

## 近红外荧光介导多模态成像在宫颈癌临床前基础研究中的应用

杜仲<sup>1,2</sup>, 朱丽君<sup>1,2</sup>, 熊加宝<sup>1,2</sup>, 高宇翔<sup>2</sup>, 努尔尼沙·阿力甫<sup>2</sup>

1. 新疆医科大学第二附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830063; 2. 新疆医科大学医学工程与技术学院/新疆维吾尔自治区部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830054

**【摘要】**医学影像技术在宫颈癌的诊断及预后评估方面发挥重要作用。随着影像技术的快速发展,多模态成像结合多种成像技术的优势以获得更全面、更准确的诊断信息来实现精准诊疗,为宫颈癌的诊断提供新的成像方式。同时近红外荧光成像以高灵敏度和低侵入性的优势在多模态成像中占据重要地位。本文从近红外荧光介导多模态成像的探针出发,总结了近红外荧光成像结合核磁共振成像、计算机断层扫描成像以及光声成像等不同影像技术的多模态成像方式在宫颈癌临床前基础研究领域的应用以及对未来的展望。

**【关键词】**近红外荧光成像;宫颈癌;多模态成像;影像技术;综述

**【中图分类号】**R318;R35

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2025)03-0324-04

## Application of near-infrared fluorescence mediated multimodal imaging in preclinical basic research on cervical cancer

DU Zhong<sup>1,2</sup>, ZHU Lijun<sup>1,2</sup>, XIONG Jiabao<sup>1,2</sup>, GAO Yuxiang<sup>2</sup>, NURNISHA Alifu<sup>2</sup>

1. The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, China; 2. State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia/School of Medical Engineering and Technology, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

**Abstract:** Medical imaging technology is essential for the diagnosis and prognostic evaluation of cervical cancer. With the rapid development of imaging technology, multimodal imaging which combines the advantages of various imaging techniques to obtain more comprehensive and accurate diagnostic information for precise diagnosis and treatment is served as a new imaging method for the diagnosis of cervical cancer. Meanwhile, near-infrared fluorescence imaging occupies an important position in multimodal imaging for its advantages of high sensitivity and low invasiveness. Starting from the probe of near-infrared fluorescence mediated multimodal imaging, the study explores the applications and future prospects of multimodal imaging methods combining near-infrared fluorescence imaging with different imaging techniques such as magnetic resonance imaging, computed tomography and photoacoustic imaging in the preclinical basic research on cervical cancer.

**Keywords:** near-infrared fluorescence imaging; cervical cancer; multimodal imaging; imaging technology; review

### 前言

宫颈癌是发生于女性宫颈部位的恶性肿瘤,是全球第4常见的女性恶性肿瘤,死亡率仅次于乳腺癌<sup>[1]</sup>。其主要致病因素与人乳头瘤病毒(Human Papilloma Virus, HPV)感染有关,因此对宫颈癌的早

期诊断主要以细胞学检查为主,通过新柏氏液基细胞学检测(Thinprep Cytologic Test, TCT)辅助诊断早期宫颈癌<sup>[2]</sup>。而宫颈癌的中晚期预后评估主要是以影像学检查为主,通过影像学资料辅助制定治疗方案,评估患者预后<sup>[3]</sup>。目前对宫颈癌诊断和预后评估的影像学技术主要有妇科超声成像、X线成像、盆腔计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)、盆腔核磁共振检查(Magnetic Resonance Imaging, MRI)、正电子断层发射扫描/计算机断层扫描(Positron Emission Tomography/Computed Tomography, PET/CT)等<sup>[4-5]</sup>。

妇科超声是最常用的宫颈癌影像学检查,超声

**【收稿日期】**2024-11-15

**【基金项目】**国家自然科学基金(82060326, 62035011)

**【作者简介】**杜仲,博士研究生,主要研究方向:生物光学, E-mail: eddiedu1996@163.com

**【通信作者】**努尔尼沙·阿力甫,博士,教授,博士生导师,主要研究方向:生物光学, E-mail: nens\_xjmu@126.com

探头可以通过阴道直接接触宫颈,可较为准确地观察病变部位的大小、位置和周围浸润组织以及血管信号。对晚期淋巴转移、宫旁转移也能提供相对的评估价值<sup>[6]</sup>。在评估宫颈癌分期方面,盆腔MRI是必要的影像学检查手段,MRI对软组织的分辨能力优于CT,且没有辐射,可在短期内多次实施,被广泛应用于宫颈癌分期及预后评估中<sup>[7]</sup>。对于宫颈癌的远处转移评估,X线成像主要用于检测肺部或者胸膜等转移情况。而对于盆腹腔淋巴转移及全身转移评估,PET/CT是提高肿瘤分期准确性的强有力手段。除此之外,PET/CT还能评估放疗效果和复发情况<sup>[8]</sup>。

传统影像学技术在宫颈癌诊断及预后评估中非常重要,但每种成像方法都有各自的优缺点。如CT具有对病灶高敏感性和高分辨率的优点,但存在X射线辐射,对人体造成一定损伤,因此短期内无法多次实施<sup>[9]</sup>。MRI利用磁场和无线电波产生图像,对人体没有辐射危险,在软组织中能提供高对比度的成像;但扫描时间较长,对携带金属支架或者心脏起搏器的患者有一定限制。另外MRI成本较高,设备维护费用较为昂贵<sup>[10]</sup>。超声利用超声波产生实时图像,其优点是没有辐射,可观察器官和血流情况,便携方便;但对于高密度结构比如骨骼以及气体组织成像效果不佳,渗透深度有限,适用于浅表器官检查<sup>[11]</sup>。PET/CT通过放射性示踪剂检测肿瘤远处转移情况,评估预后和复发情况。需要注射放射性药物,存在较大的辐射风险,检查费用昂贵,设备成本较高,使用受到一定限制<sup>[12]</sup>。

1 近红外荧光成像(Near Infrared Fluorescence Imaging, NIRF)在宫颈癌临床前基础研究中的应用

随着分子影像学技术的飞速发展,NIRF在生物医学成像领域中脱颖而出。NIRF技术利用近红外光范围的光来照射人体组织,是一种通过捕捉荧光染料激发后发出的荧光信号来获取组织特定信息的非侵入性影像技术。可用于诊断和监测各种疾病,包括肿瘤、炎症和微血管异常等<sup>[13-15]</sup>。通过使用NIRF技术,医生可以在手术过程中快速识别和定位肿瘤组织,进而实现准确定位和彻底清除肿瘤。同时显示组织器官内微血管的分布和结构,有助于避免手术过程中对正常血管和组织的损伤,提高手术的准确性和安全性。NIRF技术在外科手术中应用广泛,肝胆外科、甲乳外科等临床科室已经开展使用<sup>[16-18]</sup>。

NIRF技术在宫颈癌临床前研究的应用中也有出色表现,在宫颈癌细胞层面,Zhu等<sup>[19]</sup>报道了利用苯

乙烯-马来酸酐共聚物(Poly Styrene-co-Maleic Anhydride, PSMA)修饰花菁类染料IR-820,在HeLa细胞上实现了NIRF,并在NIR激光辅助下实现了肿瘤细胞光热治疗。在动物层面,Ma等<sup>[20]</sup>报道了牛白蛋白(Bovine Serum Albumin, BSA)修饰吲哚菁绿(Indocyanine Green, ICG)的NIR纳米探针,利用实体瘤的高通透性和滞留效应(Enhanced Permeability and Retention Effect, EPR),将该纳米探针被动靶向至宫颈癌荷瘤小鼠的肿瘤部位,在肿瘤部位蓄积,为后续纳米医学结合NIRF技术在宫颈癌的临床应用提供理论基础。同时,该团队还报道了利用丝素蛋白修饰ICG的近红外纳米探针,利用近红外二区(Near Infrared-II, NIR-II)1 000~1 700 nm波长的成像系统检测前哨淋巴结的信号,在NIR-II成像引导下实现了宫颈癌临床前动物模型的肿瘤精准切除和快速前哨淋巴结清扫。相较于NIR-I,NIR-II的波长更长,具有较低的组织自发荧光、较高的信噪比和更好的组织穿透深度,在生物医学成像与疾病诊断中具有更大的应用潜力,为后续NIR-II成像技术在宫颈癌的临床应用提供实验基础<sup>[21-22]</sup>。

2 NIRF介导多模态成像在宫颈癌临床前基础研究中的应用

NIRF技术借助荧光染料,在临床手术中可以在不改变手术区域的情况下实现实时且高灵敏度的术中导航<sup>[23]</sup>。NIRF虽然能实时观察,但是NIR荧光染料在生物体内容易受到光的吸收、散射和衰减的影响,导致信号的强度随时间的推移而减弱。由于生物体内存在许多干扰因素,如背景噪声和组织自发光,NIRF在浅表器官或者小型动物的成像获得良好的效果<sup>[24]</sup>。进一步提高NIRF染料的特性,改善NIRF成像技术在生物应用中面临的问题,进行优势互补就显得尤为重要。每种成像方法都有各自的优点和缺点,如CT和PET具有高敏感性和可定量分析的优点,但空间分辨率较差。因此,结合多种成像技术以整合各自优点的多模态成像成为目前研究的热点<sup>[25]</sup>。多模态成像是将多种成像技术联合进行应用,提供高灵敏度、高特异性的功能成像信息和高对比度的解剖成像信息,为疾病诊断提供更加精确、全面的信息<sup>[26]</sup>。

NIRF介导的多模态成像在医学领域中发挥着重要作用。在NIRF介导的多模态成像中,通常会结合医学影像技术,例如MRI成像<sup>[27]</sup>、CT成像<sup>[28]</sup>、PET/CT<sup>[29]</sup>和超声<sup>[30]</sup>等。通过融合这些成像技术各自的优势和成像信息,可获得更多维度、更丰富的数据,帮助医生更好地评估及分析患者身体的结构、功

能和病理生理特征。NIRF介导的多模态成像在肿瘤研究中,需要借助NIRF的多功能纳米探针,实现实时肿瘤显影和精准定位。如表1所示,Lin等<sup>[31]</sup>报道通过制备基于普鲁士蓝(Prussian Blue, PB)的多功能纳米探针,在宫颈癌小鼠模型上实现了NIRF结合MRI的双模态成像,将多种技术结合在一起,形成更全面的成像效果。结合化疗药物阿霉素,获得光热治疗联合抗癌效果,为后续NIRF结合MRI的双模态成像在宫颈癌临床应用提供实验基础。Rajkumar等<sup>[32]</sup>报道了二氧化硅核壳纳米颗粒装载功能荧光素异硫氰酸酯(Fluorescein Isothiocyanate, FITC)和金纳米颗粒的多功能纳米探针,在HeLa细胞上表现出良好的内吞作用,强烈的NIR荧光信号在HeLa细胞中

被检测到。发挥金纳米颗粒高原子序数的特性实现CT成像,为后续宫颈癌临床前动物模型提供细胞实验基础。Hu等<sup>[33]</sup>报道一种酶可激活的探针(P-CyFF-<sup>68</sup>Ga)及其冷探针(P-CyFF-Ga)使用酶诱导的荧光反应和原位共组装策略,并证明酶活性的NIRF/PET双模成像的效用。P-CyFF-<sup>68</sup>Ga和P-CyFF-Ga可转化为去磷酸化的CyFF-<sup>68</sup>Ga和CyFF-Ga响应碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP),随后共组装成荧光和放射性纳米颗粒(NP-<sup>68</sup>Ga)。ALP触发的原位形成NP-<sup>68</sup>Ga容易锚定在ALP阳性的HeLa细胞膜上,允许NIR荧光探针和放射性核素同时富集,实现高灵敏度和深层组织的NIRF/PET双模成像,有助于从体内正常组织中描绘宫颈癌病灶。

表1 几种典型的近红外荧光介导多模态成像在宫颈癌临床前基础研究中的应用举例  
Table 1 Application examples of several typical near-infrared fluorescence mediated multimodal imaging in preclinical basic research on cervical cancer

多模态成像纳米探针	应用	激发光波段/nm	成像模式	参考文献
PB@PDA@PEG-FA-DOX NPs	宫颈癌荷瘤小鼠模型	808	NIRF结合MRI成像	[31]
FITC-SiO <sub>2</sub> @Au-DOX-GGS-FA NPs	宫颈癌细胞(HeLa细胞)	532	NIRF结合CT成像	[32]
P-CyFF- <sup>68</sup> Ga NPs	宫颈癌细胞(HeLa细胞)	680	NIRF结合PET/CT成像	[33]
MSNs@ICG@MI NPs	宫颈癌荷瘤小鼠模型	808	NIRF结合PA成像	[35]

在NIRF多功能纳米探针设计中,一些NIRF探针在脉冲激光照射下,在生物组织部位产生超声信号,通过探测器检测到信号。这种由光激发产生的超声信号为光声信号<sup>[34]</sup>。生物组织产生的光声信号携带了组织的光吸收特征信息,光声成像(Photoacoustic Imaging, PAI)结合光学成像中高选择特性和超声成像中深穿透性的优点,可得到高分辨率和高对比度的组织图像<sup>[31]</sup>。Huang等<sup>[35]</sup>报道利用介孔二氧化硅纳米颗粒装载ICG并涂覆癌细胞膜制备的新型仿生纳米探针,该探针在体外对HeLa细胞表现出良好的生物相容性和同源靶向能力。在HeLa荷瘤裸鼠的体内和体外PA成像结果表明,与游离ICG相比,该纳米探针可以在肿瘤组织中积累并显示出更好的PAI效果。

### 3 总结与展望

NIRF介导的多模态成像通过其高穿透性、低背景噪声、高生物相容性、实时动态监测、多功能探针设计和高灵敏度等优势,显著提高医学成像的质量和精确度<sup>[36]</sup>。在疾病的早期诊断、分子机制研究、治疗和手术导航等方面发挥出巨大的应用潜力,为科学研究和临床医学提供一种强大而全面的工具,有望推动生物医学领域的发展和创新,为人类健康和

医学进步作出贡献<sup>[37-38]</sup>。多模态成像是目前影像学的研究热点,具有生物相容性好和靶向NIR荧光团的功效,进行病变组织的实时描绘与多模态成像系统一起使用,在生物医学成像和靶向治疗中发挥至关重要的作用<sup>[39-40]</sup>。结合诸多优点的NIRF介导的多模态成像为未来宫颈癌诊疗方式的选择提供一个新的方向,前期的临床前实验也为后续临床转化提供大量的实验基础。相信随着纳米技术的不断发展,会不断推进NIRF介导的多模态成像应用于宫颈癌诊疗的临床转化进度。

### 【参考文献】

[1] Anjam Majoumerd A, Hosseini S, Hosseini SM, et al. Epidemiology of cervical cancer in Iran in 2016: a nationwide study of incidence and regional variation[J]. Cancer Rep, 2024, 7(2): e1973.  
[2] Guo JH, Fu L, Zhao JW, et al. The value of microendoscopy in the diagnosis of cervical precancerous lesions and cervical microinvasive carcinoma[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 302(2): 455-462.  
[3] Yordanov A, Karaivanov M, Kostov S, et al. Papillary squamotransitional cell carcinoma of the uterine cervix with atypical presentation: a case report with a literature review[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(12): 1838.  
[4] Zhu YX, Shen BM, Pei X, et al. CT, MRI, and PET imaging features in cervical cancer staging and lymph node metastasis[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(9): 10536-10544.  
[5] Liu B, Gao SJ, Li SF. A comprehensive comparison of CT, MRI, positron emission tomography or positron emission tomography/CT, and diffusion weighted imaging-MRI for detecting the lymph



- nodes metastases in patients with cervical cancer: a meta-analysis based on 67 studies[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2017, 82(3): 209-222.
- [6] Yi JL, Lei XY, Zhang L, et al. The influence of different ultrasonic machines on radiomics models in prediction lymph node metastasis for patients with cervical cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2022, 21: 15330338221118412.
- [7] Merz J, Bossart M, Bamberg F, et al. Revised FIGO staging for cervical cancer - a new role for MRI[J]. *Rofo*, 2020, 192(10): 937-944.
- [8] Cohen D, Hazut Krauthammer S, Levine C, et al. Staging cervical cancer using PET-CT and PET-MRI[J]. *Harefuah*, 2021, 160(7): 442-447.
- [9] Garman EF, Weik M. X-ray radiation damage to biological macromolecules: further insights[J]. *J Synchrotron Radiat*, 2017, 24 (Pt 1): 1-6.
- [10] Middione MJ, Loecher M, Moulin K, et al. Optimization methods for magnetic resonance imaging gradient waveform design[J]. *NMR Biomed*, 2020, 33(12): e4308.
- [11] Shariati BK, Ansari MA, Khatami SS, et al. Multimodal optical clearing to minimize light attenuation in biological tissues[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 21509.
- [12] Hosono M, Takenaka M, Monzen H, et al. Cumulative radiation doses from recurrent PET-CT examinations[J]. *Br J Radiol*, 2021, 94(1126): 20210388.
- [13] Zheng F, Huang XY, Ding JP, et al. NIR-I dye-based probe: a new window for bimodal tumor theranostics[J]. *Front Chem*, 2022, 10: 859948.
- [14] Zhao JT, Ma T, Chang BB, et al. Recent progress on NIR fluorescent probes for enzymes[J]. *Molecules*, 2022, 27(18): 5922.
- [15] Li SJ, Cheng D, He LW, et al. Recent progresses in NIR-I/II fluorescence imaging for surgical navigation[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 768698.
- [16] Zhu SJ, Tian R, Antaris AL, et al. Near-infrared-II molecular dyes for cancer imaging and surgery[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(24): e1900321.
- [17] Xiong Y, Rao Y, Hu JW, et al. Nanoparticle-based photothermal therapy for breast cancer noninvasive treatment[J]. *Adv Mater*, 2023, 10: e2305140.
- [18] Lwin TM, Hoffman RM, Bouvet M. Fluorescence-guided hepatobiliary surgery with long and short wavelength fluorophores [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(5): 615-639.
- [19] Zhu L, Chen J, Yan T, et al. Near-infrared emissive polymer-coated IR-820 nanoparticles assisted photothermal therapy for cervical cancer cells[J]. *J Biophotonics*, 2021, 14(11): e202100117.
- [20] Ma R, Alifu N, Du Z, et al. Indocyanine green-based theranostic nanoplatfrom for NIR fluorescence image-guided chemo/ photothermal therapy of cervical cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 4847-4861.
- [21] Ma R, Tang XH, Wang M, et al. Clinical indocyanine green-based silk fibroin theranostic nanoprobes for *in vivo* NIR-I/II fluorescence imaging of cervical diseases[J]. *Nanomedicine*, 2023, 47: 102615.
- [22] Su YB, Yu B, Wang S, et al. NIR-II bioimaging of small organic molecule[J]. *Biomaterials*, 2021, 271: 120717.
- [23] Yang RQ, Lou KL, Wang PY, et al. Surgical navigation for malignancies guided by near-infrared-II fluorescence imaging[J]. *Small Methods*, 2021, 5(3): 2001066.
- [24] Zhang XN, Li SS, Ma HZ, et al. Activatable NIR-II organic fluorescent probes for bioimaging[J]. *Theranostics*, 2022, 12(7): 3345-3371.
- [25] Pack JD, Xu MF, Wang G, et al. Cardiac CT blooming artifacts: clinical significance, root causes and potential solutions[J]. *Vis Comput Ind Biomed Art*, 2022, 5(1): 29.
- [26] Burke BP, Cawthorne C, Archibald SJ. Multimodal nanoparticle imaging agents: design and applications[J]. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2017, 375(2107): 20170261.
- [27] Liu WL, Zhang YQ, Luo XJ, et al. Novel dual-mode NIR-II/MRI nanoprobe targeting PD-L1 accurately evaluates the efficacy of immunotherapy for triple-negative breast cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 5141-5157.
- [28] Shuai TB, Zhou YZ, Shao GQ, et al. Bimodal molecule as NIR-CT contrast agent for hepatoma specific imaging[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(1): 1138-1146.
- [29] Shao FQ, Pan ZD, Long Y, et al. Nectin-4-targeted immunoSPECT/CT imaging and photothermal therapy of triple-negative breast cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 243.
- [30] Meng JJ, Cui YY, Wang YL. Rare earth-doped nanocrystals for bioimaging in the near-infrared region[J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(42): 8596-8615.
- [31] Lin X, Cao YB, Li J, et al. Folic acid-modified Prussian blue/polydopamine nanoparticles as an MRI agent for use in targeted chemo/photothermal therapy[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(7): 2996-3006.
- [32] Rajkumar S, Prabakaran M. Multi-functional FITC-silica@Gold nanoparticles conjugated with guar gum succinate, folic acid and doxorubicin for CT/fluorescence dual imaging and combined chemo/PTT of cancer[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 186: 110701.
- [33] Hu YX, Miao YX, Zhang JY, et al. Alkaline phosphatase enabled fluorogenic reaction and in situ coassembly of near-infrared and radioactive nanoparticles for *in vivo* imaging[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(24): 10377-10385.
- [34] Choi W, Park EY, Jeon S, et al. Clinical photoacoustic imaging platforms[J]. *Biomed Eng Lett*, 2018, 8(2): 139-155.
- [35] Huang CJ, Guan XL, Lin H, et al. Efficient photoacoustic imaging with biomimetic mesoporous silica-based nanoparticles[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 762956.
- [36] Yan DY, Wang M, Wu Q, et al. Multimodal imaging-guided photothermal immunotherapy based on a versatile NIR-II aggregation-induced emission luminogen[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 61(27): e202202614.
- [37] Wu ML, Li X, Mu XY, et al. Multimodal molecular imaging in the second near-infrared window[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2022, 17 (21): 1585-1606.
- [38] Su YB, Yuan L, Wang Y, et al. Dual receptor NIR-II organic nanoparticles for multimodal imaging guided tumor photothermal therapy[J]. *Nanomedicine*, 2023, 50: 102677.
- [39] Dai YN, Li XY, Xue YW, et al. Self-delivery of metal-coordinated NIR-II nanoadjuvants for multimodal imaging-guided photothermal-chemodynamic amplified immunotherapy[J]. *Acta Biomater*, 2023, 166: 496-511.
- [40] Zhang C, Gao XB, Chen WR, et al. Advances of gold nanoclusters for bioimaging[J]. *iScience*, 2022, 25(10): 105022.

(编辑:薛泽玲)