

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.035>

荧光成像用于胃癌诊治的研究进展

贺余, 徐锦秀 综述 刘昶 审校

(哈尔滨医科大学附属第四医院普外三科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤, 发病率逐年上升, 因此胃癌的早期诊断和治疗尤为重要。荧光成像技术具有高度灵敏性和实时体内观察的优势, 在早期胃癌的诊断和胃癌的手术治疗方面有着广阔的应用前景。基于不同荧光材料发展出的荧光成像技术在动物试验和临床研究有着不同程度的应用, 荧光材料的不断发展也推动了荧光成像技术的进步, 为临床上诊断和治疗胃癌提供了新的选择。本文对不同荧光材料在胃癌诊断和治疗中的应用进展进行综述。

[关键词] 胃癌; 荧光成像; 探针; 诊断; 治疗

Progress in research of fluorescence imaging for diagnosis and treatment of gastric cancer

HE Yu, XU Jinxiu, LIU Chang

(Third Department of General Surgery, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Gastric cancer is the most common malignant tumor of the digestive tract in China, and the incidence rate is increasing year by year. Therefore, early diagnosis and treatment of gastric cancer is particularly important. Fluorescence imaging technology has the advantages of high sensitivity and real-time *in vivo* observation, and has broad application prospects in the diagnosis of early gastric cancer and surgical treatment of gastric cancer. The fluorescent imaging technology based on different fluorescent materials has been applied to animal experiments and clinical studies in varying degrees. The continuous development of fluorescent materials has also promoted the advancement of fluorescent imaging technology and provided new options for clinical diagnosis and treatment of gastric cancer. This article reviews the application progress of different fluorescent materials in the diagnosis and treatment of gastric cancer.

Keywords gastric cancer; fluorescence imaging; probe; diagnosis; treatment

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-16

通信作者 (Corresponding author): 刘昶, Email: lc94000@163.com

基金项目 (Foundation item): 哈尔滨医科大学附属第四医院特别资助项目 (HYDSYTB201911)。This work was supported by Special Funded Project of the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, China (HYSFDTB201911).

胃癌是全世界范围内最常见的消化道恶性肿瘤之一^[1]。在我国,胃癌是癌症相关死亡的第二大常见原因^[2]。在未来相当长一段时间内,胃癌仍将是我国肿瘤防控和诊治工作所面临的一个重大公共卫生问题。当前,对早期胃癌的诊断主要依靠胃镜直视下观察和病理活检。然而,由于多数早癌和癌前病变不具备典型的形态结构、各级胃镜操作医师对早期胃癌的认识水平不同等因素的影响,导致了较高的漏诊率^[3]。而在手术治疗方面,腹腔镜胃癌根治术已经得到了普遍认可和广泛开展^[4-5]。但是如何在术中快速辨认、准确切除肿瘤组织和周围转移的腹腔淋巴结,仍然是外科医生面临的一大挑战。近年来,荧光成像技术在早期胃癌的诊断、胃癌的术中显像定位和靶向治疗等方面取得了快速的进展,与之相关的靶向荧光探针和成像仪器设备正在被开发和改进,并得到了不同程度的临床应用。

1 荧光内窥成像技术用于胃癌的诊断

荧光内窥成像技术是指将荧光分子成像与消化内镜技术相结合,对靶向探针进行荧光标记。通过静脉注射、表面喷洒荧光探针或肿瘤组织内直接注射等方式靶向病变区域,在与肿瘤组织特异性结合后用相应的设备激发,收集并观察其在分子信号水平上发出的荧光^[6-7],以分子标志物辅助区分病变部位和正常黏膜,再进一步对可疑组织进行活检,提高内镜下的检出率^[8]。根据靶向探针的不同性质,主要可将其分为两大类^[9-11]:一类是荧光分子探针,经过肿瘤靶向性配体修饰后构建而成,包括抗体探针、短肽探针、核酸适体探针和可激活探针等,另一类是纳米探针,利用不同大小的纳米颗粒转载荧光染料,综合了多种分子影像技术优点,同样具有肿瘤靶向性。

光敏剂可作为荧光材料用于荧光内窥镜中。Muguruma等^[12]利用光敏剂吡啶菁绿(diagnogreen, ICG)标记人附膜蛋白MUC1抗体和人癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)抗体后,通过红外荧光内窥镜(infrared fluorescence endoscope, IRFE)观察新切除的胃癌标本,他们指出:用ICG标记MUC1的肿瘤部位可观察到强烈荧光,而在正常黏膜中无或仅有微弱荧光,并且免疫荧光图像与肿瘤部位呈现良好的相关性。由此得出结论,用ICG衍生物标记的胃癌特异性抗体可产生足够强的荧光信号以显现癌症相关蛋白质。这一发现也为荧光内窥成像技术的发展提供

了一个新的方向。

共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)作为一种经典的荧光内窥成像技术近年来也被广泛应用于临床。它的原理是将共聚焦激光显微镜连接到传统电子内镜的顶端,由主机发出特定波长的激光束,通过光导纤维传导至被观察组织,被观察组织中的荧光物质发出各个不同方向的荧光,反射光被光源处的针孔和会聚透镜聚焦于一个特定点,并由同一透镜汇聚在观察针孔,再由探测器接收。它的特点是物镜和透镜的焦点在同一光轴上,因此被称为共聚焦成像。在一定的深度层面上,当扫描点位于不同的组织平面时,就能够逐层获得相应的横断面图像,在内镜检查时获取黏膜相关层面的光学横断面成像,理论上可获得放大1 000倍的图像结果^[13]。2019年, Park等^[13]对91例胃黏膜可疑病变患者分别使用基于探针的共聚焦激光显微内镜(probe-based confocal laser endomicroscopy, pCLE)和普通白光内镜(white light endoscopy, WLE)对病变部位进行观察及活组织检查,结果显示:pCLE组癌组织的阳性检出率为65%,WLE组检出率为30%($P=0.010$),同时pCLE组癌胚抗原、GW112、HOX转录反义RNA、H19等肿瘤标志物的表达率明显高于WLE组。证明了使用CLE在胃癌检测上的优势。刘少鹏等^[14]使用异硫氰酸荧光素FITC标记的线性七肽SNFYMPL以及无关序列肽探针对48例胃癌手术患者的肿瘤和癌旁组织进行荧光染色,使用CLE检测其结合能力,并与病理结果相对比。结果发现:SNFYMPL GGGSK-FITC对胃癌组织荧光染色的阳性率为81.25%(39/48),明显优于无关序列肽探针的14.58%(7/48),差异有统计学意义($P<0.001$)。SNFYMPLGGGSK-FITC对癌旁组织荧光染色的阳性率为27.08%(13/48),明显低于对胃癌组织荧光染色的阳性率。证实了CLE用于临床诊断的可行性和有效性。

据文献[15]报道,荧光内窥成像的优势在于:第一,胃腔位于体内深部,没有自然光线存在,减少了对荧光生成的干扰,利于观察;第二,由于胃癌绝大部分起源于黏膜层,利用内窥成像在镜下直接观察避免了荧光穿透性弱的缺点,在一定程度上弥补了其空间分辨能力的不足。

目前,以荧光探针为基础的胃癌内窥成像技术主要停留在对动物在体试验和人离体组织标本的研究阶段,靶向荧光标记探针的安全性是其向临床应用转化的最大限制。理想化的靶向探针应具备特异性和灵敏度高、毒性低、稳定性

好的特点, 并且能进行批量生产, 现阶段的靶向探针尚不完全具备以上特点, 需要不断完善和改进才有望大规模应用于临床。除了上述的SNFYMPLGGGSK-FITC荧光分子探针外, 使用荧光标记的人H-铁蛋白纳米粒子^[16]、姜黄素^[17]等多种材料构建的pCLE也已经获批应用于临床, 有望下一步扩大规模使用。随着CLE仪器设备的不断改进、相关诊断技术的不断发展和各类荧光探针的面世, 以CLE为代表的荧光内窥成像技术在胃癌的诊治领域一定会取得更大的突破。

2 荧光成像用于辅助胃癌手术

对所有肿瘤外科医生来说, 在尽量减少损伤的同时, 如何在术中应该尽快辨识肿瘤病灶及其周围转移的淋巴结组织至关重要。而对于胃癌的手术治疗, 不论是腹腔镜还是开腹的胃癌根治术, 荧光成像技术都为肿瘤的精确定位和精准切除提供了可能。荧光腹腔镜系统主要是将传统标准腹腔镜手术系统进行改装, 以疝气光源作为白光腹腔镜的照明, 在此光源后放置短波滤片(防止滤光器损伤), 玻璃滤光器放置于腹腔镜和高清摄像头之间, 通过主机调节激发光源的红色、蓝色和绿色光成分, 使被荧光材料标记的目标经过相应的显示设备检测后显像, 不仅能区分肿瘤病变和正常组织, 同时提高了分辨率, 可以显示出肉眼难以识别的微小病变。荧光材料的标记包括术前静脉注射、瘤体及周围组织注射等方式。目前, 研究较多的荧光成像材料包括量子点(quantum dots, QDs)荧光探针、 δ -氨基- γ -酮戊酸、ICG等。

2.1 QDs 荧光探针应用于腹腔镜胃癌手术的前景

QDs是一种新型的荧光纳米材料, 核心由II-IV-VI族或I-III-V族元素组成, 直径通常在1~10 nm。QDs的尺寸能够通过改变其核心的大小和组成而得到调节, 被同一波长的光激发出多种不同颜色的荧光, 从而实现对多种生物成分的同时标记^[18]。相较于传统的有机染料和荧光蛋白, QDs的优势在于^[18]: 第一, 直径小, 而且可以控制大小, 容易进入细胞内; 第二, 荧光强度高, 光化学稳定性好, 荧光亮度持久, 因此便于进行生物示踪; 第三, 激发光谱宽, 容易获取, 而其发射光谱窄, 且受到的干扰小。

目前, 利用QDs进行的细胞成像、活体靶向成像、淋巴结成像和活体肿瘤细胞成像及示踪取

得了一定的前期成果。2014年, Guo等^[19]将低毒的Gd-Zn-Cu-In-S/ZnS(GZCIS/ZnS)QD经静脉尾注射6周龄的小鼠, 分别在体外和体内成功进行了荧光和MRI成像研究, 结果证明Gd-Zn-Cu-In-S/ZnS是一个双模态造影剂, 可同时产生强大的MRI增强信号和荧光信号。同时, 他们将GZCIS/ZnS QD标记的黑色素瘤细胞注入小鼠体内后, 观察到活体小鼠黑色素瘤细胞内QDs可发出强烈的荧光, 说明了QDs是一种优良的示踪探针, 可用于研究示踪肿瘤细胞。

研究^[20]表明: 在部分患者胃癌组织中高度表达表皮生长因子受体2(HER-2)基因, 而且该癌基因在正常胃黏膜中不表达或仅仅呈现低表达, 故可作为治疗胃癌的靶基因。将量子点与以HER-2为靶点制成的单克隆抗体探针相结合, 能够充分发挥探针和QDs各自的优势, 对胃癌组织进行特异性标记, 做到术中精准切除肿瘤组织。

尽管QDs在荧光成像方面具有显著优势, 但其生物毒性问题仍需要引起重视, 关于QDs的生态毒性和生物相容性测试应在体内和体外进行进一步的验证^[21]。目前研究的热点是将各种新型材料对QDs进行表面修饰, 降低毒性并增加稳定性, 以降低QDs在组织内的沉积、减缓其在体内的代谢并加速排出体外。石墨烯量子点(graphene quantum dots, GQDs)同样具有优异的光学特性, 在作为药物载体、活体生物体内成像、近红外(near Infrared, NIR)光热疗法等方面有极大的应用前景。研究^[22]表明: GQDs共轭的合成叶酸(folic acid, FA)能运载阿霉素并将其准确地输送到靶细胞-宫颈癌细胞内, 达到杀伤作用。一项研究^[23]表明: 直径<50 nm的GQDs对细胞没有表现出明显的毒性作用。然而现在仍缺乏更大规模的毒理研究。近年新研发的碳基量子点^[24](Carbon Quantum dots, CQDs)有着更好的稳定性和生物相容性, 已经被用于肿瘤的光动力治疗。随着合成方法的不断改进, 将会有更多类型的QDs荧光材料出现。

2.2 5-氨基乙酰丙酸在腹腔镜胃癌手术和检测中的应用

5-氨基乙酰丙酸(ALA)是一种天然存在的氨基酸, 可以在体内合成血红蛋白, 而血红蛋白经线粒体分解代谢后产生的原卟啉IX(PpIX)被波长375~475 nm的光照射激发时, 能发出显性红色荧光并被识别^[25]。在各种癌细胞中外源性施用过量的ALA后, 由于ALA在线粒体中代谢为PpIX, 癌细胞中PpIX的含量显著高于正常细胞, 利用该特性

来准确识别累积PpIX的癌细胞,可以在术中荧光导航下评估肿瘤范围及手术切缘。

目前,ALA已被广泛应用于诊断脑神经胶质瘤、膀胱癌、前列腺癌等,其在胃癌手术中的应用也已经展开。Namikawa等^[26]在一项研究中,让确诊患有胃癌的患者于术前1 h口服ALA溶液,在术中切除胃癌组织后即利用特制光学系统下进行荧光成像,并将红色荧光阳性病变区域与组织病理切片进行对比。结果表明:在21例胃癌患者的26个病灶中,经ALA荧光成像诊断胃癌的阳性率(93.3%)高于阴性率(27.3%)($P < 0.001$)。在本例研究中还观察到,ALA荧光成像对乳头状胃腺癌的诊断敏感性为93.3%,明显高于黏液腺癌、低分化癌和印戒细胞癌。Kishi等^[27]在52例晚期胃癌患者中分别使用普通白光和ALA荧光进行诊断性腹腔镜检查,并将二者检测胃癌腹膜转移的敏感性进行比较。结果在52例患者中有24例(46%)在白光腹腔镜下没有观察到明显的腹膜转移,而这24例患者中有5例(21%)经ALA荧光检测到转移。这5名p d-P患者中有4名患者的细胞学检查呈阴性。证明了ALA荧光腹腔镜检查能提高胃癌腹膜转移检测的灵敏度,并有望用于晚期胃癌的术前分期。

关于ALA荧光显像在胃癌术中的应用已有许多报道,然而ALA也存在一些缺点。第一,由于具有皮肤光毒性,患者术后需避光24 h;第二,引起血清ALT和AST水平暂时升高;第三,部分患者在服用后会出现一过性的恶心、呕吐等不良反应。这在一定程度上限制了它的应用。

2.3 ICG 辅助腹腔镜胃癌手术和示踪胃癌前哨淋巴结

ICG^[28]也是荧光腹腔镜技术中一种常用的荧光标志物,它是一种亲水性荧光剂,在体内能迅速与血红蛋白结合,主要通过肝脏代谢。在被波长750~810 nm的光照射后,能发射出波长在840 nm左右的近红外光,在肝脏肿瘤显像、门静脉实时造影和胆管显影等方面具有一定优势。

目前,ICG荧光显像正被用于导航腹腔镜胃切除术、检测胃癌前哨淋巴结。Shoji等^[29]将临床诊断为胃癌的患者纳入研究中,术前活检标本用抗细胞角蛋白19抗体(CK19)进行免疫组织化学染色,排除弱阳性反应的病例,最终选取了20例患者。在术中先在肿瘤周围注射ICG溶液以进行荧光成像并定位前哨淋巴结(sentinel node, SN),然后行腹腔镜全胃切除+D1/D2淋巴结清扫术,

再对标本中的分子标记细胞角蛋白19(CK19)的mRNA进行一步法核酸扩增(one-step nucleic acid amplification, OSNA)分析。结果在17例(85%)病例中发现了SN,每位患者SN中位数为3。OSNA分析检测到1个淋巴结转移,但其他淋巴结均为阴性。通过ICG荧光成像单示踪SN定位和OSNA法术中诊断是可安全、可行的,可以在大多数患者中识别出SN,且不会产生假阴性结果。值得注意的是,利用荧光腹腔镜技术进行前哨淋巴结活检存在一定的假阴性结果,主要原因为肿瘤细胞侵犯并阻塞相应淋巴管,致使ICG无法进入淋巴结^[30]。目前,相对于其他材料,由于安全性高、更容易获取,ICG已经更多的应用于临床中。

2.4 其他荧光材料在腹腔镜中手术操作中的应用

光敏剂ATX-S10Na(II)^[31]为一种亲水的氯衍生物,能被(450±40) nm波长的光激发出红色荧光。Koyama等^[31]将ATX-S10Na(II)与腹腔镜技术相结合,以观察胃癌前哨淋巴结(sentinel node, SN),并与ICG的荧光成像结果作对比。他们在建立起荷瘤裸鼠胃癌模型并将其麻醉后,将ATX-S10Na(II)溶液与ICG溶液分别注入胃原位肿瘤的浆膜层内,使用改装过的腹腔镜系统进行肿瘤成像。结果显示:注射后的ATX-S10Na(II)很快进入了淋巴系统中,并在几分钟之后达到最大荧光强度,而在周围非淋巴区域几乎没有分布。对比结果显示:ATX-S10Na(II)组SN的检出率为100%,ICG组为95%;ATX-S10Na(II)组灵敏度为96%,ICG组灵敏度为81%。这一结果证明了利用ATX-S10Na(II)检测SN的有效性。Yan等^[32]将聚乙二醇PEG修饰的纳米Fe₃O₄与特异性靶向环肽GX1和近红外荧光染料Cy5.5偶联构建出MRI/光学双模态分针,利用该纳米探针可以进行体内肿瘤的荧光与磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)双模态成像。他们首先通过对裸鼠皮下注射BGC-823系胃癌细胞建立起小鼠的胃癌模型,然后经尾静脉将BRCA1-FMNP_s注射到小鼠体内,并通过荧光成像系统进行小鼠全身成像,结果发现皮下肿瘤组织中出现了明显的荧光。而通过MRI,他们也在相同部位观察到了强烈的磁共振信号,这一结果表明这种MRI/荧光双模态探针对在体肿瘤具有成像能力。除了MRI外,充分结合各自的成像优势,将荧光成像技术与计算机断层扫描成像(computed tomography, CT)^[33]、超声成像^[34]等结合成的各种双模态乃至多模态成像技术都已见诸报导,有可能成为未来纳米探针发

展的一个重要方向。

3 结语

近年来研发的掺杂稀土元素的纳米晶体制备的上转换发光纳米材料、二氧化硅纳米粒子与二硫化钼(MoS₂)等新型材料不断出现,已应用于癌细胞的靶向荧光成像和光热治疗。基于尺寸效应和表面修饰的QDs纳米材料也接连问世,在体内外细胞水平成像、淋巴和血管显像、活体内肿瘤诊断治疗、手术操作的可视化等方面都有一定的应用。未来,相关研究的主要方向还是集中在优异的光学特性、良好的生物相容性、更低材料毒性和更低的成本方面,以便大规模、商业化用于临床。随着各种荧光材料的不断问世,荧光成像技术将不断发展和完善,在胃癌诊治方面我们也将拥有更多选择。荧光成像技术作为一种快速、有效的检测方式,由于其显著的优势,在对胃癌的诊断和辅助手术治疗等方面具有巨大的潜力,值得我们进行更深入的研究。

参考文献

- Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, et al. Survivorship, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(10): 1216-1247.
- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 6(2): 115-132.
- 李兆申, 邹文斌. 如何提高内镜下早期胃癌的诊断水平[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(06): 601-604.
LI Zhaoshen, ZOU Wenbin. Optimizing early gastric cancer detection under gastroscopy[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2016, 25(06): 601-604.
- Zheng ZF, Lu J, Zheng CH, et al. "Five-step" laparoscopic lymph node dissection for remnant gastric cancer following Billroth-II gastrectomy: a safe and feasible procedure[J]. Surg Oncol, 2019, 32: 115-116.
- Ojima T, Nakamura M, Hayata K, et al. Laparoscopic Roux-en-Y reconstruction using conventional linear stapler in robotic total gastrectomy for gastric cancer[J]. Surg Oncol, 2019, 33: 9-10.
- Waterhouse DJ, Joseph J, Neves AA, et al. Design and validation of a near-infrared fluorescence endoscope for detection of early esophageal malignancy[J]. J Biomed Opt, 2016, 21(8): 84001.
- He K, Zhao L, Huang X, et al. Label-free imaging for T staging of gastric carcinoma by multiphoton microscopy[J]. Lasers Med Sci, 2018, 33(4): 871-882.
- Yentz S, Wang TD. Molecular imaging for guiding oncologic prognosis and therapy in esophageal adenocarcinoma[J]. Hosp Pract (1995), 2011, 39(2): 97-106.
- Harmsen S, Rogalla S, Huang R, et al. Detection of premalignant gastrointestinal lesions using surface-enhanced resonance raman scattering-nanoparticle endoscopy[J]. ACS Nano, 2019, 13(2): 1354-1364.
- Hoetker MS, Goetz M. Molecular imaging in endoscopy[J]. United European Gastroenterol J, 2013, 1(2): 84-92.
- Na JH, Koo H, Lee S, et al. Real-time and non-invasive optical imaging of tumor-targeting glycol chitosan nanoparticles in various tumor models[J]. Biomaterials, 2011, 32(22): 5252-5261.
- Muguruma N, Ito S. Labeled anti-mucin antibody detectable by infrared-fluorescence endoscopy[J]. Cancer Biomark, 2008, 4(6): 321-328.
- Park CH, Kim H, Jo JH, et al. Role of probe-based confocal laser endomicroscopy-targeted biopsy in the molecular and histopathological study of gastric cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(1): 84-91.
- 刘少鹏, 郑立跃, 康晓宇, 等. SNFYMPL荧光探针和共聚焦显微内镜在胃癌诊断中的应用[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(13): 2450-2452.
LIU Shaopeng, ZHENG Liyue, KANG Xiaoyu, et al. Application of SNFYMPL fluorescence probe in diagnosis of gastric cancer use[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(13): 2450-2452.
- 贺玲, 刘海峰. 胃癌荧光分子成像诊断研究进展[J]. 武警医学, 2017, 28(4): 410-414.
HE Ling, LIU Haifeng. Research progress in diagnosis of gastric cancer with fluorescent molecular imaging[J]. Medical Journal of the Chinese People's Armed Police Force, 2017, 28(4): 410-414.
- Du Y, Fan K, Zhang H, et al. Endoscopic molecular imaging of early gastric cancer using fluorescently labeled human H-ferritin nanoparticle[J]. Nanomedicine, 2018, 14(7): 2259-2270.
- Kurumi H, Nonaka K, Ryozaawa S. Probe-based confocal laser endomicroscopy of the gastric mucosa with curcumin dripping[J]. Dig Endosc, 2018, 30(6): 798-799.
- Peng C, Liu J, Yang G, et al. Lysyl oxidase activates cancer stromal cells and promotes gastric cancer progression: quantum dot-based identification of biomarkers in cancer stromal cells[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 161-174.
- Guo W, Yang W, Wang Y, et al. Color Tunable Gd-Zn-Cu-In-S/ZnS Quantum Dots for Dual Modality Magnetic Resonance and Fluorescence Imaging[J]. Nano Res, 2014, 7(11): 1581-1591.
- Peckys DB, Hirsch D, Gaiser T, et al. Visualisation of HER2 homodimers in single cells from HER2 overexpressing primary formalin fixed paraffin embedded tumour tissue[J]. Mol Med, 2019, 25(1): 42.

21. Tang R, Xue J, Xu B, et al. Tunable ultrasmall visible-to-extended near-infrared emitting silver sulfide quantum dots for integrin-targeted cancer imaging[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(1): 220-230.
22. Wang H, Chen Q, Zhou S. Carbon-based hybrid nanogels: a synergistic nanoplatform for combined biosensing, bioimaging, and responsive drug delivery[J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(11): 4198-4232.
23. Tabish TA, Scotton CJ, Ferguson D, et al. Biocompatibility and toxicity of graphene quantum dots for potential application in photodynamic therapy[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2018, 13(15): 1923-1937.
24. Zheng DW, Li B, Li CX, et al. Carbon-dot-decorated carbon nitride nanoparticles for enhanced photodynamic therapy against hypoxic tumor via water splitting[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(9): 8715-8722.
25. McNicholas K, Macgregor MN, Gleadle JM. In order for the light to shine so brightly, the darkness must be present-why do cancers fluoresce with 5-aminolevulinic acid?[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(8): 631-639.
26. Namikawa T, Inoue K, Uemura S, et al. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid during gastrectomy for gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(3): 213-217.
27. Kishi K, Fujiwara Y, Yano M, et al. Diagnostic laparoscopy with 5-aminolevulinic-acid-mediated photodynamic diagnosis enhances the detection of peritoneal micrometastases in advanced gastric cancer[J]. *Oncology*, 2014, 87(5): 257-265.
28. Ushimaru Y, Omori T, Fujiwara Y, et al. The feasibility and safety of preoperative fluorescence marking with indocyanine green (ICG) in laparoscopic gastrectomy for gastric cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(3): 468-476.
29. Shoji Y, Kumagai K, Kamiya S, et al. Prospective feasibility study for single-tracer sentinel node mapping by ICG (indocyanine green) fluorescence and OSNA (one-step nucleic acid amplification) assay in laparoscopic gastric cancer surgery[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 873-880.
30. Tajima Y, Yamazaki K, Masuda Y, et al. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging in gastric cancer[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(1): 58-62.
31. Koyama T, Tsubota A, Nariai K, et al. Novel biomedical imaging approach for detection of sentinel nodes in an experimental model of gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2007, 94(8): 996-1001.
32. Wang K, Ruan J, Qian Q, et al. BRCAA1 monoclonal antibody conjugated fluorescent magnetic nanoparticles for in vivo targeted magnetofluorescent imaging of gastric cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2011, 9: 23.
33. Zhou Z, Zhang C, Qian Q, et al. Folic acid-conjugated silica capped gold nanoclusters for targeted fluorescence/X-ray computed tomography imaging[J]. *J Nanobiotechnology*, 2013, 11: 17.
34. Gorpas D, Fatakdawala H, Bec J, et al. Fluorescence lifetime imaging and intravascular ultrasound: co-registration study using ex vivo human coronaries[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2015, 34(1): 156-166.
35. Chen G, Roy I, Yang C, et al. Nanochemistry and nanomedicine for nanoparticle-based diagnostics and therapy[J]. *Chem Rev*, 2016, 116(5): 2826-2885.
36. Wang J, Xu M, Wang K, et al. Stable mesoporous silica nanoparticles incorporated with MoS₂ and AIE for targeted fluorescence imaging and photothermal therapy of cancer cells[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 174: 324-332.

本文引用: 贺余, 徐锦秀, 刘昶. 荧光成像用于胃癌诊治的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(5): 1202-1207. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.035

Cite this article as: HE Yu, XU Jinxiu, LIU Chang. Progress in research of fluorescence imaging for diagnosis and treatment of gastric cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(5): 1202-1207. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.035