

• 综 述 •

有机荧光探针辅助的近红外荧光成像技术在宫颈癌中的应用

朱丽君¹, 张琳雪², 周明璋¹, 努尔尼沙·阿力甫²

1 新疆医科大学 公共卫生学院, 新疆 乌鲁木齐 830011

2 新疆医科大学 医学工程技术学院, 新疆 乌鲁木齐 830011

朱丽君, 张琳雪, 周明璋, 等. 有机荧光探针辅助的近红外荧光成像技术在宫颈癌中的应用. 生物工程学报, 2021, 37(8): 2678-2687.

Zhu LJ, Zhang LX, Zhou MZ, et al. Application of organic fluorescent probe-assisted near infrared fluorescence imaging in cervical cancer. Chin J Biotech, 2021, 37(8): 2678-2687.

摘 要: 荧光成像已被广泛应用于生物医学和临床诊断领域。近红外 (Near-infrared, NIR, 700–1 700 nm) 荧光成像在 NIR 波段对生物组织显影, 与可见光波段 (400–760 nm) 的传统荧光成像相比, 更有助于提高成像的信噪比和灵敏度。高质量的荧光成像需要借助良好的荧光探针, 纳米技术的快速发展使具备良好荧光特性的有机染料不断涌现。与无机荧光探针相比, 有机荧光探针具有安全性高、生物相容性好、光学稳定性强等优点。因此有机荧光探针辅助的 NIR 荧光成像可为研究者提供生物样品的结构和动态信息, 是当前光学、化学、生物医学等多学科交叉研究领域的热点。文中结合近年来有机荧光探针在宫颈癌成像应用中的研究, 概述了几种典型的有机荧光探针辅助 NIR 荧光成像在宫颈癌中的应用, 如吡啶菁绿、七甲川菁染料、罗丹明类荧光探针和聚合物荧光纳米颗粒, 并对其发展前景和应用价值进行了展望。

关键词: 有机荧光探针, 宫颈癌, 近红外荧光成像, 吡啶菁绿, 七甲川菁染料

Application of organic fluorescent probe-assisted near infrared fluorescence imaging in cervical cancer diagnosis

Lijun Zhu¹, Linxue Zhang², Mingzhang Zhou¹, and Nuernisha Alifu²

1 Institute of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang, China

2 School of Medical Engineering and Technology, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang, China

Abstract: Fluorescence imaging has been widely used in the fields of biomedicine and clinical diagnosis. Compared with

Received: September 23, 2020; **Accepted:** February 1, 2021

Supported by: National Natural Science Foundation of China (No. 82060326), Fundamental Research Funds for the Central Universities and State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia Fund, China (No. SKL-HIDCA-2019-3), Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (No. 2020D01C151).

Corresponding author: Nuernisha Alifu. Tel: +86-6501-0991-2110399; E-mail: 11530034@zju.edu.cn

国家自然科学基金 (No. 82060326), 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题重点项目 (No. SKL-HIDCA-2019-3), 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (No. 2020D01C151) 资助。

网络出版时间: 2021-02-22

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20210222.1510.001.html>

traditional fluorescence imaging in the visible spectral region (400–760 nm), near-infrared (NIR, 700–1 700 nm) fluorescence imaging is more helpful to improve the signal-to-noise ratio and the sensitivity of imaging. Highly-sensitive fluorescent probes are required for high-quality fluorescence imaging, and the rapid development of nanotechnology has led to the emergence of organic dyes with excellent fluorescent properties. Among them, organic fluorescent probes with the advantages of high safety, good biocompatibility, and high optical stability, are more favorable than inorganic fluorescent probes. Therefore, NIR fluorescence imaging assisted with organic fluorescent probes can provide more structural and dynamic information of biological samples to the researchers, which becomes a hot spot in the interdisciplinary research field of optics, chemistry and biomedicine. This review summarizes the application of NIR organic fluorescent probes in cervical cancer imaging. Several typical organic fluorescent probes (such as indocyanine green, heptamethine cyanine dye, rhodamine and polymer fluorescent nanoparticles) assisted NIR fluorescence imaging and their applications in cervical cancer diagnosis were introduced, and the future development and application of these techniques were discussed.

Keywords: organic fluorescent probes, cervical cancer, near infrared fluorescence imaging, indocyanine green, heptamethine cyanine dye

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一^[1-3], 全球宫颈癌新发病例中约有 1/3 的病例在中国^[4]。宫颈癌逐年上升的发病率和发病年龄的日益年轻化^[5]使其成为研究者近年来关注的热点。由于宫颈癌临床研究的重点是围绕高危人群的筛查和早期诊断^[6], 通过早期诊断有助于预防宫颈癌发生进一步恶化, 所以早期诊断在其临床治疗中起关键作用^[7]。随着影像技术的发展, 宫颈癌诊断方法也取得较大进展, 目前用于宫颈癌早期诊断的方法有巴氏涂片、液基细胞学检测^[8]、人乳头瘤病毒 (Human papillomavirus, HPV) 检测^[9]、阴道镜^[10]、宫颈锥切术等^[6], 但此类诊断方法的敏感性差、特异度低, 存在较高的假阴性和假阳性^[11]。之后, 成像领域中出现的新兴成像技术——荧光成像, 有效改善了传统诊断方法的不足, 并在临床上起到辅助诊断宫颈癌的作用, 提高了其诊断水平。

荧光成像是生物医学和临床诊断中应用广泛的成像方式之一, 其主要借助于生物体荧光特性的变化来获取光学图像^[12]。传统的医学影像技术如 X 射线、超声、电子计算机断层扫描 (Computed tomography, CT)、核磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI)^[13]等, 存在辐射较大、使用成本较高等缺点。与传统医学成像相比, 荧光成像具有无损伤、高特异性、高灵敏度等优势,

并能在细胞层面获得更高的分辨率, 对特定组织和生命体进行原位、定量、实时的监测^[14]。

近红外 (Near-infrared, NIR) 荧光成像的光学波段范围在 700–1 700 nm^[15], 是荧光成像领域的重要分支。与可见光相比, 该波段的光在生物组织内散射较低, 具有穿透更深组织的穿透力, 可获取清晰且信噪比较高的显影图。目前已有多种借助于 NIR 波段发光的荧光探针用于肿瘤探测和定位研究^[16]。

选择合适的荧光探针是 NIR 荧光成像的关键所在, NIR 波段内发光的有机荧光探针由于其良好的生物安全性, 在成像和疾病诊断中具有较好的应用前景^[17]。有机荧光探针主要应用于肿瘤、炎症和心血管疾病的早期诊断及治疗疗效的动态监测, 从分子层面为疾病的发生、发展提供有效信息^[18]。现今用于肿瘤探测和定位研究的有机荧光染料有吲哚青绿 (Indocyanine green, ICG)、ICG 衍生物、Cy 系列菁染料、IRDye 系列菁染料^[19], 因为大多数染料缺乏对肿瘤的特异性选择, 所以需要标记到特异的靶向分子上如抗体、抗体片段、蛋白质和多肽^[20-21]等, 从而提高染料的特异性。

现如今, NIR 荧光成像技术已成为医学诊断领域研究工作者关注的热点。本文归纳概述了近几年国内外学者研究的 ICG、七甲川菁染料 IR-783 (Heptamethine cyanine dye IR-783)、罗

丹明 (Rhodamine) 和聚合物纳米体系 (Polymer nanosystem) 等几种 NIR 荧光探针, 并结合 ICG 和 Rhodamine 等有机荧光探针辅助 NIR 荧光成像在宫颈癌中应用, 对荧光探针的未来发展和潜在应用价值作出了展望。

1 几种典型的近红外有机荧光探针及其在宫颈癌中的应用

目前常用于生物医学和宫颈癌研究的 NIR 有机荧光探针包括 ICG、IR-783、Rhodamine、聚合物荧光纳米颗粒 (Polymer fluorescent nanoparticles)

1.1 有机染料 ICG

有机染料 ICG^[22] 的激发波长为 780 nm, 发射波长为 810 nm, 是现阶段最常用的 NIR 荧光染料之一。美国食品药品监督管理局 (US Food and Drug Administration, FDA) 将 ICG 批准用于人体并将其列为妊娠 C 级药物^[23-24]。虽然 ICG 被 FDA 列为属于妊娠危险性 C 级的药物, 但其对母体和胎儿无不良影响, 因此 ICG 已被广泛应用于孕妇宫颈癌前哨淋巴结检测^[24]。作为 NIR 荧光载体, ICG 与血浆蛋白结合形成纳米颗粒, 在肿瘤高通透性与滞留效应的影响下聚集在宫颈癌变组织中^[25], 以观测肿瘤内部的动态信息。

ICG 也可作为示踪剂, 示踪前哨淋巴结 (Sentinel lymph node, SLN) 应用在宫颈癌手术中^[24,26], 通过对 SLN 显影进行淋巴活检判断是否存在淋巴转移。临床早期使用的示踪剂为蓝染料 (Blue dye), 存在染色敏感性差、阳性预测值偏低等缺点。将蓝染料与放射性示踪剂结合对至少一侧和双侧 SLN 检出率提升并不明显。且放射性核素在国内的使用和管理存在一定困难, 无法推广使用。临床建议在未检测到 SLN 的一侧进行完全盆腔淋巴结切除术, 但手术时间长, 并伴有术中血管损伤、术后下肢淋巴水肿等并发症, 增加了长期发病率的风险^[27]。为减轻手术风险, ICG

已被探索作为一种替代蓝染料的标记染料, 用于宫颈癌的淋巴定位。国际疾病控制与预防中心。美国国家疾病控制与预防中心将 ICG 公认为临床上最有用的近红外淋巴标测剂, 在临床上已投入使用 20 年^[28]。Papadia 等和 Robson 等^[24,29] 在临床试验中将 0.5 mg/kg 的 ICG 静脉注射在孕龄为 12-38 周的孕妇体内, 观测孕妇肝脏血流、心排血量和肝脏排泄量。对胎儿血液样本进行检测发现, 静脉注射 0.5-5.0 mg/kg 的 ICG 未对胎儿造成伤害^[30]。该实验注射 ICG 的剂量高于 SLN 定位所用的剂量, 这表明 ICG 具有良好的安全性和较低的毒性。

ICG 示踪与传统联合示踪相比, 具有灵敏度高、显影速度快的优势^[31], 凭借其优势, ICG 示踪是一种具有较好应用前景的示踪方法。瑞士伯尔尼大学医学院妇产科 Andrea 课题组^[24] 将 ICG 用于早期宫颈癌前哨淋巴结定位治疗, 注射 8 mL 的 ICG 在宫颈处并检查腹腔, 无创伤下成功发现了前哨淋巴结。如图 1 所示, 图 1A 是妊娠子宫盆腔前哨淋巴结活检图, 图 1B 是 ICG 标记的前哨淋巴结荧光成像图。

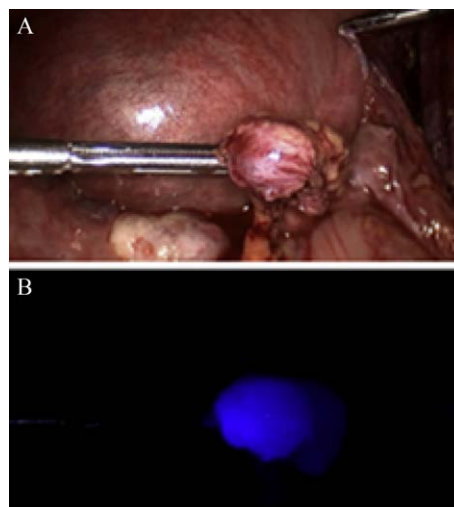


图 1 前哨淋巴结活检和吲哚青绿荧光对比图^[24]

Fig. 1 Comparison of sentinel lymph node biopsy and indocyanine green fluorescence^[24].

美国德克萨斯大学安德森癌症中心 Frumovitz 等^[27]为验证 ICG 识别 SLN 的准确率优于异硫酸氢蓝染料,而进行了两组人群检测识别至少一侧和双侧 SLN 的实验。识别至少一侧 SLN 的检测率在 Per-protocol 人群的结果是:使用异硫酸氢蓝染料的检测率为 76%,而使用 ICG 的检测率可达到 98%;在 Modified intention-to-treat 人群中,使用异硫酸氢蓝染料的检测率为 74%,而 ICG 的检测率可达到 96%。识别双侧 SLN 的检测率在 Per-protocol 人群结果是:使用异硫酸氢蓝染料的检测率为 32%,使用 ICG 的检测率达到了 81%;在 Modified intention-to-treat 人群中,使用异硫酸氢蓝染料的检测率为 31%,而使用 ICG 的检测率为 78%。数据列于表 1。实验结果表明,ICG 可在更大比例的患者中识别 SLN,在检测识别至少一侧和双侧 SLN 的准确率也明显优于异硫酸氢蓝染料。

ICG 可在波长为 800 nm 的 NIR 光下被水或血红蛋白吸收,也可在 NIR 激光激发下发出绿色荧光,使血管显像视觉效果增强^[32]。从而利用 ICG 显影来评估组织中血液的灌注情况,Escobar 等借助于 ICG 辅助的激光造影术在子宫动脉根治性子宫切除术中测量并分析了子宫灌注情况^[33]。该技术具有操作简单、安全性高、成像清晰等优势,为术中观察血液灌注情况提供便利。

美国德克萨斯大学安德森癌症中心 Escobar

等^[33]使用 2 mL (2.5 mg/mL) 的 ICG 静脉注射,并用 9 mL 无菌生理盐水冲洗患者子宫,获得子宫 ICG 血管造影的数据和显影图(图 2)。实验数据显示,根治性子宫切除术,保留子宫动脉实验组的荧光强度值为 162.5 (范围 137–188),非保留子宫动脉实验组的荧光强度值为 160.5 (范围 135–186),两组 ICG 荧光强度的平均值差异无统计学意义 ($P=0.22$)。研究最终表明 ICG 标记血管造影可实时评价根治性子宫切除术中子宫血液灌注情况,与常规 X 射线血管造影相比,ICG 标记血管造影具有不被周围组织吸收或少量被吸收、可快速从体内循环系统中排除、使用方便、安全性高和副作用少等优点。

1.2 近红外荧光染料 IR-783

IR-783 是一种新型的 NIR 荧光染料,由于其天然形成固有的癌症特异性靶向能力,而被用作抗癌药物治疗剂进行研究^[34]。所以它不需要任何的化学修饰和与肿瘤靶向分子结合,便可直接集聚在肝肿瘤部位来动态观测肿瘤的生长变化情况^[35]。由于 IR-783 的激发波长和发射波长均在 NIR 波段范围之内且具有良好的光稳定性,因此将其用于成像可获得光学稳定性好、信噪比高的显影图。在安全浓度下使用 IR-783 可短时间内处理宫颈癌细胞,使癌细胞的增殖能力明显降低并实现良好的 NIR 荧光成像^[35–36]。

表 1 吲哚青绿和异硫酸氢蓝染料识别前哨淋巴结

Table1 Identification of sentinel lymph nodes by indocyanine green and isohydrogen sulfate blue dye

	Per-protocol population			Modified intention-to-treat population		
	Proportion detected (%)	n/N	P value	Proportion detected (%)	n/N	P value
Identification of one or more sentinel lymph nodes			<0.000 1			<0.000 1
Indocyanine green only	98	159/163		96	168/176	
Blue dye only	76	124/163		74	131/176	
Identification of bilateral sentinel lymph nodes			<0.000 1			<0.000 1
Indocyanine green only	81	132/163		78	138/176	
Blue dye only	32	54/163		31	54/176	

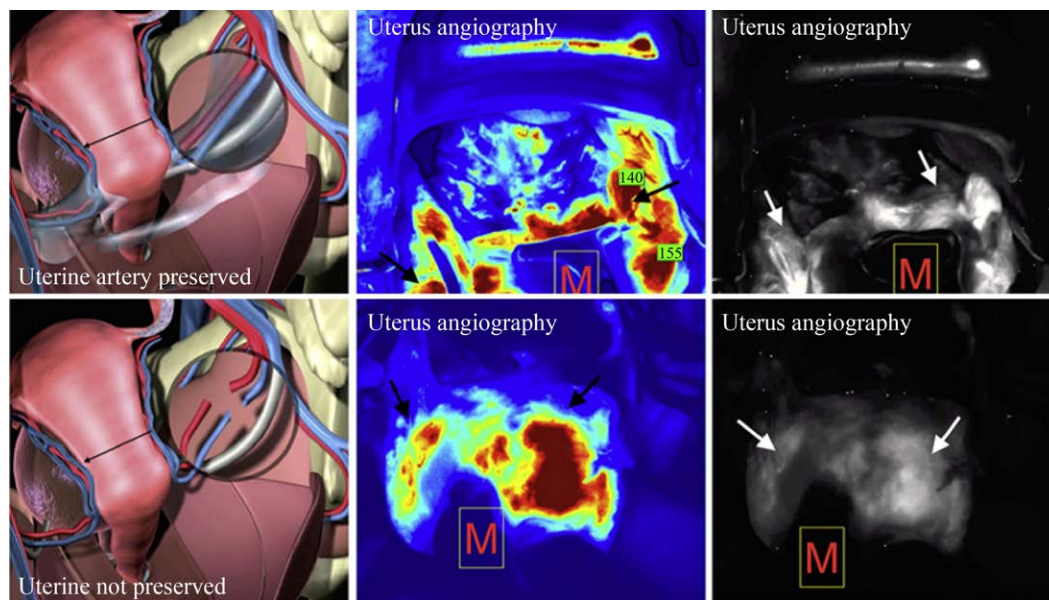


图2 ICG 标记的子宫动脉血管造影前后的成像图对比^[33]

Fig. 2 Comparison of pre- and post-imaging of ICG labeled uterine artery angiography^[33].

为了进一步探索 IR-783 在宫颈癌中的临床价值, 段利利^[37]研究了 NIR 荧光染料 IR-783 应用于宫颈癌的在体成像。建立了小鼠宫颈癌模型并观察 IR-783 在正常组织和肿瘤组织中的吸收、聚集情况和在体的主要代谢途径。腹腔注射 IR-783 在荷瘤小鼠体内 24 h 利用动物活体成像仪观察, 如图 3 所示, 发现肿瘤组织的荧光信号强烈, 可清楚区分正常组织和肿瘤组织, 该实验证明 IR-783 可实现宫颈癌的在体成像并观察 IR-783 在正常组织和肿瘤组织中的吸收、聚集情况。如图 4 所示, 经 IR-783 标记的小鼠在离体取出组织时, 其肿瘤组织的荧光信号最强, 肝脏等其他器官的荧光信号较弱。同时在小肠内发现有荧光信号, 为验证小肠内荧光信号是否与 IR-783 代谢有关, 将小肠内粪便取出后观察发现荧光信号消失, 证明 IR-783 可从体内排泄。

西班牙格拉纳达大学 De Los Reyes-Berbel 等^[38]通过结合近红外荧光 IR-783, 制备新型 PEINIR-HC 纳米载体, 使其具有肿瘤靶向基因传递能力。在体内动物肿瘤模型上对所制备的 PEINIR-HC 纳米载体进行检测, 评估纳米载体的

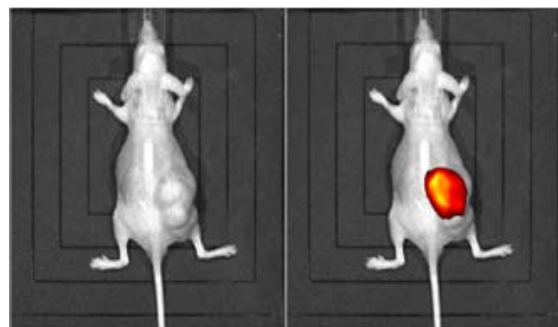


图3 IR-783 在荷瘤小鼠皮下肿瘤的荧光成像图^[37]

Fig. 3 Fluorescence imaging of IR-783 in subcutaneous tumor of tumor bearing mice^[37].

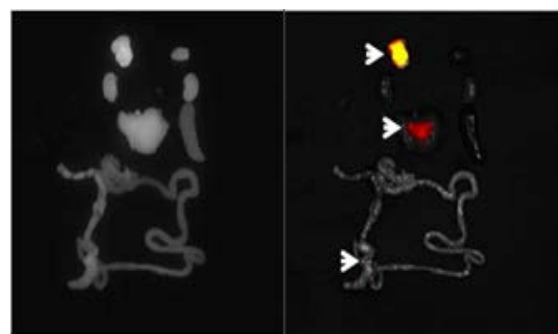


图4 IR-783 在荷瘤小鼠器官中分布情况的荧光成像图^[37]

Fig. 4 Fluorescence imaging of IR-783 in related organs of tumor bearing mice^[37].

基因转染率和肿瘤的特异性基因递送。实验结果表明,该纳米载体中的 IR-783-b2kPEI 结合物可提高肿瘤摄取率在携带黑色素瘤 G361 异种移植物的 NSG 小鼠中表现为有效的纳米放射治疗转染剂,并携带靶向肿瘤中的成像信号。该方法为基因递送、肿瘤特异性靶向和近红外荧光成像等多功能纳米治疗手段提供支撑,并表明近红外荧光 IR-783 染料用于靶向和诊断时不需要任何靶向物质,避免了额外掺入肿瘤特异性靶向配体。

1.3 罗丹明 (Rhodamine) 类荧光染料

Rhodamine 作为一种荧光染料,可对生物体进行染色并用于细胞内离子检测。Rhodamine 具有良好的生物相容性、较高的荧光量子产率、较强的光学稳定性和低的光毒性等优点^[39]而备受关注, Rhodamine 满足了 NIR 荧光检测的要求,为 NIR 荧光成像技术在人们研究学习细胞和组织内的信息变化提供了有效的帮助。为进一步探索 Rhodamine 在宫颈癌检测和荧光成像辅助诊断的价值^[40], You 等^[41]在研究 Zebularine (Zeb) 通过细胞周期阻滞和 caspase 依赖性凋亡抑制 HeLa 宫颈癌细胞生长实验中使用 Rhodamine 123 荧光染料检测了线粒体跨膜电位的水平。实验通过流式细胞术检测 Rhodamine 123 的染色强度,根据 Rhodamine 123 的荧光强度可验证细胞中线粒体跨膜电位情况,这为研究宫颈癌细胞凋亡的机制提供了很大的帮助。

NIR 荧光成像技术借助其成像的高灵敏度和高准确性等优点,在细胞免疫学、肿瘤学、临床检验学等方面应用越来越广泛,同时对荧光染色剂的性能要求也越来越高^[42]。研究者们通过对 Rhodamine 引入不同基团并对罗丹明 B 染料 (Rhodamine B, RhB) 的结构进行修饰^[43]。用化学合成法以 RhB 分子为基础引入 1,3,4-噁二唑杂环从而设计制备成一种新型荧光染色剂,利用该染色剂对宫颈癌 HeLa 细胞进行染色。

南开大学泰达生物技术研究院微生物功能基因组重点实验室王天威等^[42]以合成的新型罗丹

明荧光染色剂 (Rh-M) 对 HeLa 和 U937 细胞进行了染色实验。荧光显微镜下观察发现该荧光染料在 5 min 内就进入 HeLa 细胞,染色后的细胞存在发光面积大、荧光强度较高的现象;激光扫描共聚焦显微镜下观察染色 15 min 的 HeLa 细胞,清楚看到染料在细胞质中均匀分布。通过流式细胞仪检测细胞,发现 Rh-M 与肿瘤细胞有很强的亲和力,在 NIR 荧光成像中具有很好的显像效果。

1.4 聚合物荧光纳米颗粒

聚合物荧光纳米颗粒 (Polymer fluorescent nanoparticles) 是 NIR 荧光染料的新兴成员,已被应用于有毒物质分析检测、肿瘤成像与细胞成像等领域^[44]。其中聚膦腈纳米体系凭借其良好的生物相容性和光稳定性成为细胞成像和检测的理想荧光剂。胡颖等^[45]制备了聚膦腈 TPP-PZS 纳米颗粒,利用该纳米颗粒对细胞内的 Hg^{2+} 离子进行检测,实验发现,纳米颗粒可快速检测和监测到细胞内的汞离子 (Hg^{2+}) 并进行成像,同时对细胞损伤小,毒性低。北京化工大学王士国等^[44]研究了聚合物荧光纳米颗粒识别硫化氢的机制和含量变化,将其应用于 HeLa 细胞成像并检测细胞内硫离子 (S^{2-}),成功实现了 HeLa 细胞内荧光示踪质粒 DNA 的释放。为临床宫颈癌实时示踪基因释放和提高基因治疗效率提供了理论指导。韩国川南国立大学医学院 Rajendrakumar 等^[46]研究了亲脂性 IR-780 染料包封两性离子聚合物——脂质胶束聚合物纳米颗粒在宫颈癌小鼠模型进行光热治疗和 NIR 荧光成像。结果表明,在近红外激光照射下,该聚合物纳米粒子在肿瘤细胞中的聚集远大于游离的 IR-780,有显著的光热效应,有助于增强肿瘤消融。无激光照射时,该聚合物纳米颗粒在宫颈癌细胞内不会引起细胞的死亡,具有良好的生物安全性。该聚合物纳米颗粒显示出巨大的癌症治疗潜力,并可能有利于临床宫颈癌诊断治疗的应用。

上述近红外有机荧光探针在医学研究中的应用类型和应用对象列于表 2。

表 2 四种 NIR 有机荧光探针在医学研究中的应用

Table 2 Applications of four NIR organic fluorescent probes in medical research

Organic fluorescent probe	Fluorescence/nm	Application type	Application object	References
Indocyanine green	810	Tracer, vascular imaging	<i>In vivo</i>	[22,24,28,32,48]
Heptamethine cyanine dye IR-783	800	Fluorescence developer	Tumor bearing mouse	[34,36-37,49]
Rhodamine dye	580	Fluorescent dye	Cervical cancer cell (HeLa)	[41,47]
Polymer fluorescent nanoparticles	660	Fluorescence imaging, Hydronium detection	Cervical cancer cell (HeLa)	[45-46]

2 总结与展望

随着成像领域的快速发展，新的荧光染料、成像技术、应用领域层出不穷。本文对 NIR 荧光成像在活体和细胞领域中介绍了 ICG、IR-783、罗丹明染料、聚合物的聚膦腈纳米体系等 NIR 有机荧光探针，涉及了荧光探针在 HeLa 细胞成像、活体肿瘤动态监测、示踪前哨淋巴结和血液灌注显影等生物学中的应用。

有机荧光染料辅助的 NIR 荧光成像技术仍存在一些挑战。荧光染料的荧光量子产率高，可穿透深层组织，却受限于生物小分子的高细胞毒性和低生物相容性，从而不能获得更高分辨率的细胞显影图。聚合物纳米颗粒合成复杂，拓展应用困难，因此设计合成简便、生物相容性高、安全性好、毒性低和耐光漂白性强的 NIR 有机荧光探针是生物学荧光探针发展的重要方向和趋势。

新型荧光探针的毒性研究和激发光不同模式的研究是有机荧光染料开发创新的重要方向。以传统荧光探针为基础进行修饰与合成，形成新型有机荧光染料，而有机荧光染料对细胞、器官和人体毒性危害的医学评价研究是研究者发现、认识和使用新染料必不可少的过程。研究者可通过对荧光染料毒性的研究来指导荧光探针的设计与合成，这对开发具有更好生物安全性的有机荧光探针有重要意义。激发光的模式在荧光成像中十分重要，多模式激发光的照射可穿透更深的生物组织，获取灵敏度高、组织吸收少和散射小的成像图，其成为医学诊断中研究成像的工具，所以研究荧光染料激发光的不同模式对开发新型激发

光模式的有机荧光探针具有重要的应用价值。

有机荧光探针结构的研究与优化成为有机荧光染料设计制备的重要发展趋势。有机荧光染料在荧光成像过程中很容易被生物体内的血红蛋白等生物分子吸收，影响荧光染料的光学性能和生物体内的蛋白功能。深入研究有机染料的结构与生物分子、细胞器、细胞等的相互作用，从而优化有机染料的结构来增强染料作用的特异性，减少染料对生物体的生物毒性是当前有机荧光染料研究设计的热点。借助有机荧光染料和 NIR 荧光成像的优势，将有机荧光染料辅助的 NIR 荧光成像应用于临床宫颈癌的早期诊断，对提高宫颈癌及早期癌前病变的诊断准确率具有较好的应用价值。

REFERENCES

- [1] 高佩佩, 彭婷, 吴鹏. 宫颈癌临床研究进展. 中国医学前沿杂志, 2020, 12(5): 7-12.
Gao PP, Peng T, Wu P. Clinical research progress in cervical cancer. Chin J Front Med Sci Electr Vers, 2020, 12(5): 7-12 (in Chinese).
- [2] Wang X, Wang LZ, Zon S, et al. Use of multifunctional composite nanofibers for photothermalchemotherapy to treat cervical cancer in mice. Biomater Sci, 2019, 7(9): 3846-3854.
- [3] 刘志野, 李娜. 三维适形放射治疗局部晚期宫颈癌的临床效果评价. 中国医学创新, 2020, 17(4): 135-138.
Liu ZY, Li N. Clinical evaluation of three-dimensional conformal radiotherapy for locally advanced cervical cancer. China medical innovation, 2020, 17(4): 135-138 (in Chinese).

- [4] 王临虹, 赵更力. 中国子宫颈癌综合防控指南. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(1): 1-3.
Wang LH, Zhao GL. Expert panel interpretation: comprehensive prevention and control guidelines for cervical cancer in China. Chin J Women Child Health Res, 2018, 29(1): 1-3 (in Chinese).
- [5] 王蕾, 翟绍蒲, 邢伟, 等. 宫颈癌术后患者自我效能水平影响因素及护理干预策略. 护理实践与研究, 2020, 17(13): 107-109.
Wang L, Zhai SP, Xing W, et al. Factors influencing the self-efficacy of patients with cervical cancer after surgery and its nursing intervention strategies. Nursing Practice and Research, 2020, 17(13): 107-109 (in Chinese).
- [6] 杨莉. 早期宫颈癌筛查在妇科体检中的应用效果评价. 中国社区医师, 2020, 36(33): 144-145.
Yang L. Application effect of early cervical cancer screening in gynecological physical examination. Chinese Community Physicians, 2020, 36(33): 144-145 (in Chinese).
- [7] 杨慧宾, 揭俊钦, 陈丹妮, 等. 基于筛查技术有效性的宫颈癌筛查方案成本效果的敏感性分析. 中国卫生资源, 2019, 22(3): 180-184.
Yang HB, Jie JQ, Chen DN, et al. Sensitivity analysis of cost-effectiveness of cervical cancer screening program based on effectiveness of screening techniques. China Health Resour, 2019, 22(3): 180-184 (in Chinese).
- [8] 孟彬. 宫颈癌前病变高危型 HPV 检测与宫颈液基细胞早期筛查的临床分析. 中国医药指南, 2020, 18(12): 115-116.
Bin M. Clinical analysis of high-risk HPV detection and early screening of cervical fluid-based cells for precancerous lesions. Guide China Med, 2020, 18(12): 115-116 (in Chinese).
- [9] Liu SS, Chan KRL, Chu DKH, et al. Oncogenic microRNA signature for early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. Mol Oncol, 2018, 12(12): 2009-2022.
- [10] 王娟. 宫颈癌筛查中高危型 HPV 筛查与 TCT、阴道镜联合检查的应用. 中外女性健康研究, 2019(13): 5-6, 59.
Wang J. Application of high-risk HPV screening and combined examination of TCT and colposcopy in cervical cancer screening. Chinese and Foreign Women's Health Research, 2019(13): 5-6, 59 (in Chinese).
- [11] 余野. 宫颈癌早期筛查的研究进展. 中国城乡企业卫生, 2014, 29(3): 39-41.
She Y. Advances in screening for cervical cancer early. Chin J Urban Rural Ind, 2014, 29(3): 39-41 (in Chinese).
- [12] 蒲源, 王丹, 钱骏, 等. 荧光纳米材料及其生物成像应用. 中国材料进展, 2017, 36(2): 103-111.
Pu Y, Wang D, Qian J, et al. Fluorescent nanomaterials and their applications in bioimaging. Mater Chin, 2017, 36(2): 103-111 (in Chinese).
- [13] 乔洪涛. 现代医学影像学的研究进展和发展趋势. 中国卫生产业, 2017, 14(6): 189-190.
Qiao HT. Research progress and development trend of modern medical imaging. China Health Ind, 2017, 14(6): 189-190 (in Chinese).
- [14] 杨媛, 马拉毛草, 马恒昌. 荧光探针在细胞成像领域的研究进展. 功能材料, 2018, 49(9): 9031-9037.
Yang Y, Mala MC, Ma HC. Research progress of fluorescent probes in the field in cell imaging. Functional Materials, 2018, 49(9): 9031-9037 (in Chinese).
- [15] Wu YF, Zhang F. Exploiting molecular probes to perform near-infrared fluorescence-guided surgery. VIEW, 2020, 1(4): 20200068.
- [16] 刘丹丹, 罗林, 崔永言. 近红外荧光成像技术在外科手术中的研究进展. 中国肿瘤临床, 2020, 47(6): 318-321.
Liu DD, Luo L, Cui YY. Research progress of near-infrared fluorescence imaging technology in surgery. Chin Cancer Clin Oncol, 2020, 47(6): 318-321 (in Chinese).
- [17] 于雪, 包青青, 姜超, 等. 花菁类近红外荧光探针在生物检测中的应用研究进展. 化工进展, 2019, 38(12): 5492-5503.
Yu X, Bao QQ, Jiang C, et al. Applied research progress on cyanine-based near-infrared fluorescent probe in biological detection. Chem Ind Eng Progr, 2019, 38(12): 5492-5503 (in Chinese).
- [18] 薛乐, 邓大伟. 近红外荧光纳米粒子在肿瘤诊断的应用及发展. 山东化工, 2019, 48(16): 98-100.
Xue L, Deng DW. The application and development of near infrared fluorescent nanoparticles in tumor

- diagnosis. Shandong Chemical Industry, 2019, 48(16): 98-100. (in Chinese).
- [19] Daiko M, Hiroyuki W, Yoichi S, et al. Structure-activity relationships of succinimidyl-Cys-C(O)-Glu derivatives with different near-infrared fluorophores as optical imaging probes for prostate-specific membrane antigen. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2018, 26(9): 2291-2301.
- [20] Li TN, Sun J, Hu Y, et al. Near-infrared fluorescent labeled CGRRAGGSC peptides for optical imaging of IL-11R α in athymic mice bearing tumor xenografts. *J Biomed Res*, 2019, 33(6): 391-397.
- [21] Zhang YY, Lv TT, Zhang HJ, et al. Folate and heptamethine cyanine modified chitosan-based nanotheranostics for tumor targeted near-infrared fluorescence imaging and photodynamic therapy. *Biomacromolecules*, 2017, 18(7): 2146-2160.
- [22] Taşkın T, Şükür YE, Altın D, et al. Laparoscopic near-infrared fluorescent imaging as an alternative option for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a prospective study. *Int J Surgery*, 2017, 47: 13-17.
- [23] Figueroa R, Golse N, Alvarez FA, et al. Indocyanine green fluorescence imaging to evaluate graft perfusion during liver transplantation. *HPB*, 2019, 21(4): 387-392.
- [24] Papadia A, Mohr S, Imboden S, et al. Laparoscopic indocyanine green sentinel lymph node mapping in pregnant cervical cancer patients. *J Minimally Invas Gynecol*, 2015, 23(2): 270-273.
- [25] 段利利, 王林, 吝蓓蕾, 等. 近红外染料在宫颈癌早期诊断中的应用. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(9): 1430-1432.
- Duan LL, Wang L, Jing BL, et al. Application of near infrared dye in early diagnosis of cervical tumor. *Mod Oncol*, 2016, 24(9): 1430-1432 (in Chinese).
- [26] Beavis AL, Salazar-Marioni S, Sinno AK, et al. Sentinel lymph node detection rates using indocyanine green in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2016, 143(2): 302-306.
- [27] Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1394-1403.
- [28] Holloway RW, Bravo RAM, Rakowski JA, et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecol Oncol*, 2012, 126(1): 25-29.
- [29] Robson SC, Mutch E, Boys RJ, et al. Apparent liver blood flow during pregnancy: a serial study using indocyanine green clearance. *British J Obstetr Gynaecol*, 1990, 97(8): 720-724.
- [30] Probst P, Paumgartner G, Caucig H, et al. Studies on clearance and placental transfer of indocyanine green during labor. *Clin Chim Acta*, 1970, 29(1): 157-160.
- [31] Leitao MM Jr. Improving sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(13): 4115-4116.
- [32] 姚瑶, 龙颖, 卢艳, 等. ICG 血管显像在保留子宫动脉输尿管分支宫颈癌根治术中的应用. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(2): 193-194.
- Yao Y, Long Y, Lu Y, et al. Indocyanine green angiography for preserving ureteral branch of uterine artery in radical hysterectomy. *Cancer Res Prev Treat*, 2019, 46(2): 193-194 (in Chinese).
- [33] Escobar PF, Ramirez PT, Ocasio REG, et al. Utility of indocyanine green (ICG) intra-operative angiography to determine uterine vascular perfusion at the time of radical trachelectomy. *Gynecol Oncol*, 2016, 143(2): 357-361.
- [34] Shi CH, Wu JB, Pan DF. Review on near-infrared heptamethine cyanine dyes as theranostic agents for tumor imaging, targeting, and photodynamic therapy. *J Biomed Opt*, 2016, 21(5): 050901.
- [35] 赵宁宁, 张彩琴, 赵勇, 等. 靶向性近红外荧光染料在肝癌模型研究中的应用. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(3): 8-13.
- Zhao NN, Zhang CQ, Zhao Y, et al. Application of targeting near-infrared fluorescence dye in the study of liver cancer models. *Chin J Comparat Med*, 2017, 27(3): 8-13 (in Chinese).
- [36] Duan LL, Wang L, Zhang C, et al. Role of near-infrared heptamethine cyanine dye IR-783 in diagnosis of cervical cancer and its mechanism. *Int J*

- Clin Exp Pathol, 2019, 12(6): 2353-2362.
- [37] 段利利. IR-783 染料在宫颈癌诊断中的应用及其机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2016.
- Duan LL. Research of IR-783 for cervical cancer-specific imaging and mechanism[D]. Xi'an: Fourth Military Medical University, 2016 (in Chinese).
- [38] De Los Reyes-Berbel E, Salto-Gonzalez R, Ortega-Muñoz M, et al. PEI-NIR Heptamethine Cyanine Nanotheranostics for Tumor Targeted Gene Delivery. *Bioconjugate Chem*, 2018, 29(8): 2561-2575.
- [39] 郭伟, 张洪星, 刘景. 近红外罗丹明荧光染料. 山西大学学报(自然科学版), 2017, 40(3): 590-595.
- Guo W, Zhang HX, Liu J. Advanced in near-infrared rhodamine-based fluorescent dyes researches. *J Shanxi Univ (Nat Sci Ed)*, 2017, 40(3): 590-595 (in Chinese).
- [40] 王保刚. 近红外硅基罗丹明——合成方法学及荧光探针的构建与成像研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- Wang BG. Near-infrared Si-rhodamines-synthetic methodology, development of probes and bioimaging[D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2016 (in Chinese).
- [41] You BR, Park WH. Zebularine inhibits the growth of HeLa cervical cancer cells via cell cycle arrest and caspase-dependent apoptosis. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(10): 9723-9731.
- [42] 王天威, 马媛, 史学芳, 等. 噁二唑罗丹明荧光染料对 HeLa 细胞和 U937 细胞染色效果研究. 南开大学学报(自然科学版), 2016, 49(2): 36-42.
- Wang TW, Ma Y, Shi XF, et al. The staining efficiency study of rhodamine-oxadiazole fluorescent dye to HeLa cells and U937 cells. *Acta Scient Natural Univ Nankai*, 2016, 49(2): 36-42 (in Chinese).
- [43] 杨杨, 高超颖, 郑秋颖, 等. 罗丹明-乙二胺类荧光探针的合成及对 Hg^{2+} 识别研究. 传感技术学报, 2015, 28(10): 1438-1441.
- Yang Y, Gao CY, Zheng QY, et al. Synthesis of rhodamine-ethylenediamine fluorescent probes and research on Hg^{2+} recognition. *Chin J Sensors Actuat*, 2015, 28(10): 1438-1441 (in Chinese).
- [44] 王士国. 荧光探针的制备及生物成像应用[D]. 北京: 北京化工大学, 2016.
- Wang SG. Preparation and application of fluorescent probes for bio-imaging[D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2016 (in Chinese).
- [45] Hu Y, Meng LJ, Lu QH. "Fastening" porphyrin in highly cross-linked polyphosphazene hybrid nanoparticles: powerful red fluorescent probe for detecting mercury ion. *Langmuir*, 2014, 30(15): 4458-4464.
- [46] Rajendrakumar SK, Chang NC, Mohapatra A, et al. A lipophilic IR-780 dye-encapsulated zwitterionic polymer-lipid micellar nanoparticle for enhanced photothermal therapy and nir-based fluorescence imaging in a cervical tumor mouse model. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1189.
- [47] Čížková M, Cattiaux L, Mallet JM, et al. Electrochemical switching fluorescence emission in rhodamine derivatives. *Electrochim Acta*, 2018, 260: 589-597.
- [48] Toyota T, Fujito H, Suganami A, et al. Near-infrared-fluorescence imaging of lymph nodes by using liposomally formulated indocyanine green derivatives. *Bioorgan Med Chem*, 2014, 22(2): 721-727.
- [49] Kwak EA, Kydd L, Lim B, et al. Ir-783 labeling of a peptide receptor for 'turn-on' fluorescence based sensing. *Chemosensors*, 2018, 6(4): 47.

(本文责编 郝丽芳)