·论著·

特异性靶向肝癌 GPC3 受体的新型磁共振成像-荧光双模态分子探针的制备及性能实验研究*

陈青山[1,2]　韦超华[1,2]　唐丽萱[3]　杨晓[2,4]

(1. 湖南中医药大学第一附属医院肝胆胰、疝外科，湖南 长沙 410000；2. 湖南中医药大学第一中医临床学院，湖南 长沙 410000；
3. 湖南中医药大学，湖南 长沙 410000；4. 湖南中医药大学第一附属医院肿瘤科，湖南 长沙 410000)

【摘要】 目的　研制一种特异性靶向肝癌的磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)磁共振成像-荧光双模态分子探针，系统评估其理化表征及生物性能。**方法**　采用化学合成法制备 BSA@Gd_2O_3 纳米颗粒，通过物理负载吲哚菁绿(ICG)并经酰胺化反应偶联肝癌靶向多肽(Peptide)。通过扫描电子显微镜观察形貌特征，动态光散射法测定水合粒径及 Zeta 电位，紫外可见分光光度计验证 ICG 负载效率及溶液稳定性。采用荧光分光光度计测定探针浓度与荧光强度的响应关系，采用 MRI 系统评估弛豫性能。通过流式细胞术分析 HuH-7 人肝癌细胞的特异性摄取，并采用 CCK-8 检测探针对 LX2 肝星状细胞和 HuH-7 人肝癌细胞的增殖影响。**结果**　成功构建的 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 探针呈现规则球形，平均水合粒径 133 nm(PDI=0.156)，Zeta 电位-10.7 mV。紫外吸收光谱在 800 nm 处保持 ICG 特征峰，荧光激发/发射波长分别为 777/827 nm。探针显示优异 MRI 增强性能(R1 弛豫率 4.57 $mM^{-1}\cdot s^{-1}$)，荧光强度与浓度呈线性相关。细胞摄取实验显示，该分子探针具有良好的靶向性，而对 LX2 细胞和 HuH-7 肝癌细胞的增殖几乎无明显抑制效果。**结论**　本研究构建的多模态探针兼具肝癌特异性靶向、优异的荧光成像性能和良好的生物相容性，有望为肝癌的早期诊断和精准治疗提供了新型工具。

【关键词】 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3；磁共振成像；荧光成像；分子探针；肝癌

【中图分类号】 R943　**【文献标志码】** A　**DOI**：10.3969/j.issn.1672-3511.2026.04.002

Preparation and performance of a novel magnetic resonance-fluorescence dual-mode molecular probe specifically targeting GPC3 receptor in liver cancer

CHEN Qingshan[1,2], WEI Chaohua[1,2], TANG Lixuan[3], YANG Xiao[2,4]

(1. *Department of Hepatobiliary Pancreatic Hernia Surgery, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha* 410000, *China*;
2. *The First Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha* 410000, *China*;
3. *Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha* 410000, *China*;
4. *Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha* 410000, *China*)

【Abstract】 Objective　To develop a Glypican-3 (GPC3)-targeted bimodal molecular probe for magnetic resonance imaging (MRI)/fluorescence imaging, which specifically targets liver cancer, and systematically evaluate its physicochemical properties and biological performance. **Methods**　Bovine serum albumin (BSA)-coated gadolinium oxide (BSA@Gd_2O_3) nanoparticles were prepared via chemical synthesis. Indocyanine green (ICG) was loaded onto the nanoparticles through physical adsorption, and a liver cancer-targeting peptide was conjugated to the nanoparticle surface via amidation reaction. The morphological characteristics of the probe were observed using scanning electron microscopy (SEM). The hydrated particle size and Zeta potential were determined by dynamic light scattering (DLS). The ICG loading efficiency and solution stability of the probe were verified using an ultraviolet-visible (UV-Vis) spectrophotometer. The relationship between probe concentration and fluorescence intensity was measured with a fluorescence spectrophotometer, and the

基金项目：湖南省自然科学基金青年基金项目(2022JJ40330)；湖南省卫生健康科研课题(20257743)

通信作者：杨晓，E-mail：1032667840@qq.com

引用本文：陈青山，韦超华，唐丽萱，等. 特异性靶向肝癌 GPC3 受体的新型磁共振成像-荧光双模态分子探针的制备及性能实验研究[J]. 西部医学，2026，38(4)：478-483. DOI：10.3969/j.issn.1672-3511.2026.04.002

relaxation performance of the probe was evaluated using an MRI system. Flow cytometry was used to analyze the specific uptake of the probe by HuH-7 human hepatocellular carcinoma (HCC) cells. Additionally, the CCK-8 assay was employed to assess the effect of the probe on the proliferation of LX2 hepatic stellate cells and HuH-7 human HCC cells. **Results** The successfully constructed Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG probe exhibited a regular spherical morphology, with an average hydrated particle size of 133 nm (polydispersity index, PDI = 0.156) and a Zeta potential of -10.7 mV. The UV absorption spectrum of the probe showed the characteristic peak of ICG at 800 nm, and its fluorescence excitation/emission wavelengths were 777 nm and 827 nm, respectively. The probe displayed excellent MRI enhancement performance, with an R1 relaxivity of 4.57 $mM^{-1}\cdot s^{-1}$, and the fluorescence intensity showed a linear correlation with the probe concentration. Cell uptake experiments demonstrated that the molecular probe had good targeting ability. Moreover, the probe showed almost no obvious inhibitory effect on the proliferation of LX2 cells and HuH-7 HCC cells. **Conclusion** The multimodal probe constructed in this study integrates specific targeting to liver cancer, excellent fluorescence imaging performance, and good biocompatibility. It is expected to provide a novel tool for the early diagnosis and precise treatment of liver cancer.

【Key words】 Glypican-3; Magnetic resonance imaging; Fluorescence imaging; Molecular probe; Liver cancer

肝癌是全球第六大常见恶性肿瘤，也是癌症相关死亡的第三大原因，2020 年导致约 83 万人死亡，预计 2030 年相关死亡人数将突破百万[1-2]。肝细胞癌占原发性肝癌 75%～85%，已成为重大公共卫生问题。目前临床上的影像学检查各有局限：腹部超声易受胃肠道气体干扰，对小结节（<2 cm）及等回声病变敏感性有限[3]；CT 虽能提升早期检出率，但存在电离辐射风险[4]；MRI 对于<1 cm 病灶的诊断准确性仍待提高[5]；手术切除作为主要治疗手段，仅适用于 20%～30%患者，且术后 5 年复发率高达 40%～70%[6]，因此亟需发展精准诊疗技术。分子影像通过特异性靶向探针实现分子水平显像，较传统影像具有更高空间分辨率[7-9]。本研究采用氧化钆（Gadolinium oxide，Gd_2O_3）核负载近红外染料吲哚菁绿（Indocyanine green，ICG），将牛血清白蛋白（Bovine serum albumin，BSA）作为稳定载体，其表面官能团可同时固定 ICG 和磷脂酰肌醇聚糖 3（Glypican-3，GPC3）靶向肽段，构建了肝癌细胞高表达的 GPC3 靶向双模态探针（Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG），并系统评估了探针的理化特性（形貌、粒径、光谱特征）、弛豫效能、靶向特异性及生物安全性，为肝癌诊疗一体化提供新策略。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试剂 $GdCl_3\cdot 6H_2O$（99.9%，上海迈瑞尔化学技术有限公司），NaOH（GR，≥98%，上海泰坦科技有限公司），BSA（MW66kD，>98%，上海碧云天生物技术有限公司），ICG（≥95%，上海源叶生物科技有限公司），靶向多肽（氨基酸序列：DHLASLWWGTEL，上海强耀生物科技有限公司）。

1.1.2 仪器 紫外可见分光光度计（759S，上海棱光技术有限公司），荧光分光光度计（F98，上海棱光技术有限公司），FESEM（Regulus8100，日立），DLS 和 Zeta电位（Zetasizer Nano ZS，马尔文），流式细胞分析仪（NovoCyte，Agilent），酶标仪（Multiskan Sky，Thermo Scientific），MRI（1.0 T 磁共振成像仪 Meso MR23-060H-1，上海纽迈核磁）。

1.1.3 细胞株 人肝癌细胞 HuH-7 及人肝星状细胞 LX2 购自中国科学院细胞库，胎牛血清（Gibco）和青霉素-链霉素溶液（sigma），高糖 DMEM 培养基（Gibco）。常氧培养箱环境为 37 ℃、5% CO_2，按照常规方法进行细胞培养及传代。

1.2 方法

1.2.1 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针的合成 首先，将 250 mg BSA 溶解于 9 mL 去离子水中，在搅拌状态下，将 $GdCl_3\cdot 6H_2O$ 溶液（100 mM，1 mL）缓慢滴加至上述溶液中；然后加入 NaOH 溶液（1.0 M），调整溶液 pH 值至 12，继续在 37 ℃环境下搅拌 2 h；随后将溶液进行透析过滤（MWCO=8-14 kDa），采用冷冻干燥法得到 BSA@Gd_2O_3。其次，将 1 mg/mL 500 μL 的 ICG 水溶液，加入 10 mL 10 mg/mL 的 BSA@Gd_2O_3 溶液中搅拌 6 h 后，离心分离得到中间产物分子探针 BSA@Gd_2O_3-ICG。最后，通过酰胺反应，连接多肽 Peptide，得到 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针。结合 ICG 吸光度计算出 ICG 的负载量。

1.2.2 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针的表征测试 ①粒径及电位：采用马尔文粒度仪测定其水合粒径和电位，按照粒度仪的标准流程启动测定程序，测试内容分别设定为粒径和电位，测定原理为动态光衍射法（Dynamic light scattering，DLS），测试重复 3 个循环。②电镜形貌观察：采用吸管将一定浓度（可根据观察效果调整）分子探针 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 溶液滴到超薄碳膜上，小心制样，根据制样效果可重复滴加，待自然晾干后可将超薄碳膜放回样品

盒，待机检测。电镜操作由专业技术人员完成。③紫外吸收及激发、发生光谱：采用紫外可见分光光度计测定该分子探针的紫外吸收情况；采用荧光分光光度计测定不同浓度下分子探针的荧光光谱，研究将 ICG 上载至纳米颗粒后，纳米颗粒的激发、发射光谱是否有偏移。④Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针浓度与磁共振及荧光信号的关系研究：为了评估该分子探针 MRI 信号和荧光信号与探针浓度的关系，需进行以下实验：制备浓度分别为不同浓度的样品放置于 96 孔板中，采用小动物核磁成像系统进行成像，获取浓度梯度的核磁图像，导入 DICOM 工作站进行处理分析，并将 MRI 信号值与探针浓度的相关性进行分析；同样，将样品放于荧光分光光度计测定荧光，选择 ICG 的激发波长进行激发，获取其荧光定量，并在该系统配套软件中进行数据的定量分析，获取荧光图像与探针浓度的相关性结果。

1.2.3　Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针的特异性靶向实验　分别制备特异性靶向分子探针（Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG）和不带靶向性的分子探针（BSA@Gd_2O_3-ICG），分别同 GPC3 受体高表达的 HuH-7 人肝癌细胞孵育不同时间，用 PBS 冲洗干净后，通过流式细胞仪分析细胞靶向摄取情况。实验步骤：选取正处于对数生长期的 HuH-7 细胞，以每孔5×10^5 个细胞的密度接种于 12 孔板中，置于常氧培养箱 37 ℃孵育 24 h 以细胞贴壁。实验分为 4 组，每组 3 个复孔，分别为特异性靶向探针组（Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG）、无靶向探针组（BSA@Gd_2O_3-ICG）、ICG 溶液组、培养基对照组。前 3 组的 ICG 溶液均为 2 μg/mL，将制作好的样品与细胞共培养不同时间（0.5、1、2、4 h），最后通过流式细胞仪分析荧光表达，以检测分子探针靶向 GPC3 高表达的肝癌细胞的能力。

1.2.4　Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针的细胞毒性实验　实验原理：采用 MTT 法评估探针的生物相容性；用不同浓度分子探针（Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG）与 LX2 细胞及 HuH-7 细胞孵育 24 h 后，使用 MTT 法评估该探针。实验步骤：根据前文所述实验条件，将 LX2 及 HuH-7 细胞以每孔 1×10^4 个细胞的密度接种于 96 孔板中，37 ℃孵育 12 h。随后，待细胞密度达到 80%时，弃液，将 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 以 0、20、40、80、100 μg/mL 的一系列浓度添加到每个孔中，并孵育 12 h 和 24 h。最后，使用 MTT 法检测细胞活力。未经处理的细胞作为空白组。用酶标仪测定各孔样品在 490 nm 处的吸光值，以空白组为对照，计算细胞的存活率。计算公式为：存活率=（加药组吸收值−空白组吸收值）/（不加药组吸收值−空白组吸收值）×100%。

1.2.5　Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针的血清稳定性实验　为模拟探针在体内循环的稳定性，采用含 5%胎牛血清的 PBS 溶液进行研究。具体步骤如下：取 4 mL 的 EP 管 2 个，分别加入 5%胎牛血清的 PBS 溶液，一个作实验组，另一个作对照组；采用对照组的溶液进行调零设为基线，将一定量的分子探针溶液加入实验组中，调整最大吸光度值位于 0～1.2 之间；采用紫外-分光光度计进行吸收值的测定，1 次/d，共测定 7 d，以吸收峰值的变化幅度来评估分子探针在血清溶液中的稳定性。

2　结果

2.1　Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针的合成　根据方法部分将 BSA@Gd_2O_3-ICG（0.1 g）溶于 20 mL 水中，制成溶液，然后加入 EDC（0.19 g）和 NHS（0.16 g），在冰浴条件下活化 30 min。再逐滴加入 1 mL Peptide 溶液（1 mg/mL in 10 % ACN/40% H_2O/50% HAc），在室温下反应 24 h。透析（MwCO=7 k）纯化并冷冻干燥，得到 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针（43.15 mg，实际得到的产物质量）。结合 ICG 吸光度计算出其吸光度和浓度的方程：y=0.232+0.196x，进一步计算出 ICG 的负载量 280.9 μg，负载率为 56.18%。

2.2　Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针的表征　本研究制备的 BSA@Gd_2O_3 水合粒径约为 81 nm，PDI：0.151；负载 ICG 后制备的 BSA@Gd_2O_3-ICG 水合粒径约为 110 nm，PDI：0.123；连接上特异性靶向多肽制备的最终产物 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 粒径约为 133 nm，PDI：0.156；最终产物 Zeta 电位为 −10.7 mV。扫描电镜下呈现球形，见图 1。测定不同组分 BSA、BSA@Gd_2O_3、ICG、BSA@Gd_2O_3-ICG、Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 的紫外吸收可见，合成的 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 的峰值仍约为 800 nm，见图 2。说明合成后的分子探针的峰值变化不大，仍为 ICG 吸收峰附近，有利于荧光成像。经检测该纳米制剂的激发光谱 777 nm，发射光谱为 827 nm，与单纯 ICG 溶液相近，见图 3、4。证实材料合成成功，具有应用于临床的 ICG 同样的荧光成像性能。

2.3　Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针的体外双模成像性能　采集 1.0 T MRI 仪，将所有待测样品放置于玻璃管并将其置入含水塑料容器中；MRI 弛豫率测试条件：T1 的测量使用的是硬脉冲 Q-IR 序列（Tw=12 000）。成像测试条件：采用自旋回波序列，TE（回波延迟时间）=20 ms，TR（重复时间）=500 ms。根据体

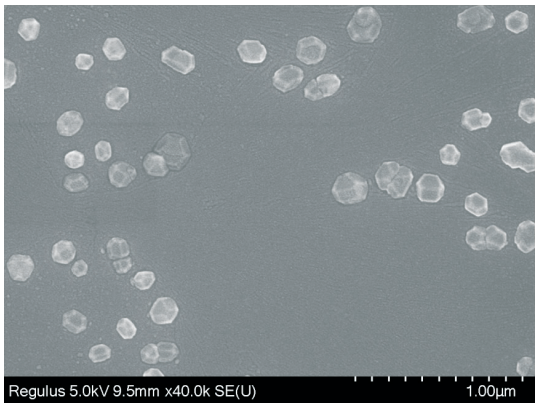

图 1 电镜图

Figure 1 Electron microscopy images

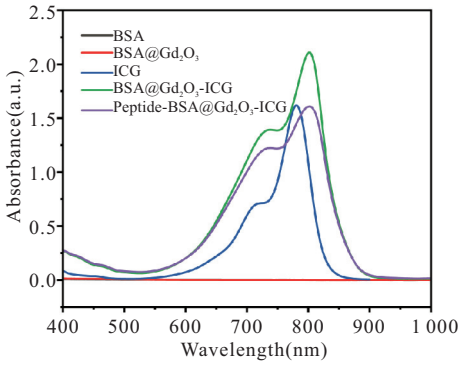

图 2 不同成分的紫外吸收

Figure 2 UV Absorption spectra of different components

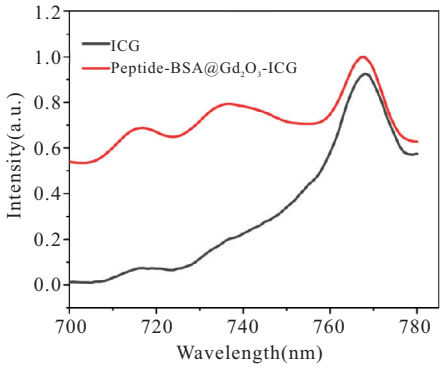

图 3 ICG 与 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 的激发波长

Figure 3 Excitation wavelengths of ICG and peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG

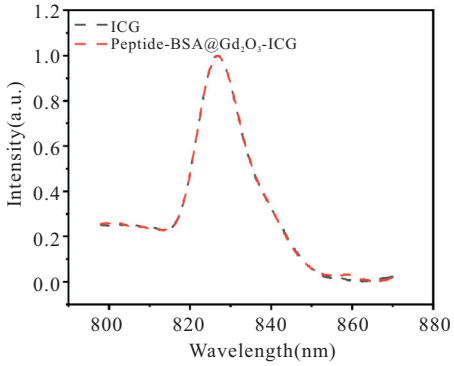

图 4 ICG 与 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 的发射波长

Figure 4 Emission wavelengths of ICG and peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG

外的 MRI 信号与不同浓度(0.021、0.042、0.063、0.084、0.105 mM)的关系结果显示,Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 具有显著的 MRI 增强效果(图 5),计算其 r1 弛豫率为 4.57 $mM^{-1}\cdot s^{-1}$(图 6),比临床造影剂钆喷酸二甲葡胺(2.94 $mM^{-1}\cdot s^{-1}$)高,表明本研究的分子探针弛豫率更强,有助于减少用药量。不同浓度(5、10、20、30、40、50 μg/mL)的分子探针下其荧光强度呈浓度梯度改变(图 7),表明 ICG 的成功负载,且其具备较高的荧光成像能力。

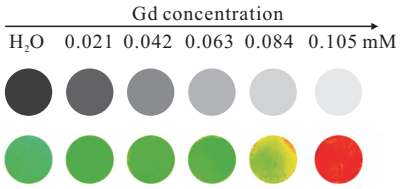

图 5 不同浓度分子探针(根据 Gd 浓度计算)磁共振信号

Figure 5 Magnetic resonance signals of molecular probes at different concentrations (Calculated based on Gd concentration)

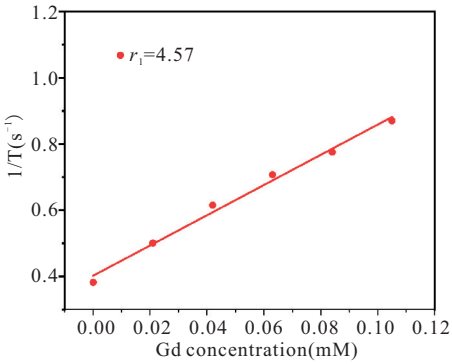

图 6 计算 r1 弛豫率

Figure 6 Calculation of R1 relaxivity

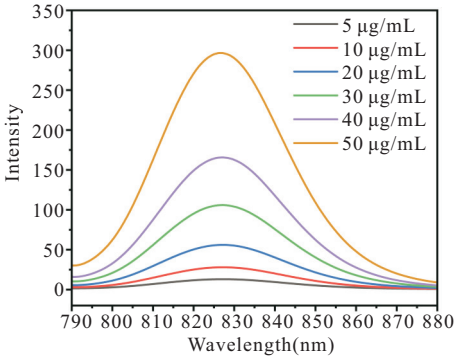

图 7 不同 ICG 浓度的分子探针下荧光强度变化

Figure 7 Changes in fluorescence intensity of the molecular probe at different concentrations (based on ICG concentration)

2.4 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针的细胞靶向性能 靶向性研究结果表明,基于 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 组中多肽的主动靶向作用,分子探针可以快速地靶向细胞,荧光快速偏移,随孵育时间延长会继续微弱地增强;由于 BSA 是大蛋白,也具有一定的靶向性,随着孵育时间延长,荧光和 ICG 相比会逐渐

偏移，但靶向效果达不到带有 Peptide 肽的分子探针，见图 8，证实其靶向能力。

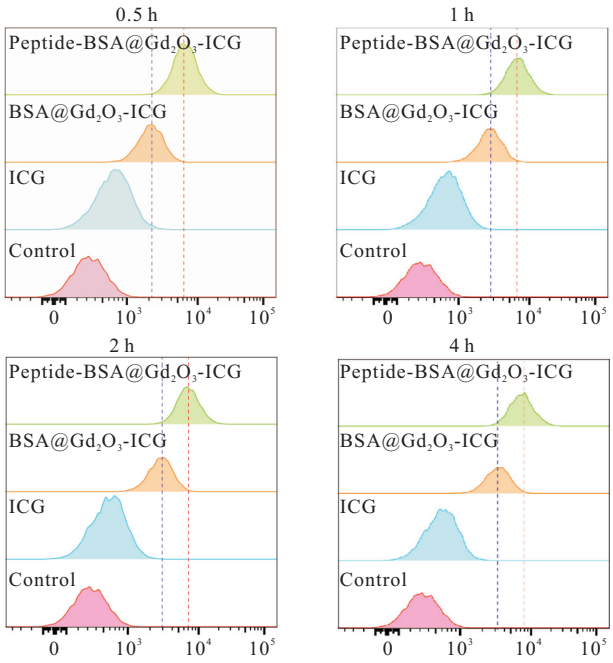

图 8　分子探针 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 对 HuH-7 靶向摄取分析

Figure 8　Analysis of targeted uptake of the molecular probe Peptide-BSA @Gd_2O-ICG by HuH-7 cells

2.5　Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针的生物相容性　研究该分子探针的生物相容性，结果表明，对正常肝细胞 LX2 和肝癌细胞 HuH-7 浓度该分子探针达 150 ug/mL 的材料仍无明显的细胞毒，见图 9，证实其良好的生物相容性。

2.6　Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 分子探针的稳定性测试　采用紫外光吸收分析分子探针的溶液稳定性，经过 7 d 的连续观察，分子探针的紫外吸收未明显的衰减，见图 10。表明本研究合成的 Petide-BSA@Gd_2O_3-ICG 具有良好的血清稳定性。

3　讨论

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率均居高不下，严重威胁国民健康。根据中国国家癌症中心最新数据，肝癌新发病例数位居所有癌症第四位，而死亡人数和死亡率则高居第二位，其中肝细胞癌占原发性肝癌的 75%～85%[10]。肝脏为腹腔内位置较深的脏器，针对肝癌的治疗最有效的手段是手术切除、肝移植和射频消融，精准的诊断和术中精准切除有助于提高肝癌的治疗效果[11]。尽管常规影像学技术如超声、CT、MRI 以及新兴的虚拟现实辅助诊断系统在一定程度上提升了肝癌的诊疗水平[12-13]，但在早期检出率、病灶特异性辨识及术中实时导航等方面仍存在明显不足。为了早期诊断肝癌，张祥理[14]研究基于新型血清学标志物相关指标评估

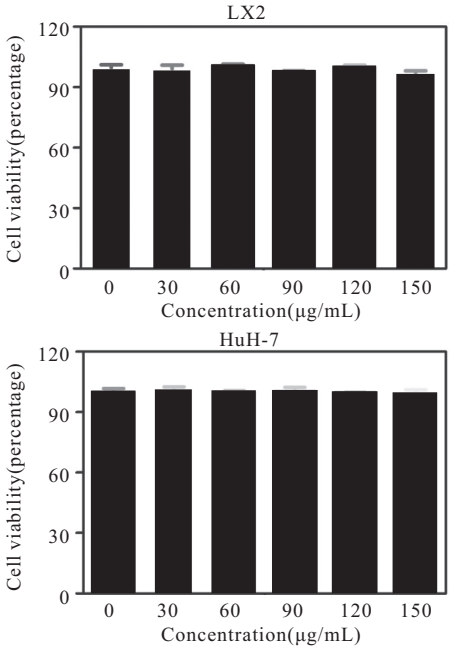

图 9　分子探针 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 针对 LX2 及 HuH-7 的细胞毒性实验

Figure 9　Cytotoxicity assays of molecular probe Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG against LX2 and HuH-7 Cells

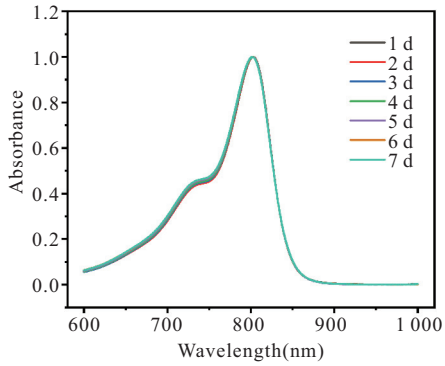

图 10　分子探针 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 血清稳定性研究

Figure 10　Serum stability study of the molecular probe Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG

乙型肝炎相关肝细胞癌发生的危险因素，并构建列线图预测模型，取得不错效果。邓江丽等[15]研究 CT 动态增强扫描可多方位多角度显示肝癌病灶情况，且对肝癌具有较好的诊断价值。结合前期研究，本文从分子影像角度进行肝癌的精准诊疗探索。

分子影像技术凭借其高灵敏度与高特异性优势，为肝癌的精准诊疗提供了新途径。例如，Qi 等[16]开发 ICG/Mn-PDA-PEG-CXCR4 分子探针，实现了早期小肝细胞癌病灶的精确定位，在 PA/MR 成像指导下进行的体内肿瘤光疗实验显示，通过非侵入性 PTT/PDT 完全消除了肝癌且未复发；Guan 等[17]构建的 Au@liposome-ICG 探针则整合光声成像与荧光导航功能，为实现诊疗一体化提供了新思路。然而，上述探针在弛豫效能、靶向特异性或生物相容性方面仍存

在进一步提升的空间。

Gd_2O_3 核弛豫效能优于 Gd-DTPA[18]，且 ICG 组织穿透性强[19]。基于上述研究基础上，针对一种锚定在肝癌细胞膜上的癌胚蛋白多糖 GPC，本研究成功设计并合成了一种新型双模态分子探针 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG，其主要优势如下：①多模态协同成像机制：该探针整合了 MRI 的高空间分辨率与荧光成像的高灵敏度，通过 Gd_2O_3 纳米颗粒提供优异的 T_1 加权增强效果（r_1 = 4.57 $mM^{-1}\cdot s^{-1}$），表明其在较低剂量下即可实现显著信号增强，具备潜在临床应用优势。同时，ICG 的负载保留了其近红外荧光特性（Ex/Em = 777/827 nm），适用于术中实时荧光导航。②主动靶向性与特异性：通过偶联 GPC3 特异性靶向多肽，探针可显著增强在 GPC3 高表达人肝癌细胞 HuH-7 中的摄取效率。流式细胞术结果显示，其靶向组荧光信号显著高于非靶向组，且随时间延长持续积累，表明其具有良好的主动靶向能力。③良好的生物相容性与稳定性：CCK-8 检测结果表明，该探针在浓度高达 150 μg/mL 时对 LX2 肝星状细胞和 HuH-7 肝癌细胞均无明显毒性。此外，血清稳定性实验显示其在 7 d 内紫外吸收无明显衰减，说明其结构稳定，适合体内应用。

但本研究构建的 Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 探针在临床转化中仍面临挑战。首先，实验室规模的合成方法（如酰胺化偶联）产率有限，需开发可放大的生产工艺（如微流控技术）以确保批次稳定性。其次，原料成本较高，尤其是合成多肽，可通过优化靶向配体（如使用更短的活性序列或替代性配体）来控制成本。最后，作为诊断与导航复合产品，其监管路径复杂，需在临床前阶段系统评估体内药代动力学、长期毒性及免疫原性，推进动物实验并整合治疗功能将是后续转化关键。后续研究将重点开展体内成像实验，全面评估其诊断效能与生物安全性，并进一步探索其在肝癌术中导航及联合治疗中的应用潜力。

4 结论

Peptide-BSA@Gd_2O_3-ICG 作为一种新型双模态分子探针，在肝癌特异性诊断与术中导航方面展现出良好的应用前景，有望为肝癌的精准诊疗提供新策略。

【参考文献】

[1] HWANG S Y, DANPANICHKUL P, AGOPIAN V, *et al*. Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment[J]. Clin Mol Hepatol, 2025, 31(Suppl): S228-S254.

[2] SINGAL A G, KANWAL F, LLOVET J M. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(12): 864-884.

[3] SPARCHEZ Z, CRACIUN R, CARAIANI C, *et al*. Ultrasound or sectional imaging techniques as screening tools for hepatocellular carcinoma: fall forward or move forward? [J]. J Clin Med, 2021, 10(5): 903.

[4] KAZI I A, JAHAGIRDAR V, KABIR B W, *et al*. Role of imaging in screening for hepatocellular carcinoma[J]. Cancers, 2024, 16(19): 3400.

[5] SEMAAN S, VIETTI VIOLI N, LEWIS S, *et al*. Hepatocellular carcinoma detection in liver cirrhosis: diagnostic performance of contrast-enhanced CT *vs*. MRI with extracellular contrast *vs*. gadoxetic acid[J]. Eur Radiol, 2020, 30(2): 1020-1030.

[6] CAI L, DU Y Y, XIONG H T, *et al*. Application of nanotechnology in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1438819.

[7] WANG W Z, HU Z Y. Targeting peptide-based probes for molecular imaging and diagnosis[J]. Adv Mater, 2019, 31(45): e1804827.

[8] ZHANG L M, WANG X, ZHAO J G, *et al*. Construction of targeting-peptide-based imaging reagents and their application in bioimaging[J]. Chem Biomed Imaging, 2023, 2(4): 233-249.

[9] 王红波，胡建林，邹澄，等. 新型肝脏靶向性 Gd-MRI 对比剂的设计合成及其在分子影像诊断中的应用研究进展[J]. 影像科学与光化学，2024，42(6)：535-550.

[10] 李照，朱继业.《原发性肝癌诊疗指南（2024 年版）》解读[J]. 临床肝胆病杂志，2024，40(7)：1324-1327.

[11] PAN Q, LI K, KANG X Q, *et al*. Rational design of NIR-II molecule-engineered nanoplatform for preoperative downstaging and imaging-guided surgery of orthotopic hepatic tumor[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 489.

[12] WANG F H, ZHANG Q, YAN K, *et al*. 3D-CEUS/MRI-CEUS fusion imaging vs 2D-CEUS after locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a multicenter prospective study of therapeutic response evaluation[J]. Eur Radiol, 2025, 35(1): 453-462.

[13] SONG W L, LIU H, XU Y, *et al*. Contrast-enhanced MRI-based multi-parameter habitats radiomics models to predict early recurrence in early-stage hepatocellular carcinoma following curative resection[J]. Eur J Radiol, 2025, 195: 112560.

[14] 张祥理，王跃帮，常珊碧. 基于新型血清学标志物构建列线图评估乙型肝炎相关肝细胞癌发生风险[J]. 西部医学，2025，37(11)：1668-1672，1677.

[15] 邓江丽，蒋锐，杜飞舟，等. 肝硬化合并原发性肝癌患者 CT 动态增强扫描变化及诊断价值[J]. 西部医学，2024，36(4)：589-593.

[16] QI S, ZHOU L, LIU W N, *et al*. PA/MR imaging-guided precision phototherapy and efficacy evaluation of hepatocellular carcinoma utilizing a targeted multifunctional nanoprobe[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1605048.

[17] GUAN T P, SHANG W T, LI H, *et al*. From detection to resection: photoacoustic tomography and surgery guidance with indocyanine green loaded gold nanorod@liposome core-shell nanoparticles in liver cancer[J]. Bioconjug Chem, 2017, 28(4): 1221-1228.

[18] LIU J, HUANG L, TIAN X M, *et al*. Magnetic and fluorescent Gd(2)O(3): Yb(3+)/Ln(3+) nanoparticles for simultaneous upconversion luminescence/MR dual modal imaging and NIR-induced photodynamic therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2016, 12: 1-4.

[19] CHEN G, HE P B, MA C, *et al*. Biodegradable ICG-conjugated germanium nanoparticles for in vivo near-infrared dual-modality imaging and photothermal therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2024, 16(44): 59752-59764.

（收稿日期：2025-11-13；修回日期：2026-02-06；编辑：黎仕娟）