

· 特约综述 ·

光声成像在生物医学研究中的应用进展

黄珊珊, 聂立铭*

(厦门大学公共卫生学院, 分子影像暨转化医学研究中心, 福建 厦门 361102)

摘要: 光声成像是一种同时拥有丰富对比度、高空间分辨率和大穿透深度等特点的新型多功能影像技术。其最突出的特征是能够利用生物分子如血红蛋白、脂类、黑色素、胶原蛋白和水的吸收差异来表征生理学特性, 呈现不同信号源的多对比度清晰图像以揭示组织的解剖结构、功能、代谢和组织学信息。同时, 利用外源性对比剂分子可进一步增强图像信噪比和成像深度, 特异性成像体内某些低吸收组织器官如淋巴系统、膀胱、肠道, 促进疾病的精准诊断或追踪深部组织的生物活动如免疫反应等。光声成像实际上可称为光声分子成像, 目前已广泛应用于生物医学研究, 但尚缺少系统的总结。该文分别从无标记光声分子成像和有标记光声分子成像两方面回顾典型的应用案例和最新进展, 并展望其临床转化前景。

关键词: 无标记光声分子成像; 有标记光声分子成像; 生物医学; 疾病诊断; 临床转化

中图分类号: R 445.1

文献标志码: A

文章编号: 0438-0479(2019)05-0625-12

光声成像(photoacoustic imaging, PAI)是近年来迅速发展起来的一种依赖于生物组织光吸收的无创、低成本的成像技术, 可以弥补现有成像模式的缺陷, 提供目前无法获得的诊断信息, 如组织的氧合水平、高分辨血管网络信息等, 在生物医学领域具有广阔的应用前景。PAI 基于光声效应, 于 1880 年被 Bell 发现^[1]。当物质被脉冲宽度为几纳秒或强度调制的连续性电磁波照射时, 吸收电磁波能量并将其转换为热能, 经过瞬间热膨胀效应和微小振动弛豫产生超声波。光吸收信息的载体不是光学信号而是超声波, 而超声波在组织中的散射比光学信号的散射弱 2~3 个数量级^[2], 因此在大于组织中光传播的平均自由程时 PAI 可获得较高的声学分辨率, 与传统的光学成像技术相比可实现代表深层组织光学吸收的高分辨率成像。由于图像的形成是基于组织吸收而不是散射, 所以没有超声成像上常见的背景散斑^[3]。光声信号因光的吸收随生物组织的分布而变化, 故成像对比度高, 对组织特征敏感, 可多功能地呈现良好的解剖特征(包括血管、黑色素、脂质分布等)和生理特征(包括血红蛋白浓度、氧饱和度、血流速率、代谢速率等)^[4-6]。此外, 为了增强信噪比, 提高成像质量, 开发和利用

靶向组织(如淋巴系统、肠道等生物器官)或病变(特别是肿瘤)生物标志物的外源性造影剂可获得理想的图像分辨率和对比度, 实现有标记 PAI 的精准诊断^[7-9]。

PAI 过程中, 超声波频率越高, 空间分辨率越高, 但组织衰减越大, 穿透深度也越浅, 反之亦然。根据激发光源和超声信号检测频率的不同, PAI 可以分为光声显微技术(photoacoustic microscopy, PAM)和光声断层扫描(photoacoustic tomography, PAT), 两者的应用范围和目标有所不同。目前, 国内外以 PAT 为基础, 使用无标记 PAI 方法反映不同生理病理状态, 借助分子探针的有标记 PAI 方法对肿瘤等多种疾病进行精准诊断, 已取得了一定的成果, 推动了 PAI 的临床转化。本文中选取近年来的代表性成果分类介绍 PAI 在生物医学研究中的最新应用进展。

1 无标记 PAI

无标记 PAI 利用机体内源性光吸收物质呈现组织的结构和功能信息, 主要包括血红蛋白、肌红蛋白、脂类、黑色素、水、DNA、RNA、胆红素等, 各物质的光

收稿日期: 2019-04-17 录用日期: 2019-05-17

基金项目: 国家优秀青年基金(81922034); 国家自然科学基金(91859113, 81571744); 福建省杰出青年基金(2018J06024)

* 通信作者: nielm@xmu.edu.cn

引文格式: 黄珊珊, 聂立铭. 光声成像在生物医学研究中的应用进展[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2019, 58(5): 625-636.

Citation: HUANG S S, NIE L M. Recent progresses of photoacoustic imaging in biomedical applications[J]. J Xiamen Univ Nat Sci, 2019, 58(5): 625-636. (in Chinese)



<http://jxmu.xmu.edu.cn>

学吸收光谱如图 1 所示. 通过血红蛋白在结合氧气前后吸收光谱的变化, PAI 可实现总血红蛋白和氧饱和度的测量^[11], 这对于研究血管相关疾病以及组织氧代谢具有重要意义; PAI 也可根据脂质在近红外二区独特的吸收峰来表征体内脂质的分布^[12-13]; 此外, PAI 还可利用黑色素强烈的光学吸收特性对原发性和转移性黑色素瘤进行敏感性成像^[14-15]. 无标记 PAI 作为一种无需造影剂、无创、低成本的方法, 结合体内固有发色团的特定吸收光谱, 可用于检测和量化多种疾病的特征, 具有多种疾病临床检测的潜能和实用性.

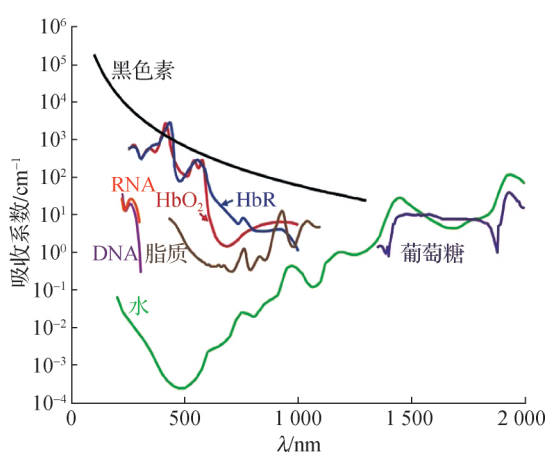


图 1 体内不同生物分子的光学吸收光谱(引自文献[10], 有修改)

Fig. 1 Optical absorption spectra of different endogenous biomolecules (cited from Ref. [10], with modification)

1.1 心血管系统

血红蛋白作为机体在近红外区域主要的内源性光吸收物质, 为血管光声成像提供了较强的内源性对比度, 使 PAI 用于心血管方面的研究具有独特优势, 可以高分辨率地展现血管形态和绘制血管网络, 在检测心血管相关疾病方面具有广阔的应用前景.

1.1.1 心脏

房颤是临床最常见的心率失常症状, 会增加中风、痴呆、心力衰竭和死亡的风险^[16-17]. 经导管射频消融术是目前最有效的治疗方法, 但导管接触力大小和方向等参数是导致射频消融术损伤的不定变量, 病变的重新连接和复发是手术失败的主要原因^[18]. 此外, 经导管射频消融术还有引起严重并发症的风险, 如食管瘘或心脏堵塞. 目前还没有很好的工具来实时记录术中情况. Dana 等^[19]在体外实验中采用快速成像系统, 利用基于不同物质光谱特性的多波长 PAI, 在具

有较高准确性和亚毫米精度的情况下能够可靠地识别消融心肌和非消融心肌. 该研究初步证明 PAI 具有准确评估射频消融病灶大小和位置的潜力, 有望在临床应用中实时评估和指导经导管射频消融术. 国内研究者利用改进的 PAI 系统进一步展示了其在可视化活体小鼠心脏及周围血管网络上的优良特性, 并探讨了其在心血管疾病中分析心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 这一主要致死因素^[20-21]方面的应用. 研究者通过采用半球形 PAI 系统, 在 800 nm 的光激发下可清晰地识别健康小鼠心脏的结构以及周围主要血管; 之后, 对 MI 模型小鼠进行无创检测和纵向长期监测发现, 相比于桃形的健康心脏, MI 模型小鼠的心脏体积变大且可见明显梗死区域; 同时, PAI 获得的血氧饱和度和相关图像结果显示, MI 模型组小鼠的血氧饱和度相对较低, 归因于心肌功能受损和缺氧^[22](图 2). 可见, PAI 不仅可以清晰地可视化心脏解剖结构, 还可以高质量地绘制血管网络图和血氧饱和度图, 提供独特的血流动力学信息, 为研究心脏相关疾病提供了一种有价值的工具.

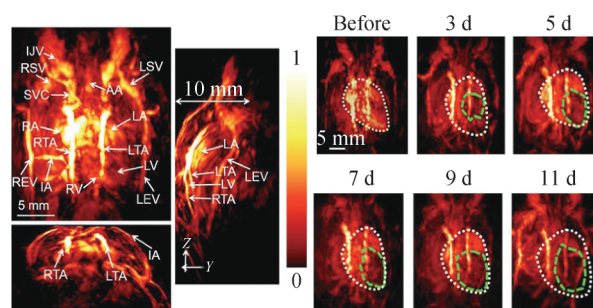


图 2 正常小鼠心脏及周围血管和 MI 模型小鼠心脏的 PAI 图像^[22]
 AA. 主动脉弓; RV. 右心室; RA. 右心房; LV. 左心室; LA. 左心房; REV. 右上腹静脉; LEV. 左上腹静脉; RSV. 右锁骨下静脉; LSV. 左锁骨下静脉; IJV. 颈内静脉; SVC. 上腔静脉; RTA. 右胸动脉; LTA. 左胸动脉; IA. 肋间动脉. 白色虚线表示正常心脏, 绿色虚线表示梗死区域.

图 2 正常小鼠心脏及周围血管和 MI 模型小鼠心脏的 PAI 图像^[22]

Fig. 2 PAI images of a healthy mouse heart and surrounding vessels, and hearts after MI modeling^[22]

1.1.2 肾脏

肾脏是一个微血管系统组成的高度血管化器官. 慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 的发展与肾脏血管的重构紧密相关. 大量的临床前研究探索了肾血管系统与 CKD 的关系, 但大多数研究中仅使用组织学技术可视化肾血管系统. 活体成像技术可以

提供有关血管系统的连续纵向三维信息,为认识疾病进展和治疗反应打开了新思路.核磁共振成像(MRI)^[23]、超声波^[24]和高分辨率微 X 射线计算机断层扫描(micro-CT)^[25]已被用于研究小鼠的肾脏结构和功能,然而这些成像模式均需要使用外源性造影剂,会带来额外的复杂程序和潜在的副作用.Ogunlade 等^[26]通过使用基于全光超声传感器的高分辨率三维光声扫描仪,获取了详细的小鼠肾脏血管系统图像以及肾脏周围脊柱、肋骨和脾脏的解剖结构图;利用这一高分辨率的成像性能,进一步对多囊肾病小鼠模型进行活体成像,发现其肾血管结构被破坏,囊肿周围出现弯曲、不规则和扩张的血管,并且该结果与血管造影和免疫组化等方法获得的结果一致.这说明 PAI 可作为研究肾脏疾病血管变化的有效工具.

1.1.3 外周血管

血管畸形是血管系统疾病之一,在人群中患病率约为 1.5%^[27-28].微创硬化治疗是目前治疗血管畸形的主要方法,但常因对周围正常结构的损伤导致并发症,如皮肤溃疡、肌肉萎缩、神经损伤等^[29].准确定位和严格控制剂量对减少并发症有重要意义.Sun 等^[30]采用了一种调焦式高分辨 PAI 系统在动物模型中指导血管畸形的硬化治疗,通过对不同质量分数沉淀的硬化血液样本进行成像,比较了它们与正常血液的差异;然后对注射硬化剂前后的体内血管进行成像,验证了 PAI 显示硬化剂治疗前后差异的能力.通过调整焦距,还可对动物模型的浅层和深层血管进行活体检测,证明 PAI 在不使用造影剂和无辐射的情况下具有显示血管结构、血栓位置及硬化剂到达区域等引导硬化治疗的重要功能.此外,PAI 安全性高,可多次使用,成本低,操作性好,尤其适用于需要反复治疗的病例.这说明 PAI 在帮助临床医生指导血管畸形的硬化治疗及评估治疗效果方面具有巨大的潜力.

四肢的血管病变是一类常见的血管疾病.目前临床常用的成像方式无法同时提供具有强血管对比度、高时空分辨率、足够穿透深度和完全无损的图像.Wray 等^[31]应用自主研发的 PAI 系统从不同截面清晰地展示了健康人的手、臂、腿和脚的血管网络,突出了 PAI 作为一种非侵入性方法的潜在应用价值,其可提供高时空分辨率的人体四肢血管图像,有助于诊断和监测四肢血管异常(如筛查周围血管疾病和糖尿病足),监测血运重建手术等术后情况以及药物治疗的反应等,为血管疾病的检测和血管健康的评估提供了一种有用的工具.

1.2 神经系统

认识大脑如何工作是理解和治疗神经系统疾病的关键,而揭示大脑结构与功能的关系是神经影像学研究的重点和难点之一.利用内源性对比剂的高分辨率 PAI 实现神经成像,近年来引起了越来越多的关注.Nasiriavanaki 等^[32]开发了一种功能连接的 PAT 系统,可以在大视场、高空间分辨率的条件下,无创地展示小鼠大脑静止状态时大脑的 8 个主要功能区域和几个亚区域之间的神经结构功能连通性.之后该团队进一步通过实验证明 PAI 能够在没有侧颅骨的情况下,利用其光学吸收对比度以一种定量成像模式在光谱上区分脑组织中不同的色素团(细胞色素和脂质),以高分辨率质量提供整个小鼠大脑结构的无标记成像^[33].最近 Olefir 等^[34]则利用进一步优化的 PAT 系统,通过多光谱 PAI 更细致地分析了血红蛋白梯度和氧饱和度的变化,并发现这些变化与整个皮质下不同结构的体感信号变化有关,实现了功能和结构神经成像,利用时间图像相关分析揭示了皮层、丘脑和丘脑下结构之间的连接.这种基于内源性对比剂的 PAI 实现了完整小鼠大脑的高分辨率断层结构成像,并展示了不同区域的功能连接,超越了标准高分辨率神经成像的范围.其在神经功能和结构成像方面的强大功能有望将小动物模型的无创神经成像提升到一个新的水平,对基础神经生物学和转化神经科学研究产生有益的影响.

1.3 肿瘤

血管生成和变化在肿瘤的生长和转移中起重要作用,PAI 也因此成为肿瘤研究中极具潜力的工具.在已有利用无标记 PAI 对乳腺癌、黑色素瘤、肿瘤的淋巴转移相关研究中,甚至实现了循环肿瘤细胞的追踪^[35].

1.3.1 乳腺癌

根据国家癌症中心最新发布的癌症统计数据显示,乳腺癌居女性肿瘤发病首位,也是导致女性癌症相关死亡的主要原因之一.多项前瞻性临床试验表明,早期发现对提高乳腺癌生存率具有重要意义^[36-37].虽然乳房 X 光检查目前是乳腺癌筛查的黄金标准,但是对高密度乳腺的敏感性较低^[38].超声多用作乳房 X 光检查的辅助检查手段,但存在散斑伪影和特异性低的问题^[39].MRI 成本费用高,且需要使用静脉造影剂,但这些造影剂可导致过敏、肾脏损害和中枢神经系统永久性沉积^[40].总体来说,上述模式都有各自局限性,而 PAI 可以克服这些局限,是一种很有

<http://jxmu.xmu.edu.cn>

潜力的补充模式,其用于乳腺癌的监测已有多项研究报道^[41-44].最近,Lin 等^[45]开发了一种单呼吸屏气 PAI 系统,可成像人体乳房的详细血管结构并展示肿瘤的位置(图 3),其具有体内 4 cm 穿透深度和高时空分辨率(255 μm 的分辨率和 10 Hz 的二维图像帧率),通过

单次屏气(约 15 s)扫描整个乳房即可获得三维图像,无需考虑呼吸诱导的运动伪影;实验结果显示,该方法可观察到肿瘤相关的高血管密度,清楚地揭示肿瘤的存在,不仅不构成健康风险而且灵敏度高,成像速度快.目前该研究成果已进入临床试验阶段.

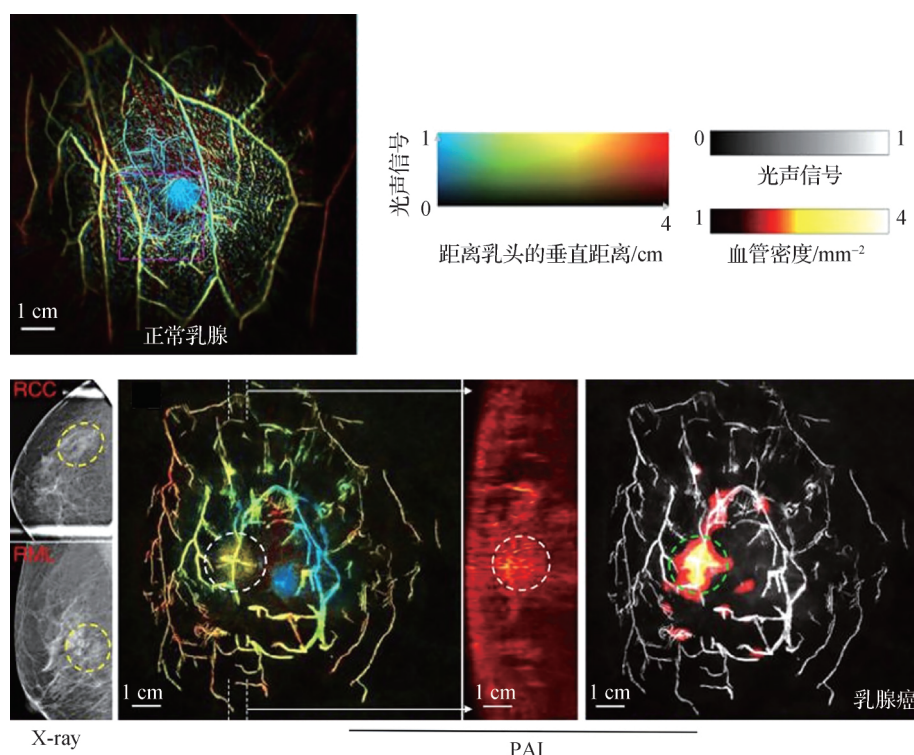


图 3 正常乳腺和乳腺癌的 PAI 图像(引自文献^[45],有修改)

Fig. 3 PAI images of healthy and cancerous breasts (cited from Ref. ^[45], with modification)

1.3.2 皮肤癌

皮肤癌的检测和分期是 PAI 研究的活跃领域之一.其中黑色素瘤是最致命的皮肤癌,尽管在皮肤癌中占比不到 5%,但占皮肤癌相关死亡的 75%,早期发现黑色素瘤并进行手术切除是降低死亡率的最佳方法^[46].在黑色素瘤的诊断中,经组织病理学验证的黑色素瘤厚度称为 Breslow 厚度(BD),是黑色素瘤分期、指导治疗和决定预后最重要的临床指标.目前尚无适用于临床皮肤成像的常规手段.近期有研究尝试用 PAI 解决这一问题:Zhou 等^[47]通过使用一种基于线性阵列的手持式光声探头探讨 PAI 在黑色素瘤的应用,动物实验结果发现 PAI 检测深度与切除活检后实际 BD 一致;同时,对原发性黑色素瘤患者的 PAI 测量值与实际 BD 进行比较也验证了其准确性. Breathnach 等^[48]则进一步探讨了 PAI 检测皮肤损伤、痣和黑色素瘤的能力,研究证明非侵入性 PAI 可以准确地测定黑色素瘤的 BD,帮助指导活检深度和

位置,从而提高分期和诊断的准确性,并有助于指导明确的外科干预.

1.3.3 肿瘤的转移

90%以上癌症相关死亡可直接或间接归因于肿瘤的转移^[49].确定肿瘤的转移对癌症分期和治疗策略的制定至关重要.在多种类型的癌症中,包括皮肤癌、头颈部癌、乳腺癌和胃肠道癌等前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)转移,是远处转移和低生存率的先兆.目前临床主要通过瘤旁注射染料、放射性胶体或者同时注射两种物质指导 SLN 切除活检以确定转移发生和癌症分期.然而,这种方式是侵入性操作,使病人暴露于放射性条件下,重要的是其假阴性率居高不下,且诊断可能需要较长时间获得结果. Luke 等^[50]利用 PAI 对口腔癌前哨淋巴结转移模型小鼠进行研究,获得了血氧饱和度图像,并通过进一步定量分析发现淋巴结中血氧饱和度信号的减少与早期转移侵袭有关,这为大幅度提高目前方法的敏感性提供了参考.

<http://jxmu.xmu.edu.cn>

另外在动物模型中也实现了 PAI 对黑色素瘤淋巴结和远处微小转移的特异性检测^[13]. Lavaud 等^[15]通过多波长 PAI 对脑部肿瘤转移的成像发现,利用黑色素独特的吸收可识别脑部肿瘤的微小转移.可见,无标记 PAI 对肿瘤的临床诊断和分期具有潜在的应用价值.

1.4 脂肪组织

脂质作为体内一类重要的内源性物质,在肥胖、脂肪肝、动脉粥样硬化和 MI 等慢性疾病的鉴别中起着重要的作用.由于组织中主要内源性物质如血红蛋白、黑色素等的吸收峰值集中在电磁波谱的紫外可见部分,而脂质在 1 100~1 300 nm 和 1 650~1 850 nm 的近红外二区表现出区分度良好的吸收峰,吸收程度高于其他生物组织的主要成分(图 1),所以 PAI 利用

近红外二区的光激发能够区分血液和脂肪等生物成分^[51].研究者将一种新型的具有成本效益的高脉冲能量连续激光器与可调滤波器结合,进行高分辨率的光谱 PAI 并用于脂类的光谱分析,不仅得到了脂质分布图而且成功区分了 2 种不同的脂质成分(脂肪组织中的胆固醇和脂质),同时也区分了 3 个不同位置上富含脂质的脂肪组织^[11]. Sangha 等^[13]则通过高频超声系统和脉冲激光的耦合,在 1 210 nm 的光激发下获得了皮下和主动脉周围脂肪组织的图像.这些结果表明,PAI 作为一种高分辨率、快速、无标记、无创的方法,可补充目前已有成像方法的不足,具有准确诊断脂质相关疾病的潜力.表 1 总结了目前无标记 PAI 的多种应用案例.

表 1 无标记 PAI 的应用
Tab.1 Applications of label-free PAI

组织器官	成像深度/mm	分辨率/ μm	应用案例	临床转化现状
脑	2~3	100	大脑结构成像 ^[33] ;神经功能连接成像 ^[32]	动物实验
心脏	10	200	心脏和周围血管成像,心梗早期诊断 ^[22] ;指导射频消融术治疗房颤 ^[52]	动物实验
乳腺	40	255	乳腺癌 ^[45]	临床试验
肾脏	6~70	59~158	肾血管系统成像;多囊肾病;慢性肾病 ^[26]	动物实验
四肢	18	255	四肢血管网络 ^[31] ;血管畸形	临床试验
关节	6	100	关节组织结构 ^[53] ;类风湿性关节炎 ^[54]	临床试验
淋巴系统	50	<100	肿瘤前哨淋巴结转移早期诊断 ^[13,50]	动物实验
皮肤	6	约 100	皮肤黑色素瘤边界界定 ^[47] ;皮肤烧伤 ^[55]	临床试验

2 有标记 PAI

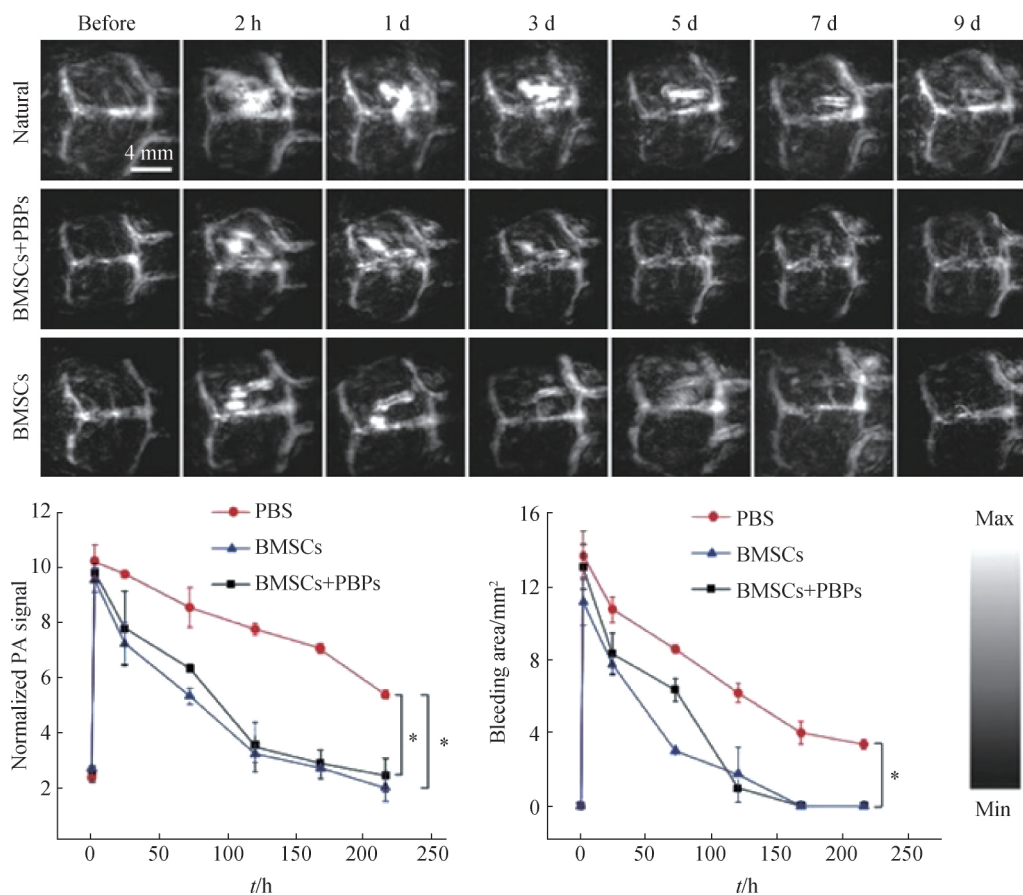
无标记 PAI 目前面临的问题主要有组织背景噪声大,激发源衰减和穿透深度差,只能追踪有限范围的生物活动过程.因此,开发有效的造影剂和特定部位增加信号可以扩大 PAI 在生物医学研究中的应用范围^[56-57].对比增强的有标记 PAI 的优势已在不同应用中得到体现,包括:评估肿瘤细胞受体表达的异质性^[58]和蛋白酶活性的可视化^[59];推进靶向癌症治疗研究,甚至可能在高分辨率下跟踪肿瘤或炎症模型中的免疫细胞浸润^[60],以增进对免疫治疗的作用机制和耐药性的理解;对肝肾代谢功能的测量等^[61-62].目前有标记 PAI 在小动物临床前研究中已广泛应用于多种疾病适应症,包括神经科学、心血管疾病和肿瘤学.

2.1 脑

血脑屏障的破坏是由多种神经系统疾病引起的,如脑肿瘤和外伤性脑损伤(脑外伤).脑血管渗漏的监测和疗效评价是脑损伤和脑水肿研究的重要内容. Li 等^[63]利用改良的普鲁士蓝(Prussian blue, PB)颗粒标记骨髓间充质干细胞,结合快速 PAT 技术对小鼠脑外伤进行无创监测和康复治疗,得到了血管分布和脑外伤出血区域的清晰图像,且追踪到干细胞的去处并监测到显著的治疗效果(图 4).这些发现为检测脑外伤、监测恢复过程,特别是追踪骨髓间充质干细胞提供了一种新的无创和高分辨率方法,可促进脑疾病的进一步研究.

脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)是一种多发于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的脑血管疾病,其特点是 β 淀粉样蛋白($A\beta$)沉积在大脑的软脑膜动脉、皮层动脉和静脉的壁上^[64].然

<http://jxmu.xmu.edu.cn>



PBS. 磷酸盐缓冲液; BMSCs. 骨髓间充质干细胞; PBPs. 普鲁士蓝颗粒. *表示差异显著 ($p < 0.05$).

图 4 不同实验组监测小鼠脑外伤的 PAI 图像^[63]

Fig. 4 PAI images of different experimental groups for monitoring traumatic brain injury in mice^[63]

而,目前尚缺乏体内成像方法精确定位 CAA. 结合 PAI 高分辨的成像特性, Liu 等^[65]合成了一种近红外高吸收且特异性靶向淀粉样蛋白斑块的克酮酸染料 (croconium dye for amyloid, CDA), 该探针在低功率激光照射下, 在 800 nm 处具有强吸收峰; 与具有代表性的吲哚菁绿 (indocyanine green, ICG)、金纳米棒相比, 该探针在相同质量浓度下可产生更强的光声信号, 实现对斑块的精准诊断和定位. 可见 PAI 在以 CDA 为基础的功能化探针辅助下, 能在监测脑血管淀粉样蛋白方面发挥重要作用, 这将为制定针对 CAA 等脑血管疾病的有效防治策略提供有力支持, 有利于对脑血管性斑块的形态学和病理学进行可视化研究.

2.2 消化系统

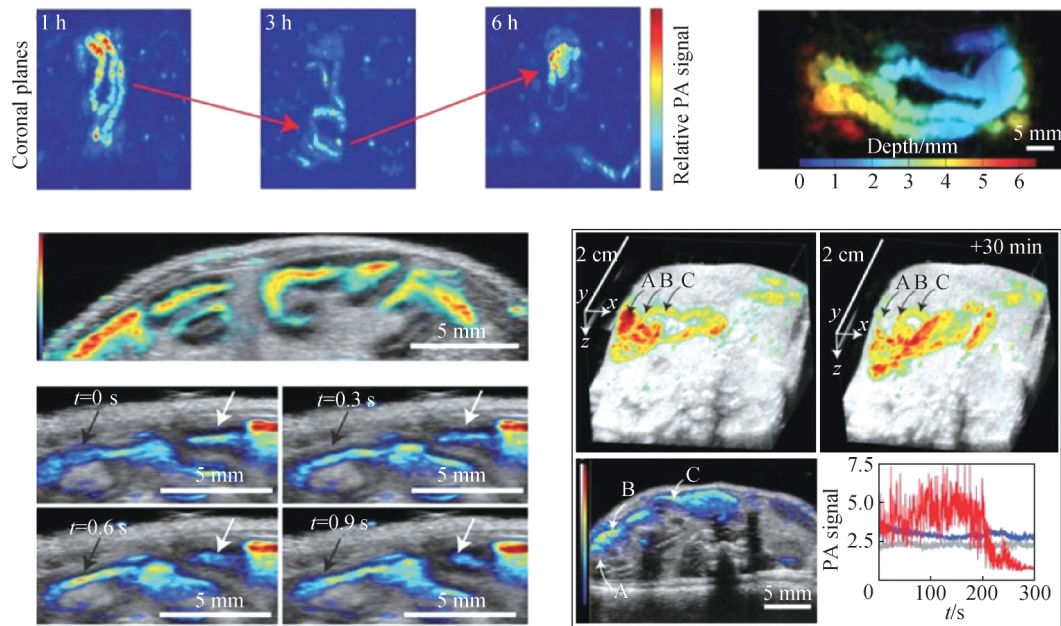
胃肠道疾病在临床实践中十分常见, 常用胶囊内窥镜、小肠镜、MRI、X 射线和超声波等评估胃肠道状况. 由于这些成像模式在安全性、可获得性或对比度方面受到限制, 并不适用于肠蠕动和分割等肠道动态过程的功能性成像. 为此, Zhang 等^[7]开发了一种口服

的纳米冻胶束, 可以承受胃肠道的恶劣条件且避免全身吸收, 从而产生良好的光声信号增强; 结合非侵入性、非电离的 PAI 技术, 实现了低背景、高分辨率的纳米材料在肠道分布的可视化和肠道功能的实时成像 (图 5).

此外, 肠道微生物群的稳态与宿主健康密切相关^[66]. 益生菌和致病菌的不平衡可影响多种细胞活动过程, 对人体产生不良影响, 可诱发结直肠癌^[67]. 因此, 快速准确地鉴定益生菌和病原菌对临床诊断和治疗具有重要意义. 然而, 由于缺乏空间分布信息, 目前的成分识别方法复杂且不及时. 研究者通过 PAI 获得了 ICG 和 PB 标记的肠道微生物组成和定量比例, 实验结果证实 PAI 结合光学探针可以实现无创、高分辨率地识别肠道微生物群, 特别是定量益生菌与病原菌的比例^[68]. 该技术在体内细菌检测方面具有一定的应用前景.

2.3 淋巴系统

淋巴系统负责体液平衡和免疫细胞的转运, 与肥

图 5 利用纳米胶束的肠道解剖和功能 PAI^[7]Fig. 5 Anatomical and functional PAI of the intestine with nanonaps^[7]

胖、糖尿病和癌症转移等多种疾病有关^[69]。然而目前活体成像技术的缺乏阻碍了人们对淋巴系统的认识。PAI 结合光学吸收染料或纳米粒子, 在应用于非侵入性可视化组织深处的淋巴管上具有很大潜力。Forbrich 等^[70]采用单波长和多光谱 PAI 方法, 在血管网络和血氧饱和图的背景下, 可实时成像小鼠模型中的淋巴管流通过程, 还可快速分离 ICG 纳米粒子、伊文思蓝、亚加蓝、含氧和脱氧血红蛋白。另外, 免疫细胞的迁移是免疫应答的关键。虽然近年来光学显微技术的进步使人们能够直接观察活体的免疫细胞活动, 但是该技术的穿透深度相对较浅, 免疫细胞迁移过程的可视化也一直受到限制。基于 PAI 的优良特性, Zheng 等^[60]合成了一种优良的近红外光声和荧光对比剂, 即用 NIR-797-异硫氰酸酯标记 T 细胞, 结合快速 PAI 技术, 可在 9.5 mm 深度下非侵入性地观察到淋巴结、细菌感染和肿瘤中 T 细胞在不同时间点的动态变化, 呈现免疫反应过程。可见 PAI 在提高人们对淋巴系统和免疫应答的认识方面有很大的潜力, 其发展将有助于人们对体液平衡和免疫细胞运输机制的理解。

2.4 泌尿系统

肾功能是指肾脏排出代谢废物、维持机体酸碱和电解质平衡的能力。肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)是评价肾功能的指标之一。目前多种纳米材料在生物医学研究中备受关注, 而肾脏是纳米材料

体内代谢的主要途径之一。因此, 高时空分辨率下对纳米颗粒的肾脏清除过程进行无创监测, 不仅可在纳米尺度显著提高对肾病的基本认识, 而且还将赋予纳米颗粒用于肾脏疾病早期检测的新功能。PAI 已被用于肾脏血管和损伤的无创成像, 然而强的血红蛋白光声信号一直是肾脏内可视化纳米颗粒体内运输的障碍。为了解决这一难题, Jiang 等^[62]合成了谷胱甘肽包裹的 Au₂₅ 纳米团簇(Au₂₅(SG)₁₈), 该纳米团簇具有高度的肾脏清除率, 在近红外区域具有很强的吸收能力; 利用高时空分辨率 PAI, 在 800 nm 的光激发下无创地展示了 Au₂₅(SG)₁₈ 在体内从主动脉到肾实质并随后消除到肾盂的过程, 同时还精确地量化了正常和病变小鼠肾脏的 GFR。考虑到 GFR 在肾功能评价中的临床意义以及金纳米颗粒在多种成像中的优势, 该结果不仅提高了人们对纳米颗粒与肾脏相互作用的基本认识, 而且促进了 PAI 检测肾功能的研究。

膀胱成像是监测尿失禁、膀胱输尿管返流、膀胱炎、膀胱癌等多种泌尿系统疾病的关键。常见的临床膀胱成像技术包括膀胱造影、膀胱镜检查、超声波和光学成像。目前用于膀胱成像的各种成像技术都存在一些局限性, 包括电离辐射大、侵入性强、成像深度浅、分辨率低、灵敏度不够等。研究者将 ICG 增强的碳纳米管注射到大鼠体内, 通过 PAI 可无创地监测到膀胱输尿管返流^[71]; 或者将亚甲蓝(MB)、ICG 等染料用于膀胱成像^[72]。不同研究均证明非侵入性、非电离性和高分辨率的 PAI 在外源性造影剂辅助下能实现膀

<http://jxmu.xmu.edu.cn>

胱相关疾病的检测,可作为膀胱成像的一种替代方法.

2.5 肿瘤

有标记 PAI 通过靶向肿瘤细胞或血管的外源性对比剂,可以在体内特异性检测和监测多种肿瘤的生物活动过程.脑胶质瘤是世界范围内最致命的颅内恶性肿瘤,其预后差,死亡率高^[73],目前的诊断和治疗受到肿瘤位置评估不准确和脑内手术边界模糊的限制. Liu 等^[74]开发了一种具有靶向性聚集光声增强的近红外二区探针 A1094@RGD-HBc,实验结果显示当其被封装于有限空间的 HBc 蛋白壳载体内, A1094@RGD 表现出增强的近红外二区吸收和光声对比度,通过 PAI 可获得深部脑胶质瘤图像. Jiang 等^[75]则开发了一系列基于半导体聚合物纳米颗粒的可代谢近红外二区 PAI 药物,这些纳米制剂具有很高的光热转换效率,并在 1 064 nm 处发出增强的光声信号,使其能够在低剂量下对活体动物皮下肿瘤和完整颅骨下的深部脑血管系统进行敏感的 PAI. 可见,有标记 PAI 在研究原位脑肿瘤和脑血管疾病中具有广阔的应用前景.

近年来,小肝癌的早期检出率随着诊断技术的进步而提高,但准确判断直径小于 2 cm 的结节是肝癌还是肝硬化仍然是挑战^[76]. 基于 PAI 高灵敏和高分

辨率的特性, Deng 等^[77]开发了一种识别肝癌细胞膜上生物标志物 GPC3 的特异性靶向肝癌的光声信号增强探针,可以鉴别微小肝癌和肝硬化小结节,实现小肝癌的早期精准诊断. Hudson 等^[78]通过将表皮生长因子蛋白与罗丹明染料 CF-750 结合,探索了 PAI 在胰腺癌小鼠模型中检测肿瘤表皮生长因子受体表达的潜力. Kimbrough 等^[79]通过 PAI 结合靶向探针 syndecan-1,在体内可靠地检测出胰腺癌的位置,并展示了肿瘤与周围组织的解剖结构.

有标记 PAI 除了在肿瘤诊断中表现出独特的价值外,在肿瘤疗效评价上也有很好的应用前景. 传统的评价方法如组织活检等,要么是侵入性的,存在潜在的并发症,要么是延迟性的,难以捕捉到快速的病理变化. PAI 联合 ICG 评价抗血管生成治疗对肿瘤血管通透性变化的研究发现, ICG 在肿瘤模型小鼠的器官和肿瘤中外溢,可用于癌症治疗早期发现血管通透性的变化^[80]. 大量研究表明,有标记 PAI 表现出集诊断和监测治疗效果为一体的优点,可以在很早期有效地为肿瘤诊断、药物递送和化疗反应监测提供多功能一体化平台. 表 2 总结了近年来有标记 PAI 在不同领域的应用案例. 未来 PAI 有望被用于检测诊疗一体化的纳米颗粒抗癌治疗反应并监测体内药物的药代动力学特征.

表 2 外源性光声分子探针的不同应用

Tab. 2 Different applications of exogenous photoacoustic molecular probes

种类	举例	安全性	应用案例	临床转化现状
FDA 已批准	ICG、MB、金纳米棒	高	肠道微生物识别 ^[68] ; 淋巴系统成像 ^[66] ; 膀胱成像 ^[72] ; 血管通透性检测 ^[75] ; 淋巴管成像 ^[70] ; 生物成像、热疗和药物传递 ^[81]	已转化临床
有机小分子	[18F]CDA-3, NIR-797-异硫氰酸酯, syndecan-1	中	脑血管淀粉样斑块病变识别 ^[61] ; 炎症和肿瘤发生时免疫反应及正常淋巴结中 T 细胞的活动 ^[62] ; 胰腺癌成像 ^[75]	动物实验
有机高分子	A1094@RGD-HBc, 纳米冻胶束	中	胃肠道功能检测 ^[7] ; 脑胶质瘤成像 ^[70]	动物实验
无机物	Au ₂₅ (SG) ₁₈ , PB	低	肾功能测量 ^[58] ; 肠道微生物识别 ^[64]	动物实验
其他	FeSe ₂ -PEG-peptide	低	鉴别微小肝癌和肝硬化 ^[73]	动物实验

3 总结与展望

PAI 具有高安全性、高分辨率以及实时成像等优点,能够提供生物组织结构、功能、代谢等方面的重要信息,被证明在生物医学多个领域具有重要的应用价值. 一方面仅基于内源性光吸收物, PAI 可以实现血

管、解剖结构和体内氧代谢成像; 另一方面借助外源性对比剂可以提高成像质量, 扩大 PAI 的应用范围, 针对性地解决生命科学问题, 如结合靶向性诊疗一体化探针实现肿瘤的检测和治疗等. PAI 将进一步克服技术难题, 为生物医学研究提供强大的技术手段, 使生物医学研究能够在超出光学散射极限的深度下进行高分辨率成像, 填补深部组织高分辨率成像的技术

<http://jxmu.xmu.edu.cn>

方法空白. PAI 已在生命科学领域的应用中日益普及,临床前应用包括血管、肿瘤微环境、药物代谢、脑功能、生物标志物和免疫活动成像,临床应用包括黑色素瘤成像和乳腺癌检测以及血氧和组织代谢成像.随着该技术的进一步发展,PAI 将在基础研究和临床应用中发挥更大的作用并产生深远的影响.

参考文献:

- [1] BELL A G. Upon the production and reproduction of sound by light [J]. American Journal of Science, 1880, 20:305-324.
- [2] XU M H, WANG V L H. Photoacoustic imaging in biomedicine[J]. Review of Scientific Instruments, 2006, 77(4): 041101.
- [3] GUO Z, LI L, WANG L V. On the speckle-free nature of photoacoustic tomography[J]. Medical Physics, 2009, 36(9):4084-4088.
- [4] HU S, MASLOV K, WANG L V. Second-generation optical-resolution photoacoustic microscopy with improved sensitivity and speed[J]. Optics Letters, 2011, 36(7): 1134-1136.
- [5] WANG Y, MASLOV K, ZHANG Y, et al. Fiber-laser-based photoacoustic microscopy and melanoma cell detection [J]. Journal of Biomedical Optics, 2011, 16(1):011014.
- [6] YAO J J, MASLOV K I, ZHANG Y, et al. Label-free oxygen-metabolic photoacoustic microscopy *in vivo* [J]. Journal of Biomedical Optics, 2011, 16(7):076003.
- [7] ZHANG Y M, JEON M, RICH L J, et al. Non-invasive multimodal functional imaging of the intestine with frozen micellar naphthalocyanines [J]. Nature Nanotechnology, 2014, 9(8):631-638.
- [8] LEE C, KIM J, ZHANG Y M, et al. Dual-color photoacoustic lymph node imaging using nanoformulated naphthalocyanines [J]. Biomaterials, 2015, 73:142-148.
- [9] NIE L M, CHEN X Y. Structural and functional photoacoustic molecular tomography aided by emerging contrast agents [J]. Chemical Society Reviews, 2014, 43(20):7132-7170.
- [10] YAO J J, WANG V L H. Photoacoustic microscopy[J]. Laser & Photonics Reviews, 2013, 7(5):758-778.
- [11] ZHANG H F, 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.
- [12] DASA M K, MARKOS C, MARIA M, et al. High-pulse energy supercontinuum laser for high-resolution spectroscopic photoacoustic imaging of lipids in the 1650-1850 nm region [J]. Biomedical Optics Express, 2018, 9(4): 1762-1770.
- [13] SANGHA G S, PHILLIPS E H, GOERGEN C J. *In vivo* photoacoustic lipid imaging in mice using the second near-infrared window [J]. Biomedical Optics Express, 2017, 8(2):736-742.
- [14] NEUSCHMELTING V, LOCKAU H, NTZIACHRISTOS V, et al. Lymph node micrometastases and in-transit metastases from melanoma: *in vivo* detection with multispectral optoacoustic imaging in a mouse model [J]. Radiology, 2016, 280(1):137-150.
- [15] LAVAUD J, HENRY M, COLL J L, et al. Exploration of melanoma metastases in mice brains using endogenous contrast photoacoustic imaging[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2017, 532(2):704-709.
- [16] WOLF P A, MITCHELL J B, BAKER C S, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs[J]. Archives of Internal Medicine, 1998, 158(3): 229-234.
- [17] BENJAMIN E J, WOLF P A, DAGOSTINO R B, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham heart study[J]. Circulation, 1998, 98(10): 946-952.
- [18] SHAH D. A critical appraisal of cardiac ablation technology for catheter-based treatment of atrial fibrillation [J]. Expert Review of Medical Devices, 2011, 8(1):49-55.
- [19] DANA N, DI BIASE L, NATALE A, et al. *In vitro* photoacoustic visualization of myocardial ablation lesions [J]. Heart Rhythm, 2014, 11(1):150-157.
- [20] ACHARYA D, LOYAGA-RENDON R Y, PAMBOUKIAN S V, et al. Ventricular assist device in acute myocardial infarction [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2016, 67(16):1871-1880.
- [21] NGUYEN H L, YARZEBSKI J, LESSARD D, et al. Ten-year (2001-2011) trends in the incidence rates and short-term outcomes of early versus late onset cardiogenic shock after hospitalization for acute myocardial infarction[J]. Journal of the American Heart Association, 2017, 6(6):e005566.
- [22] LÜ J, PENG Y, LI S, et al. Hemispherical photoacoustic imaging of myocardial infarction; *in vivo* detection and monitoring [J]. European Radiology, 2018, 28(5): 2176-2183.
- [23] KOBAYASHI H, KAWAMOTO S, JO S K, et al. Renal tubular damage detected by dynamic micro-MRI with a dendrimer-based magnetic resonance contrast agent[J]. Kidney International, 2002, 61(6):1980-1985.
- [24] LINDNER J R, SONG J, CHRISTIANSEN J, et al. Ultrasound assessment of inflammation and renal tissue

- injury with microbubbles targeted to P-selectin [J]. *Circulation*, 2001, 104(17): 2107-2112.
- [25] EHLING J, BABICKOVA J, GREMSE F, et al. Quantitative micro-computed tomography imaging of vascular dysfunction in progressive kidney diseases[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2016, 27(2): 520-532.
- [26] OGUNLADE O, CONNELL J J, HUANG J L, et al. *In vivo* three-dimensional photoacoustic imaging of the renal vasculature in preclinical rodent models [J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2018, 314(6): F1145-F1153.
- [27] REDONDO P. Vascular malformations I. Concept, classification, pathogenesis and clinical features [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2007, 98(3): 141-158.
- [28] MULLIKEN J B, GLOWACKI J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics [J]. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1982, 69(3): 412-422.
- [29] ODEYINDE S O, KANGESU L, BADRAN M. Sclerotherapy for vascular malformations: complications and a review of techniques to avoid them[J]. *Journal of Plastic Reconstructive Aesthetic Surgery*, 2013, 66(2): 215-223.
- [30] SUN J W, ZHOU Q, YANG S H. Label-free photoacoustic imaging guided sclerotherapy for vascular malformations: a feasibility study[J]. *Optics Express*, 2018, 26(4): 4967-4978.
- [31] WRAY P, LIN L, HU P, et al. Photoacoustic computed tomography of human extremities [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2019, 24(2): 1-8.
- [32] NASIRIAVANAKI M, XIA J, WAN H, et al. High-resolution photoacoustic tomography of resting-state functional connectivity in the mouse brain[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(1): 21-26.
- [33] LI L, XIA J, LI G, et al. Label-free photoacoustic tomography of whole mouse brain structures *ex vivo*[J]. *Neurophotonics*, 2016, 3(3): 035001.
- [34] OLEFIR I, GHAZARYAN A, YANG H, et al. Spatial and spectral mapping and decomposition of neural dynamics and organization of the mouse brain with multispectral photoacoustic tomography[J]. *Cell Reports*, 2019, 26(10): 2833-2846.
- [35] HAI P F, ZHOU Y, ZHANG R Y, et al. Label-free high-throughput detection and quantification of circulating melanoma tumor cell clusters by linear-array-based photoacoustic tomography [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22(4): 41004.
- [36] MILLER A B, WALL C, BAINES C J, et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian national breast screening study: randomised screening trial[J]. *British Medical Journal*, 2014, 348: g3666.
- [37] BURTON R, BELL R. The global challenge of reducing breast cancer mortality [J]. *The Oncologist*, 2013, 18(S): 3-5.
- [38] FREER P E. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening [J]. *Radiographics*, 2015, 35(2): 302-315.
- [39] HOOLEY R J, SCOUTT L M, PHILPOTTS L E. Breast ultrasonography: state of the art[J]. *Radiology*, 2013, 268(3): 642-659.
- [40] IBRAHIM D, FROBERG B, WOLF A, et al. Heavy metal poisoning: clinical presentations and pathophysiology [J]. *Clinics in Laboratory Medicine*, 2006, 26(1): 67-97.
- [41] PIRAS D, XIA W F, STEENBERGEN W, et al. Photoacoustic imaging of the breast using the twente photoacoustic mammoscope: present status and future perspectives [J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2010, 16(4): 730-739.
- [42] ERMILOV S A, KHAMAPIRAD T, CONJUSTEAU A, et al. Laser photoacoustic imaging system for detection of breast cancer [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2009, 14(2): 024007.
- [43] KRUGER R A, KUZMIAK C M, LAM R B, et al. Dedicated 3D photoacoustic breast imaging [J]. *Medical Physics*, 2013, 40(11): 113301.
- [44] KITAI T, TORII M, SUGIE T, et al. Photoacoustic mammography: initial clinical results [J]. *Breast Cancer*, 2014, 21(2): 146-153.
- [45] LIN L, HU P, SHI J, et al. Single-breath-hold photoacoustic computed tomography of the breast [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 2352.
- [46] JERANT A F, JOHNSON J T, SHERIDAN C D, et al. Early detection and treatment of skin cancer [J]. *American Family Physician*, 2000, 62(2): 357-368, 375-376, 381-382.
- [47] ZHOU Y, TRIPATHI S V, ROSMAN I, et al. Noninvasive determination of melanoma depth using a handheld photoacoustic probe [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2017, 137(6): 1370-1372.
- [48] BREATHNACH A, CONCANNON E, DORAIRAJ J J, et al. Preoperative measurement of cutaneous melanoma and nevi thickness with photoacoustic imaging [J]. *Journal of Medical Imaging*, 2018, 5(1): 015004.

- [49] SLEEMAN J, STEEG P S. Cancer metastasis as a therapeutic target[J]. *European Journal of Cancer*, 2010, 46(7):1177-1180.
- [50] LUKE G P, EMELIANOV S Y. Label-free detection of lymph node metastases with US-guided functional photoacoustic imaging[J]. *Radiology*, 2015, 277(2):435-442.
- [51] ALLEN T J, HALL A, DHILLON A P, et al. Spectroscopic photoacoustic imaging of lipid-rich plaques in the human aorta in the 740 to 1 400 nm wavelength range[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(6):061209.
- [52] DANA N, DI BIASE L, NATALE A, et al. *In vitro* photoacoustic visualization of myocardial ablation lesions[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(1):150-157.
- [53] XI L, JIANG H B. High resolution three-dimensional photoacoustic imaging of human finger joints *in vivo* [J]. *Applied Physics Letters*, 2015, 107(6):063701.
- [54] JO J, XU G, CAO M, et al. A Functional study of human inflammatory arthritis using photoacoustic imaging[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1):15026.
- [55] NAM S Y, CHUNG E, SUGGS L J, et al. Combined ultrasound and photoacoustic imaging to noninvasively assess burn injury and selectively monitor a regenerative tissue-engineered construct[J]. *Tissue Engineering Part C: Methods*, 2015, 21(6):557-566.
- [56] KIM C, FAVAZZA C, WANG L V. *In vivo* photoacoustic tomography of chemicals: high-resolution functional and molecular optical imaging at new depths[J]. *Chemical Reviews*, 2010, 110(5):2756-2782.
- [57] WANG L V, YAO J J. A practical guide to photoacoustic tomography in the life sciences[J]. *Nature Methods*, 2016, 13(8):627-638.
- [58] LI P C, WANG C R, SHIEH D B, et al. *In vivo* photoacoustic molecular imaging with simultaneous multiple selective targeting using antibody-conjugated gold nanorods[J]. *Optics Express*, 2008, 16(23):18605-18615.
- [59] LEVI J, KOTHAPALLI S R, MA T J, et al. Design, synthesis, and imaging of an activatable photoacoustic probe[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(32):11264-11269.
- [60] ZHENG S, LI H H, LAI K J, et al. Noninvasive photoacoustic and fluorescent tracking of optical dye labeled T cellular activities of diseased sites at new depth[J]. *Journal of Biophotonics*, 2018, 11(9):e201800073.
- [61] BRILLANT N, ELMASRY M, BURTON N C, et al. Dynamic and accurate assessment of acetaminophen-induced hepatotoxicity by integrated photoacoustic imaging and mechanistic biomarkers *in vivo* [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2017, 332:64-74.
- [62] JIANG X Y, DU B J, TANG S H, et al. Photoacoustic imaging of nanoparticle transport in the kidneys at high temporal resolution[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 58(18):5994-6000.
- [63] LI W T, CHEN R H, LV J, et al. *In vivo* photoacoustic imaging of brain injury and rehabilitation by high-efficient near-infrared dye labeled mesenchymal stem cells with enhanced brain barrier permeability [J]. *Advanced Science*, 2018, 5(2):1700277.
- [64] JELLINGER K A. Prevalence and impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer and lewy body diseases [J]. *Neurodegenerative Diseases*, 2010, 7(1/2/3):112-115.
- [65] LIU Y J, YANG Y P, SUN M J, et al. Highly specific noninvasive photoacoustic and positron emission tomography of brain plaque with functionalized croconium dye labeled by a radiotracer[J]. *Chemical Science*, 2017, 8(4):2710-2716.
- [66] ZMORA N, ZEEVI D, KOREM T, et al. Taking it personally: personalized utilization of the human microbiome in health and disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(1):12-20.
- [67] BRENNAN C A, GARRETT W S. Gut microbiota, inflammation, and colorectal cancer[J]. *Annual Review of Microbiology*, 2016, 70:395-411.
- [68] HUANG X X, SHI Y, LIU Y J, et al. Noninvasive photoacoustic identification and imaging of gut microbes [J]. *Optics Letters*, 2017, 42(15):2938-2940.
- [69] SCALLAN J P, ZAWIEJA S D, CASTORENA-GONZALEZ J A, et al. Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms and malfunction[J]. *The Journal of Physiology*, 2016, 594(20):5749-5768.
- [70] FORBRICH A, HEINMILLER A, ZEMP R J. Photoacoustic imaging of lymphatic pumping[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22(10):1-6.
- [71] KOO 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 & Biology*, 2012, 57(23):7853-7862.
- [72] PARK S, KIM J, JEON M, et al. *In vivo* photoacoustic and fluorescence cystography using clinically relevant dual modal indocyanine green [J]. *Sensors*, 2014, 14(10):19660-19668.
- [73] STURM D, BENDER S, JONES D T W, et al. Paediatric

- and adult glioblastoma: multiform (epi)genomic culprits emerge[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14(2): 92-107.
- [74] LIU Y J, LIU H H, YAN H X, et al. Aggregation-induced absorption enhancement for deep near-infrared II photoacoustic imaging of brain gliomas *in vivo* [J]. *Advanced Science*, 2019, 6(8): e1801615.
- [75] JIANG Y, UPPUTURI P K, XIE C, et al. Metabolizable semiconducting polymer nanoparticles for second near-infrared photoacoustic imaging[J]. *Advanced Materials*, 2019, 31(11): e1808166.
- [76] FORNER A, LLOVET J M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *The Lancet*, 2012, 379(9822): 1245-1255.
- [77] DENG H, SHANG W T, LU G H, et al. Targeted and multifunctional technology for identification between hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(6): 14526-14537.
- [78] HUDSON S V, HUANG J S, YIN W, et al. Targeted noninvasive imaging of EGFR-expressing orthotopic pancreatic cancer using multispectral optoacoustic tomography[J]. *Cancer Research*, 2014, 74(21): 6271-6279.
- [79] KIMBROUGH C W, HUDSON S, KHANAL A, et al. Orthotopic pancreatic tumors detected by optoacoustic tomography using syndecan-1 [J]. *Journal of Surgical Research*, 2015, 193(1): 246-254.
- [80] OKUMURA K, YOSHIDA K, YOSHIOKA K, et al. Photoacoustic imaging of tumour vascular permeability with indocyanine green in a mouse model[J]. *European Radiology Experimental*, 2018, 2(1): 5.
- [81] HAINE A T, NIIDOME T. Gold nanorods as nanodevices for bioimaging, photothermal therapeutics, and drug delivery[J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2017, 65(7): 625-628.

Recent progresses of photoacoustic imaging in biomedical applications

HUANG Shanshan, NIE Liming*

(Center for Molecular Imaging and Translational Medicine, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: Photoacoustic imaging (PAI) is a new biomedical imaging method which combines advantages of optical imaging and ultrasonography with rich contrast, high spatial resolution and deep penetration. The outstanding features of PAI are to reveal the physiological characteristics with light absorptional differences of endogenous chromophores, such as hemoglobin, lipid, melanin, collagen and water, and to present multi-contrast images of different biological tissues with structural, functional, metabolic and histological information. Besides, molecular PAI with exogenous contrast agents can further enhance the image contrast and depth, specifically map low-absorbance tissues and organs, such as lymphatic system, bladder and intestinal tract, and promote accurate diagnosis or track the deep tissue biological activities, such as the immunoreaction. Nowadays, PAI which can actually be called molecular PAI has been widely applied in biomedical studies, but a relevant systematic summary is lacking. In this review, we summarize the typical applications and recent progresses in biomedical studies in two aspects of label-free photoacoustic molecular imaging and labeled photoacoustic molecular imaging, and their prospects in clinical translation.

Keywords: label-free photoacoustic molecular imaging; labeled photoacoustic molecular imaging; biomedicine; disease diagnosis; clinical translation

南强青年学者简介:



聂立铭(1983—), 理学博士, 教授, 国家优青获得者. 入选首批南强青年拔尖人才(2018年)、福建省杰出青年基金(2017年)、浙江省特聘专家(2015年). 获 ACS 青年科学家奖(2016年)、华夏医学科技奖一等奖(2017年).

长期致力于发展以光学成像技术为主的新型多模影像并应用于肿瘤诊疗, 自主研制了高分辨率的光声成像仪, 结合特异性多模分子探针, 从分子、微血管、组织等层面实现肿瘤等疾病的精准诊断. 以通信作者发表 SCI 论文 40 余篇. 作为项目负责人主持国家自然科学基金 4 项, 主持科技部 863 子项目 1 项, 获中/美授权专利 5 项.

<http://jxmu.xmu.edu.cn>