

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.25.045

· 专论与综述 ·

光声成像造影剂的研究进展*

骆 三 查正宝 李妍妍 张书海 高艳光[△]

(哈尔滨工业大学 生命科学与技术学院 黑龙江 哈尔滨 150080)

摘要:光声成像(PAT)是利用光声效应获得生物组织或材料的断层图像或三维立体图像的一种成像方法,它兼具光学和声学成像的优点,从而成为目前比较有应用前景的一种成像模式。光声成像造影剂是光声成像的对比增强剂,它通过改变局部组织的声学特性和光学特性,提高成像对比度和分辨率,从而显著增强光声成像的成像效果,成为当前生物医学领域研究的一个热点。目前常见的光声成像造影剂主要有金纳米材料,碳纳米材料,染料相关纳米材料以及其他纳米材料,这些材料有它们独特的优势,它们尺寸小,稳定性好,具有良好的生物相容性,但在临床应用时本身又存在一些问题。本文综述了光声成像造影剂的种类并简要概述了其研究进展,并对其未来在生物医学领域的应用前景做了进一步展望。

关键词:光声成像;造影剂;近红外区;多功能;治疗诊断科技

中图分类号:R318.08 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)25-4974-04

The Research Progress of Photoacoustic Imaging Contrast Agents*

LUO San, ZHA Zheng-bao, LI Yan-yan, ZHANG Shu-hai, GAO Yan-guang[△]

(School of Life Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin, Heilongjiang, 150080, China)

ABSTRACT: Photoacoustic tomography (PAT) or photoacoustic imaging is an imaging method that gets the tomography images or 3d images of biological tissues through photoacoustic effect, which combines the advantages of optical and acoustic imaging, and becomes one of the most widely used imaging modality. Photoacoustic imaging contrast agents enhance the contrast ratio of image by changing the acoustic and optical properties of local tissue, improving the contrast and resolution of image, and thus significantly enhancing the imaging effect, which is becoming a hot research topic in the current field of biomedicine. The kinds of common photoacoustic imaging contrast agents at present are gold-based nano materials, carbon-based nano materials, dye-based nano materials, and other nano materials, which usually own their unique advantages, for example: small size, excellent stability and good biological compatibility, but there still exist some problems need to be resolved for their clinical application. Here we review the kinds of photoacoustic imaging contrast agents and briefly overview of their research progress in this paper, at last conduct a further outlook of the application prospects in the field of biomedicine.

Key words: Photoacoustic imaging; Contrast agents; Near infrared region; Multifunction; Theranostics

Chinese Library Classification: R318.08 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)25-4974-04

前言

光声成像是 21 世纪发展起来的新兴的生物医学成像技术。它因为整合了光学成像和声学成像,同时具有二者的优点,从而备受关注,成为近期研究的一个热点^[1-3]。光声成像是利用光声效应获得生物组织或材料的断层图像或三维立体图像的一种成像方法^[4],当调制光或者脉冲光照射材料物质时,这部分材料及其邻近介质因吸收光能热胀冷缩而产生应力变化,继而激发声波,这就是所谓的光声效应。

光声成像是一种新的非侵入式的成像模式,它利用声学信号为载体,获得成像区域内光学参数的一种新颖复合成像技术。光声成像能够将激光的特殊选择性和声波的高分辨率检测

结合起来:首先,光声成像的成像参数实质上是光吸收系数。光声效应激发光声信号的强度和相位主要取决于生物组织中光吸收特性的分布情况,所以,光声成像也像光学成像一样具有成像对比度高、对组织功能特性敏感的优点;其次,光声成像过程中,作为光吸收信息的载体不是光学信号而是光声信号。光声信号本质就是超声波,其在生物组织中同样具有低散射低耗散的优点,因此,光声成像同时也具备了声学成像深度大、深处组织成像分辨率高的优势。正因为光声成像具有以上这些优势,在肿瘤组织和功能高分辨率成像方面具有很好的应用前景,如脑组织和功能成像,乳腺癌成像和肿瘤血管生成监控^[5-9]。另外,由于激光的散射和直线传播,相比于其他的光学成像模式如共聚焦显微镜技术和光学相干断层成像技术,光声成像可

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81230036)

作者简介:骆三(1988-),男,硕士研究生,主要从事纳米材料在生物医学领域中应用的研究, E-mail: luosan1105@126.com

△ 通讯作者:高艳光,女,副教授,主要研究方向:细胞生物学和纳米医学, E-mail: gaoyg154@163.com

(收稿日期:2013-12-08 接受日期:2013-12-31)

以用于更深层组织的成像。然而,由于激光较强的散射效应,导致光强和光声信噪比 SNR 随着生物组织的深度的增加而呈现指数级的衰减^[9],为了克服这些困难,一些基于光声成像的新的手段和方法被研究出来,而采用造影剂对光声成像信号进行增强则是其中一个主要的发展趋势^[11-13]。造影剂是介入治疗操作中最常使用的药物之一,主要用于血管、体腔的显示。造影剂种类多样,目前用于介入放射学的造影剂多为含碘制剂。自1924年美国用50%的碘化钠成功地作了第一例股动脉造影以来,与介入放射学的发展一样,造影剂产品不断的更新换代。

光声成像造影剂通过改变局部组织的声学学和光学特性,提高成像对比度和分辨率,从而能显著增强光声成像的成像效果。目前常见的光声成像造影剂有金纳米材料,碳纳米材料,染料相关纳米材料和一些其他相关的纳米材料。本文对以上几种光声成像造影剂研究现状进行了简要分析并对其发展前景进行了展望。

1 金纳米材料

用于光声成像的基于金的纳米材料在光声成像造影剂中占有最重要的地位,它们中的一些经常被用于光声成像,如金纳米粒子^[14]、金纳米棒^[15]、金纳米笼^[7]以及空心的金纳米球^[16]等。金纳米结构的材料具有很多吸引人的独特优势:(1)金纳米材料的光声特质具有尺寸依赖性和形貌依赖性^[17],因此它们在可见光区和近红外区都具有很强的吸收和散射光的能力,使得它们更适合用于成像介导的治疗和肿瘤的热消融;(2)金的部分复合物已经有应用于临床医学,它的低毒性和安全性在临床已经有所验证^[18],这大大增强了金纳米材料应用于临床的相关可

能性;(3)金纳米材料可以很容易的和其他生物相容性良好的材料组成复合多功能纳米离子,从而进一步增大了金纳米材料的应用范围^[19]。而在这些应用于光声成像的金纳米材料中,金纳米棒是目前研究的最多和最具有应用前景的,因为它的吸收峰都在近红外区域,而生物相关组织在近红外区域的吸收很小,因此可以更好的应用于光声成像。

Jokerst^[20]等人将金纳米棒表面包裹上一层二氧化硅的壳层,制成GNRs@SiO₂复合纳米粒子。该粒子的粒径约为42 nm,其吸收峰在676 nm处,相对于没有二氧化硅壳层的GNRs(665 nm)有一些红移,二氧化硅的包覆在一定程度上增加了其生物相容性,使其更容易被细胞摄取。另外,GNRs@SiO₂具有更好的光声成像效果,它的光声信号是GNRs的4倍,而以往报道中包覆有二氧化硅壳层的金纳米棒只有3倍的光声信号增强^[21],这主要是由于GNRs@SiO₂的吸收峰比起GNRs更为接近脉冲激光(680 nm)的波长而导致的。

而在近些年的研究中,金纳米笼和空心的金纳米球也取得了一些研究进展:Choi^[22]等人采用在银纳米立方体的基础上加入氯金酸的方法制得Au-Ag纳米笼,并将其应用于光声成像,Au-Ag纳米笼的粒径约为45 nm,壁的厚度为5 nm左右,最大吸收峰在650 nm处,光声信号对比发现Au-Ag纳米笼比金纳米棒具有更强的光声信号,这毫无疑问加大了其应用于光声成像的前景;Lu^[16]等人将预先制得空心金纳米球HAu-NS^[23]表面上修饰上PEG,以增加其生物相容性和延长半衰期,得到的PEG-HAu-NS粒径约为45 nm,细胞实验表明其细胞毒性比带有CTAB的金纳米棒更低,而体内成像实验证明其针对小鼠脑部血管成像有一个明显的增强效果。

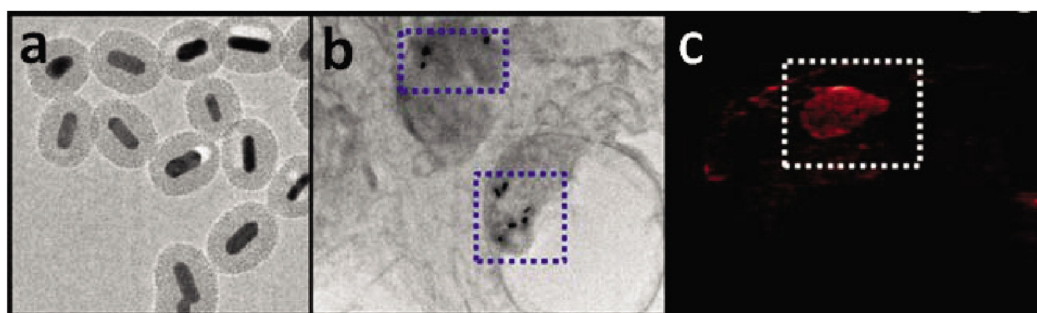


图1 (a) GNRs@SiO₂ 透射电镜图片;(b) GNRs@SiO₂ 进入 MSCs 细胞;(c) 小鼠后肢肌肉注射后的光声成像

Fig.1(a) TEM image of GNRs@SiO₂; (b) GNRs@SiO₂ taken up by MSCs cell; (c) PAT of the mice after injection into hind limb muscle

2 碳纳米材料

碳纳米材料目前广泛应用于药学、生物成像和生物医学上。应用于光声成像的碳纳米材料主要是单壁碳纳米管SWNTs, SWNTs独特的光学性质,尤其是在近红外区域有吸收的SWNTs,使其在光声成像研究中占有非常重要的地位。目前关于SWNTs的研究已经越来越多:表面修饰上有RGD序列的SWNTs(直径2 nm,长度为50-300 nm)的光声信号是没有修饰RGD的SWNTs的8倍,而其拉曼信号是SWNTs的4倍^[24];作为一种可供选择的固体脂质纳米粒子SLN,SWNTs具有明显的信号增强^[6],但是,SWNTs本身具有一个缺点不利于它的广泛应用:它在近红外区的吸收没有金纳米材料高^[6],为此,近年来针

对SWNTs的主要研究集中在对SWNTs的修饰改性上。

Kim^[8]等人等通过沉淀的方法在SWNTs表面沉积一层金,得到具有单分散性和良好水溶性的GNTs,随后将抗淋巴管内皮透明质酸受体LVYE-1的抗体修饰到GNTs(Ab-GNTs)的表面,制备了同时具有光声和光热高对比的分子试剂,该纳米粒子的靶向性是没有连接抗体的GNTs的100倍以上,且光声信号和光热信号都有良好的增强效果,可以非常方便的应用于光声成像,热成像和光热治疗。

随着研究的深入,通过对SWNTs的修饰改性,将SWNTs和其他相关材料复合,制备成具有多重功能的诊疗一体化试剂,是未来SWNTs应用于生物医学的一个主要发展方向,将大大扩展其在生物医学上的应用范围。

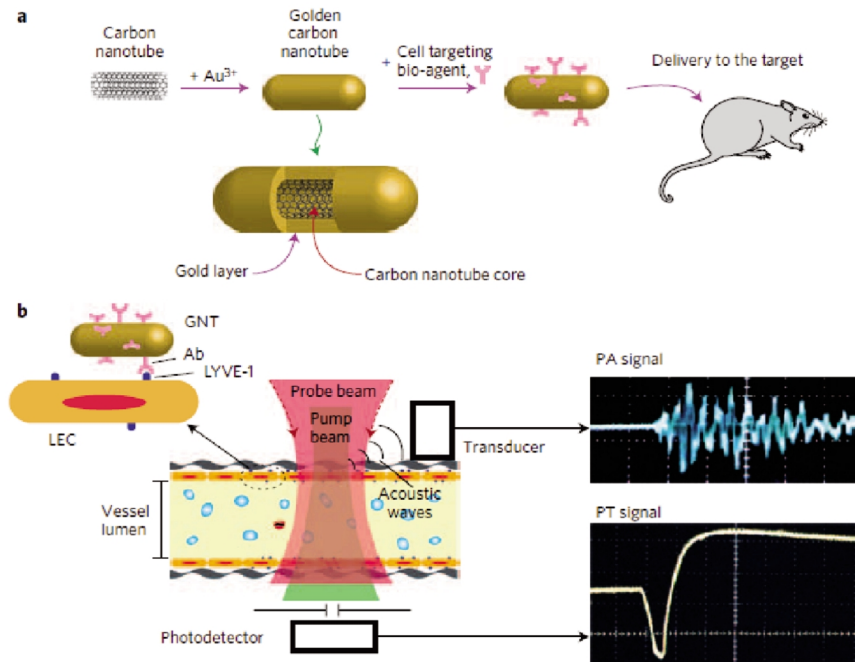


图2 基于 GNT 的 PA/PT 分子诊疗剂示意图(a)GNTs 的合成和靶向运输;(b)检测原理示意图,Ab-GNTs 和受体复合物(左上),PA 信号(右上),PT 信号(右下)

Fig.2 Schematics of GNT-assisted PA/PT molecular diagnostics and therapeutics a, GNT synthesis and its delivery to the target. b, Principle of targeting endothelial LYVE-1 receptors with antibody-GNT complex (left panel), and PA (top right) and PT (bottom right) detection schematics

3 染料相关纳米材料

染料等相关材料用于光声成像的历史由来已久,这其中最常见的就是吲哚菁绿 ICG。ICG 作为 FDA 批准的可用于人类的染料分子,其在生物应用上的用途非常广泛,目前在医学上的主要应用是光声成像^[25],荧光成像^[26]和光热治疗^[27]。

ICG 的吸收峰在 780 nm,属于近红外区域,而目前光声成像研究的重点之一也是近红外光声成像,这就为 ICG 的广泛应用打下了基础。但是,单一的 ICG 分子有其不可避免的缺点:稳定性差,水溶性不好,半衰期短等,而将 ICG 装载进纳米

粒子体系,则可以有效克服 ICG 的这些缺点,并且可以引进一些新的功能如磁靶向,核磁共振成像,超声成像等制备成多功能纳米体系,使其更好的应用于生物医学。

Koo^[28]等人将 SWNTs 和 PL-PEG-NH₂ 在水溶液中超声混合 1 h 后离心,纯化后然后将其与 ICG 混合过夜,将 ICG 修饰到 SWNTs 上,即可得到 SWNTs-ICG 纳米粒子。SWNTs-ICG 的最大吸收峰在 800 nm 左右,同时在 780 nm 处可以观测到 ICG 的吸收峰,并且在近红外区具有很宽的吸收范围,它的光声信号是 SWNTs 的 4 倍,并且对光具有良好的响应特性,最小检出浓度为 50 nM,非常适合作为光声成像。

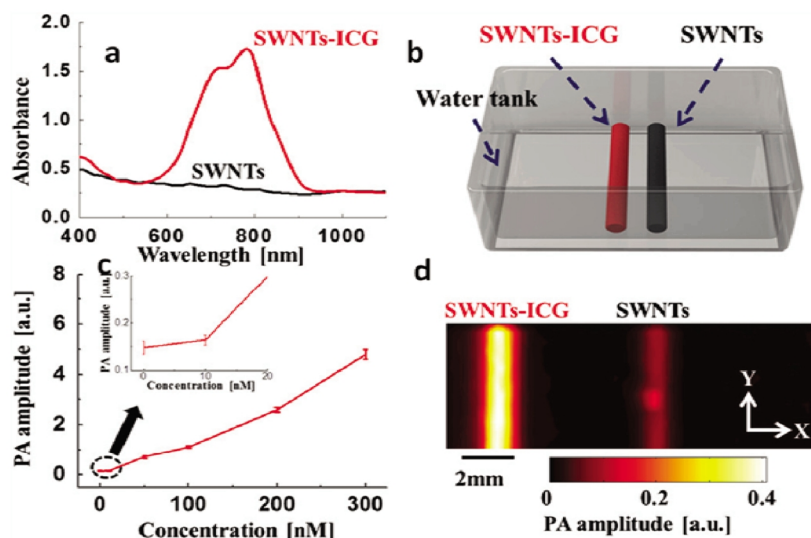


图3 第2天 HA 涂层(a)和 Si-HA 涂层(b)扫描电镜下成骨细胞

Fig.3 Osteoblast in HA coating(a) and Si-HA coating(b) Scanning electron microscope day 2

4 其他纳米材料

近些年来,一些新兴的纳米粒子也被用于光声成像,极大地丰富了光声成像的研究内容,这些材料大都具有低毒性,小尺寸,较好的光声响应特性等,如 CuS 纳米粒子和一些高分子聚合物等。CuS 纳米粒子通常用于光热治疗,但 Ku^[12]等人合成了一种 11 nm 的低成本的 CuS 纳米粒子,并成功将其用于光声成像,取得了很好的研究结果。Zha^[28]等人制备了一种低毒性的聚吡咯纳米粒子,并首次将其应用于光声成像,该粒子粒径在 46 nm,并且在近红外区有较强的吸收,其光热转换效率甚至比金纳米棒更高,而且组织成像深度达到 4.3 cm,是一种很有应用前景的新型光声成像造影剂。

5 未来展望

随着生物医学的发展,介入治疗的不断深入,造影剂的应用必将越来越广泛。光声成像作为一种集光学成像和声学成像为一体的成像模式,其良好的应用发展前景必将极大地带动光声成像造影剂的飞速发展。目前,人们对光声成像造影剂的研究主要在两方面:一方面是对已有的光声成像材料进行改进,如对材料进行化学修饰,与其他功能化的材料进行组合形成新的多功能体系等;另一方面是不断地开发出新型高效的光声成像造影剂,在克服传统造影剂缺点的同时能够实现更高效的光声成像。因此,当前光声成像造影剂的研究正朝着无毒化、低成本化、功能化和新颖化的方向发展,而这种类型的光声成像造影剂必将是未来研究的热点。

参考文献(References)

- [1] Zhang HF, Maslov K, Stoica G, et al. Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive in vivo imaging[J]. Nature Biotechnology, 2006, 24(7): 848-851
- [2] Yang JM, Favazza C, Chen RM, et al. Simultaneous functional photoacoustic and ultrasonic endoscopy of internal organs in vivo[J]. Nature Medicine, 2012, 18(8): 1297-1302
- [3] Wang LV. Multiscale photoacoustic microscopy and computed tomography[J]. Nature Photonics, 2009, 3(9): 503-509
- [4] Wang LV, Hu S. Photoacoustic tomography: in vivo imaging from organelles to organs[J]. Science, 2012, 335(6075): 1458-1462
- [5] Song KH, Stein EW, Margenthaler JA, et al. Noninvasive photoacoustic identification of sentinel lymph nodes containing methylene blue in vivo in a rat model [J]. Journal of Biomedical Optics, 2008, 13(5): 054033
- [6] Pramanik M, Song KH, Swierczewska M, et al. In vivo carbon nanotube-enhanced non-invasive photoacoustic mapping of the sentinel lymph node [J]. Physics in Medicine And Biology, 2009, 54(11): 3291-3301
- [7] Song KH, Kim CH, Cobley CM, et al. Near-Infrared Gold nanocages as a new class of tracers for photoacoustic sentinel lymph node mapping on a rat model[J]. Nano Letters, 2009, 9(1): 183-188
- [8] Kim JW, Galanzha EI, Shashkov EV, et al. Golden carbon nanotubes as multimodal photoacoustic and photothermal high-contrast molecular agents[J]. Nature Nanotechnology, 2009, 4(1): 688-694
- [9] Pan D, Pramanik M, Senpan A, et al. Molecular photoacoustic imaging of angiogenesis with integrin-targeted gold nanobeacons [J]. The FASEB Journal, 2011, 25(3): 875-882
- [10] Ku G, Wang LV. Deeply penetrating photoacoustic tomography in biological tissues enhanced with an optical contrast agent [J]. Optics Letters, 2005, 30(5): 507-509
- [11] Guttrath BS, Beckmann MF, Buchkrumer A, et al. Size-dependent multispectral photoacoustic response of solid and hollow gold nanoparticles[J]. Nanotechnology, 2012, 23(22): 225707
- [12] Ku G, Zhou M, Song SL, et al. Copper Sulfide Nanoparticles as a new class of photoacoustic contrast agent for deep tissue imaging at 1064 nm[J]. ACS Nano, 2012, 6(8): 7489-7496
- [13] Wang C, Ma XX, Ye SQ, et al. Protamine functionalized single-walled carbon nanotubes for stem cell labeling and in vivo raman/magnetic resonance/photoacoustic triple-modal imaging [J]. Advanced Functional Materials, 2012, 22(11): 2363-2375
- [14] Zhang Q, Iwakuma N, Sharma P, et al. Gold nanoparticles as a contrast agent for in vivo tumor imaging with photoacoustic tomography [J]. Nanotechnology, 2009, 20(39): 395102
- [15] Agarwal A, Huang SW, O'Donnell M, et al. Targeted gold nanorod contrast agent for prostate cancer detection by photoacoustic imaging [J]. Journal of Applied Physics, 2007, 102(6): 064701
- [16] Lu W, Huang Q, Geng KB, et al. Photoacoustic imaging of living mouse brain vasculature using hollow gold nanospheres [J]. Biomaterials, 2010, 31(9): 2617-2626
- [17] Huang XH, Neretina S, El-Sayed MA. Gold nanorods: from synthesis and properties to biological and biomedical applications[J]. Advanced Materials, 2009, 21(48): 4880-4910
- [18] Eisler R. Chrysotherapy: a synoptic review [J]. Inflammation Research, 2003, 52(12): 487-501
- [19] Elliott AM, Stafford RJ, Schwartz J, et al. Laser-induced thermal response and characterization of nano- particles for cancer treatment using magnetic resonance thermal imaging [J]. Medical Physics, 2007, 34(7): 3102-3108
- [20] Jokerst JV, Thangaraj M, Kempen PJ, et al. Photoacoustic imaging of mesenchymal stem cells in living mice via silica-coated gold nanorods[J]. ACS Nano, 2012, 6(7): 5920-5930
- [21] Maeda H, Wu J, Sawa T, et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review [J]. Journal of Controlled Release, 2000, 65: 271-284
- [22] Cho EC, Kim C, Zhou F, et al. Measuring the optical absorption cross sections of Au-Ag nanocages and Au nanorods by photoacoustic imaging [J]. Journal of Physical Chemistry C, 2009, 113 (21): 9023-9028
- [23] Schwartzberg AM, Olson TY, Talley CE, et al. Synthesis, characterization, and tunable optical properties of hollow gold nanospheres[J]. Journal of Physical Chemistry B, 2006, 110(40): 19935-19944
- [24] Zerda LA, Zavaleta C, Keren S, et al. Carbon nanotubes as photoacoustic molecular imaging agents in living mice[J]. Nature Nanotechnology, 2008, 3(9): 557-562
- [25] Kim J, Jeon M, Oh Y, et al. In vivo non-ionizing photoacoustic mapping of sentinel lymph nodes and bladders with ICG enhanced carbon nanotubes[J]. Physics in Medicine And Biology, 2012, 57(23): 7853-7862

的听力水平,改善生活质量。高压氧治疗不会引起严重的并发症,安全性较其他药物治疗较高。

目前医学上对高压氧的临床应用大多数都是经验性治疗,治疗的原理并不明确,期待有更多更深入的关于高压氧治疗原理的研究,以便更好的指导临床治疗。高压氧特殊的治疗手段,应用广泛,可能存在其他的尚未发掘的治疗领域,期待临床上有更多的相关研究。

参 考 文 献(References)

- [1] Melissa L, Dacvecc. Hyperbaric oxygen therapy, Part 1: history and principles [J]. Veterinary Emergency and Critical Care, 2010, 20(3): 284-288
- [2] Stephen R. Hyperbaric oxygen-its mechanisms and efficacy [J]. Plast Reconstr Surg, 2011, 127(Suppl 1): 131S-141S
- [3] Tompach PC, Lew D, Stoll JL. Cell response to hyperbaric oxygen treatment[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 1997, 26(2): 82-86
- [4] Muhonen A, Haaparanta M, Gronroos T, et al. Osteoblastic activity and neoangiogenesis in distracted bone of irradiated rabbit mandible with or without hyperbaric oxygen treatment[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2004, 33(2): 173-178
- [5] Thom SR. Effects of hyperoxia on neutrophil adhesion [J]. Undersea Hyperb Med, 2007, 31(1): 123-131
- [6] Jain KK. Indications, Hyperbaric oxygen therapy[J]. Compend Contin Educ Vet, 2012, 34(3): E1-6
- [7] AL Pastore, G Palleschi, A Ripoli, et al. A multistep approach to manage Fournier's gangrene in a patient with unknown type II diabetes: surgery, hyperbaric oxygen, and vacuum-assisted closure therapy: a case report[J]. Journal of Medical Case Reports, 2013,7(1):1
- [8] Strauss MB. The effect of hyperbaric oxygen in crush injuries and skeletal muscle-compartment syndromes [J]. Undersea Hyperb Med, 2012, 39(4): 847-855
- [9] XX Ni, M Ni, DF Fan, et al. Heat-shock protein 70 is involved in hyperbaric oxygen preconditioning on decompression sickness in rats [J]. Exp Biol Med, 2013, 138: 112-122
- [10] CR Soh, R Pietrobon, JJ Freiburger, et al. Hyperbaric oxygen therapy in necrotising soft tissue infections: a study of patients in the United States Nationwide Inpatient Sample [J]. Intensive Care Medicine, 2012, 38(7): 1143-1151
- [11] D Rose. Hyperbaric oxygen therapy for chronic refractory osteomyelitis[J]. Am Fam Physician, 2012, 86(10): 888-889
- [12] FP da Rocha, DJ Fagundes, JA Pires, et al. Effects of hyperbaric oxygen and N-acetylcysteine in survival of random pattern skin flaps in rats [J]. Indian J Plast Surg, 2012, 45(3): 453-458
- [13] Neil B Hampson, James R Holm, Claude E Wreford-Brow, et al. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury [J]. Cancer, 2012, 118(15): 3860-3868
- [14] Cianci P, Slade JB Jr, Sato RM, et al. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of thermal burns[J]. Europe Pubmed Central, 2013, 40(1): 89-108
- [15] WG Tekle, CD Adkinson, SA Chaudhry, et al. Factors Associated with Favorable Response to Hyperbaric Oxygen Therapy among Patients Presenting with Iatrogenic Cerebral Arterial Gas Embolism[J]. Neurocritical Care, 2013, 18(2): 228-233
- [16] P Kranke, MH Bennett, M Martyn, et al. Hyperbaric oxygen therapy for treating chronic wounds[J]. Cochrane Summaries, 2012, 18
- [17] Anne Eskes, Dirk T Ubbink, Maarten Lubbers, et al. Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds [J]. The Cochrane Collaboration, 2010, (10):CD008059
- [18] Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 146(3 Suppl): S1-35
- [19] Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes[J]. QJM, 2004, 97(7): 385-395
- [20] Magnus L ndah. Hyperbaric oxygen therapy as treatment of diabetic foot ulcers[J]. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2012, 28: 78-84
- [21] Stephen R. Thom. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy [J]. J Appl Physiol, 2009, 106: 988-995
- [26] Zheng XH, Xing D, Zhou FF, et al. Indocyanine green-containing nanostructure as near infrared dual-functional targeting probes for optical imaging and photothermal therapy[J]. Molecular Pharmaceutics, 2011, 8(2): 447-456
- [27] Ohba S, Yokoyama J, Fujimaki M, et al. Significant improvement in superselective intra-arterial chemotherapy for oral cancer by using indocyanine green fluorescence[J]. Oral Oncology, 2012, 48(11): 1101-1105
- [28] Zha ZB, Deng ZJ, Li YY, et al. Biocompatible polypyrrole nanoparticles as a novel organic photoacoustic contrast agent for deep tissue imaging[J]. Nanoscale, 2013, 5(10):4462-4467

(上接第 4977 页)