

DOI:10.16356/j.1005-2615.2015.05.001

切伦科夫光在生物成像技术中的应用及研究进展

陈 达 舒迪昀 汤晓斌

(南京航空航天大学材料科学与技术学院,南京,211106)

摘要:切伦科夫光生物成像技术是目前分子影像学中的研究热点,具有成像时间短、探针无毒、成本低、灵敏度高等特点,同时为单一分子探针实现核素和光学显像的双模态成像提供了条件,在肿瘤诊断、监测基因表达、疗效评价和引导肿瘤外科手术等方面展现出巨大的应用潜力。本文详细介绍切伦科夫光生物成像在国际范围内的一些显著进展,对切伦科夫光生物断层成像中重建质量和重建速度优化的研究进行综述;同时针对切伦科夫光生物成像技术因切伦科夫光信号强度弱及组织穿透性差而所受的限制,归纳了国内外学者在成像优化方面所做的努力,讨论了向临床应用转化所需的进一步研究和改进。

关键词:切伦科夫光;生物成像;双模态成像;成像优化

中图分类号:R319 **文献标志码:**A **文章编号:**1005-2615(2015)05-0619-07

Recent Developments of Cerenkov Luminescence Used in Biological Imaging Technology

Chen Da, Shu Diyun, Tang Xiaobin

(College of Material Science and Technology, Nanjing University of Aeronautics & Astronautics, Nanjing, 211106, China)

Abstract: Cerenkov luminescence imaging, which provides the advantages of short imaging time, non-toxic probe, low cost, and high sensitivity, is a hot spot in the present molecular imaging research. It makes the possibility for dual-modality of radionuclide and optical imaging achieved by single molecular probes. Cerenkov luminescence imaging has shown enormous potential in cancer diagnosis, monitoring gene expression, assessment of efficacy, guiding cancer surgery and so on. This paper introduces the recent developments of Cerenkov luminescence imaging all over the world. The optimization research of reconstruction quality and speed in Cerenkov luminescence tomography is reviewed. Meanwhile, for the limitations of Cerenkov luminescence imaging due to weak signal and poor penetrating capacity of Cerenkov light, recent developments of Cerenkov luminescence imaging optimization are also described, and the further study and improvement required in clinical translational research are discussed.

Key words: Cerenkov light; biological imaging; dual-modality imaging; optimization of imaging

随着医疗水平的提高以及科学的进步,医学研究的发展已不能仅仅停留在组织、器官水平,分子及基因水平的研究具有更加重要的理论意义和实

际价值。1999年美国学者 Weissleder 首次提出了分子影像学的概念。分子影像技术可从分子水平对人体内部生理或病理过程进行无创的实时成像,

基金项目:国家自然科学基金(11475087)资助项目;中央高校基本科研业务费青年科技创新基金(3082014NS2014060)资助项目;江苏高校优势学科建设工程资助项目。

收稿日期:2015-07-01;**修订日期:**2015-07-28

作者简介:陈达,男,1937年7月生,中国科学院院士,中国著名核科学与技术专家。曾获国家发明奖二等奖2项,三等奖1项,国家科技进步奖二等奖2项。

通信作者:陈达,E-mail:dachen@nuaa.edu.cn。

观测生物体内肿瘤的生长及转移、疾病的发生发展、基因的表达及反应等生物学过程^[1]。从而通过分子影像这一全新的技术,可实现药物的疗效评估及从分子水平指导疾病的治疗。目前,已有多种影像学技术应用于分子影像学研究,主要包括核磁共振成像、放射性核素显像^[2]、光学成像^[3]及超声分子成像。

光学成像因其具有高灵敏度、高分辨率、操作简单及经济实用等优点,现已成为应用最为广泛的分子影像技术之一^[4],并发展了其他成像技术与之相融合的多模态技术,从而实现各技术之间的优势互补。但多模态分子探针由于其本身的毒性较大以及多次标记严重影响了其与靶分子之间的特异性及亲和力^[5],限制了基于光学成像的多模态分子影像技术的发展。近年来,作为新型光学分子影像技术的切伦科夫光生物成像不断发展,为光学成像与其他成像技术相融合开辟了新的途径。放射性核素衰变所产生的带电粒子在生物组织中以超过光在该介质中的速度穿行将会产生切伦科夫辐射,而切伦科夫光生物成像即利用高灵敏度 CCD 相机对从紫外光到可见光波段的切伦科夫辐射进行探测成像。此光学分子影像技术提出后,放射性核素标记探针可同时为切伦科夫光生物成像和核素显像提供所需的信息,使得单一分子探针即可实现双模态成像,进一步推动了多模态成像技术的发展。同时,现有的医用放射性核素大多数能够用于切伦科夫光生物成像,这为切伦科夫光生物成像应用于临床提供了十分有利的条件。目前,切伦科夫光生物成像已在肿瘤诊断、监测基因表达、疗效评价和引导肿瘤外科手术等方面展现出巨大的应用潜力并取得了许多成果。

1 切伦科夫光生物成像

1.1 切伦科夫光生物成像的出现

在 20 世纪发现切伦科夫辐射后,研究人员对切伦科夫信号在成像方面的应用进行了许多前瞻性的研究。1971 年, Burch^[6] 将 ^{32}P 磷酸盐注射到兔子体内,通过探测发射出的切伦科夫光对葡萄膜恶性黑色素瘤进行诊断。但受限于当时的光学成像技术,切伦科夫光的探测只能采用高灵敏度的光电倍增管,诊断效果不理想。近年来,随着光学成像技术的发展尤其是高灵敏度 CCD 相机的出现,为切伦科夫光生物成像的出现提供了条件。切伦科夫光生物成像首次提出于 2009 年, Robertson 等^[7] 使用商用的精诺真成像设备 (IVIS100 和

IVIS 200) 对荷瘤小鼠进行了切伦科夫光生物成像,得到小鼠体内 ^{18}F -FDG 的光学信号分布,这些信号已能够较为准确地反映肿瘤所在的位置。2013 年,切伦科夫光生物成像第一次应用于人体上,实现了对甲状腺亢进症病人口服 ^{131}I 治疗后的甲状腺成像^[8]。研究结果首次证明了对人体表面器官实行切伦科夫光生物成像的可行性,表明切伦科夫光生物成像实现临床应用是可期盼的。

1.2 切伦科夫光生物成像与肿瘤诊断

分子影像技术可观察体内特定分子水平的相关信息,是肿瘤诊断的有效手段,切伦科夫光生物成像亦具有造福广大肿瘤患者的潜力。Spinelli 等^[9] 用 ^{18}F -FDG 对异种移植乳腺肿瘤的小鼠进行了全身动态切伦科夫光生物成像,成像图像能够显示肿瘤区域对 ^{18}F -FDG 的特异性摄取(图 1),肿瘤组织的光学信号随时间变化曲线反映了 ^{18}F -FDG 在肿瘤组织中的生理累积规律。Kothapalli 等^[10] 将切伦科夫光生物成像和内窥镜技术相结合,进一步证实可以利用 ^{18}F -FDG 来实现肿瘤的诊断。结合内窥镜技术可以一定程度上克服切伦科夫光学信号在组织中穿透性有限以及背景光噪声高的问题,为切伦科夫光生物成像的临床应用提供了新的实现方式。切伦科夫光生物成像用于临床肿瘤诊断上的研究也取得了突破性的进展, Thorek 等^[11] 将 ^{18}F -FDG 通过静脉注射到淋巴瘤病人体内,然后进行 PET/CT 扫描与切伦科夫光生物成像,切伦科夫光生物成像的结果经 PET/CT 扫描得以验证,结果显示有希望在临床上利用切伦科夫光生物成像实现特定肿瘤的诊断,但仍需进一步改善成像灵敏度和缩减成像时间。通过以上研究表明,切伦科夫光生物成像能够在肿瘤的早期诊断中发挥重要的作用。

1.3 切伦科夫光生物成像与基因表达

基因表达成像为临床诊断和疗效评价提供了一种新的显像方法,光学成像技术是基因表达成像的重要手段之一。Natarajan 等^[12] 对静脉注射 ^{89}Zr -rituximab 后的 huCD20 转基因小鼠进行了在体及离体的切伦科夫光生物成像和 PET 显像,结果都显示 ^{89}Zr -rituximab 能够作为探针用于监测 huCD20 在 B 细胞中的表达,且切伦科夫光生物成像和 PET 显像具有较好的一致性。基因表达的监测同样可作为肿瘤诊断的重要方式,例如 miRNA 就可以作为潜在的分子靶向用于肿瘤诊断。Yang 等^[13] 利用切伦科夫光生物成像无创性地监测了 miRNA 在细胞中的表达,提供了一种新的潜在方

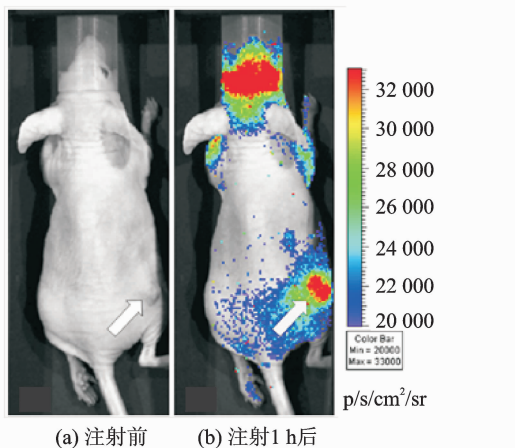


图 1 荷瘤小鼠注射¹⁸F-FDG 前和注射 1 h 后的切伦科夫光生物成像^[9](箭头指示肿瘤位置)

Fig. 1 Cerenkov luminescence imaging of tumor bearing mice before and 1 h after ¹⁸F-FDG injection^[9] (The arrows point to the tumor location)

式用于 miRNA 表达的可视化。此外,为了提高切伦科夫光生物成像用于基因表达成像的效果,Deutscher 等^[14]制备了¹⁸F-氟代胆碱类化合物耦合多肽靶向及近红外量子点的新型靶向探针用于切伦科夫光生物成像,有效地探测到了两种标志物 TF 和 ErbB2/3 在细胞水平的表达,可用于鉴别前列腺癌发展的阶段。近年来的研究充分证明了切伦科夫光生物成像具有无创、重复、实时地提供活体内基因信息的潜力。

1.4 切伦科夫光生物成像与疗效评价

在肿瘤治疗过程中,疗效评估有助于及时发现治疗过程所存在的问题,是改善治疗、修订治疗方案和提高疗效的关键所在。切伦科夫光生物成像技术能够灵敏地反映肿瘤代谢情况,可用于实时监测治疗效果。Robertson 等^[15]利用肿瘤治疗剂 MLN4924 对皮下植入弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的小鼠进行药物治疗,然后通过¹⁸F-FDG 对同一小鼠进行切伦科夫光生物成像和 PET 显像;结果显示肿瘤体积在治疗后显著减少,且切伦科夫光生物成像和 PET 的一致性较好,不同的 PET 和切伦科夫光生物成像分析方法同样具有非常强的相关性。Xu 等^[16]将两种常见的放射性示踪剂¹⁸F-FLT 和¹⁸F-FDG 用于监测单抗治疗癌症的疗效,通过 PET 验证了利用切伦科夫光生物成像进行癌症治疗疗效评估的可行性,并评估了两种成像技术在治疗监测中的性能。由此说明,切伦科夫光生物成像用于肿瘤治疗的疗效监测可提供分子水平的的相关信息,有助于间接提高肿瘤治疗的疗效。

1.5 切伦科夫光生物成像引导肿瘤外科手术

外科切除是目前肿瘤治疗最有效的手段,在外科肿瘤切除术中应尽可能精确地完全切除肿瘤病灶并最大程度地减少对正常组织的损害。为达到这个目的,需要一种技术能够实时精确地区分肿瘤和正常组织。核医学显像是目前临床应用最广泛的肿瘤影像技术,但这种显像方式只能进行术前和术后成像,无法进行实时术中成像;而切伦科夫光生物成像具有成像时间短的特点且能够精确地监测肿瘤区域,使其用于肿瘤切除的术中成像成为了可能。Holland 等^[17]利用放射性核素探针⁸⁹Zr-DFO 曲妥单抗的靶向特异性实现了对肿瘤的定量切伦科夫光生物成像,并进行肿瘤切除前后的切伦科夫光生物成像图像比较(图 2),首次对利用切伦科夫光生物成像进行术中引导肿瘤切除的可行性进行了初步验证。此外,Liu 等^[18]发展了一种用于切伦科夫光内窥镜成像的系统,通过该系统对手术切除肿瘤的老鼠进行了术前和术后成像,研究成果显示该系统可以用于引导肿瘤切除手术。但目前系统的成像灵敏度和空间分辨率仍有进一步改进的空间,以期在未来能够实现临床中的应用。

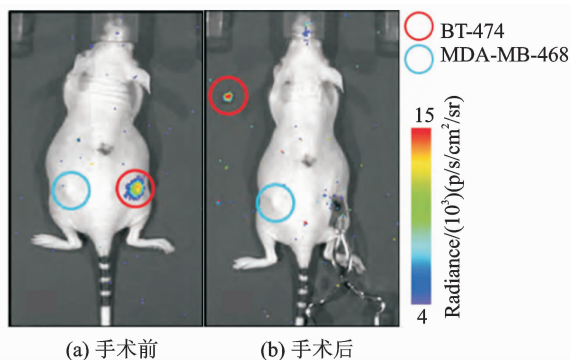


图 2 肿瘤切除手术前和手术后的切伦科夫光生物成像^[17]

Fig. 2 Cerenkov luminescence imaging of tumor bearing mice before and after surgery^[17]

2 切伦科夫光生物断层成像

三维光学成像技术具有定量分析靶分子的能力且能够为肿瘤诊断及治疗提供更多分子水平的信息,把切伦科夫光生物成像的二维平面成像技术通过光学断层成像方法发展成三维的断层成像技术是不可逆转的趋势。Li 等^[19]采集了黑色素瘤荷瘤小鼠皮肤表面发射出的切伦科夫光,利用切伦科夫光在匀质小鼠体内的传播模型以及预处理的共轭梯度法重建了体内光源,与 CT 图像融合后获得¹⁸F-FDG 在小鼠体内的三维分布,并由此首次提

出切伦科夫光生物断层成像。该成像即将 CCD 相机从不同角度探测到的功能信息与 CT 采集的结构信息进行交互反演重建,得到功能信息和结构信息相融合的三维重建数据。切伦科夫光生物断层成像的三维重建过程如图 3 所示^[20]。

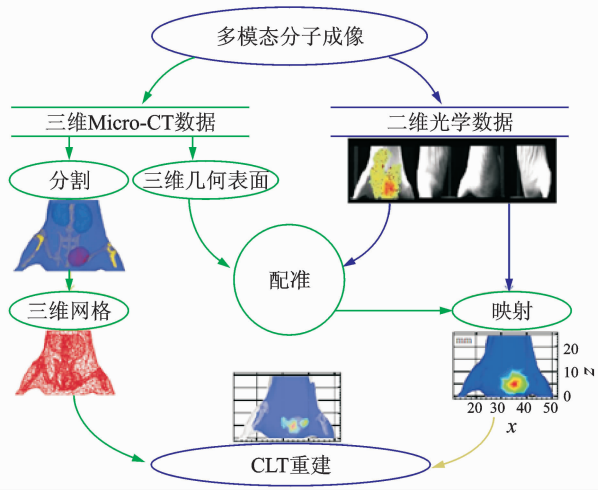


图 3 切伦科夫光生物断层成像的三维重建过程^[20]

Fig. 3 Three-dimensional reconstruction flowchart of Cerenkov luminescence tomography^[20]

重建质量和重建速度的优化是切伦科夫光生物断层成像研究中的两个难点。切伦科夫光生物断层成像是基于切伦科夫光在组织内的传输特性进行反演重建,不同的组织器官对切伦科夫光存在着不同的散射和吸收。基于不同组织不同光学属性的异质模型能够更加真实地模拟切伦科夫光在生物体内的传输,从而可以得到更加精确的重建结果。Hu^[21]等建立了异质三维小鼠模型,在植入 Na^{131}I 放射源后进行切伦科夫光生物断层成像,同时利用 SPECT 来验证切伦科夫光生物断层成像的重建结果;结果表明基于异质模型的切伦科夫光生物断层成像能够准确地提供 Na^{131}I 放射源的位置信息且重建的误差更小,并且能够进行放射性源活度和重建强度之间的定量分析。另外,Hu等^[22]通过 SPECT 成像结果来定义可行区,进一步建立了 SPECT 导向的切伦科夫光生物断层成像方法,提出的这种方法具有更加精确的定位能力和更好的分辨率。

Spinelli等^[23]通过另一种方式来提高重建质量,建立了基于切伦科夫光光谱分析模型的多光谱切伦科夫光生物断层成像。多光谱重建方法是基于多个滤波片获得的二维平面图像,利用每个波段独特的信息内容进行三维图像重建。结果显示多光谱重建方法能够更加准确地重建光源位置,且在

6 mm 深度处的空间分辨率为 1.5 mm,极大地提高了重建效果。多光谱重建方法虽能获得更好的重建质量,但重建速度非常慢且不利于收集微弱的切伦科夫光。为了兼顾重建质量和重建速度,Hu等^[24]提出了一种基于切伦科夫光谱特性的混合谱切伦科夫光生物断层成像并进行了重建验证。重建结果显示混合谱切伦科夫光生物断层成像与单谱切伦科夫光生物断层成像相比在放射性核素的定位和量化上更加准确,并且相对于多光谱切伦科夫光生物断层成像具有更高的重建效率,体现出了更大的实际应用价值。

切伦科夫光生物断层成像中采用了基于辐射传输方程的重建算法进行反演重建^[25],重建算法的优化同样有助于提高切伦科夫光生物断层成像的重建质量和重建速度。切伦科夫光生物断层成像早期研究中采用辐射传输方程一阶近似的漫射方程^[26],并通过有限元结合 Tikhonov 正则化(l_2 正则化)的方法来进行方程求解完成重建。为了进一步提高重建质量,Zhong等^[27]将辐射传输方程通过三阶简化球谐波近似(SP_3)来实现对小动物体内的切伦科夫光传输进行建模,通过小动物在体成像有效验证了这种模型用于三维图像重建的可行性。同时,Zhong等^[28]在 SP_3 模型下利用几何连续扩展和 $l_{1/2}$ 正则化算法大大加快了重建速度,能够快速定位放射性核素在生物体内的迁移和吸收,为短寿命放射性核素应用于切伦科夫光生物断层成像提供了条件。

3 切伦科夫光生物成像优化

随着对切伦科夫光生物成像的深入研究,研究人员发现切伦科夫光生物成像中存在着一些不可忽视的缺点限制了其进一步的发展及应用。一方面,放射性核素的切伦科夫光产率较低,导致成像时光信息的采集变得尤为困难,在成像时需严格控制其他环境光源。另一方面,切伦科夫效应产生的光子主要集中在紫外和可见波段,其在组织中的传输不同于核素衰变产生的高能粒子,易受组织的特性影响;当切伦科夫光穿透组织时,容易发生反射、折射、散射与吸收,导致了切伦科夫光在组织中的穿透性受限,并限制了深层组织成像的应用。作者所在研究小组通过理论计算研究了 ^{18}F 、 ^{131}I 和 ^{32}P 三种放射源衰变粒子所产生的切伦科夫光在肌肉组织中的衰减情况,结果发现切伦科夫光在穿过 5~6 mm 的肌肉组织后已衰减到原来 20% 左右,严重影响了切伦科夫光生物成像的质量^[29]。

为了解决光信号强度弱这一难题,一些研究者提出利用能量共振转移的方法将切伦科夫光信号转换为穿透性更强的红外波段光信号,从而使更多的光信号能够穿过生物体组织后被采集成像。Lewis等^[30]将放射性核素探针¹⁸F-FDG与荧光染料相结合进行体外成像实验,结果显示切伦科夫光信号通过转换后能够产生更多的荧光且光信号产生红移,提高了光信号的组织穿透性。Dothager等^[31]采用量子点纳米颗粒的斯托克斯效应使¹⁸F-FDG在生物体内产生的切伦科夫光红移成波长更长的荧光,同样增加了切伦科夫光信号的组织穿透性。量子点(Quantum dot, QD)受切伦科夫光激发产生荧光原理如图4所示^[32]。为了进一步提高量子点的荧光产率,Boschi等^[33]研究了放射性核素与量子点之间的相互作用机制,结果显示放射性核素衰变产生的 β 射线和切伦科夫光都能够激发量子点,实现了量子点的双重激发,打破了以往研究中的固有认知。作者所在研究小组通过研究进一步明确放射性核素和量子点之间的作用机制,同时得到¹³¹I产生的 β 射线对量子点的激发份额约占总激发的80%,研究结果为今后切伦科夫光生物成像探针的改良设计提供了一定的参考依据,但不同放射性核素与不同类型量子点之间的相互作用机制仍需进一步探讨研究。

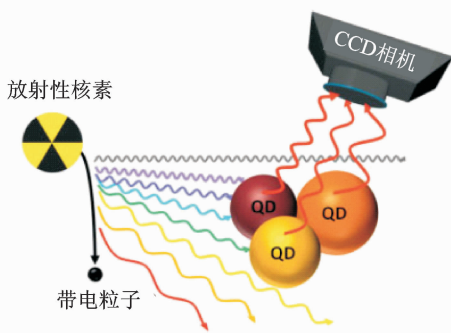


图4 量子点受切伦科夫光激发产生荧光原理图^[32]

Fig. 4 Schematic diagram of generation of optical light by Cerenkov-excited QDs^[32]

在使用纳米颗粒或荧光染料进行波长转换之前,需要通过标记或共轭的方式使之与放射性核素探针相结合,这一过程可能会影响探针在生物系统中的稳定性以及与靶分子的特异性。为此,Wang等^[34]将¹⁹⁸Au直接结合到金纳米笼中而无需再次标记,利用¹⁹⁸Au衰变粒子产生的切伦科夫光激发发射波长在可见光和红外光波段的金纳米笼,从而实现实时活体成像和精确定量放射性核素探针在

体内的分布。除了使用能量共振转移的方法外,Li等^[35]基于在高折射率介质中切伦科夫光发射率高的理论,制备了蛋白质壳包裹植物油和量子点的多功能蛋白微球,通过标记⁶⁴Cu以实现切伦科夫光在蛋白微球内部的高发射以及波长红移。以上方法在一定程度上增强了切伦科夫光信号,但仍达不到临床应用的要求,仍需进一步寻找一种新的材料或机制能够更有效地增强光信号,或结合内窥镜技术来逐步实现切伦科夫光生物成像在临床中的应用。

4 总结与讨论

根据目前的研究,切伦科夫光生物成像已具有应用于肿瘤诊断、监测基因表达、疗效评价和引导肿瘤外科手术等方面的潜力。但由于切伦科夫光主要集中于紫外和蓝光波段,在生物组织中的穿透性差,导致无法对深层组织进行高质量的光学成像。另一方面,放射性核素衰变粒子所产生的切伦科夫光子数较少,增加了成像时光信号的采集难度。为了提高切伦科夫光生物成像的质量,目前已对光信号的增强和三维重建方式及算法的改进进行了相关研究。现有的研究在一定程度上提高了成像质量,但距临床应用还有一段距离,在许多方面仍需进一步研究和改进。

(1)光信号的增强。量子点纳米颗粒、荧光染料和稀土纳米颗粒等物质可以用于增强切伦科夫光信号,但光信号增强效果仍较为有限且部分物质由于毒性较强而无法推广应用,迫切需要进一步研发能够对切伦科夫光进行波长转换以增强光信号强度和穿透性的无毒探针结合物。同时,应进一步深入研究现有的光信号增强机理,依据机理最优化设计波长转换材料及结构;探索新的光信号增加机制,例如可基于带电粒子在高折射率物质中切伦科夫光发射率高及产生阈能低的特点进行设计,使切伦科夫光生物成像用于深部组织成像逐步成为可能。

(2)重建算法的改进。重建质量和重建速度的提高是切伦科夫光生物断层成像中的核心问题。一方面,重建的质量直接关系到能否对放射性核素在生物体内的分布进行准确的定位和定量。另一方面,为了避免放射性核素在生物体内衰变对成像结果的影响,势必对重建速度有所要求以确保成像的实时性,同时也可作为短寿命放射性核素应用于切伦科夫光生物成像提供条件。然而现有的重建算法在重建质量和重建速度上仍有较大的提升空间,仍需以优化重建算法为突破口,进一步提高重建质

量和重建速度。

(3)研发灵敏度和分辨率更高的切伦科夫光生物成像系统。目前切伦科夫光生物成像系统的分辨率远远低于核医学显像系统的分辨率,很大程度上制约了切伦科夫生物成像在临床医学上的应用。随着光学成像技术的发展,例如 EMCCD 相机等超低光探测仪器应用于切伦科夫光生物成像一定程度上能够提高成像的质量,并且可通过增加探测器数目等手段来实现成像系统灵敏度和分辨率的进一步提高。同时,在成像系统中应设计信号滤波以尽可能排除背景光的干扰,并充分考虑光信号光谱和探测器量子效率曲线的匹配。

参考文献:

- [1] Weissleder R. Molecular imaging: Exploring the next frontier[J]. *Radiology*, 1999, 212(3): 609-614.
- [2] Liang Zhengrong, Bao Shanglian, You Jiangsheng, et al. Progress on the development of high spatial resolution imaging techniques in nuclear medicine[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2000, 2:17-20.
- [3] Xu Hengyi, Su Huaipeng, Xiong Yonghua, et al. In situ imaging of breast cancer cells using green semiconductor quantum dots[J]. *Transactions of Nanjing University of Aeronautics and Astronautics*, 2010, 27(1): 13-20.
- [4] 唐晓加,张为俊,韩亚农,等. 应用于生物组织的光学成像技术及国内可实施技术探讨[J]. *中国医学物理学杂志*, 2000, 17(1):17-20.
Tang Xiaojia, Zhang Weijun, Han Yanong, et al. Optical imaging technique applied in biological tissue and feasible technique[J]. *Chinese Journal of medical Physics*, 2000, 17(1):17-20.
- [5] Baker M. Nanotechnology imaging probes: Smaller and more stable[J]. *Nature Methods*, 2010, 7(12): 957.
- [6] Burch W M. Cerenkov light from ^{32}P as an aid to diagnosis of eye tumours[J]. *Nature*, 1971, 234:358.
- [7] Robertson R, Germanos M S, Li C, et al. Optical imaging of Cerenkov light generation from positron-emitting radiotracers[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2009, 54(16): N355.
- [8] Spinelli A E, Ferdeghini M, Cavedon C, et al. First human Cerenkography[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(2):020502.
- [9] Spinelli A E, Boschi F, D'Ambrosio D, et al. Cerenkov radiation imaging of beta emitters: In vitro and in vivo results[J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 2011, 648: S310-S312.
- [10] Kothapalli S R, Liu H, Liao J C, et al. Endoscopic imaging of Cerenkov luminescence[J]. *Biomedical Optics Express*, 2012, 3(6): 1215.
- [11] Thorek D L J, Riedl C C, Grimm J. Clinical Cerenkov luminescence imaging of ^{18}F -FDG[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2014, 55(1): 95-98.
- [12] Natarajan A, Habte F, Liu H, et al. Evaluation of ^{89}Zr -rituximab tracer by Cerenkov luminescence imaging and correlation with PET in a humanized transgenic mouse model to image NHL[J]. *Molecular Imaging and Biology*, 2013, 15(4): 468-475.
- [13] Yang W, Qin W, Hu Z, et al. Comparison of Cerenkov Luminescence Imaging (CLI) and gamma camera imaging for visualization of let-7 expression in lung adenocarcinoma A549 Cells [J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2012, 39(7): 948-953.
- [14] Deutscher S L. In vivo ^{18}F -FDG/ 18 -choline-mediated Cerenkov radiation energy transfer (CRET) multiplexed optical imaging for human prostate carcinoma detection and staging[R]. Columbia: Missouri Univ, 2014.
- [15] Robertson R, Germanos M S, Manfredi M G, et al. Multimodal imaging with ^{18}F -FDG PET and Cerenkov luminescence imaging after MLN4924 treatment in a human lymphoma xenograft model[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2011, 52(11): 1764-1769.
- [16] Xu Y, Chang E, Liu H, et al. Proof-of-concept study of monitoring cancer drug therapy with cerenkov luminescence imaging [J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2012, 53(2): 312-317.
- [17] Holland J P, Normand G, Ruggiero A, et al. Intraoperative imaging of positron emission tomographic radiotracers using Cerenkov luminescence emissions [J]. *Molecular Imaging*, 2011, 10(3): 177.
- [18] Liu H, Carpenter C M, Jiang H, et al. Intraoperative imaging of tumors using Cerenkov luminescence endoscopy: A feasibility experimental study[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2012, 53(10): 1579-1584.
- [19] Li C, Mitchell G S, Cherry S R. Cerenkov luminescence tomography for small-animal imaging[J]. *Optics Letters*, 2010, 35(7): 1109-1111.
- [20] Zhong J, Qin C, Yang X, et al. Cerenkov luminescence tomography for in vivo radiopharmaceutical imaging[J]. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2011, doi:10.1155/2011/64618.
- [21] Hu Z, Liang J, Yang W, et al. Experimental Cerenkov luminescence tomography of the mouse model

- with SPECT imaging validation[J]. *Optics Express*, 2010, 18(24): 24441-24450.
- [22] Hu Z, Chen X, Liang J, et al. Single photon emission computed tomography-guided Cerenkov luminescence tomography[J]. *Journal of Applied Physics*, 2012, 112(2): 024703.
- [23] Spinelli A E, Kuo C, Rice B W, et al. Multispectral Cerenkov luminescence tomography for small animal optical imaging[J]. *Optics Express*, 2011, 19(13): 12605-12618.
- [24] Hu Z, Ma X, Qu X, et al. Three-dimensional noninvasive monitoring iodine-131 uptake in the thyroid using a modified Cerenkov luminescence tomography approach[J]. *PloS One*, 2012, 7(5): e37623.
- [25] Ishimaru A. Diffusion of light in turbid material[J]. *Applied Optics*, 1989, 28(12): 2210-2215.
- [26] Ntziachristos V, Ripoll J, Wang L V, et al. Looking and listening to light: The evolution of whole-body photonic imaging[J]. *Nature Biotechnology*, 2005, 23(3): 313-320.
- [27] Zhong J, Tian J, Yang X, et al. Whole-body Cerenkov luminescence tomography with the finite element SP3 method[J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2011, 39(6): 1728-1735.
- [28] Zhong J, Qin C, Yang X, et al. Fast-specific tomography imaging via Cerenkov emission[J]. *Molecular Imaging and Biology*, 2012, 14(3): 286-292.
- [29] 侯笑笑,汤晓斌,耿长冉,等. 基于切伦科夫效应的生物成像技术可行性分析与改进方法探究[J]. *核技术*, 2014, 37(7): 070202.
- Hou Xiaoxiao, Tang Xiaobin, Geng Changran, et al. Feasibility and improvement of biological imaging technique based on Cerenkov effect [J]. *Nuclear Techniques*, 2014, 37(7): 070202.
- [30] Lewis M A, Kodibagkar V D, Oz O K, et al. On the potential for molecular imaging with Cerenkov luminescence[J]. *Optics Letters*, 2010, 35(23): 3889-3891.
- [31] Dothager R S, Goiffon R J, Jackson E, et al. Cerenkov radiation energy transfer (CRET) imaging: A novel method for optical imaging of PET isotopes in biological systems [J]. *PloS One*, 2010, 5(10): e13300.
- [32] Liu H, Zhang X, Xing B, et al. Radiation-luminescence-excited quantum dots for in vivo multiplexed optical imaging[J]. *Small*, 2010, 6(10): 1087-1091.
- [33] Boschi F, Spinelli A E. Quantum dots excitation using pure beta minus radioisotopes emitting Cerenkov radiation[J]. *RSC Advances*, 2012, 2(29): 11049-11052.
- [34] Wang Y, Liu Y, Luehmann H, et al. Radioluminescent gold nanocages with controlled radioactivity for real-time in vivo imaging[J]. *Nano Letters*, 2013, 13(2): 581-585.
- [35] Li J, Dobrucki L W, Marjanovic M, et al. Enhancement and wavelength-shifted emission of Cerenkov luminescence using multifunctional microspheres[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2015, 60(2): 727.