

近红外荧光(NIRF)染料在肿瘤诊断中的应用

赵 勇,王 浩,师长宏*

(第四军医大学实验动物中心,西安 710032)

【摘要】 光学分子影像以其非侵袭性、实时、分辨率高等特点,被越来越多地应用于生物医学研究领域。近红外荧光(near-infrared fluorescence, NIRF)染料作为重要的光学分子影像探针,由于其波长被组织吸收少,组织穿透力强,正在逐步应用于肿瘤的早期诊断。人们通过偶联肿瘤靶向配体、纳米修饰以及采用多模态近红外荧光成像等方式,开发出一批具有临床应用潜能的 NIRF 染料,显著提高了该类染料用于肿瘤诊断的特异性和敏感性。本文就 NIRF 染料在肿瘤诊断中的应用进行综述。

【关键词】 近红外荧光染料;肿瘤;诊断;纳米修饰;多模态成像

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 03-0098-05

doi: 10. 3969/j. issn. 1671 - 7856. 2018. 03. 019

Application of near-infrared fluorescent dyes in tumor diagnosis

ZHAO Yong, WANG Hao, SHI Changhong*

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

【Abstract】 Optical molecular imaging is more and more widely used in the field of biomedical sciences due to its advantageous properties such as non-invasive, real-time and high resolution. As a kind of important optical molecular imaging probe, the near-infrared fluorescent (NIRF) dyes exhibit less tissue absorption and strong tissue penetration, and has been gradually applied to the early diagnosis of tumors. Researchers have developed a number of NIRF dyes with high potential for clinical application by conjugating tumor-targeting ligands, nano-modifications and multimodal NIRF imaging, and have significantly improved the specificity and sensitivity of these NIRF dyes in tumor diagnosis. In this paper we provide a review on the application of NIRF dyes in tumor diagnosis.

【Key words】 near-infrared fluorescent dye; NIRF dye; tumors; diagnosis; nano-modifications; multimodal imaging

光学成像作为非侵入性、实时和高分辨率的肿瘤诊断方式,对肿瘤的早期诊断具有重要的意义。光信号可以提供生物组织的分子信息,与肿瘤解剖结构以及肿瘤代谢和生物化学关系密切。在光学成像中,近红外荧光(near-infrared fluorescence, NIRF)由于其波长在700~1000 nm范围内,生物组织对该范围波长的吸收较低、自发荧光较少,因此可以最大限度地减少背景干扰,增强组织的穿透深

度和图像的灵敏性^[1]。为了提高肿瘤的靶向性以及近红外荧光对肿瘤和背景信号的比值(T/B值),研究者们通过对常规 NIRF 染料的结构修饰、偶联肿瘤的靶向配体、纳米修饰以及采用多模态成像方式等策略,研发了一批具有肿瘤诊断优势的 NIRF 探针。本文主要就 NIRF 染料在肿瘤诊断研究方面的进展进行综述。

【基金项目】 国家自然科学基金(编号:31572340,31772546);军队实验动物专项(编号:SYDW2016-006)。

【作者简介】 赵勇(1982—),男,硕士研究生,专业:动物模型的影像评估。E-mail: zhaoyong8@aliyun.com

【通信作者】 师长宏(1971—),男,博士生导师,研究方向:疾病动物模型。E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

1 NIRF 染料直接应用于肿瘤成像

NIRF 探针包括了无机和有机分子。无机 NIR 染料主要与光量子点^[2-3]和纳米粒子的修饰相关^[4]。但这些纳米颗粒的重金属成分(如镉、硒)或其表面涂覆材料(例如十六烷基三甲基溴化胺, CTAB)存在潜在细胞毒性^[5],使其无法进行大规模开发和应用^[6]。与无机探针相比,有机 NIR 荧光染料在肿瘤成像中具有极大的应用潜能,人们通过改进 NIRF 探针的光物理性质,可进行大量化学合成^[7]。这些有机 NIRF 染料还表现出与各种特异性分子结合的能力,如化学小分子、氨基酸、蛋白质、核苷酸、DNA 引物、双链 DNA 和抗体等^[8]。它们通过共价或非共价的方式与肿瘤靶向组织进行结合,提高肿瘤检测的特异性和敏感性。

有机 NIRF 染料虽然得到广泛而持续的关注,但大部分 NIRF 染料依然表现出亲水性差、光稳定性差、量子产率低、稳定性不好、在生物体系中检测灵敏度较低等问题,极大地限制了使用。目前较为成熟的 NIRF 染料包括花菁类染料、方酸菁、酞菁、卟啉衍生物和 BODIPY(硼二吡咯甲烷)类似物等,具有一定的化学和光稳定性、较高的荧光强度和较长荧光寿命。一些染料的水溶性也得到了改善,避免在机体和组织中的聚集。其中,花菁素类和卟啉衍生物的应用最为普遍。

花菁素类染料是通过聚甲基桥连接的两个芳香族含氮杂环的一类共轭有机小分子体系,通过增加 1, 2-亚乙烯基单元延长共振聚甲川链可以使吸收波长发生红移,研究表明每增加一个 1, 2-亚乙烯基单元可使吸收光红移 100 nm^[9]。花菁素类染料能主动蓄积在肿瘤组织,发挥肿瘤靶向作用,具有较高的 T/B 值。该类化合物还具有较好的光学性质,如 IR-780^[10]、IR-783^[11]、IR-808^[12]和 MHI-148^[13]等。IR-780 具有较高的 T/B 值,但其强疏水性影响了溶解度^[14];IR-783 作为 IR-780 的衍生物^[15],可以选择性地在肿瘤部位蓄积,可用于原位或转移瘤的检测;类似还有 IR-808 也可在肿瘤组织主动蓄积,水溶性更好,毒性也较低^[16]。另外一类常见的 NIRF 染料为卟啉衍生物,如四氮杂卟啉 247(Pz-247)的荧光发射波长超过 700 nm,可与低密度脂蛋白的疏水核心结合,通过受体介导的胞吞,特异性地进入肿瘤细胞^[17]。但对于临床应用来说,肿瘤靶向 NIRF 染料的整体表现尚不理想,例如溶解

性差,存在系统性毒性等问题亟待解决。此外,一些具有疏水性的 NIRF 染料会蓄积到机体的正常器官,如肺和睾丸。因此,研发水溶性好、毒性低和肿瘤特异性好的 NIRF 染料将是肿瘤非侵入性诊断的方向。

2 偶联肿瘤靶向配体的 NIRF 染料用于肿瘤成像

显像试剂的肿瘤靶向性对于肿瘤检测的特异性和敏感性至关重要。然而,大部分的 NIRF 探针并不具备或仅有极低的靶向能力,这就限制了 NIRF 染料在肿瘤显像中的应用。通常 NIRF 染料需要与肿瘤特异性配体的结合实现对肿瘤的主动靶向性。这些特异性配体包括化学分子、肽、蛋白质、抗体、核酸适配体等,能够特异性地识别肿瘤细胞相关的生物标记物。

目前,用于体内 NIRF 肿瘤成像最常见的 NIR 染料包括 cy5、cy5.5、cy7。这些染料和肿瘤特异性的配体进行偶联识别肿瘤细胞,进行特异性成像,增加成像 T/B 值。结合的配体包括代谢底物^[18]、细胞表面肽^[19]、生长因子^[20]、抗体^[21]和肿瘤细胞表面特异性生物标志物^[22]等。例如 cy7 与前列腺癌特异性分子标志物——前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)分子靶点结合形成 cy7-CTT54.2 偶联物^[23];cy7、cy5.5 分别与卵巢癌、胃癌 $\alpha v \beta 3$ 整合蛋白的 cRGD(Arg-Gly-Asp)肽段结合^[24];cy5.5 与肺癌新生血管的内皮抑制因子结合等。然而,这种通过 NIRF 染料与肿瘤靶向配体偶联的策略依然存在一定的问题,主要体现在这种化学共轭的过程可能会破坏一些 NIR 染料或肿瘤靶向配体的结构,导致成像或靶向性的损耗或丧失。此外,一些化合物还可能显示出差的光学稳定性或其它一些缺陷,限制了肿瘤成像的广泛应用。因此如何保持染料和肿瘤靶向配体结构的稳定以及靶向配体的亲和力也是未来研究的重点。

3 纳米修饰 NIRF 探针用于肿瘤成像

随着纳米材料的发展,为增强肿瘤分子成像的灵敏性和特异性提供了新的途径。基于纳米材料的 NIRF 分子探针可以通过增强肿瘤微血管系统的通透和滞留作用,或通过肿瘤相关配体的特异性结合靶向到肿瘤,这些配体包括肿瘤细胞受体、肿瘤细胞外基质或酶等。随着纳米技术的快速发展,基于纳米材料包裹的 NIRF 染料越来越多,它们克

服了游离染料的局限性,有机 NIRF 染料的纳米包装可以使得它们产生比未包装的初级状态具有更强的荧光信号和更好的光稳定性。一些 NIRF 染料还通过对纳米材料表面的改构,改善 NIRF 染料的亲水性以减少聚集。此外,纳米颗粒提供了较大的表面积以延长 NIRF 染料多次成像的体内循环时间。目前,大量研究集中于纳米粒子传递以及成像和治疗性药物的整合,已经开发了如二氧化硅、脂质体、低密度脂蛋白或聚合物体(例如壳聚糖聚合物、聚乙烯亚胺和磷酸钙等)制备的各种 NIRF 染料包封的纳米颗粒^[25],并进行了肿瘤的成像或治疗。例如利用二氧化硅颗粒包裹的 NIRF 染料成功应用于小鼠前哨淋巴结的标记和肿瘤的标记^[26];而超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)纳米颗粒包裹吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)和 RGD 也表现出良好的双模态肿瘤特异性成像^[27];将 ICG 包载入 30~120 nm 的纳米颗粒中,可以延缓代谢时间,提高摄取量^[28-29]。靶向或非靶向的纳米载体均可使包裹的 ICG 随纳米颗粒一同被肿瘤细胞所摄取并滞留在瘤体内。文献报道 NIRF 染料可被纳米颗粒或聚合物包裹修饰,通过特异性受体介导的靶向药物递送途径或增强肿瘤微血管系统的渗透性增强与滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)等途径实现对肿瘤的主动靶向性^[30]。

虽然这些纳米颗粒是用于肿瘤特异性成像的较好方式,但它们仍处于临床应用的早期阶段。总的来看,纳米颗粒修饰的 NIRF 染料无毒性、具有良好的生物相容性;同时,利用肿瘤微环境的渗透性增强与滞留效应,使得纳米粒等胶粒给药系统被动靶向富集于肿瘤,实现对肿瘤的被动靶向^[5]。但是,目前纳米 NIRF 染料的应用仅限于细胞水平和实验动物,其潜在的系统性毒性,以及冻干后的稳定性限制了其广泛应用^[31]。因此,开发具有可生物降解或表面包裹的纳米颗粒材料,如磷酸钙、低密度脂蛋白和聚合物等纳米粒子的 NIRF 纳米探针将成为未来研究的方向。

4 NIRF 染料在术中导航中的应用

外科手术是肿瘤重要治疗方法,但在手术过程中,如何动态监测前哨淋巴结、判定肿瘤浸润和转移的范围以及肿瘤切缘是否安全等都是外科医生面临的挑战。NIRF 染料的应用研究为解决上述问

题提供了有效的方法和手段。NIRF 由于其独特的光学性质,使外科手术更快捷、精准、安全,避免过多切除肿瘤周围正常组织,提高切除的精准度,降低复发概率,减少并发症。2009 年 Ishizawa 等最先将 ICG 应用于肝脏外科的术中导航并取得较好的效果^[32]。随后在肾脏肿瘤、乳腺癌前哨淋巴结、恶性黑色素瘤以及胃肠肿瘤等检测中都有一定的应用^[33]。在肝脏外科中,ICG 不仅可以对肝功能进行评价,还能指导肝肿瘤切除^[34]以及肝脏移植供体切除^[35]等方案的制定。随着 ICG 在肝脏外科的应用拓展,还能使胆道^[32]和肝细胞癌^[36-37]组织可视化。术前注射 ICG,在术中通过近红外光源激发可使得肿瘤在肝脏表面相应透射区呈现荧光。一般情况下不同分化程度的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)存在一定的差异^[36-37],表现在高分化的 HCC 呈现均匀而高强度的荧光,中等分化的 HCC 呈现部分而不均匀的荧光显像,而低分化的 HCC 以及结直肠肝转移病灶则不显示荧光,而是在肿瘤周围的肝组织呈现环状荧光显像。术中肿瘤的荧光成像能提高微小肿瘤的诊断率,尤其是临床检查和术前影像不能确定时,术中荧光成像表现出绝对的优势。如果再结合肝脏视诊、触诊及术中超声检测进行比较和联合应用,能准确判定肿瘤的大小和位置。此外,荧光显像技术能够对切除标本微小转移病灶进行多层面检测,防止术中阳性切缘的出现。

5 基于 NIRF 染料的多模态成像

理想的分子影像技术应该尽可能同时提供生物过程的解剖结构水平、功能代谢水平、生理病理水平和分子细胞水平等信息,但目前尚无一种成像技术能够同时具备上述功能。鉴于 CT、PET-CT、MRI 等在肿瘤诊断中的灵敏性,再结合近红外光学成像的特性,可对 NIRF 染料分子成像的缺陷进行有效补充^[38]。因此,开发基于 NIRF 的多模态融合分子影像技术具有重要意义。由于 NIRF 用于生物成像的空间分辨率较低,但 MRI 和 PET 能提供较高的分辨率,NIRF 与 MRI 或 PET 可以弥补这种缺陷。此外,利用 MRI 对软组织具有高对比度和空间分辨率优势,以及 NIRF 在术中导航的灵敏度和实时性的优势,开发的 MRI-NIRF 双模态分子探针能结合两种成像技术的优点,对肝癌显示出较好的成像效果,同时满足了术前规划和术中导航的需求^[27],这

种策略使得外科医生在术前能更好地了解肿瘤的数量、位置和大小,并使用 NIRF 术中导航技术的特性,精准地对肿瘤进行切除。Sampath 等利用 PET/近红外试剂用于对晚期乳腺癌的转移进行分析,并利用术中导航特性对肿瘤进行精准切除^[39];南方医科大学的研究团队研发的 SPIO @ Liposome-ICG-RGD 多功能纳米探针,就是利用 RGD 与 $\alpha_v\beta_3$ 受体的结合能力以及超顺磁性氧化铁的低毒性、高灵敏性以及很好的组织相容性特点,在注射 72 h 后,通过 MRI 和 NIRF 获得良好的成像效果,给术前诊断和术中导航带来了极大的便利^[27]。

6 NIRF 染料的应用前景

多模态成像策略为 NIRF 染料的应用提供了良好的前景,可能实现对肿瘤组织的早期、准确、全面诊断。结合多模态 NIRF 成像技术,不仅可以通过术中导航对肿瘤有效切除,而且可对抗肿瘤药物和放疗的治疗效果进行评价。但是,现有 NIRF 染料的光量子产能、荧光基团的强度、组织的穿透性能、荧光的稳定性以及染料与目标靶点的亲和力等有待进一步改善和提升。针对上述问题,研究者通过引入强亲水性的磺酸基团等方式改善 NIRF 染料的水溶性^[26]。除此之外,净电荷为零的两性粒子的应用,也能改善 NIRF 染料的特性,如净电荷粒子不与血清结合,具有超低的非特异性组织背景,并且能快速地从体内代谢。

在提高 NIRF 染料肿瘤靶向性方面,开展肿瘤细胞与正常细胞之间的关键病理生理学差异将有助于提高染料对肿瘤的选择性^[40];另外,一些 NIRF 染料如花菁染料和卟啉衍生物,已经成为癌症光动力治疗的潜在光敏剂^[41];还有一些具有肿瘤靶向性的多模态 NIRF 染料可通过进一步的共轭修饰作为肿瘤治疗药物的载体^[31]。总之,NIRF 在肿瘤的早期诊断中显示出良好的应用潜能。

参考文献:

[1] Hilderbrand SA, Weissleder R. Near-infrared fluorescence; application to *in vivo* molecular imaging [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2010, 14(1): 71–79.

[2] Wang Y, Chen L. Quantum dots, lighting up the research and development of nanomedicine [J]. *Nanomedicine*, 2011, 7(4): 385–402.

[3] Nurunnabi M, Cho KJ, Choi JS, et al. Targeted near-IR QDs-loaded micelles for cancer therapy and imaging [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(20): 5436–5444.

[4] Janib SM, Moses AS, MacKay JA. Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62(11): 1052–1063.

[5] Hoshino A, Hanada S, Yamamoto K. Toxicity of nanocrystal quantum dots: the relevance of surface modifications [J]. *Arch Toxicol*, 2011, 85(7): 707–720.

[6] Tsung CK, Kou X, Shi Q, et al. Selective shortening of single-crystalline gold nanorods by mild oxidation [J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(16): 5352–5353.

[7] Escobedo JO, Rusin O, Lim S, et al. NIR dyes for bioimaging applications [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2010, 14(1): 64–70.

[8] Pleijhuis RG, Langhout GC, Helfrich W, et al. Near-infrared fluorescence (NIRF) imaging in breast-conserving surgery: assessing intraoperative techniques in tissue-simulating breast phantoms [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(1): 32–39.

[9] Mishra A, Behera RK, Behera PK, et al. Cyanines during the 1990s: a review [J]. *Chem Rev*, 2000, 100(6): 1973–2012.

[10] Yi X, Yan F, Wang F, et al. IR-780 dye for near-infrared fluorescence imaging in prostate cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 511–517.

[11] 张彩勤, 张海, 赵勇, 等. 近红外荧光染料 IR-783 介导的肿瘤成像 [J]. *中国实验动物学报*, 2014, 22(2): 17–19, 56.

[12] Yi X, Wang F, Qin W, et al. Near-infrared fluorescent probes in cancer imaging and therapy: an emerging field [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9: 1347–1365.

[13] Yang X, Shao C, Wang R, et al. Optical imaging of kidney cancer with novel near infrared heptamethine carbocyanine fluorescent dyes [J]. *J Urol*, 2013, 189(2): 702–710.

[14] Wischke C, Schwendeman SP. Principles of encapsulating hydrophobic drugs in PLA/PLGA microparticles [J]. *Int J Pharm*, 2008, 364(2): 298–327.

[15] Yang X, Shi C, Tong R, et al. Near infrared heptamethine cyanine dye-mediated cancer imaging [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(10): 2833–2844.

[16] Tan X, Luo S, Wang D, et al. A NIR heptamethine dye with intrinsic cancer targeting, imaging and photosensitizing properties [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2230–2239.

[17] Trivedi ER, Harney AS, Olive MB, et al. Chiral porphyrazine near-IR optical imaging agent exhibiting preferential tumor accumulation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(4): 1284–1288.

[18] Andreev OA, Dupuy AD, Segala M, et al. Mechanism and uses of a membrane peptide that targets tumors and other acidic tissues *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(19): 7893–7898.

[19] Yang JA, Kong WH, Sung DK, et al. Hyaluronic acid-tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand conjugate for targeted treatment of liver fibrosis [J]. *Acta Biomater*, 2015, 12: 174–182.

- [20] Keereweer S, Mol IM, Kerrebijn JD, et al. Targeting integrins and enhanced permeability and retention (EPR) effect for optical imaging of oral cancer [J]. J Surg Oncol, 2012, 105(7): 714–718.
- [21] Xu M, Rettig MP, Sudlow G, et al. Preclinical evaluation of Mab CC188 for ovarian cancer imaging [J]. Int J Cancer, 2012, 131(6): 1351–1359.
- [22] Gao J, Chen K, Miao Z, et al. Affibody-based nanoprobe for HER2-expressing cell and tumor imaging [J]. Biomaterials, 2011, 32(8): 2141–2148.
- [23] Liu T, Wu LY, Hopkins MR, et al. A targeted low molecular weight near-infrared fluorescent probe for prostate cancer [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20(23): 7124–7126.
- [24] Crisp JL, Savariar EN, Glasgow HL, et al. Dual targeting of integrin $\alpha\beta 3$ and matrix metalloproteinase-2 for optical imaging of tumors and chemotherapeutic delivery [J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(6): 1514–1525.
- [25] Louie A. Multimodality imaging probes: design and challenges [J]. Chem Rev, 2010, 110(5): 3146–3195.
- [26] Satoh K, Kamigaito M, Sawamoto M. Sulfonic acids as water-soluble initiators for cationic polymerization in aqueous media with $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ [J]. J Polym Sci Pol Chem, 2000, 38(15): 2728–2733.
- [27] 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.
- [28] Li N, Li T, Hu C, et al. Targeted near-infrared fluorescent turn-on nanoprobe for activatable imaging and effective phototherapy of cancer cells [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(24): 15013–15023.
- [29] Barth BM, I Altinoğlu E, Shanmugavelandy SS, et al. Targeted indocyanine-green-loaded calcium phosphosilicate nanoparticles for *in vivo* photodynamic therapy of leukemia [J]. ACS Nano, 2011, 5(7): 5325–5337.
- [30] Maeda H, Bharate GY, Daruwalla J. Polymeric drugs for efficient tumor-targeted drug delivery based on EPR-effect [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 71(3): 409–419.
- [31] Yan L, Xing T, Fu L. NIR probe conjugated polymeric nanoparticles for intelligent drug delivery and imaging [J]. Nanomed-Nanotechnol, 2016, 12(2): 529.
- [32] Ishizawa T, Tamura S, Masuda K, et al. Intraoperative fluorescent cholangiography using indocyanine green: a biliary road map for safe surgery [J]. J Am Coll Surg, 2009, 208(1): e1–e4.
- [33] Wang S, Liu L, Zhao Y, et al. Evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery [J]. Neurosurg Rev, 2011, 34(2): 209–215.
- [34] Seyama Y, Kubota K, Sano K, et al. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate [J]. Ann Surg, 2003, 238(1): 73–83.
- [35] Faybik P, Krenn CG, Baker A, et al. Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective investigator-blinded study [J]. Liver Transpl, 2004, 10(8): 1060–1064.
- [36] Gotoh K, Yamada T, Ishikawa O, et al. A novel image-guided surgery of hepatocellular carcinoma by indocyanine green fluorescence imaging navigation [J]. J Surg Oncol, 2009, 100(1): 75–79.
- [37] Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, et al. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging [J]. Cancer, 2009, 115(11): 2491–2504.
- [38] Vahrmeijer AL, Hutteman M, van der Vorst JR, et al. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10(9): 507–518.
- [39] Sampath L, Kwon S, Hall MA, et al. Detection of cancer metastases with a dual-labeled near-infrared/positron emission tomography imaging agent [J]. Transl Oncol, 2010, 3(5): 307–317.
- [40] Bottini M, Sacchetti C, Pietroiusti A, et al. Targeted nanodrugs for cancer therapy: prospects and challenges [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2014, 14(1): 98–114.
- [41] Pye H, Stamati I, Yahiloglu G, et al. Antibody-directed phototherapy (ADP) [J]. Antibodies, 2013, 2(2): 270–305.

[收稿日期]2017-08-29