

近红外荧光成像在泌尿系统手术中的研究进展

张炜杰, 达尼亚尔·努尔德别克, 阿卜杜热合曼·则比布拉, 乔炳璋, 木拉提·热夏提*

新疆医科大学第一附属医院泌尿外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月9日; 录用日期: 2024年4月2日; 发布日期: 2024年4月9日

摘要

逾一个世纪以来, 外科医生主要靠依靠视觉反馈和临床经验来执行手术操作。然而, 术者对手术区域的准确判断对患者手术预后及后续随访治疗计划的制定至关重要。随着成像技术的不断进步, 计算机断层扫描、核磁共振成像、超声波检查以及X射线等影像学检查日益频繁地被应用于外科手术中, 图像引导下的手术在提供术中导航和辅助决策方面发挥着关键作用。尽管如此, 这些传统的影像学检查手段在实际应用中仍存在一些局限性, 包括放射性X射线或核素辐射的暴露、对带有体内金属植入物患者的使用禁忌、对患者体位的特定要求, 以及术中伪影导致图像分辨率降低等可能。上述问题不仅使外科医生和患者的健康风险增加, 亦可能引起手术过程中的导航误差, 导致健康组织遭到过度切除、病变组织未能被彻底清除或遗漏术中受到损伤的组织器官, 进而影响手术疗效的彻底性。具有诸多优势的光学成像技术有望为改善上述问题带来希望。其中, 近红外窗口又是目前该领域更为先进及具有热点的成像波段。因此本文将对NIR成像在泌尿系手术中的应用作出综述。

关键词

泌尿系统, 荧光成像, 近红外, 外科手术

Research Progress of Near-Infrared Fluorescence Imaging in Urological Surgery

Weijie Zhang, Daniyaer·Nuerdebieke, Abudureheman·Zebibula, Bingzhang Qiao, Mulati·Rexiati*

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 9th, 2024; accepted: Apr. 2nd, 2024; published: Apr. 9th, 2024

Abstract

For more than a century, surgeons have relied on visual feedback and clinical experience to per-
*通讯作者。

文章引用: 张炜杰, 达尼亚尔·努尔德别克, 阿卜杜热合曼·则比布拉, 乔炳璋, 木拉提·热夏提. 近红外荧光成像在泌尿系统手术中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 478-483. DOI: 10.12677/acm.2024.1441047

form surgical operations. However, accurate judgment of the surgical area by the operator is critical to the patient's surgical prognosis and subsequent follow-up treatment planning. With advances in imaging technology, imaging examinations such as computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasonography, and X-rays are being used with increasing frequency in surgery, and image-guided surgery plays a key role in providing intraoperative navigation and aiding decision making. Nonetheless, there are several limitations to the practical application of these traditional imaging modalities, including exposure to radioactive X-ray or nuclide radiation, contraindications to the use of patients with metallic implants in the body, specific requirements for patient positioning, and the possibility of intraoperative artifacts that result in reduced image resolution. These problems not only increase the health risks for surgeons and patients, but also cause navigational errors during surgery, which may lead to over-excision of healthy tissues, incomplete removal of diseased tissues, or omission of tissues or organs that have been damaged during surgery, thus affecting the thoroughness of the surgical outcome. Optical imaging technology with many advantages is expected to bring hope to improve the above problems. Among them, the near-infrared window is currently the more advanced and hot imaging band in this field. Therefore, this paper will give an overview of the application of NIR imaging in urologic surgery.

Keywords

Urinary System, Fluorescence Imaging, Near Infrared, Surgery

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

光学成像技术，作为一种快速发展且前景广阔的先进成像方法，具有包括无侵袭性质、较高的时间及空间分辨率、实时成像能力、出色的目标特异性以及高度敏感性等特点[1]。这些优点使得荧光成像在克服传统影像学检查局限性方面显现出巨大潜力，为提高手术过程中的精确性和安全性提供了新的可能。早期已有众多荧光造影剂获得美国食品药品监督管理局的批准，供外科手术中使用。例如，吲哚菁绿(Indocyanine green, ICG)已被广泛运用于评估肝脏的代谢和排泄功能，以及乳腺癌前哨淋巴结活检，并在临床术前诊断及术中治疗展现出良好应用效果[2]；而另一种常用的亚甲基蓝(Methylene blue, MB)也已有报道指出其在染色甲状旁腺方面的应用[3]。此外，新型探针——IRDye800CW 及其构成的靶向探针目前已获准进入临床试验阶段[4]。伴随越来越多具备卓越荧光特性和病变靶向能力的荧光纳米探针的出现，以及成像技术的不断优化，荧光成像引导的手术技术在多个系统疾病治疗领域的应用已经日益普及。其中，近红外(Near infrared, NIR)荧光成像在生物组织深层成像及图像分辨率更具优势。因此，本文旨在综述 NIR 荧光成像技术在泌尿系统各类疾病手术中的研究进展。

2. 泌尿系肿瘤

肾细胞癌(Renal cell carcinoma, RCC)是泌尿系统较为常见的实性肿瘤，约占所有恶性肿瘤的 3%。在针对此类疾病的手术疗法中，根治性肾切除术与保留肾单位的手术是主要的治疗方案。对于处于较低肿瘤分期，尤其是 T1a 期的患者而言，肾部分切除术被视为临床治疗中的“金标准”[5]。如果能够在尝试彻底切除肿瘤病灶的情况下，尽可能地保留患者的健康肾组织，肾部分切除术能够保留患者的部分肾功能。降低术后发生肾功能不全等相关并发症的风险，从而避免患者需要长期甚至终身接受透析治疗。由

于腹腔镜手术在术中视野有限, 完全发现并清除肿瘤病有时存在困难。因此多个研究尝试将 NIR 荧光成像引入肾部分切除术, 并已取得较好的手术治疗效果。在一项关于囊性肾肿瘤手术切除的临床试验中, 研究人员利用 ICG 在 NIR 二区窗口内优异的荧光特性, 以及探针在病灶周围浓聚时因特征性囊壁而无法进入肿瘤内部的特点, 成功实现囊性肾肿瘤的术中清晰显影以及病灶的完整切除[6]。ASP5354 作为一种主要经肾脏途径清除的荧光纳米探针, 在进入机体后拥有极高的清除速率。Katsunori Teranishi 及其同事[7]使用 ASP5354 荧光探针进行荧光成像引导下的手术。因具有迅速清除的特性, 该探针在肾脏肿瘤部位的累积量极少。同时, 由于恶性病变导致肾单位原有的尿液生成功能降低, 其在病灶区域的积累进一步减少。与上述通过降低病灶荧光强度以切除负荧光区域的方法相同, 这项研究在 NIR 成像的引导下对肾肿瘤组织进行精确切除, 最大限度地保留了正常的肾组织。与此同时, 在肾肿瘤领域中, NIR 靶向性荧光纳米探针也取得了一些令人瞩目的突破进展。一种在 NIR 窗口具有明亮荧光的肽类探针, 是在富含 MMP2/9 分子的肾肿瘤微环境中, 对 $\alpha v \beta 3$ 整合素具有高选择性的荧光纳米探针启动自切割过程而形成的[8]。由于病灶区域的组装过程持续时间较长, 这使得肿瘤区域的荧光强度远高于未在原位形成探针的正常组织, 从而极大地提高了术者对病灶的可视化程度, 对病灶的精准识别能力甚至达到 1 毫米级别。此外, 新型探针 EC17 通过靶向识别肿瘤病灶与正常组织间叶酸受体差异性表达的能力帮助术者判断术后切缘性质[9]。以上研究结果均表明, 通过 NIR 荧光成像的辅助, 术者能够快速识别肿瘤, 对肾脏肿瘤进行更加准确的定位及切除, 从而允许医生更加细致地规划手术切除的范围。同时, 此项技术显著降低了手术过程中肿瘤发生破裂的可能性, 以及术后切除边缘呈现癌细胞阳性的风险。从而助于减少术后复发的概率, 并在最大程度上维护正常肾组织的功能完整性。

膀胱癌(Bladder cancer, BCa)是一种复发率极高的恶性肿瘤, 据统计其五年复发率可达 78%。高复发的特性不仅令 BCa 成为医疗资源消耗巨大、治疗成本昂贵的癌症种类之一, 也导致患者对治疗效果的期望降低, 同时不得不背负更重的经济和心理负担。此外, BCa 患者通常需要进行终身的随访检查, 有些患者还需要面对重复且频繁的治疗过程。然而, BCa 患者若能被早期诊断并接受及时治疗, 存在治愈可能[10]。因此, 早期诊断以及精确的手术治疗对 BCa 来说是至关重要, NIR 荧光成像为解决这一问题提供了新的思路。Shang W 和同事[11]研发了一种基于噬菌体的 NIR 荧光纳米探针, 命名为 PLSWT7-DMI, 该探针能够特异性地结合 BCa 细胞, 并且在动物实验中显示为无毒性。临床研究进一步验证了 PLSWT7-DMI 的纯净度、效力以及安全性, 没有发现毒性反应。22 名疑似患有非肌层浸润性膀胱癌的患者被纳入试验。通过将探针注射入膀胱内, 研究人员利用一款可切换至 NIR 荧光模式的内窥镜对膀胱粘膜进行了全面成像, 并对疑似病变区域进行了组织病理学检查。结果显示, 肿瘤组织的荧光强度是正常组织的 5.1 倍。该探针的灵敏度和特异性分别达到了 91.2% 和 90%, 有效区分了常见的小卫星瘤、原位癌以及良性可疑粘膜与癌变组织。这是该方法首次应用于人体, 且未观察到任何不良副作用。研究团队认为, 基于 PLSWT7-DMI 的 NIR 荧光内窥镜检查是一种安全而有效的诊断方法, 有助于彻底切除肿瘤, 从而降低复发风险。

此外, Xiaofeng Yang 等[12]研究人员还使用与 ICG 结合的 pHLIP 变体 3 (ICG-Var3 pHLIP)来探索其对尿路上皮癌进行成像的潜力。在他们的实验中, 离体组织样本经过 ICG-Var3 pHLIP 孵育处理后, 分别通过白光膀胱镜和 Stryker 1588 AIM 成像系统进行检查, 后者是利用 NIR 成像技术的设备。随后的组织病理学分析揭示了在 10 名患者的 19 个病灶中, 有 82% 被诊断为高级别尿路上皮癌, 而 18% 为低级别尿路上皮癌。相较于传统白光膀胱镜检查仅 78.9% 的检出率, ICG-Var3 pHLIP 配合 NIR 荧光成像对所有 19 个病灶的检出率高达 100%, 上述结果表明这种新型显像剂在诊断性能上优于传统的白光检查方法。大多数的尿路上皮癌病例表现出 EGFR 的过度表达。一项研究开发了一种新型 NIR 膀胱内荧光显影剂, 该探针能够靶向结合 EGFR 高表达细胞。研究人员使用流式细胞术和共聚焦显微镜来观察探针在 T24 人类尿路

上皮癌细胞系、以及分别高/低表达(K9TCC-SH, K9TCC-Original)的犬细胞系的荧光效果。结果表明,该探针能在 15 分钟内特异性地通过 EGFR 与上述细胞系结合,并在 1 小时内达到饱和状态。对切除的人和犬膀胱组织进行的离体研究显示,肿瘤组织的荧光标记明显,而相邻的正常组织荧光标记则相对较弱。他们认为,研究中的 Cy5.5-ELP-EGF 对 BCa 具有更高的灵敏度和选择性[13]。综上所述,NIR 在 BCa 的手术治疗领域尚处于发展的早期阶段。目前,大部分研究集中在离体组织病理标本上,仅有一部分研究在实际的临床操作中得到了应用。然而各项实验结果均表明,与传统的膀胱镜检查相比,NIR 荧光纳米探针在病灶检出方面具有显著优势。其高度的靶向性使得检出灵敏度提高,这一点表明 NIR 成像技术具备巨大的临床转化潜力和广阔的应用前景。

目前 NIR 荧光成像领域在针对前列腺癌(Prostatic carcinoma, PCa)的诊疗方法中,其开发主要聚焦于利用前列腺恶性肿瘤的特异性生物标志物——前列腺特异性膜抗原(Prostate-specific membrane antigen, PSMA)。PSMA 在前列腺癌细胞表面过度表达,而在正常组织或良性病变中的表达相对较低,这一特点使其成为开发靶向性荧光纳米探针的理想分子靶点[14]。研究人员通过设计能够与 PSMA 结合的荧光标记分子,例如将 PSMA 抗体与近红外荧光染料相偶联,制备成 NIR 荧光纳米探针。具有此类特性的 NIR 探针可用于临床成像,以高灵敏度和特异性地定位、检测前列腺肿瘤细胞,从而为前列腺癌的早期诊断、分期评估以及治疗监控提供了一种新颖且有效的工具。与此同时,基于 PSMA 的多模态技术意为将 PET/CT、SPECT/CT 和 MRI 等前列腺疾病传统影像学检查与 PSMA 靶向的荧光成像进行综合优化,从而提供关于 PCa 的生物学信息,如肿瘤的大小、位置、分布以及可能的转移情况[15]。制备具有 PSMA 靶向性的多模态荧光纳米探针已成为当前成像引导下治疗前列腺癌的话题之一。

在一项研究中,实验人员合成出一种可用于 NIR/SPECT/CT 多模态成像的 PSMA 荧光纳米探针——¹¹¹In-DTPA-D2B-IRDye700DX [16]。该探针由抗 PSMA 单克隆抗体 D2B、荧光剂 IRDye700DX 以及带有放射性标记性的二乙基三胺五乙酸三部分偶联制成。该实验通过静脉途径将其注射至 PSMA 高表达的 BALB/c 荷瘤裸鼠模型以达到 PCa 的病灶可视化以及光动力治疗。研究结果显示,无论是在 SPECT/CT 还是荧光成像模式下,PCa 病灶均能被清晰显影,这表明荧光纳米探针整合了多种成像的优势,展现出卓越的靶向能力。这使术中辅助实现肿瘤的精准切除变得可能,不仅有助于提高手术疗效,还可能降低疾病复发率。此外,接受光动力治疗的小鼠显示出生存期的显著延长,这进一步证实了该探针在前列腺癌诊疗中的广泛应用潜力。

荧光探针的体内分布和药代动力学受到分子设计的影响,因而导致它们在实际应用方向上产生差异。例如,高肾脏清除速率更利于探针实现泌尿系结构荧光成像,而具有长半衰期或靶标修饰的荧光探针更适用于泌尿系肿瘤的荧光成像。因此,下文具体阐述了各类探针在泌尿系结构、功能、肿瘤及术中成像等不同方面的应用,并对该领域的潜在挑战和前景展开讨论。

3. 输尿管标记及损伤修复

由于输尿管的自然结构相对细长,并且位于多个组织和器官的附近,这增加了手术过程中损伤的风险。在泌尿科、妇产科和胃肠外科手术中,医源性输尿管损伤是一种常见并发症,可能导致尿液泄漏、感染,甚至严重的肾功能衰竭[17]。尽管影像学检查是术前评估的重要手段,但它们在术中对输尿管的精确定位和标记仍存在困难。相比之下,NIR 成像技术在术中实时显影输尿管方面可能提供了独特的解决方案和明显的优势。

早在 2014 年,Jeffrey Hardesty 等人[18]已在机器人辅助下腹腔镜手术中将 ICG 应用于输尿管的术区标记,他们在术前使用 6-F 输尿管导管向尿道逆行注入浓度为 2.5 mg/mL 的 ICG 溶液。结果表明在尿道内注射 ICG 能够在 NIR 窗口实时描绘输尿管动态,该技术有助于预防盆腔手术期间的医源性输尿管损伤。

近期研发的新型近红外荧光树脂输尿管导管, 凭借其出色的显影效果和成本效益, 显示出在手术中预防输尿管损伤方面的巨大潜力[19] [20]。这种导管不仅能够有效支撑输尿管, 而且利用其荧光特性, 可以精确地对输尿管进行标记, 从而显著降低术中损伤的风险。此外, ZW800-1C [21]、MB [22]、UreterGlow-11 [23]以及基于 PEG [24]的多种 NIR 荧光探针在该领域显示出优越的术中导航作用。

4. NIR 成像引导下的肾移植手术

对于终末期肾病(ESRDs)的患者来说, 肾移植是该疾病的金标准治疗方式。Zhao 等人[25]研制出一种适用于肾移植术中的 NIR 多功能活性探针。因较强的聚集诱导发射(AIE)效应, 该探针在 NIR 二区窗口荧光强度显著, 具有肾脏结构性显影、肾脏功能性评估以及防止血管输尿管并发症等多种作用。此外, 在较长的血液循环时间这一特性允许其在肾移植的全过程发挥监测和评价的功能。此外, 亦有研究将 ICG 应用于肾移植手术操作中[26]。

5. 总结

近红外(NIR)荧光成像技术通过运用与 NIR 荧光成像系统兼容的多样化造影剂和荧光标记物, 如具有显著荧光亮度的亲水性纳米探针、具备靶向标记能力的特异性纳米探针, 以及创新的 NIR 荧光树脂输尿管导管等, 在手术过程中为术者提供术区清晰的实时图像。这种成像技术提升了肿瘤病灶及关键解剖结构的可视化水平, 超越传统手术中依靠肉眼进行操作判断的局限。如此一来, 外科医生能够更准确地区分和定位恶性肿瘤的具体位置和切除范围, 从而有助于减少疾病复发率并改善患者的预后。此外, NIR 荧光成像技术在显现输尿管和其他关键结构方面的优势, 有助于降低术中损伤的风险, 预防在妇科、泌尿科和胃肠外科手术中可能发生的医源性损伤。

尽管目前仍需更多的临床研究来证实 NIR 荧光成像技术的长期效果和安全性, 但其在泌尿系统手术中的应用已经表现出显著的优势和巨大的潜力。预计这项技术将为传统的泌尿系统手术操作带来革新, 并有望成为未来手术标准操作流程中的一个重要环节。

基金项目

国家自然科学基金地区基金项目(82260139, 82360353); 自治区自然科学基金青年基金项目(2022D01C763)。

参考文献

- [1] Su, Y., Yu, B., Wang, S., Cong, H. and Shen, Y. (2021) NIR-II Bioimaging of Small Organic Molecule. *Biomaterials*, **271**, Article 120717. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120717>
- [2] Gan, Y.X., Yang, Z.L., Pan, Y.X., et al. (2024) Change of Indocyanine Green Clearance Ability and Liver Function after Transcatheter Intraarterial Therapies and Its Impact on Outcomes of Resectable Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *International Journal of Surgery*. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000001156>
- [3] Patel, H.P., Chadwick, D.R., Harrison, B.J. and Balasubramanian, S.P. (2012) Systematic Review of Intravenous Methylene Blue in Parathyroid Surgery. *British Journal of Surgery*, **99**, 1345-1351. <https://doi.org/10.1002/bjs.8814>
- [4] Kurbegovic, S., Juhl, K., Sørensen, K.K., et al. (2021) IRDye800CW Labeled uPAR-Targeting Peptide for Fluorescence-Guided Glioblastoma Surgery: Preclinical Studies in Orthotopic Xenografts. *Theranostics*, **11**, 7159-7174. <https://doi.org/10.7150/thno.49787>
- [5] Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., et al. (2019) Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **30**, 706-720. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>
- [6] Cao, C., Deng, S., Wang, B., et al. (2021) Intraoperative Near-Infrared II Window Fluorescence Imaging-Assisted Nephron-Sparing surgery for Complete Resection of Cystic Renal Masses. *Clinical and Translational Medicine*, **11**, e604. <https://doi.org/10.1002/ctm2.604>
- [7] Teranishi, K. (2022) Near-Infrared Fluorescence Imaging of Renal Cell Carcinoma with ASP5354 in a Mouse Model

- for Intraoperative Guidance. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 7228. <https://doi.org/10.3390/ijms23137228>
- [8] An, H.W., Hou, D., Zheng, R., *et al.* (2020) A Near-Infrared Peptide Probe with Tumor-Specific Excretion-Retarded Effect for Image-Guided Surgery of Renal Cell Carcinoma. *ACS Nano*, **14**, 927-936. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b08209>
- [9] Guzzo, T.J., Jiang, J., Keating, J., *et al.* (2016) Intraoperative Molecular Diagnostic Imaging can Identify Renal Cell Carcinoma. *The Journal of Urology*, **195**, 748-755. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.09.093>
- [10] Dyrskjøt, L., Hansel, D.E., Efstathiou, J.A., *et al.* (2023) Bladder Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **9**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00468-9>
- [11] Shang, W., Peng, L., He, K., *et al.* (2022) A Clinical Study of a CD44v6-Targeted Fluorescent Agent for the Detection of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **49**, 3033-3045. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05701-3>
- [12] Brito, J., Golijanin, B., Kott, O., *et al.* (2020) Ex-vivo Imaging of Upper Tract Urothelial Carcinoma Using Novel pH Low Insertion Peptide (Variant 3), a Molecular Imaging Probe. *Urology*, **139**, 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.01.008>
- [13] Aayush, A., Darji, S., Dhawan, D., *et al.* (2022) Targeted Elastin-Like Polypeptide Fusion Protein for Near-Infrared Imaging of Human and Canine Urothelial Carcinoma. *Oncotarget*, **13**, 1004-1016. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28271>
- [14] Zhang, H., Koumna, S., Pouliot, F., Beauregard, J.M. and Kolinsky, M. (2021) PSMA Theranostics: Current Landscape and Future Outlook. *Cancers*, **13**, Article 4023. <https://doi.org/10.3390/cancers13164023>
- [15] Zhang, X., Ding, B., Qu, C., *et al.* (2020) A Thiopyrylium Salt for PET/NIR-II Tumor Imaging and Image-Guided Surgery. *Molecular Oncology*, **14**, 1089-1100. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12674>
- [16] Lütje, S., Heskamp, S., Franssen, G.M., *et al.* (2019) Development and Characterization of a Theranostic Multimodal Anti-PSMA Targeting Agent for Imaging, Surgical Guidance, and Targeted Photodynamic Therapy of PSMA-Expressing Tumors. *Theranostics*, **9**, 2924-2938. <https://doi.org/10.7150/thno.35274>
- [17] Zhang, Z., Chen, D., Deng, L., *et al.* (2021) Iatrogenic Ureteral Injury during Retroperitoneal Laparoscopy for Large Renal Cysts: What We Learned and a Review of the Literature. *Journal of X-Ray Science and Technology*, **29**, 185-196. <https://doi.org/10.3233/XST-200804>
- [18] Siddighi, S., Yune, J.J. and Hardesty, J. (2014) Indocyanine Green for Intraoperative Localization of Ureter. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **211**, 436.E1-436.E2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.05.017>
- [19] Ryu, S., Okamoto, A., Nakashima, K., *et al.* (2021) Ureteral Navigation Using a Fluorescent Ureteral Catheter during Laparoscopic Colorectal Surgery. *Surgical Endoscopy*, **35**, 4882-4889. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08538-3>
- [20] Ryu, S., Ishida, K., Okamoto, A., *et al.* (2020) Laparoscopic Fluorescence Navigation for Left-Sided Colon and Rectal Cancer: Blood Flow Evaluation, Vessel and Ureteral Navigation, Clip Marking and Trans-Anal Tube Insertion. *Surgical Oncology*, **35**, 434-440. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.10.001>
- [21] Ahn, C.B., Kim, J.H., Park, G.K., *et al.* (2019) Prognostic Imaging of Iatrogenic and Traumatic Ureteral Injury by Near-Infrared Fluorescence. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **9**, 1056-1065. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.06.15>
- [22] Matsui, A., Tanaka, E., Choi, H.S., *et al.* (2010) Real-Time, Near-Infrared, Fluorescence-Guided Identification of the Ureters Using Methylene Blue. *Surgery*, **148**, 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.12.003>
- [23] Mahalingam, S.M., Putt, K.S., Srinivasarao, M., *et al.* (2021) Design of a Near Infrared Fluorescent Ureter Imaging Agent for Prevention of Ureter Damage during Abdominal Surgeries. *Molecules*, **26**, Article 3739. <https://doi.org/10.3390/molecules26123739>
- [24] Caulfield, C., Wu, D., Miller, I.S., *et al.* (2023) BF-Azadipyromethene Fluorophores for Intraoperative Vital Structure Identification. *Molecules*, **28**, Article 2167. <https://doi.org/10.3390/molecules28052167>
- [25] Zhang, R., Shen, P., Xiong, Y., *et al.* (2023) Bright, Photostable and Long-Circulating NIR-II Nanoparticles for Whole-Process Monitoring and Evaluation of Renal Transplantation. *National Science Review*, **11**, nwad286. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwad286>
- [26] Rother, U., Gerken, A.L.H., Karampinis, I., *et al.* (2017) Dosing of Indocyanine Green for Intraoperative Laser Fluorescence Angiography in Kidney Transplantation. *Microcirculation*, **24**, e12392. <https://doi.org/10.1111/micc.12392>