· 药咖论坛 ·

基于纳米材料的乳腺癌病灶边界成像造影剂研究进展

彭邹君[1,2,3]，邢洁[1,2]，吴爱国[1,2*]

（1. 中国科学院宁波材料技术与工程研究所先进诊疗材料与技术实验室，浙江 宁波 315201；2. 宁波慈溪生物医学工程研究所，浙江 慈溪 315300；3. 中国科学院大学，北京 100049）

[摘要] 乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤，每年新增病例数量庞大且呈上升趋势。在影像学上，精确界定乳腺癌病灶边界对于评估肿瘤的大小、形态、浸润范围以及与周围组织的关系是一个重要挑战。目前，传统的影像学方法在乳腺癌病灶边界的识别上存在一定的局限性，生物组学的蓬勃发展以及结合纳米级造影剂，为精准识别乳腺癌病灶边界提供了丰富的靶点信息和分子机制依据。综述总结了生物组学对乳腺癌病灶边界特征的解析结果，特别是根据成像策略的不同，分类详细探讨了针对乳腺癌病灶边界成像的纳米级造影剂的设计原理、思路与应用；同时，总结了目前该领域所面临的挑战和不足，并对未来的发展前景进行了展望。

[关键词] 乳腺癌；肿瘤边界；造影剂；纳米技术

[中图分类号] R94；R737.9；R730.4 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）12-1066-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202504300276

Research Progress of Nanomaterial-Based Contrast Agents for Imaging the Boundaries of Breast Cancer Lesions

PENG Zoujun[1,2,3], XING Jie[1,2], WU Aiguo[1,2]

(1. Laboratory of Advanced Theranostic Materials and Technology, Ningbo Institute of Materials Technology and Engineering, Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315201, China; 2. Ningbo Cixi Institute of Biomedical Engineering, Cixi 315300, China; 3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

[Abstract] Breast cancer is the most prevalent malignant tumor in women globally, with a significant and growing number of new cases each year. Accurately defining the boundaries of breast cancer lesions in imaging poses a significant challenge for evaluating the tumor's size, morphology, invasion range, and relationship with surrounding tissues. In spite of the limitations in identifying the boundaries of breast cancer lesions for traditional imaging methods, the booming development of omics, combined with nanoscale contrast agents, provides abundant target information and molecular mechanism basis for the precise identification of breast cancer lesion boundaries. This review summarizes the results of omics-based analysis on the features of breast cancer lesion boundaries, and discusses through detailed classification the design principles, ideas, and applications of nanoscale contrast agents for imaging breast cancer lesion boundaries according to different imaging strategies, with also a summary of the current challenges and limitations in this field along with prospects for future development.

[Key words] breast cancer; tumor boundary; contrast agent; nanotechnology

乳腺癌作为全球女性发病率最高的恶性肿瘤，已成为威胁女性生命健康的重大公共卫生问题[1-2]。在中国，乳腺癌的疾病负担尤为严峻，不仅每年新增病例数量庞大，且呈持续上升趋势——据统计，2022 年中国乳腺癌新发病例已达 35.7 万例[3-4]。尽管乳腺 X 光筛查的广泛应用显著提高了早期乳腺癌的检出率，但随着人口老龄化进程的加速，早期病例检出数量将进一步增加，这无疑会加重我国癌症诊疗体系的整体负担[5]。值得注意的是，尽管早期乳腺癌患者的 5 年生存率相对较高，但由于该病在早期阶段缺乏典型的特异性临床症状，导致许多患者确诊时已处于中晚期，错失了最佳治疗窗口，这一现状凸显了乳腺癌早期精准诊断的迫切需求。

肿瘤边界作为实体瘤外层恶性细胞与周围正常组织非恶性细胞的交界区域，是一个涉及分子、细胞及组织等多尺度的时空动态演进界面[6-7]。因此，肿瘤边界的准确界定不仅是乳腺癌诊断与治疗决策中的核心关注点，也是当前临床诊治面临的关键挑战之一。在影像学评估中，精确界定肿瘤边界对于评估肿瘤大小、形态、浸润范围，以及分析其与周围组织的毗邻关系和转移潜能至关重要。然而，传统影像学技术如乳腺 X 线摄影、超声成像（ultrasound imaging，USI）及磁共振成像（magnetic resonance

接受日期：2025-04-30

基金项目：国家自然科学基金资助项目（No. 32025021，No. 32111540257，No. 32311530040，No. 52303215）；中华人民共和国应急管理部重点科技计划项目（No. 2024EMST141408）

* 通信作者：吴爱国，二级研究员，博士生导师

研究方向：纳米生物材料、纳米医学和边界生物医学

E-mail：aiguo@nimte.ac.cn

imaging，MRI）等，在乳腺癌病灶边界识别方面存在明显局限性：其一，对边界的精准界定能力不足；其二，难以解析肿瘤边界在分子与细胞层面的生物学特性；其三，成像的对比度与组织特异性有待提升[8]。这些局限性使得开发新型、可实现乳腺癌病灶边界精准识别的成像技术及配套造影剂，成为当前临床转化研究中亟待解决的关键问题。

纳米造影剂是一类粒径处于纳米尺度的功能性造影剂，其优势在于能够在细胞及亚细胞层面实现精准定位，从而显著提升肿瘤及其边界成像的对比度与分辨率，在医学分子成像领域展现出广阔的应用前景[9-10]。相较于传统小分子及微米级造影剂，纳米造影剂具有不可替代的独特性能：在尺寸效应上，其兼具良好的肿瘤组织渗透性与靶向滞留能力；在表面修饰上，易于通过功能化修饰优化生物相容性；在理化性能上，可整合磁、光、声、热等多种特性，实现多模态成像（multimodal imaging）信号的协同增强。基于上述优势，纳米造影剂有效提高乳腺癌诊断的灵敏度与特异性，已成为连接临床前研究与临床应用的重要桥梁和工具[11]。

生物组学作为系统生物学的重点研究领域，涵盖基因组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学等多个分支，能够从分子层面多维度揭示生物体的分子特征及生命活动调控规律[12]。在肿瘤研究与药物研发领域，生物组学为造影剂的理性设计提供了丰富的靶点信息与分子机制支撑：通过生物组学技术鉴定出的肿瘤特异性基因、转录本、蛋白质和代谢物，可作为造影剂的精准靶向对象，指导靶向功能基团的筛选与修饰设计；与此同时，造影剂在肿瘤成像过程中获取的分子影像信息，也能反向为生物组学研究提供体内验证数据，进一步深化对肿瘤异质性、侵袭转移机制等生物学行为的理解，形成“生物组学指导造影剂设计-造影剂成像反馈生物组学研究”的双向促进、协同发展模式。这种跨学科的融合策略，有望为乳腺癌病灶边界的精准界定及后续个性化治疗方案的制定带来新的突破（见图 1）。

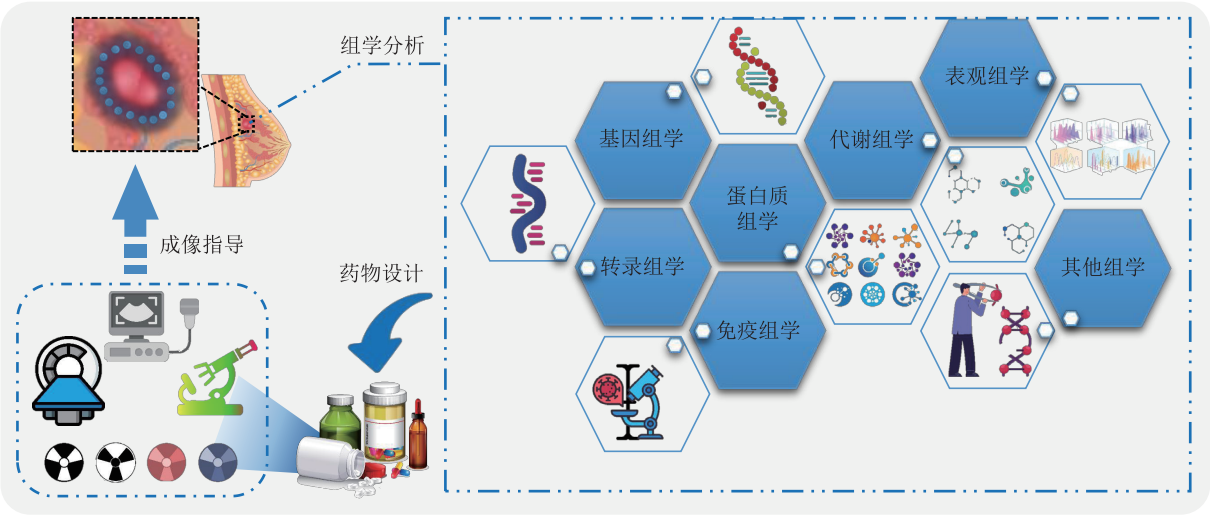


图 1 生物组学驱动的乳腺癌病灶边界成像造影剂设计示意图

Figure 1 Schematic diagram of omics-driven contrast agent design for breast cancer lesion boundary imaging

本综述梳理了生物组学领域中基因组学、转录组学及蛋白质组学对乳腺癌病灶边界特征的解析结果，探讨了与肿瘤边界密切相关的潜在机制；同时结合不同成像策略，分类分析了乳腺癌病灶边界成像纳米材料造影剂的设计原理与思路；最后对该领域未来在精准解析乳腺癌病灶边界特性、开发更高效造影剂等方面的发展方向进行了展望。

1 乳腺癌病灶边界的生物组学分析

生物组学通过多维度整合分析生物体系，为系统解析乳腺癌病灶边界的复杂生物学特性提供了全面且深入的研究视角。在其分支领域中，基因组学、转录组学及蛋白质组学与病灶边界特征的关联机制研究已相对成熟。其中，基因组学致力于揭示遗传变异对病灶边界侵袭性的根源性调控作用；转录组学聚焦解析边界区域细胞基因表达谱的差异及其与肿瘤浸润能力的内在关联；蛋白质组学则以鉴定具有边界特异性的蛋白标志物为主要目标。三者相互关联、层层递进，共同构成“遗传调控—转录响应—蛋白表达”的完整分子调控链条，不仅阐明了病灶边界形成与演进的分子基础，更为靶向造影剂的设计提供了明确的分子靶点。基于此，本节将重点围绕上述 3 个维度，系统阐述其与乳腺癌病灶边界特征的紧密联系及内在调控机制，深入剖析生物组学

技术如何为病灶边界的精准研究提供关键的分子信息与理论支撑，进而为后续基于生物组学驱动的乳腺癌病灶边界成像造影剂研发奠定坚实的科学基础。

1.1 基因组学与乳腺癌病灶边界特征的关联

基因组学通过对肿瘤细胞基因组的测序与系统分析，能够精准鉴定出与肿瘤发生发展密切相关的遗传变异，包括基因突变、基因扩增及基因缺失等关键事件[13]。例如，乳腺癌易感基因 1（breast cancer susceptibility gene 1，*BRCA1*）和乳腺癌易感基因 2（breast cancer susceptibility gene 2，*BRCA2*）的致病性突变，已被证实与遗传性乳腺癌的发病风险存在显著关联[14]。这些遗传信息不仅为解析肿瘤发病的分子机制提供了核心线索，更在潜在肿瘤标志物挖掘、治疗靶点筛选及肿瘤早期诊断领域展现出重要应用前景。

基因表达模式的差异是决定乳腺癌分子亚型的关键依据。2000 年，Perou 等[15]基于乳腺癌的关键分子表型——包括雌激素受体（estrogen receptor，ER）、孕激素受体（progesterone receptor，PR）、人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）及细胞增殖相关核抗原 Ki-67 等的表达状态，首次将其划分为管腔 A 型（Luminal A）、管腔 B 型（Luminal B）、HER2 过表达型和基底样型 [亦称三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）] 四大分子亚型（见表 1）。

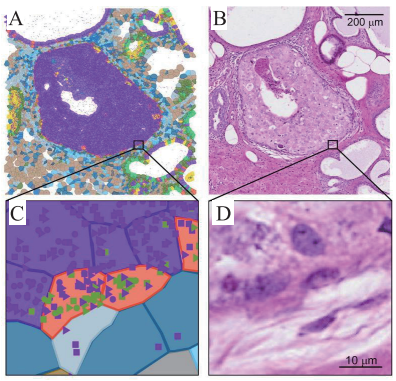
表 1 乳腺癌分类依据[15]

Table 1 Classification criteria of breast cancer[15]

分型	ER/PR 特征	HER2 特征	Ki-67 水平	预后水平
Luminal A	ER 阳性或 PR 阳性	HER2 阴性	低	预后较好
Luminal B	ER 阳性或 PR 阳性	HER2 阳性或阴性	中高水平	预后较 Luminal A 稍差
HER2 过表达	ER 阴性且 PR 阴性	HER2 阳性	中高水平	预后较 Luminal B 更差
TNBC	ER 阴性且 PR 阴性	HER2 阴性	中高水平	具有侵袭性且预后较差

ER：estrogen receptor（雌激素受体）；PR：progesterone receptor（孕激素受体）；HER2：human epidermal growth factor receptor 2（人表皮生长因子受体 2）；Ki-67：细胞增殖相关核抗原；Luminal A（管腔 A 型）；Luminal B（管腔 B 型）；TNBC：triple-negative breast cancer（三阴性乳腺癌）

乳腺癌细胞基因组中广泛存在的遗传变异，与肿瘤病灶边界的生物学特征密切相关。染色体不稳定性是乳腺癌最典型的基因组特征之一，研究表明，具有高度染色体不稳定性的乳腺癌往往表现出更不规则的病灶边界及更强的侵袭能力[16−17]。如图 2 所示，在乳腺癌细胞群与肌上皮细胞群的交界区域，同时检测到肿瘤标志物（*ERBB2*，*ABCC11*）和肌上皮细胞标志物（*MYLK*，*DST*）的共表达[17]。这一现象提示，肿瘤边界区域的细胞可能经历了更为频繁的基因组重排事件，进而导致基因表达谱异常及细胞功能失调，最终推动肿瘤细胞向周围正常组织浸润。



A：乳腺癌病灶边界特征（紫色标记：肿瘤；绿色标记：肌上皮）；C：乳腺癌病灶边界的局部放大图；B 和 D：A 和 C 对应的苏木精 - 伊红染色法（hematoxylin-eosin staining，H&E）图像

图 2 乳腺癌病灶边界及细胞特征[17]

Figure 2 Characterization of boundary and the cells in breast cancer lesions[17]

此外，特定基因突变也在乳腺癌病灶边界的形成与演进中发挥关键作用。*TP53* 基因作为重要的抑癌基因，其突变在乳腺癌中发生率较高[18]。*TP53* 基因突变可引发细胞周期调控紊乱、DNA 损伤修复功能受损及细胞凋亡通路抑制，使肿瘤细胞得以逃避正常的生长调控，在病灶边界处持续增殖并向周围组织侵袭。另一个关键基因 *HER2* 的扩增，可导致 HER2 蛋白的异常过表达，通过激活下游信号通路，

促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭，其表达水平与肿瘤边界的扩展范围及肿瘤的恶性程度密切相关[19]。

1.2 转录组学对乳腺癌肿瘤微环境及边界细胞行为的解析

转录组学通过解析肿瘤细胞及肿瘤微环境中基因的转录动态，能够精准捕捉基因表达的时空特异性特征[20]。通过对比肿瘤组织与正常组织的转录组差异谱，可系统筛选出调控肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭及转移等生物学行为的关键基因和信号通路。例如，锌指转录因子 Zeb1 的异常高表达可诱导乳腺癌细胞发生上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT），进而促进肿瘤的侵袭和转移[21]。

基于大规模 RNA 测序与分析技术，转录组学为解析肿瘤微环境的组成功能及肿瘤边界细胞的行为特征提供了高通量研究手段。乳腺癌肿瘤微环境是一个由多种细胞类型构成的复杂交互系统，包含肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞、免疫细胞及血管内皮细胞等[22]。转录组学分析能够揭示这些细胞在基因表达层面的动态变化及相互调控网络，进而阐明肿瘤边界特征的分子调控机制。研究表明，肿瘤相关成纤维细胞在乳腺癌微环境中被激活后，其转录组谱发生显著重塑，其中与细胞外基质合成及重塑相关的基因（如 I 型胶原蛋白 α1 基因）转录水平显著上调，导致胶原蛋白等基质成分在乳腺癌病灶边界大量沉积[22-23]。这些成分在肿瘤边界形成的特殊微环境具有双重调控作用：既可为肿瘤细胞的生长迁移提供结构支撑，又可作为物理屏障通过构建特定转移通道或限制定向侵袭，调控肿瘤细胞的扩散模式。

乳腺癌病灶边界区域的细胞行为表现存在显著异质性。转录组学分析显示，与肿瘤中心细胞相比，边界细胞常高表达一系列与迁移侵袭相关的基因。例如，基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）家族成员 MMP-2 和 MMP-9 的编码基因 *MMP2* 和 *MMP9*，在乳腺癌病灶边界细胞转录样本中表达量较高[24]。这些酶可通过降解细胞外基质成分破坏乳腺组织屏障，促使肿瘤细胞突破边界并向周围正常组织浸润，推动肿瘤边界的动态演进。此外，*Twist* 和 *Snail* 等转录因子基因在边界细胞中的高表达，可通过抑制上皮细胞标志物 E-钙黏蛋白（E-cadherin）的表达，使上皮细胞丧失极性及细胞间连接，获得间质细胞表型，从而通过增强 EMT 过程提升肿瘤细胞在边界处的迁移侵袭能力[25]。上述分子事件共同导致乳腺癌病灶边界形态不规则化，增加局部扩散及远处转移风险，对患者预后及治疗效果产生显著负面影响。

1.3 蛋白质组学揭示肿瘤边界相关蛋白标志物

蛋白质作为生命活动的直接执行者，其异常表达和功能失调在肿瘤发生发展中发挥重要调控作用。蛋白质组学通过系统解析肿瘤细胞内蛋白质的表达谱、翻译后修饰、相互作用网络和功能特征，为挖掘肿瘤特异性蛋白标志物提供了关键技术支撑。这些标志物不仅是肿瘤诊断和预后评估的潜在生物指标，更为靶向治疗药物的研发提供了精准分子靶点[26]。例如，HER2 蛋白在 HER2 过表达型乳腺癌中异常高表达，已成为临床靶向治疗的经典靶点，相关靶向药物的应用显著改善了该亚型患者的预后[27]。

通过对比肿瘤组织与正常组织、肿瘤边界区域与中心区域的蛋白质表达差异谱，可筛选出一系列在肿瘤边界处呈现异常表达特征的蛋白质。上皮细胞黏附分子（epithelial cell adhesion molecule，EpCAM）便是典型代表，其在乳腺癌细胞表面高表达，且在肿瘤边界区域的表达水平显著高于中心区域[28]。EpCAM 通过参与细胞间黏附调控、信号转导和细胞增殖等过程，直接影响肿瘤细胞在边界处的侵袭和转移能力。此外，细胞外基质蛋白如纤连蛋白（fibronectin，FN）和层粘连蛋白（laminin，LN）在肿瘤边界的表达模式和分布特征也会发生显著重构[29]。作为细胞外基质的重要组成成分，FN 和 LN 的异常表达和结构重塑可通过调控肿瘤细胞的迁移路径和侵袭能力，直接参与肿瘤边界的动态形成和演进过程。

综上，乳腺癌病灶边界的生物组学分析从多维度揭示了边界形成与侵袭行为的分子机制：基因组学通过解析 *BRCA1/2* 缺失、*TP53* 突变等遗传变异，阐明了染色体不稳定性驱动边界恶性表型的分子路径；转录组学发现 Zeb1、MMP-9 等关键分子在边界区域的富集表达，揭示了肿瘤浸润的转录调控网络；蛋白质组学则鉴定出 EpCAM、FN 等边界特异性蛋白，为靶向策略设计提供了直接依据。三者协同构建的“遗传—转录—蛋白”证据链，为后续纳米造影剂的靶点筛选提供了坚实的理论依据。然而，当前生物组学研究仍存在一定的局限性，如筛选样本代表性不足、技术分辨率有限、动态调控机制解析不充分及临床转化关联薄弱等问题，这些挑战也为未来研究指明了方向——需进一步强化多组学整合分析与临床表型的关联，从而提升其在药物研发与临床应用中的转化价值。

2 乳腺癌病灶边界成像造影剂

在系统阐明生物组学与乳腺癌病灶边界特征的内在关联后，本节聚焦于生物组学信息向乳腺

癌病灶边界成像策略的转化应用。依据成像模式的差异，分类总结基于纳米材料设计的乳腺癌病灶边界成像造影剂研究进展，涵盖 MRI、计算机断层扫描（computed tomography，CT）、荧光成像（fluorescence imaging，FLI）、USI、核医学成像（nuclear medicine imaging，NMI）和多模态成像等技术方向。

2.1 MRI 造影剂

MRI 作为非侵入性、无辐射的诊断技术，凭借卓越的软组织分辨率，在乳腺癌成像中占据重要地位[30]。自 1984 年钆喷酸葡胺（gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid meglumine，Gd-DTPA，商品名：马根维显）成功应用于人体脑肿瘤增强显影以来，多种策略被开发用于提升钆基 MRI 造影剂的灵敏度、特异性及安全性，为肿瘤边界成像突破奠定基础[31]。

基于生物组学鉴定的靶点，Chen 等[32] 采用双乳化法制备了负载钆基造影剂的共聚物囊泡纳米粒子，通过点击化学在粒子表面修饰细胞间黏附分子 1（intercellular adhesion molecule-1，ICAM1）抗体。该抗体可与 TNBC 细胞膜表面抗原特异性结合，使造影剂定向富集于肿瘤边界细胞，通过改变局部磁场环境增强 MRI 信号。值得注意的是，借助纳米载体的理化特性与 ICAM1 抗体的靶向作用，该造影剂较传统 Gd-DTPA 将信号峰值时间延长 1 小时，为临床病灶边界精准成像提供更充足的时间窗口。

抗体类靶向基团虽具备高特异性和高亲和力，但存在分子量大、制备成本高和潜在免疫原性等问题；小分子配体则具有分子量小、组织穿透性强、制备成本低等优势。叶酸（folic acid，FA）作为典型小分子配体，可特异性结合肿瘤细胞表面的叶酸受体（folate receptor，FR）。Cheng 等[33] 基于此设计了 FA 修饰的钆表面功能化 $Cu_{1.96}S$ 纳米粒子，结果显示 FA 修饰显著提升了钆的靶向能力，实现了肿瘤边界的清晰区分。注射后 1 小时和 2 小时，FA 修饰组的 T_1 成像信号（SNR/SNR_0，SNR＝肿瘤区域信号强度/背景信号强度，SNR_0＝注射前的肿瘤区域信号强度/注射前的背景信号强度）均显著高于未修饰组（1.43±0.19 *vs* 1.12±0.03，$P < 0.01$；1.57±0.25 *vs* 1.04±0.09，$P < 0.000\ 1$），这一差异主要源于 FR 介导的内吞作用使造影剂在肿瘤边界选择性积累。

超顺磁性氧化铁纳米粒子（superparamagnetic iron oxide nanoparticles，SPIONs）是另一类常用 MRI 造影剂，具有粒径小、磁响应性高和生物相容性良好等特点[34]。Zhang 等[35] 将可识别肿瘤组织过表达 FN 的克里卡肽（CREKA peptide）修饰于脂质体表面，包裹 SPIONs 用于乳腺癌病灶边界 MRI，有效提升肿瘤边界识别精度。笔者团队此前设计了以 SPIONs 为核心，硝基咪唑衍生物（nitroimidazole derivative，ND）修饰的三模态（T_1、T_2、T_2 映射）MRI 造影剂[36]：该造影剂利用肿瘤缺氧区域过度表达的硝基还原酶，在缺氧环境下催化 ND 还原并与细胞大分子形成稳定加合物，使 SPIONs 在缺氧区域选择性积累；积累的 SPIONs 在酸性环境中聚集并实现 T_1-T_2 成像模式切换，同时通过 T_2 映射的 T_2 弛豫时间调制，可评估肿瘤内缺氧置信区域与缺氧水平，精准刻画肿瘤边界。

在临床转化领域，2025 年 7 月，苏州欣影生物医药技术有限公司的纳米氧化铁注射液（商品名：玛格显®，MagSeeing®）正式获得国家药品监督管理局批准开展临床试验，成为我国首个获批进入临床试验的 1 类原研无机纳米造影剂，具有里程碑意义。

2.2 CT 造影剂

碘化物是当前临床常用 CT 造影剂，但存在安全性待提升、体内滞留时间短等问题[9]。纳米材料因高负载能力、长循环时间及易修饰特性，为 CT 造影剂发展提供新方向。例如，介孔二氧化硅纳米材料（mesoporous silica nanomaterials，MSNs）具有比表面积大、孔容大、孔径可调等优势，可同时负载造影剂分子与药物分子，进而实现诊疗一体化[37]；设计上可将造影剂负载于 MSNs 孔道，表面修饰靶向基团以实现肿瘤边界靶向成像。

通常，含高原子序数元素的纳米材料因对 X 射线吸收能力强，常被用作 CT 造影剂。基于此，Bao 等[38] 制备了铋（Bi）基 MSN 包覆纳米颗粒，将化疗药物阿霉素封装于孔道，并在表面修饰人乳腺癌细胞系 MCF-7 靶向肽。结果显示，该靶向肽的归巢特性可引导造影剂定向富集于肿瘤部位，增强了病灶 CT 成像效果；同时在近红外激光照射下可高效将光能转化为热能，实现体内诊疗一体化。

另一项研究则使用了高原子序数的金（Au）为 CT 造影剂核心，通过表面修饰并连接可特异性识别整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的纤连蛋白模拟肽（fibronectin-mimetic，F_nM），实现乳腺癌病灶边界靶向成像[39]。实验表明，仅使用 0.5 mg Au 时，该造影剂在小鼠乳腺癌模型中的滞留时间可达 21 天，显著增强 CT 成像效果；且 F_nM 的高特异性使其仅在肿瘤部位聚集，在其他器官中分布极少，大幅提升生物安全性。

2.3 FLI 造影剂

相较于传统 MRI、CT 成像，光学成像尤其是 FLI 技术具有实时成像、无辐射和高灵敏度等优势，其应用已从超分辨率纳米级生物分子成像拓展至临

床术中导航肿瘤边界定位，取得广泛进展[40]。FLI分子通常由靶标结合位点、荧光团及连接二者的连接体组成[41]，而肿瘤边界特异性成像的核心在于FLI分子使肿瘤与周围组织产生荧光信号差异，因此要求造影剂对肿瘤内部及边界分子具备高效结合能力与灵敏响应性。

肽段是常用靶向基团之一，通过噬菌体展示技术可筛选出与肿瘤边界相关蛋白高亲和力的肽段[42]。例如，针对整合素$\alpha_v\beta_3$，可选用肿瘤靶向环肽——环精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸（cyclic arginine-glycine-aspartic acid，cRGD）基序作为靶向基团，以实现与$\alpha_v\beta_3$整合素受体的特异性结合[43]。研究显示，cRGD具有优异靶向能力，可介导其连接的氧化钕纳米探针（Nd_2O_3&NPs）与乳腺癌病灶边界癌细胞表面结合，在1 064 nm近红外II区成像引导下实现精准手术导航，有效区分肿瘤与正常组织。

笔者团队在神经肽Y（neuropeptide Y，NPY）靶向乳腺癌病灶边界领域深耕多年，开发了多款兼具治疗与可视化功能的NPY靶向FLI造影剂[44-45]。这类造影剂具有高特异性与高亲和力，可精准识别并结合乳腺癌病灶边界高表达NPY受体的细胞。需注意的是，肽段虽具有分子量小、制备简便、成本低和免疫原性弱等优点，但亲和力相对抗体较低，需通过优化修饰提升靶向性能。

量子点作为一类重要荧光纳米材料，具有发射光谱窄且对称、量子产率高及光稳定性良好等优异的荧光特性。在乳腺癌病灶边界成像中，Li等[46]开发了$CuInSe_2$@ZnS:Mn量子点作为FLI造影剂，通过与FA靶向基团结合，实现肿瘤边界特异性荧光标记及微小转移灶准确定位。实验数据显示，静脉注射FA修饰量子点后30分钟内，肿瘤部位荧光信号即显著增强，且可通过强度轮廓的半高全宽估算病灶边界血管直径。

需关注的是，量子点存在生物相容性与毒性问题，通过表面修饰聚乙二醇等生物相容性材料，可降低其毒性并提升体内稳定性和循环时间[47]。

2.4 USI造影剂

USI通过超声波获取体内组织结构及病理生理状态信息，具有无创、无辐射、实时动态等优势，特别适用于乳腺癌病灶边界识别与成像诊断[48]。迄今为止，临床批准的USI造影剂已历经3代发展，第1代以空气为内核，外壳由半乳糖、白蛋白等构成，代表产品为Echovist；第2代以氟化碳惰性气体为内核，外层包裹磷脂分子层，代表产品为SonoVue；第3代为脂质类超声造影剂“注射用全氟丙烷微泡”，代表产品为“飞锐维”[49-50]。

然而，现有USI造影剂因粒径大，难以有效渗透肿瘤微环境，在乳腺癌病灶边界成像增强效果上仍有提升空间。据此，笔者团队开展了纳米级与微米级造影剂对活体乳腺癌病灶边界USI效果的对比研究，优化设计了可精准识别病灶边界的纳米级造影剂[51]。通过乳化旋蒸法将液态十四氟己烷（C_6F_{14}）封装于生物可降解柠檬酸聚合物载体，采用羧基化封端的磷脂-聚乙二醇进行表面亲水修饰，进一步偶联NPY配体短肽，实现对高表达Y_1受体乳腺癌的特异性靶向成像。实验结果显示，该造影剂粒径约230 nm，乳腺癌细胞对其摄取量提升68%，在动物模型中病灶边界的USI信号增强42%[51]。

2.5 NMI造影剂

正电子发射型计算机断层成像（positron emission computed tomography，PET）和单光子发射型计算机断层成像（single-photon emission computed tomography，SPECT）是NMI的两大主要技术，凭借高灵敏度、高特异性和全身成像优势，在乳腺癌病灶边界精准界定中发挥不可替代的作用[52]。截至2023年10月，全球已获批上市的仅诊断用放射性药物达50款，处于临床试验及上市申请阶段的诊断用放射性新药共232款[53]。

传统放射性示踪剂虽已广泛应用于临床，但存在靶向性有限、空间分辨率不足、易被正常组织非特异性摄取等瓶颈[54]。而放射性标记纳米材料与NMI的合理结合，为复杂病灶边界精准成像提供了创新性策略。例如，前期生物组学分析表明，半乳糖凝集素-1（galectin-1，GAL-1）在TNBC中过度表达，可促进血管生成与EMT，是潜在靶向位点。Granger Joly de Boissel等[55]基于此设计^{64}Cu标记的特异性靶向GAL-1纳米抗体G1N1，在PET成像中实现乳腺癌病灶边界清晰显像：给药后20小时，病灶边界出现最佳特异性摄取，且造影剂可通过肾脏尿液清除，生物安全性良好。

类似地，Li等[56]将放射性^{131}I标记于氟碳纳米颗粒，以FA为靶向剂，在SPECT成像中实现乳腺癌病灶边界精准定位。

2.6 多模态成像造影剂

多模态成像技术通过整合多种成像方式，在乳腺癌病灶边界成像中展现独特优势：通过协同不同成像模态的特性，可更精准、全面地勾勒出肿瘤边界，为乳腺癌诊断同时提供功能成像和结构成像信息（见表2）。常见多模态成像组合包括MRI与FLI、MRI与NMI、FLI与CT等[57-58]。以MRI-FLI双模态成像为例，MRI凭借良好的软组织分辨率与深度穿透能力，可清晰呈现乳腺组织解剖结构，确定肿

瘤大致位置与范围；FLI 则以高灵敏度和特异性，实现肿瘤功能性边界的精确定位与可视化标识 [59]；二者结合可有效弥补单一模态不足，大幅提升肿瘤边界成像准确性。

表 2 代表性成像方式的比较 [57-58]

Table 2 Comparison of the representative imaging methods[57-58]

成像技术	检测信号	空间分辨率	灵敏度	穿透深度	临床推广	代表性纳米造影剂举例
MRI	无线电波	***	*	***	是	超顺磁性氧化铁纳米粒子、锰基纳米粒子等
CT	X 射线	***	**	***	是	重元素纳米粒子、铋基纳米颗粒等
FLI	可见光至红外线	*	**	*	否	量子点、稀土元素掺杂纳米颗粒等
USI	高频声波	**	*	*	是	全氟化碳微纳气泡等
PAI	高频声波	**	**	*	否	金纳米颗粒、聚多巴胺纳米颗粒等
PET	γ 射线	*	***	**	是	放射性核素标记的纳米颗粒等
SPECT	γ 射线	*	**	**	是	

MRI：magnetic resonance imaging（磁共振成像）；CT：computed tomography（计算机断层扫描）；FLI：fluorescence imaging（荧光成像）；USI：ultrasound imaging（超声成像）；PAI：photoacoustic imaging（光声成像）；PET：positron emission computed tomography（正电子发射型计算机断层成像）；SPECT：single-photon emission computed tomography（单光子发射型计算机断层成像）；采用相对等级标注优劣势（*：较差；**：良好；***：优秀）

聚合物纳米材料因良好的可设计性和生物相容性，可通过聚合反应将造影剂分子与靶向基团引入聚合物骨架，构建多功能造影剂。例如，聚乳酸-乙醇酸共聚物 [poly(lactic-co-glycolic acid)，PLGA] 是常用生物可降解聚合物，Jiang 等 [60] 采用双重乳化法将 MRI 造影剂 SPION 和 FLI 造影剂吲哚菁绿共封装于 PLGA 中，制备双模态成像造影剂；通过乳房珠蛋白抗体对其表面功能化修饰，实现肿瘤边界靶向成像。同时，PLGA 的体内生物可降解性使造影剂完成成像后可逐渐降解，降低长期毒性风险。

NMI 与 FLI 的双模态成像在聚合物纳米材料构建多功能造影剂领域亦展现优势。Li 等 [61] 设计以 ^{89}Zr 为金属离子节点、四（4-羧基苯基）乙烯 [tetrakis(4-carboxyphenyl) ethylene，H_4TCPE] 为桥联配体的纳米配位聚合物，表面连接可特异性识别整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列（Arg-Gly-Asp，RGD）小分子多肽。其中，^{89}Zr 具有 PET 成像示踪能力，H_4TCPE 配体可通过聚集诱导发射现象产生 FLI 信号，该双模态造影剂显著提升乳腺癌病灶边界成像准确性。

随着医学研究对复杂生理病理过程探测需求的提升，三模态乃至四模态成像造影剂应运而生，进一步拓展了造影剂的应用潜力。例如，Gao 等 [62] 设计合成的 α-NaErF4@$NaYF_4$ 造影剂，整合 CT、FLI 和 USI 三模态成像功能，构建更全面、精准且互补性强的纳米级造影剂。多模态成像造影剂可视为“信号增强器”，显著优势在于能提供多维度肿瘤病灶生物学信息：在肿瘤边界特异性聚集后，通过多种成像方式协同增强肿瘤区域与周围正常组织的对比度，使肿瘤边界成像更清晰。

尽管多模态成像造影剂在技术层面潜力巨大，但其临床转化仍面临生物安全性、体内靶向效率及规模化制备与质量控制等多重挑战，这些问题的解决是实现其临床应用的关键前提。

3 结语与展望

本文围绕乳腺癌病灶边界成像造影剂主题，以生物组学分析为切入点，系统探讨了造影剂的设计原理、研究实例及应用价值，全面综述了该领域的研究进展。首先，借助基因组学、转录组学及蛋白质组学技术对乳腺癌病灶边界展开多维度深度剖析，明确了肿瘤边界在基因变异、转录调控及蛋白质表达层面的复杂生物学特性与内在分子机制，为造影剂的精准设计提供了坚实的理论支撑与关键的靶点信息，奠定了实现肿瘤边界特异性靶向肿瘤成像的基础。其次，在肿瘤边界成像造影剂的构建过程中，从靶向基团的筛选优化到成像功能的复合集成，每一环设计均充分融合前期生物组学研究成果、先进纳米材料科学原理及现代影像学技术，使造影剂在成像灵敏度、靶向特异性、生物相容性等关键性能上展现出显著优势，为乳腺癌病灶边界的精准、全面成像提供了有效工具，进而为乳腺癌的早期诊断与精准治疗策略制定提供了重要支撑。

病灶边界的精确界定对乳腺癌药物研发具有重要指导意义：一方面，生物组学解析的肿瘤边界特征可直接作为靶向药物开发的关键分子靶点；另一方面，边界区域特有的微环境（如缺氧、基质重塑等）特征为局部给药系统的智能化设计提供了重要依据。例如，借鉴前文所述“缺氧响应型 MRI 造影剂”的设计理念，可进一步开发靶向肿瘤边界缺氧区域的化疗药物载体，实现药物在边界高危浸润区域的高效富集，同时降低对正常组织的毒性和副作用。这种“边界精准界定—核心靶点筛选—药物靶向设计”的有机联动模式，充分体现了生物组学

与影像学交叉融合在推动乳腺癌精准诊疗发展中的重要价值。

尽管当前乳腺癌病灶边界成像造影剂的研究已取得显著进展，但该领域仍处于技术完善与临床转化的关键阶段，尤其在纳米造影剂的临床转化过程中面临诸多挑战。因此，未来研究需重点聚焦以下3个方向突破瓶颈：其一，深化多组学数据的整合分析，加强肿瘤边界相关靶点的临床验证及其在复杂体内微环境中的动态调控机制研究，进一步提升造影剂靶向的精准性和稳定性，为基于边界靶点的药物开发提供更可靠的分子依据；其二，攻克造影剂从实验室研究走向临床应用的技术难题，包括优化大规模生产工艺、建立严格的质量控制标准、平衡成像性能与生物安全性的内在矛盾，以及开展多中心、大样本的临床安全性与有效性评估；其三，推动成像装备的普及应用与图像分析算法的持续优化，提升技术对多样化临床场景的适配性，为造影剂的临床应用提供更完善的技术支撑。

总之，基于造影剂的乳腺癌及其他肿瘤病灶边界成像技术展现出巨大的临床应用潜力与广阔的发展前景。未来需持续深化基础研究与应用研究的融合，攻克现存技术难题，积极推动研究成果向临床实践转化，最终实现乳腺癌诊疗水平的显著提升，同时助力相关生物医药产业的高质量发展。

[参考文献]

[1] Loibl S, Poortmans P, Morrow M, *et al*. Breast cancer[J]. *Lancet*, 2021, 397(10286): 1750–1769.

[2] Li T, Mello-Thoms C, Brennan P C. Descriptive epidemiology of breast cancer in China: incidence, mortality, survival and prevalence[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 159(3): 395–406.

[3] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263.

[4] 王裕新, 潘凯枫, 李文庆. 2022 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 1–16.

[5] Sun K, Zhang B, Lei S, *et al*. Incidence, mortality, and disability-adjusted life years of female breast cancer in China, 2022[J]. *Chin Med J*, 2024, 137(20): 2429–2436.

[6] Du Q, Li J, Yang F, *et al*. Boundarics in biomedicine[J]. *Research*, 2024, 7:0430.

[7] 吴爱国. 肿瘤边界生物医学[M]. 北京 : 科学出版社, 2025.

[8] Berg W A, Zhang Z, Lehrer D, *et al*. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk[J]. *JAMA*, 2012, 307(13): 1394–1404.

[9] Xing J, Li Z, Yao J, *et al*. Nanomaterial-based contrast agents for common disease imaging[J]. *Sci China Mater*, 2024, 67(4): 1288–1291.

[10] Wallyn J, Anton N, Akram S, *et al*. Biomedical imaging: principles, technologies, clinical aspects, contrast agents, limitations and future trends in nanomedicines[J]. *Pharm Res*, 2019, 36(6): 78.

[11] Jung K O, Kim T J, Yu J H, *et al*. Whole-body tracking of single cells *via* positron emission tomography[J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(8): 835–844.

[12] Yang J, Chen Y, Jing Y, *et al*. Advancing CAR T cell therapy through the use of multidimensional omics data[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(4): 211–228.

[13] Wang D, Liu B, Zhang Z. Accelerating the understanding of cancer biology through the lens of genomics[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1755–1771.

[14] Incorvaia L, Perez A, Marchetti C, *et al*. Theranostic biomarkers and PARP-inhibitors effectiveness in patients with non-BRCA associated homologous recombination deficient tumors: still looking through a dirty glass window?[J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 121: 102650.

[15] Perou C M, Sørlie T, Eisen M B, *et al*. Molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 747–752.

[16] Watkins T B K, Lim E L, Petkovic M, *et al*. Pervasive chromosomal instability and karyotype order in tumour evolution[J]. *Nature*, 2020, 587(7832): 126–132.

[17] Janesick A, Shelansky R, Gottscho A D, *et al*. High resolution mapping of the tumor microenvironment using integrated single-cell, spatial and *in situ* analysis[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8353.

[18] Qayoom H, Haq B U, Sofi S, *et al*. Targeting mutant p53: a key player in breast cancer pathogenesis and beyond[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 484.

[19] Mendes T F S, Kluskens L D, Rodrigues L R. Triple negative breast cancer: nanosolutions for a big challenge[J]. *Adv Sci*, 2015, 2(11): 1500053.

[20] Liu Y M, Ge J Y, Chen Y F, *et al*. Combined single-cell and spatial transcriptomics reveal the metabolic evolvement of breast cancer during early dissemination[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(6): e2205395.

[21] Waryah C, Cursons J, Foroutan M, *et al*. Synthetic epigenetic reprogramming of mesenchymal to epithelial states using the CRISPR/dCas9 platform in triple negative breast cancer[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(22): e2301802.

[22] Bahcecioglu G, Basara G, Ellis B W, *et al*. Breast cancer models: engineering the tumor microenvironment[J]. *Acta Biomater*, 2020, 106: 1–21.

[23] Ma B, Li F, Ma B. Down-regulation of COL1A1 inhibits tumor-associated fibroblast activation and mediates matrix remodeling in the tumor microenvironment of breast cancer[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220776.

[24] Lebeau A, Müller-Aufdemkamp C, Allmacher C, *et al*. Cellular

protein and mRNA expression patterns of matrix metalloproteinases-2, -3 and-9 in human breast cancer: correlation with tumour growth[J]. *J Mol Histol*, 2004, 35(5): 443–455.

[25] Yao Z, Zheng X, Lu S, *et al*. Knockdown of FAM64A suppresses proliferation and migration of breast cancer cells[J]. *Breast Cancer*, 2019, 26(6): 835–845.

[26] Lee Y, Ni J, Beretov J, *et al*. Recent advances of small extracellular vesicle biomarkers in breast cancer diagnosis and prognosis[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 33.

[27] Swain S M, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(2): 101–126.

[28] Cimino A, Halushka M, Illei P, *et al*. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) is overexpressed in breast cancer metastases[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(3): 701–708.

[29] d′Ardenne A J, Kirkpatrick P, Wells C A, *et al*. Laminin and fibronectin in adenoid cystic carcinoma[J]. *J Clin Pathol*, 1986, 39(2): 138–144.

[30] Hoffmann E, Masthoff M, Kunz W G, *et al*. Multiparametric MRI for characterization of the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(6): 428–448.

[31] Jeon M, Halbert M V, Stephen Z R, *et al*. Iron oxide nanoparticles as T_1 contrast agents for magnetic resonance imaging: fundamentals, challenges, applications, and prospectives[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(23): e1906539.

[32] Chen J, Lv M, Su X, *et al*. ICAM1-targeting theranostic nanoparticles for magnetic resonance imaging and therapy of triple-negative breast cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 5605–5619.

[33] Cheng L, Sang D, Zhao F, *et al*. Magnetic resonance/infrared dual-modal imaging-guided synergistic photothermal/photodynamic therapy nanoplatform based on $Cu_{1.96}$S-Gd@FA for precision cancer theranostics[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 615: 95–109.

[34] Zheng J, Ren W, Chen T, *et al*. Recent advances in superparamagnetic iron oxide based nanoprobes as multifunctional theranostic agents for breast cancer imaging and therapy[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(25): 3001–3016.

[35] Zhang N, Shu G, Qiao E, *et al*. DNA-functionalized liposomes *in vivo* fusion for NIR-II/MRI guided pretargeted ferroptosis therapy of metastatic breast cancer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(18): 20603–20615.

[36] Mao Q, Gu M, Hong C, *et al*. A contrast-enhanced tri-modal MRI technique for high-performance hypoxia imaging of breast cancer[J]. *Small*, 2024, 20(28): e2308850.

[37] Xu B, Li S, Shi R, *et al*. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles for biomedical applications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 435.

[38] Bao Q, Zhang Y, Liu X, *et al*. Enhanced cancer imaging and chemo-photothermal combination therapy by cancer-targeting bismuth-based nanoparticles[J]. *Adv Opt Mater*, 2023, 11(11): 2201482.

[39] Ramesh K, Truong A, Wang Y, *et al*. Ligand-specific nano-contrast agents promote enhanced breast cancer CT detection at 0.5 mg Au[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9926.

[40] Mieog J S D, Achterberg F B, Zlitni A, *et al*. Fundamentals and developments in fluorescence-guided cancer surgery[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(1): 9–22.

[41] Fang H, Chen Y, Jiang Z, *et al*. Fluorescent probes for biological species and microenvironments: from rational design to bioimaging applications[J]. *Acc Chem Res*, 2023, 56(3): 258–269.

[42] Saw P E, Song E W. Phage display screening of therapeutic peptide for cancer targeting and therapy[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(11): 787–807.

[43] Dang Y, Bai J, Lou K, *et al*. Intraoperative surgical margin assessment by NIR-II imaging with urine excretable Nd-based nanoprobe in breast cancers[J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(16): 2311673.

[44] Yu Z, Xia Y, Xing J, *et al*. Y_1-receptor-ligand-functionalized ultrasmall upconversion nanoparticles for tumor-targeted trimodality imaging and photodynamic therapy with low toxicity[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(36): 17038–17052.

[45] Ge X, Cao Y, Zhu X, *et al*. Self-assembly of organelle-localized neuropeptides triggers intrinsic apoptosis against breast cancer[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2023, 12(25):e2300265.

[46] Li Y, Zhang P, Tang W, *et al*. Bright, magnetic NIR-II quantum dot probe for sensitive dual-modality imaging and intensive combination therapy of cancer[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(5): 8076–8094.

[47] Ko N R, Hong S H, Nafiujjaman M, *et al*. Glutathione-responsive PEGylated GQD-based nanomaterials for diagnosis and treatment of breast cancer[J]. *J Ind Eng Chem*, 2019, 71: 301–307.

[48] Huang H, Zheng Y, Chang M, *et al*. Ultrasound-based micro-/nanosystems for biomedical applications[J]. *Chem Rev*, 2024, 124(13): 8307–8472.

[49] Seitz K, Strobel D. A milestone: approval of CEUS for diagnostic liver imaging in adults and children in the USA[J]. *Ultraschall Med*, 2016, 37(3): 229–232.

[50] Chen M, Liang X, Dai Z. Manganese(III)-chelated porphyrin microbubbles for enhanced ultrasound/MR bimodal tumor imaging through ultrasound-mediated micro-to-nano conversion[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(21): 10178–10182.

[51] Li J, Tian Y, Shan D, *et al*. Neuropeptide Y Y_1 receptor-mediated biodegradable photoluminescent nanobubbles as ultrasound contrast agents for targeted breast cancer imaging[J]. *Biomaterials*, 2017, 116: 106–117.

[52] de Vries E G E, Kist de Ruijter L, Lub-de Hooge M N, *et al*. Integrating molecular nuclear imaging in clinical research to improve anticancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(4): 241–255.

[53] 杨敏, 徐宇平. 核药创新开启精准诊疗新篇章[J]. 药学进展, 2024, 48(3): 161–165.

[54] 任文智, 李娟, 姚俊列, 等. 肿瘤边界成像驱动的分子探针研究进展[J]. 分析化学, 2025, 53(1): 14–26.

[55] Granger Joly de Boissel P, Nehmé R, Fortier M, *et al*. Development

and use of a galectin-1-specific nanobody for tumor imaging and elucidating the role of galectin-1 in cancer[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2025, 8(8): 2564−2574.

[56] Li Z, Chen C, Luo J, *et al*. Application of fluorocarbon nanoparticles of ^{131}I-fulvestrant as a targeted radiation drug for endocrine therapy on human breast cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 107.

[57] Shin T H, Choi Y, Kim S, *et al*. Recent advances in magnetic nanoparticle-based multi-modal imaging[J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(14): 4501−4516.

[58] Gosée C, Cadiou C, Moreau J, *et al*. Contrast enhancement in medical imaging: At the crossroads of techniques and contrast agents–Improvements over the last decade[J]. *Coord Chem Rev*, 2025, 532: 216523.

[59] Li L, Wu C, Pan L, *et al*. Bombesin-functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for dual-modality MR/NIRFI in mouse models of breast cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 6721−6732.

[60] Jiang F, Liu S, Wang L, *et al*. ROS-responsive nanoprobes for bimodal imaging-guided cancer targeted combinatorial therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 8071−8090.

[61] Li Y P, Pan Z W, Jiang Y J, *et al*. Zirconium-containing nanoscale coordination polymers for positron emission tomography and fluorescence-guided cargo delivery to triple-negative breast tumors[J]. *Acta Biomater*, 2024, 179: 313−324.

[62] Gao T, Gao S, Li Y, *et al*. The down-shifting luminescence of rare-earth nanoparticles for multimodal imaging and photothermal therapy of breast cancer[J]. *Biology*, 2024, 13(3): 156.



[专家介绍] 吴爱国：二级研究员，中国科学院宁波材料技术与工程研究所学术委员会副主任、党委委员，宁波慈溪生物医学工程研究所所长，国家自然科学基金青年科学基金项目（A 类）获得者，中国科学院人才，国际生物材料科学与工程联合学会会士（FBSE），英国皇家生物学会会士（FRSB），英国皇家化学会会士（FRSC），连续 5 年入选美国斯坦福大学发布的年度“全球前 2% 顶尖科学家榜单”终身与个人双榜单。先后主持中华人民共和国应急管理部重点科技项目、科技部重点研发专项课题、国家自然科学基金的联合 / 面上等项目及中国科学院先导 B 专项课题等。

吴爱国研究员专注于肿瘤等疾病病灶边界识别与界定的成像探针材料、技术与仪器，尤其是分子影像探针生物材料及其相关仪器设备研究，先后在 *Sci Adv*、*Adv Mater*、*Biomaterials* 及 *Chem Soc Rev* 等国际期刊发表文章 300 余篇，被引用超 2.4 万次，H-指数 =78；获 *Nano Res* 杂志首届全球 Nanobiotech 青年创新奖（2018）、中国分析测试学会科学技术奖励特等奖（2/10）及宁波市科学技术一等奖（2016，1/7；2023，1/5；自然科学类）等，出版专著 4 部（Wiley 和中国科学出版社等）；获中、欧、美授权专利 139 件（其中美国、欧洲专利 5 件），牵头制定国家/团体标准各 1 项。

（责任编辑：邢爱敏）