

# Research Progress in Nanodiagnosics

Jiandong Han, Eerdun, Meiling Wang, Yanqing Du, Fengying Liang, Gegentana\*

Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia  
Email: \*523074081@163.com

Received: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2019; accepted: Mar. 13<sup>th</sup>, 2019; published: Mar. 20<sup>th</sup>, 2019

## Abstract

Cancer has become the second leading cause of death in humans. The current clinical problem is that the diagnosis and prognosis classification of tumors are based on clinical symptoms and pathological factors, which are not enough to reflect the clinical dynamics of individual tumor patients. It is not able to completely predict the diagnosis and treatment of tumors. Anticancer agents still cannot distinguish between cancer cells and normal cells, resulting in systemic toxicity and serious adverse reactions. Nanomaterials have unique acoustic, optical, electrical, thermal, magnetic and mechanical properties, which are early warning and personalized for tumors. Treatment brings new opportunities. At present, nanoparticle-based early tumor marker detection technology, *in vivo* dynamic multi-mode imaging diagnostic technology, imaging therapy integration technology based on nanoparticle photothermal conversion effect, nano sustained release drug and nano drug delivery device have become researches. Hot spots and significant progress has been made. Nano-materials and micro-nano manufacturing technology based on tumor diagnosis and treatment technology is expected to become an effective means to overcome tumors.

## Keywords

Ultrasound, Diagnosis, Clinical

# 纳米诊断学的研究进展

韩建冬, 额尔敦, 王美玲, 杜艳青, 梁凤英, 格格塔娜\*

内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特  
Email: \*523074081@163.com

收稿日期: 2019年2月23日; 录用日期: 2019年3月13日; 发布日期: 2019年3月20日

## 摘要

癌症已成为人类第二大死因。目前临床的问题是: 肿瘤的诊断与预后分类是建立在临床症状与病理因素

\*通讯作者。

基础上,不足以反映肿瘤个体患者临床的全部动态过程,并不能够完全预测肿瘤诊断与治疗效果;临床绝大多数抗癌制剂仍不能区分癌细胞与正常细胞,结果导致了系统性的毒性与严重不良反应,纳米材料具有独特的声、光、电、热、磁和力学性能,为肿瘤的预警与个性化治疗带来了新的机遇。目前,基于纳米粒子的早期肿瘤标志物检测技术、活体动态多模式影像诊断技术、基于纳米粒子光热转换效应基础上的显像治疗一体化技术、纳米缓释药物与纳米药物递送器件已成为研究热点,并已取得了重大进展。纳米材料与微纳制造技术基础上的肿瘤诊断治疗技术,有望成为攻克肿瘤的有效手段。

## 关键词

超声, 诊断, 临床

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

纳米技术在诊断应用中显示出满足临床实验室对灵敏度和成本效益的严格。新的纳米诊断工具包括量子点,金纳米粒子和悬臂。量子点是用于诊断应用的最有希望的纳米结构,是具有高光稳定性,单波长激发和尺寸可调发射的半导体纳米晶体。量子点和磁性纳米颗粒可用于特定分析物的条形码。金和磁性纳米粒子是生物条形码测定的关键组分,已被提出作为PCR的未来替代品。目前需要进一步开展工作,以全面优化这些用于临床实验室环境的诊断纳米技术,并解决与量子点相关的潜在健康和环境风险[1]。

追求能够检测越来越少量的生物分子的方法可以追溯到20世纪70年代中期。然而,纳米技术领域的许多进展和大部分研究,特别是纳米粒子和光学检测方法的发展,仅在过去十年中迅速发展。纳米技术被定义为使用纳米规模的材料,器件或系统。纳米诊断学被定义为纳米技术用于临床诊断目的,旨在满足临床诊断的需求,以提高灵敏度和早期发现疾病。对灵敏度的需求增加需要在分析物分子和产生信号的颗粒之间发生诊断上显著的相互作用,从而能够检测单个分析物分子[2]。纳米技术实现了分析物与信号产生粒子之间的一对一相互作用。

在大多数基于纳米颗粒的测定中的主要是纳米颗粒标记或探针与靶生物分子的结合,其将产生靶生物分子的可测量的信号特征。已经将多种探针用于此目的,包括量子点,纳米壳和金属纳米颗粒[3]。在生物系统中起作用的探针必须是水溶性且稳定的,与周围环境的相互作用最小。对于荧光读数,理想情况下探针应具有高荧光量子产率和最小的光漂白率以产生可检测的信号。目前,最有前景的临床诊断纳米技术包括量子点,悬臂和金纳米粒子。量子点是用于诊断应用的最常用且有前景的纳米结构。量子点是半导体纳米晶体,其特征在于强吸光度,可用作生物分子的荧光标记。典型的量子点具有2~8 nm的直径,并且通常由包含在具有较大光谱带隙的另一半导体材料的壳中的半导体材料组成的芯构成[4]。

## 2. 量子点纳米

根据所需的应用,有几种合成具有各种性质的纳米晶体的策略。基于一般相转移和在合成期间在液体,固体和溶液界面处发生的分离机制,已经开发了用于合成量子点的便利策略。量子点可以与抗体,寡核苷酸或适体缀合,或用链霉抗生物素蛋白包被。这有助于将量子点导向目标分析物。此外,量子点可用作非特异性荧光标记。量子点既不是水溶性的也不是生物相容的,但是可以使用许多策略来制备生

物相容性量子点。这些包括用水溶性配体进行硅烷化或表面涂覆(与含巯基的分子或有机膦, 胺交换)。其他方法包括用嵌段共聚物胶束, 磷脂胶束, 聚合物珠(纳米或微米)或壳, 或两亲多糖包封。为了促进与抗生物素蛋白缀合以检测生物素化的靶标, 已经用二氢硫辛酸修饰了量子点。基于在两亲聚合物内包封纳米晶体的合成已经用于制备 CdSe/ZnS 量子点, 其是最常用的量子点之一。用巯基乙酸涂覆纳米晶体也已用于溶解 CdSe/ZnS 量子点。量子点的操作和检测。当量子点吸收能量高于组成半导体的带隙能量的光子时, 产生激子或电子对。结果, 由于在较短波长处吸收的可能性增加, 出现宽带吸收光谱。激子的返回, 特征是长寿命 10 ns, 到较低的能量状态, 导致发射具有窄对称能带的光子。据报道, 量子点的发射寿命为 5~40 ns, 而常规有机染料的发射时间为 0.5~2 ns。这产生强烈, 稳定的荧光信号。当纳米晶体或量子点的尺寸小于玻尔激子半径(其被定义为材料的激发态中的正电荷和负电荷之间的自然分离距离)时, 光子的能级被量化。因此, 量子点大小与量化能级的值之间存在直接关系。这种效应称为量子限制效应, 并为量子点提供了独特的名称。跟踪和检测量子点的方法很多, 包括荧光测定法和几种类型的显微镜检查, 例如荧光, 共聚焦, 全内反射, 宽视场荧光, 原子力和多光子显微镜。监测或检测技术的选择取决于使用量子点的应用类型, 例如体外诊断或成像[5]-[10]。

量子点的特点和优势: 使用多个量子点标签可实现目标的光学条形码。这可以通过选择具有窄发射光谱的量子点标记来实现, 所述量子点标记可以在光谱上彼此隔离并且可以在相同波长下激发。这种多色光学标签可以用作特定分析物的特定条形码, 因为一个光波长可以指向样品, 从而产生清晰, 独特和特征性的信号组。现在可以通过将不同尺寸的量子点嵌入聚合物微珠来实现这一点。从理论上讲, 仅使用 10 个强度等级和 6 种颜色就可以编码超过 1106 个核酸或蛋白质序列。使用嵌入聚合物微珠中的量子点的光学条形码系统具有 99.9% 的准确度, 因为珠子的高再现性[11]-[16]。量子点优于传统有机染料和荧光团的优点是它们的光学可调性, 耐光漂白, 通过单一波长的光激发各种量子点(用于多路复用), 窄发射带, 以及在缀合到生物分子后光学性质的优异稳定性。目前, 量子点技术的当前功能可以同时运行多达 40,000 个分析。量子点对于诊断应用非常有吸引力, 因为它们不需要激光用于激发, 并且因为检测所需的仪器很简单, 例如荧光计和荧光显微镜。使用量子点标记进行 DNA 检测有助于克服使用有机染料进行 DNA 标记时遇到的两个最重要的问题; 由于光漂白和随后的自由基形成以及干扰 DNA-蛋白质相互作用而导致 DNA 分子的裂解。量子点避开了这些问题, 并且还允许双色确定单个 DNA 分子的方向。这是通过在线性 DNA 分子的两端使用生物素和地高辛标记的 DNA 来实现的。标记的 DNA 分子在玻璃表面上梳理并通过使用链霉抗生物素蛋白或抗体偶联的量子点和荧光显微镜检测。尽管量子点具有很高的潜力, 但在应用中存在一些可能的技术困难, 以及相当大的安全问题。半导体纳米晶体或量子点由于其相对大的表面积而可能经受降低的发光活性。使用量子点的早期问题包括制造过程中的再现性和溶液中的淬灭(来自分子碰撞)。大多数这些问题已被克服, 但其他问题可能会随着新量子点的发展而出现[17] [18] [19]。关于量子点在细胞区室或多组分分子复合物中达到目标的能力也存在问题。这个问题会影响该技术的灵敏度。CdSe/ZnS 量子点的固有性质也带来了相当大的技术问题。它们不会在近红外区域发射。因此, 它们不能用于全血分析, 但是, 它们可以与血清和其他体液一起使用。

量子点是 Harm 等人引入的荧光免疫测定的核心[20]。用于检测前列腺特异性抗原(PSA)。他们的分析使用 107 nm 量子点 s, 其中  $\beta$ -二酮包含销分子(30,000 分子)并涂有链霉抗生物素蛋白。并使用时间分辨荧光计进行信号检测。在固相和液相中都实现了 PSA 检测, 并且使用荧光显微镜也可以观察到各个 PSA 分子。量子点最近也被用于光学检测乙酰胆碱。水溶性 CdSe/ZnS 量子点 s 的表面被 p-磺酸根[4]芳烃的四己醚衍生物修饰, 用于首次成功检测神经递质。量子点还与抗体偶联并用于靶向已被编码 Pgp 的质粒瞬时转染的 HeLa 细胞中的膜蛋白 P-糖蛋白(Pgp)。缀合过程以两种不同的方式完成。第一种方法涉及 Pgp 一抗的生物素化并使其与抗生物素蛋白包被的量子点结合。第二种方法使用工程化的衔接蛋白, 其对 Pgp

抗体的 Fc 区具有亲和力, 并静电吸引到 Pgp 抗体。两种方法都提供了量子点与转染细胞的特异性结合, 并产生了清晰的荧光信号。

多肽也已经与量子点缀合, 例如 Akerman 等人的工作。这些研究人员将 3 种不同的多肽与量子点结合, 以在体外和体内靶向肺内皮细胞, 脑内皮细胞和乳腺癌细胞。与合适的肽缀合的量子点的显微注射也可以靶向细胞器, 如细胞核或线粒体。应用量子点的另一个有希望的领域是癌症的检测。已经开发了用于检测 SKBR-3 乳腺癌细胞上的受体 Her2。该测定使用与 Her2 标记结合的人源化抗 Her2 抗体和生物素化的山羊抗人 IgG 二抗。链霉抗生物素蛋白包被的量子点通过生物素化的二抗检测标记物 Her2(13,24)。这种组合比使用量子点-链霉抗生物素蛋白缀合物(非常弱的信号)或单独的量子点-IgG(24)更成功。类似地, 量子点-链霉抗生物素蛋白缀合物已用于成功检测细胞内靶标, 包括小鼠 3T3 成纤维细胞, 核抗原和 F-肌动蛋白丝中的微管。量子点和发射光谱的特异性使得能够检测具有单个激发波长的 2 个细胞靶标。这些研究人员分别使用量子点-IgG(发射最大值为 535 nm)和量子点-链霉抗生物素蛋白(发射最大值为 630 nm)来检测 SK-BR-3 癌细胞中的 Her2 和核抗原。

成像应用: 量子点在细胞成像中具有应用。注射到小鼠尾静脉中的抗体偶联的量子点成功检测前列腺癌异种移植瘤。小鼠的光谱图像清楚地显示了靶标量子点的位置。Larson 等人描述了更普遍的成像应用。将水溶性量子点注入小鼠体内, 对皮肤和脂肪组织进行成像。尽管这两种组织都具有高光散射特性。量子点的另一个潜在用途是血管造影。量子点的高光稳定性是其在成像应用中具有高潜力的主要原因。荧光相关光谱表明水溶性量子点的稳定性超过 9 个月。金纳米粒子金纳米粒子和金纳米壳为 DNA 和蛋白质的检测提供了极大的灵敏度。它们可用于标记 DNA 或蛋白质分子(包括抗体), 然后可以与其各自的靶标结合。表面等离子体共振是一种光学技术, 其测量吸附在金属上的非常薄的材料层的折射率。它提供动态表面事件的实时原位分析, 并能够确定表面相互作用的吸附和解吸速率。由与靶标结合的局部相邻的金纳米颗粒标记的相互作用产生的等离子体-等离子体共振产生可用于检测的光学性质的变化[21]。众所周知, 由于这种效应, 金胶体的特征红色在胶体聚集上变成蓝紫色。

### 3. 金纳米粒子

金纳米粒子可以涂银壳; 镀银金颗粒(尺寸为 40~100 纳米)具有很强的光散射特性, 可以通过标准的暗视野显微镜和白光照明轻松检测。比传统的基于荧光团的方法低 50 倍。金纳米壳可以对全血样品进行直接, 快速和经济可行的分析。这些纳米壳由具有介电芯的同心球形纳米颗粒组成, 介电芯通常由金硫化物或二氧化硅组成, 被薄金壳包围。芯和外壳的相对厚度的变化允许金的光学共振进入中红外区域。可以使用对表面特性的进一步操作来将吸收波长范围扩展到近红外线, 刚好高于血红蛋白的吸收并且低于水的吸收波长范围。此功能有助于避免血红蛋白的干扰, 并允许直接分析全血。纳米壳的另一个优点是其特殊的生物相容性, 因为它们的行为几乎与金胶体的行为相同。纳米壳的这些特性, 以及可调性(用纳米粒子大小改变)它们的光学性质可以允许开发能够同时分析多种抗原的免疫测定法。生物条形码测定(BCA)已被用于检测 PSA(前列腺特异抗原)等蛋白质, PSA 是前列腺癌和乳腺癌的重要标志物。BCA 测定使用 2 种不同的探针。第一种是与 PSA 单克隆抗体缀合的磁性微粒, 第二种探针是附着有 PSA 多克隆抗体和“条形码”寡核苷酸的金纳米粒子。在该测定中, PSA 夹在与 2 个探针缀合的 2 种抗体之间。含有抗原的复合物通过磁性微粒与混合物的其余部分磁性分离。磁场将未结合的磁性微粒吸引到容器的壁上, 仅留下参与检测的那些颗粒。然后洗涤分离的复合物使条形码寡核苷酸与纳米颗粒去杂交[22]。游离寡核苷酸充当感兴趣靶标的报道分子并且能够检测 PSA。条形码通过常规 DNA 检测方法或敏感银扩增检测。这是一种快速测定, 通过改变磁性微粒探针的浓度来控制反应平衡, 也可以提高灵敏度。此外, 与直接将 DNA 连接到抗体相比, 所涉及的缀合步骤相对容易实现。多重化潜力仅受可针对不同抗原分析

物的抗体数量的限制。然而，这种类型的测定对于实际临床应用可能过于敏感。

#### 4. 纳米悬臂

纳米悬臂，类似于原子力显微镜中使用的小梁，通过使用纳米机械偏转起作用。微机械加工的硅悬臂用于监测分子事件，例如 DNA 杂交。对于 DNA 检测，悬臂表面保持能够结合特定靶标的特定 DNA 序列。悬臂扫描样品，当发现目标 DNA 序列时，与悬臂单链 DNA 发生杂交。这会在梁上产生机械应力，随后会发生偏转。结合事件扰乱了平衡，产生的纳米反射与 DNA 杂交的量成比例；然后产生光信号。该技术可用作微阵列，允许多种分析。此外，悬臂阵列可以检测分子目标而无需标记目标。但是，这种均匀的方法需要进一步发展以解决非特异性结合问题。基于悬臂的分析的早期工作使用具有微米尺寸的悬臂。新的制造方法使得能够生产和表征具有纳米尺寸的悬臂。测定。悬臂也已用于检测 PSA。单反应试验成功检测了其他蛋白质中的 PSA [23]。悬臂也可用于检测微生物，例如肠沙门氏菌。通过使用氮化硅悬臂成功地原位检测该病原体。如扫描电子显微照片所示，只有 25 种生物应该足以成功检测。悬臂阵列也可用于检测心肌钙蛋白，心肌钙蛋白是心肌损伤的公认生物标志物。此外，该测定技术可用于呼吸分析以检测丙酮和二甲胺。

#### 5. 展望

纳米诊断学的潜力源于大多数生物分子和细胞器落入纳米尺度的事实。例如，典型的蛋白质具有 5 nm 的大小。用于检测的纳米颗粒可以合成在相同大小的区域内。当前的诊断方法测量或确定特定属性作为单元或粒子集合的各个贡献的平均值。因此，这些方法不传达关于异质群体中的个体成员或群体内各种成员的生命的任何信息。大多数基于纳米技术的检测方法适合自动化并且不需要分离步骤，这一事实无疑增加了它们对临床科学家的吸引力。纳米诊断学领域提供的改善临床诊断的主要是提高灵敏度和加快检测速度。随着纳米技术的发展，包括自动化和规模经济，这种诊断测试过程的成本可能会与其他测试模式的成本相当或更低。

量子点最突出的问题是毒性。量子点具有对人类具有高毒性的基本成分(例如镉)的事实引起严重的安全问题。之前提到的许多研究都使用浓度刚好足以达到最佳标记的量子点，使用时间从几小时到几天不等。这些研究的作者发现在研究期间对细胞功能或发育没有不利影响。然而，在较高的量子点浓度下，非洲爪蟾胚胎发育受到影响。对于体内研究，仍然存在的问题是量子点的表面涂层(如果使用的话)是否足够强大以防止核心金属和半导体泄漏到正在研究的生物系统，导致有关量子点和其他纳米结构用于人类安全性问题的相同因素导致环境安全问题。具体而言，量子点可以储存和处理而不会泄漏所用的有毒金属，此外，如果有机体暴露于某些纳米结构的毒性物质，我们怎样才能确保有毒物质不会在生态系统中积聚，即使有机体本身没有经历暴露的不良后果，结论增加灵敏度和速度以及降低成本和劳动力的前景使纳米诊断成为当前诊断技术的有吸引力的替代方案[24]。量子点的潜在诊断用途很多，最有希望的应用是肿瘤检测，组织成像，细胞内成像，免疫组织化学，感染因子检测，多重诊断和荧光免疫测定。量子点在体内成像方面也具有相当大的潜力，但是对患者和环境的毒性也存在顾虑。这些技术众多，应用不断增加，其中量子点，金纳米粒子处于领先地位。多种类型的纳米颗粒在形状和性质上不同，其中可以用于特定的诊断应用。PCR 可能很快失去其作为 BCA DNA 检测金标准的领先地位，从而提高灵敏度和安全性。悬臂也可能挑战 PCR，但程度远小于 BCA。随着时间的推移，纳米诊断学可能变得非常具有成本效益，就像目前一样一些磁性纳米粒子的情况。这应该允许更好的临床诊断服务，特别是在经济贫困地区。这些技术也可以应用于护理点测试和芯片实验室技术。纳米诊断学是否会取代现有的诊断方法还有待观察。这些纳米诊断技术的许多方面需要进一步评估，尤其是安全问题。

## 参考文献

- [1] Huda, W. (2002) Effective Doses to Adult and Pediatric Patients. *Pediatric Radiology*, **32**, 272-279. <https://doi.org/10.1007/s00247-002-0680-0>
- [2] Hollingsworth, C.L., Yoshizumi, T.T., Frush, D.P., et al. (2007) Pediatric Cardiac-Gated Angiography: Assessment of Radiation Dose. *American Journal of Roentgenology*, **189**, 12-18. <https://doi.org/10.2214/AJR.06.1507>
- [3] Chapple, C.L., Willis, S. and Frame, J. (2002) Effective Dose in Pediatric Computed Tomography. *Physics in Medicine & Biology*, **47**, 107-115. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/1/308>
- [4] Brenner, D., Elliston, C., Hall, E. and Berdon, W. (2001) Estimated Risks of Radiation-Induced Fatal Cancer from Pediatric CT. *American Journal of Roentgenology*, **176**, 289-296. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.2.1760289>
- [5] McCollough, C.H. and Zink, F.E. (1999) Performance Evaluation of a Multi-Slice CT System. *Medical Physics*, **26**, 2223-2230. <https://doi.org/10.1118/1.598777>
- [6] Mori, S., Nishizawa, K., Ohno, M. and Endo, M. (2006) Conversion Factor for CT Dosimetry to Assess Patient Dose Using a 256-Slice CT Scanner. *The British Journal of Radiology*, **79**, 888-892. <https://doi.org/10.1259/bjr/66519303>
- [7] Mori, S., Endo, M., Nishizawa, K., Murase, K., Fujiwara, H. and Tanada, S. (2006) Comparison of Patient Doses in 256-Slice CT and 16-Slice CT Scanners. *The British Journal of Radiology*, **79**, 56-61. <https://doi.org/10.1259/bjr/39775216>
- [8] Thomson, F.J., Paulson, E.K., Yoshizumi, T.T., Frush, D.P. and Nelson, R.C. (2003) Single versus Multidetector Row CT: Comparison of Radiation Doses and Dose Profiles. *Academic Radiology*, **10**, 379-385.
- [9] Berns, E.A., Hendrick, R.E. and Cutter, G.R. (2002) Performance Comparison of Full-Field Digital Mammography in Clinical Practice. *Medical Physics*, **29**, 830-834. <https://doi.org/10.1118/1.1472497>
- [10] Fischbach, F., Rieke, J., Freund, T., et al. (2002) Flat Panel Digital Radiography Compared with Storage Phosphor Computed Radiography: Assessment of Dose versus Image Quality in Phantom Studies. *Investigative Radiology*, **37**, 609-614. <https://doi.org/10.1097/00004424-200211000-00004>
- [11] Kroft, L.J., Veldkamp, W.J., Mertens, B.J., Boot, M.V. and Geleijns, J. (2005) Comparison of Eight Different Digital Chest Radiography Systems: Variation in Detection of Simulated Chest Disease. *American Journal of Roentgenology*, **185**, 339-346. <https://doi.org/10.2214/ajr.185.2.01850339>
- [12] Veldkamp, W.J., Kroft, L.J., Boot, M.V., Mertens, B.J. and Geleijns, J. (2006) Contrast Detail Evaluation and Dose Assessment of Eight Digital Chest Radiography Systems in Clinical Practice. *European Radiology*, **16**, 333-341. <https://doi.org/10.1007/s00330-005-2887-6>
- [13] Neofotistou, V., Tsapaki, V., Kottou, S., Schreiner-Karoussou, A. and Vano, E. (2005) Does Digital Imaging Decrease Patient Dose? A Pilot Study and Review of the Literature. *Radiation Protection Dosimetry*, **117**, 204-210. <https://doi.org/10.1093/rpd/nci718>
- [14] Samei, E., Lo, J.Y., Yoshizumi, T.T., et al. (2005) Comparative Scatter and Dose Performance of Slot-Scan and Full Field Digital Chest Radiography Systems. *Radiology*, **235**, 940-949. <https://doi.org/10.1148/radiol.2353040516>
- [15] Parker, M.S., Hui, F.K., Camacho, M.A., Chung, J.K., Broga, D.W. and Sethi, N.N. (2005) Female Breas Radiation Exposure during CT Pulmonary Angiography. *American Journal of Roentgenology*, **185**, 1228-1233. <https://doi.org/10.2214/AJR.04.0770>
- [16] Hurwitz, L.M., Yoshizumi, T.T., Reiman, R.E., et al. (2006) Radiation Dose to the Female Breast from 16-MDCT Body Protocols. *American Journal of Roentgenology*, **186**, 1718-1722. <https://doi.org/10.2214/AJR.04.1917>
- [17] Einstein, A.J., Henzlova, M.J. and Rajogopalan, S. (2007) Estimating Risk of Cancer Associated with Radiation Exposure from 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography. *JAMA*, **298**, 317-323. <https://doi.org/10.1001/jama.298.3.317>
- [18] Mukundan, S., Wang, P.I., Frush, D.P., et al. (2007) MOSFET Dosimetry for Radiation Dose Assessment of Bismuth Shielding of the Eye in Children. *American Journal of Roentgenology*, **188**, 1648-1650. <https://doi.org/10.2214/AJR.06.1146>
- [19] Neufang, K.F., Zanella, F.E. and Ewen, K. (1987) Radiation Doses to the Eye Lenses in Computed Tomography of the Orbit and Petrous Bones. *European Journal of Radiology*, **7**, 203-205.
- [20] Hopper, K.D., Neuman, J.D., King, S.H. and Kunselman, A.R. (2001) Radioprotection to the Eye during CT Scanning. *American Journal of Roentgenology*, **22**, 1194-1198. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(01\)01224-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(01)01224-7)
- [21] Yeoman, L.J., Howarth, L., Britten, A., Cotterill, A. and Adam, E.J. (1992) Gantry Angulation in Brain CT: Dosage Implications, Effect on Posterior Fossa Artifacts, and Current International Practice. *Radiology*, **184**, 113-116. <https://doi.org/10.1148/radiology.184.1.1609066>
- [22] Huda, W. and McCollough, C.H. (2008) CT of the Heart Radiation Dose Considerations. In: Schoepf, U.C., Ed., *CT of*

---

*the Heart*, 2nd Edition, Humana, Totowa.

- [23] Hurwitz, L.M., Yoshizumi, T.T., Goodman, P., *et al.* (2007) Effective Dose Determination Using an Anthropomorphic Phantom and Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor Technology for Clinical Adult Body Multidetector Array Computed Tomography Protocols. *Journal of Computer Assisted Tomography*, **31**, 544-549. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e31802d3dd2>
- [24] Kusnezow, W., Jacob, A., Walijew, A., Diehl, F. and Hoheisel, J.D. (2003) Antibody Microarrays: An Evaluation of Production Parameters. *Proteomics*, **3**, 254-264. <https://doi.org/10.1002/pmic.200390038>

**知网检索的两种方式:**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2326-3490, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acrvm@hanspub.org](mailto:acrvm@hanspub.org)