

# 近红外小动物活体荧光成像系统的研制

王 懋<sup>1,2,3</sup> 李春炎<sup>1</sup> 孙云飞<sup>1,4</sup> 李 敏<sup>1</sup> 翟晓敏<sup>1</sup> 吴东岷<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所, 江苏 苏州 215123

<sup>2</sup> 中国科学院大学, 北京 100049; <sup>3</sup> 中国科学院半导体研究所, 北京 100083

<sup>4</sup> 苏州科技学院电子与信息工程学院, 江苏 苏州 215011

**摘要** 小动物活体荧光成像系统是研究现代生物医学的有力手段之一,但是现有的荧光成像系统穿透深度低、信噪比不高,严重制约了荧光成像技术在生物医学中的应用。利用近红外 II 区光(1000~1350 nm)在生物组织中的穿透深和成像信噪比高的特点,研制出了一套高性能的近红外小动物活体荧光成像系统。模拟实验表明:该系统具有信噪比高(57 dB)和穿透深度深(大于 10 mm)的特点。通过利用该近红外小动物活体荧光成像系统对静脉注射有 Ag<sub>2</sub>S 量子点(荧光发射波长为 1200 nm)的小鼠进行观察,获得了小鼠全身血管网络及深层组织器官的高分辨率图像。

**关键词** 成像系统;荧光成像;近红外 II 区;活体小动物

**中图分类号** TH773 **文献标识码** A **doi**: 10.3788/AOS201333.0617003

## Research of Near-Infrared Small Living Animal Fluorescence Imaging System

Wang Mao<sup>1,2,3</sup> Li Chunyan<sup>1</sup> Sun Yunfei<sup>1,4</sup> Li Min<sup>1</sup> Zhai Xiaomin<sup>1</sup> Wu Dongmin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Suzhou Institute of Nano-Tech and Nano-Bionics, Chinese Academy of Sciences, Suzhou, Jiangsu 215123, China

<sup>2</sup> University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

<sup>3</sup> Institute of Semiconductor, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100083, China

<sup>4</sup> College of Electronic and Information Engineering, Suzhou University of Science and Technology, Suzhou, Jiangsu 215011, China

**Abstract** Small animal fluorescence imaging system is an important tool in life sciences and medicine research because of its *in vivo* and noninvasive imaging ability. But the relative low penetration depth of the visible light of existing small animal imaging systems, as well as the relative low signal-to-noise, prevents this technology from deep tissue imaging. Fluorescence single in the second near-infrared window (NIR II, 1000~1350 nm) could be utilized to improve the imaging depth due to the relative low tissue scattering. The presented work describes the design and performance evaluation of a near-infrared small animal fluorescence imaging system working in this particular spectrum window. Simulation experiments indicate that this imaging system achieves a relative high signal-to-noise ratio (57 dB) and large penetration depth (deeper than 10 mm). Vascular networks and organ of the mouse are clearly visualized using this imaging system by injection of Ag<sub>2</sub>S quantum dots (QD) emitting at 1200 nm.

**Key words** imaging systems; fluorescence imaging; second near-infrared window; small living animal

**OCIS codes** 170.0110; 170.1470; 170.3010

## 1 引 言

分子影像技术<sup>[1]</sup>,包括核磁共振成像、正电子发

射断层成像、单光子发射断层成像、计算机断层扫描、超声成像和光学分子成像,日益成为现代生物

收稿日期: 2013-01-22; 收到修改稿日期: 2013-02-19

基金项目: 国家 973 计划(YODAG21003)和中国科学院先导专项子课题(YIBXS12001)资助课题。

作者简介: 王 懋(1987—),男,硕士研究生,主要从事光学成像系统方面的研究。E-mail: wangmao2011@sinano.ac.cn

导师简介: 吴东岷(1974—),男,博士,研究员,主要从事纳米光学、表面等离极化激元光子学和微电子机械系统等方面的研究。E-mail: dmwu2008@sinano.ac.cn(通信联系人)

医学基础研究及临床诊断研究中的重要手段与方法,它有助于科研人员更方便、更有效地认识生命的本质,探求疾病的发生和发展机理,从而实现疾病的早期预警,提高治疗效果。其中,光学分子成像技术<sup>[2]</sup>因其具有非电离、非接触、高灵敏度、高通量和低成本的优点,而被广泛应用于生物医学基础研究中。在光学分子成像技术中最具有代表性的成像方式是荧光成像。由于生物组织对可见光具有较强的吸收和散射作用,导致可见光在生物组织中的穿透深度较浅(仅为 1~2 mm<sup>[3]</sup>)和成像信噪比较差,严重制约了荧光成像技术在活体层次的发展和应用。

1977年,Jobsis<sup>[4]</sup>发现血红蛋白和细胞色素等生物组织对特定区域的近红外光具有较弱的吸收性,尤其是位于 700~900 nm 波段的近红外光在生物组织中的穿透深度可达到数厘米<sup>[5]</sup>,这使得近红外荧光成像技术得以快速发展<sup>[6]</sup>。随着近红外光谱技术的高速发展,Smith等<sup>[7]</sup>在 2009 年发现近红外 II 区光(1000~1350 nm)对生物组织的穿透能力更强,成像信噪比更高,这进一步推动了近红外荧光成像技术在生物活体成像领域中的应用。例如在肿瘤成像、心血管疾病中的分子成像<sup>[8]</sup>、脑组织成像与深层部位的干细胞和免疫细胞的运动成像<sup>[9]</sup>,以及在药物研发领域中的应用<sup>[10]</sup>。而近红外活体荧光成像技术的进一步发展主要依赖于新型荧光分子探针的开发及高灵敏度成像系统的出现。

目前,国内外已有多家企业和研究机构研制出了荧光成像系统,如 Xenogen 公司生产的 IVIS 2000 成像系统,其响应光谱范围为 400~900 nm<sup>[11]</sup>;Kodak 公司生产的多模态成像设备,其探测波长覆盖范围为 440~830 nm<sup>[12]</sup>;白净课题组研制的荧光分子成像系

统其主要探测波长范围为 400~900 nm<sup>[13]</sup>。由于其主要使用的探测器为硅基质材料,响应光谱范围多在紫外可见光波段,不适用于近红外 II 区的荧光成像。而目前可供近红外 II 区成像的荧光探针有单壁碳纳米管<sup>[14]</sup>(发射光谱为 1100~1700 nm)和 Ag<sub>2</sub>S 量子点(QD)<sup>[15]</sup>(发射光谱为 1200 nm)。较单壁碳纳米管而言,Ag<sub>2</sub>S 量子点具有波长及尺寸的高度可调谐性和较高的量子产率。并且,碳纳米管的针状结构会对细胞及生物体造成潜在的机械损伤,而 Ag<sub>2</sub>S 量子点具有较好的生物相容性和较低的生物毒性<sup>[16]</sup>,因此选取 Ag<sub>2</sub>S 量子点作为荧光分子探针。

本文报道了工作于近红外 II 区的小动物活体荧光成像系统,并且使用自制的近红外小动物活体荧光成像系统对静脉注射有荧光发射波长为 1200 nm Ag<sub>2</sub>S 近红外量子点<sup>[17]</sup>的小鼠进行观察,成功获得了小鼠体内血管网络及组织器官高分辨率的图像,实现了荧光量子点在活体小动物体内的深层观察。

## 2 近红外荧光成像原理

### 2.1 荧光成像的物理模型

荧光成像需要外部光源激发生物体内的荧光标记物,从而获得影像信号<sup>[18]</sup>。荧光标记物称为荧光基团,荧光基团的核外电子受到光子激发后会从基态跃迁到高能激发态,而处于激发态的电子不稳定,会自发跃迁至基态,并辐射出特定波长的光子[图 1(a)]。这部分由于能级跃迁辐射出的光子经过生物组织的吸收和散射[如图 1(b)],最终被高灵敏度的光学探测器捕获与放大,并且经过电脑采集处理后成像,这就是荧光成像的基本原理。

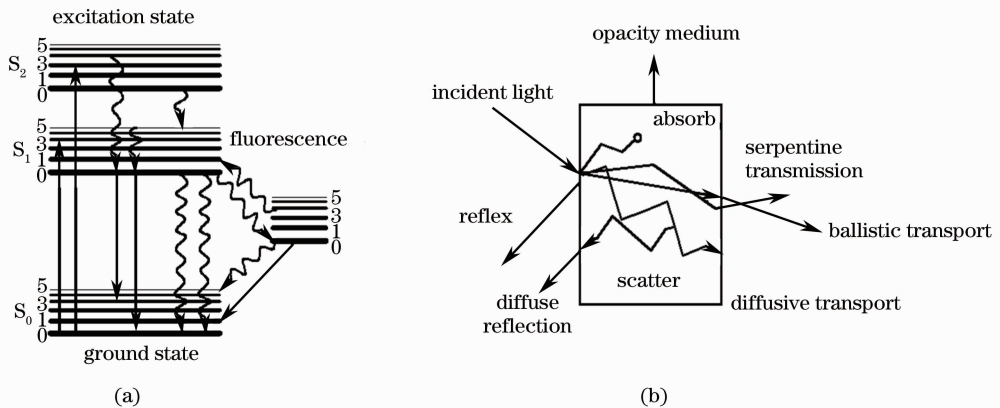


图 1 (a) Jablonski 能量示意图; (b) 光在生物组织(混浊介质)中的传播过程

Fig. 1 (a) Jablonski energy diagram; (b) communication process of light in biological tissue (turbid medium)

## 2.2 前向模型

由于生物组织对光子的吸收和散射会降低光在生物组织中的穿透深度,进而影响荧光成像技术的发展<sup>[19]</sup>。所以,荧光成像技术发展的关键环节是解决光子在生物组织中的传输问题,即求解辐射传输方程。因此科研人员提出了光学成像应用于生物医

学领域的重要理论基础和数学模型-前向模型。

前向模型的数学描述为:假设 $\Omega$ 是三维欧氏空间中成像目标所在的区域, $u(x,\theta,t)$ 为在 $t$ 时刻 $\theta(\theta \in S^2, S^2$ 是单位球面)方向 $x$ 点处的光通量,则光子在任意媒介中的传输过程可以用玻尔兹曼方程来描述,即:

$$\frac{1}{c} \frac{\partial u(x,\theta,t)}{\partial t} + \theta \nabla_x u(x,\theta,t) + \mu(x)u(x,\theta,t) = \mu_s(x) \int_{S^2} \eta(\theta\theta')u(x,\theta',t)d\theta' + q(x,\theta,t), \quad x \in \Omega, \quad (1)$$

式中 $c$ 为光子在生物组织中的传输速度, $\nabla_x$ 为梯度算子, $\mu(x) = \mu_s(x) + \mu_a(x)$ 是光学衰减系数,其中 $\mu_s(x)$ 和 $\mu_a(x)$ 分别是生物组织中的散射系数和吸收系数, $\eta(\theta\theta')$ 为归一化的相函数, $q$ 描述了体内光源的空间和角度分布。

当 $t = 0$ 时, $u$ 的初始条件可表示为

$$u(x,\theta,0) = 0, \quad x \in \Omega \ \& \ \theta \in S^2. \quad (2)$$

$u$ 的边界条件可以用入射光通量 $g^-$ 表示为

$$u(x,\theta,t) = g^-, \quad t > 0 \ \& \ t \in \Gamma, \quad \theta \in S^2, \quad \nu(x)\theta \leq 0, \quad (3)$$

式中 $\nu(x)$ 为区域 $\Omega$ 的边界 $\Gamma$ 点 $x$ 处的外法向量。

通过实验或相关文献<sup>[7]</sup>可以获得生物组织的光学特性参数 $\mu_s(x)$ 和 $\mu_a(x)$ ,再利用(1)式便可以求出 $t$ 时刻 $\theta$ 方向 $x$ 点处的光通量,进而可以得到荧光在生物组织中的穿透深度。理论计算表明近红外II区光(1000~1350 nm)在生物组织中有较高的穿透深度。

## 3 系统实现

### 3.1 光路设计

实验中采用反射式荧光成像方式,其系统光路图如图2所示,激光由发射源发射并经扩束镜扩束后,均匀照射到载物台上的小动物上,小动物体内的荧光探针将会被激发并发射出荧光光子,这些荧光光子经生物组织吸收和散射后逸出表面,再经过一组长通滤光片,最终被探测器捕获,并通过采集控制软件处理后成像。

本系统激发光源为苏州华必大激光有限公司定制生产的MDS-15-808-3-200-0.22半导体激光器,其激光的辐射功率连续可调且最大输出功率为15 W,其波长为(808±3) nm,为了使激光照射到样品台的光斑完全覆盖实验小鼠(体长约为70~100 mm),扩束后的光斑直径约为120 mm。探测器为Photonic-Science生产的高灵敏度InGaAs近红

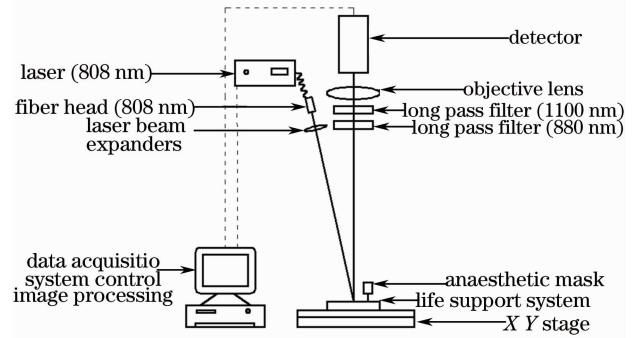


图2 系统光路图

Fig. 2 Light path of imaging system

外探测器,有效探测波长范围为900~1700 nm,图像为640 pixel × 512 pixel,成像速度最快可达20 frame/s。探测器前的成像物镜为Navitar公司生产的SWIR-35短波近红外镜头,其焦距为35 mm,光圈范围为 $F 1.4 \sim F 16$ ,在700~1900 nm波段内,透射率超过75%。滤光片为定制的近红外长通滤光片,光学密度大于5.0,截止波长分别为880 nm和1100 nm。经测试,该系统的信噪比可以达到57 dB。图3为近红外小动物活体荧光成像系统的三维效果图。

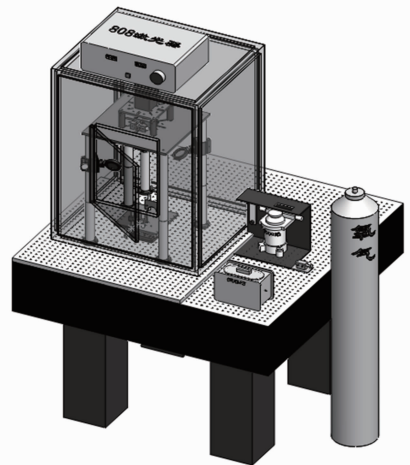


图3 成像系统三维效果图

Fig. 3 3D design of imaging system

图 4 中的 4 条曲线分别表示了 880 nm 波长通滤光片的透光范围(filter 1),1100 nm 波长通滤光片的透光范围(filter 2),InGaAs 近红外探测器的可采集光谱范围(Ag<sub>2</sub>S)以及 Ag<sub>2</sub>S 量子点荧光发射光谱(InGaAs Detector)。通过滤光片的组合使用,本实验系统最佳采集的光谱范围为 1100~1250 nm。该光谱范围位于近红外 II 区内,也覆盖了 Ag<sub>2</sub>S 量子点的发射波长范围。

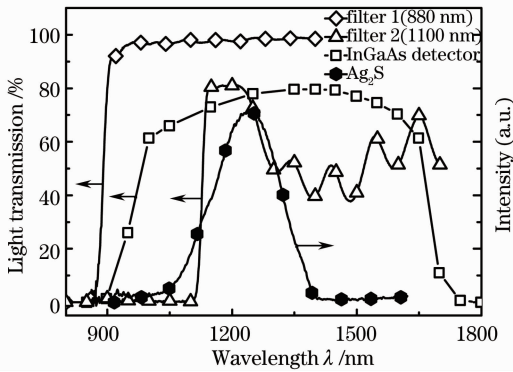


图 4 系统光谱图

Fig. 4 Spectra of imaging system

### 3.2 图像信号采集处理

图像中的背景噪声主要是探测器的暗电流噪声、读出噪声和热噪点,通常这些背景噪声会干扰被测信号和影响系统的成像质量。因此,在利用光学图像进行表面光强重建前,需要对光学图像中存在的背景噪声进行去除,同时还需要提取出感兴趣区域,以便增强对后期图像重建的效果。利用 LabVIEW 软件对采集系统进行了软件设计,该软件的图像处理功能主要包括以下功能:

#### 1) 背景噪声的去除

背景相减去除背景噪声。即:  $I_P = I_O - I_B$ , 其中  $I_P$  是去除背景噪声之后的信号,  $I_O$  是探测器采集的原始信号,  $I_B$  是探测器对背景区域多次取平均值得到的背景噪声信号。

#### 2) 感兴趣区域的提取

为了提高数据的利用效率以及后期图像的重建速度和精度,可以对感兴趣区域进行提取:

$$I_{ROI} = \begin{cases} P(S, T) \in \Omega_{ROI} \\ O(S, T) \in \Omega_{ROI} \end{cases}$$

其中  $I_{ROI}$  是进行感兴趣区域提取后的光学图像,  $P$  是去背景噪声之后的光学图像,  $O$  是感兴趣区域,  $\Omega_{ROI}$  是成像体的成像区域。

#### 3) 伪色彩的标记

最后,为了便于观察,通常把荧光信号进行伪色

彩标记。

## 4 系统性能测试与分析

### 4.1 系统的成像灵敏度

为了测试本系统对近红外 II 区光的探测灵敏度和最佳曝光时间,本实验对 9 组不同浓度的 Ag<sub>2</sub>S 量子点(荧光波长为 1200 nm)进行了成像测试。其中,第 1 组 Ag<sub>2</sub>S 量子点的质量浓度为 1.9 mg/mL,摩尔浓度为 5.2  $\mu$ mol/L。并将该浓度的 Ag<sub>2</sub>S 量子点分别稀释 2、4、8、16、32、64、128、256 倍,作为第 2 组至第 9 组。然后置于内径厚度为 1 mm,宽度为 10 mm,容积为 0.35 mL 的超薄微量红外石英比色皿中进行实验。设置激光器的激光功率密度为 45 mW/cm<sup>2</sup>,可以得到不同曝光时间下 Ag<sub>2</sub>S 量子点的阈值浓度,其测量结果如图 5 所示。实验中阈值浓度的定义为所设定曝光时间下探测器探测到的荧光信号强度为背景信号强度 5 倍时 Ag<sub>2</sub>S 量子点的浓度。由图 5 可知,本系统在曝光时间为 100 ms 时,质量浓度为 0.00235 mg/mL 的 Ag<sub>2</sub>S 量子点仍可被探测器探测成像,表明该系统对 Ag<sub>2</sub>S 量子点具有较高的成像灵敏度(约为  $1.1 \times 10^{-10}$  mW)。

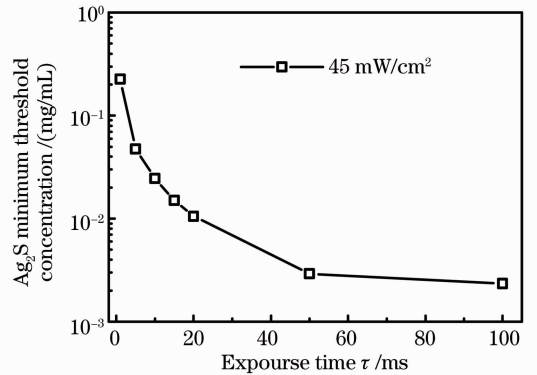


图 5 激光器功率密度为 45 mW/cm<sup>2</sup> 时不同曝光时间下的 Ag<sub>2</sub>S 量子点阈值浓度

Fig. 5 Threshold concentration of Ag<sub>2</sub>S QD at different exposure time when laser power is 45 mW/cm<sup>2</sup>

### 4.2 探测深度

因为英脱利匹特有与生物组织相似的散射和吸收特性,所以被认为是一种理想的生物组织用于光学分析的模型。采用体积分数为 1% 的英脱利匹特作为本实验中的小动物仿体,用以模拟动物组织体的散射和吸收特性。将质量浓度为 1 mg/mL 的 Ag<sub>2</sub>S 量子点装入内径为 1 mm,宽度为 10 mm,容积为 0.35 mL 的红外石英比色皿中,并斜插入装有英脱利匹特模拟组织液的培养皿中进行观察,如

图 6(a)所示,  $\text{Ag}_2\text{S}$  量子点在英脱利匹特模拟组织液中的深度沿着  $x$  方向(位置)增加。设置激光器的激光功率密度为  $45 \text{ mW}/\text{cm}^2$ , 并使用本系统获取整个培养皿液体表面的荧光图像, 其结果如图 6(b)所示。由于英脱利匹特模拟组织液对光的吸收和散射,  $\text{Ag}_2\text{S}$  量子点的荧光信号随着  $x$  值的增加而减

弱, 即  $\text{Ag}_2\text{S}$  量子点的荧光信号随着深度的增加而减弱。最后, 对图 6(b)进行荧光信号分析后, 其分析结果如图 6(c)所示, 可以看出本实验设备利用近红外  $\text{Ag}_2\text{S}$  量子点作为荧光探针, 穿透深度可以达到  $10 \text{ mm}$  以上。

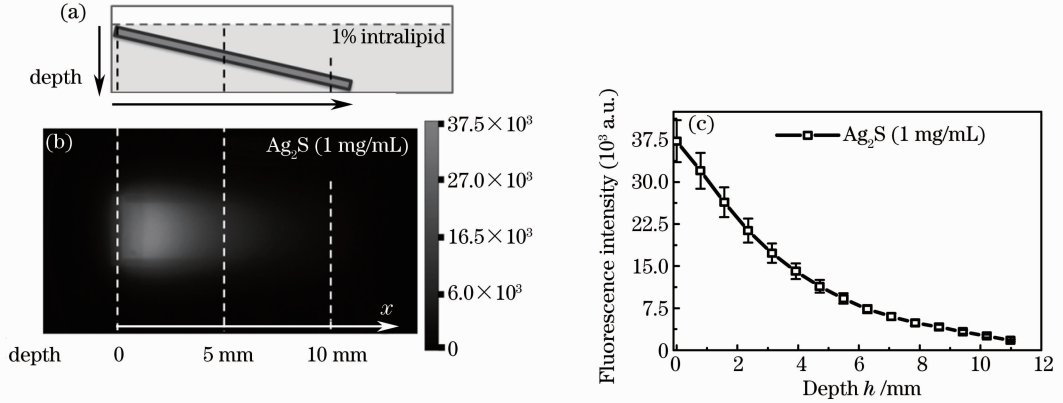


图 6 激光器功率密度为  $45.3 \text{ mW}/\text{cm}^2$  时, 装有  $\text{Ag}_2\text{S}$  量子点的比色皿斜插入英脱利匹特模拟组织液的培养皿中获取荧光信号。(a)示意图; (b)培养皿表面荧光图; (c)荧光信号强度分析

Fig. 6 Fluorescence signal of  $\text{Ag}_2\text{S}$  QD oblique insert the intralipid when laser power is  $45.3 \text{ mW}/\text{cm}^2$ . (a) Schematic diagram; (b) fluorescence signal of the petri dish; (c) analysis of the fluorescence signal intensity

## 5 应 用

在小鼠活体实验中, 以出生 6 周的裸鼠作为实验对象, 将质量浓度为  $1 \text{ mg}/\text{mL}$  的  $\text{Ag}_2\text{S}$  量子点 ( $200 \mu\text{L}$ ) 经尾部静脉注射到小动物体内, 结合自主研发的近红外小动物活体荧光成像系统, 得到了小鼠趴着时的体内血管网络分布高分辨率荧光图像, 如图 7(a)所示, 并采集了仰躺着的小鼠体内  $\text{Ag}_2\text{S}$  量子点的动态分布图像, 如图 7(b)所示,  $\text{Ag}_2\text{S}$  量子

点通过静脉回流至心、肺, 再通过肺循环及体循环发布至全身脉管系统及各器官。通过本系统可以清楚的看到小鼠体内的血管(1)及位于体内较深部位的组织器官: 脾脏(2)、心脏(3)、肺(4)和肝脏(5), 其轮廓边缘清晰可见, 且成像信噪比较高。这种近红外 II 区成像模式较好的实现了生物组织深层次的动态荧光观察, 是传统的可见光及近红外 I 区成像模式不可比拟的。

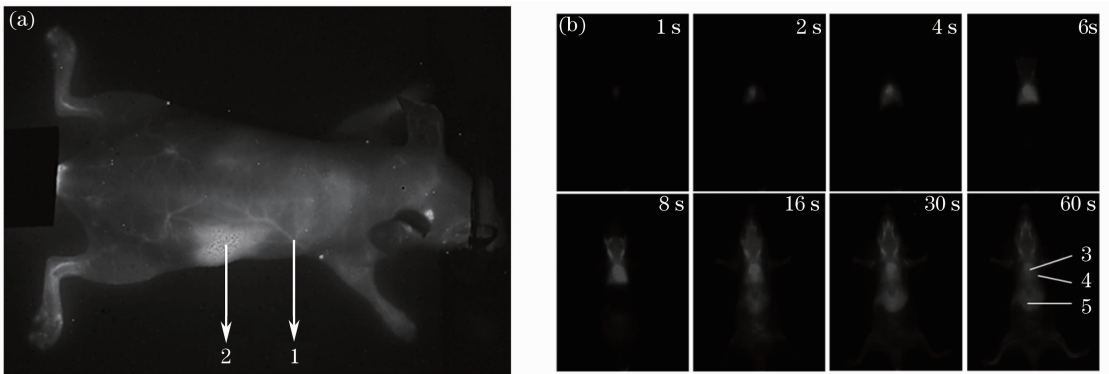


图 7 (a) NIR-II  $\text{Ag}_2\text{S}$  量子点活体荧光成像; (b) NIR-II  $\text{Ag}_2\text{S}$  量子点活体实时荧光成像

Fig. 7 (a) *In vivo* fluorescent imaging of NIR-II  $\text{Ag}_2\text{S}$  QD; (b) time course NIR-II fluorescence imaging of NIR-II  $\text{Ag}_2\text{S}$  *in vivo*

## 6 结 论

利用近红外 II 区(1000~1350 nm)的光在生物组织中具有较强的穿透能力和较高的成像信噪比特点,成功的将生物纳米技术、分子影像技术、近红外成像技术和自动化控制等技术结合应用,研制出了近红外小动物活体荧光成像系统,并获取了高分辨率的近红外 II 区荧光图像。该系统具有较高的成像灵敏度,较快的采集速度(20 frame/s),较高的图像像素(640 pixel×512 pixel),其可以实现近红外 II 区的荧光的观察,与荧光发射波长为 1200 nm 的 Ag<sub>2</sub>S 量子点结合使用,在体积分数为 1% 的英脱利匹特模拟组织液中可观察深度达到 10 mm 以上,在活体小鼠体内注射 Ag<sub>2</sub>S 量子点后,可以清楚的观察到体内的血管及深层组织器官。

使用该系统,将可以对标记有特定近红外荧光探针的生物分子、活细胞、活体小动物的器官和组织(包括淋巴系统、血管与肿瘤)等进行成像,这样可以实时地观察基因在活体小动物体内的表达,肿瘤的发生、生长、转移及药物的治疗效果。所以,该系统有望在疾病的早期诊断、药物研制和分析生命机理等领域中得以广泛应用。

**致谢** 感谢中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所的王强斌研究员课题组提供 Ag<sub>2</sub>S 量子点样品。

## 参 考 文 献

- 1 D. J. A. Margolis, J. M. Hoffman, R. J. Herfkens *et al.*. Molecular imaging techniques in body imaging [J]. *Radiology*, 2007, **245**(2): 333~356
- 2 C. Bremer, V. Ntziachristos, R. Weissleder. Optical-based molecular imaging: contrast agents and potential medical applications [J]. *European Radiology*, 2003, **13**(2): 231~243
- 3 M. Yang, E. Baranov, X. M. Li *et al.*. Whole-body and intravital optical imaging of angiogenesis in orthotopically implanted tumors [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, **98**(5): 2616~2621
- 4 F. F. Jobsis. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters [J]. *Science*, 1977, **198**(4323): 1264~1267
- 5 V. Ntziachristos, J. Ripoll, R. Weissleder. Would near-infrared

- fluorescence signals propagate through large human organs for clinical studies? [J]. *Opt. Lett.*, 2002, **27**(5): 333~335
- 6 B. Bednar, G. J. Zhang, D. L. Jr Williams *et al.*. Optical molecular imaging in drug discovery and clinical development [J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2007, **2**(1): 65~85
- 7 A. M. Smith, M. C. Mancini, S. Nie. Bioimaging second window for *in vivo* imaging [J]. *Nature Nanotechnology*, 2009, **4**(11): 710~711
- 8 Jiang Xingjun, Ren Caiping. Molecular imaging and its applications [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2005, **17**(5): 456~460
- 蒋星军, 任彩萍. 分子成像及其应用 [J]. *生命科学*, 2005, **17**(5): 456~460
- 9 C. S. Gondi, K. K. Veeravalli, B. Gorantla *et al.*. Human umbilical cord blood stem cells show PDGF-D-dependent glioma cell tropism *in vitro* and *in vivo* [J]. *Neuro-Oncology*, 2010, **12**(5): 453~465
- 10 C. Y. Chen, S. C. Baker, R. C. Darton. The application of a high throughput analysis method for the screening of potential biosurfactants from natural sources [J]. *J. Microbiological Methods*, 2007, **70**(3): 503~510
- 11 Zhu Xinjian, Song Xiaolei, Wang Daifa *et al.*. Introduction of fluorescence molecular imaging technology and its development [J]. *Chinese J. Medical Instrumentation*, 2008, **32**(1): 1~5
- 朱新建, 宋小磊, 汪待发等. 荧光分子成像技术概述及研究进展 [J]. *中国医疗器械杂志*, 2008, **32**(1): 1~5
- 12 Lu Yanbin. X-ray CT Imaging and Multimodality Imaging [D]. Beijing: Peking University, 2012. 9~10
- 卢彦斌. X 射线 CT 成像技术与多模态层析成像技术研究 [D]. 北京: 北京大学, 2012. 9~10
- 13 Ao Ka Cheong. The Research of Improving and Application of Fluorescence Molecular Imaging System [D]. Beijing: Tsinghua University, 2009. 19~69
- 欧嘉昌. 荧光分子成像系统的改进与应用研究 [D]. 北京: 清华大学, 2009. 19~69
- 14 K. Welsher, Z. Liu, S. P. Sherlock *et al.*. A route to brightly fluorescent carbon nanotubes for near-infrared imaging in mice [J]. *Nature Nanotechnology*, 2009, **4**(11): 773~780
- 15 G. S. Hong, J. T. Robinson, Y. J. Zhang *et al.*. *In vivo* fluorescence imaging with Ag<sub>2</sub>S quantum dots in the second near-infrared region [J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2012, **51**(39): 9818~9821
- 16 Y. Zhang, G. S. Hong, Y. J. Zhang *et al.*. Ag<sub>2</sub>S quantum dot: a bright and biocompatible fluorescent nanoprobe in the second near-infrared window [J]. *Acs Nano*, 2012, **6**(5): 3695~3702
- 17 L. Li, J. Sun, X. R. Li *et al.*. Controllable synthesis of monodispersed silver nanoparticles as standards for quantitative assessment of their cytotoxicity [J]. *Biomaterials*, 2012, **33**(6): 1714~1721
- 18 Y. Nakayama, P. J. Pauzauskis, A. Radenovic *et al.*. Tunable nanowire nonlinear optical probe [J]. *Nature*, 2007, **447**(7148): 1098~1101
- 19 S. R. Arridge. Optical tomography in medical imaging [J]. *Inverse Problems*, 1999, **15**(2): R41~R93

栏目编辑: 韩 峰