

# 树枝状聚合物在双模态分子影像探针制备中的作用及研究进展

徐宏艳 张玉民 褚丽萍

**【摘要】** 随着医疗水平的不断提高,人们对疾病的早期诊断和准确定位的要求越来越高。近年来, PET/CT 和 SPECT/CT 已广泛应用于临床。为了能够在早期精确诊断的同时准确定位病灶,双模态成像方式备受科研人员和临床工作者的关注。双模态分子影像学的发展除了需要先进的成像设备外,最关键的是开发新型且高效的双模态成像探针。树枝状高分子纳米材料由于其结构均一,粒径可控,同时表面具有大量活性基团可用于连接多种分子探针,是一类潜在的双模态分子探针载体。该文就树枝状聚合物作为双模态探针载体,在光学成像/MRI、SPECT/CT 及 CT/MRI 等成像领域中的应用研究进行相关的介绍。

**【关键词】** 双模态分子影像;树枝状聚合物;纳米载体

## The function and research progress of dendrimer on preparing bimodal molecular imaging probe

Xu Hongyan, Zhang Yumin, Chu Liping. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Chu Liping, Email: chulp89@163.com

**【Abstract】** With the continuous improvement of the recent medical, people's demand for the early diagnosis and accurate localization of the disease have been increased. Recently, the PET/CT and SPECT/CT have been widely used in clinic. In order to accurately locate lesions and diagnose the disease at the same time, the bimodal molecular imaging have been widely concerned by the researchers and clinical scientists. Other than the advanced imaging equipment, the most important for the bimodal molecular imaging is to develop new and efficient bimodal molecular imaging probes. Dendrimer nanomaterial is a potential bimodal molecular imaging probe vector because of its uniform structure, controllable particle size, and meanwhile the surface with a large number of active groups which can be used to connect multiple molecular probes. This paper introduced the application of dendrimer nanomaterial used as bimodal molecular imaging probe vector in optical imaging/MRI, SPECT/CT and CT/MRI.

**【Key words】** Bimodal molecular imaging; Dendrimer; Nanocarriers

## 1 分子影像学的成像技术及优缺点

分子影像学是医学影像技术和分子生物学、化学、物理学、放射医学、核医学以及计算机科学相结合的一门新的学科,由Weissleder<sup>[1]</sup>教授于1999年首先提出,即应用影像学的方法对活体状态下

的生物过程进行细胞和分子水平的定性和定量研究。它主要是以体内特定分子为成像对比度源,利用现有的一些医学影像技术对人体内部生理或病理过程在分子水平上进行无损伤、实时的成像,并且将遗传基因信息、生物化学与新的成像探针进行综合,由精密的成像技术来检测,再通过一系列的图像后处理技术,达到在分子和细胞水平上显示活体组织的生物学过程的目的。医学成像模式总体可以划分为两大类:一种是解剖成像,即产生形态学图像,包括X射线成像、CT、MRI、超声成像(ultrasonic imaging, US)以及各类内镜成像(如腹腔镜、喉镜、电子胃镜等)等,它以高分辨率提供了组织

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.02.007

基金项目:国家自然科学基金(81171371, 51203189, 51303213);天津市自然科学基金(13JCZDJC28100);协和青年基金和中央高校基本科研业务费专项资金(3332013045);中国医学科学院放射医学研究所学科发展基金(SF1314)

作者单位:300192 天津,北京协和医学院中国医学科学院放射医学研究所,天津市放射医学与分子核医学重点实验室

通信作者:褚丽萍(Email: chulp89@163.com)

器官的解剖形态信息；另一种是功能成像，包括 PET、SPECT、功能 MRI 等，它可以提供组织器官的代谢信息<sup>[2]</sup>。表 1 列出了几种不同的分子影像技术的基本信息及其优缺点<sup>[3]</sup>。通过这些成像技术，可以活体检测特定分子的活动(如蛋白酶和水解酶的活动)、生物学过程(如细胞凋亡、受体活动、抗原修饰、报告基因表达、血管生成、肿瘤转移)、肿瘤的诊治(如早期诊断、检测、个体化治疗以及抗癌药物的筛选研发)等<sup>[4]</sup>。

## 2 理想的双模态分子探针的未来发展方向

每一种成像或显像技术有其各自的成像原理、配套的不同结构和特性的检测探针，因此决定了它们对体内病灶组织具有不同的检测响应性和药效性。单一成像技术很难获取足够的病灶部位的信息，且每种成像结果相互独立，很难进行数据对比分析，在实验研究或者临床应用方面都受到了极大的限制。

双模态分子影像技术的出现和发展为解决上述问题提供了可能，它通过将两种不同的分子影像探针“合二为一”，使其能同时用两种分子影像技术进行检测，不仅克服了单一分子影像技术的固有局限性，而且使不同分子影像技术的优势得到互补，更重要的是大大拓宽了分子影像技术的研究范围与应用前景<sup>[5-6]</sup>。理想的双模态分子探针除具有普通检测探针所要求的良好成像检测性能、高病变组织特异性、良好的生物相容性等特性之外，还需要注意以下两点：第一，合成过程对两种探针的性能不产生影响，两种探针之间互不干扰，因此在合成过程中对含有发光基团的探针不能通过发光基团进行共价连接。第二，不同探针的检测效率和检测灵敏度不同，双模态探针中两种探针之间的比例往往并不是 1:1，为了在两种检测方式下均能获得理想

的成像图像，两种探针需要具有特定的比例。

未来双模态分子探针发展的一个重要方向是“治疗诊断学”的发展，即分子探针在对病灶或目标部位进行显像的同时，还能作为药物对疾病进行治疗。因为一般探针分子在体内的分布位点与治疗药物的分布位点要求是一致的，如果能够成功地将探针分子的显像部位与治疗药物相结合，形成一个全新的治疗诊断探针，将具有巨大的临床应用前景。此外，合成新型可控的分子探针也将是另一个研究热点。

## 3 树枝状聚合物(dendrimer)的特点以及其在双模态分子影像技术中的应用

与传统分子探针相比，纳米分子探针将具有不同成像功能的探针集成在一个纳米载体上，具有信号强度高、靶向效果好、代谢动力学可控等显著优点。dendrimer<sup>[7-10]</sup>是纳米材料的一种，它从多官能团内核出发，通过支化单元逐步重复生长，形成具有高度支化结构的树枝状三维大分子。其合成方法包括发散法和收敛法，结构特点如下：①中心有核，内部有空腔，表面均匀分布可修饰的官能团；②体积、形状、功能基团以及相对分子质量都可以在分子水平精确控制；③高度支化，具有规整、精致的完美结构，高代数呈球形，纳米级尺寸；④具有良好的溶解性，较低的黏度。dendrimer 在生物医学、光学、纳米材料等方面具有广泛的应用。聚酰胺胺(polyamidoamine, PAMAM)<sup>[11-13]</sup>是目前研究最广泛、最深入的 dendrimer 之一，以乙二胺和丙烯酸甲酯为原料通过发散法合成，粒径范围为 1.5~8 nm。目前许多文献报道用双功能团的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰 PAMAM，可以使 PAMAM 外层形成亲水性的 PEG 分子膜，从而逃过网状内皮系统的捕获，提高材料的稳定性，增加溶

表 1 几种不同分子影像技术的基本信息及其优缺点对比

Table 1 The basic information of the several different molecular imaging techniques and their advantages and disadvantages

显像方法	基础原理	分辨率	采集时间	优点	缺点
生物发光成像	可见光	1~10 mm	数分钟	高灵敏度，无辐射，可评价 细胞存活功能	分辨率低，只能浅表成像，二维影像
荧光成像	可见光、 近红外光	1~10 mm	数秒钟至数分钟	高灵敏度，无辐射，显像过 程简便快捷	随组织深度增加，衰减较多，只能浅表成像； 发射波长<600 nm 时，易于受自发荧光干扰
PET	高能 γ 射线	1~2 mm	数分钟	高灵敏度，可定量分析	需要加速器生产，短半衰期核素，有放射辐照
SPECT	低能 γ 射线	1~2 mm	数分钟	高灵敏度	有放射辐照，灵敏度较 PET 低，分辨率低
MRI	无线电波	25~100 μm	数分钟至数小时	最高的空间分辨率，功能成像	灵敏度低，图像采集、重建处理时间长
CT	X 射线+对比剂	50 μm	数分钟	良好的分辨率	较低的软组织对比度，有放射辐照

解度,改变体内分布,产生器官靶向性,同时也可降低肝脏对材料的吸收。该聚合物容易共价结合多种分子,在双模态分子成像方面有着广泛的应用前景和开发潜力。

### 3.1 光学成像(optical imaging, OI)/MRI

OI 技术可以利用生物自身发光、荧光蛋白或荧光燃料在分子和细胞层面上对在体的特定生物学过程进行定性和定量研究,其具有相对较高的灵敏度、无辐射、显像过程简便快捷等优点,但其分辨力低、穿透力弱,目前以基础研究为主,若要应用于临床还需进一步地探索和改进<sup>[14]</sup>。MRI 技术是将特异性分子探针与靶分子或细胞结合,通过敏感、快速、高分辨率的成像序列,特异性地标识出靶结构,以达到对病灶的定性和定量诊断,其具有软组织分辨力高、成像参数多、图像信息量大、无电离损害等优点,目前已在临床上广泛应用,但其成像时间较长、非实时显像、靶向特异性差、灵敏度低等缺点在很大程度上又限制了其在临床上的应用。两者如果结合起来,能够评价肿瘤形态、微环境变化以及血管功能,为临床肿瘤的诊断与治疗提供重要依据。Boswell 等<sup>[15]</sup>设计合成了 Arg-Gly-Asp 环肽修饰的靶向整合素  $\alpha v\beta 3$  的 PAMAM,再添加 OI 的荧光染料 Alexa Fluor 594、MRI 对比剂 Gd(III)螯合物,形成荧光/MRI 双模态探针,其辐射化学产率为 33%( $1.85 \times 10^5$  Bq/ $\mu\text{g}$ );荧光显微镜结果显示,该聚合物能选择性地结合表达  $\alpha v\beta 3$  的细胞,螯合 Gd(III)的对比剂在注射 2 h 后的体内分布实验表明,探针主要在 M21 黑色素瘤小鼠的肾和网状内皮细胞中积累,肿瘤/血的每克注射剂量的百分率为  $(3.30 \pm 0.03)\%$ 。Chen 等<sup>[16]</sup>设计合成了具有叶酸受体(folate-receptor, FR)肿瘤靶向性的 PEG 修饰的 dendrimer 探针,共价结合 Gd(III)和 DTPA 生成 PEG-G<sub>3</sub>-(Gd-DTPA)<sub>11</sub>-(folate)<sub>5</sub> 聚合物。用绿色荧光标记的该聚合物孵育 KB 细胞(一种人口腔上皮癌细胞,FR 高表达)、FR siRNA 敲除的 KB 细胞以及 FR 阴性的 HT-1080 细胞(一种人类纤维肉瘤细胞),实验表明该探针仅在 KB 细胞中找到,说明该聚合物具有肿瘤特异性。在负载 KB 细胞和 FR 阴性的 HT-1080 细胞肿瘤小鼠模型体内实验中,动态对比剂增强的 MRI 探针注射 30 min 时,KB 细胞的洗出率为  $-4\% \pm 18\%$ ,FR 阴性的 HT-1080 细胞的洗出率为  $-39\% \pm 23\%$ 。17%截止点的灵敏度为

94.4%,特异度为 93.8%。体内外实验都表明,PEG-G<sub>3</sub>-(Gd-DTPA)<sub>11</sub>-(folate)<sub>5</sub> 具有肿瘤靶向性,注射 30 min 的洗出百分比以及 17%截止点对于 FR 阳性肿瘤的诊断是一个很有用的参数。Ali 等<sup>[17]</sup>将 MRI 对比剂 Eu-1,4,7,10-tetraazacclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-Gly4 和荧光剂 DyLight<sup>®</sup> 680 共轭结合到第 5 代 PAMAM 上,得到双模态纳米级对比剂,研究表明该对比剂能通过不同角度检测胶质瘤的成像情况。

另外, Kosaka 等<sup>[18]</sup>利用 OI/MRI 成像方法研究了动物模型中 MDA-MB468 细胞(一种人乳腺癌细胞)在淋巴系统中的宏观和早期的微转移。他们设计了以第 6 代的 PAMAM-Gd 为基础的 MRI 对比剂(Gd-G6),同时用超顺磁氧化铁颗粒和量子点双标记 MDA-MB468 细胞,将一百万个双标的细胞注射到小鼠的爪子部位,24 h 后采集皮下注射 Gd-G6 前后的图像。MRI 实验结果清楚显示标记的癌细胞从爪垫通过引流淋巴管转移到腋窝淋巴结;体内荧光成像也证实淋巴结处有微小癌细胞簇。利用 OI/MRI 成像,可以形象描述体内癌细胞在淋巴系统内的早期微转移。

### 3.2 SPECT/CT

近年来,小动物 SPECT/CT 成像系统已经成功应用于基础研究和转化医学上。SPECT 联合 CT 组成 SPECT/CT 系统可提供病灶解剖信息。与其他成像系统相比,SPECT/CT 成像主要有以下优点:①在活体生物体内研究并可融合定量分析、靶向性评价、高灵敏度和非侵入性等特点,可在接近生理或病理状态下得到较全面的数据,从而使显像结果更接近于实际情况;②可选择的放射性核素范围广泛、易获得且标记方法简便;③可同时对多种放射性核素成像,因此可同时研究多种分子机制或生物过程;④ $\gamma$  射线对组织的穿透能力比较强,基本不受组织深度的影响;⑤与小动物 PET 和 MRI 成像系统相比,SPECT/CT 系统造价低,仪器体积小,结构紧凑。SPECT/CT 成像的缺点是空间分辨率(一般  $>1$  mm)低于 MRI<sup>[19]</sup>。

Criscione 等<sup>[20]</sup>选择 2,3,5-三碘苯甲酸(2,3,5-triiodobenzoic acid, TIBA)作为 X 射线衰减特性的信号,<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA 作为放射性信号,合成双模态对比剂聚合物即 <sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-G4-[[[[Ac]-TIBA]-DTPA]-mPEG<sub>12</sub>],用于临床前 SPECT/CT 成像。其标记率 >

79.7%，放射性纯度>80%，循环半衰期为 0.72 h。体内实验已经证实，这种双模态对比剂具有对心肌内血容量和血流量进行定量的潜在用途。Parrott 等<sup>[21]</sup>将  $^{99m}\text{Tc}$  和  $^{188}\text{Re}$  标记到树枝状分子 G5、G6 和 G7 的核心部位，标记率分别为  $89\% \pm 1\%$ 、 $70\% \pm 1\%$  和  $53\% \pm 2\%$ ，放射化学纯度>99%，在健康大鼠体内的组织分布研究表明，注射 G5、G6 和 G7 15 min 后即迅速从血液中经过肾脏清除，在肾脏、心脏、肺的清除半衰期<150 s，基本上无非特异性的滞留，从 SPECT/CT 图像得到的组织分布定量结果与取出器官后测定的放射性而得到的组织分布结果一致。

### 3.3 CT/MRI

CT 对于实性组织比较敏感，如钙化、骨皮质、骨折甚至肿瘤，急性脑出血也适合 CT 检查；MRI 检查的软组织分辨率高，对于神经系统、椎管内病变显示更为清晰。CT 和 MRI 的联合应用能够提供病灶部位的高空间分辨率和时间分辨率。Regino 等<sup>[22]</sup>利用 Gd-G8 dendrimer 作为 CT/MRI 的对比剂，用于检测脑部成像情况。体外实验表明，在相同条件下，Gd 为基础的试剂的 CT 衰减值是商品碘试剂的 1.6 倍，Gd-DTPA 的衰减量与 Gd-G8 相当。体内实验中，CT 和 MRI 两者注射 Gd 的浓度不少于 4.7 mmol/L 时，Gd-G8 观察的可见增强值为 23~78 mmol/L。MRI 在估算分布数量上提供了比 CT 更高的灵敏度，并且在非常低的 Gd (<10 mmol/L) 浓度时使用 T1 图谱可以有效地量化对比剂的浓度和分布。初步研究仅限于正常的脑组织，它对脑内植入肿瘤的大鼠在肿瘤微环境中的影响有待进一步研究。

近期，史向阳教授和张贵祥教授的课题组连续发表了几篇关于 dendrimer 用于 CT/MRI 双模态成像的文章，极大推进了该领域研究的进展<sup>[23-25]</sup>。Wen 等<sup>[23]</sup>用第 5 代的 PAMAM 螯合 Gd 和聚乙二醇单甲醚作为模板合成金纳米颗粒 (Au nanoparticles, AuNPs)，剩余的末端氨基分别螯合 Gd(III) 和乙酰基团，形成多功能的 gadolinium-loaded dendrimer-entrapped gold nanoparticles (Gd-Au DENPs)，实验结果表明，Gd-Au DENPs 具有胶体稳定性，且在 Au 浓度高达 50  $\mu\text{mol/L}$  时仍然未观察到细胞毒性。由于 AuNPs 和 Gd(III) 的存在，Gd-Au DENPs 显示了作为 MRI 方式的弛豫效能和作为 CT 成像方式的 X 射线衰减特性，使得 CT/MRI 双模态成像在大鼠

或小鼠的心、肝、肾和膀胱中成为现实；此外，体内分布研究表明，Gd-Au DENPs 具有较长的血液循环时间，在 24 h 内可以被心、肝、脾、肺、肾和膀胱等主要器官清除；由此可见，灵活地使用 dendrimer 设计双模态造影对比剂，可能会应用到制备各种生物系统的靶向双模态分子成像的多功能平台。在此基础上，Li 等<sup>[24]</sup>按照上述方法将 Gd-Au DENPs 用于 MCF-7 (人的乳腺癌细胞) 的体内和体外成像，体内和体外 MRI 和 CT 成像都表明 Gd-Au DENPs 可以有效地成像。透射电子显微镜显示 Gd-Au DENPs 主要存在于细胞质中，并且在一定浓度范围内的细胞毒性实验、形态学观察和流式细胞仪检测均表明该探针具有良好的生物相容性，研究结果证实 Gd-Au DENPs 适合用于乳腺癌细胞的 MRI/CT 双模态成像。另外该课题组的 Chen 等<sup>[25]</sup>进一步用叶酸 (folic acid, FA) 修饰 Gd-Au DENPs，形成靶向的螯合物 Gd-Au DENPs-FA 探针，实验结果表明，该探针以 AuNPs 为核心，尺寸约 4.0 nm，在不同 pH 和温度条件下均具有良好的稳定性，且 Au 浓度  $\leq 200 \mu\text{mol/L}$  时具有细胞相容性，进一步实验表明该探针显示出高的 X 射线衰减强度和合理的弛豫效能。螯合物探针的以上特性使得它们可以作为双模态纳米探针，通过 FR 介导的主动靶向作用，用于体外靶向癌细胞的 CT/MRI 成像。目前的对比剂对肾功能的损害较多，dendrimer 作为载体的对比剂对肾功能的短期影响还不明显，其相关的长期影响有待进一步研究。这些实验表明通过多功能的 dendrimer 设计纳米探针的策略可能会扩展到设计各种双模态甚至多模态成像剂，用于不同类型肿瘤的诊断。

## 4 展望

总之，随着分子影像学的产生和不断深入研究，双模态分子影像技术拥有广阔的应用前景。dendrimer 作为一种相对安全、无毒、高效的新型双模态探针的非生物载体，克服了一些传统探针的缺陷，在一定程度上解决了分子探针无法解决的问题，在影像研究领域取得了显著成就，实现了两种成像技术相结合，互相补充。但到目前为止，dendrimer 在 PET/CT、PET/MRI、US/CT 以及 PET/US 中应用的报道很少。dendrimer 的具体毒理、生物相容性以及体内分布也需要作进一步深入研究<sup>[26]</sup>。对大量

dendrimer 的系统调查表明, dendrimer 的溶血效应和生物毒性很大程度上依赖以下参数: dendrimer 类型、表面基团种类和数量、dendrimer 大小(代数)和浓度等<sup>[7]</sup>。如何设计出适合人体的双模态纳米探针兼具“治疗诊断”的功能或者合成新型可控的分子探针, 解决免疫逃逸问题, 如何才能应用于临床等, 这些问题的解决需要进一步深入、细化的探索和研究。相信随着纳米技术的不断发展, dendrimer 设计和合成手段的不断完善, 其作为双模态分子探针的载体, 将为疾病的诊断治疗开辟新的思路, 使得其最终应用于临床。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Weissleder R. Molecular imaging: exploring the next frontier [J]. *Radiology*, 1999, 212(3): 609-614.
- [ 2 ] 王江涛, 韩萍. 医学图像融合的临床应用与新进展[J]. *医学影像学杂志*, 2009, 19(4): 476-478.
- [ 3 ] 赵倩, 李娟, 王荣福. PET/MRI 现象技术与其他分子影像技术的比较[J]. *中国医学装备*, 2013, 10(1): 4-7.
- [ 4 ] Pysz MA, Gambhir SS, Willmann JK. Molecular imaging: current status and emerging strategies[J]. *Clin Radiol*, 2010, 65(7): 500-516.
- [ 5 ] Lee S, Chen X. Dual-modality probes for in vivo molecular imaging [J]. *Mol Imaging*, 2009, 8(2): 87-100.
- [ 6 ] 黄佳国, 曾文彬, 周明, 等. 双模态分子影像探针研究进展[J]. *生物物理学报*, 2011, 27(4): 301-311.
- [ 7 ] Ma N, Ma C, Deng Y, et al. Advances in applications of dendritic compounds[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2013, 13(1): 33-39.
- [ 8 ] Koga T, Iimura M, Higashi N. Novel peptide-shelled dendrimer with dramatically changeable thermo-responsive character[J]. *Macromol Biosci*, 2012, 12(8): 1043-1047.
- [ 9 ] Lo ST, Kumar A, Hsieh JT, et al. Dendrimer nanoscaffolds for potential theranostics of prostate cancer with a focus on radiochemistry[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(3): 793-812.
- [ 10 ] Caminade AM, Laurent R, Zablocka M, et al. Organophosphorus chemistry for the synthesis of dendrimers[J]. *Molecules*, 2012, 17(11): 13605-13621.
- [ 11 ] Yamamoto A. Improvement of intestinal absorption of poorly absorbable drugs by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as novel absorption enhancers[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2010, 130(9): 1123-1127.
- [ 12 ] Jiang YY, Tang GT, Zhang LH, et al. PEGylated PAMAM dendrimers as a potential drug delivery carrier: in vitro and in vivo comparative evaluation of covalently conjugated drug and noncovalent drug inclusion complex[J]. *J Drug Target*, 2010, 18(5): 389-403.
- [ 13 ] Tomalia DA, Reyna LA, Svenson S. Dendrimers as multi-purpose nanodevices for oncology drug delivery and diagnostic imaging[J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt 1): 61-67.
- [ 14 ] 陈铨, 张永学. 分子成像技术的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2011, 35(5): 290-295.
- [ 15 ] Boswell CA, Eck PK, Regino CA, et al. Synthesis, characterization, and biological evaluation of integrin alphavbeta3-targeted PAMAM dendrimers[J]. *Mol Pharm*, 2008, 5(4): 527-539.
- [ 16 ] Chen WT, Thirumalai D, Shih TT, et al. Dynamic contrast-enhanced folate-receptor-targeted MR imaging using a Gd-loaded PEG-dendrimer-folate conjugate in a mouse xenograft tumor model [J]. *Mol Imaging Biol*, 2010, 12(2): 145-154.
- [ 17 ] Ali MM, Bhuiyan MP, Janic B, et al. A nano-sized PARACEST-fluorescence imaging contrast agent facilitates and validates in vivo CEST MRI detection of glioma[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2012, 7(12): 1827-1837.
- [ 18 ] Kosaka N, Bernardo M, Mitsunaga M, et al. MR and optical imaging of early micrometastases in lymph nodes: triple labeling with nano-sized agents yielding distinct signals[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2012, 7(2): 247-253.
- [ 19 ] Franc BL, Acton PD, Mari C, et al. Small-animal SPECT and SPECT/CT: important tools for preclinical investigation[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(10): 1651-1663.
- [ 20 ] Criscione JM, Dobrucki LW, Zhuang ZW, et al. Development and application of a multimodal contrast agent for SPECT/CT hybrid imaging[J]. *Bioconjug Chem*, 2011, 22(9): 1784-1792.
- [ 21 ] Parrott MC, Benhabbour SR, Saab C, et al. Synthesis, radiolabeling, and bio-imaging of high-generation polyester dendrimers[J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(8): 2906-2916.
- [ 22 ] Regino CA, Walbridge S, Bernardo M, et al. A dual CT-MR dendrimer contrast agent as a surrogate marker for convection-enhanced delivery of intracerebral macromolecular therapeutic agents [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2008, 3(1): 2-8.
- [ 23 ] Wen S, Li K, Cai H, et al. Multifunctional dendrimer-entrapped gold nanoparticles for dual mode CT/MR imaging applications[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(5): 1570-1580.
- [ 24 ] Li K, Wen S, Larson AC, et al. Multifunctional dendrimer-based nanoparticles for in vivo MR/CT dual-modal molecular imaging of breast cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 2589-2600.
- [ 25 ] Chen Q, Li K, Wen S, et al. Targeted CT/MR dual mode imaging of tumors using multifunctional dendrimer-entrapped gold nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(21): 5200-5209.
- [ 26 ] Akhter S, Ahmad I, Ahmad MZ, et al. Nanomedicines as cancer therapeutics: current status[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(4): 362-378.
- [ 27 ] Alavijeh MS, Haririan I, Khorramizadeh MR, et al. Anionic linear-globular dendrimers: biocompatible hybrid materials with potential uses in nanomedicine[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2010, 21(4): 1121-1133.