

• 专 论 Special comment •

介入分子影像学研究进展

朱海云, 程永德, 申宝忠

【摘要】 近年来分子影像学迅速发展,为分子生物学、临床靶向治疗学等相关领域研究提供了有力的活体内监测手段。但目前多种分子影像技术在临床应用均存在一定的局限性,其在大动物乃至人的研究工作受到极大限制,使得分子影像学仍处于小动物基础成像或临床前研究阶段。介入分子影像学的出现,为解决这一问题提供了新思路,通过优化分子探针导入方式、改良现有分子成像技术装置等,使分子影像学从小动物基础研究发展为大动物研究和临床应用研究成为可能,并最终成为临床转化的重要桥梁。同时,介入分子影像学融合了分子影像诊断学与临床靶向治疗学,这无疑将成为推动临床靶向治疗及个体化治疗的重要力量,对未来临床诊治工作产生又一革命性影响,也是未来介入放射学发展的重要方向。

【关键词】 分子影像学; 介入放射学; 介入分子影像学; 分子探针; 成像技术; 临床应用

中图分类号: R445 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2015)-01-0001-06

Recent research progress in interventional molecular imaging ZHU Hai-yun, CHENG Yong-de, SHEN Bao-zhong. Department of Radiology, No.85 Hospital of PLA, Shanghai 200052, China

Corresponding author: SHEN Bao-zhong E-mail: shenbzh@vip.sina.com

【Abstract】 In recent years, the rapid development of molecular imaging provides a powerful monitoring means in vivo for the studies of molecular biology and clinical targeted therapy, and for the studies of other related fields as well. However, many kinds of molecular imaging techniques have some limitations in clinical application. At present, the utilization of these techniques in the studies for large animals and even for human beings has been greatly restricted, which makes the molecular imaging can only be used for basic imaging studies in small animals or for pre-clinical researches. The emergence of interventional molecular imaging technique provides a new way to solve this series of problems. By optimizing the placement mode of molecular probe and improving currently used molecular imaging technology, etc. it is possible that the application of molecular imaging technology can be widely extended from the limited use for the basic studies in the small animals to the clinical application researches in larger animals, and ultimately it will provide an important transformation bridge from experimental studies to clinical practice. At the same time, the interventional molecular imaging combines the molecular imaging diagnosis and clinical targeted therapy together, for this reason, interventional molecular imaging will undoubtedly become an important force to promote clinical targeted therapy and individualized treatment, and will certainly produce a revolutionary impact on the clinical diagnosis and treatment in future. Therefore, the interventional molecular imaging is the important development direction of interventional radiology in near future. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 1-6)

【Key words】 molecular imaging; interventional radiology; interventional molecular imaging; molecular probe; imaging technique; clinical application

近年来,基于细胞/分子生物学等相关技术的分子影像学(molecular imaging, MI)在现代医学成像

中扮演着越来越重要的角色,多种成像技术正逐步应用于医学基础研究、临床诊治研究及介入手术前、术中指导研究等领域^[1-10]。分子影像学整合了细胞/分子生物学技术与现代成像技术,从细胞、亚细胞或分子水平对活体状态下的生理、病理过程进行非侵入性实时监测^[10],能够对疾病早期诊断、治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.01.001

作者单位: 200052 上海 解放军第八五医院放射科(朱海云、程永德); 哈尔滨医科大学附属第四医院(申宝忠)

通信作者: 申宝忠 E-mail: shenbzh@vip.sina.com

方案选择、疗效观察及药物发展提供有力的支持信息^[8,11-13]。医学影像学从过去单纯以疾病解剖结构为成像基础,发展到以细胞、分子结构和(或)功能为成像基础的分子影像学时代。分子影像学是未来医学影像学发展方向,是直接联系基础研究与临床应用的重要纽带,是转化医学的关键载体^[13-16]。

目前,分子影像学主要成像技术包括单光子发射计算机断层成像(SPECT)、正电子发射断层成像(PET)、CT、MRI、超声成像(US)、光学成像(OI)以及复合模式成像(如 PET-CT、SPECT-CT、PET-MRI)^[5,17-18]。介入放射学是在医学影像(X线、超声、CT、MRI等)设备引导下,以影像诊断学和临床诊断学为基础,结合临床治疗学原理,利用导管、导丝等器材对各种疾病进行诊断性造影和治疗,或采集组织作细胞学、细菌学及生化检查的学科。作为医学影像学发展的重要分支,介入放射学在影像学发展中相对滞后,但随着分子影像学迅速崛起,其在分子影像学基础研究和临床应用研究发展中的重要作用日渐显现。通过优化分子探针导入方式、改良光学成像装置投照系统等,介入分子影像学不仅能够扩展现有分子影像技术性能,使分子影像学从实验台和小动物实验室发展至大型动物实验平台,最后应用于临床,而且成为联系分子影像学与靶向治疗学的重要桥梁。介入分子影像学可能会对临床疾病基因、分子水平微创诊治,尤其是疾病靶向、个体化治疗产生又一革命性影响,也是未来介入放射学发展的重要方向。本文就介入分子影像学目前现状及未来发展动向进行综述。

1 分子影像学及介入分子影像学概念

1999年,美国哈佛大学 Weissleder^[19]首次提出分子影像学概念,即应用影像学方法对活体状态下生物过程进行细胞和(或)分子水平的定性、定量研究。2005年,北美放射协会和美国核医学与分子影像学协会在分子影像学峰会上共同重新修订了分子影像学含义,即“分子影像学技术通过直接或间接监测和记录分子或细胞过程的时空分布,为生物化学、生物学、诊断或治疗应用提供帮助”^[20]。2007年,美国核医学与分子影像学协会分子影像中心又进一步拓展其含义:分子影像学能够在分子或细胞水平观察、定性并测量人类及其它生命体的生物学过程,一般包括二维或三维图像及随时间变化的信号定量图谱^[21]。2010年,Yang^[1]首次提出介入分子影像学概念,即在现有分子影像成像技术引导下,利

用介入放射学技术达到:①到达深部靶区;②使对小靶区更进一步探查成为可能;③准确指导非靶向成像示踪剂或治疗剂导入;④超选择性增强靶区成像和靶向治疗的有效性。

2 介入分子影像学应用现状

分子影像学通过分子探针,结合活体示踪影像学技术,以图像方式反映作为疾病基础的细胞/分子,甚至基因水平的一级生物异常活动,以期在疾病解剖结构发生改变之前较为早期地对其进行诊断和有效治疗^[4]。分子影像学有如下特点:①成像基础或成像参数是分子探针(或对比剂);②需要特定信号放大策略,以便高分辨率成像系统检测到分子信号改变情况,从而间接反映分子或基因信息;③分子影像学观察和研究对象为临床可视影像、病灶,并非单个分子、基因或细胞构成分子、基因谱或细胞图。要求分子成像系统空间分辨率达到分子、基因水平,既不现实也无需要特定信号放大策略。至今已研发的几项分子影像技术不仅为分子影像学这一复杂技术构建理论论证,而且为基础研究中小动物提供了有用的活体微成像工具^[22]。但是,要被完全认可为现代医学影像家族一员,分子影像学还需要展示其在临床实践中的效用。分子影像技术目前还存在一些局限^[23],如分子光学成像技术光穿透能力弱、使用表面线圈的分子 MRI 技术对微小和深层目标的可视化不足,以及分子核影像中一些靶成像和治疗探针被肾脏和肝脏生理“清洗”等问题,均使分子影像技术在大动物基础研究及向临床应用转化研究中受到限制。解决这些问题的方法之一是使成像工具更接近靶区,这可能需要将介入放射技术应用分子影像。此外,介入放射学涵盖影像诊断与临床靶向微创治疗,可以说介入分子影像学是连接分子影像学与靶向治疗学的重要纽带,可有力地推动临床个体化治疗发展。

2.1 介入放射学与分子非靶向探针技术

分子探针(或对比剂)是分子影像学成像基础,是开展分子影像学研究的先决条件。影像学中的对比剂分为3类,即非特异性对比剂、靶向对比剂及可激活对比剂(智慧探针)^[24]。由于非特异性对比剂对靶标非选择性,很少应用于分子影像学研究^[22]。然而,介入分子影像能够用于监控非靶向影像示踪剂或治疗剂的定向导入及动态实时监测,这不仅拓宽了分子影像学应用领域,也使得非特异性对比剂在分子影像中有了用武之地。例如在干细胞移植治疗

肝硬化研究中,可通过介入放射学技术将磁颗粒标记的干细胞经肝动脉/脾动脉/门静脉穿刺插管导入靶器官^[26-27],再结合分子 MRI 技术监测移植细胞在宿主内分化、迁移及最终命运^[28-30]。进一步延伸至肝干细胞移植术,可同时联合经颈静脉肝内门体分流术(TIPS),这样既能解决干细胞移植不能解决的门静脉高压问题,又能解决 TIPS 术不能改善肝功能的缺点。Yang 等^[31]将基因载体与 MR 对比剂混合后经一气囊导管注入靶血管,并通过血管内高空间分辨率 MRI 准确监控基因与对比剂混合物在血管壁的分布。同样,采用介入手段向靶血管内导入载有回声微球的基因,可实现基因在靶区壁中分布过程的超声实时动态分子成像^[32]。

2.2 介入放射学与分子靶向探针技术

监控特定目标成像和治疗探针系统传送是分子影像的一个潜在临床应用^[33]。这些改良探针可进入和连接到深部组织和器官内特定分子目标。目前分子影像学探针主要有靶向探针和可激活探针(智慧探针)两种^[22]。但静脉注射的靶向探针与靶目标直接结合形成直接/间接成像的最大缺点是背景噪声高,通常需要一段时间使血液中未结合的对比例被代谢清除,方能更好地显示靶部位结合对比剂的影像信号。介入分子影像学可在一定程度上改善上述缺点,用于增强靶区诊断和治疗的有效性。介入专家将分子成像探针通过经皮插入的导丝或通过管腔置入的导管直接送达靶区组织或目标,克服生物屏障,利用特定部位聚集高浓度探针分子,以提高靶率,降低背景噪声,进而快速实现成像和(或)治疗。在 PET/CT 扫描中,带有单克隆抗体 J591 的诊断治疗靶向探针是特别针对前列腺特异性膜抗原的细胞外区域^[34],但在系统引入过程中,这些靶向探针在到达特定目标前很容易被肾脏“清洗”和“陷入”肝脏,这种生理清洗或陷入现象显著降低这些靶向探针的有效性。这一问题同样可通过采用介入放射技术加以解决。这些靶向探针可在介入放射技术下经超选择性定位导管或导丝送至肿瘤肿块类靶区附近。分子影像中采用这一手段不仅可绕过清洗机制,而且可极有效地将这些成像和治疗探针超选择性地直接送至靶区。可激活探针(智慧探针)被认为是最具临床应用广阔前景的探针^[35-38],它利用预靶向分子激活特异分子事件,只有在与靶点作用后才发生理化性质改变,随后其活动才可被特异探测并成像,具有高敏感度、特异性及信噪比。可激活探针同样面临生理清洗或陷入现象问题,仍需

要介入分子影像的帮助,促进其向临床应用转化。

2.3 介入放射学与微型分子成像系统

光学分子成像(OMI)基于现代光学成像技术,通过特异分子标志(如荧光或生物发光)对病理、生理过程的细胞/分子活动进行量化或非量化观察研究,具有非侵袭性、无放射性、低成本、高灵敏度及高分辨率、易操作等特点^[39]。两种近红外荧光(NIR),如亚甲蓝、吲哚青绿(ICG)已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准应用于临床^[40]。由于荧光信号组织穿透能力较低、自发荧光所致背景信号噪声大、低空间分辨率等缺点,目前 OMI 主要局限于小动物或临床浅表组织、疾病的分子影像研究^[39-41]。然而如果采用介入手段将针状光学成像仪类微型成像工具经引导装置送至深部靶区附近,以最小化损害方式缩短 OMI 工具与深部靶区间距离,避免光信号在多层解剖结构间发散,便可实现身体任何部位组织与器官的 OMI^[42-43]。因此,介入放射手段可弥补 OMI 组织穿透力低、人肉眼识别能力有限、外科手术限于浅表位置疾病探查的局限性,促进 OMI 向临床应用转化。

介入分子影像还可针对大动物或人体小靶区生成光学高空间分辨率影像。光学相干层析成像(OCT)是一新兴生物医学光学影像技术,它可实现针对生物系统中微结构的高空间分辨率、横断面断层成像^[44]。OCT 技术与基于介入放射技术的导管系统配合应用,可转变成为血管内光学影像工具,并显示诸如血管壁内腔边界和动脉粥样硬化斑块纤维帽之类小血管结构细节,一旦观察到这种封闭结构,便可对这类微小深层靶区的异常生物活动(如巨噬细胞浸润)作高准确性检测^[45-46]。血管内超声^[47]、血管内高空间分辨率 MRI^[31]均是通过介入手段将高频微型超声、MR 探头经导管送至血管腔内探测,再经电子成像系统显示心血管组织结构和几何形态等微细解剖信息。

2.4 介入放射学与分子成像引导下活检治疗术

介入放射学是一门涵盖影像诊断与临床微创治疗的综合学科。未来介入放射学发展必需借力于分子影像学,才能成为与内外科相并列的第三大临床学科。例如分子成像引导下的介入活检术将会进一步提高组织取材精准度,也可避免不必要的正常组织损伤^[7]。Sheth 等^[48]报道成功地应用荧光染料 ICG 对临床患者作肝造影,并用介入 OMI 装置行经皮局灶性肝病活检术。分子影像学发展势必会进一步模糊诊断与治疗界限,近年基于微纳米技术的

诊疗性分子探针(theragnostic agents)已成为研究热点^[5],这类探针集造影及药物/基因于一体,即在造影的同时作药物/基因投递,达到诊疗一体化。介入分子影像学在夹缝中生存,利用介入手段将诊疗分子剂投递入靶区,既提高靶向性,减少药物系统性不良反应,又可在分子成像系统下作实时监测。因此,介入分子影像学将成为联系分子影像学靶向治疗学的重要纽带,有力地推动临床个体化诊疗进程。此外,来自分子成像技术的实时信息反馈,对于疾病介入消融治疗、药物选择性植入以及原发/转移灶完整性切除、淋巴结彻底清扫等均具有重要指导意义^[49-53]。在肿瘤介入方面,射频消融术(RFA)是治疗肝癌、乳腺癌、前列腺癌等肿瘤的主要微创介入手术,但在传统成像设备引导下往往会出现治疗不彻底、邻近正常组织如血管过度损伤等问题^[54-58],但一旦结合分子影像引导技术,肿瘤边缘、界限及周围微结构会清晰显示,这样于细胞、分子乃至基因水平监测介入治疗,上述缺点便能显著改善。反之,RFA 通过增加局部热量能一定程度上增强低效的转染/转导基因治疗的到靶位置。分子成像引导下 RFA 也可用于监测非靶向示踪剂或治疗剂传递至靶标位置。在血管介入方面,有研究显示动脉支架与载药纳米颗粒结合能够明显降低血管再狭窄发生率^[59-60],若进一步将对对比剂偶联上,则可实时监测药物及支架植入过程。直流珠(生物相容性)被设计成一种经动脉化疗栓塞产品,研究显示其在肝细胞癌及结肠肝转移癌中能够显著改善药物投递,无系统性不良反应^[61]。将纳米或分子治疗剂应用于介入成像,能够确定特异性靶区治疗剂位置和分布特点,增加局部药效性,监测传递载体有效性,减少不良反应和不必要的过多侵入性治疗,也保证了介入治疗成功率。

3 介入分子影像学未来发展方向

分子影像学基础研究和临床前研究正在不断推进和临床转化中。介入分子影像学未来发展方向,需要:①开展介入分子影像实验室建设,加强与分子影像学、生物化学、物理工程、计算机、药学等相关学科的紧密联系与交流,合作开展相应基础研究,将分子影像学小动物实验转化为大动物实验,推广分子探针、微型装置、纳米载体、药物等在临床的应用。尤其是随着非铁磁性导管、导丝的研制开发利用,应重视基于 MR 分子成像的介入放射治疗。②发挥介入分子影像学诊疗综合优势。基因探

针是分子影像学未来发展的重要方向,肿瘤基因治疗亦是肿瘤学未来发展方向,目前不论是基因转染/转导入靶器官与组织,还是其疗效、靶区表达水平、分布特点、持续时间等机制均尚未明了,而介入分子影像学可发挥自身优势,利用导丝、导管技术将探针靶向导入并利用小靶区微型高空间分辨率装置进行实时监测,相信未来可解决目前基因治疗的诸多问题。

4 结语

目前,分子影像学研究大多还处于动物实验阶段或临床前研究阶段,随着分子生物学技术如基因治疗和干细胞移植在一些关键问题上的突破,分子影像学临床应用期将迅速来临。为了这一目标,介入放射学作为一重要手段,使分子影像学从实验台和小动物实验室发展为大型动物实验,直至最后应用于临床^[62]。介入放射学在分子影像学临床转化过程中起着关键性作用,先进的分子影像技术、非侵入性成像和精密导入系统的发展又扩展了介入放射学范围,迎来广阔的介入分子影像学时代,这不仅能进一步促进医学影像学革命性发展,也为临床治疗学开辟了崭新途径,有力地推动未来医学个体化诊疗进程。介入分子影像学发展无疑能够确保未来介入放射学的竞争力和立足之地。

〔参考文献〕

- [1] Yang X. Interventional molecular imaging[J]. Radiology, 2010, 254: 651-654.
- [2] Van Leeuwen FW, Hardwick JC, van Erkel AR. Luminescence-based Imaging approaches in the field of interventional molecular imaging[J]. Radiology, 2015, 276: 12-29.
- [3] Chin PT, Welling MM, Meskers SC, et al. Optical imaging as an expansion of nuclear medicine: cerenkov-based luminescence vs fluorescence-based luminescence[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40: 1283-1291.
- [4] Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging[J]. Radiology, 2001, 219: 316-333.
- [5] Chen ZY, Wang YX, Lin Y, et al. Advance of molecular imaging technology and targeted imaging agent in imaging and therapy [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 819324.
- [6] Khanicheh E, Qi Y, Xie A, et al. Molecular imaging reveals rapid reduction of endothelial activation in early atherosclerosis with apocynin Independent of antioxidative properties[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33: 2187-2192.
- [7] Sheth RA, Heidari P, Esfahani SA, et al. Interventional optical molecular imaging guidance during percutaneous biopsy[J]. Radio-

- logy, 2014, 271: 770-777.
- [8] New SE, Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification[J]. *Circ Res*, 2011, 108: 1381-1391.
 - [9] Ju S, Teng GJ, Lu H, et al. In vivo MR tracking of mesenchymal stem cells in rat liver after intrasplenic transplantation[J]. *Radio-logy*, 2007, 245: 206-215.
 - [10] Weissleder R, Pittet MJ. Imaging in the era of molecular oncology [J]. *Nature*, 2008, 452: 580-589.
 - [11] Gomes CM, Abrunhosa AJ, Ramos P, et al. Molecular imaging with SPECT as a tool for drug development[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63: 547-554.
 - [12] Byrne AT, O'Connor AE, Hall M, et al. Vascular-targeted photodynamic therapy with BF₂-chelated Tetraaryl-Azadipyrromethene agents: a multi-modality molecular imaging approach to therapeutic assessment[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101: 1565-1573.
 - [13] Rudin M, Weissleder R. Molecular imaging in drug discovery and development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2: 123-131.
 - [14] Perrone A. Molecular imaging technologies and translational medicine[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49: 25N.
 - [15] Wagner HN Jr. From molecular imaging to molecular medicine [J]. *J Nucl Med*, 2006, 47: 13N-15N, 17N-21N, 22N-26N.
 - [16] Herschman HR. Molecular imaging: Looking at problems, seeing solutions[J]. *Science*, 2003, 302: 605-608.
 - [17] James ML, Gambhir SS. A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92: 897-965.
 - [18] Wang YX, Choi Y, Chen Z, et al. Molecular imaging: from bench to clinic[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 357258.
 - [19] Weissleder R. Molecular imaging: exploring the next frontier[J]. *Radiology*, 1999, 212: 609-614.
 - [20] Thakur ML, Lentle BC. Joint SNM/RSNA molecular imaging summit statement[J]. *J Nucl Med*, 2005, 46: 11N-13N, 42N.
 - [21] Mankoff DA. A definition of molecular imaging[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48: 18N, 21N.
 - [22] Massoud TF, Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light[J]. *Genes Dev*, 2003, 17: 545-580.
 - [23] Margulis AR. Molecular imaging: love it or lose it[J]. *Radiology*, 2012, 264: 5.
 - [24] Alencar H, Funovics MA, Figueiredo J, et al. Colonic adenocarcinomas: near-infrared microcatheter imaging of smart probes for early detection-study in mice[J]. *Radiology*, 2007, 244: 232-238.
 - [25] Wang Y, Lian F, Li JP, et al. Adipose derived mesenchymal stem cells transplantation via portal vein improves microcirculation and ameliorates liver fibrosis induced by CCl₄ in rats[J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 133.
 - [26] Al TH, El DA, Amer N, et al. Autologous stem cells transplantation in Egyptian patients with liver cirrhosis on top of hepatitis C virus[J]. *Int J Stem Cells*, 2015, 8: 209-218.
 - [27] Avritscher R, Abdelsalam ME, Javadi S, et al. Percutaneous intraportal application of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells using a balloon occlusion catheter in a porcine model of liver fibrosis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24: 1871-1878.
 - [28] Pang P, Wu C, Shen M, et al. An MRI-visible non-viral vector bearing GD2 single chain antibody for targeted gene delivery to human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e76612.
 - [29] Gholamrezaezhad A, Mirpour S, Bagheri M, et al. In vivo tracking of ¹¹¹In-oxine labeled mesenchymal stem cells following infusion in patients with advanced cirrhosis[J]. *Nucl Med Biol*, 2011, 38: 961-967.
 - [30] Kim TH, Kim JK, Shim W, et al. Tracking of transplanted mesenchymal stem cells labeled with fluorescent magnetic nanoparticle in liver cirrhosis rat model with 3-T MRI[J]. *Magn Reson Imaging*, 2010, 28: 1004-1013.
 - [31] Yang X, Atalar E, Li D, et al. Magnetic resonance imaging permits in vivo monitoring of catheter-based vascular gene delivery [J]. *Circulation*, 2001, 104: 1588-1590.
 - [32] Du X, Yang Y, Le Visage C, et al. In vivo US monitoring of catheter-based vascular delivery of gene microspheres in pigs: Feasibility[J]. *Radiology*, 2003, 228: 555-559.
 - [33] Weissleder R. Molecular imaging in cancer[J]. *Science*, 2006, 312: 1168-1171.
 - [34] Bouchelouche K, Capala J, Oehr P. Positron emission tomography/computed tomography and radioimmunotherapy of prostate cancer [J]. *Curr Opin Oncol*, 2009, 21: 469-474.
 - [35] Shieh P, Bertozzi CR. Design strategies for bioorthogonal smart probes[J]. *Org Biomol Chem*, 2014, 12: 9307-9320.
 - [36] Hussain T, Nguyen QT. Molecular imaging for cancer diagnosis and surgery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 66: 90-100.
 - [37] Bonnet CS, Toth E. Smart MR imaging agents relevant to potential neurologic applications[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31: 401-409.
 - [38] Raymond SB, Skoch J, Hills ID, et al. Smart optical probes for near-infrared fluorescence imaging of alzheimer's disease pathology [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(Suppl 1): S93-S98.
 - [39] Chen ZY, Wang YX, Yang F, et al. New researches and application progress of commonly used optical molecular imaging technology [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 429198.
 - [40] Lee JH, Park G, Hong GH, et al. Design considerations for targeted optical contrast agents[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2012, 2: 266-273.
 - [41] Gibbs SL. Near infrared fluorescence for image-guided surgery[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2012, 2: 177-187.
 - [42] Funovics MA, Weissleder R, Mahmood U. Catheter-based in vivo imaging of enzyme activity and gene expression: feasibility study in mice[J]. *Radiology*, 2004, 231: 659-666.
 - [43] Kar S, Kumar A, Gao F, et al. Percutaneous optical imaging system to track reporter gene expression from vasculatures in vivo [J]. *J Biomed Opt*, 2006, 11: 34008.
 - [44] Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging[J]. *Nat Biotechnol*, 2003, 21: 1361-1367.
 - [45] Yamaguchi T, Terashima M, Akasaka T, et al. Safety and feasi-

- bility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101: 562-567.
- [46] Tearney GJ, Jang IK, Bouma BE. Optical coherence tomography for imaging the vulnerable plaque[J]. *J Biomed Opt*, 2006, 11: 21002.
- [47] Ma J, Martin K, Dayton PA, et al. A preliminary engineering design of intravascular dual-frequency transducers for contrast-enhanced acoustic angiography and molecular imaging[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2014, 61: 870-880.
- [48] Sheth RA, Arellano RS, Uppot RN, et al. Prospective trial with optical molecular imaging for percutaneous interventions in focal hepatic lesions[J]. *Radiology*, 2015, 274: 917-926.
- [49] Greco F, Cadeddu JA, Gill IS, et al. Current perspectives in the use of molecular imaging to target surgical treatments for genitourinary cancers[J]. *Eur Urol*, 2014, 65: 947-964.
- [50] van der Vorst JR, Schaafsma B E, Hutteman M, et al. Near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases[J]. *Cancer*, 2013, 119: 3411-3418.
- [51] Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara JA, et al. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging[J]. *Cancer*, 2009, 115: 2491-2504.
- [52] van den Berg NS, Valdes-Olmos RA, van der Poel HG, et al. Sentinel lymph node biopsy for prostate cancer: a hybrid approach[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54: 493-496.
- [53] Schaafsma BE, Mieog JS, Hutteman M, et al. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104: 323-332.
- [54] Manenti G, Perretta T, Gaspari E, et al. Percutaneous local ablation of unifocal subclinical breast cancer: clinical experience and preliminary results of cryotherapy[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21: 2344-2353.
- [55] Sridhar AN, Hughes-Hallett A, Mayer EK, et al. Image-guided robotic interventions for prostate cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2013, 10: 452-462.
- [56] Ahmed M, Brace CL, Lee FJ, et al. Principles of and advances in percutaneous ablation[J]. *Radiology*, 2011, 258: 351-369.
- [57] Qiu J, Chen S, Wu H. Long-term outcomes after hepatic resection combined with radiofrequency ablation for initially unresectable multiple and bilobar liver malignancies[J]. *J Sur Res*, 2014, 188: 14-20.
- [58] Fonseca AZ, Santin S, Gomes LG, et al. Complications of radiofrequency ablation of hepatic tumors: frequency and risk factors[J]. *World J Hepatol*, 2014, 6: 107-113.
- [59] Kolodgie FD, John M, Khurana C, et al. Sustained reduction of in-stent neointimal growth with the use of a novel systemic nanoparticle paclitaxel[J]. *Circulation*, 2002, 106: 1195-1198.
- [60] Banai S, Chorny M, Gertz SD, et al. Locally delivered nanoencapsulated tyrphostin (AGL-2043) reduces neointima formation in balloon-injured rat carotid and stented porcine coronary arteries[J]. *Biomaterials*, 2005, 26: 451-461.
- [61] Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome[J]. *Liver Transpl*, 2003, 9: 557-563.
- [62] 滕皋军, 卢勤. 介入放射学的机遇: 介入技术在生物靶向治疗中的应用与优势[J]. *介入放射学杂志*, 2007, 16: 73-74.
- (收稿日期: 2015-02-07)
(本文编辑: 边 皓)