

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.02.011

• 综述 •

吲哚菁绿在口腔癌可视化治疗中的应用

张誉, 季彤

上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院口腔头颈肿瘤科, 上海(200011)

【摘要】 吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)是一种荧光显影剂,有低创伤、高时效、低细胞毒性、高显像分辨率等特点,已被广泛用于生物医学领域中。但ICG在口腔癌治疗中的应用并不多,本文就ICG在口腔癌诊治中的应用进行综述。文献复习结果表明,在口腔癌的诊治中,ICG主要通过荧光物质高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)及偶联各种肿瘤特异性抗体发挥作用。在肿瘤可视化方面,ICG通过偶联特异性肿瘤抗体及EPR效应聚集于肿瘤原发灶及淋巴转移灶,从而指导肿瘤原发灶的完整切除及颈淋巴清扫的选择。在口腔头颈修复重建方面,通过对ICG荧光强度的半定量测定,在术中指导游离血管化皮瓣的设计,在术后及早发现皮瓣危象,指导临床皮瓣探查的时机。在口腔癌的非手术治疗如光热治疗、光动力治疗中,ICG作为光敏纳米材料中的重要组成部分也吸引了众多学者的研究。ICG在口腔癌的切除、修复重建可视化及非手术治疗中均有良好的应用前景。

【关键词】 吲哚菁绿; 口腔癌; 肿瘤可视化; 游离皮瓣; 修复重建; 荧光显影; 光动力治疗; 综合序列治疗

【中图分类号】 R78; R739.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)02-0118-05



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 张誉, 季彤. 吲哚菁绿在口腔癌可视化治疗中的应用[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(2): 118-122.

Application of Indocyanine green in visual treatment of oral cancer ZHANG Yu, JI Tong. Department of Oral & Maxillofacial-Head & Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

Corresponding author: JI Tong, Email: jitongjitong@foxmail.com, Tel: 86-21-58658462

【Abstract】 Indocyanine green (ICG) is a fluorescence indicator characterized by low trauma, a long effect time, low cytotoxicity, and high imaging resolution. It has been widely used in biomedical applications. However, ICG is not widely used in the treatment of oral cancer. This article reviews the application of ICG in the diagnosis and treatment of oral cancer. The results of a literature review showed that in the diagnosis and treatment of oral cancer, ICG mainly plays a role through the enhanced permeability and retention (EPR) effect of fluorescent substances and in coupling with various tumor-specific antibodies. For tumor visualization, ICG can focus on the primary tumor and lymph node metastasis by coupling the specific tumor antibodies and the EPR effect to guide the complete resection of the primary tumor and the determination of neck lymphadenectomy. In the reconstruction of the oral, head and neck regions, semi-quantitative measurement of ICG fluorescence intensity can be used to design a guide for a vascularized flap during the operation, for early detection of flap crisis after the operation, and to guide clinical flap exploration opportunities. In nonsurgical treatments of oral cancer, such as photothermal therapy and photodynamic therapy, ICG, as an important component of photosensitive nanomaterials, has attracted the attention of many scholars. ICG has good application prospects in the re-

【收稿日期】 2018-12-08; **【修回日期】** 2019-10-09

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81671009)

【作者简介】 张誉,住院医师,硕士研究生,Email: 464325024@qq.com

【通信作者】 季彤,主任医师,博士,Email: jitongjitong@foxmail.com, Tel: 86-21-58658462

section, reconstruction, visualization and nonsurgical treatment of oral cancer.

【Key words】 indocyanine green; oral cancer; tumor visualization; free vascularized flap; reconstruction; fluorography; photodynamic therapy; sequential combined treatment

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(2): 118-122.

口腔癌是头颈部常见的恶性肿瘤,约占全身恶性肿瘤的3%^[1]。美国国家综合癌症网络(The National Comprehensive Cancer Network, NCCN)在针对口腔癌的治疗指南中,将手术为主、放化疗为辅的综合治疗作为口腔癌的主要治疗模式。口腔颌面部淋巴网络丰富,机械运动频繁,以舌癌为代表的口腔癌常见早期淋巴转移,颈淋巴清扫是手术治疗的重要组成部分。口腔癌的术后缺损对患者日常生活、心理健康产生较大负面影响,血管化游离皮瓣移植被广泛运用于术区缺损的修复。口腔癌的手术治疗中,如肿瘤边界的确定、选择性颈淋巴清扫的适应证、游离皮瓣的术后危象预测等问题存在较大争议。荧光成像技术在解决这些问题上显示出良好的前景。吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)以其低创伤、高时效、低细胞毒性、高显像分辨率等特点,已在肝脏外科^[2]、乳腺外科^[3]、神经外科^[4]中得到广泛应用,而ICG在口腔癌治疗中的应用却较少提及。本文就ICG及其在口腔癌诊治中的应用予以综述。

1 ICG 成像原理

ICG是一种水溶性阴离子,分子量为776 Da,半衰期在150~180 s,可被肝脏代谢清除,发生过敏反应的比例很低(1:10 000)^[5],ICG通常被认为是一种被动聚集荧光显影剂,但以ICG偶联肿瘤靶向抗体的主动聚集荧光显影剂的研究成为目前研究的一大热点。

肿瘤的荧光标记根据原理可分为主动聚集与被动聚集两类。主动聚集是采用荧光物质偶联肿瘤抗原靶向药物,从而使荧光物质主动、特异性地聚集于肿瘤组织进而对其进行精准定位,最常见的方式即肿瘤特异性抗体偶联荧光物质。有研究通过偶联抗人表皮样生长因子抗体西妥昔单抗与荧光物质IRDye800对12例口腔癌患者进行中实时肿瘤定位,发现该偶联物对术中肿瘤的定位、肿瘤标本的体外取材都有指导意义,并且荧光强度的高低与显微镜下肿瘤细胞的恶性程度存在关联^[6]。

Day等^[7]比较了帕尼单抗偶联IRDye800CW与西妥昔单抗偶联IRDye800CW对口腔癌肿瘤组织定位的差异,发现两者相对于对照组(igG-IRDye800CW)均有较强的背景对比度。这些分子合成物均显示了良好的应用前景,但是主动聚集的荧光物质存在细胞毒性、过低的清除率及背景干扰信号等缺点,其进一步的临床应用仍需研究。被动聚集的原理是荧光物质高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)在肿瘤细胞中积聚。所谓的EPR效应是指由于肿瘤微环境中的血管丰富、血管壁间隙较宽、结构完整性差,淋巴回流缺失,造成大分子类物质和脂质颗粒具有选择性高通透性和滞留性^[8]。以ICG为代表的荧光物质与血红蛋白结合后通过EPR效应在肿瘤微环境中聚集,在波长为650~900 nm的近红外光激发下,产生荧光,由于水和脂质吸收波长大于900 nm的可见光,从而产生较低的背景干扰信号^[5,9]。

2 ICG 在肿瘤可视化中的应用

肿瘤的完整切除是影响预后的重要因素。Scholl等^[10]通过对268例舌鳞状细胞癌的回顾性研究中发现,与肿瘤首次切除后的阴性切缘相比,肿瘤首次切除后取得阳性切缘+扩大切除获得二次阴性切缘具有更差的预后。Liao等^[11]认为距离口腔癌浸润边缘7 mm切除肿瘤,可同时兼顾肿瘤的局部根治与正常组织的保存。肿瘤的完整切除是外科医生在治疗过程中首要考虑的问题。大部分口腔癌的手术过程中,外科医生多通过视诊、触诊及经验来确定肿瘤的切除范围,这显然是不够客观的。ICG通过EPR效应在肿瘤组织中富集,在近红外光的激发下显示出肿瘤组织边界,为肿瘤的完整切除提供一种较为客观的参考。

ICG指导肿瘤的切除已经在多种肿瘤中得到应用。Acerbi等^[4]启动了一项Ⅱ期临床试验以评估荧光素引导胶质瘤切除手术的安全性和有效性,通过对比分析荧光区和非荧光区标本,发现荧光素钠对分辨高级别胶质瘤的敏感度为91%,特

异性达100%。Yang等^[2]通过术中静脉注射ICG,以此引导手术切除经病理诊断为肝癌的10名患者,结果均取得了阴性的切缘,其中4名患者的部分病灶经ICG荧光显影切取并经病理诊断为高分化的肝细胞癌,在术前超声等各项检查中均未被检出。在小鼠的骨肉瘤模型上单独使用ICG引导肿瘤的切除,最终ICG引导下肿瘤切除组的11只小鼠在1个月的观察期内无局部复发,而对照组的11只小鼠有9只出现局部复发,两组比较差异有统计学意义^[12]。

口腔癌的研究中,研究者主要将ICG偶联肿瘤特异性抗体作为示踪手段,并取得了较好的成效。有研究利用抗平足蛋白抗体偶联ICG在荷载口腔鳞状细胞癌的裸鼠上成功显示肿瘤边界,但对于部分早期癌变组织及20%~30%未能表达平足蛋白的口腔鳞癌则效果不佳^[13]。单纯使用ICG显示肿瘤的边界以指引口腔癌手术切除的研究目前并无相关报道。

临床诊断为N₀的早期口腔癌,依旧有20%左右的淋巴结隐匿性转移可能,对于这类病人是否进行选择性的颈淋巴清扫一直存在争议。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)指口腔癌淋巴转移的首个区域淋巴结,对于判断口腔癌是否存在颈淋巴转移有指导意义。以^{99m}Tc为示踪剂的放射性核素显影是许多欧洲国家进行SLN检测的常用方法,以ICG判断SLN是否存在转移已在包括口腔癌的多种肿瘤临床试验中取得成效。

KleinJan等^[14]进行了一项皮肤癌、口腔癌、胰腺癌、前列腺癌及外阴癌共计495例的前瞻性研究,通过术中注射ICG-^{99m}Tc-硫化铯注射液的偶联物与亚甲蓝染料进行比较。在1327个术后病理证实为淋巴结转移阳性的淋巴结中,基于^{99m}Tc单独使用手持gamma探针追踪的检出率>98%,基于ICG单独使用荧光追踪的检出率>95%,而基于亚甲蓝染料的肉眼追踪检出率为22%~78%^[14]。在经病理诊断为口腔鳞状细胞癌的组织周围注射ICG-^{99m}Tc-硫化铯注射液,在43枚经手持gamma探针与荧光追踪检测并最终经病理诊断为转移的SLN中,有4枚临近注射区的SLN仅通过ICG的荧光显影被发现,一枚临近面神经下颌缘支的SLN仅能被gamma探针所检测到;经分析,临近注射区的部位,放射性核素因为较高的背景信号而显影不佳,ICG的荧光则未受影响;在距离术野较深的层面(>0.5 cm),由于ICG产生荧光的穿透力较

弱,^{99m}Tc则发挥出更主要的作用^[15]。随后Christensen等^[16]的研究也证实了这一猜测。

3 ICG在修复重建中的应用

口腔癌手术往往导致患者颜面部外观与功能缺陷。目前,血管化游离皮瓣移植的应用,在保证肿瘤最大限度根治的同时,使患者获得了外形与功能的恢复^[17]。然而术后游离皮瓣的坏死仍给临床医生及患者带了许多困扰。通过ICG指导乳房切除后的游离皮瓣乳房再造术已经被广泛应用^[18-19]。而在口腔癌的修复重建中,ICG在术前及术中的游离皮瓣设计和术后早期皮瓣危象的检测上都显示出了良好的前景。Beckler等^[20]回顾了73例因口腔癌手术切除而产生的黏膜皮肤贯通缺损并且接受腓骨肌皮瓣进行修复的患者,48例通过术中皮瓣颜色、毛细血管充盈实验及皮瓣边缘真皮层的出血情况等临床观察方法设计皮瓣;另一组通过术中静脉注射ICG(5 mL),以近红外荧光探测器与成像分析系统来制备皮瓣;最终结果显示48名术中通过临床观察方法进行腓骨肌皮瓣皮岛设计的患者中有16例出现了术后皮岛的部分缺血;而16例术中通过ICG引导进行皮岛设计的患者中,仅2例出现了皮岛的部分缺血。经分析,ICG可以指导腓骨肌皮瓣的皮岛设计,也可对术中游离皮瓣血管吻合后可能产生部分坏死的皮岛进行ICG指引下的皮岛修整从而降低术后并发症几率。Eguchi等^[21]在3例舌癌的游离皮瓣修复中使用ICG观察前臂皮瓣血管吻合后头静脉的荧光强度,成功避免了血管吻合静脉回流不畅而产生的皮瓣危象。

Bui等^[22]研究了1193例头颈部恶性肿瘤切除后游离皮瓣修复的患者,由于头颈部难以制动,术前的诱导放疗等因素,头颈部的游离皮瓣术后密切观察时间应为5 d。游离皮瓣从发现危象到打开术区探查的时间是影响危象皮瓣存活的关键因素。然而过低的皮瓣探查门槛也造成了14%的阴性探查结果。因而术后对游离皮瓣危象的发现及皮瓣探查必要性的判断显得尤为重要,ICG正在其中显示出了良好的应用前景。Betz等^[23]应用ICG检测11例口腔癌游离皮瓣修复患者术后的皮瓣血流后发现,皮瓣区的荧光显影时间较周围组织长8~22 s;与周围正常组织相比,无皮瓣危象的皮瓣区域荧光强度≥64%,而出现危象的一例皮瓣荧光强度≤33%。

4 ICG在非手术治疗中的应用

手术治疗是口腔癌综合序列治疗中的主要手段,而非手术治疗在喉、口咽癌的治疗中取得的出色效果让研究者开始重新审视一些早期口腔癌及晚期口腔癌的治疗方案。除放化疗以外,光热治疗(photothermal therapies, PTT)及光动力治疗(photodynamic therapies)显示出了巨大的潜力。光热治疗利用具有较高光热转换效率的材料,将其注入人体内部,利用靶向性识别技术聚集在肿瘤组织附近,在外部光源(一般是近红外光)的照射下将光能转化为热能来杀死癌细胞。光动力治疗则是通过分子氧的参与,产生单态氧和(或)自由基,从而杀死癌细胞^[24-25]。Ren等^[26]合成了一种兼顾PTT与PDT效应的纳米材料PEG-PCL-C3-ICG NPs。C3是人工合成的具有多个苯环与共轭双键的小分子化合物(4.8 kDa),在小于808 nm波长的激发光下产生热能并在氧的参与下产生氧自由基从而杀死癌细胞。ICG在该化合物中发挥双重作用,既在近红外光的激发下产生荧光,指导外部光源“有的放矢”,又可以吸收光能产生热量及氧自由基。聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)与聚己内酯(polycaprolactone, PCL)可以稳定整个化合物,并且降低ICG的清除率。相较于常规的PTT介质如以金、铜、钨为核心的纳米材料,PEG-PCL-C3-ICG NPs具有更低的细胞毒性、生物相容性以及更强的抗肿瘤细胞效应。将载荷了口腔鳞状细胞癌的小鼠分为4组,每组4只,分别静脉注射生理盐水、PEG-PCL-ICG NPs、PEG-PCL-C3 NPs以及PEG-PCL-C3-ICG NPs,在注射后8 h对瘤体进行近红外光照射(808 nm, 2 W/cm², 8 min)发现,对照组小鼠在15 d内肿瘤体积增长了12倍,另外3组在第一天肿瘤体积分别增长了2.3倍、2.6倍、1.1倍;而最终的生存曲线显示60 d观察时间内,对照组的小鼠在43 d内全部死亡,PEG-PCL-C3-ICG NPs组仅一只小鼠死亡^[26]。Ma等^[27]利用牛血清蛋白荷载青蒿素,并偶联ICG形成纳米光动力抗癌药物,在荷瘤小鼠上取得了明显的减瘤作用。

5 小结

ICG在口腔癌的肿瘤可视化、修复重建以及非创伤性治疗中均显示了良好的应用前景。在肿瘤可视化方面,多数研究者利用ICG偶联肿瘤特异性抗体指引肿瘤的外科切除,这一策略不仅可降低背景干扰,还能为患者进一步制定靶向药物治疗

方案提供参考。在口腔癌前哨淋巴结的检测中ICG与^{99m}Tc的联合应用,解决了ICG荧光信号穿透力弱与^{99m}Tc背景干扰较高的问题,在未来决定口腔癌是否行选择性颈淋巴清扫上显示出了可观的前景。在口腔癌手术治疗的修复重建方面,通过荧光强度的定量分析排除血供不佳的供区;游离皮瓣显微血管吻合后辅助判断血运重建的情况;术后对于临床判断皮瓣危象的皮瓣进行血供观察与分析,在皮瓣探查与保守治疗间取得平衡。如何将ICG的荧光显影从定性分析改进至定量分析以指导循证医学是目前的研究难点。在口腔癌的非手术治疗方面,ICG在光热治疗与光动力治疗上显示出重要作用,越来越多研究者将ICG加入纳米复合物以合成新型光动力材料^[28-29],然而人体试验及长期的生存分析是目前研究的难点与热点。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Yang J, Tao HS, Cai W, et al. Accuracy of actual resected liver volume in anatomical liver resections guided by 3-dimensional parenchymal staining using fusion indocyanine green fluorescence imaging[J]. J Surg Oncol, 2018, 118(7):1081-1087.
- [3] Chatterjee A, Krishnan NM, Van Vliet MM, et al. A comparison of free autologous breast reconstruction with and without the use of laser-assisted indocyanine green angiography: a cost-effectiveness analysis[J]. Plast Reconstr Surg, 2013, 131(5):693e-701e.
- [4] Acerbi F, Broggi M, Eoli M, et al. Fluorescein-guided surgery for grade IV gliomas with a dedicated filter on the surgical microscope: preliminary results in 12 cases[J]. Acta Neurochir (Wien) 2013, 155(7): 1277-1286.
- [5] Wang C, Wang Z, Zhao T, et al. Optical molecular imaging for tumor detection and image-guided surgery[J]. Biomaterials, 2018, 157:62-75.
- [6] Rosenthal EL, Warram JM, de Boer E, et al. Safety and tumor specificity of Cetuximab-IRDye800 for surgical navigation in head and neck cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(16): 3658-3666.
- [7] Day KE, Sweeny L, Kulbersh B, et al. Preclinical comparison of near-infrared-labeled cetuximab and panitumumab for optical imaging of head and neck squamous cell carcinoma[J]. Mol Imaging Biol, 2013, 15(6): 722-729.
- [8] Maeda H. Toward a full understanding of the EPR effect in primary and metastatic tumors as well as issues related to its heterogeneity[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 91: 3-6.
- [9] Schaafsma BE, Mieog JS, Hutteman M, et al. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2011, 104(3): 323-332.
- [10] Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, et al. Microscopic cut-through of

- cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications[J]. *Am J Surg*, 1986, 152(4): 354-360.
- [11] Liao CT, Chang JT, Wang HM, et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(3): 915-922.
- [12] Mahjoub A, Morales-Restrepo A, Fourman MS, et al. Tumor resection guided by intraoperative indocyanine green dye fluorescence angiography results in negative surgical margins and decreased local recurrence in an orthotopic mouse model of osteosarcoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(3): 894-898.
- [13] Ito A, Ohta M, Kato Y, et al. A Real-time near-infrared fluorescence imaging method for the detection of oral cancers in mice using an indocyanine green-labeled podoplanin antibody[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533-1538.
- [14] KleinJan GH, van Werkhoven E, van den Berg NS, et al. The best of both worlds: a hybrid approach for optimal pre- and intraoperative identification of sentinel lymph nodes [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(11): 1915-1925.
- [15] van den Berg NS, Brouwer OR, Klop WM, et al. Concomitant radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity using ICG-(99m)Tc-nanocolloid [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(7): 1128-1136.
- [16] Christensen A, Juhl K, Charabi B, et al. Feasibility of real-time near-infrared fluorescence tracer imaging in sentinel node biopsy for oral cavity cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(2): 565-572.
- [17] Almadori G, Rigante M, Bussu F, et al. Impact of microvascular free flap reconstruction in oral cavity cancer: our experience in 130 cases[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2015, 35(6): 386-393.
- [18] Moyer HR, Losken A. Predicting mastectomy skin flap necrosis with indocyanine green angiography: the gray area defined [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2012, 129(5): 1043-1048.
- [19] Newman MI, Samson MC, Tamburrino JF, et al. Intraoperative laser-assisted indocyanine green angiography for the evaluation of mastectomy flaps in immediate breast reconstruction[J]. *J Reconstr Microsurg*, 2010, 26(7): 487-492.
- [20] Beckler AD, Ezzat WH, Seth R, et al. Assessment of fibula flap skin perfusion in patients undergoing oromandibular reconstruction: comparison of clinical findings, fluorescein, and indocyanine green angiography[J]. *JAMA Facial Plast Surg*, 2015, 17(6): 422-426.
- [21] Eguchi T, Kawaguchi K, Basugi A, et al. Intraoperative real-time assessment of blood flow using indocyanine green angiography after anastomoses in free-flap reconstructions [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 55(6): 628-630.
- [22] Bui DT, Cordeiro PG, Hu QY, et al. Free flap reexploration: indications, treatment, and outcomes in 1193 free flaps[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 119(7): 2092-2100.
- [23] Betz CS, Zhorzel S, Schachenmayr H, et al. Endoscopic measurements of free-flap perfusion in the head and neck region using red-excited indocyanine green: preliminary results [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2009, 62(12): 1602-1608.
- [24] Rao L, Bu LL, Ma L, et al. Platelet-facilitated photothermal therapy of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(4): 986-991.
- [25] Nam J, Son S, Ochyl LJ, et al. Chemo-photothermal therapy combination elicits anti-tumor immunity against advanced metastatic cancer [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1074.
- [26] Ren S, Cheng X, Chen M, et al. Hypotoxic and rapidly metabolic PEG-PCL-C3-ICG nanoparticles for fluorescence-guided photothermal/photodynamic therapy against OSCC[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(37): 31509-31518.
- [27] Ma Y, Liu X, Ma Q, et al. Near-infrared nanoparticles based on indocyanine green-conjugated albumin: a versatile platform for imaging-guided synergistic tumor chemo-phototherapy with temperature-responsive drug release[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8517-8528.
- [28] Cai X, Liu B, Pang M, et al. Interfacially synthesized Fe-soc-MOF nanoparticles combined with ICG for photothermal/photodynamic therapy[J]. *Dalton Trans*, 2018, 47(45): 16329-16336.
- [29] Xue P, Hou M, Sun L, et al. Calcium-carbonate packaging magnetic polydopamine nanoparticles loaded with indocyanine green for near-infrared induced photothermal/photodynamic therapy[J]. *Acta Biomater*, 2018, 81: 242-255.

(编辑 罗燕鸿)



官网



公众号