

# 光学相干层析成像多模态造影剂的研究进展

胡杰<sup>1,2,3\*</sup>, 郭勇尉<sup>1,2,3</sup>, 朱浩淼<sup>1,2,3\*\*</sup>

<sup>1</sup>中国科学院福建物质结构研究所, 中国科学院功能纳米结构设计与组装重点实验室, 福建 福州 350002;

<sup>2</sup>中国科学院海西研究院厦门稀土材料研究中心, 厦门市稀土光电功能材料重点实验室, 福建 厦门 361021;

<sup>3</sup>福州大学化学学院, 福建 福州 350108

**摘要** 近年来光学相干层析成像(OCT)作为“光学活检”手段在临床上得到了快速发展与应用。在与造影剂结合后,还可以获得分子活动信息。但是单一模式的OCT技术存在穿透深度低等不足,多模态成像技术可以弥补这一短板,同时还可以充分发挥OCT的技术优势,从多层面获取生物体的综合信息。综述了目前造影剂用于OCT与荧光成像、光声成像、磁共振成像耦合的多模态成像进展,以及多模态造影剂未来的发展趋势。

**关键词** 光学相干层析成像; 造影剂; 多模态成像; 分子成像

中图分类号 TN247

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202259.0617008

## Research Progress of Multi-Modal Contrast Agent in Optical Coherence Tomography

Hu Jie<sup>1,2,3\*</sup>, Guo Yongwei<sup>1,2,3</sup>, Zhu Haomiao<sup>1,2,3\*\*</sup>

<sup>1</sup>CAS Key Laboratory of Design and Assembly of Functional Nanostructures, Fujian Institute of Research on the Structure of Matter, Chinese Academy of Sciences, Fuzhou, Fujian 350002, China;

<sup>2</sup>Xiamen Key Laboratory of Rare Earth Photoelectric Functional Materials, Research Center of Rare Earth Materials, Haixi Institute, Chinese Academy of Sciences, Xiamen, Fujian 361021, China;

<sup>3</sup>College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou, Fujian 350108, China

**Abstract** Recently optical coherence tomography (OCT) has obtained a fast development and application in clinic due to its “optical biopsy” properties. In addition, OCT could also provide molecular information after using contrast agents. However, single modal OCT technique has its disadvantages, such as poor penetration depth. These can be avoided by multi-modal imaging technique, which will also help to make full use of OCT system and to get a full understanding of organism from different aspect. In this review, we summarized the development of multi-modal contrast agents for OCT, fluorescence imaging, photoacoustic imaging and magnetic resonance imaging, and discussed the future of multi-modal contrast agents.

**Key words** optical coherence tomography; contrast agent; multi-modal imaging; molecular imaging

## 1 引言

1991年Huang等<sup>[1]</sup>根据迈克耳孙干涉仪的原理,采用低相干光源,利用参考臂和样品臂的背散

射光的相干信号,得到了人体眼睛和动脉的光学相干层析成像(OCT)。经过多年的发展,OCT已经是一种高效的“光学活检”手段,具有分辨率高、成像速度快、灵敏性高等优点<sup>[2-4]</sup>。目前在生物医疗领

收稿日期: 2021-12-31; 修回日期: 2022-01-18; 录用日期: 2022-01-20

基金项目: 福建省自然科学基金(2021J01518)

通信作者: \*hujie@fjirsm.ac.cn; \*\*zhm@fjirsm.ac.cn

域,比如眼科<sup>[5]</sup>、牙科<sup>[6]</sup>、皮肤科<sup>[7]</sup>、心血管病<sup>[8]</sup>和肿瘤<sup>[9]</sup>检测中发挥了重要作用。

为了获得疾病中细胞和分子的活动信息,更加准确地诊断疾病,OCT造影剂的开发及应用开始逐渐兴起。比如采用能提高纳米材料在OCT中心波长散射截面的造影剂,如硅金核壳结构(GNSs)纳米材料<sup>[10]</sup>、金纳米双锥体<sup>[11]</sup>和微泡<sup>[12]</sup>,来提高OCT信号;或采用能吸收OCT光源的光的暗造影剂,如金纳米笼<sup>[13]</sup>或Cu<sub>2</sub>S量子点<sup>[14]</sup>,来减弱OCT信号,以此获得高的对比度;又或采用能实现明暗变化的造影剂,如磁纳米片<sup>[15]</sup>,来完全排除生物组织背散射信号的干扰。利用这些造影剂,可以获得细胞、淋巴结、淋巴管、微血管、有炎症的心脏<sup>[16]</sup>等的OCT影像。

然而,单一模式的OCT分子成像具有局限性,比如穿透深度不够、成像信噪比低等,因此如果能利用多功能纳米材料,实现多模态成像,将有助于实现与OCT分子成像的优势互补,精准给出造影剂的分布情况,准确获得分子活动信息,最终对疾病进行精准诊断<sup>[17-18]</sup>。本文就多模态造影剂,包括OCT和荧光成像(FI)、OCT和光声成像(PA)、OCT和磁共振成像(MRI)等的研究进展进行综述。

## 2 OCT和FI

FI的基本原理是荧光物质被激发光激发,产生荧光,其荧光可被具有光谱响应的探测器如电感耦合器件(CCD)相机捕获,最后实现成像。在可见光区,其成像质量会受到生物组织吸收、散射和自发荧光的影响。而在近红外光区,由于具有较低的生物组织散射和自发荧光,可以获得穿透深度更深、分辨率更高的近红外荧光成像,目前FI已经在疾病诊断、生物传感等领域得到广泛的应用<sup>[19-21]</sup>。而将其与具有内窥功能的OCT结合,能有效避免其组织穿透深度不够的问题,实现深组织和器官的成像,特别是动脉粥样硬化成像。例如2011年Yoo等<sup>[22]</sup>将OCT和750 nm激光器耦合,并利用染料Cy7作为荧光成像造影剂,实现了活体内血管的OCT和FI双模成像,可同时获得动脉粥样硬化斑块的微结构及分子影像信息。这种成像方式为动脉粥样硬化诊断和支架治疗,以及从活体内识别不稳定斑块开辟了一条途径。2017年,作者课题组采用可被OCT光源直接激发的PbS量子点(尺寸在5 nm左右),获得了其在1500 nm处的近红外二区荧光发射,如图1(a)和

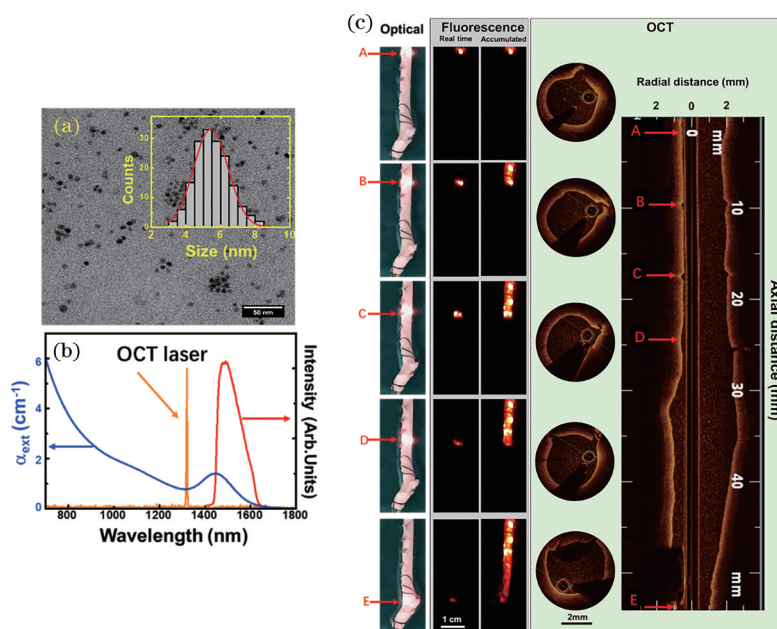


图1 PbS量子点用于血管内OCT和近红外二区双模成像<sup>[23]</sup>。(a) PbS量子点的透射电镜(TEM)及粒径分布图;(b) PbS量子点的吸收和发射谱;(c)量子点用于兔子动脉的OCT和近红外二区荧光双模成像(经许可转载,版权所有2017, Wiley-VCH)

Fig. 1 PbS quantum dots (QDs) as a contrast agent for intravascular OCT and second-near infrared (NIRF) dual-modal imaging<sup>[23]</sup>. (a) Transmission electron microscope (TEM) image and size distribution of PbS QDs; (b) absorption and emission spectra of PbS QDs; (c) PbS QDs for OCT and NIRF dual-modal imaging of rabbit artery (Reproduced with permission, Copyright 2017, Wiley-VCH)

1(b)所示。在此基础上,将聚乙二醇(PEG)修饰的PbS量子点注射到兔子动脉中,实现了血管的OCT和近红外二区荧光双模成像<sup>[23]</sup>(图1(c))。这里采用的量子点不仅提供荧光作为荧光成像造影剂,同时还提供背散射信号作为OCT造影剂。虽然PbS量子点具有一定的毒性,但是该方案为充分利用OCT光源,实现OCT和FI双模成像提供了新的思路。

由于造影剂实现的OCT细胞成像,只能观察到整体细胞群的变化,无法区分单个细胞。而微型激光器由于其发光强度高、发射谱丰富、线宽窄等优点,可被用来探测细胞内微环境的变化和追踪单个细胞<sup>[24-26]</sup>,但却无法用于三维尺度的跟踪。2020年

Wang等<sup>[27]</sup>利用CdS纳米线微型激光器作为双模成像造影剂,将可实现其激光发射的485 nm激光耦合到OCT光源中,实现了OCT和FI双模成像。首先他们将标记了CdS的巨噬细胞通过视网膜注射到兔子眼睛中,利用CdS纳米线激光器的高散射信号,并结合OCT,可以获得高信噪比的巨噬细胞的OCT信号,进而确认巨噬细胞的三维位置,如图2(b)和2(c)所示。同时根据不同CdS纳米线发出的激光光谱,可以区分不同的巨噬细胞,如图2(a)和2(d)所示。最终获得了活体中单个巨噬细胞在兔子眼睛中的三维高分辨运动情况,如图2(e)所示。这两种模态的成像,充分发挥了OCT和FI的优势。

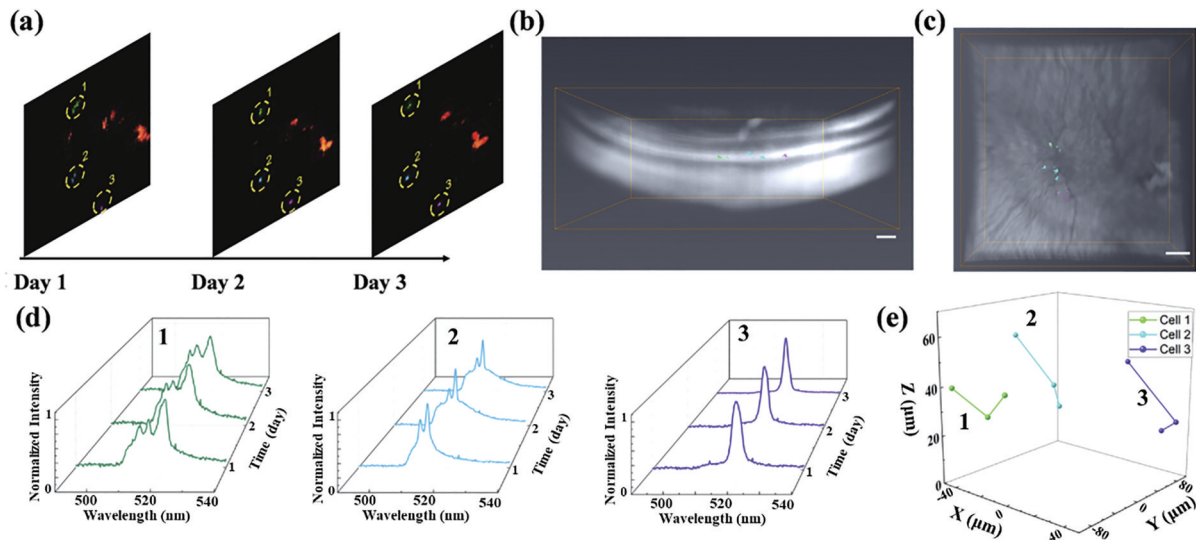


图2 CdS纳米线激光器用于活体中的细胞迁移跟踪<sup>[27]</sup>。(a)通过多次观察获得的巨噬细胞迁移的活体内荧光成像;(b)侧面;(c)顶部,视网膜的三维OCT成像图以及巨噬细胞的空间分布图;(d)对应于图(a)中1、2、3巨噬细胞在不同时间的激光光谱;(e)3d中巨噬细胞的三维迁移图(比例尺:100 μm)(经许可转载,版权所有2020,美国光学学会)

Fig. 2 *In vivo* cell migration tracking by CdS nanowire laser<sup>[27]</sup>. (a) *In vivo* fluorescence images of macrophage migration projections through multiple observations; (b) top; (c) side, 3D OCT retinal layer reconstruction and the spatial locations of macrophages; (d) laser spectra of macrophages (correspond to position 1, 2, 3 in Fig. (a)) migration tracking over time; (e) 3D macrophages migration over 3 days. Scale bar: 100 μm (Reproduced with permission, Copyright 2020, The Optical Society of America)

杨黄浩等<sup>[28]</sup>总结了近年来近红外二区荧光成像造影剂的发展及应用情况,目前已报道的近红外二区荧光成像造影剂包括单壁碳纳米管、量子点、稀土掺杂下转换纳米材料、有机小分子等。目前市场上的OCT系统所用光源十分丰富,包括800, 930, 1060, 1320, 1550 nm等光源。它们也可作为荧光成像造影剂的激发光源,用于OCT和荧光双模成像,使用单一光源,可避免多种激光耦合带来结构复杂的问题,更简单易行。近红外二区的光源具有更大的穿透深度以及低的生物组织自发荧光,因

此将OCT和近红外二区荧光成像结合,将有利于获得更高信噪比的分子影像。

### 3 OCT和PA

PA的原理是,用脉冲激光激发生物组织,组织吸收光后,温度升高,从而发生热弹性扩张,并在组织中产生超声信号,超声信号再被超声传感器收集后转换为电信号,最后实现成像<sup>[29]</sup>。它结合了光学和超声的优势,具有高分辨率、高灵敏性和高穿透深度等优点,目前已经应用于肿瘤、淋巴结和血管等成



像<sup>[30]</sup>。因此将其与 OCT 结合,实现 OCT 和 PA 双模成像,不仅可以获得组织的微尺度解剖学结构,还可以获得分子活动和代谢的信息<sup>[31]</sup>。造影剂的应用将极大拓展它们在分子影像中的应用。

目前已报道的造影剂主要集中于 Au 纳米材料,包括 Au 纳米颗粒、Au 纳米棒、Au 纳米星、Au 纳米笼和 SiO<sub>2</sub>@Au 核壳结构<sup>[32]</sup>。此外还有 Ag 纳米材料和 Cu<sub>2</sub>S 等<sup>[32]</sup>。尤其是 Au 纳米材料,其等离子体共振峰(400~1800 nm)可以方便地通过尺寸进行调节,同时其吸收和散射截面的大小也可以用此方法进行调节<sup>[33]</sup>。因此根据 OCT 和 PA 使用的光源,可以选择适合它们成像的造影剂。

目前作为 PA 造影剂的 Au 纳米颗粒的吸收主要

集中在可见光区,与血红蛋白吸收范围重叠,这限制了它的应用。Paulus 等<sup>[34]</sup>针对这一问题,合成了稳定且尺寸小的链状 Au 纳米簇(CGNP),见图 3(a),使其吸收峰红移到了 650 nm,见图 3(b)。通过偶联精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列(RGD)多肽,可以将 CGNP 很好地靶向到眼睛脉络膜新生血管上。借助 CGNP 在 650 nm 的吸收,可以获得新生血管的 PA 成像,见图 3(c)和 3(d),其 PA 信号提高了 17 倍多。同时结合 OCT 信号也可实现共定位,见图 3(e)和 3(f)。另外 PA 可以利用血红蛋白在 578 nm 的吸收,获得正常血管的成像。这两种模态的成像结合,避免了单一模态的 OCT 眼部成像在穿透深度方面的缺陷,使脉络膜新生血管的发病机制研究成为可能。

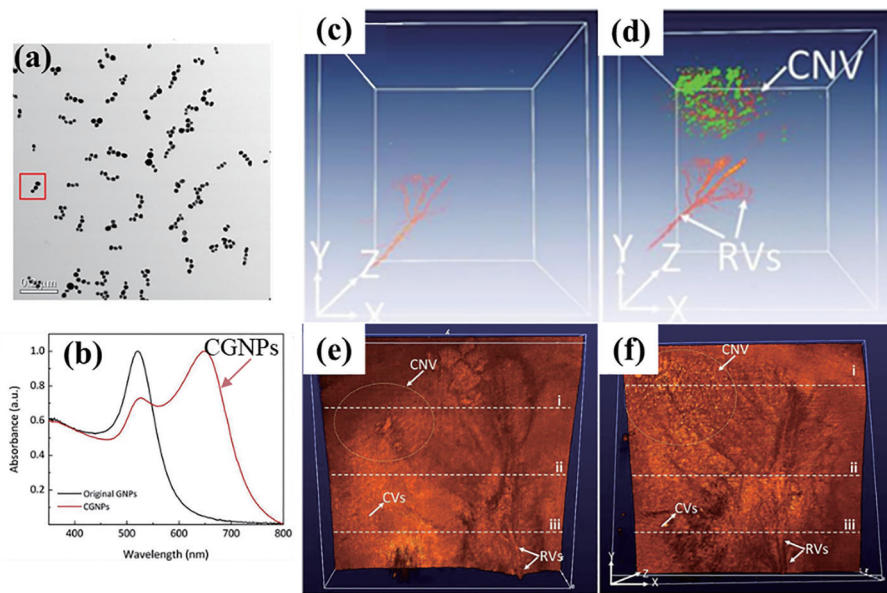


图 3 CGNP 用于兔子眼睛脉络膜新生血管的 OCT 和 PA 双模成像<sup>[34]</sup>。(a) CGNP 的 TEM 图;(b) CGNP 和金纳米材料的吸收谱;注射 CGNP-RGD (c) 前和 (d) 后,血管和新生血管的 PA 影像;注射 CGNP-RGD (f) 前和 (e) 后,血管和新生血管的 OCT 影像(根据 CC-BY-NC 许可条款转载,版权所有 2021,自然出版集团)

Fig. 3 Chain-like gold nanoparticle clusters (CGNP) for OCT and PA dual-modal imaging of choroidal neovascularization in rabbit eyes<sup>[34]</sup>. (a) TEM image of CGNP; (b) absorption spectra of CGNP and gold nanoparticles; PA images of vascular and neovascularization (c) before and (d) after injection of CGNP-RGD; OCT images of vascular and neovascularization (e) before and (f) after injection of CGNP-RGD (Reproduced under the terms of the CC-BY-NC license, Copyright 2021, Nature Publishing Group)

除了 CGNP 外,他们也探索了 Au 纳米棒(GNRs)和 Au 纳米星(GNSTs)作为 OCT 和 PA 双模成像造影剂在眼睛新生血管成像中的应用<sup>[35-36]</sup>。Wi 等<sup>[37]</sup>用纳米压印光刻技术合成了堆积 Au 纳米盘,通过控制半径及厚度可以很好地调节吸收和散射的比例,同时其光学稳定性比 Au 纳米棒更好。利用堆 Au 金纳米盘的吸收和散射性质,获得了斑马鱼中高信噪比的 OCT 和 PA 影像。

截至目前,OCT 和 PA 的双模成像造影剂主要在眼科疾病的应用中取得了重大进展,其他疾病报道非常少,这一部分的研究有待进一步挖掘。

## 4 OCT 和 MRI

磁动光学相干层析成像(Magnetomotive OCT, MM-OCT)的原理是,磁性纳米材料在磁场作用下,会引起其周围组织的微小偏移,进而被相

位敏感的 OCT 探测到,最后获得高信噪比的 MM-OCT 影像,它可以完全排除生物组织背散射信号的干扰<sup>[38]</sup>。关于造影剂用于 MM-OCT 的进展, Oldenburg 等<sup>[39]</sup>已经做了很好的总结。由于 MM-OCT 的造影剂为磁性纳米材料,因此也是 MRI 的优良造影剂。

2010 年 Boppart 等<sup>[40]</sup>利用尺寸为 20~30 nm 的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性纳米材料作为造影剂。首先他们将磁性材料偶联抗人表皮生长因子受体(HER2)多克隆单体,可以很好地靶向到乳腺癌中表达的 HER2。在周期性变化的磁场中可以带动其周围组织偏移,从而可以排除其他生物组织背景的影响,获得肿瘤部位的高信噪比的 MM-OCT 影像,如图 4 所示。MRI 影像也佐证了修饰多克隆抗体的材料靶向到肿瘤部位。

2012 年 Boppart 等<sup>[41]</sup>利用乳化方法合成了含有磁性纳米粒子的微球,如图 5 所示。这样的微球可

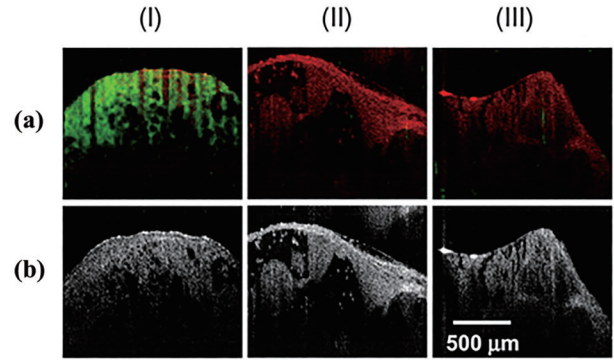


图 4 磁性纳米材料用于乳腺癌的 (a) MM-OCT 和 (b) OCT。I~III 分别是尾静脉注射了靶向的磁性材料、非靶向的磁性材料和生理盐水的乳腺癌兔子模型<sup>[40]</sup>  
 Fig. 4 Magnetic NPs (MNPs) for (a) MM-OCT and (b) OCT of mammary tumor model. I-III correspond to rabbit mammary tumor after intravenous injecting with targeted-MNPs, MNPs and saline<sup>[40]</sup>

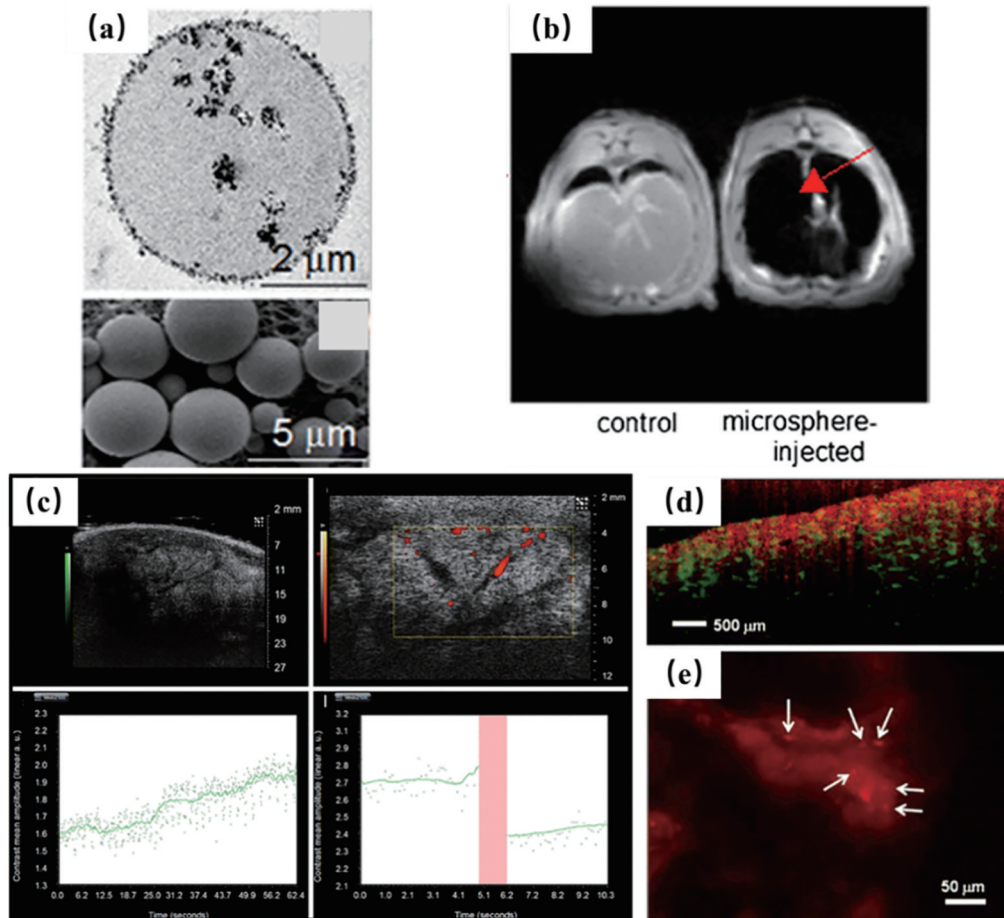


图 5 包含磁性纳米材料和染料的微球的多模态成像<sup>[41]</sup>。(a)微球的 TEM 和扫描电镜(SEM)图;(b)微球在肝脏部位的 MRI 影像;微球在肿瘤中的(c)超声影像、(d)MM-OCT 影像和(e)FI 影像  
 Fig. 5 Multi-modal imaging of microspheres containing MNPs and dye<sup>[41]</sup>. (a) TEM and scanning electron microscope (SEM) images of microspheres; (b) MRI images of microspheres in liver; (c) ultrasound images, (d) MM-OCT and (e) FI images of microspheres in tumor

同时作为 MRI、超声和 MM-OCT 的造影剂, 实现其在肿瘤中的多模态成像。另外通过对微球表面偶联 RGD 多肽, 也可以很好地识别肿瘤并靶向释放药物。虽然通过微球可以实现多模态成像, 但是由于设备的复杂性, 很难对多模态成像进行复合, 实现对纳米材料体内分布的多样化评价。

2019 年作者课题组发现  $\text{BaFe}_{15}\text{ScO}_{25}$  磁性纳米片在方向周期性变化的磁场中可以获得变化的 OCT (这里指血管内 OCT) 信号<sup>[15]</sup>, 通过傅里叶变换, 可实现溶液中无背景影响的高信噪比 OCT 影像。在此基础上, 将纳米材料注入到体外血管中, 并利用磁力作用, 使磁纳米片富集在血管壁上, 最终获得了血管壁中磁纳米片富集的 MRI 影像和 OCT 影像。需要强调的是, 与 MM-OCT 探测磁性纳米材料引起的相位变化不同<sup>[39, 42]</sup>, 作者课题组直接对探测的 OCT 信号进行傅里叶变换处理, 去除背景噪声。但是由于需要采集多张 OCT 截面图才能计算出变化频率, 并最终获得频率成像图, 所以耗时较长, 后期仍需要继续优化, 以获得三维的高信噪比的 OCT 影像图。

## 5 多模态成像

目前围绕 OCT 实现三模态及更多模态的成像正在快速发展, 比如 2018 年 Wang 等<sup>[43]</sup>开发了 OCT、PA 和荧光显微镜三模态的成像模式, 获得了兔子眼睛再生血管的高分辨成像。在此基础上, 他们将先前开发的 OCT 和 PA 双模态成像造影剂 CGNP, 修饰上荧光成像造影剂吲哚菁绿 (ICG), 从而获得了具有三模态成像功能的造影剂。利用此材料对人视网膜色素上皮祖细胞进行标记, 并将其注射到兔子视网膜下, 利用已开发的无创和高分辨率的 PA、OCT 和荧光三模态成像系统, 对标记 CGNP 的人视网膜色素上皮祖细胞进行了 3 个月的无创和实时跟踪<sup>[44]</sup>。这项技术为研究干细胞迁移和分布提供了一种更好的方式。另外已开发的多模态成像模式还有 OCT/超声/FI<sup>[45]</sup>、OCT/PA/超声<sup>[46]</sup>、OCT/PA/超声/FI<sup>[47]</sup>等, 但是适合这些多模态成像的造影剂仍有待开发。

表 1 对比了上述提到的不同多模态成像中, 多模态造影剂的成像效果、成像时效性、应用领域以及优缺点。

表 1 多模态造影剂的总结  
Table 1 Summary of multi-modal contrast agents

Multi-modal imaging	Contrast agent	Signal to noise ratio	Photo-stability	Application	Advantage	Drawback	Ref.
OCT/FI	PbS QDs	poor OCT signal, good FI signal	good	rabbit aorta	emitted in NIR-II region	toxicity	[23]
	CdS nanowire	good	good	cell tracking	special emission spectra	toxicity	[27]
OCT/PA	CGNPs	poor OCT signal, good PA signal	good	choroidal neovascularization	no toxicity, clearable <i>in vivo</i>	limited plasmon resonance	[34]
	GNRs	poor OCT signal, good PA signal	medium	choroidal neovascularization	no toxicity	large size	[36]
	GNSTs	poor OCT signal, good PA signal	good	choroidal neovascularization	large specific surface area	poor size distribution	[35]
	stacked gold nanodisks	good	good	chick embryo	large scattering cross section	completed synthesis process	[37]
OCT/MRI	$\text{Fe}_3\text{O}_4$	good OCT signal, poor MRI signal	good	tumor	FDA approved contrast agent, act as a carrier for drugs	negative contrast	[40]
	microspheres	good OCT signal, poor MRI signal	medium	tumor		large size	[41]
	$\text{BaFe}_{15}\text{ScO}_{25}$ magnetic nanoplatelets	good	good	rabbit aorta	tunable scattering cross section	toxicity	[15]
OCT/PA/FI	CGNPs@ICG	poor OCT signal, good PA and FI signal	poor	cell tracking	no toxicity	instability of ICG	[44]



## 6 总结与展望

总结了近年来围绕 OCT 实现多模态探测造影剂的研究进展,包括 OCT 和 FI、OCT 和 PA、OCT 和 MRI 等多模态成像造影剂,这些造影剂涵盖了金属纳米材料、磁性纳米材料和量子点等。其在眼睛新生血管成像、细胞跟踪、肿瘤探测以及动脉血管成像等领域都具有潜在的应用前景。一个好的造影剂要求灵敏性高、靶向能力强和生物相容性好等<sup>[48]</sup>,因此针对目前 OCT 多模态造影剂的发展,仍需要解决以下关键问题。

### 1) 造影剂体系的拓展

实现 OCT 和 FI 双模成像的造影剂多为量子点,而量子点大部分都具有毒性,并且它的散射性能不佳,影响了其作为 OCT 造影剂功能的发挥。采用低毒性的稀土掺杂氟化物纳米晶与等离子体耦合,或者有机小分子与等离子体结合,不失为一种改善量子点以上缺陷的策略。另外 PA 和 OCT 双模成像中,造影剂的利用仍集中于近红外一区,未充分利用已报道的近红外二区纳米材料。同时其应用领域仍主要集中于眼科,有待于继续拓展。

### 2) 提高造影剂的特异性识别能力

要想获得活体内的分子影像,必须要将造影剂与识别特异性分子的多肽或者抗体进行生物偶联,并最终在体内完成对体内特异性分子的识别。目前在细胞水平,可以达到很好的效果。但是活体内的分子影像还未达到预期效果,其中一个原因是纳米材料在活体中与血液发生作用,形成蛋白冠,导致特异性丢失。目前采用的方法有修饰 PEG 或者修饰两性离子来逃避血液中蛋白的吸附<sup>[49-51]</sup>,这些手段可以提高纳米材料的血液半衰期,至于是否提高了纳米材料的特异性仍有待研究。因此仍需要开发出体内半衰期长、特异性识别能力好的造影剂。

### 3) 多模态成像系统的耦合

由于设备的复杂性,多模态成像系统耦合差是制约其临床应用的一个不利因素。主要困难是各种模态成像原理不一样,用到的设备不一样,耦合之后设备尺寸变大,成像速度变慢,图像匹配难,进一步地,影响了多模态造影剂功能的表征和优化。如果没有合适的多模态设备,开发出来的多模态造影剂也难以找到其用武之地。因此开发出耦合性好的多模态成像系统如 OCT 和 PA、OCT 和 MRI、

OCT 和 FI 等势在必行。另外,近些年来微米级的光电探测器正在快速发展<sup>[52]</sup>,它们在 OCT 和 FI 双模成像上的应用也值得进一步去探索。

## 参 考 文 献

- [1] Huang D, Swanson E A, Lin C P, et al. Optical coherence tomography[J]. Science, 1991, 254(5035): 1178-1181.
- [2] Fercher A F, Drexler W, Hitzenberger C K, et al. Optical coherence tomography-principles and applications [J]. Reports on Progress in Physics, 2003, 66(2): 239-303.
- [3] Kennedy B F, Kennedy K M, Sampson D D. A review of optical coherence elastography: fundamentals, techniques and prospects[J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2014, 20(2): 272-288.
- [4] Xue P. Development of high-performance optical coherence tomography[J]. Chinese Journal of Lasers, 2021, 48(15): 1517001.  
薛平. 高性能光学相干层析成像的研究[J]. 中国激光, 2021, 48(15): 1517001.
- [5] Drexler W, Morgner U, Ghanta R K, et al. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography[J]. Nature Medicine, 2001, 7(4): 502-507.
- [6] Hsieh Y S, Ho Y C, Lee S Y, et al. Dental optical coherence tomography[J]. Sensors, 2013, 13(7): 8928-8949.
- [7] Olsen J, Holmes J, Jemec G B E. Advances in optical coherence tomography in dermatology: a review[J]. Journal of Biomedical Optics, 2018, 23: 040901.
- [8] Ali Z A, Karimi Galougahi K, Maehara A, et al. Intracoronary optical coherence tomography 2018: current status and future directions[J]. JACC: Cardiovascular Interventions, 2017, 10(24): 2473-2487.
- [9] Wang J F, Xu Y, Boppart S A. Review of optical coherence tomography in oncology[J]. Journal of Biomedical Optics, 2017, 22(12): 121711.
- [10] Hu J, Sanz-Rodríguez F, Rivero F, et al. Gold nanoshells: contrast agents for cell imaging by cardiovascular optical coherence tomography[J]. Nano Research, 2018, 11(2): 676-685.
- [11] Si P, Yuan E, Liba O, et al. Gold nanoprisms as optical coherence tomography contrast agents in the second near-infrared window for enhanced angiography in live animals[J]. ACS Nano, 2018, 12(12): 11986-

- 11994.
- [12] Assadi H, Demidov V, Karshafian R, et al. Microvascular contrast enhancement in optical coherence tomography using microbubbles[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(7): 076014.
- [13] Cang H, Sun T, Li Z Y, et al. Gold nanocages as contrast agents for spectroscopic optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2005, 30(22): 3048-3050.
- [14] Marin R, Lifante J, Besteiro L V, et al. Plasmonic copper sulfide nanoparticles enable dark contrast in optical coherence tomography[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2020, 9(5): e1901627.
- [15] Hu J, Gorsak T, Martín Rodríguez E, et al. Magnetic nanoplatelets for high contrast cardiovascular imaging by magnetically modulated optical coherence tomography[J]. *ChemPhotoChem*, 2019, 3(7): 503.
- [16] Muñoz-Ortiz T, Hu J, Ortgies D H, et al. Molecular imaging of infarcted heart by biofunctionalized gold nanoshells[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2021, 10(10): e2002186.
- [17] Nahrendorf M, Sosnovik D E, French B A, et al. Multimodality cardiovascular molecular imaging, part II [J]. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 2009, 2(1): 56-70.
- [18] Huang D D, Qiu Q, Lin W Z, et al. Recent advances in biomedical applications of dual-modality photoacoustic/ultrasound imaging technology[J]. *The Journal of Light Scattering*, 2019, 31(1): 1-10. 黄豆豆, 邱棋, 林文珍, 等. 光声/超声双模态成像技术在生物医学中的新进展[J]. *光散射学报*, 2019, 31(1): 1-10.
- [19] Jaffer F A, Libby P, Weissleder R. Optical and multimodality molecular imaging: insights into atherosclerosis[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2009, 29(7): 1017-1024.
- [20] Hong G S, Antaris A L, Dai H J. Near-infrared fluorophores for biomedical imaging[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2017, 1: 10.
- [21] Yang F, Zhang Q Z, Huang S Y, et al. Recent advances of near infrared inorganic fluorescent probes for biomedical applications[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, 8(35): 7856-7879.
- [22] Yoo H, Kim J W, Shishkov M, et al. Intra-arterial catheter for simultaneous microstructural and molecular imaging *in vivo*[J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(12): 1680-1684.
- [23] Hu J, Ortgies D H, Torres R A, et al. Quantum dots emitting in the third biological window as bimodal contrast agents for cardiovascular imaging [J]. *Advanced Functional Materials*, 2017, 27(41): 1703276.
- [24] Humar M, Yun S H. Intracellular microlasers[J]. *Nature Photonics*, 2015, 9(9): 572-576.
- [25] Wu X Q, Chen Q S, Xu P Z, et al. Nanowire lasers as intracellular probes[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(20): 9729-9735.
- [26] Martino N, Kwok S J J, Liapis A C, et al. Wavelength-encoded laser particles for massively multiplexed cell tagging[J]. *Nature Photonics*, 2019, 13(10): 720-727.
- [27] Li X Z, Zhang W, Wang W Y, et al. Optical coherence tomography and fluorescence microscopy dual-modality imaging for *in vivo* single-cell tracking with nanowire lasers[J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 11(7): 3659-3672.
- [28] Cao J, Zhu B L, Zheng K F, et al. Recent progress in NIR-II contrast agent for biological imaging[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, 7: 487.
- [29] Atia A B E, Balasundaram G, Moothanchery M, et al. A review of clinical photoacoustic imaging: current and future trends[J]. *Photoacoustics*, 2019, 16: 100144.
- [30] Fu Q R, Zhu R, Song J B, et al. Photoacoustic imaging: contrast agents and their biomedical applications [J]. *Advanced Materials*, 2019, 31(6): e1805875.
- [31] Hosseinaee Z, Tummon Simmons J A, Reza P H. Dual-modal photoacoustic imaging and optical coherence tomography[J]. *Frontiers in Physics*, 2021, 8: 616618.
- [32] Chen F, Si P, de la Zerda A, et al. Gold nanoparticles to enhance ophthalmic imaging[J]. *Biomaterials Science*, 2021, 9(2): 367-390.
- [33] Jain P K, Lee K S, El-Sayed I H, et al. Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: applications in biological imaging and biomedicine[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2006, 110(14): 7238-7248.
- [34] Nguyen V P, Qian W, Li Y X, et al. Chain-like gold nanoparticle clusters for multimodal photoacoustic microscopy and optical coherence tomography enhanced molecular imaging[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 34.
- [35] Nguyen V P, Li Y X, Henry J, et al. Plasmonic gold nanostar-enhanced multimodal photoacoustic microscopy and optical coherence tomography molecular



- imaging to evaluate choroidal neovascularization[J]. ACS Sensors, 2020, 5(10): 3070-3081.
- [36] Nguyen V P, Li Y X, Henry J, et al. Gold nanorod enhanced photoacoustic microscopy and optical coherence tomography of choroidal neovascularization [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2021, 13(34): 40214-40228.
- [37] Wi J S, Park J, Kang H, et al. Stacked gold nanodisks for bimodal photoacoustic and optical coherence imaging[J]. ACS Nano, 2017, 11(6): 6225-6232.
- [38] Ahmad A, Kim J, Shemonski N D, et al. Volumetric full-range magnetomotive optical coherence tomography [J]. Journal of Biomedical Optics, 2014, 19(12): 126001.
- [39] Oldenburg A L, Blackmon R L, Sierchio J M. Magnetic and plasmonic contrast agents in optical coherence tomography[J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2016, 22(4): 6803913.
- [40] John R, Rezaeiipoor R, Adie S G, et al. *In vivo* magnetomotive optical molecular imaging using targeted magnetic nanoprobe[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(18): 8085-8090.
- [41] John R, Nguyen F T, Kolbeck K J, et al. Targeted multifunctional multimodal protein-shell microspheres as cancer imaging contrast agents[J]. Molecular Imaging and Biology, 2012, 14(1): 17-24.
- [42] Davé D P, Milner T E. Optical low-coherence reflectometer for differential phase measurement[J]. Optics Letters, 2000, 25(4): 227-229.
- [43] Zhang W, Li Y X, Nguyen V P, et al. High-resolution, *in vivo* multimodal photoacoustic microscopy, optical coherence tomography, and fluorescence microscopy imaging of rabbit retinal neovascularization [J]. Light: Science & Applications, 2018, 7: 103.
- [44] Nguyen V P, Fan W, Zhu T, et al. Long-term, noninvasive *in vivo* tracking of progenitor cells using multimodality photoacoustic, optical coherence tomography, and fluorescence imaging[J]. ACS Nano, 2021, 15(8): 13289-13306.
- [45] Li Y, Jing J C, Qu Y Q, et al. Fully integrated optical coherence tomography, ultrasound, and indocyanine green based fluorescence tri-modality system for intravascular imaging[J]. Biomedical Optics Express, 2017, 8(2): 1036-1044.
- [46] Yang Y, Li X, Wang T H, et al. Integrated optical coherence tomography, ultrasound and photoacoustic imaging for ovarian tissue characterization[J]. Biomedical Optics Express, 2011, 2(9): 2551-2561.
- [47] Park J, Park B, Kim T Y, et al. Quadruple ultrasound, photoacoustic, optical coherence, and fluorescence fusion imaging with a transparent ultrasound transducer[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2021, 118(11): e1920879118.
- [48] Mu Y L, Chen X M, Liu X, et al. Recent advances in molecular imaging of atherosclerotic plaque[J]. Imaging Science and Photochemistry, 2019, 37(1): 7-17.  
牟雅琳, 陈笑梅, 刘旋, 等. 动脉粥样硬化分子影像研究进展[J]. 影像科学与光化学, 2019, 37(1): 7-17.
- [49] Zarschler K, Rocks L, Licciardello N, et al. Ultrasmall inorganic nanoparticles: state-of-the-art and perspectives for biomedical applications[J]. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2016, 12(6): 1663-1701.
- [50] Nam J, Won N, Bang J, et al. Surface engineering of inorganic nanoparticles for imaging and therapy[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2013, 65(5): 622-648.
- [51] García K P, Zarschler K, Barbaro L, et al. Zwitterionic-coated “stealth” nanoparticles for biomedical applications: recent advances in countering biomolecular corona formation and uptake by the mononuclear phagocyte system[J]. Small, 2014, 10(13): 2516-2529.
- [52] Yang Z Y, Albrow-Owen T, Cui H X, et al. Single-nanowire spectrometers[J]. Science, 2019, 365(6457): 1017-1020.