【生物工程 / Bioengineering】

新型近红外花菁类光声探针用于胼检测

蒋超, 林静, 黄鹏

深圳大学医学部生物医学工程学院, 广东深圳 518060

摘要: 胼含量的检测在化工、环境和生命健康等领域具有重要意义。利用在近红外区域具有较强吸收的花菁类分子为母体, 发展新型光声探针用于胼检测。该探针在波长 808 nm 处具有很强的光声信号。当探针分子与胼作用后, 随着溶液中胼浓度的增高, 分子探针在波长 808 nm 处的光密度 $D(808)$ 显著下降, 而 550 nm 处的光密度 $D(550)$ 明显升高, 且在胼浓度为 0 ~ 5 $\mu\text{mol/L}$ 内, $D(808)/D(550)$ 比值随胼浓度变化具有良好的线性关系。同时, 新型光声探针在 808 nm 处的光声信号强度 $P(808)$ 也随胼浓度增加而降低, 并且在胼浓度为 0 ~ 10 $\mu\text{mol/L}$ 内, $P(808)$ 与胼浓度呈良好的线性关系, 胼检测限为 0.50 $\mu\text{mol/L}$ 。该探针合成方法简单, 并能够对胼实现快速高效的光声检测, 为今后在体胼的检测提供了一种新的方法。

关键词: 生物医学工程; 光声检测; 光声成像; 花菁类分子探针; 胼检测; 近红外光谱

中图分类号: Q819

文献标志码: A

doi: 10.3724/SP.J.1249.2020.01033

Novel near-infrared cyanine-based photoacoustic probe for hydrazine detection

JIANG Chao, LIN Jing, and HUANG Peng

School of Biomedical Engineering, Health Science Center, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, P. R. China

Abstract: Hydrazine detection is of great significance in the fields of chemical industry, environment, life, health, and so on. A novel photoacoustic probe is designed and synthesized for hydrazine detection, using cyanine with strong near-infrared absorbance as the core. The probe has strong photoacoustic signal at 808 nm. When the probe molecules interact with the hydrazine, the absorbance intensities of probe at 808 nm and 550 nm decrease and increase with the increase of hydrazine concentration, respectively. The optical density ratio of $D(808)/D(550)$ in the range of 0-5 $\mu\text{mol/L}$ hydrazine concentration has a good linear relationship with the change of concentration. Meanwhile, photoacoustic intensity of probe at 808 nm $P(808)$ gradually decreases with the increase of hydrazine concentration, and shows a good linear relationship in the range of 0-10 $\mu\text{mol/L}$, with a detection limit of 0.50 $\mu\text{mol/L}$. The probe is easy to synthesis and can achieve photoacoustic detection of hydrazine rapidly and efficiently, which provides a new solution for the development of in vivo detection of hydrazine.

Key words: biomedical engineering; photoacoustic detection; photoacoustic imaging; cyanine molecule probe; hydrazine detection; near infrared spectroscopy

胼(N_2H_4)是一种常见的化工原料,是合成聚合物、纺织染料和医药中间体等的重要前体^[1]。胼

具有易燃易爆特点,被广泛应用于火箭燃料和重氮燃料的生产中^[2]。但是,胼对皮肤有很强的侵蚀作

Received: 2019-09-28; Accepted: 2019-10-29

Foundation: National Basic Research Program of China (2018YFA0704003)

Corresponding author: Professor HUANG Peng. E-mail: peng.huang@szu.edu.cn

Citation: JIANG Chao, LIN Jing, HUANG Peng. Novel near-infrared cyanine-based photoacoustic probe for hydrazine detection [J]. Journal of Shenzhen University Science and Engineering, 2020, 37(1): 33-38. (in Chinese)

<http://journal.szu.edu.cn>

用,尤其对眼睛和肝脏等器官有严重的损伤作用,被列为常见致癌物之一^[3-4]. 因此,肝的检测对环境保护和生命健康都具有重要意义.

目前,关于肝的检测方法主要有库仑法^[5-6]、电位滴定法^[7-8]和荧光检测法^[9-10]. 其中,库仑法和电位滴定法操作复杂,检测时间长,且无法实现活体生物组织检测^[11];荧光检测法因具有灵敏度高、采集样品时间短和时间分辨率高的优点而被广泛用于科学研究^[12]. 然而,荧光成像的激发光波长范围通常在 400 ~ 700 nm,组织穿透深度有限,对于深层组织无法检测,并且生物组织自发荧光背景较强,严重干扰其在活体生物组织中的应用^[13-14]. 因此,找出一种实时、快速,且可用于活体深层组织肝检测的方法非常有意义.

光声检测(photoacoustic detection, PAD)是一种利用光声成像(photoacoustic imaging, PAI)对待测物进行检测的新技术,主要基于光声(photoacoustic, PA)探针和检测物之间的相互作用,根据 PA 信号的变化作为指标,实现对待测物的检测^[15]. 与其他成像方式相比,PAI 是一种新兴的无创、非电离成像,当脉冲激光射入生物组织时,组织吸收脉冲激光能量转化为热能,引发热弹性膨胀,从而产生超声信号,超声探头收集到超声信号并成像. PAI 结合了光学成像和超声成像两者优点,具有对比度丰富、分辨率高和深层组织穿透力强等优点^[16]. 因此,PAI 可提供深层组织一些特定目标的高分辨率图像信息^[17]. 目前已开发出多种基于无机或有机材料的 PAI 造影剂用于肿瘤和组织器官的成像^[18-20]. 随着 PA 探针的发展, PAD 已被广泛应用于肿瘤诊断^[21-22]、离子检测^[23-27]以及酶检测^[28-30]等领域. 但是,目前肝检测的光声探针还有待开发.

本研究提出了利用花菁类染料为母体,设计并合成了一种新型 PA 分子探针(Cy-2),成功实现了对肝的有效检测.

1 实验

1.1 试剂

2-[2-[2-氯-3-[2-(1,3-二氢-1,3,3-三甲基-2H-苯并吡啶-2-烯基)-乙基]-1-环己烷-1-基]-乙基]-1,3,3-三甲基-1H-苯并吡啶鎓对甲苯磺酸盐(IR-813, $C_{47}H_{47}ClN_2O_3S$)、N,N-二甲基甲酰胺(dimethyl formamide, DMF)、三乙胺($C_6H_{15}N$ triethylamine, TEA)、丙烯酰氯(C_3H_3ClO)、硫酸钠

(Na_2SO_4)、硝酸钠($NaNO_3$)、氯化铵(NH_4Cl)、六水合硝酸锌($Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$)、氯化汞($HgCl_2$)、氯化镁($MgCl_2$)、氯化铜($CuCl_2$)、氯化锰($MnCl_2$)、醋酸铅($(CH_3COO)_2Pb$)和肝($N_2H_4 \cdot H_2O$)均购自北京百灵威科技有限公司;乙酸钠($C_2H_3NaO_2$)购自上海萨恩化学科技有限公司;二氯甲烷(CH_2Cl_2 , dichloromethane, DCM)和氯化钠($NaCl$)购自西格玛-奥德里奇中国;溴化钾(KBr)、硝酸银($AgNO_3$)和氯化钾(KCl)购自上海麦克林生化科技有限公司. 以上所用试剂均为分析纯,无特别说明时均未提纯处理,且所有溶液均由去离子水(millipore, direct-Q 3 超纯水系统)配制.

1.2 仪器

紫外-可见分光光度计(安捷伦科技(中国)有限公司生产,型号为 Cary 60);小动物活体光声成像系统(型号为 Vevo LAZR2100, VisualSonics 富士公司生产).

1.3 合成步骤

本研究合成的 Cy-2 探针由花菁染料 IR-813 衍生物 Cy-1 与烯丙酰氯酯化反应得到,合成步骤如图 1.

图 1 探针 Cy-2 的合成步骤

Fig. 1 The synthetic route of Cy-2 probe

1.3.1 Cy-1 的合成

在氮气保护下,将化合物 IR-813 (305 mg, 0.50 mmol) 溶于无水 DMF (10 mL) 中,然后加入乙酸钠(123 mg, 1.50 mmol). 反应混合液加热至 90 °C,搅拌 3 h 后,冷却至室温. 除去溶剂,粗产物使用石油醚和乙酸乙酯(体积比为 3:1)作为洗脱剂洗脱,利用硅胶柱层析分离得到红色固体粉末 Cy-1, 151 mg, 产率 65%.

1.3.2 Cy-2 的合成

在氮气保护下,将化合物 Cy-1 (780 mg) 和 TEA (170 mg) 溶于无水 DCM (20 mL) 中,搅拌 15 min,然后在冰浴条件下逐滴加入丙烯酰氯

(456 mg)的 DCM 溶液,继续搅拌 20 min. 暖至室温,搅拌 3 h. 除去溶剂,使用 DCM 和甲醇(体积比 30:1)作为洗脱剂洗脱,利用硅胶柱层析分离得到绿色固体粉末 Cy-2, 392 mg, 产率 42%. 化合物的氢(^1H)核磁共振谱(nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR) (500 MHz, CDCl_3) 化学位移 δ 分别为 7.97 ~ 7.80 (m, 41H), 7.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 15H), 7.39 (d, $J = 30.9$ Hz, 28H), 7.28 (s, 9H), 7.15 (s, 9H), 6.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 9H), 6.53 ~ 6.33 (m, 9H), 6.26 (s, 9H), 6.06 (dd, $J = 14.7, 8.1$ Hz, 7H), 6.03 ~ 5.87 (m, 12H), 5.28 (s, 19H), 5.05 (s, 9H), 4.29 (dd, $J = 15.0, 6.2$ Hz, 9H), 3.30 (s, 27H), 2.72 ~ 2.68 (m, 9H), 2.59 (s, 27H), 2.35 ~ 2.31 (m, 7H), 2.30 ~ 2.26 (m, 7H), 1.83 (s, 1H), 1.79 (d, $J = 20.6$ Hz, 64H), 1.70 (s, 7H), 1.47 (d, $J = 16.6$ Hz, 63H), 1.39 (s, 7H). 电喷雾质谱(electrospray ionization-mass spectrometry, ESI-MS): $[\text{M}]^+ = 621.3423$ (计算得 $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 621.33).

1.4 溶液配制

探针配制: 准确称取 Cy-2 探针 24.84 mg 溶解于 4 mL 的甲醇中, 终浓度为 10 mmol/L.

肝及各种离子溶液的配制: 通过将肝及各种离子相应的盐分别为 Na_2SO_4 、 NaNO_3 、 NaCl 、 KBr 、 CH_3COONa 、 NH_4Cl 、 NaCl 、 KCl 、 AgNO_3 、 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 、 HgCl_2 、 MgCl_2 、 CuCl_2 、 MnCl_2 或 $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$ 溶于去离子水中, 制备各种离子溶液 (SO_4^{2-} 、 NO_3^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 CH_3COO^- 、 NH_4^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Ag^+ 、 Zn^{2+} 、 Hg^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Pb^{2+} 和肝), 浓度均为 3 mol/L, 备用.

2 结果与分析

2.1 Cy-2 对肝的检测灵敏度研究

为探究 Cy-2 对肝的光学响应, 采用紫外-可见分光光度计测定不同浓度肝对 Cy-2 的吸收光谱影响; 采用小动物光声成像系统测定加入不同浓度肝后的 Cy-2 探针在 808 nm 处光声强度 $P(808)$ 变化.

向 Cy-2 (10 $\mu\text{mol/L}$) 溶液中, 逐渐加入肝 (0 ~ 10 $\mu\text{mol/L}$), 测定不同浓度的肝对 Cy-2 溶液吸收光谱的影响, 结果如图 2. 随着溶液中肝浓度的增高, Cy-2 溶液体系在波长为 808 nm 处的光密度 $D(808)$ 显著下降, 而 550 nm 处的光密度 $D(550)$ 明显升高. 同时, 在肝浓度由 0 ~ 10 $\mu\text{mol/L}$ 变化

时, 伴有明显的颜色变化 (图 2 插图). 在肝浓度为 0 ~ 5 $\mu\text{mol/L}$ 内, Cy-2 在 808 nm 和 550 nm 处的光密度比值 $D(808)/D(550)$ 与肝浓度具有良好的线性关系, 如图 3. 依据图 3 (b) 的线性关系, 可以根据 $D(808)/D(550)$ 比值推算出待测物中肝的浓度.

图2 Cy-2 (10 $\mu\text{mol/L}$) 与不同浓度 (0 ~ 10 $\mu\text{mol/L}$) 肝反应后的吸收光谱图

Fig. 2 Absorption spectra of Cy-2 solutions (10 $\mu\text{mol/L}$) after reacting with different concentrations of hydrazine (0 ~ 10 $\mu\text{mol/L}$)

(a) $D(808)/D(550)$ 随肝浓度变化

(b) $D(808)/D(550)$ 与肝浓度关系

图3 Cy-2 与不同浓度肝反应后的 $D(808)/D(550)$

Fig. 3 $D(808)/D(550)$ of Cy-2 against the concentration of hydrazine

然后,测定不同浓度的肼对 Cy-2 溶液光声强度的影响.向 Cy-2 ($10\ \mu\text{mol/L}$) 溶液中分别加入不同浓度的肼 ($0\sim 10\ \mu\text{mol/L}$),结果如图 4.随着溶液中肼浓度的增高,探针的 $P(808)$ 明显下降,且在一定浓度内 ($0\sim 10\ \mu\text{mol/L}$), $P(808)$ 与肼浓度具有良好的线性关系,如图 5,肼检测限为 $0.50\ \mu\text{mol/L}$.

图 4 Cy-2 与不同浓度肼 ($0\sim 10\ \mu\text{mol/L}$) 反应后,在 $808\ \text{nm}$ 处光声图像

Fig. 4 PA images of Cy-2 in the presence of different concentrations of hydrazine at $808\ \text{nm}$

图 5 探针 $P(808)$ 与肼浓度呈线性关系

Fig. 5 $P(808)$ of Cy-2 against the concentration of hydrazine

2.2 Cy-2 对肼的检测选择性研究

为探究 Cy-2 对肼的选择性,利用紫外-可见光谱和光声成像技术,共同验证探针 Cy-2 对肼的识别特异性.向 Cy-2 ($10\ \mu\text{mol/L}$) 的甲醇溶液中,分别加入 $100\ \mu\text{mol/L}$ 的 N_2H_4 、 NO_3^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 SO_4^{2-} 、 CH_3COO^- 、 NH_4^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Ag^+ 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Hg^{2+} 和 Pb^{2+} ,待反应 $5\ \text{min}$ 后,检测各反应溶液的吸收光谱,结果如图 6.由图 6 可见,只有加入肼的溶液的吸收峰位置

发生显著的蓝移,在 $808\ \text{nm}$ 处的吸收峰消失,在 $550\ \text{nm}$ 处出现新的吸收峰,而其他溶液的吸收光谱几乎没有变化.如图 7 所示,只有加入肼的 Cy-2 溶液颜色由原来的绿色变成了红色, $D(808)/D(550)$ 比值降低;而加入其他离子的溶液颜色及 $D(808)/D(550)$ 比值均无明显变化,表明 Cy-2 对肼检测的特异性很好.

图 6 Cy-2 与 $100\ \mu\text{mol/L}$ 的肼和其他离子作用的吸收光谱图

Fig. 6 Absorption spectra of Cy-2 with the addition of $100\ \mu\text{mol/L}$ of hydrazine and other ions

1 为 Cy-2; 2 为 SO_4^{2-} ; 3 为 NO_3^- ; 4 为 Cl^- ; 5 为 Br^- ; 6 为 CH_3COO^- ; 7 为 NH_4^+ ; 8 为 Na^+ ; 9 为 K^+ ; 10 为 Ag^+ ; 11 为 Zn^{2+} ; 12 为 Hg^{2+} ; 13 为 Mg^{2+} ; 14 为 Cu^{2+} ; 15 为 Mn^{2+} ; 16 为 Pb^{2+} ; 17 为 N_2H_4

图 7 Cy-2 分别与肼、其他离子 ($100\ \mu\text{mol/L}$) 作用后颜色及 $D(808)/D(550)$ 比值变化

Fig. 7 Color changes of Cy-2 towards $100\ \mu\text{mol/L}$ of hydrazine and other ions and $D(808)/D(550)$ of Cy-2 in the presence of hydrazine and other ions

随后,利用光声成像来研究 Cy-2 对肼的识别特异性.向 Cy-2 ($10\ \mu\text{mol/L}$) 的甲醇溶液中,分别加入 $100\ \mu\text{mol/L}$ 的 N_2H_4 、 NO_3^- 、 Cl^- 、 Br^- 、

SO_4^{2-} 、 CH_3COO^- 、 NH_4^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Ag^+ 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Hg^{2+} 和 Pb^{2+} , 待反应 5 min 后, 测得各反应液的光声信号强度. 如图 8 和图 9, 只有加入肼溶液的探针在 808 nm 处的光声信号强度下降, 而其他离子的加入都不会引起明显变化, 实验结果再次表明 Cy-2 对肼具有很好的选择性.

图 8 Cy-2 分别与肼、其他离子 (100 $\mu\text{mol/L}$) 作用后在 808 nm 处光声信号变化

Fig. 8 PA images of Cy-2 at 808 nm with 100 $\mu\text{mol/L}$ of hydrazine and other ions

1 为 Cy-2; 2 为 SO_4^{2-} ; 3 为 NO_3^- ; 4 为 Cl^- ; 5 为 Br^- ; 6 为 CH_3COO^- ; 7 为 NH_4^+ ; 8 为 Na^+ ; 9 为 K^+ ; 10 为 Ag^+ ; 11 为 Zn^{2+} ; 12 为 Hg^{2+} ; 13 为 Mg^{2+} ; 14 为 Cu^{2+} ; 15 为 Mn^{2+} ; 16 为 Pb^{2+} ; 17 为 N_2H_4

图 9 Cy-2 分别与肼、其他离子 (100 $\mu\text{mol/L}$) 作用后 $P(808)$ 定量值

Fig. 9 Quantized $P(808)$ after Cy-2 responding to 100 $\mu\text{mol/L}$ of hydrazine and other ions

结 语

本研究设计并合成了一种以花菁类染料为母体的光声分子探针 Cy-2, 实现了肼的光声检测. 该探针在波长 808 nm 处具有较强的光声信号. 当探针

分子与肼作用后, 随着溶液中肼浓度的增高, 分子探针在 808 nm 处的光密度显著下降, 而 550 nm 处的光密度明显升高, 且在一定浓度范围内 (0 ~ 10 $\mu\text{mol/L}$), $D(808)/D(550)$ 与肼浓度具有良好的线性关系. 同时, 新型分子探针 808 nm 处的光声信号强度也随着肼浓度增加而降低, 在肼浓度为 0 ~ 10 $\mu\text{mol/L}$ 内, $P(808)$ 与肼浓度呈良好的线性关系, 肼检测限为 0.50 $\mu\text{mol/L}$. 该探针合成方法简单, 并能够对肼实现快速高效的光声检测, 有望用于在体或深层组织肼的检测.

致 谢: 感谢深圳大学丽湖校区测试中心的支持!

基金项目: 国家重点基础研究发展计划资助项目 (2018YFA0704003)

作者简介: 蒋超 (1994—), 深圳大学硕士研究生. 研究方向: 分子影像学纳米医学. E-mail jiangchao2017@email.szu.edu.cn

引 文: 蒋超, 林静, 黄鹏. 新型近红外花菁类光声探针用于肼检测[J]. 深圳大学学报理工版, 2020, 37(1): 33-38.

参考文献 / References:

- [1] HU Lirong. Research on application of hydrazine hydrate as reductant in organic synthesis [J]. Chemical Industry Times, 2012, 26(4): 41-58.
- [2] SELVAKUMAR S, SOMANATHAN N, REDDY K A. Chemiresistor sensors based on conducting polymers for hypergolic propellants and acidic vapors of rocket exhaust plumes: a review [J]. Propellants Explosives Pyrotechnics, 2013, 38(2): 176-189.
- [3] REILLY C A, AUST S D. Peroxidase substrates stimulate the oxidation of hydrazine to metabolites which cause single-strand breaks in DNA [J]. Chemical Research in Toxicology, 1997, 10(3): 328-334.
- [4] GARROD S, BOLLARD M E, NICHOLLST A W, et al. Integrated metabonomic analysis of the multiorgan effects of hydrazine toxicity in the rat [J]. Chemical Research in Toxicology, 2005, 18(2): 115-122.
- [5] SULTANA W, ERAIAH B, VASAN H N. Efficient polyglycine modified Au electrode for the detection of hydrazine [J]. Analytical Methods, 2012, 4(12): 4115-4120.
- [6] ABDUL AZIZ M, KAWDE A N. Gold nanoparticle-modified graphite pencil electrode for the high-sensitivity detection of hydrazine [J]. Talanta, 2013(115): 214-221.
- [7] WANG J, CHEN Liang. Hydrazine detection using a tyrosinase-based inhibition biosensor [J]. Analytical Chemistry, 1995, 67(20): 3824-3827.

- [8] MCBRIDE W R, HENRY R A, SKOLNIK S. Potentiometric titration of organic derivatives of hydrazine with potassium iodate [J]. *Analytical Chemistry*, 1953, 25 (7): 1042-1046.
- [9] GOSWAMI S, AICH K, DAS S, et al. A reaction based colorimetric as well as fluorescence ‘turn on’ probe for the rapid detection of hydrazine [J]. *RSC Advances*, 2014, 4(27): 14210-14214.
- [10] LI Biao, HE Zhaoshuai, ZHOU Hanxin, et al. Reaction based colorimetric and fluorescence probes for selective detection of hydrazine [J]. *Dyes and Pigments*, 2017 (146): 300-304.
- [11] YU Fabiao, LI Peng, SONG Ping, et al. An ICT-based strategy to a colorimetric and ratiometric fluorescence probe for hydrogen sulfide in living cells [J]. *Chemical Communications*, 2012, 48(23): 2852-2854.
- [12] CHEN Xiaoqiang, TIAN Xizhe, SHIN I, et al. Fluorescent and luminescent probes for detection of reactive oxygen and nitrogen species [J]. *Chemical Society Reviews*, 2011, 40(9): 4783-4804.
- [13] FRANGIONI J V. In vivo near-infrared fluorescence imaging [J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2003, 7(5): 626-634.
- [14] XU Jingjuan, ZHAO Weiwei, SONG Shiping, et al. Functional nanoprobe for ultrasensitive detection of biomolecules: an update [J]. *Chemical Society Reviews*, 2014, 43(5): 1601-1611.
- [15] ZENG Leli, MA Gongcheng, LIN Jing, et al. Photoacoustic probes for molecular detection: recent advances and perspectives [J]. *Small*, 2018, 14(30): e1800782.
- [16] WANG Sheng, LIN Jing, WANG Tianfu, et al. Recent advances in photoacoustic imaging for deep-tissue biomedical applications [J]. *Theranostics*, 2016, 6 (13): 2394-2413.
- [17] XIE Chen, ZHEN Xu, LYU Yan, et al. Nanoparticle regrowth enhances photoacoustic signals of semiconducting macromolecular probe for in vivo imaging [J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(44): 1703693.
- [18] LIU Yajing, LIU Huanhuan, YAN Huixiang, et al. Aggregation-induced absorption enhancement for deep near-infrared II photoacoustic imaging of brain gliomas in vivo [J]. *Advanced Science*, 2019, 6(8): 1801615.
- [19] LIU Yajing, YANG Yanping, SUN Mingjian, et al. Highly specific noninvasive photoacoustic and positron emission tomography of brain plaque with functionalized croconium dye labeled by a radiotracer [J]. *Chemical Science*, 2017, 8(4): 2710-2716.
- [20] LI Weitao, CHEN Ronghe, LV (LÜ) Jing, et al. In vivo photoacoustic imaging of brain injury and rehabilitation by high-efficient near-infrared dye labeled mesenchymal stem cells with enhanced brain barrier permeability [J]. *Advanced Science*, 2018, 5(2): 1700277.
- [21] WANG Sheng, LIN Jing, WANG Zhantong, et al. Core-satellite polydopamine-gadolinium-metallofullerene nanotheranostics for multimodal imaging guided combination cancer therapy [J]. *Advanced Materials*, 2017, 29 (35): 1701013.
- [22] LI Chunxiao, ZHANG Yifan, LI Zhiming, et al. Light-responsive biodegradable nanorattles for cancer theranostics [J]. *Advanced Materials*, 2018, 30: 1870049.
- [23] QIN Xialing, LI Fan, ZHANG Yifan, et al. In vivo photoacoustic detection and imaging of peroxynitrite [J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(15): 9381-9385.
- [24] HUANG Yan, LI Fan, MA Gongcheng, et al. Aggregation induced photoacoustic detection of mercury (II) ions using quaternary ammonium group-capped gold nanorods [J]. *Talanta*, 2018, 187: 65-72.
- [25] LIU Yi, WANG Sheng, MA Ying, et al. Ratiometric photoacoustic molecular imaging for methylmercury detection in living subjects [J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(17): 1606129.
- [26] ZENG Leli, MA Gongcheng, XU Han, et al. In vivo chemoselective photoacoustic imaging of copper (II) in plant and animal subjects [J]. *Small*, 2019, 15(6): e1803866.
- [27] MA Gongcheng, GAO Xiaoting, JIANG Chao, et al. pH-Responsive nanoprobe for in vivo photoacoustic imaging of gastric acid [J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91(21): 13570-13575.
- [28] GAO Xiaoting, MA Gongcheng, JIANG Chao, et al. In vivo near-infrared fluorescence and photoacoustic dual-modal imaging of endogenous alkaline phosphatase [J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91(11): 7112-7117.
- [29] LI Lei, SHEMETOV A A, BALOBAN M, et al. Small near-infrared photochromic protein for photoacoustic multi-contrast imaging and detection of protein interactions in vivo [J]. *Nature Communications*, 2018, 9 (1): 2734.
- [30] MÄRK J, DORTAY H, WAGENER A, et al. Dual-wavelength 3D photoacoustic imaging of mammalian cells using a photoswitchable phytochrome reporter protein [J]. *Communications Physics*, 2018, 1(1): 3.

【中文责编：晨 兮；英文责编：新 谷】