

## 吲哚菁绿纳米颗粒在癌症诊断和治疗中的应用\*

郑明彬<sup>1,2)\*\*</sup> 郑翠芳<sup>1)\*\*</sup> 龚萍<sup>1)</sup> 赵鹏飞<sup>1)</sup>  
岳彩霞<sup>1)</sup> 张鹏飞<sup>1)</sup> 马轶凡<sup>1)\*\*\*</sup> 蔡林涛<sup>1)\*\*\*</sup>

<sup>1)</sup>中国科学院深圳先进技术研究院, 中国科学院健康信息学重点实验室,  
广东省纳米医药重点实验室, 深圳癌症纳米技术重点实验室, 深圳 518055;  
<sup>2)</sup>广东医学院药学院, 东莞 523808)

**摘要** 吲哚菁绿(ICG)是一种传统的临床近红外(NIR)荧光染料, 同时能够高效吸收激光用于光热和光动力治疗. 但是 ICG 在水溶液中的不稳定性及在体内的快速清除限制了它的应用. 纳米技术的快速发展为 ICG 的进一步开发应用提供了新材料和新思路. 本文主要介绍 ICG 纳米颗粒在肿瘤近红外诊断及光热和光动力治疗领域研究的最新进展.

**关键词** 吲哚菁绿纳米探针, 光热治疗, 光动力治疗, 联合治疗, 肿瘤

**学科分类号** R73-34, R73-36

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2013.00265

吲哚菁绿(ICG)是目前唯一被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床的近红外成像试剂. ICG 是一种具有近红外特征吸收峰的三碳花菁染料, 最大发射波长在 795~845 nm 之间, 具有两亲性结构既亲水又亲油的特性<sup>[1-2]</sup>. 近红外光在组织中的穿透深度较大, 且受生物组织本底的影响较小, 由于 ICG 具有近红外吸收和发射荧光特性, 可作为一种优良的体内组织穿透剂<sup>[1]</sup>. ICG 应用于对血容量、心输出量、肝功能、视网膜、脉络膜的脉管系统进行辅助诊断<sup>[3]</sup>. ICG 能够强烈地吸收光能将其转化为热能或产生单线态氧, 可用于光热治疗(PTT)或光动力治疗(PDT)<sup>[1-3]</sup>. 但它在极性溶剂中会聚集并分解, 且在光照环境下加速分解, 这给储存和应用带来了困难. 同时, ICG 在水溶液中的不稳定性及在血浆中的快速清除率(半衰期: 2~4 min)限制了其在诊断及治疗方面的应用<sup>[1-3]</sup>. 纳米技术的快速发展为 ICG 的进一步开发应用提供了新材料和新思路<sup>[4-6]</sup>. 纳米传输系统能够提高 ICG 的光稳定性、水稳定性和热稳定性, 可有效避免 ICG 的分解及体内清除, 同时能够调节 ICG 的体内循环和分布, 使其在生物医学、疾病诊断及治疗方面的应用越来越广泛<sup>[5-6]</sup>. 本文介绍了 ICG 纳米颗粒在肿瘤近红外诊断及 PTT 或 PDT 领域的最新进展.

### 1 ICG 纳米探针

正常组织中的微血管内皮间隙致密、结构完整, 大分子和纳米颗粒不易透过血管壁, 而实体瘤组织中血管丰富、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纳米颗粒具有选择性高通透性和滞留性, 这种现象被称作实体瘤组织的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)<sup>[7]</sup>. 粒径在 10~100 nm 范围内的纳米颗粒能够逃逸肾小球滤过并延长在肿瘤组织的循环时间<sup>[8]</sup>. 纳米颗粒可以通过利用肿瘤微血管的 EPR 效应和较弱的肿瘤淋巴回流来选择性靶向肿瘤组织, 即纳米颗粒的被动靶向性.

包裹 ICG 荧光染料的无机载体有二氧化硅纳

\* 国家自然科学基金(81071249, 81171446, 20905050), 广东省引进“创新科研团队”(低成本健康技术创新团队), 深圳科学技术重点项目(CXB201005250029A, JC201005260247A)和中国科学院百人计划资助项目(SY29064).

\*\* 共同第一作者.

\*\*\* 通讯联系人.

Tel: 0755-86392210, E-mail: lt.cai@siat.ac.cn

收稿日期: 2013-06-14, 接受日期: 2013-09-23

米颗粒和磷酸钙纳米颗粒等<sup>[9-10]</sup>。硅材料用于活体成像的优势在于它的亲水性,能够降低非特异性吸附和聚集,并且很容易进行化学修饰。如 Souris 等<sup>[9]</sup>设计了一种表面电荷介导的快速肝脏清除多孔硅纳米颗粒,包载 ICG 后可用于追踪药物的输送。动物实验研究证明,较高电荷的多孔硅纳米探针迅速从肝脏代谢到消化道,而低电荷的颗粒仍然整合在肝脏内。电荷依赖的血清蛋白吸附极大地调节了肝胆排泄多孔硅纳米颗粒,该纳米颗粒在体内的停留时间可由调节表面电荷来控制。

近年来,聚合物纳米载体用于药物递送系统的主要有脂质体、胶束和支状聚合物<sup>[11-13]</sup>。Suganami 等<sup>[11]</sup>设计合成了一种新颖的近红外荧光纳米探针,ICG 与磷脂部分通过共价键结合,嵌入磷脂双分子层,保持了 ICG 的荧光特性,这种近红外荧光纳米探针对于体内转移瘤模型具有肿瘤被动靶向性。

主动靶向是在纳米颗粒表面连接特异性的靶向基团,从而介导颗粒在肿瘤组织和细胞中蓄积,连接有靶向基团的纳米颗粒与肿瘤细胞表面表达或高表达的抗体或受体结合,使纳米颗粒对肿瘤细胞具有靶向作用<sup>[14]</sup>。近年来,发展了大量表面修饰和功能化靶向基团,如小分子、肽、蛋白质、适配体、抗体等<sup>[15]</sup>。

很多肿瘤细胞表面叶酸受体高表达,因此可以利用在纳米颗粒表面连接叶酸来实现对特定肿瘤细胞的靶向作用<sup>[16-18]</sup>。像环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)是常见的靶向内皮细胞受体的肽。RGD 在某些肿瘤新生血管系统内皮细胞表面的整合素  $\alpha_v\beta_3$  上高表达,因此 RGD 可作为靶向配体连接在纳米颗粒表面<sup>[19]</sup>。

## 2 ICG 纳米颗粒应用于癌症成像

近年来,ICG 纳米颗粒在癌症成像与诊断方面的研究取得了较快的发展,包括被动靶向纳米颗粒和主动靶向纳米颗粒,以及无机载体纳米颗粒和聚合物载体纳米颗粒。

Altinoğlu 等<sup>[10]</sup>采用生物可降解的磷酸钙纳米颗粒包载 ICG,进行了人乳腺癌模型的体内成像研究,该纳米颗粒平均粒径为 16 nm,显著增强了 ICG 的荧光强度,体外组织穿透实验表明,该纳米探针能够穿透高达 3 cm 厚度的组织,优于游离 ICG,该纳米探针显著延长了 ICG 在体内的循环时间,动物尾静脉注射 24 h 后显示了优异的被动靶向效果。

Makino 等<sup>[12]</sup>采用聚乳酸-聚氨酸为材料制备聚合物纳米胶束包载 ICG,用于肿瘤成像,纳米胶束能够逃逸网状内皮系统的捕获,在血液循环中稳定存在,导致在肝肿瘤部位聚集,该载体的纳米探针有望成为一种新的肿瘤成像技术。Noh 等<sup>[13]</sup>以聚谷氨酸为材料制备聚合物纳米颗粒包载 ICG,用于前哨淋巴结成像。通过离子聚电解质增强 ICG 的光稳定性和延长在前哨淋巴结的保留时间,为前哨淋巴结定位成像提供强有力的研究证据。

Zheng 等<sup>[16]</sup>以 ICG 为荧光材料,聚合物磷脂纳米颗粒为载体,同时连接叶酸靶向分子,通过纳米沉淀与自组装的一步合成法成功开发了一种近红外荧光纳米探针。该探针大大改善了 ICG 的稳定性,能够特异性识别乳腺癌细胞,实现肿瘤原位、实时、靶向的无损监测。该项研究为高效、灵敏、特异地进行癌症的诊断治疗提供了新的方法,有望为临床肿瘤的早期诊断和药物递送系统的研究提供有力的帮助。Zhu 等<sup>[17]</sup>制备了一种基于叶酸靶向的壳聚糖纳米胶束近红外成像系统来增强肿瘤靶向性。

体外体内实验证明,叶酸表达阳性的肿瘤细胞和肿瘤组织显示了优异的靶向效果,该叶酸靶向的壳聚糖胶束体系是一种很有前景的肿瘤靶向载体。Ma 等<sup>[18]</sup>以聚乙交酯丙交酯(PLGA)为材料制备了表面修饰叶酸和聚乙二醇(PEG)的 PLGA 纳米颗粒,采用这种纳米颗粒来包载 ICG 制备成近红外纳米探针,该纳米探针在高表达叶酸受体的人乳腺癌转移瘤 MDA-MB-231 中的分布,证明该探针能够靶向叶酸受体高表达的肿瘤细胞。

Gao 等<sup>[19]</sup>合成了以 RGD 为靶向配体的 ICG 纳米探针,用于  $\alpha_v\beta_3$  阳性肿瘤的早期检测。研究表明,该纳米探针对于  $\alpha_v\beta_3$  表达阳性的细胞具有较高的摄取率,在体内能够快速清除,对  $\alpha_v\beta_3$  阳性肿瘤细胞具有较强的靶向性,组织穿透力强。

## 3 ICG 纳米颗粒应用于癌症的治疗

### 3.1 光热治疗 (PTT)

传统的手术切除、化疗、放疗、生物治疗已在肿瘤治疗方面取得了非凡的成就,但是毒副作用、多药耐药等问题仍难以克服<sup>[20-22]</sup>。近年来,穿透皮肤的近红外光激活纳米材料的 PTT 因其存在非侵袭、无毒、靶向、高效等优势而日益受到青睐<sup>[23-24]</sup>。PTT 的基本原理是在激光照射下,利用光热转换产生的高热量来破坏消除癌细胞,其中,在癌细胞上产生强的光照吸收以及高的光热转换效率

是光热疗法能否成功的关键<sup>[25]</sup>. 在纳米材料中, 如多甲川菁染料(ICG、IR-783 或 IR-780 碘化物等)、纳米颗粒金纳米笼、金纳米棒、单臂碳纳米管对光有很强的表面等离子共振吸收效应, 有很强的光热转换效率, 可以在局部范围内迅速加热, 从而在肿瘤的 PTT 中具有明显的优越性<sup>[26-27]</sup>. 当局部温度达到 42℃ 以上时, 癌细胞会因蛋白质变性、DNA 合成和修复的削弱、细胞内含氧量或 pH 值降低等因素的影响而导致死亡<sup>[28]</sup>.

### 3.2 光动力治疗 (PDT)

PDT 是一种以光、光敏剂和氧相互作用为基础的局部处理的治疗模式, 已被美国 FDA 正式批准应用于局部肿瘤食管癌的治疗<sup>[29]</sup>. PDT 癌症涉及到两步过程: 首先控制光敏剂在肿瘤细胞内形成选择性地内吞和滞留; 随后光敏剂被合适波长的光激发释放出活性氧(ROS)和单线态氧, 引导肿瘤细胞凋亡或坏死<sup>[30]</sup>. ICG 作为一种具有近红外特征吸收峰的三碳花菁染料已被广泛应用于血管造影, 同时也是一种优良的光敏剂. ICG 在光照射下虽然产生单线态氧的量子产率比较低, 但是能够强烈地吸收可以深入穿透组织但不产生明显热能的 700~800 nm 的光<sup>[30-31]</sup>. 然而 ICG 的水不稳定性、光降解性、热降解性和易于与脂蛋白结合导致体内快速被清除等缺点, 限制了其在肿瘤 PDT 方面的应用<sup>[1-3,30]</sup>.

### 3.3 ICG 纳米颗粒应用于癌症的 PTT 和 PDT

将 ICG 包裹入纳米颗粒, 提高 ICG 的光稳定性、水稳定性和热稳定性等, 避免 ICG 的分解及体内清除, 调节 ICG 的体内循环和分布, 在增强 ICG 对肿瘤 PTT 和 PDT 的疗效方面已获得显著成果.

Yu 等<sup>[20]</sup>报道采用盐交联聚丙烯胺的聚合体制备了包载 ICG 的纳米胶囊, 并将其应用于 PTT. 他们利用纳米胶囊与抗-EGFR 抗体结合, 使其具备靶向的性能, 这些生物修饰的纳米胶囊能够特异地与 EGFR 受体高表达的 1483 人头颈鳞状细胞和 SiHa 人宫颈鳞状细胞结合. 结果表明: 与 EGFR 受体表达量少的 435 细胞相比, 包载 ICG 的靶向纳米胶囊标记的 1483 和 SiHa 细胞显示出明显增强的荧光. 在 808 nm 激光激发下, 相对于游离的 ICG, 靶向包载 ICG 的纳米胶囊的细胞致死率能够显著提高.

Zheng 团队<sup>[32]</sup>开发了包裹 ICG 的 PEG 化的磷脂纳米颗粒(ICG-PEG-PL). 与游离的 ICG 相比,

该纳米颗粒在水相、PBS、细胞培养基、血清四种不同的溶剂中显示出更优良的荧光稳定性. 叶酸小分子或整合素  $\alpha_v\beta_3$  单克隆抗体与 ICG-PEG-PL 交联后, 其靶向性通过叶酸受体和整合素表达水平不同的细胞进行确认. 激光扫描共聚焦显微镜和流式细胞仪结果一致证实, 靶向的 ICG-PEG-PL 通过配体-受体介导的内吞能够显著提高 ICG-PEG-PL 在靶细胞的内在化水平. 在 NIR 激光照射后, 靶向的 ICG-PEG-PL 吸收激光转化为热能导致被靶向的细胞显示出明显的存活率降低. Zheng 等<sup>[33]</sup>将整合素  $\alpha_v\beta_3$  单克隆抗体与 ICG-PEG-PL 交联后的纳米颗粒( $\alpha_v\beta_3$ -ICG-PEG-PL)从鼠静脉注射入荷 U87 瘤小鼠体内, 纳米颗粒通过靶向识别, ICG 的近红外荧光显示,  $\alpha_v\beta_3$ -ICG-PEG-PL 能够靶向整合素  $\alpha_v\beta_3$  高表达的 U87 瘤, 在肿瘤位置富集形成高浓度的 ICG. 在 NIR 激光照射下, 肿瘤组织中的 ICG 发生光热转换, 将热量输送到目标区域, 从而实现肿瘤的靶向 PTT, 而临近的组织不受损伤.  $\alpha_v\beta_3$ -ICG-PEG-PL 利用 ICG 的荧光标记和近红外光吸收实现肿瘤诊断和 PTT 诊疗一体化<sup>[32-33]</sup>.

Gamal-Eldeen 等<sup>[30]</sup>在聚合物纳米颗粒(PEBBLE)中包埋 ICG 染料, 研究显示, 应用 ICG-PEBBLE 或 ICG-PEBBLE-抗-EGFR 进行 PDT 治疗, 能缩小皮肤肿瘤的体积, 导致炎症介质肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、一氧化氮(NO)、环氧合酶-2(COX-2)和 5-脂氧合酶(5-LOX)、血管生成介质血管内皮生长因子(VEGF)以及增殖细胞核抗原(PCNA)的减少, 诱导出细胞凋亡蛋白酶及组蛋白乙酰化. 表明 ICG-PEBBLE 或 ICG-PEBBLE-抗-EGFR 进行 PDT 治疗在抑制肿瘤大小和控制细胞凋亡、血管生成和肿瘤炎症方面是有效的.

Barth 等<sup>[34]</sup>采用钙磷硅酸盐纳米颗粒(CPSNPs)包载 ICG 开发作为白血病的 PDT 治疗体系, 当结合特异靶向 CD117 的抗体后, ICG-CPSNPs 的 PDT 实验显示小鼠白血病细胞系的治疗效果得到改善, 活体的无病存活率提高到 29%. 表明白血病靶向的 ICG-CPSNPs 能够高效地治疗易复发和多药耐药的白血病, 给患者改善生活质量提供有效保障.

癌症治疗仅仅依赖单一的治疗策略是不够的, 联合两种或两种以上的治疗手段能采用不同的策略、机制共同抑制肿瘤的生长<sup>[35-37]</sup>. 开发 PTT/PDT 与化疗联合治疗日益受到青睐. 为了取得优化的治疗效果, 往往需要将光热/光动力试剂及化疗试剂

同时传输到肿瘤部位,从而产生更有效的协同作用<sup>[35,37]</sup>.先进的纳米技术为共传输化疗试剂及光热/光动力试剂提供了新的机遇<sup>[37]</sup>.Zheng等<sup>[38]</sup>以一步超声的方法制备出共包载化疗药物——阿霉素(DOX)和 ICG 的脂-聚合物核壳纳米颗粒(DINPs).研究表明,纳米颗粒具备优良的荧光/粒径稳定性,在激光激发下产生比游离的 ICG 更高的温度响应,同时能有效延长化疗药物在肿瘤内的驻留时间.颗粒内的 DOX 及 ICG 的荧光能利用进行细胞及活体原位、实时、无损监控.研究发现,与单一的化疗和热疗手段相比,单次瘤内注射 DINPs 加以激光照射的化学-光热联合治疗能够协同诱导 MCF-7 乳腺癌细胞的凋亡和坏死,同时能够完全抑制荷 MCF-7 乳腺癌裸鼠的肿瘤生长,90 天后未见肿瘤复发.McGoron 等<sup>[39]</sup>报道采用溶剂蒸发法制备了共包载 DOX 和 ICG 的聚合物纳米颗粒,同时在颗粒表面修饰了抗人类表皮生长因子受体-2(抗)单克隆抗体,利用 DOX 及 ICG 的荧光靶向识别 Her-2 高表达的 SKOV-3 细胞.同时在激光作用下,通过化疗和热疗共同抑制肿瘤细胞的生长,实现了靶向诊断-化热联合治疗一体化.

#### 4 展望与挑战

ICG 是一种生物相容性优良的近红外光染料,已被 FDA 批准应用于临床.同时 ICG 能够强烈地吸收光能将其转化为热能或产生单线态氧,可用于 PTT/PDT.纳米技术能将 ICG 的近红外荧光诊断和 PTT/PDT 过程有机地融为一体,通过对肿瘤荧光确定肿瘤的大小和尺寸后,立即基于诊断结果加以激光照射,对肿瘤实施对症 PTT 或 PDT,避免对正常组织的损伤,缩短疾病诊治时间,提高肿瘤诊治效率,大大减少患者的痛苦和医疗成本.因此,ICG 诊疗一体化纳米颗粒存在巨大的应用潜力和市场价值.然而关于 ICG 纳米颗粒应用于临床仍然存在相当大的挑战.除了 ICG 纳米颗粒的纯度、在生理环境中的分散性和稳定性问题外,不同的纳米探针在体内可能会产生意外的结果.不同的纳米载体在体内的吸收、分布和代谢方式不同,这仍需要进行大量研究.

#### 参 考 文 献

- [1] Yaseen M A, Yu J, Jung B, *et al.* Biodistribution of encapsulated indocyanine green in healthy mice. *Mol Pharm*, 2009, **6** (5): 1321-1332
- [2] Weigand R, Rotermund F, Penzkofer A. Aggregation dependent absorption reduction of indocyanine green. *Phys Chem*, 1997, **101**(42): 7729-7734
- [3] Intes X, Ripoll J, Chen Y, *et al.* *In vivo* continuous-wave optical breast imaging enhanced with indocyanine Green. *Med Phys*, 2003, **30**(6): 1039-1047
- [4] Zheng M B, Gong P, Jia D X, *et al.* PLGA-Lecithin-PEG core-shell nanoparticles for cancer targeted therapy. *Nano Life*, 2012, **2**(1): 1250002
- [5] Kim T H, Chen Y, Mount C W, *et al.* Evaluation of temperature-sensitive, indocyanine green-encapsulating micelles for noninvasive near-infrared tumor imaging. *Pharm Res*, 2010, **27**(9): 1900-1913
- [6] Miki K, Oride K, Inoue S, *et al.* Ring-opening metathesis polymerization-based synthesis of polymeric nanoparticles for enhanced tumor imaging *in vivo*: Synergistic effect of folate-receptor targeting and PEGylation. *Biomaterials*, 2010, **31**(5): 934-942
- [7] Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent amancs. *Cancer Res*, 1986, **46**(12): 6387-6392
- [8] Davis M E, Chen Z G, Shin D M. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, **7**(9): 771-782
- [9] Souris J S, Lee C H, Cheng S H, *et al.* Surface charge-mediated rapid hepatobiliary excretion of mesoporous silica nanoparticles. *Biomaterials*, 2010, **31**(21): 5564-5574
- [10] Altinoğlu E I, Russin T J, Kaiser J M, *et al.* Near-infrared emitting fluorophore-doped calcium phosphate nanoparticles for *in vivo* imaging of human breast cancer. *ACS Nano*, 2008, **2** (10): 2075-2084
- [11] Suganami A, Toyota T, Okazaki S, *et al.* Preparation and characterization of phosphorus lipid-conjugated indocyanine green as a near-infrared probe. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22** (24): 7481-7485
- [12] Makino A, Kizaka-Kondoh S, Yamahara R, *et al.* Near-infrared fluorescence tumor imaging using nanocarrier composed of poly(L-lactic acid)-block-poly(sarcosine) amphiphilic polydepsipeptide. *Biomaterials*, 2009, **30**(28): 5156-5160
- [13] Noh Y W, Park H S, Sung M H, *et al.* Enhancement of the photostability and retention time of indocyanine green in sentinel lymph node mapping by an ionic polyelectrolytes. *Biomaterials*, 2011, **32**(27): 6551-6557
- [14] Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer*, 2005, **5**(3): 161-171
- [15] He X, Gao J, Gambhir S S, *et al.* Near-infrared fluorescent nanoprobes for cancer molecular imaging: status and challenges. *Cell*, 2010, **16**(12): 574-583
- [16] Zheng C F, Zheng M B, Gong P, *et al.* Indocyanine green-loaded biodegradable tumor targeting nanoprobes for *in vitro* and *in vivo* imaging. *Biomaterials*, 2012, **33**(22): 5603-5609
- [17] Zhu H, Liu F, Guo J, *et al.* Folate-modified chitosan micelles with

- enhanced tumor targeting evaluated by near infrared imaging system. *Carbohydrate Polymers*, 2011, **86**(3): 1118–1129
- [18] Ma Y, Sadoqi M, Shao J. Biodistribution of indocyanine green-loaded nanoparticles with surface modifications of PEG and folic acid. *Int J Pharm*, 2012, **436**(1-2): 25–31
- [19] Gao J, Wan S, Tian J, *et al.* Fast clearing RGD-based near-infrared fluorescent probes for *in vivo* tumor diagnosis. *Contrast Media Mol I*, 2012, **7**(4): 390–402
- [20] Yu J, Javier D, Yaseen M A, *et al.* Self-Assembly synthesis, tumor cell targeting, and photothermal capabilities of antibody-coated indocyanine green nanocapsules. *J Am Chem Soc*, 2010, **132**(6): 1929–1938
- [21] Coates A, Abraham S, Kaye S B, *et al.* On the receiving end-patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1983, **19**(2):203–208
- [22] Zachariah B, Balducci L, Venkattaramanabalaaji G V, *et al.* Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, **39**(5): 1125–1129
- [23] Gobin A M, Lee M H, Halas N J, *et al.* Near-infrared resonant nanoshells for combined optical imaging and photothermal cancer therapy. *Nano Lett*, 2007, **7**(7): 1929–1934
- [24] Moon H K, Lee S H, Choi H C. *In vivo* near-infrared mediated tumor destruction by photothermal effect of carbon nanotubes. *ACS Nano*, 2009, **3**(11): 3707–3713
- [25] Fang J, Chen Y C. Nanometric gold in cancer nanotechnology: current status and future prospect. *J Pharm Pharmacol*, 2013, **65**(5): 634–651
- [26] Park H, Yang J, Lee J, *et al.* Multifunctional nanoparticles for combined doxorubicin and photothermal treatments. *ACS Nano*, 2009, **3**(10): 2919–2926
- [27] Peng C L, Shih Y H, Lee P C, *et al.* Multimodal image-guided photothermal therapy mediated by <sup>188</sup>Re-labeled micelles containing a cyanine-type photosensitizer. *ACS Nano*, 2011, **5**(7): 5594–5607
- [28] Tang Y, McGoron A J. Combined effects of laser-ICG photothermotherapy and doxorubicin chemotherapy on ovarian cancer cells. *J Photochem Photobiol B*, 2009, **97**(3): 138–144
- [29] Lee Y, Baron E D. Photodynamic therapy: current evidence and applications in dermatology. *Semin Cutan Med Surg*, 2011, **30**(4): 199–209
- [30] Gamal-Eldeen A M, El-Daly S M, Borai I H, *et al.* Photodynamic therapeutic effect of indocyanine green entrapped in polymeric nanoparticles and their anti-EGFR-conjugate in skin cancer in CD1 mice. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.03.013>
- [31] Skrivanová K, Skorpíková J, Svihálek J, *et al.* Photochemical properties of a potential photosensitizer indocyanine green *in vitro*. *J Photochem Photobiol B*, 2006, **85**(2): 150–154
- [32] Zheng X, Xing D, Zhou F, *et al.* Indocyanine green-containing nanostructure as near infrared dual-functional targeting probes for optical imaging and photothermal therapy. *Mol Pharm*, 2011, **8**(2): 447–456
- [33] Zheng X, Zhou F, Wu B, *et al.* Enhanced tumor treatment using biofunctional indocyanine green-containing nanostructure by intratumoral or intravenous injection. *Mol Pharm*, 2012, **9**(3): 514–522
- [34] Barth B M, I Altinoğlu E, Shanmugavelandy S S, *et al.* Targeted indocyanine-green-loaded calcium phosphosilicate nanoparticles for *in vivo* photodynamic therapy of leukemia. *ACS Nano*, 2011, **5**(7): 5325–5337
- [35] Sun T M, Du J Z, Yao Y D, *et al.* Simultaneous delivery of siRNA and paclitaxel *via* a "Two-in-One" micelleplex promotes synergistic tumor suppression. *ACS Nano*, 2011, **5**(2): 1483–1494
- [36] Mauceri H J, Hanna N N, Beckett M A, *et al.* Combined effects of angiostatin and ionizing irradiation in antitumor therapy. *Nature*, 1998, **394**(6690): 287–291
- [37] Lane D. Designer combination therapy for cancer. *Nat Biotechnol*, 2006, **24**(2): 163–164
- [38] Zheng M B, Yue C X, Ma Y F, *et al.* Single-step assembly of DOX/ICG loaded lipid-polymer nanoparticles for highly effective chemo-photothermal combination therapy. *ACS Nano*, 2013, **7**(3): 2056–2067
- [39] J McGoron A, Srinivasan S, Lei T J, *et al.* Combined photothermal therapy and chemotherapy in cancer using HER-2 targeted PLGA nanoparticles. *Proc SPIE*, 2013, **8582**(85820B): 1–5

## Application of Indocyanine Green Nanoparticles in Diagnosis and Treatment of Cancer\*

ZHENG Ming-Bin<sup>1,2)\*\*</sup>, ZHENG Cui-Fang<sup>1)\*\*</sup>, GONG Ping<sup>1)</sup>, ZHAO Peng-Fei<sup>1)</sup>,  
YUE Cai-Xia<sup>1)</sup>, ZHANG Peng-Fei<sup>1)</sup>, MA Yi-Fan<sup>1)\*\*\*</sup>, CAI Lin-Tao<sup>1)\*\*\*</sup>

<sup>1)</sup>CAS Key Laboratory of Health Informatics, Guangdong Key Laboratory of Nanomedicine,  
Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China;

<sup>2)</sup>Guangdong Medical College, Dongguan 523808, China)

**Abstract** Indocyanine green (ICG) is a conventional near-infrared (NIR) dye that can be used in clinical fluorescence imaging, and it is also an effective light absorber for laser-mediated photothermal or photodynamic therapy. However, the ICG is still limited by its unstable properties in aqueous media and quick clearance from the body. The ICG-loaded nanoparticle has provided the versatile assembly tools for further development and application of the ICG. Herein, we review the application of ICG nanoparticles in NIR diagnosis and photothermal/photodynamic therapy of cancer.

**Key words** ICG nanoprobe, molecular imaging, photothermal therapy, photodynamic therapy, combination therapy, cancer

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2013.00265

---

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81071249, 81171446, 20905050), Guangdong Innovation Team of Low-cost Healthcare, Science and Technology Key Project of Shenzhen (CXB201005250029A, JC201005260247A), and The "Hundred Talents Program" of Chinese Academy of Sciences (SY29064).

\*\*These authors contributed equally to this work.

\*\*\*Corresponding author.

Tel: 86-755-86392210, E-mail: lt.cai@siat.ac.cn

Received: June 14, 2013 Accepted: September 23, 2013