



· 专家述评 ·



王永胜，二级教授、博士研究生导师，山东省肿瘤医院乳腺病中心主任，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会副主任委员，中国抗癌协会国际医疗交流分会副主任委员；中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会常委，中国医师协会肿瘤分会乳腺癌学组副组长，中华医学会肿瘤学分会乳腺癌学组委员，国家卫健委乳腺癌诊疗规范专家组成员，全球乳腺癌大会国际指导专家委员会成员，山东省抗癌协会靶向治疗分会主任委员。于国内率先开展乳腺癌保留乳房手术、前哨淋巴结活检替代腋窝淋巴结清扫术、乳腺病变微创

诊断等研究，作为组长单位和首席专家，牵头开展了“中国临床早期乳腺癌前哨淋巴结活检替代腋清扫术的多中心研究”“乳腺癌内乳区前哨淋巴结活检术的多中心前瞻性临床验证研究”“新型示踪技术引导乳腺癌内乳前哨淋巴结活检的多中心前瞻性临床研究”，研究成果已达到国际领先水平，并参与多项国际和国内乳腺癌Ⅲ期临床研究。以第一作者/通信作者发表论文100余篇，其中SCI收录论文30余篇，出版专著（译著等）共4部，授权国家发明专利2项，获奖成果共5项，其中国家级1项、部（省）级4项，作为主要负责人承担国家级项目4项、部（省）级项目3项。

乳腺癌前哨淋巴结活检光声示踪剂的进展与展望

赵家贤^{1,2}，王春建^{1,2}，丛斌斌^{1,2}，王永胜^{1,2}

1. 山东第一医科大学（山东省医学科学院），山东 济南 250062；
2. 山东省肿瘤防治研究院（山东省肿瘤医院）乳腺病中心，山东 济南 250117

【摘要】 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，其发病率呈逐年上升趋势。区域淋巴结转移状况是乳腺癌重要的预后指标，乳腺癌腋窝前哨淋巴结活检（sentinel lymph node biopsy, SLNB）已代替腋窝淋巴结清扫成为早期乳腺癌患者明确区域淋巴结转移情况的标准方法，目前指南推荐蓝染法联合核素法作为标准的前哨淋巴结（sentinel lymph node, SLN）示踪方法。示踪剂的选择是进行乳腺癌SLNB研究的关键环节，理想的SLN示踪剂应具备可视性、靶向性及可重复性，同时需要有循证医学证据支持、操作便捷、价格低廉和不良反应轻等特点。当前示踪剂大致可分为可视类示踪剂和造影类示踪剂，前者包括菁染料如亚甲蓝，碳纳米材料如碳纳米悬浮液，示踪用米托蒽醌等；后者包括核素，荧光示踪剂如吲哚菁绿，磁性示踪剂如超顺磁性氧化铁，超声造影剂如六氟化硫微泡等。以上示踪剂均有一定局限性，如亚甲蓝缺乏靶向性，吲哚菁绿的荧光穿透组织厚度低，核素具有放射性污染等。为此，许多研究围绕乳腺癌SLN新型示踪剂的研发及改良进行。光声成像（photoacoustic imaging, PAI）是利用光声效应成像的新型影像技术，生物内源性生色基团或外源性造影剂吸收脉冲光引起局部热弹性膨胀，随后向外辐射超声波，由于不同组织成分的光吸收系数不同，超声换能器可以检测到不同强度的超声波，分析处理后可形成生物组织光能吸收差异分布图，即成像，具有光学成像高对比度和超声成像高穿透力的优势。PAI技术通过光声造影剂及其偶联基团可对标记组织进行形态显像及功能评估，光声造影剂通过改变生物组织局部的声学和光学特性，来提高PAI分辨率和对比度，从而增强PAI的成像效果并获取一定的光声信息。SLN示踪剂中小分子近红外染料、金属纳米材料、碳纳米材料均在PAI领域中广泛应用，是一种乳腺癌SLN新型示踪方法，可避免放射性损伤。本文对PAI及其造影剂在乳腺癌SLNB中的应用研究进展进行综述，重点探讨以小分子近红外染料、贵金属纳米材料、碳纳米材料为代表的光声造影剂作为乳腺癌SLN示踪剂的应用现状，并展望未来的发展前景。

[关键词] 光声成像; 前哨淋巴结活检; 光声示踪剂

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.001

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)10-0873-06

Research progress of photoacoustic imaging in sentinel lymph node biopsy in breast cancer ZHAO Jiexian^{1,2}, WANG Chunjian^{1,2}, CONG Binbin^{1,2}, WANG Yongsheng^{1,2} (1. Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, Shandong Province, China; 2. Breast Cancer Center, Shandong Cancer Hospital and Institute, Jinan 250117, Shandong Province, China)

Correspondence to: WANG Yongsheng E-mail: wangysh2008@aliyun.com

[Abstract] Breast cancer is the most common malignant tumor in women, and its incidence is increasing year by year. Regional lymph node metastasis status is an important prognostic indicator of breast cancer. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) has replaced axillary lymph node dissection (ALND) as the standard method to identify regional lymph node metastasis in early-stage breast cancer patients. The current guidelines recommend blue dye and nuclear methods as the standard sentinel lymph node (SLN) tracing methods. The ideal SLN tracer should be visualized, targeted and reproducible, supported by evidence-based medical evidence, easy to use and inexpensive with minimal adverse effects. Currently, the tracers can be broadly divided into visual tracers and contrast tracers, with the former including cyanine dyes such as methylene blue, carbon nanomaterials such as carbon nanosuspensions, and mitoxantrone for tracing; the latter including nucleophiles, fluorescent tracers such as indocyanine green, magnetic tracers such as superparamagnetic iron oxide, and ultrasound contrast agents such as sulfur hexafluoride microbubbles. All these tracers have certain limitations, such as lack of targeting of methylene blue, low fluorescence penetration of indocyanine green, and radioactive contamination of nucleophiles. For this reason, many studies have been conducted on the development and improvement of new tracers for SLN of breast cancer. Photoacoustic imaging (PAI) is a new imaging technique utilizing photoacoustic effect, in which biological endogenous chromophores or exogenous contrast agents absorb pulsed light to cause local thermoelastic expansion and subsequently radiate ultrasonic waves outward, forming a biological tissue light energy absorption difference distribution map and imaging. The PAI technique can be used to evaluate the morphology and function of labeled tissues through photoacoustic contrast agents and their coupling groups. In this paper, we reviewed the progress of PAI and its contrast agent application in SLNB, focusing on the small molecule NIR dyes, metallic nanomaterials and carbon nanomaterials. At the same time, we discussed the research of new targeted fluorescent tracer formed after combining small molecule near-infrared dyes with molecular antibodies as a common ligand. At last, we presented the future perspectives in this field.

[Key words] Photoacoustic imaging; Sentinel lymph node biopsy; Photoacoustic contrast agent

乳腺癌区域淋巴结转移情况是影响乳腺癌患者预后的重要因素。前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 的状态可反映腋窝区域淋巴结转移情况。研究^[1]表明, 对于早期乳腺癌患者, 腋窝前哨淋巴结活检术 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 已可取代腋窝淋巴结清扫术成为治疗早期乳腺癌区域淋巴结转移的首要方案, 从而减轻腋窝淋巴结清扫带来的并发症, 如上肢淋巴水肿、感觉异常及运动障碍等。

目前国内及国际指南推荐蓝染料联合核素示踪法作为SLN的定位方法^[2-3], 这是当前SLN检出率最高的方法。然而蓝染料颗粒直径较小, 不具有靶向性, 易将次级淋巴结染色, 存在较高的

假阴性率^[4]。核素存在放射性污染的问题, 其制备过程复杂且需严格质控, 限制了放射性核素示踪剂在临床中的推广^[5-6]。常用的荧光示踪法以荧光脉管系统成像, 荧光示踪剂发出的荧光穿透厚度低, 较难发现位置较深的SLN, 解剖分离过程中易切断淋巴管导致荧光示踪剂泄露导致周围组织荧光污染, 难以识别并定位SLN^[7-8]。

研发具有靶向性、价格低廉、易质控和较好可视性的新型示踪技术和示踪剂势在必行。光声成像 (photoacoustic imaging, PAI) 是近年来新兴的成像技术, 本文介绍PAI成像原理, 重点对光声造影剂在乳腺癌SLNB中的应用研究进展进行综述, 并展望通过PAI技术将新型荧光靶向示踪剂应用于乳腺癌SLNB的未来前景。

1 PAI与光声造影剂

PAI依赖于光热转换,生物内源性生色基因或外源性造影剂吸收脉冲光引起局部热弹性膨胀,随后向外辐射超声波,由于不同组织成分的光吸收系数不同,超声换能器可以检测到不同强度的超声波,分析处理后可形成生物组织光能吸收差异分布图,即成像。PAI不仅结合了光学成像高对比度和超声成像高穿透力的优势,还能通过光声造影剂获得组织功能及相关分子信息,有助于组织结构形态、生理、病理学特征和代谢功能等的研究,在机器的深度学习后不断迭代,在生物医学领域具有广阔的应用前景^[9-12]。

除应具有生物医学制剂的低毒性、低致热原性特性外,良好的光声造影剂还应具有以下特性^[9-10]:高摩尔吸光系数(最大程度吸收脉冲光)、近红外光吸收峰、高光热转换效率、高光稳定性(确保光谱特征不受光线照射而改变)、低量子产率(激发态电子的弛豫可以发生在辐射或非辐射过程中,取决于造影剂处于激发态的时间和其电子构型。PAI需要非辐射弛豫,所以荧光发射的量子产率应尽可能低)。

PAI作为一种非侵入性分子成像技术,已广泛应用于研究与临床中,如脑、甲状腺、乳腺及淋巴结成像,乳腺癌的转移抑制及治疗等^[13-19]。近年来用于乳腺癌SLNB研究的PAI造影剂主要包括小分子近红外染料、金属或半导体纳米材料和有机纳米材料^[10, 25]。

2 应用于乳腺癌SLNB的光声造影剂

2.1 菁染料

菁染料中的吲哚菁绿^[20](indocyanine green, ICG)是常用的小分子近红外染料,是一种获得中国食品药品监督管理局批准的低毒染料,在荧光染料中有较高摩尔吸光系数($2.3 \times 10^5/\text{M}\cdot\text{cm}$)。在水溶液中,ICG的光吸收峰在波长780 nm处,在此波长可获得在荧光染料中较低的荧光量子产率(0.027)。ICG能迅速与血浆蛋白结合,所以临床上常被用作血流造影剂^[27]。

近年来,ICG被提出可作为乳腺癌SLNB的示踪剂。Papathemelis等^[21]的研究和Guo等^[22]

的研究显示,ICG通过荧光成像系统用于SLNB显示出与核素法相同的检出率(98%)和比蓝染料法更高的检出率(97% vs 89%)。然而其不具备靶向性,同时Ahmed等^[7]的研究显示ICG发出的荧光穿透厚度约为9 mm,较难发现位置较深的SLN。

Song等^[23]早期报道了亚甲蓝作为PAI造影剂用于乳腺SLN的鉴别,他们通过在小鼠SLN上叠加鸡胸组织增加成像深度,获得了深度达30 mm的SLN图像。此外, Kim等^[24]用ICG通过同样方法在小鼠实验中获得了22 mm深度SLN的光声图像。Sivasubramanian等^[25]联合PAI及超声双模态成像系统对比了MB与ICG染色后的乳腺癌SLN成像,结果显示这两种染料均显像良好,成像深度达1.5 cm,并实现了实时SLN细针穿刺。

ICG在实际应用时,SLN解剖过程中易切断淋巴管导致荧光示踪剂泄露从而导致周围组织荧光污染,难以识别并定位SLN,同时,其荧光穿透厚度低。这些局限性限制了其在临床推广,近年来学者们研究通过将ICG涂层于超顺磁性氧化铁和纳米碳材料、与小分子抗体耦合等方式形成新型化合物,以满足实际应用需求^[26, 31]。

2.2 贵金属纳米颗粒

由于局部表面等离子共振效应(当暴露于适当波长的光时,纳米颗粒表面导电电子在阳离子晶格的共振频率下相互振荡,振荡能大部分转换成PAI所检测的热能),贵金属纳米颗粒具有优异的光吸收和特殊的光热转换能力,其摩尔吸光系数比小分子染料高多个数量级,是近红外光范围内最高摩尔吸光系数的造影剂,具有高光声转化效率^[12, 27-28]。

金纳米颗粒(Au nanoparticle, AuNP)长期以来被广泛用作PAI造影剂。AuNP可以在激光照射下实现高光热转换效应^[29],具有很高的生物相容性、良好的化学惰性、优异的理化性能和高的消光系数^[30]。

AuNP的缺点是长时间暴露于激光照射后易发生形变,影响光声信号并导致成像结果随时间延长而不一致。Luke等^[31]研究将二氧化硅涂层于AuNP上形成Si-AuNP,二氧化硅涂层提供了

一个保护壳, 保护Si-AuNP免受激光诱导的光热降解, 使其可在持续的PAI过程中保持颗粒的热力学稳定性。他们以小鼠口腔鳞状细胞癌为模型, 通过PAI在波长1 064 nm处定位Si-AuNP, 以获取PA图像。Dumani等^[32]使用PAI联合超声系统, 结合聚乙二醇-壳聚糖涂层金纳米粒子(GC-AuNP)作为成像造影剂来检测SLN转移, 组织学分析证实, GC-AuNP标记的免疫细胞的分布因转移细胞的存在而改变, 成功地区分出了转移性淋巴结和非转移性淋巴结。预计该方法可以帮助检测SLN微转移, 从而指导SLNB。

在合成过程中, AuNP存在潜在细胞毒性, 体积较大时被网状内皮系统摄取后不能完全从体内清除, 其短期和长期安全性尚需前瞻性研究验证。此外, AuNP价格较其他光声造影剂贵, 临床应用受到限制。

2.3 碳纳米材料

碳纳米材料由于合成和官能化的灵活性在PAI中应用广泛, 其摩尔吸光系数高于小分子近红外染料, 其中广泛用于PAI的是碳纳米悬浮液(carbon nanoparticle suspensions, CNS)。作为PAI造影剂, 碳纳米材料的吸收光谱相对较宽, 在400~1 100 nm的光谱上具有强而宽的吸光度(包括紫外光、可见光、近红外光和微波), 在吸收光谱内无明显的吸收峰^[27, 36]。

CNS以其黑染的特性被应用于SLNB, 其直径为150 nm, 可通过淋巴管(100~500 nm)而不会进入毛细血管(20~50 nm)。CNS具有淋巴系统趋向性, 注射后迅速进入淋巴管, 聚集在淋巴结, 使淋巴结染成黑色, 从而达到检测SLN的作用。Zhang等^[33]研究发现, 以CNS为示踪剂行SLNB, SLN的检测率为99.1%(329/332)。Yang等^[34]研究发现, 以CNS为示踪剂行SLNB成功率为99.59%, 准确率为97.06%, 灵敏度为93.22%。此外, 在4例患者中发现假阴性, 假阴性率为6.78%。

单独通过CNS的黑染进行SLNB具有一定的局限性, 黑染较浅的SLN可视性较差, 此外其对于淋巴管的染色较差, 实际操作时易遗漏SLN。De La Zerda等^[35]将ICG染料涂层于单

壁碳纳米管(single-walled carbon nanotube, SWCNT)表面使PA信号增强, 同时使其具有特定的吸收光谱, 合成物SWCNT-ICG在780 nm时的光学吸光度比普通SWCNT高出20倍, 并与其他分子基团结合也能维持高光声对比。Liu等^[36]以CNS为示踪剂应用PAI联合超声的方法对SD大鼠SLN行细针穿刺, 结果显示, 该方法能够敏感地识别SLN, 并可提供高对比度的图像引导。

通过ICG的涂层后, 以CNS的黑染特性联合PAI及超声方法, 其或可成为新型荧光靶向示踪方法, 但仍需进一步前瞻性研究验证。

3 小分子近红外染料与利妥昔单抗联合

抗体染料偶联物最近被用于乳腺癌的高度特异性分子PAI^[37]。利妥昔单抗(rituximab, Rit)是一种针对淋巴结中B淋巴细胞膜上CD20分子的特异性人源化单克隆抗体, 用于治疗CD20⁺的淋巴瘤及免疫相关疾病, 能够与淋巴结内B淋巴细胞膜上的CD20分子特异性结合, 并且结合后不易解离, 另外其具备有与其他小分子结合的结构域, 能够与小分子物质进行偶联反应。

吴爽等^[38]将ICG与Rit进行偶联, 形成一种新型的荧光靶向示踪剂ICG-Rit, 其可与SLN特异性结合, 通过荧光成像仪标记的发光淋巴管及淋巴结即为SLN, 结果显示, ICG-Rit显像淋巴结的准确率为97.0%(97/100), 灵敏度为96.2%(25/26), 特异度为100.0%(26/26), 假阴性率为3.8%(1/26), 阴性预测值为98.6%(71/72), 阳性预测值为100.0%(25/25)。荧光法对比联合法的一致性评价, Kappa值为0.973($P < 0.001$), 表明有极好的一致性。在临床应用过程中发现, 该示踪剂仍存在SLN发射荧光难以穿透较深腋窝组织的缺陷。

丛斌斌等^[39]研究将利妥昔单抗与菁基染料CY754耦合, 形成一种较ICG-Rit穿透力更强的示踪剂CY754-Rit, 并将其探测SLN的结果与ICG-Rit示踪结果进行比较, 同时进行CY754-Rit毒性研究, 结果显示, CY754-Rit所激发出荧光穿透薄层脂肪组织的最大厚度为22 mm, ICG-Rit样品的发射荧光穿透薄层脂肪组织的最大厚度为

10 mm, 同时该研究显示, CY754-Rit对实验大鼠来说是无急性毒性、无肝肾毒性且代谢后无脏器残留的化合物。

有研究^[8, 39]显示, 将菁基染料CY754与Rit耦合的新型示踪剂为无菌、无致热原的溶液且局部注射不会产生危害; Rit与ICG质量比例为4:1、6:1偶联形成的新型示踪剂, SLN显像效果最佳。田崇麟等^[40]研究显示, ICG-Rit的最佳注射剂量为0.12 μg, 达最佳显像时间约为34 min, 该示踪剂能清晰定位SLN且6 h内无次级淋巴结显像, 具有较高的临床应用价值。

4 展望

以往菁基染料以其荧光特性对SLN的显像仍具有局限性, 通过PAI技术或可提高乳腺癌SLN的检测率。ICG和CY754具有较高的摩尔吸光系数、近红外光吸收峰、较高光热转换效率。同时, 其价格较低廉、易质控、具有较好的可视性。ICG及CY754与利妥昔单抗偶联后, 其光稳定性提高, 同时可以与淋巴结特异性结合, 一定剂量下靶向引流至SLN, 利用PAI技术提高成像深度, 可避免荧光成像仪无法全景观察腋窝淋巴结引流状况的问题。菁基染料与利妥昔单抗偶联形成的新型荧光靶向示踪剂制备工艺简单且无放射性危害, 为无菌、无致热原、无急性毒性的示踪剂, 能够用于SLN显像。预计该新型荧光靶向示踪剂将兼具光声造影剂和抗体型靶向示踪剂的优点, 避免了传统示踪剂的缺点。通过PAI技术可成为乳腺癌SLNB的理想示踪方法, 具有良好的临床应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] GIULIANO A E, BALLMAN K V, MCCALL L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (alliance) randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318(10): 918-926.
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版) [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-680.
The Society of Breast Cancer China Anti-cancer Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-cancer Association (2019 edition) [J]. China Oncol, 2019, 29(8): 609-680.
- [3] GRADISHAR W J, ANDERSON B O, ABRAHAM J, et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(4): 452 - 478.
- [4] LI J Y, CHEN X, QI M, et al. Sentinel lymph node biopsy mapped with methylene blue dye alone in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0204364.
- [5] RUBIO I T, RODRIGUEZ-REVUELTO R, ESPINOSA-BRAVO M, et al. A randomized study comparing different doses of superparamagnetic iron oxide tracer for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: the SUNRISE study [J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(12): 2195-2201.
- [6] RUBIO I T, DIAZ-BOTERO S, ESGUEVA A, et al. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(1): 46-51.
- [7] AHMED M, PURUSHOTHAM A D, DOUEK M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(8): e351-e362.
- [8] CONG B B, SUN X, SONG X R, et al. Preparation study of indocyanine green-rituximab: a new receptor-targeted tracer for sentinel lymph node in breast cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(30): 47526-47535.
- [9] UPPUTURI P K, PRAMANIK M. Recent advances in photoacoustic contrast agents for *in vivo* imaging [J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2020, 12(4): e1618.
- [10] YANG C C, LAN H R, GAO F, et al. Review of deep learning for photoacoustic imaging [J]. Photoacoustics, 2021, 21: 100215.
- [11] ATTIA A B E, BALASUNDARAM G, MOOTHANCHERY M, et al. A review of clinical photoacoustic imaging: current and future trends [J]. Photoacoustics, 2019, 16: 100144.
- [12] WEBER J, BEARD P C, BOHNDIEK S E. Contrast agents for molecular photoacoustic imaging [J]. Nat Methods, 2016, 13(8): 639-650.
- [13] MANOHAR S, DANTUMA M. Current and future trends in photoacoustic breast imaging [J]. Photoacoustics, 2019, 16: 100134.
- [14] NYAYAPATHI N, XIA J. Photoacoustic imaging of breast cancer: a mini review of system design and image features [J]. J Biomed Opt, 2019, 24(12): 1-13.
- [15] STEINBERG I, HULAND D M, VERMESH O, et al. Photoacoustic clinical imaging [J]. Photoacoustics, 2019, 14: 77-98.
- [16] ZHANG P F, LI L, LIN L, et al. High-resolution deep functional imaging of the whole mouse brain by photoacoustic computed tomography in vivo [J]. J Biophotonics, 2018, 11(1): 10.
- [17] ZHANG L Y, LI M F, ZHOU Q, et al. Computed tomography and photoacoustic imaging guided photodynamic therapy against breast cancer based on mesoporous platinum with in situ oxygen generation ability [J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(9): 1719-1729.

- [18] LI Z W, YANG F, WU D, et al. Ce6-Conjugated and polydopamine-coated gold nanostars with enhanced photoacoustic imaging and photothermal/photodynamic therapy to inhibit lung metastasis of breast cancer [J] . *Nanoscale*, 2020, 12(43): 22173–22184.
- [19] TOI M, ASAO Y, MATSUMOTO Y, et al. Visualization of tumor-related blood vessels in human breast by photoacoustic imaging system with a hemispherical detector array [J] . *Sci Rep*, 2017, 7: 41970.
- [20] ZHU S J, TIAN R, ANTARIS A L, et al. Near-infrared-II molecular dyes for cancer imaging and surgery [J] . *Adv Mater*, 2019, 31(24): e1900321.
- [21] PAPATHEMELIS T, JABLONSKI E, SCHARL A, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients by means of indocyanine green using the karl storz VITOM® fluorescence camera [J] . *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 6251468.
- [22] GUO J J, YANG H P, WANG S, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green, blue dye, and their combination in breast cancer patients: a prospective cohort study [J] . *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 196.
- [23] SONG K H, STEIN E W, MARGENTHALER J A, et al. Noninvasive photoacoustic identification of sentinel lymph nodes containing methylene blue *in vivo* in a rat model [J] . *J Biomed Opt*, 2008, 13(5): 054033.
- [24] KIM C, SONG K H, GAO F, et al. Sentinel lymph nodes and lymphatic vessels: Noninvasive dual-modality *in vivo* mapping by using indocyanine green in rats: volumetric spectroscopic photoacoustic imaging and planar fluorescence imaging [J] . *Radiology*, 2010, 255(2): 442–450.
- [25] SIVASUBRAMANIAN K, PERIYASAMY V, PRAMANIK M. Non-invasive sentinel lymph node mapping and needle guidance using clinical handheld photoacoustic imaging system in small animal [J] . *J Biophotonics*, 2018, 11(1). [Epub 2017 Aug 7] .
- [26] THAWANI J P, AMIRSHAGHAGHI A, YAN L S, et al. Photoacoustic-guided surgery with indocyanine green-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticle clusters [J] . *Small*, 2017, 13(37): 1701300.
- [27] FU Q R, ZHU R, SONG J B, et al. Photoacoustic imaging: Contrast agents and their biomedical applications [J] . *Adv Mater*, 2019, 31(6): e1805875.
- [28] BOUCHÉ M, HSU J C, DONG Y C, et al. Recent advances in molecular imaging with gold nanoparticles [J] . *Bioconjug Chem*, 2020, 31(2): 303–314.
- [29] YAN Y, LIU L, CAI Z H, et al. Plasmonic nanoparticles tuned thermal sensitive photonic polymer for biomimetic chameleon [J] . *Sci Rep*, 2016, 6(1): 1–9.
- [30] LIU Y, MA W H, WANG J. Theranostics of gold nanoparticles with an emphasis on photoacoustic imaging and photothermal therapy [J] . *Curr Pharm Des*, 2018, 24(23): 2719–2728.
- [31] LUKE G P, BASHYAM A, HOMAN K A, et al. Silica-coated gold nanoplates as stable photoacoustic contrast agents for sentinel lymph node imaging [J] . *Nanotechnology*, 2013, 24(45): 455101.
- [32] DUMANI D S, SUN I C, EMELIANOV S Y. Ultrasound-guided immunofunctional photoacoustic imaging for diagnosis of lymph node metastases [J] . *Nanoscale*, 2019, 11(24): 11649–11659.
- [33] ZHANG L L, HUANG Y J, YANG C Q, et al. Application of a carbon nanoparticle suspension for sentinel lymph node mapping in patients with early breast cancer: a retrospective cohort study [J] . *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 112.
- [34] YANG S X, WEI W S, JIANG Q H, et al. Analysis of 246 sentinel lymph node biopsies of patients with clinical primary breast cancer by application of carbon nanoparticle suspension [J] . *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(6): 1150–1157.
- [35] DE LA ZERDA A, LIU Z, BODAPATI S, et al. Ultrahigh sensitivity carbon nanotube agents for photoacoustic molecular imaging in living mice [J] . *Nano Lett*, 2010, 10(6): 2168–2172.
- [36] LIU S, WANG H, ZHANG C, et al. *In vivo* photoacoustic sentinel lymph node imaging using clinically-approved carbon nanoparticles [J] . *IEEE Trans Biomed Eng*. 2020, 67(7): 2033–2042.
- [37] BAM R, LAFFEY M, NOTTBERG K, et al. Affibody-indocyanine green based contrast agent for photoacoustic and fluorescence molecular imaging of B7-H3 expression in breast cancer [J] . *Bioconjug Chem*, 2019, 30(6): 1677–1689.
- [38] 吴爽, 孙晓, 丛斌斌, 等. 新型荧光示踪剂在乳腺癌前哨淋巴结活体检术中的应用研究 [J] . *中国癌症杂志*, 2020, 30(3): 174–178.
- WU S, SUN X, CONG B B, et al. A novel fluorescent tracer for sentinel lymph node biopsy in breast cancer [J] . *China Oncol*, 2020, 30(3): 174–178.
- [39] 丛斌斌, 刘治国, 孙晓, 等. 新型荧光靶向向前哨淋巴结示踪剂的验证研究 [J] . *中国癌症杂志*, 2020, 30(3): 179–185.
- CONG B B, LIU Z G, SUN X, et al. The validation study of a new fluorescence-target tracer for sentinel lymph node biopsy [J] . *China Oncol*, 2020, 30(3): 179–185.
- [40] TIAN C L, SUN X, CONG B B, et al. Murine model study of a new receptor-targeted tracer for sentinel lymph node in breast cancer [J] . *J Breast Cancer*, 2019, 22(2): 274–284.

(收稿日期: 2021-04-10 修回日期: 2021-07-10)