

• 基础与实验研究 •

Preparation of folate-targeted phase-transition nanoparticles carrying bismuth sulfide and application in CT/ultrasound imaging in vitro

ZHOU Di¹, WANG Zhigang², WEN Ming¹, LI Yongmei¹, LYU Fajin^{1*}

(1. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Institute of Ultrasound Imaging, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To prepare folate-targeted phase-transition nanoparticles carrying bismuth sulfide (FBS-PFH-NPs), in order to use for targeting performance and CT/ultrasound (US) imaging in vitro. **Methods** Rotary evaporator and probe-type sonication methods were used to prepare FBS-PFH-NPs. Basic characteristics of FBS-PFH-NPs were detected using several analytical methods. The targeting performance of FBS-PFH-NPs was verified through incubation with cervical cancer Hela cells in vitro. The echo intensity and temperature variation of FBS-PFH-NPs were observed after irradiating with HIFU using different acoustic powers (60, 90, 120, 150 and 180 W), respectively. The effects of FBS-PFH-NPs with different Bi₂S₃ concentrations (1.0, 2.0, 3.0, 4.0 and 5.0 mg/ml) for enhancing CT/US imaging were investigated. **Results** FBS-PFH-NPs were prepared with diameter (458.50±69.22) nm, which showed regular spherical morphology and uniform size under microscope. Bi₂S₃ nanoparticles randomly distributed in the lipid shell, and the concentration of Bi₂S₃ was 1.0 mg/ml. A mass of FBS-PFH-NPs was bond to Hela cells. The phase-transition of FBS-PFH-NPs occurred after irradiation with HIFU. The echo intensities and temperature of FBS-PFH-NPs gradually enhanced with increased HIFU powers ($F=110.09, 440.69$, both $P<0.01$). The echo intensities and CT value of FBS-PFH-NPs gradually enhanced with increased Bi₂S₃ concentrations ($F=146.14, 16.74$, both $P<0.01$). **Conclusion** FBS-PFH-NPs can not only target to Hela cell specifically, but also be applied in CT/US dual-modal imaging in vitro.

[Keywords] contrast media; bismuth sulfide; ultrasonography; tomography, X-ray computed

DOI:10.13929/j.1672-8475.201809039

制备靶向相变型载硫化铋纳米粒并用于体外 CT/超声显像

周 颀¹, 王志刚², 文 明¹, 李咏梅¹, 吕发金^{1*}

(1. 重庆医科大学附属第一医院放射科, 重庆 400016;
2. 重庆医科大学超声影像学研究所, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 制备叶酸靶向相变型载硫化铋(Bi₂S₃)纳米粒(FBS-PFH-NPs)并用于体外细胞靶向及 CT/超声显像。
方法 采用旋转蒸发法和声振法制备 FBS-PFH-NPs, 检测其基本性质; 以宫颈癌 Hela 细胞验证 FBS-PFH-NPs 体外寻靶

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81171366)、国家自然科学基金青年科学基金项目(81801717)、重庆医科大学附属第一医院医学科学培育基金(PYJJ2018-15)。

[第一作者] 周颀(1989—), 女, 重庆人, 博士, 医师。研究方向: 多功能造影剂的制备及其应用。E-mail: zhoudi19890811@163.com

[通信作者] 吕发金, 重庆医科大学附属第一医院放射科, 400016。E-mail: fajinlv@163.com

[收稿日期] 2018-09-20 **[修回日期]** 2019-01-01

能力;观察 60、90、120、150、180 W 功率 HIFU 辐照后 FBS-PFH-NPs 回声强度和温度变化,以及纳米粒中 Bi_2S_3 浓度为 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mg/ml 时 FBS-PFH-NPs 体外 CT 及超声显像效果。**结果** 光镜下 FBS-PFH-NPs 呈球形,平均粒径 $(458.50 \pm 69.22) \text{ nm}$; Bi_2S_3 均匀分布于其外壳,浓度为 1.0 mg/ml。FBS-PFH-NPs 大量结合于 Hela 细胞周围。HIFU 辐照后, FBS-PFH-NPs 发生液气相变,且随功率增高, FBS-PFH-NPs 回声强度及温度均逐渐增高 ($F=110.09, 440.69, P$ 均 < 0.01)。随纳米粒中 Bi_2S_3 浓度增高, FBS-PFH-NPs 的 CT 值及回声强度均逐渐增高 ($F=146.14, 16.74, P$ 均 < 0.01)。**结论** FBS-PFH-NPs 兼具靶向 Hela 细胞及 CT/超声双模态显像能力。

[关键词] 造影剂;硫化铋;超声检查;体层摄影术,X 线计算机

[中图分类号] R-332; R445.1; R814.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2019)03-0167-06

研制集显影和治疗为一体的多功能纳米粒是近年研究热点^[1]。理想的纳米粒应具有特异性聚集、安全无毒及循环时间长等优点^[2],但目前纳米粒仍存在非特异性聚集、循环时间短等不足。硫化铋(bismuth sulfide, Bi_2S_3)对 X 线有极高吸收力,是较好的 CT 成像对比剂^[3]。全氟己烷(perfluorohexane, PFH)在一定条件下可发生液气相变,增强超声显像效果^[4]。本研究拟构建叶酸靶向相变型载 Bi_2S_3 纳米粒(folate-targeted phase-transition nanoparticles carrying bismuth sulfide, FBS-PFH-NPs),观察其基本特性、体外细胞靶向能力及 CT/超声(ultrasound, US)双模态显像效果。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

1.1.1 实验材料 二棕榈酰磷脂酰胆碱(dipalmitoyl phosphatidyl choline, DPPC; Sigma 公司),二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇[1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy (polyethylene glycol)-2000, DSPE (PEG2000); Sigma 公司],胆固醇(cholesterol, CH; Avanti 公司),叶酸修饰的 DSPE(PEG2000)[DSPE(PEG2000) Folate; Sigma 公司],二棕榈酰磷脂酰甘油(distearoyl phosphatidylglycerol, DPPG; Sigma 公司),PFH (Avanti 公司),叶酸(Sigma 公司), Bi_2S_3 纳米颗粒(中国科学院上海硅酸盐研究所),DMEM 培养液(Gibco 公司)。

1.1.2 实验仪器 Malvern 激光粒径仪, Olympus IX53 光学显微镜(简称光镜), Hitachi H-7600 透射电子显微镜, KLUKE st18 远红外测温仪, Agilent 7500ce 电感耦合等离子体发射光谱仪(inductively coupled plasma optical emission spectrometer, ICP-OES), SONIC VCX-130 超声破碎仪, 海扶 JC 型 HIFU 治疗系统, 百胜 Mylab 90 彩色超声诊断仪, GE LightSpeed CT 扫描仪, DFY 图像定量分析仪(重庆医科大学超声影像学研究所自行研发)。

1.2 制备纳米粒 将 200 μl Bi_2S_3 (10 mg/ml) 与 200 mg DPPC、DSPE(PEG2000) Folate、DPPG 及 CH (4 种试剂的体积比为 5.0:3.0:1.5:1.5) 溶于 20 ml 三氯甲烷, 于 45℃ 下采用旋转蒸发仪旋蒸 2 h (55 r/min), 加入 2 ml PBS 水化, 而后滴加 200 μl PFH, 冰浴条件下采用超声波破碎仪振动乳化 5 min。将振动乳化后的混合溶液转移至离心管, 洗涤、3 500 r/min 离心 3 次(每次 5 min), 弃上清液和底层未包裹 Bi_2S_3 , 加入少量 PBS 混匀, 获得 FBS-PFH-NPs。按照相同方法采用 DSPE(PEG2000) 制备非靶向载硫化铋及全氟己烷纳米粒(non-folate-targeted nanoparticles carrying bismuth sulfide and perfluorohexane, NBS-PFH-NPs), 不加入 Bi_2S_3 制备叶酸靶向载全氟己烷纳米粒(folate-targeted nanoparticles carrying perfluorohexane, F-PFH-NPs)。另取 Bi_2S_3 、DPPC、DSPE(PEG2000) Folate、DPPG 及 CH 按上述方法溶于三氯甲烷, 同时加入 10 μl 荧光染料 DiI 混合溶解, 制备载 DiI 标记的 FBS-PFH-NPs(DiI-FBS-PFH-NPs), 同时制备 DiI 标记的 NBS-PFH-NPs(DiI-NBS-PFH-NPs)。

1.3 FBS-PFH-NPs 基本特性检测 采用光镜及透射电镜观察 FBS-PFH-NPs 形态; 激光粒径仪测量粒径; X 线衍射检测其衍射图谱; ICP-OES 检测纳米粒中 Bi_2S_3 含量。

1.4 体外细胞寻靶实验 将宫颈癌 Hela 细胞置于 37℃、5% CO_2 、恒温培养箱培养, 取对数生长期细胞消化后接种于激光共聚焦培养皿中, 共 9 ml, 每个培养皿加入 1 ml 细胞悬液, 每组 3 皿, 培育 24 h; 随机分为靶向组、非靶向组及抗体封闭组, 分别在靶向组、非靶向组培养基中加入 100 μl DiI-FBS-PFH-NPs (1 mg/ml) 及 100 μl DiI-NBS-PFH-NPs (1 mg/ml), 在抗体封闭组培养基中加入 1 mmol/L 游离叶酸溶液 1.5 ml 及 100 μl DiI-FBS-PFH-NPs (1 mg/ml), 均孵育 2 h; 加入细胞膜荧光染料 DiO (1 mg/ml) 染色 20 min, PBS 冲洗; 激光共聚焦显微镜下观察各组纳米

粒与 Hela 细胞连接情况。

将对数生长期的 Hela 细胞(1×10^5 /ml)接种于无菌离心管,各管中分别加入含不同浓度 Bi_2S_3 (0.25、0.50、1.00、1.50、2.00、2.50 mg/ml) 的 FBS-PFH-NPs (靶向组) 和 NBS-PFH-NPs (非靶向组), 孵育 2 h 后 PBS 冲洗, 采用流式细胞仪检测纳米粒与细胞的连接率。

1.5 体外成像

1.5.1 体外 CT 成像 将生理盐水(saline 组)、F-PFH-NPs (F-PFH-NPs 组) 及含不同浓度 Bi_2S_3 (1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mg/ml) 的 FBS-PFH-NPs (FBS-PFH-NPs 组) 分别加入 Eppendorf 管中进行 CT 扫描(管电流 170 mA、管电压 100 kV、层厚 5 mm), 以 GE AW 4.3 软件测量管中溶液 CT 值。

1.5.2 体外声致相变 将 5 ml FBS-PFH-NPs (FBS-PFH-NPs 组) 加入 Eppendorf 管, 分别采用 60、90、120、150 及 180 W 功率 HIFU 辐照 2 s, 以 saline 为对照(saline 组), 采集 saline 组及 FBS-PFH-NPs 组相变前后二维及造影模式声像图, 使用 DFY 图像定量分析仪测量回声强度值。辐照完毕, 采用远红外测温仪记录溶液温度变化, 光镜观察相变前后纳米粒数量及大小等。

1.5.3 体外超声成像 将 saline(saline 组)、F-PFH-NPs (F-PFH-NPs 组) 及含不同浓度 Bi_2S_3 (1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mg/ml) 的 FBS-PFH-NPs (FBS-PFH-NPs 组) 分别装入孔洞琼脂糖凝胶模型, 采用超声诊断仪采集各组二维声像图, 以 DFY 测量回声强度。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计分析软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FBS-PFH-NPs 基本特性 FBS-PFH-NPs 于光镜下呈球形, 分散性好; 透射电镜下呈壳核结构, Bi_2S_3 分布于脂质壳膜; 平均粒径为 (458.50 ± 69.22) nm。FBS-PFH-NPs 与单纯 Bi_2S_3 的衍射图谱峰值相对应; FBS-PFH-NPs 中 Bi_2S_3 含量为 1.0 mg/ml。

2.2 体外细胞寻靶 激光共聚焦显微镜下, 靶向组大量 FBS-PFH-NPs 结合在 Hela 细胞周围(图 1A), 而非靶向组(图 1B)和抗体封闭组(图 1C)均未见红色纳米粒与 Hela 细胞结合。相同 Bi_2S_3 浓度下, 靶向组与 Hela 细胞的连接率均高于非靶向组(P 均 < 0.01), 随纳米粒中 Bi_2S_3 浓度增加, 2 组纳米粒与 Hela 细胞连接率均增加(P 均 < 0.01), 见表 1。

2.3 体外成像

2.3.1 体外 CT 成像 saline 组和 F-PFH-NPs 组 CT 图像均呈低密度, FBS-PFH-NPs 组呈高密度(图 2A)。纳米粒中 Bi_2S_3 浓度为 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mg/ml 时, FBS-PFH-NPs 组 CT 值分别为 (30.60 ± 4.30) HU、 (56.60 ± 2.90) HU、 (83.70 ± 10.60) HU、 (110.00 ± 8.60) HU 及 (150.00 ± 9.60) HU, 随 Bi_2S_3 浓度增高 CT 值逐渐增高($F = 146.14$, $P < 0.01$)。

2.3.2 体外声致相变 二维(图 2B)及造影模式(图 2C)声像图均显示, 辐照后 saline 组回声强度及温度均无明显变化, FBS-PFH-NPs 组回声强度及温度逐渐增加($F = 110.09, 440.69$, P 均 < 0.01), 且均高于 saline 组(P 均 < 0.01), 见表 2、3。光镜下观察, HIFU 未辐照时 FBS-PFH-NPs 未见异常; 当以 60 W HIFU

表 1 靶向组、非靶向组与 Hela 细胞连接率比较(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	Bi_2S_3 浓度(mg/ml)						F 值	P 值
	0.25	0.50	1.00	1.50	2.00	2.50		
靶向组	23.44 ± 2.33	33.81 ± 1.29	48.14 ± 2.06	60.59 ± 4.00	75.58 ± 0.81	87.44 ± 5.56	183.12	< 0.01
非靶向组	9.61 ± 3.46	18.79 ± 3.44	23.27 ± 2.07	32.72 ± 1.68	40.24 ± 5.63	57.27 ± 2.74	74.08	< 0.01
t 值	5.74	7.08	14.73	11.12	10.76	8.43	—	—
P 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	—	—

表 2 saline 组与 FBS-PFH-NPs 组不同功率 HIFU 辐照下回声强度比较(dB, $\bar{x} \pm s$)

组别	HIFU 功率(W)					F 值	P 值
	60	90	120	150	180		
saline 组	12.33 ± 2.52	11.67 ± 2.08	12.33 ± 2.08	12.67 ± 2.08	13.67 ± 2.52	—	—
FBS-PFH-NPs 组	64.33 ± 4.04	86.00 ± 5.29	110.00 ± 4.00	131.33 ± 6.51	154.33 ± 8.39	110.09	< 0.01
t 值	-18.92	-22.64	-37.52	-30.09	-27.83	—	—
P 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	—	—

辐照时相变增大的气泡少见,功率为 90 W 时可见小气泡,120 W 时气泡增多、增大,150 W 时气泡数量更多、体积更大,且部分融合破裂,180 W 时气泡数量最

多、体积最大,但多数破裂。

2.3.3 体外超声成像 saline 组无回声,F-PFH-NPs 组及 FBS-PFH-NPs 组均呈中等回声(图 2D)。纳米粒

表 3 saline 组与 FBS-PFH-NPs 组不同功率 HIFU 辐照下温度比较($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	HIFU 功率(W)					F 值	P 值
	60	90	120	150	180		
saline 组	11.67 $\pm$ 1.53	17.00 $\pm$ 2.00	25.67 $\pm$ 2.08	29.67 $\pm$ 3.51	36.33 $\pm$ 2.08	—	—
FBS-PFH-NPs 组	37.33 $\pm$ 2.52	68.33 $\pm$ 2.52	84.33 $\pm$ 0.58	89.67 $\pm$ 1.53	92.67 $\pm$ 1.53	440.69	<0.01
t 值	-15.10	-27.66	-47.04	-27.14	-37.79	—	—
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	—	—

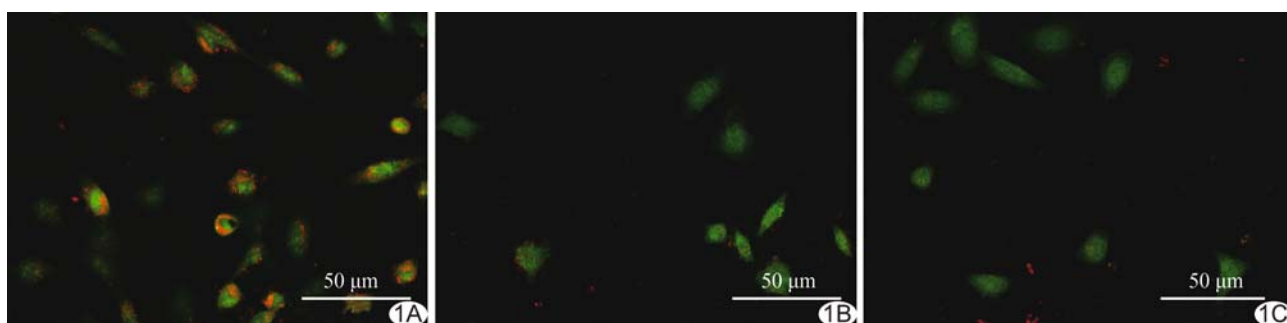


图 1 激光共聚焦显微镜观察 FBS-PFH-NPs 与 HeLa 细胞结合情况($\times 400$) A. 靶向组,大量红色 FBS-PFH-NPs 结合在 HeLa 细胞周围; B、C. 非靶向组(B)及抗体封闭组(C)均未见红色纳米粒与 HeLa 细胞结合

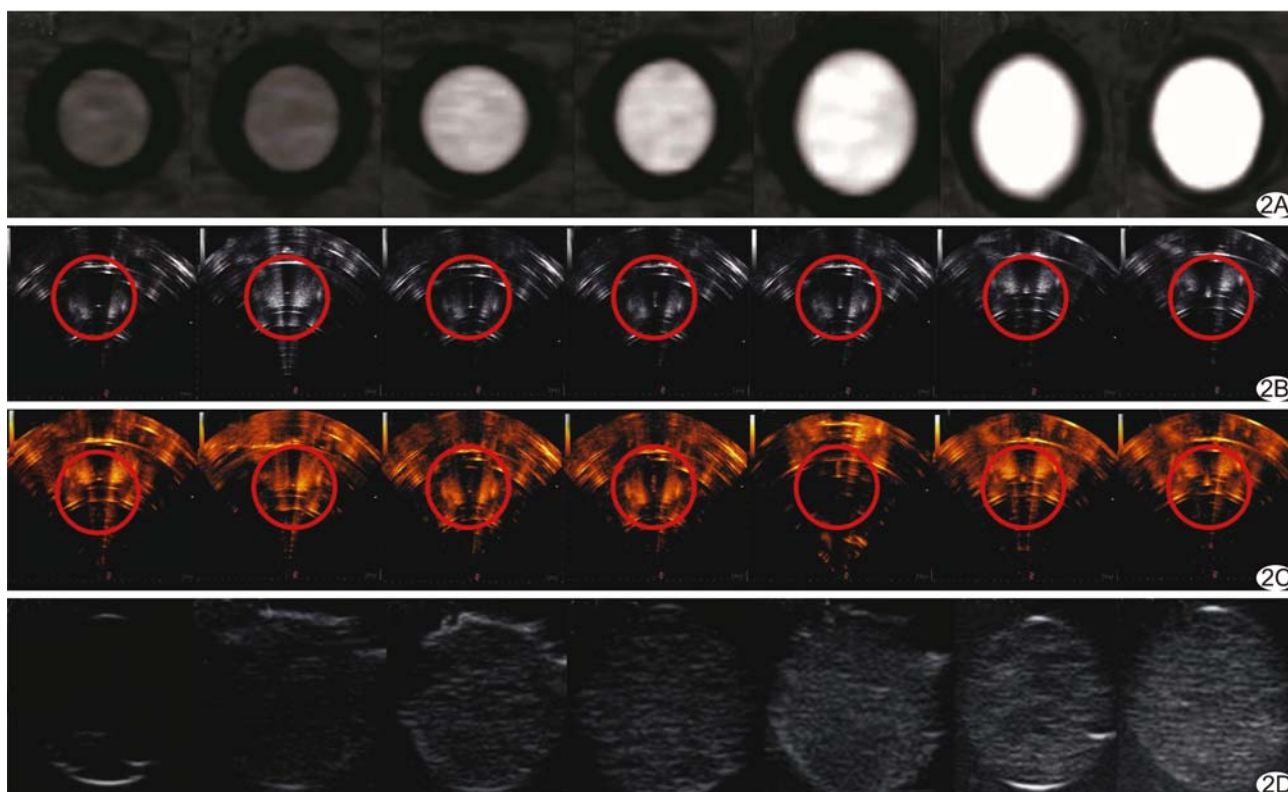


图 2 体外成像 A. CT 图像,从左至右依次为 saline 组、F-PFH-NPs 组及含 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mg/ml Bi_2S_3 的 FBS-PFH-NPs 组; B. 声致相变二维声像图,从左至右依次为 saline 组、HIFU 辐照前 FBS-PFH-NPs 组及 60、90、120、150、180 W 功率 HIFU 辐照后的 FBS-PFH-NPs 组; C. 声致相变超声造影,从左至右依次为 saline 组、HIFU 辐照前 FBS-PFH-NPs 组及 60、90、120、150、180 W 功率 HIFU 辐照后的 FBS-PFH-NPs 组; D. 二维声像图,从左至右依次为 saline 组、F-PFH-NPs 组及含 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mg/ml Bi_2S_3 的 FBS-PFH-NPs 组

中 Bi_2S_3 浓度为 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mg/ml 时, FBS-PFH-NPs 组回声强度分别为 (49.13 ± 8.93) dB、 (55.5 ± 9.85) dB、 (64.60 ± 8.49) dB、 (73.69 ± 14.30) dB 及 (86.43 ± 14.13) dB, 随 Bi_2S_3 浓度增高回声强度逐渐增高 ($F = 16.74$, $P < 0.01$), 且均高于 F-PFH-NPs 组 [(14.39 ± 3.14) dB, P 均 < 0.01]。

3 讨论

目前多功能纳米粒是分子影像学发展的重点及热点, 既可同时实现多种影像技术显影, 又能携带药物、基因等对疾病进行治疗, 具有广阔应用前景^[5]。传统超声造影剂多为微米级, 显影效果好, 但很难穿过肿瘤血管内皮间隙^[6]。本实验制备的 FBS-PFH-NPs 成功包裹 Bi_2S_3 , 粒径约 400 nm, 可穿透血管内皮间隙而聚集于肿瘤组织, 即被动靶向; 同时 FBS-PFH-NPs 通过叶酸靶向作用可主动结合于细胞表面, 即主动靶向。乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌等上皮源性的恶性肿瘤细胞表面高表达叶酸受体, 而正常组织几乎不表达, 故叶酸可作为特异靶向肿瘤组织的靶点^[7]; 叶酸与肿瘤细胞特异性结合时, 可开启受体介导的主动靶向策略, 使纳米粒精准、大量到达肿瘤组织。本研究体外寻靶实验显示, 靶向组大量 FBS-PFH-NPs 结合于宫颈癌 Hela 细胞周围, 表明 FBS-PFH-NPs 具有主动靶向 Hela 细胞的能力; 而非靶向组和抗体封闭组均未见纳米粒与细胞结合, 提示加入游离叶酸后, 叶酸受体被游离叶酸占据, 阻断纳米粒与 Hela 细胞结合。

超声显像与组织声环境密切相关, 而声环境又与纳米粒的声学特性相关, 纳米粒构成越复杂, 其与周围组织声阻抗差异越大, 背向散射越显著, 超声成像效果越好。造影剂外壳包裹可增加其表面张力, 改善纳米粒的共振特性及振幅等声学特征, 增强背向散射强度, 提高超声显像效果^[8]。FBS-PFH-NPs 壳膜中包裹 Bi_2S_3 , 使纳米粒声阻抗改变, 超声成像效果提高。传统纳米粒半衰期短 (3~15 min), 显影效果差, 限制了其作为超声分子探针的应用^[9]。本实验中, FBS-PFH-NPs 包裹的 PFH 在室温下为液态, 外界压力减小至气化压力阈值或温度升高至沸点以上时, 可发生液气相转变而成为微气泡^[10], 从而增强超声显影。FBS-PFH-NPs 具有声致相变特性, 可有利于解决传统超声造影剂穿透组织深度与显影能力的矛盾。本组结果显示, 随 HIFU 功率增大, FBS-PFH-NPs 温度及回声强度逐渐增强, 相变的纳米粒数量逐渐增多、体积逐渐增大, 原因可能为 HIFU 产生的热效应等促使 PFH 发生液气相变, 相变的纳米粒协同增强 HIFU 的空化效应。

碘油是目前临床常用 CT 对比剂, 但半衰期短, 且具有潜在肾毒性及致过敏反应等缺点。 Bi_2S_3 中铋元素原子序数较大, 且 X 线衰减系数高 (约为碘油的 5 倍), 对 X 线有强大吸收能力, 可提高 CT 成像对比度, 同时具有低毒性、性价比高、粒子直径小、循环时间长及表面可修饰等优点^[11]。本研究中 saline 组及 F-PFH-NPs 组 CT 图像均呈低密度, FBS-PFH-NPs 组呈高密度, 且随 Bi_2S_3 浓度增高, FBS-PFH-NPs 组 CT 值逐渐增高。

综上所述, 本研究成功制备的 FBS-PFH-NPs 具备靶向宫颈癌 Hela 细胞及增强 CT/超声双模态显像的能力, 但液气相变后气泡的大小难以控制, 可能影响结果。今后将进一步优化实验条件, 以期将相变后的微泡体积控制在一定范围内。

[参考文献]

- [1] Deng L, Cai X, Sheng D, et al. A laser-activated biocompatible theranostic nanoagent for targeted multimodal imaging and photothermal therapy. *Theranostics*, 2017, 7(18):4410-4423.
- [2] Sharma R, Mody N, Agrawal U, et al. Theranostic nanomedicine; a next generation platform for cancer diagnosis and therapy. *Mini Rev Med Chem*, 2017, 17(18):1746-1757.
- [3] Zheng X, Shi J, Bu Y, et al. Silica-coated bismuth sulfide nanorods as multimodal contrast agents for a non-invasive visualization of the gastrointestinal tract. *Nanoscale*, 2015, 7(29):12581-12591.
- [4] Yang P, Li D, Ding J, et al. Stimuli-responsive biodegradable poly (methacrylic acid) based nanocapsules for ultrasound traced and triggered drug delivery system. *Biomaterials*, 2014, 35(6):2079-2088.
- [5] Liao J, Qi T, Chu B, et al. Multifunctional nanostructured materials for multimodal cancer imaging and therapy. *J Nanosci Nanotechnol*, 2014, 14(1):175-189.
- [6] Phillips LC, Puett C, Sheeran PS, et al. Enhanced in vivo and in vitro high intensity focused ultrasound ablation via phase-shift nanodroplets compared to microbubbles. *Ultrasonics Symposium*, 2014, 3(1):1821-1824.
- [7] Zhu L, Dong D, Yu ZL, et al. Folate-engineered microvesicles for enhanced target and synergistic therapy toward breast cancer. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(6):5100-5108.
- [8] Niu C, Wang Z, Lu G, et al. Doxorubicin loaded superparamagnetic PLGA-iron oxide multifunctional microbubbles for dual-mode US/MR imaging and therapy of metastasis in lymph nodes. *Biomaterials*, 2013, 34(9):2307-2317.
- [9] 姚元志, 王志刚, 杨珂, 等. 对比观察脂质纳泡与微泡在高强度聚焦超声消融兔肝中的增效作用. *中国介入影像与治疗学*, 2015, 12(8):493-498.

- [10] Zhou Y, Wang Z, Chen Y, et al. Microbubbles from gas-generating perfluorohexane nanoemulsions for targeted temperature-sensitive ultrasonography and synergistic HIFU ablation of tumors. *Adv Mater*, 2013, 25(30):4123-4130.
- [11] Zheng X, Shi J, Bu Y, et al. Silica-coated bismuth sulfide nanorods as multimodal contrast agents for a non-invasive visualization of the gastrointestinal tract. *Nanoscale*, 2015, 7(29):12581-12591.

《中国介入影像与治疗学》杂志 2019 年征订启事

《中国介入影像与治疗学》杂志创刊于 2004 年,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊,主编为邹英华教授。刊号:ISSN 1672-8475, CN 11-5213/R。曾获中国精品科技期刊,现为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、WHO《西太平洋区医学索引》(WPRIM)来源期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊。

《中国介入影像与治疗学》杂志以报道介入影像与治疗学、介入超声学、介入材料学、药物学与护理学等方面的临床研究、基础研究以及医、理、工结合的成果与新进展为主,是介入影像、介入治疗专业人员学习、交流的平台。

《中国介入影像与治疗学》为月刊,64 页,大 16 开本,彩色印刷。单价:20 元,全年定价 240 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号:80-220;亦可向编辑部直接订阅,免邮资费(欢迎通过银行转账,附言栏请注明订阅杂志名称)。

联系电话:010-82547903 传真:010-82547903

E-mail: cjiit@mail.ioa.ac.cn 网址: www.cjiit.com

编辑部地址:北京市海淀区北四环西路 21 号大猷楼 502 室 邮编:100190

银行账户名:《中国医学影像技术》期刊社 账号:110907929010201

开户行:招商银行北京分行清华园支行 联系人:杜老师

