体内浅表部位和离体器官的观察研究, 是一种有望代替放射性核素成像的非侵入式成像技术^[2-7]。在过去的几年里, 荧光成像技术得到了飞速的发展。特别是荧光探针与靶向性配体的结合, 使得体内荧光成像更加高效并具有针对性, 为该技术在临床中的应用打下了基础。

根据近几年的研究^[8,9]报道可以推测, 体内肿瘤的诊断以及对肿瘤相关手术的辅助和指导将是荧光成像(尤其是近红外荧光成像)在临床应用中的两个重要发展方向。荧光成像用于体内实体肿瘤的诊断主要基于有肿瘤靶向性的荧光探针。这些荧光探针可以是经肿瘤靶向性配体(如抗体和核酸适体等)功能化修饰后的靶向性荧光染料分子^[10,11], 也可以是利用适当纳米颗粒运载普通荧光染料产生的肿瘤靶向性纳米颗粒^[12,13]。肿瘤靶向性的荧光探针可以在体内肿瘤部位富集, 而在多数正常组织中分

布较少, 因此使肿瘤成像具有较高的信噪比。尽管至今已有多种新型的肿瘤靶向性荧光探针被报道出来, 但他们用于体内肿瘤成像和诊断的研究还基本处于临床前阶段。关于荧光探针的诸多重要问题, 包括荧光探针在体内环境的荧光性质、生物相容性、代谢和清除等, 都还有待我们深入的研究。此外, 由于荧光信号穿透生物组织的能力有限, 内窥镜作为一种有力的体内成像工具, 有望用于体内深处器官组织, 尤其是胃肠道内肿瘤的荧光成像^[5,14,15]。目前对于荧光成像辅助的手术治疗还报道得较少, 但已有研究^[8]已经证实了其可行性, 并且在临床实验中初见成效, 预示着荧光成像在这一应用上的巨大潜力。因此, 荧光成像在诊断胃肠道肿瘤和辅助手术治疗这两方面的应用值得我们的高度重视, 他在今后临床实践中的发展和推广值得我们的不懈努力。

1 荧光成像用于胃肠道肿瘤的诊断

人体的胃肠道大部分位于体内较深处。由于荧光信号有限的穿透能力, 通过体外光源激发位于体内深处胃肠道的荧光探针进行成像是很困难的。因此, 以体外光激发、体外探测器接受荧光信号的成像方式目前主要见于小动物皮下移植瘤的荧光成像实验, 而这类成像实验通常是在小动物活体成像系统中进行的。例如, 在一项研究^[16]中, 利用聚乙二醇、透明质酸和胆酸合成的一种两亲性的mPEG-HA-CA缀合物在水溶液中可以自组装为肿瘤靶向性纳米颗粒。由近红外荧光染料Cy5.5标记后则成为适用于肿瘤成像的荧光纳米探针(Cy5.5-P-HA-NPs)。成像实验结果显示, 经尾静脉注射的Cy5.5-P-HA-NPs在带HT29结肠肿瘤的小鼠体内能够有效地富集于肿瘤部位, 并在适当的体外光激发下产生较强的荧光信号而成像。他们还利用氧化偶氮甲烷诱导小鼠结肠肿瘤, 建立了早期的原位结肠癌动物模型。将注射了Cy5.5-P-HA-NPs的小鼠处死和解剖后, 对其离体结肠进行荧光成像, 结果同样观察到了Cy5.5-P-HA-NPs在小鼠结肠肿瘤中的富集, 预示着基于该纳米探针的荧光成像用于早期结肠癌诊断的潜力。另一项研究^[17]制备了一种BRCA1单克隆抗体嫁接的荧光磁性纳米探针(BRCA1-FMNPs)。该纳米探针可以用于体内肿瘤的双模态成像, 即荧光成像与磁共振

成像(magnetic resonance imaging, MRI). 该课题组通过对裸鼠皮下注射MGC-803胃癌细胞, 建立了小鼠胃癌模型. 为小鼠注射BRCA1-FMNPs后, 利用IVIS荧光成像系统进行小鼠全身成像, 结果发现该纳米探针在皮下肿瘤中有显著的富集. 通过MRI, 他们也在小鼠肿瘤部位观察到了强烈的磁共振信号, 进一步证实了BRCA1-FMNPs对体内肿瘤的成像能力. MRI的灵敏度不如荧光成像, 但他有着良好的空间分辨率, 而且几乎不受组织穿透的限制, 因此他与荧光成像能够取长补短^[18-21]. 除了MRI, 荧光成像还可以与X射线计算机断层扫描成像^[22-24]、超声成像^[25-28]等其他成像方式结合使用, 因此多模态成像探针可能会成为未来纳米探针发展的一个重要方向.

在以动物模型为基础的研究中, 除了外源荧光探针, 人们也使用内源荧光物质进行成像实验. Du等^[29]利用能表达增强型绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, EGFP)的人胃癌细胞BGC823建立了裸鼠皮下肿瘤模型, 用以研究肿瘤的过继性细胞免疫治疗(adoptive cellular immunotherapy, ACI). 他们分别通过瘤周、静脉和腹腔内3种注射方式将PKH26红色荧光标记的人类细胞因子诱导杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞或其他ACI细胞注射入带肿瘤裸鼠体内, 并通过荧光成像观察这些细胞的体内分布, 以筛选出有效的ACI细胞类型和最佳的注射方式. 结果发现, 通过瘤周注射进入小鼠体内的CIK细胞比其他两种方式注射的细胞能够更好地渗透入肿瘤部位, 并显著抑制肿瘤的生长. 此外, 通过瘤周注射的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)和CEA/CD3双特异性单链抗体结合的CIK(CIK-CEA/CD3-bscAb)细胞也显示了与CIK细胞相近的荧光成像结果和肿瘤抑制效果, 表明使用这几种细胞进行胃肿瘤的免疫治疗, 有可能成为继手术、放疗和化疗之后的新治疗策略. Xin等^[30]合成了一系列的红色荧光花青染料(cyanine, CyI). 他们用其中细胞毒性较低、光稳定性较高的花青染料CyIC2对胃癌细胞SGC7901进行染色, 并用染色后的细胞注射入裸鼠皮下进行成像, 以考察该染料在体内的保留情况. 小鼠的荧光成像显示, 注射部位的荧光信号在注射后6 h达到最强, 并且在3 d后仍然可被观察到. 小鼠离体器官的荧光成像

显示, SGC7901细胞中的CyIC2会逐渐通过肝脏和肾清除. 这些结果表明, CyIC2有望用于短期的细胞示踪, 而不适合用作肿瘤成像的荧光探针.

就荧光成像而言, 有限的组织穿透能力仍然是这一成像方式用于体内胃肠道肿瘤诊断的一大阻碍. 但在内窥镜的帮助下, 胃肠道的荧光成像有望得以实现^[31-36]. 通过对传统内窥镜进行改进, 例如, 为临床中使用的光纤结肠镜增加适当的滤光器和分色镜, 就可能构建出有高分辨率的荧光内窥镜^[9]. Kogan-Zviagin等^[14]报道了用于结直肠癌荧光内窥镜检查的近红外荧光探针. 在这一项研究中, 他们合成了一种由近红外荧光染料IR783标记的*N*-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)共聚物, 并通过肿瘤靶向性配体EPPT1多肽的功能化修饰, 产生了能用于结直肠肿瘤检测的近红外荧光探针P-(EPPT1)-IR783. 在袖珍内窥镜的辅助下, 他们将该荧光探针施加到带原位结肠肿瘤的裸鼠结肠腔中. 一段时间之后, 受试小鼠被处死, 其结肠被取出用于荧光成像. 成像结果显示, 通过肠内施加的P-(EPPT1)-IR783对于小鼠结肠肿瘤(包括未暴露于结肠腔内表的肿瘤)有着较高的选择性和良好的荧光成像效果, 表明这一近红外荧光探针有望发展用于结直肠癌的内窥镜检查. 除了结直肠部位, 食道和胃部的荧光内窥镜检查术也受到了人们的关注^[15,37]. Koyama等^[15]将光敏剂ATX-S10Na(II)的使用与腹腔镜结合起来, 用于早期胃癌前哨淋巴结的探测. ATX-S10Na(II)是一种亲水性的氯衍生物, 能够在450 nm±40 nm波长光激发下发出亮红色荧光. 该课题组在麻醉大鼠后, 将其胃部暴露出来, 在胃部原位肿瘤的浆膜层注射ATX-S10Na(II)溶液, 并将改进后的腹腔镜伸入胃内进行肿瘤成像. 该腹腔镜与内置常规白光滤光片和发射光滤光片的电荷耦合元件(charge-coupled device, CCD)照相机相连, 能够对胃内组织进行动态荧光成像. 他们发现, 注射后的ATX-S10Na(II)很快进入了传入淋巴管、淋巴管网和淋巴结中, 并在几分钟之后其荧光强度达到最大值, 而在周围非淋巴区域几乎没有分布. 因此, 在腹腔镜的帮助下, ATX-S10Na(II)有望用于早期胃癌前哨淋巴结的快速诊断.

尽管基于动物模型的肿瘤荧光成像技术已经取得了较为显著的成果, 要将这一技术

■ 相关报道

Kogan-Zviagin等报道的近红外荧光探针P-(EPPT1)-IR783可通过袖珍内窥镜辅助施加到裸鼠结肠腔中进行荧光成像. 该荧光探针对于小鼠结肠肿瘤有较高的选择性和良好的荧光成像效果, 因此有望发展用于结直肠肿瘤的内窥镜检查.

■ 创新盘点

荧光成像与磁共振成像、X射线计算机断层扫描成像和超声成像等其他成像方式的结合使用, 可以取长补短, 因此多模态成像以及相应的新型成像探针可能成为未来荧光成像技术发展的重要部分。

转向临床应用却还面临许多重要问题。例如, 动物肿瘤模型不能与人体肿瘤相提并论, 异种移植肿瘤淋巴网络的结构与解剖学可能与人体的并不相同^[38,39]。因此, 对于动物肿瘤模型来说成像效果很好的荧光探针与成像仪器不一定适用于人体。在之前的一项研究中, Keller等^[40]使用荧光基团修饰的抗癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)单克隆抗体检测人体结直肠异常增生和肿瘤。他们将修饰的单克隆抗体直接施加到有结肠息肉样病变的患者大肠黏膜表面, 通过带两个窄带滤波器的内窥镜进行荧光成像。结果, 他们在25个恶性肿瘤中的19个以及8个腺瘤中的3个上面检测到了荧光信号, 而在出现黏膜溃疡或出血的情况时检测失败。报道中指出, 该检测方法难以在有溃疡或出血的组织上实施, 因为这可能会导致假阴性结果的产生。此外, 肠道中粪便的自发荧光与荧光素有相似的发射波长, 因此在被粪便污染的区域该方法可能会产生假阳性结果。以上缺点表明, 虽然内窥镜辅助的荧光成像可以正确地检测到多数肿瘤, 但要用于肿瘤的诊断, 该方法还有待于进一步的研究和改进。此外, 虽然在以往的研究中产生的各种新型荧光探针多有着良好的成像性能, 但其生物毒性、体内稳定性和代谢等重要问题往往被人们所忽视。这些问题的本质归根到底是荧光探针的安全性。只有当这些问题被一一解决, 新型的荧光探针才有希望进入临床中使用。

2 荧光成像用于辅助胃肠道肿瘤手术

尽管荧光成像受到了组织穿透的限制, 他仍然可以为某些胃肠道肿瘤的手术治疗提供指导^[41-46]。特别是对于暴露出胃肠道的手术操作, 荧光成像可以辅助肿瘤的定位以及判断肿瘤的切除是否完全。Kaushal等^[47]考察了以绿色荧光团标记的CEA单克隆抗体对于裸鼠模型中结直肠癌和胰腺癌肿瘤的可视化效果。他们用表达CEA的肿瘤细胞分别建立了裸鼠皮下胰腺肿瘤、结直肠原位肿瘤、胰腺原位肿瘤和腹膜及肠系膜转移肿瘤动物模型。在为注射了荧光CEA单克隆抗体的裸鼠进行皮下肿瘤切除手术时, 他们先切除了所有可见瘤块, 再对瘤床进行荧光成像, 以检测残余的瘤组织。该课题组通过组织学检查验证了带荧光的组织确为肿瘤组织。他们又用带原位肿瘤和转移肿瘤的

小鼠分布进行了开腹腔后荧光成像, 同样取得了显著的肿瘤成像效果。以上结果表明, 荧光CEA单克隆抗体对于表达CEA的肿瘤有着较好的辅助识别能力。同时, 这一系列的研究成果预示着, 基于肿瘤靶向荧光基团的荧光成像有望用于辅助和指导人体内胃肠道肿瘤的手术治疗。在另一项研究中, Miyashiro等^[8]考察了基于肿瘤荧光探针靛青绿(diagnogreen, ICG)的荧光成像对于人体胃癌手术的辅助作用。他们分别在3例即将接受胃切除手术的胃癌患者体内进行了实验, 通过内窥镜穿刺针将ICG溶液注射到肿瘤周围组织当中并立即进行荧光成像。他们切除了所有被ICG荧光染色的淋巴结, 并将其切片后用苏木精和伊红染色, 以进行组织学检查。在该研究中, 3例患者的前哨淋巴结均被成功检测出来, 术后没有患者出现淋巴结转移, 也没有患者因使用ICG出现不良反应。由于前哨淋巴结的成功检出有助于避免不必要的淋巴结切除术^[48-53], 因此该研究结果证明ICG荧光成像作为一种快速、安全和有效的检测方式, 对于辅助人体胃癌手术操作、减少手术创伤有着巨大的潜力。不过, 要让荧光成像广泛用于辅助人体化道肿瘤的手术, 人们还需要进行更大样本量的更加深入的研究。

3 结论

荧光成像技术在过去的几年的胃肠道肿瘤研究中取得了长足的发展。适用于胃肠道肿瘤的新型成像仪器与荧光探针都不断被开发出来, 使该技术有望在不久的将来得到广泛的临床应用。辅助体内肿瘤的诊断和手术治疗可能会成为荧光成像在未来临床应用中两个重要的发展方向。现有的某些荧光探针如ICG等, 已经用于临床试验, 并且展现出了令人满意的成像效果。加之对传统内窥镜检查术的创新性改进, 荧光成像技术将成为临床中辅助胃肠道肿瘤的微创诊断和手术治疗的有力工具。

尽管荧光成像技术已经在临床前以及临床实验中取得了较为显著的成果, 要让这一技术在临床中得到广泛使用还需要解决诸多问题。其中, 荧光成像的安全问题最为重要。在考察新型荧光探针成像性能的同时, 其生物毒性、致敏性、在体内的稳定性和代谢情况等问题也应该受到重视。对于胃肠道肿瘤的诊断和手术治疗, 肿瘤的准确检出是前提, 也是荧

光成像的发展所面临的另一个挑战. 在目前的一些研究^[8,15,28]中, 基于荧光成像的胃肠道肿瘤检测已经表现出了较高的准确度. 今后的研究还应该进一步降低荧光成像的假阴性和假阳性结果, 使之能够真正用于肿瘤的诊断. 而这一点需要我们对荧光成像仪器和荧光探针的不断改进, 以及对肿瘤生物学性质更加深入和广泛的研究与认识. 此外, 为了提高肿瘤检测的正确性, 荧光成像也可以和其他种类成像结合应用, 取长补短. 因此, 肿瘤的多模态成像以及相应的多模态成像探针也可能会成为一个重要的发展趋势.

4 参考文献

- Shah K, Weissleder R. Molecular optical imaging: applications leading to the development of present day therapeutics. *NeuroRx* 2005; 2: 215-225 [PMID: 15897946 DOI: 10.1007/BF03206667]
- Lee MJ, Veiseth O, Bhattarai N, Sun C, Hansen SJ, Ditzler S, Knoblaugh S, Lee D, Ellenbogen R, Zhang M, Olson JM. Rapid pharmacokinetic and biodistribution studies using choleroxin-conjugated iron oxide nanoparticles: a novel non-radioactive method. *PLoS One* 2010; 5: e9536 [PMID: 20209054 DOI: 10.1371/journal.pone.0009536]
- Kolitz-Domb M, Grinberg I, Corem-Salkmon E, Margel S. Engineering of near infrared fluorescent proteinoid-poly(L-lactic acid) particles for in vivo colon cancer detection. *J Nanobiotechnology* 2014; 12: 30 [PMID: 25113279 DOI: 10.1186/S12951-014-0030-Z]
- Cohen S, Margel S. Engineering of near IR fluorescent albumin nanoparticles for in vivo detection of colon cancer. *J Nanobiotechnology* 2012; 10: 36 [PMID: 22891637 DOI: 10.1186/1477-3155-10-36]
- Kosaka N, Mitsunaga M, Longmire MR, Choyke PL, Kobayashi H. Near infrared fluorescence-guided real-time endoscopic detection of peritoneal ovarian cancer nodules using intravenously injected indocyanine green. *Int J Cancer* 2011; 129: 1671-1677 [PMID: 21469142 DOI: 10.1002/Ijc.26113]
- Stangl S, Gehrmann M, Dressel R, Alves F, Dullin C, Themelis G, Ntziachristos V, Staebelin E, Walch A, Winkelmann I, Multhoff G. In vivo imaging of CT26 mouse tumours by using cmHsp70.1 monoclonal antibody. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 874-887 [PMID: 20406322 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01067.x]
- Sakuma S, Yano T, Masaoka Y, Kataoka M, Hiwatari K, Tachikawa H, Shoji Y, Kimura R, Ma H, Yang Z, Tang L, Hoffman RM, Yamashita S. In vitro/in vivo biorecognition of lectin-immobilized fluorescent nanospheres for human colorectal cancer cells. *J Control Release* 2009; 134: 2-10 [PMID: 19014984 DOI: 10.1016/j.jconrel.2008.10.017]
- Miyashiro I, Miyoshi N, Hiratsuka M, Kishi K, Yamada T, Ohue M, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Imaoka S. Detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging: comparison with infrared imaging. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1640-1643 [PMID: 18379850 DOI: 10.1245/s10434-008-9872-7]
- Sheth RA, Mahmood U. Optical molecular imaging and its emerging role in colorectal cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G807-G820 [PMID: 20595618 DOI: 10.1152/ajpgi.00195.2010]
- Schrama D, Reisfeld RA, Becker JC. Antibody targeted drugs as cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 147-159 [PMID: 16424916 DOI: 10.1038/Nrd1957]
- Reinemann C, Strehlitz B. Aptamer-modified nanoparticles and their use in cancer diagnostics and treatment. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w13908 [PMID: 24395443 DOI: 10.4414/sm.w.2014.13908]
- Murahari MS, Yergeri MC. Identification and usage of fluorescent probes as nanoparticle contrast agents in detecting cancer. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 4622-4640 [PMID: 23363442 DOI: 10.2174/1381612811319250009]
- Na JH, Koo H, Lee S, Min KH, Park K, Yoo H, Lee SH, Park JH, Kwon IC, Jeong SY, Kim K. Real-time and non-invasive optical imaging of tumor-targeting glycol chitosan nanoparticles in various tumor models. *Biomaterials* 2011; 32: 5252-5261 [PMID: 21513975 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.03.076]
- Kogan-Zviagin I, Shamay Y, Nissan A, Sella-Tavor O, Golan M, David A. Intra-colonic administration of a polymer-bound NIRF probe for improved colorectal cancer detection during colonoscopy. *J Control Release* 2014; 192: 182-191 [PMID: 25008468 DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.06.058]
- Koyama T, Tsubota A, Nariai K, Mitsunaga M, Yanaga K, Takahashi H. Novel biomedical imaging approach for detection of sentinel nodes in an experimental model of gastric cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 996-1001 [PMID: 17380563 DOI: 10.1002/Bjs.5650]
- Choi KY, Jeon EJ, Yoon HY, Lee BS, Na JH, Min KH, Kim SY, Myung SJ, Lee S, Chen X, Kwon IC, Choi K, Jeong SY, Kim K, Park JH. Theranostic nanoparticles based on PEGylated hyaluronic acid for the diagnosis, therapy and monitoring of colon cancer. *Biomaterials* 2012; 33: 6186-6193 [PMID: 22687759 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.05.029]
- Wang K, Ruan J, Qian Q, Song H, Bao C, Zhang X, Kong Y, Zhang C, Hu G, Ni J, Cui D. BRCA1 monoclonal antibody conjugated fluorescent magnetic nanoparticles for in vivo targeted magnetofluorescent imaging of gastric cancer. *J Nanobiotechnology* 2011; 9: 23 [PMID: 21612621 DOI: 10.1186/1477-3155-9-23]
- Ai H. Layer-by-layer capsules for magnetic resonance imaging and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63: 772-788 [PMID: 21554908 DOI: 10.1016/j.addr.2011.03.013]
- Jie LY, Cai LL, Wang LJ, Ying XY, Yu RS, Zhang MM, Du YZ. Actively-targeted LTVSPWY peptide-modified magnetic nanoparticles for tumor imaging. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 3981-3989 [PMID: 22866005 DOI: 10.2147/Ijn.S33593]
- Mostafaei F, McNeill FE, Chettle DR, Noseworthy MD. A feasibility study to determine the

应用要点

基于靛青绿 (diagnogreen, ICG) 的荧光成像对于人体胃癌手术的辅助作用已有报道. 荧光成像作为一种快速、安全和有效的检测方式, 对于辅助人体胃肠道肿瘤手术操作、减少手术创伤有着巨大的潜力, 值得更加深入和广泛的研究.

■ 名词解释

癌胚抗原(CEA): 一类参与细胞黏附的糖蛋白, 在某些癌症(如结肠癌)患者体内通常有较高的血清浓度, 是一种广谱性的肿瘤标志物。CEA抗体常用于免疫组织化学鉴定人体组织中的CEA表达, 并可用作肿瘤靶向性配体。

- potential of in vivo detection of gadolinium by x-ray fluorescence (XRF) following gadolinium-based contrast-enhanced MRI. *Physiol Meas* 2015; 36: N1-13 [PMID: 25501799 DOI: 10.1088/0967-3334/36/1/N1]
- 21 Hashim Z, Green M, Chung PH, Suhling K, Protti A, Phinikaridou A, Botnar R, Khanbeigi RA, Thanou M, Dailey LA, Commander NJ, Rowland C, Scott J, Jenner D. Gd-containing conjugated polymer nanoparticles: bimodal nanoparticles for fluorescence and MRI imaging. *Nanoscale* 2014; 6: 8376-8386 [PMID: 24941427 DOI: 10.1039/c4nr01491j]
- 22 Zhou Z, Zhang C, Qian Q, Ma J, Huang P, Zhang X, Pan L, Gao G, Fu H, Fu S, Song H, Zhi X, Ni J, Cui D. Folic acid-conjugated silica capped gold nanoclusters for targeted fluorescence/X-ray computed tomography imaging. *J Nanobiotechnology* 2013; 11: 17 [PMID: 23718865 DOI: 10.1186/1477-3155-11-17]
- 23 Nelson EM, Monazzam SM, Kim KD, Siebert JA, Klineberg EO. Intraoperative fluoroscopy, portable X-ray, and computed tomography: patient and operating room personnel radiation exposure in spinal surgery. *Spine J* 2015; 15: 799-800 [PMID: 25804621 DOI: 10.1016/j.spinee.2014.12.022]
- 24 Hussein EM, Agbogun HM, Al TA. Calibration-free quantification of interior properties of porous media with x-ray computed tomography. *Appl Radiat Isot* 2015; 97: 130-139 [PMID: 25576734 DOI: 10.1016/j.apradiso.2014.12.016]
- 25 Cheng X, Li H, Chen Y, Luo B, Liu X, Liu W, Xu H, Yang X. Ultrasound-triggered phase transition sensitive magnetic fluorescent nanodroplets as a multimodal imaging contrast agent in rat and mouse model. *PLoS One* 2013; 8: e85003 [PMID: 24391983 DOI: 10.1371/journal.pone.0085003]
- 26 Gorpas D, Fatakawala H, Bec J, Ma D, Yankelevich DR, Qi J, Marcu L. Fluorescence lifetime imaging and intravascular ultrasound: co-registration study using ex vivo human coronaries. *IEEE Trans Med Imaging* 2015; 34: 156-166 [PMID: 25163056 DOI: 10.1109/TMI.2014.2350491]
- 27 Pei Y, Wei MY, Cheng B, Liu Y, Xie Z, Nguyen K, Yuan B. High resolution imaging beyond the acoustic diffraction limit in deep tissue via ultrasound-switchable NIR fluorescence. *Sci Rep* 2014; 4: 4690 [PMID: 24732947 DOI: 10.1038/srep04690]
- 28 Liang S, Ma T, Jing J, Li X, Li J, Shung KK, Zhou Q, Zhang J, Chen Z. Trimodality imaging system and intravascular endoscopic probe: combined optical coherence tomography, fluorescence imaging and ultrasound imaging. *Opt Lett* 2014; 39: 6652-6655 [PMID: 25490644 DOI: 10.1364/OL.39.006652]
- 29 Du X, Jin R, Ning N, Li L, Wang Q, Liang W, Liu J, Xu Y. In vivo distribution and antitumor effect of infused immune cells in a gastric cancer model. *Oncol Rep* 2012; 28: 1743-1749 [PMID: 22948809 DOI: 10.3892/Or.2012.2013]
- 30 Xin J, Zhang X, Liang J, Xia L, Yin J, Nie Y, Wu K, Tian J. In vivo gastric cancer targeting and imaging using novel symmetric cyanine dye-conjugated GX1 peptide probes. *Bioconjug Chem* 2013; 24: 1134-1143 [PMID: 23725355 DOI: 10.1021/Bc3006539]
- 31 Hide T, Yano S, Shinojima N, Kuratsu J. Usefulness of the indocyanine green fluorescence endoscope in endonasal transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2015; 122: 1185-1192 [PMID: 25723307 DOI: 10.3171/2014.9.JNS14599]
- 32 Huland DM, Charan K, Ouzounov DG, Jones JS, Nishimura N, Xu C. Three-photon excited fluorescence imaging of unstained tissue using a GRIN lens endoscope. *Biomed Opt Express* 2013; 4: 652-658 [PMID: 23667782 DOI: 10.1364/BOE.4.000652]
- 33 Cheng S, Rico-Jimenez JJ, Jabbour J, Malik B, Maitland KC, Wright J, Cheng YS, Jo JA. Flexible endoscope for continuous in vivo multispectral fluorescence lifetime imaging. *Opt Lett* 2013; 38: 1515-1517 [PMID: 23632536 DOI: 10.1364/OL.38.001515]
- 34 Wall RA, Barton JK. Fluorescence-based surface magnifying chromoendoscopy and optical coherence tomography endoscope. *J Biomed Opt* 2012; 17: 086003 [PMID: 23224190 DOI: 10.1117/1.JBO.17.8.086003]
- 35 Ishiyama A, Kim K, Yamashita H, Miyamoto Y, Enosawa S, Chiba T. New fluorescence endoscope for use in twin-twin transfusion syndrome: in vivo visualization of placental blood vessels. *Med Eng Phys* 2011; 33: 381-385 [PMID: 21146441 DOI: 10.1016/j.medengphys.2010.11.006]
- 36 Ando T, Taniguchi K, Kim H, Joung S, Kobayashi E, Liao H, Kyo S, Sakuma I. High-sensitive fluorescence endoscope using electrocardiograph-synchronized multiple exposure. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2011; 6: 73-81 [PMID: 20473575 DOI: 10.1007/s11548-010-0478-8]
- 37 Nakao M, Yoshida S, Tanaka S, Takemura Y, Oka S, Yoshihara M, Chayama K. Optical biopsy of early gastroesophageal cancer by catheter-based reflectance-type laser-scanning confocal microscopy. *J Biomed Opt* 2008; 13: 054043 [PMID: 19021423 DOI: 10.1117/1.2983674]
- 38 Ichikura T, Morita D, Uchida T, Okura E, Majima T, Ogawa T, Mochizuki H. Sentinel node concept in gastric carcinoma. *World J Surg* 2002; 26: 318-322 [PMID: 11865368 DOI: 10.1007/s00268-001-0226-x]
- 39 Miwa K, Kinami S, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Nonomura A. Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 178-182 [PMID: 12555293 DOI: 10.1002/bjs.4031]
- 40 Keller R, Winde G, Terpe HJ, Foerster EC, Domschke W. Fluorescence endoscopy using a fluorescein-labeled monoclonal antibody against carcinoembryonic antigen in patients with colorectal carcinoma and adenoma. *Endoscopy* 2002; 34: 801-807 [PMID: 12244502 DOI: 10.1055/s-2002-34254]
- 41 Kudsus S, Roesel C, Schachtrupp A, Höer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 1025-1030 [PMID: 20700603 DOI: 10.1007/s00423-010-0699-x]
- 42 Tajima Y, Murakami M, Yamazaki K, Masuda Y, Kato M, Sato A, Goto S, Otsuka K, Kato T, Kusano M. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging during laparoscopic surgery

- in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1787-1793 [PMID: 20162462 DOI: 10.1245/s10434-010-0944-0]
- 43 Ishizawa T, Kokudo N. The beginning of a new era of digestive surgery guided by fluorescence imaging. *Liver Cancer* 2014; 3: 6-8 [PMID: 24804172 DOI: 10.1159/000343853]
 - 44 Hiroshima Y, Maawy A, Sato S, Murakami T, Uehara F, Miwa S, Yano S, Momiyama M, Chishima T, Tanaka K, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Hand-held high-resolution fluorescence imaging system for fluorescence-guided surgery of patient and cell-line pancreatic tumors growing orthotopically in nude mice. *J Surg Res* 2014; 187: 510-517 [PMID: 24373959 DOI: 10.1016/j.jss.2013.11.1083]
 - 45 Hiroshima Y, Maawy A, Metildi CA, Zhang Y, Uehara F, Miwa S, Yano S, Sato S, Murakami T, Momiyama M, Chishima T, Tanaka K, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Successful fluorescence-guided surgery on human colon cancer patient-derived orthotopic xenograft mouse models using a fluorophore-conjugated anti-CEA antibody and a portable imaging system. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 241-247 [PMID: 24494971 DOI: 10.1089/lap.2013.0418]
 - 46 Miyashiro I, Kishi K, Yano M, Tanaka K, Motoori M, Ohue M, Ohigashi H, Takenaka A, Tomita Y, Ishikawa O. Laparoscopic detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging. *Surg Endosc* 2011; 25: 1672-1676 [PMID: 20976497 DOI: 10.1007/s00464-010-1405-3]
 - 47 Kaushal S, McElroy MK, Luiken GA, Talamini MA, Moossa AR, Hoffman RM, Bouvet M. Fluorophore-conjugated anti-CEA antibody for the intraoperative imaging of pancreatic and colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1938-1950 [PMID: 18665430 DOI: 10.1007/s11605-008-0581-0]
 - 48 Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004; 188: 49-61 [PMID: 15219485 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.10.028]
 - 49 Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-339; discussion 340 [PMID: 8130940 DOI: 10.1016/0960-7404(93)90064-6]
 - 50 Schmalbach CE, Bradford CR. Is sentinel lymph node biopsy the standard of care for cutaneous head and neck melanoma? *Laryngoscope* 2015; 125: 153-160 [PMID: 24986770 DOI: 10.1002/lary.24807]
 - 51 Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, Sadeghi R. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1-20 [PMID: 25454828 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.09.010]
 - 52 Jo MJ, Park JY, Song JS, Kook MC, Ryu KW, Cho SJ, Lee JH, Nam BH, Hong EK, Choi IJ, Kim YW. Biopathologic features and clinical significance of micrometastasis in the lymph node of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 667-674 [PMID: 25593497 DOI: 10.3748/wjg.v21.i2.667]
 - 53 Giuliano AE, Gangi A. Sentinel node biopsy and improved patient care. *Breast J* 2015; 21: 27-31 [PMID: 25546431 DOI: 10.1111/tbj.12365]

同行评价

本文对肿瘤荧光成像技术特别是适用于胃肠道肿瘤的成像技术在动物模型之间的应用研究进行分析, 对该技术临床前应用研究进展分析总结, 提出该技术可能的临床应用前景与需要解决的关键问题, 有参考价值。使用文献比较新。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

