

Imaging-based localization and tracking of *in vivo* micro- and nanorobots

LI Ziqiao^{1,2}, SUN Xiang^{1,2}, YAN Xiaohui^{1,2*}

(1. State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics & Center for Molecular Imaging and Translational Medicine, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361005, China; 2. Shenzhen Research Institute of Xiamen University, Shenzhen 518057, China)

[Abstract] Micro- or nanorobots are miniaturized robots at the micron or nanometer scales, respectively, having the ability to access hard-to-reach areas unattained by currently available tools through precise navigation, hence being promising in applications of targeted delivery, minimally invasive surgery and health monitoring. Real-time and high-resolution tracking of micro- or nanorobots are prerequisites for precise navigation *in vivo*. The research advancements of imaging-based localization and tracking of micro- and nanorobots *in vivo* were reviewed in this article.

[Keywords] micro- and nanorobots; medical imaging; precision navigation; *in vivo* tracking

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2022.06.012

影像学定位追踪体内微纳米机器人

李梓乔^{1,2}, 孙 祥^{1,2}, 鄢晓晖^{1,2*}

(1. 厦门大学公共卫生学院分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室分子影像暨转化医学研究中心, 福建 厦门 361005; 2. 厦门大学深圳研究院, 广东 深圳 518057)

[摘要] 微纳米机器人是特征尺度为微米或纳米级的小型化机器人, 可通过精准导航到达现有医疗器械难以企及的人体区域, 在靶向递送、微创手术、健康监测等方面具备良好的应用前景。实时高分辨率影像学定位追踪是实现微纳米机器人人体内精准导航的先决条件。本文对影像学定位追踪体内微纳米机器人研究进展进行综述。

[关键词] 微纳米机器人; 医学成像; 精准导航; 体内追踪

[中图分类号] R45; TP242 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2022)06-0370-04

微纳米机器人是特征尺度为微米或纳米级的小型化机器人, 以化学反应、外场(如磁场、声场、光场)或生物马达等方式产生的能量为动力, 可在各种复杂环境中有效驱动和精准控制, 因其小型化和优异运动属性, 可达到现有医疗器械难以企及的人体区域, 具备精准递送药物、治疗癌症及生物传感等多种生物医用功能,

转化前景巨大; 其生物相容、集群控制、生物降解及体内影像学追踪等均为亟需解决的关键问题, 其中实时高分辨率影像学定位追踪是实现体内精准导航并高效完成任务的先决条件。现有影像学追踪微纳米机器人方法分为常见医学成像技术和多模态成像技术, 前者包括超声、光学、磁和电离辐射技术, 后者则可将不同

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(82001845)、广东省机器人与智能系统重点实验室开放基金(XDHT2019588A)、深圳市科技创新委员会基础研究面上项目(JCYJ20190809163407481)。

[第一作者] 李梓乔(1995—), 男, 四川南充人, 在读硕士。研究方向: 医用微纳米机器人。E-mail: micro_nanorobot@163.com

[通信作者] 鄢晓晖, 厦门大学公共卫生学院分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室分子影像暨转化医学研究中心, 361005; 厦门大学深圳研究院, 518057。E-mail: xhyan@xmu.edu.cn

[收稿日期] 2022-01-07 **[修回日期]** 2022-03-25

成像技术相结合。本文对影像学定位追踪体内微纳米机器人研究进展进行综述。

1 超声

1.1 B 型超声 B 型超声对组织影响小且成本低廉。SANCHEZ 等^[1]以超声追踪大小为 50 μm 的自驱动微米机器人,其追踪误差为 $(250.0 \pm 164.7) \mu\text{m}$,约为机器人大小的 5 倍。为减小误差,该团队开发了基于图形处理器(graphics processing unit, GPU)加速模式的追踪系统,以在小误差范围内实现快速定位水凝胶夹持器^[2]。超声 3D 定位系统可追踪 3D 空间中的机器人^[3],针对血管网络模型成功实现追踪机器人及靶向释放药物。YU 等^[4-6]利用磁场控制顺磁纳米粒子(nanoparticles, NPs)机器人集群,以增强区域密度的方式提高成像对比度,通过 B 型超声集群追踪牛眼球和猪膀胱中的机器人,证实 B 型超声对于追踪活体内微纳米机器人具有巨大潜力。

1.2 多普勒超声 超声波与移动物体发生相互作用,可使其传播频率发生变化:物体朝向探头运动使频率增加,反之下降;可能基于此原理实现追踪运动中的机器人。SINGH 等^[7]以毛发为材料合成微米机器人,并利用多普勒超声技术追踪鸡胸肉中的磁驱动毛发机器人;WANG 等^[8]利用该技术实现了集群定位追踪在血管内运动的磁性机器人,为避免血流冲击的影响,利用磁场控制机器人在流体为层流且流速较慢的血管壁处形成集群,并通过集群运动诱导多普勒效应而实现追踪。但此法存在一定问题,即血液流速相对较低时可检测到诱导信号,但在高流速区,诱导信号会被血流信号所覆盖,导致基于多普勒信号的跟踪无效。

2 光学成像

2.1 光学反射成像 光学反射成像指光源发出的入射光到达样品表面,经过本征反射或后散射返回检测器,表达样品的位置信息;技术不依赖荧光探针,适用于组织散射低的部位。ULLRICH 等^[9]的整合微纳米机器人磁控操作与光学反射成像追踪系统以 15 Hz 的频率获取图像,实现了在猪眼和兔眼内追踪磁驱动微米机器人,并用于针对眼球模型的视网膜手术^[10]。然而,散射光过多可能导致检测器光饱和,无法记录样品信息。光学相干层析成像(optical coherence tomography, OCT)可降低散射,提高成像质量。LI 等^[11]使用 OCT 装置在鸡肉组织及小鼠门静脉内对磁驱动微纳米机器人定位追踪,其穿透深度约 1.65 mm,线扫描频率为 5.5~70.0 kHz。WU 等^[12]通过在微纳米机器人表面功能化修饰全氟化碳涂层减少与玻璃

体的黏附,再以 OCT 技术监测进入猪眼球视网膜内的机器人,将临床无创成像技术用于追踪体内机器人,为眼球内靶向药物运输奠定了基础。

2.2 荧光成像 分子受到能量激发后,电子从基态跃迁到激发态而处于不稳定状态,并能以光子形式释放能量而回到基态,具有这种性质的发射光即为荧光。微纳米机器人可由特定标记物,或源于所用材料的固有荧光性能(如生物自体荧光)而提供荧光。YAN 等^[13]基于螺旋藻自体荧光,在荧光成像导航下精准驱动与控制螺旋藻机器人,并实现追踪动物皮下组织中的机器人集群。螺旋藻的荧光发射波长为 660 nm,内源性生物分子在该波段对光子的吸收较强,导致荧光技术更适用于定位追踪皮下组织中的螺旋藻机器人。SERVANT 等^[14]通过表面功能化方法将具有更高发射波长的异硫氰酸染料标记于人造细菌鞭毛(artificial bacterial flagella, ABF),成功以荧光成像技术在小鼠腹腔内追踪到 ABF 集群。

3 磁成像

3.1 MRI MRI 组织穿透性强,适用于追踪深层组织中的微纳米机器人。YAN 等^[13]利用 MRI 实现追踪大鼠胃部的磁性螺旋藻机器人,但因 MR 设备固有磁场与磁驱动设备不能兼容,无法实时追踪机器人位置。为此开发了机器人驱动与 MR 成像一体化系统,基于 MRI 数据路径规划算法与追踪模块集成^[15],成功为亚毫米级铁磁物体的驱动过程提供了位置反馈;由于整合驱动与成像一体化要求采用时间函数的多路复用序列,故须交替进行驱动与成像。

3.2 磁颗粒成像 磁颗粒成像(magnetic particle imaging, MPI)以麦克斯韦架构排列永磁体,使其中心区域场强为零,即场自由区(field free region, FFR),移动 FFR 可造成磁性粒子磁性变化,从而在接收线圈中产生电压信号,经处理后得到 MPI 图像。NOTHNAGEL 等^[16]以 MPI 实现对磁性机器人的闭环控制和成像,类似于 MRI,当成像与驱动一体化时,要求使用时间相关的多路复用序列,整个过程以准同步方式进行,且成像范围较小。为获得更大的成像工作空间,该团队开发了更低场强的 MPI 系统,并在离体组织中实现了对磁钻状机器人的空间驱动与成像^[17];但通过减小场强来扩大成像空间会降低空间分辨率^[18],不适用于影像学追踪微纳米机器人。经功能化修饰的磁性粒子有望提高成像对比度。BAKENECKER 等^[19]采用顺磁纳米粒子修饰螺旋机器人,并成功通过 MPI 获取机器人在模拟血管内的位

置变化信息。

4 电离辐射

4.1 X 射线成像 X 射线穿过组织时被吸收的程度不同,到达荧屏的余量存在差异,形成黑白对比不同的影像。NGUYEN 等^[20]开发的磁性自卷曲体机器人可在 X 射线实时导航下被精准驱动至病灶部位并释放药物进行治疗。NGUYEN 等^[21]基于 X 射线成像重建技术提出主成分分析算法和 X 射线重建技术,并用于由机器人、双平面 X 射线成像装置和电磁驱动部件组成的可控无线系统;经数值计算和实验验证,该系统追踪机器人的误差小于 0.4 mm,空间定位误差小于 2°,并辅助机器人穿透了猪髂动脉内的血凝块^[22]。此外,X 射线还可用于机器人的驱动和追踪一体化。XU 等^[23]开发了 Janus 马达,X 射线照射使其表面水辐射分解增强,促进气泡生成,可在推进的同时实现定位追踪。

4.2 PET/SPECT PET/SPECT 的基础原理是探测 γ 射线(γ 光子); γ 射线可由放射性同位素发射或正电子湮灭而产生,利用层析成像技术探测发射的 γ 射线,可显示显像剂的分布,实现对目标区域进行成像。IACOVACCI 等^[24]制备了可通过控制形变而释放药物的⁹⁹Tc^m-Zinc 热响应微纳米机器人,利用 SPECT 技术可同时监测机器人形变状态及其在小鼠体内的实时位置,实现可控靶向治疗。VILELA 等^[25]以 PET 追踪¹²⁴I 标记的 Au/PEDOT/Pt 微马达,通过 7 帧/15 min 速率扫描定位机器人,并将追踪结果与光学显微镜下的驱动结果比较,证实了 PET 跟踪效果的可靠性,并进一步以¹⁸F 或¹²⁴I 标记脲酶驱动的介孔二氧化硅马达和金纳米马达后,在 PET 追踪下系统观察微纳米马达在小鼠膀胱内的集群行为^[26]。

5 光声成像

光声成像(photoacoustic imaging, PAI)是基于光声效应的技术。光声效应指样品被激光照射后吸收光能并转化为热能而发生温度变化,导致热胀冷缩而产生超声波;收集并处理超声波后,可获得成像区域的 PAI 图像。以具有光声信号的材料制备微纳米机器人,可将 PAI 技术用于机器人的实时追踪。AZIZ 等^[27]通过 3D 打印方式制备微纳米机器人基体,利用 Au 粒子修饰其表面,以提高 PAI 的对比度,实现实时追踪鸡胸肉内的机器人。XIE 等^[28]制备聚多巴胺(polydopamine, PDA)涂层包覆的螺旋藻微纳米机器人,由于 PDA 涂层良好的光声效应,能在 PAI 实时导航下可控驱动螺旋藻机器人集群;与此相似,经 PDA

涂层功能化酶驱动液态金属马达后,可利用 PAI 技术对其在膀胱中进行追踪^[29]。此外,WEI 等^[30]开发了一种毛刺多孔可降解微纳米机器人,可在 PAI 导航下实现肝癌裸鼠体内细胞内释放,展现出良好的抑制肿瘤效果。

6 多模态影像

上述各种成像技术各有其优势及局限性。对不同成像方法进行整合,可实现优势互补。YAN 等^[31]将超声与光声相结合,在 1.5 cm 深度模拟组织中实现了定位追踪机器人,其空间分辨率为 125 μm 。AZIZ 等^[32]将高频超声与光声技术结合,在小鼠膀胱和子宫中追踪磁性微球机器人。YU 等^[4]通过光镜对机器人扩散群和涡状群的驱动结果进行表征,利用荧光/超声/光声成像联合追踪不同形态机器人集群,结果显示其运动与光镜下运动行为一致,表明机器人形成集群后可显著增强各种成像方式的成像质量,多模态影像学具有追踪机器人集群的能力。此外,YAN 等^[13,28]开发的磁性螺旋藻机器人具备 MRI/荧光双成像模式,经表面功能化策略引入 PDA 涂层后,可进一步赋予螺旋藻机器人光声成像性能,实现 MRI/荧光/光声三模态影像学追踪。

7 挑战与展望

影像学定位追踪活体内的微纳米机器人的最大挑战是实现无创、实时的深层组织高分辨率成像,目前尚无何种医学成像技术能够解决所有挑战;开发适合负载对比剂的微纳米机器人或许为有效的解决途径。此外,应用碘对比剂(如碘化油、碘海醇)也可提高成像性能,且其生物相容性良好,更适用于追踪体内机器人。除开发新的对比剂之外,还可引入新的成像技术,如声光成像技术、磁光成像技术和磁声成像技术等,通过调控光、声和磁场克服衍射和散射限制,获得更好的空间分辨率和穿透深度,用于影像学定位追踪活体内的微纳米机器人,促进微纳米机器人的转化应用和研究进展。

[参考文献]

- [1] SANCHEZ A, MAGDANZ V, SCHMIDT O G, et al. Magnetic control of self-propelled microjets under ultrasound image guidance[C]. IEEE BioRob, 2014:169-174.
- [2] SCHEGGI S, YOON C, GHOSH A, et al. A GPU-accelerated model-based tracker for untethered submillimeter grippers[J]. Rob Auton Syst, 2018,103:111-121.
- [3] ONGARO F, NIEHOFF D, MOHANTY S, et al. A contactless

- and biocompatible approach for 3d active microrobotic targeted drug delivery[J]. *Micromachines* (Basel), 2019,10(8):504.
- [4] YU J F, WANG Q Q, LI M, et al. Characterizing nanoparticle swarms with tuneable concentrations for enhanced imaging contrast[J]. *IEEE Robot Automa Let*, 2019,4(3):2942-2949.
- [5] YU J F, JIN D, CHAN K F, et al. Active generation and magnetic actuation of microrobotic swarms in bio-fluids[J]. *Nat Commun*, 2019,10(6):5631.
- [6] WANG Q Q, YU J F, YU K, et al. Disassembly and spreading of magnetic nanoparticle clusters on uneven surfaces [J]. *Appl Mater Today*, 2020,18(1):100489.
- [7] SINGH A V, DAD ANSARI M H, DAYAN C B, et al. Multifunctional magnetic hairbot for untethered osteogenesis, ultrasound contrast imaging and drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2019,219:119394.
- [8] WANG Q, CHAN K F, SCHWEIZER K, et al. Ultrasound Doppler-guided real-time navigation of a magnetic microswarm for active endovascular delivery[J]. *Sci Adv*, 2021,7(9):eabe5914.
- [9] ULLRICH F, BERGELES C, POKKI J, et al. Mobility experiments with microrobots for minimally invasive intraocular surgery[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(4):2853-2863.
- [10] BERGELES C, KRATOCHVIL B E, NELSON B J. Visually servoing magnetic intraocular microdevices[J]. *IEEE T Robot*, 2012,28(4):798-809.
- [11] LI D F, DONG D R, LAM W S, et al. Automated in vivo navigation of magnetic-driven microrobots using oct imaging feedback[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2020,67(8):2349-2358.
- [12] WU Z, TROLL J, JEONG H H, et al. A swarm of slippery micropropellers penetrates the vitreous body of the eye[J]. *Sci Adv*, 2018,4(11):eaat4388.
- [13] YAN X, ZHOU Q, VINCENT M, et al. Multifunctional biohybrid magnetite microrobots for imaging-guided therapy[J]. *Sci Robot*, 2017,2(12):eaq1155.
- [14] SERVANT A, QIU F, MAZZA M, et al. Controlled in vivo swimming of a swarm of bacteria-like microrobotic flagella[J]. *Adv Mater*, 2015,27(19):2981-2988.
- [15] FOLIO D, DAHMEN C, FERREIRA A, et al. MRI-based dynamic tracking of an untethered ferromagnetic microcapsule navigating in liquid[J]. *Int J Optomechatroni*, 2016,10(2):73-96.
- [16] NOTHNAGEL N, RAHMER J, GLEICH B, et al. Steering of magnetic devices with a magnetic particle imaging system[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2016,63(11):2286-2293.
- [17] RAHMER J, STEHNING C, GLEICH B. Remote magnetic actuation using a clinical scale system[J]. *PLoS One*, 2018,13(3):e0193546.
- [18] GRAESER M, THIEBEN F, SZWARGULSKI P, et al. Human-sized magnetic particle imaging for brain applications [J]. *Nat Commun*, 2019,10(1):1936.
- [19] BAKENECKER A C, von GLADISS A, FRIEDRICH T, et al. Actuation and visualization of a magnetically coated swimmer with magnetic particle imaging[J]. *J Magn Magn Mater*, 2019,473(6):495-500.
- [20] NGUYEN K T, GO G, JIN Z, et al. A magnetically guided self-rolled microrobot for targeted drug delivery, real-time X-ray imaging, and microrobot retrieval [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021,10(6):e2001681.
- [21] NGUYEN P B, KANG B, BAPPY D M, et al. Real-time microrobot posture recognition via biplane X-ray imaging system for external electromagnetic actuation [J]. *Int J of Comput Assist Radiol Surg*, 2018,13(11):1843-1852.
- [22] JEONG S, CHOI H, GO G, et al. Penetration of an artificial arterial thromboembolism in a live animal using an intravascular therapeutic microrobot system[J]. *Med Eng Phys*, 2016,38(4):403-410.
- [23] XU Z Y, CHEN M J, LEE H, et al. X-ray-powered micromotors [J]. *Acs Appl Mater Inter*, 2019,11(17):15727-15732.
- [24] IACOVACCI V, BLANC A, HUANG H, et al. High-resolution SPECT imaging of stimuli-responsive soft microrobots[J]. *Small*, 2019,15(34):e1900709.
- [25] VILELA D, COSSIO U, PARMAR J, et al. Medical imaging for the tracking of micromotors[J]. *ACS Nano*, 2018,12(2):1220-1227.
- [26] HORTELAO A C, SIMO C, GUIX M, et al. Swarming behavior and in vivo monitoring of enzymatic nanomotors within the bladder[J]. *Sci Robot*, 2021,6(52):eabd2823.
- [27] AZIZ A, MEDINA SANCHEZ M, CLAUSSEN J, et al. Real-time optoacoustic tracking of single moving micro-objects in deep phantom and ex vivo tissues [J]. *Nano Lett*, 2019,19(9):6612-6620.
- [28] XIE L S, PANG X, YAN X H, et al. Photoacoustic imaging-trackable magnetic microswimmers for pathogenic bacterial infection treatment[J]. *ACS Nano*, 2020,14(3):2880-2893.
- [29] XU D, HU J, PAN X, et al. Enzyme-powered liquid metal nanobots endowed with multiple biomedical functions[J]. *ACS Nano*, 2021. doi: 10.1021/acsnano.1c01573.
- [30] WEI T Y, LIU J, LI D F, et al. Development of magnet-driven and image-guided degradable microrobots for the precise delivery of engineered stem cells for cancer therapy[J]. *Small*, 2020,16(41):1906908.
- [31] YAN Y, JING W M, MEHRMOHAMMADI M. Submillimeter magnetic microrobot tracking using an integrated ultrasound and photoacoustic imaging system[C]. *IEEE IUS*, 2019:1057-1060.
- [32] AZIZ A, HOLTTHOF J, MEYER S, et al. Dual ultrasound and photoacoustic tracking of magnetically driven micromotors: From in vitro to in vivo[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021,10(22):e2101077.