



基于近红外荧光制剂的多模态多功能分子影像技术在肿瘤模型中的应用

师长宏

(第四军医大学实验动物中心, 西安 710032)

【摘要】 多模态融合的分子影像技术整合了多种分子影像技术的优势,已成为当前分子影像领域研究的热点和发展趋势。新近报道的七甲川菁(heptamethine cyanine)染料是一类具有肿瘤靶向性的近红外荧光(near-infrared fluorescence, NIRF)制剂。该染料独特的光学特征使其在肿瘤分子影像、靶向治疗和药物传递系统方面具有广阔的应用前景。纳米材料包裹该类染料可用于 NIRF/MRI 双模成像,标记核素后可实现 NIRF/PET 双模成像,共轭结合化疗药物后,可实现抗肿瘤药物的靶向传递,多个七甲川菁染料的复合物已被用作多模态成像,成为光热、光动力学和组合治疗肿瘤的新策略。

【关键词】 近红外荧光;多模态成像;肿瘤模型;分子影像

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 02-0234-05

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.02.016

Application of multi-modal and multi-functional molecular imaging based on near-infrared fluorescence dye in tumor models

SHI Changhong

(Laboratory Animal Center, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Multi-modal fusion molecular imaging technology integrates the advantages of a variety of molecular imaging techniques, and has become a hotspot and trend in the field of molecular imaging. Heptamethine cyanine dye is a class of novel near-infrared fluorescence (NIRF) dye with tumor targeting properties. With its unique optical properties, the dye has broad application prospects in tumor molecular imaging, targeted therapy and drug delivery system. Nano-materials containing heptamethine cyanine dye can be used for NIRF/MRI dual-modal imaging. NIRF/PET dual-modal imaging can be achieved after labeling with nuclides. Conjugated with chemotherapy drugs, targeted delivery of anti-tumor drugs can also be achieved. Complexes of multiple heptamethine cyanine dyes have been used for multi-modal imaging as a new strategy for photothermal therapy, photodynamic therapy and combined treatment of tumors.

【Key words】 near-infrared fluorescence dye; multi-modal imaging; tumor models; molecular imaging

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

小动物分子影像技术能够在活体状态下对动物模型进行结构和功能成像,从而反映全身、局部器官与组织甚至分子水平的变化;甚至能够进行定量研究,精准描述疾病模型的生理变化过程。目前

常用的小动物分子影像技术主要包括光学成像、核素分子影像(PET, SPECT)、CT和MRI。单一模态的分子影像技术由于低分辨率和空间位置信息解读困难等缺点不能满足科学研究的需要,而整合多

【基金项目】国家自然科学基金(No. 31572340, No. 31772546);陕西省科技资源开放共享平台项目(No. 2016FWPT-02)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (No. 31572340, No. 31772546) and the Open and Sharing Platform Project of Shaanxi Province Science and Technology Resources (No. 2016FWPT-02)。

【通信作者】师长宏(1973—),男,博士生导师,研究方向:人类疾病的动物模型。E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

种分子影像技术优势的多模态融合分子影像不仅可以提供功能图像,而且能够呈现解剖结构,提高了传统影像定位、定性的准确性,目前已成为分子影像研究领域的热点和发展趋势^[1]。

近红外荧光(near-infrared fluorescence, NIRF)试剂具有高消光系数、较大的斯托克斯变化,可在 700 ~ 1000 nm 内产生强荧光发射能力^[2];同时,生物组织在 NIR 光谱中自发荧光低,确保了 NIRF 的组织穿透力,从而为 NIRF 活体成像技术应用体内肿瘤诊断提供了可能^[3]。本综述总结了基于 NIRF 染料的多模态多功能分子影像技术的研究进展。

1 肿瘤靶向性 NIRF 染料在肿瘤模型中的应用

NIRF 成像由于其多重检测能力和高灵敏度可用于癌症的早期诊断。吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)是目前唯一被美国 FDA(Food and Drug Administration, FDA)批准应用于临床的 NIRF 成像试剂,但其不具有肿瘤靶向性,在肿瘤细胞中的积累主要取决于增强的通透性和保留(enhanced permeability and retention effect, EPR)效应,而不是主动的靶向特征,这易导致正常细胞的非特异性集聚^[4]。新近报道的七甲川菁(heptamethine cyanine)染料是一类具有肿瘤靶向性 NIRF 化合物,包括 IR780、IR808、IR820、IR783 和 MHI-148 等,该类染料能够被特异性识别并集聚于肿瘤细胞^[5]。如将肾癌病人的肾脏切除后灌注 MHI-148 或 IR-783 染料,发现肾癌病灶中有近红外荧光信号集聚,并能检测到肾癌病人的循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)^[6]。MHI-148 在胃癌和肝癌的 PDX 小鼠模型中显示特异性积累,灌注临床胃癌标本在肿瘤部位可检测到特异性荧光^[7-8]。与其他 NIRF 染料相比,七甲川菁染料在肿瘤细胞中积累能力强,具有高的稳定性和良好的信噪比。这主要有三方面原因:①肿瘤细胞具有高的线粒体膜电位;②肿瘤细胞中有机阴离子转运多肽(organic anion-transporting polypeptides, OATP)高表达,特别是 OATP1B3 介导了肿瘤细胞对七甲川菁染料的特异性吸收;③已证实肿瘤细胞对 MHI-148 的吸收是通过 OATPs 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF1 α)的联合作用^[2]。

同时,该类染料在 808 nm 以上激光照射下能够杀灭肿瘤细胞,这提供了光热治疗(photothermal therapy, PTT)和光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)的可能^[8]。进一步利用其对肿瘤细胞的靶向

性,将该染料结合抗癌药物或进行纳米颗粒修饰用于肿瘤的组合治疗,从而使七甲川菁染料成为荧光成像、靶向治疗以及肿瘤药物递送载体的有效候选试剂^[9]。

2 纳米修饰的 NIRF 染料用于光学成像

常规 NIRF 染料用于体内成像主要存在三方面问题:①水溶性差;②缺乏肿瘤靶向性;③光漂白严重,不能长时间进行影像检测。纳米材料包裹后可改善 NIRF 染料的水溶性,连接肿瘤特异性受体可增强其靶向性,同时减弱其光漂白效应。七甲川菁染料自身具有的肿瘤靶向性、高量子产率和生物组织中低的自发荧光使其成为优异的肿瘤影像探针^[10];同时,由于该类染料具有的多重功能和结构特征,纳米材料修饰后可使其对肿瘤的治疗效果提高数倍,显著优于 ICG。使用碳二亚胺将 IR783 与明胶结合,然后加入氧化铁,最后用人血清白蛋白包裹制备成纳米颗粒,可用于检测结肠癌的发生^[11]。基于 IR780 的纳米颗粒是将 IR780 加载到脂质体中,制备成大小分别为 95 nm 和 26 nm 的 IR780 磷脂胶束。胶质瘤细胞中的线粒体对上述纳米颗粒和游离染料都具有良好的摄取效果。与 IR780-脂质体相比,体内成像显示 IR780 磷脂胶束在 U87 脑胶质瘤原位移植模型中的积累增加,这表明 IR780 磷脂胶束对脑肿瘤具有强的靶向性^[12]。当 IR784 被聚乙二醇化形成 100 ~ 220 nm 的纳米颗粒 GUMBOS 时,该材料通过紫外光谱测量显示出 122 nm 的斯托克斯偏移,具有更好的光穿透效能,从而在体内成像中显示出良好的优势^[13]。除电荷和形状外,由于 EPR 效应,纳米材料的大小与肿瘤的富集密切相关,有研究显示 68 nm 的 ICG 脂质聚合物纳米颗粒对肿瘤细胞的集聚能力显著高于 118 nm 的颗粒,滞留能力也优于 38 nm 的材料。

3 NIRF 染料的多模态多功能成像

虽然 NIRF 染料在肿瘤诊断中显示出良好的优势,但其用于生物成像的缺点在于低的空间分辨率。由于 MRI 和 PET 可提供更高的分辨率,NIRF 技术结合 MRI 或 PET 成像可以弥补单一成像方式的不足。

3.1 NIRF /MRI 双模成像

NIRF 成像灵敏度高,信噪比低,但空间分辨率差,而 MRI 可提供高分辨率的解剖信息,与 NIRF 技术组合后,可提供精确的空间图像,不仅能够完成高分辨率的解剖成像,而且可用于以低灵敏度对

低分子靶点进行成像。利用 NIRF 染料在肿瘤模型非侵入性成像中的优势,将 IR825 染料与 Mn^{2+} 和聚多巴胺 (polydopamine, PDA) 组成的纳米金属有机颗粒 (nanoscale metal-organic particles, NMOP),再形成具有外部聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 层的核-壳纳米颗粒,即 Mn -IR825 @ PDA-PEG NMOP。该颗粒通过 Mn^{2+} 介导,光学成像和 IR825 的光热特性提供 T1 加权的 MRI 图像,同时具有良好的肿瘤靶向性,能够被肾脏快速代谢,因此该纳米颗粒可用于多模态成像^[14]。NIRF 染料也可与钆 (gadolinium, Gd) 偶联用于双模成像,例如, MHI-148 与不同类型的多孔 Gd 硅酸盐结合形成纳米颗粒 (多孔 Gd 硅酸盐 @ $mSiO_2$) 可改善 T1-T2 效应,同时结合 MHI-148 肿瘤靶向性,提供了纳米颗粒的多模态功能^[15]。IR825 与人血清白蛋白 (human serum albumin, HSA) 结合,并与 DTPA-Gd 共价连接,形成的 HSA-Gd-IR825 纳米复合物能够通过淋巴循环,可靶向检出前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN)。同时,借助于 MRI 和 NIRF 成像技术,推动了“光热消融辅助手术”策略^[16]。IR825 与阳离子聚合物聚烯丙胺盐酸盐 (polyallyl amine hydrochloride, PAH) 形成纳米复合物可用于体内 NIRF 成像。进一步将该系统与氧化铁纳米颗粒 (iron oxide nanoparticles, IONP) 结合,再与聚乙二醇化形成 IR825 @ PAH-IONP-PEG 复合纳米颗粒,该化合物具有 NIRF 成像特征和 T2 对比度,当用 915 nm 激光照射时具有光热效能。4T1 肿瘤模型注射该颗粒后, MRI 分析显示肿瘤部位具有高的颗粒聚集,其介导的肿瘤靶向特征,最终可在体内实现光热消融治疗肿瘤^[17]。

通过成像技术提供准确的术前检测和术中导航对肝癌手术的成功至关重要。MRI/NIRF 双模成像已被成功应用于肝癌的术中导航 (intraoperative navigation)。MRI 由于其良好的软组织对比度和空间分辨率,常用于肝癌临床诊断^[18]。由于其独特的灵敏度和实时性,术中的 NIRF 导航也常用于指导肿瘤的切除^[19]。但单一成像模式不能同时提供临床所需的肝癌术前结构特征和术中局部功能信息,而 MRI/NIRF 双模分子影像可结合两种成像技术的优点,为肝癌患者提供更好的治疗效果。一种新型双模态磁 MRI/NIRF 探针由涂覆有脂质体的超顺磁性氧化铁 (superparamagnetic iron oxide, SPIO) 纳米颗粒组成,肿瘤靶向药物 Arg-Gly-Asp 肽 (RGD) 和 NIRF 染料 (ICG) 均结合到该探针上^[20-21],并成功用于肝原位肿瘤和肝内转移瘤小鼠

模型的术前诊断和术中导航。注射该探针后 MRI 和荧光图像显示出清晰的肿瘤边界 (SPIO @ Liposome-ICG-RGD), MRI 检查获得信噪比为 (31.9 ± 25.4) , 可检测到微小肿瘤 (0.9 ± 0.5) mm。注射探针 72 h 后, NIRF 成像显示肿瘤与背景的最大比值为 (2.5 ± 0.3) , 在术中导航可有效获取微小肿瘤病变 (0.6 ± 0.3) mm^[22]。该新型 MRI/NIR 双模探针有望实现更准确的肝肿瘤检测和切除。也有人将多模态成像剂与 Gd (III) 螯合物结合,并与 PEG 接头或短烷基接头,再与 IR-783 染料耦合。该化合物具有强的肿瘤细胞标记能力,使用 MRI 和 NIRF 成像均可在肿瘤模型中检测到肿瘤的发生。通过荧光成像可在 MCF7 肿瘤移植模型中检测该化合物的积累,并通过 MRI 成像检测肾脏清除效果^[23]。

3.2 NIRF/PET 双模成像

核素成像 (PET/SPECT) 广泛应用于肿瘤检测,常规核素探针缺乏靶向性,半衰期短,获得的图像空间分辨率低,除了暴露于辐射外,还易导致高基础代谢率的组织如脑的核素富集^[24]。由于 NIRF 染料能够直接靶向癌细胞,同位素标记的 NIRF 染料可通过其靶向性实现对肿瘤的非侵入性成像,这两种技术的结合可能成为肿瘤分子成像的“金标准”^[25]。

NIRF 染料标记核素后在肿瘤异种移植模型中成像的敏感性和靶向性显著提高,有望实现 NIRF 染料用于检测深部组织肿瘤的功能。一种 NIRF/PET 探针 PC-1001-⁶⁴Cu, 是将 NIRF 靶向染料 PC-1001 与 ⁶⁴Cu 共轭结合用于乳腺癌 PET 和荧光成像,这种化合物已在乳腺癌异种移植模型中得到验证^[26]。与心脏、肝脏、肺和脾相比,肿瘤组织的摄取和积累量最高,随着时间的推移,吸收速率进一步降低。在 RANKL 过表达的 LNCaP 转移性前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 异种移植模型中,注射 NIRF 染料 PC-1001 后, NIRF 成像在小鼠模型中只能检测到两个浅表肿瘤,而 ⁶⁴Cu-PC-1001 化合物注射同一荷瘤鼠后通过 PET 成像则在小鼠的深部组织显示出第三个肿瘤,表明 NIRF/PET 检测的灵敏度增强^[27]。肿瘤靶向 SPECT/NIRF 双模探针 PC-1007/^{99m}Tc 在肿瘤移植模型中显示出特异性肿瘤靶向和积累特性^[28]。

犬肿瘤细胞和人 PCa 细胞对 MHI-148 的吸收具有相似的机制。同位素 ⁶⁸Ga 标记 MHI-148 后注射自发肿瘤犬,并通过 PET 扫描证实了肿瘤部位对 MHI-148 特异性摄取和富集。将 MHI-148-DOTA 复合物 (PC-1001) 结合 ⁶⁴Cu 用于乳腺癌多模态靶向成

像,体内实验表明该复合物在肿瘤部位显著积累,24 h 时增加 4.3 倍,48 h 增加 5.8 倍^[29]。

3.3 NIRF 染料介导的抗肿瘤药物靶向传递系统

尽管使用肽、蛋白质和聚合物已经开发了各种大分子药物递送系统并用于不同类型肿瘤的临床前模型,但七甲川菁染料作为肿瘤特异性药物递送载体具有以下优点:①易于化学修饰以达到最佳的药理效果;②跨细胞膜的高渗透性;③化学稳定性和低成本。七甲川菁染料标记化疗药物后通过其靶向性,引导药物在肿瘤细胞特异性集聚,从而实现靶向传递,不仅可以实时监测治疗效果,并且能够降低药物剂量,避免潜在的副作用^[2]。Shi 等^[30]将 IR780 碘化物与抗肿瘤药物氮芥共轭结合形成 IR780NM,荧光成像显示 IR780 在肿瘤细胞线粒体中积聚。活体成像显示 IR780NM 保留其肿瘤靶向特性,说明该化合物可能成为有效的肿瘤靶向成像和药物传递系统。Wu 等^[31]通过将 MHI-148 染料与 clorgyline 衍生物(新型前列腺癌治疗药物—单胺氧化酶 A 的小分子抑制剂)结合形成了 NMI 化合物。NMI 在 PCa 异种移植模型中显示肿瘤靶向特性,并显著抑制 PCa 生长。说明这种 NMI 化合物不仅具有诊断潜能,并可能成为下一代抗癌剂。另外,IR-783-多西紫杉醇缀合物在 Pca 胫骨转移模型中显示良好的肿瘤治疗效果,而且在治疗期间没有发现荷瘤鼠的全身毒性反应和体重减轻。上述结果表明 NIRF 染料可能成为化疗药物转运的有效载体^[27]。

脑瘤化疗的主要挑战是如何从全身循环中将药物有效递送到肿瘤部位,并减少非特异性生物分布的副作用,其主要原因是血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)和血液肿瘤屏障(blood-tumor barrier, BTB)的存在使药物较难到达肿瘤部位^[32]。将 IR-783 染料与化疗药物 gemcitabine 结合形成染料-药物偶联物(near-infrared gemcitabine, NIRG)注射胶质瘤原位移植模型,发现 NIRF 染料能够有效通过 BBB/BTB 将化疗药物转运至肿瘤部位,抑制胶质瘤和前列腺癌脑转移瘤的生长,延长荷瘤鼠的生存时间。这些结果表明 NIRF 染料-药物共轭物可能成为脑胶质瘤的有效剂^[33]。

3.4 NIRF/PAI 双模成像

普通光学成像由于光子的物理特性,只能穿透深度约 1 mm 的软组织之后就会散射出去,而光声成像(photoacoustic imaging, PAI)将光学和超声这两种成像技术的优点有效结合,将组织深处的吸收光转变成声波,并依据光声信号来重建组织内光能

量吸收分布的图像,从原理上避开光学散射的影响^[34]。NIRF 染料 IR780 具有 PAI 特性,它比 ICG 更稳定,通常被用作光学/光声剂。通过体内研究证实,由 ϵ 聚 ϵ -己内酯共轭螺旋聚形成的异氰化苯,包裹 IR780 /喜树碱组成多功能纳米复合物具有 NIRF 光学/PAI 成像特征,并可发挥 PTT / 化疗效能^[35]。

4 NIRF 分子影像技术的应用展望

理想的分子影像技术应该能够同时提供生物过程中解剖结构、功能代谢、生理病理和分子细胞的信息,但没有一种成像技术能够同时具备上述功能。目前,基于 NIRF 染料的 PET/MRI 双模态成像技术已被广泛应用,甚至出现三模态成像。同时,人们开始进一步优化七甲川菁染料结构,提高其生物相容性,生物稳定性和荧光特性^[36]。经过分子修饰后增强其疏水性、肿瘤靶向性以及肿瘤细胞的毒性^[37]。除此之外,人们尝试通过修饰染料结构增强其稳定性和光敏特性。总之,七甲川菁染料的多个复合物已被用作多模态成像,成为光热,光动力学和组合治疗的新策略,未来,该类染料可能成为肿瘤成像和治疗的合适选择。

参 考 文 献 (References)

- [1] Hekman MCH, Boerman OC, Bos DL, et al. Improved intraoperative detection of ovarian cancer by folate receptor alpha targeted dual-modality imaging [J]. *Mol Pharm*, 2017, 14 (10): 3457–3463.
- [2] Shi C, Wu JB, Pan D. Review on near-infrared heptamethine cyanine dyes as theranostic agents for tumor imaging, targeting, and photodynamic therapy [J]. *J Biomed Opt*, 2016, 21 (5): 50901.
- [3] Yang X, Shi C, Tong R, et al. Near IR heptamethine cyanine dye-mediated cancer imaging [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16 (10): 2833–2844.
- [4] Jiang JX, Keating JJ, Jesus EM, et al. Optimization of the enhanced permeability and retention effect for near-infrared imaging of solid tumors with indocyanine green [J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 5(4): 390–400
- [5] Thomas RG, Jeong YY. NIRF heptamethine cyanine dye nanocomplexes for multi modal theranosis of tumors [J]. *Chonnam Med J*, 2017, 53(2): 83–94.
- [6] Wu JB, Shao C, Li X, et al. Near-infrared fluorescence imaging of cancer mediated by tumor hypoxia and HIF1 α /OATPs signaling axis [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(28): 8175–8185.
- [7] Zhao N, Zhang C, Zhao Y, et al. Optical imaging of gastric cancer with near-infrared heptamethine carbocyanine fluorescence dyes [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 57277–57289.
- [8] Wang X, Zhang J, Wang Y, et al. Multi-responsive

- photothermal-chemotherapy with drug-loaded melanin-like nanoparticles for synergistic tumor ablation [J]. *Biomaterials*, 2016, 81: 114–124.
- [9] Wu M, Zhang D, Zeng Y, et al. Nanocluster of superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with poly (dopamine) for magnetic field-targeting, highly sensitive MRI and photothermal cancer therapy [J]. *Nanotechnology*, 2015, 26(11): 115102.
- [10] Singh AK, Hahn MA, Gutwein LG, et al. Multi-dye theranostic nanoparticle platform for bioimaging and cancer therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 2739–2750.
- [11] Corem-Salkmon E, Perlstein B, Margel S. Design of near-infrared fluorescent bioactive conjugated functional iron oxide nanoparticles for optical detection of colon cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 5517–5527.
- [12] Li S, Johnson J, Peck A, et al. Near infrared fluorescent imaging of brain tumor with IR780 dye incorporated phospholipid nanoparticles [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 18.
- [13] Lu C, Das S, Magut PK, et al. Irradiation induced fluorescence enhancement in PEGylated cyanine-based NIR nano- and mesoscale GUMBOS [J]. *Langmuir*, 2012, 28(40): 14415–14423.
- [14] Yang Y, Liu J, Liang C, et al. Nanoscale metal-organic particles with rapid clearance for magnetic resonance imaging-guided photothermal therapy [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(2): 2774–2781.
- [15] Yeh CS, Su CH, Ho WY, et al. Tumor targeting and MR imaging with lipophilic cyanine-mediated near-infrared responsive porous Gd silicate nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(22): 5677–5688.
- [16] Chen Q, Liang C, Wang X, et al. An albumin-based theranostic nano-agent for dual-modal imaging guided photothermal therapy to inhibit lymphatic metastasis of cancer post surgery [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(34): 9355–9362.
- [17] Song X, Gong H, Liu T, et al. J-aggregates of organic dye molecules complexed with iron oxide nanoparticles for imaging-guided photothermal therapy under 915-nm light [J]. *Small*, 2014, 10(21): 4362–4370.
- [18] Vilgrain V, Van Beers BE, Pastor CM. Insights into the diagnosis of hepatocellular carcinomas with hepatobiliary MRI [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(3): 708–716.
- [19] Nguyen QT, Tsien RY. Fluorescence-guided surgery with live molecular navigation – a new cutting edge [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(9): 653–662.
- [20] Brooks PC, Clark RA, Cheresh DA. Requirement of vascular integrin $\alpha v \beta 3$ for angiogenesis [J]. *Science*, 1994, 264(5158): 569–571.
- [21] Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2004, 41(5): 864–880.
- [22] Chen Q, Shang W, Zeng C, et al. Theranostic imaging of liver cancer using targeted optical/MRI dual-modal probes [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 32741–32751.
- [23] Harrison VS, Carney CE, MacRenaris KW, et al. Multimodal near IR-MR contrast agent for multimodal in vivo imaging [J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(28): 9108–9116.
- [24] Pysz MA, Gambhir SS, Willmann JK. Molecular imaging: current status and emerging strategies [J]. *Clin Radiol*, 2010, 65(7): 500–516.
- [25] Kim JS, Kim YH, Kim JH, et al. Development and in vivo imaging of a PET/MRI nanoprobe with enhanced NIR fluorescence by dye encapsulation [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2012, 7(2): 219–229.
- [26] Xiao L, Zhang Y, Yue W, et al. Heptamethine cyanine based (64)Cu-PET probe PC-1001 for cancer imaging: synthesis and in vivo evaluation [J]. *Nucl Med Biol*, 2013, 40(3): 351–360.
- [27] Wu J, Pan D, Chung LW. Near-infrared fluorescence and nuclear imaging and targeting of prostate cancer [J]. *Transl Androl Urol*, 2013, 2(3): 254–264.
- [28] Zhang Y, Xiao L, Popovic K, et al. Novel cancer-targeting SPECT/NIRF dual-modality imaging probe (^{99m}Tc -PC-1007: synthesis and biological evaluation [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(23): 6350–6354.
- [29] Shi C, Wu JB, Chu GC, et al. Heptamethine carbocyanine dye-mediated near-infrared imaging of canine and human cancers through the HIF-1 α /OATPs signaling axis [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20): 10114–10126.
- [30] Zhang E, Luo S, Tan X, et al. Mechanistic study of IR-780 dye as a potential tumor targeting and drug delivery agent [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(2): 771–778.
- [31] Wu JB, Lin TP, Gallagher JD, et al. Monoamine oxidase a inhibitor-near-infrared dye conjugate reduces prostate tumor growth [J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(6): 2366–2374.
- [32] Lawson HC, Sampath P, Bohan E, et al. Interstitial chemotherapy for malignant gliomas: the Johns Hopkins experience [J]. *J Neurooncol*, 2007, 83(1): 61–70.
- [33] Wu JB, Shi C, Chu GC, et al. Near-infrared fluorescence heptamethine carbocyanine dyes mediate imaging and targeted drug delivery for human brain tumor [J]. *Biomaterials*, 2015, 67: 1–10.
- [34] Weber J, Beard PC, Bohndiek SE. Contrast agents for molecular photoacoustic imaging [J]. *Nat Methods*, 2016, 13(8): 639–650.
- [35] Shi S, Liu Y, Chen Y, et al. Versatile pH-response micelles with high cell-penetrating helical diblock copolymers for photoacoustic imaging guided synergistic chemo-photothermal therapy [J]. *Theranostics*, 2016, 6(12): 2170–2182.
- [36] Zhang C, Zhao Y, Zhang H, et al. The application of heptamethine cyanine dye DZ-1 and indocyanine green for imaging and targeting in xenograft models of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1332.
- [37] An J, Zhao N, Zhang C, et al. Heptamethine carbocyanine DZ-1 dye for near-infrared fluorescence imaging of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 56880–56892.