

穴位敏化的纳米分子影像学研究进展^{*}

曹 瑾 ,李昱颀 ,王 鑫 ,卢梦晗 ,杨利娟 ,牟秋杰 ,刘俊彤 ,
赵江豪 ,姜 婧 ,李志刚^{**}

(北京中医药大学针灸推拿学院 北京 100029)

摘 要 :穴位敏化是穴位接受刺激因素后激发机体调节功能的动态过程。目前 ,运用影像学技术的穴位敏化研究尽管已有一定的成果 ,但仍存在以下局限性 :忽略了穴位敏化的时空动态性、忽略了敏化过程中特征性物质的动态变化、特定分子探针尚未得到较好运用。随着分子影像学技术的发展 ,不仅可以观察到穴位敏化动态过程中的生物物理学变化 ,还可深入到细胞、分子水平的研究。同时 ,前沿纳米技术和材料正愈发广泛地应用于生物医学领域。将生物成像技术和纳米生物技术的优势有机结合而产生的纳米生物成像技术 ,可为穴位敏化的胞内结构研究奠定基础 ,进而为探讨穴位敏化的物质基础提供科学依据。

关键词 :穴位 敏化 分子影像学 纳米探针

doi :10.11842/wst.2016.08.012

中图分类号 :R285.5

文献标识码 :A

随着针灸在全球范围内的广泛运用和其他新兴科学技术的迅猛发展 ,针灸作用机理的现代化研究倍受关注。2015 年中国针灸学会年会上也提出要“借助先进科学方法技术深化针灸科学原理的研究 ,引领经络腧穴实质与针灸作用机制的研究方向” ,这为未来针灸学基础研究指明了发展方向。

《灵枢·九针十二原》载：“机之动 ,不离其空” ,空即指腧穴。腧穴与深层组织器官互联互通 ,不仅是人体脏腑经络气血输注出入于体表的特殊部位 ,也是针灸作用和机理研究的部位。《小针解》释守机为守气 ,《类经》言其“察气至之动静也” 。可见 ,腧穴是体现气机变化的部位^[1]。《灵枢·邪气脏腑病形》言：“黄帝曰 :刺之有道乎 ? 岐伯答曰 :刺此者 ,必中气穴 ,无中肉节 ,中气穴则针游于巷 ,中肉节即皮肤痛” 。《灵枢·四时气》载：“灸刺之道 ,得气穴为定” 。由此可见 ,中气穴是针灸发挥治疗作用的必要条件 ,其表现可视为穴位的敏化过程。

穴位敏化这一概念目前已得到学界的普遍认可 ,即穴位功能活动是一个动态的过程 ,由生理性的“静息”状态转变为病理性的“激活”状态 ,实现接收刺激及调节机体功能“开 / 合”的转变 ,此动态过程即穴位的敏化 ,该过程是针灸发挥治疗作用的基础^[2-3]。

现象是认识本质的向导 ,从穴位现象入手则是认识穴位本质与针灸作用原理的最佳向导。穴位的解剖结构、形态特征、理化微环境及其与内脏的联系等是穴位生物物理学特性的基础 ,而穴位敏化则是穴位特性的直接反映^[4]。目前 ,对穴位敏化现象的基础性研究仍处于探索阶段。以往运用影像学手段的穴位敏化的客观成像研究尽管有所收获 ,但仍存在以下局限 :针对穴位局部形态结构的研究多以静态成像为主 ,而忽略了穴位敏化过程的时空动态性 ;细胞分子水平的显像研究多以静态显微成像为主 ,而忽略了穴位敏化过程特征性细胞与物质变化的动态特征 ;尚未运用特定分子探针针对穴位敏化过程中的关键物质进行活体动态的观察等。随着当下影像学技术的发展 ,这些局限正被逐步打破 :借助生物功能

收稿日期 2016-08-24

修回日期 2016-08-30

^{*} 国家自然科学基金面上项目(81473774) :基于“通督启神”法探讨不同电针对 AD 模型小鼠不同脑区小胶质细胞活化通路的影响 ,负责人 :李志刚 ;国家自然科学基金委重大项目(81590952) :穴位敏化的客观显像研究 ,负责人 :李志刚。

^{**} 通讯作者 :李志刚 ,教授 ,博士生导师 ,主要研究方向 :针刺手法及针刺干预中枢神经损伤的机理研究。

成像技术、小动物活体成像技术及分子影像示踪技术,可以在活体状态下将穴位敏化的动态过程准确、直观地呈现出来,并对其过程中的关键物质进行示踪成像。这些影像学技术不仅可以客观显示穴位敏化动态过程中的生物物理学变化,亦可使研究的层次深入至细胞、分子水平,为进一步探讨穴位敏化的物质基础提供客观的科学依据。

1 纳米分子影像学的应用

1999年,分子影像学(Molecular Imaging, MI)一词由美国哈佛大学的Ralph Welssleder教授提出,旨在通过图像直观显示细胞和分子水平的生理、病理的动态监测过程^[5]。目前,分子影像学的主要成像技术包括单光子衍射成像技术(Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT)、电子计算机X线断层扫描(Computed Tomography, CT)、正电子发射断层成像(Positron Emission Tomography, PET)、磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)、光声成像(Photoacoustic Imaging, PI)以及多模态成像,如PET/CT、SPECT/CT、PET/MRI等^[6-8]。分子影像学技术的三大要素为分子探针、信号放大和高灵敏探测仪。探针可与靶标物质结合并发出影像学信号,其特征如下:能特异性结合靶标物质而不产生明显的副作用;通透性强,可顺利通过生物屏障:如血管及细胞膜;体内状态相对稳定;可在一定时间内经血液循环清除;在与影像信号偶联后,在成像过程中能够放大被探信号进而得到理想的检测信息^[9]。

随着分子影像学的发展,科学研究对分子影像成像分辨率的要求越来越高,前沿的纳米技术和材料正愈发广泛地应用于生物医学领域。较之分子探针,纳米探针的靶向结合力更佳、影像信号强度更优且代谢动力学可控性更强。由生物成像技术和纳米生物技术交叉结合产生的纳米生物成像技术,将它们各自的优点进行了有机的结合,为从细胞内结构认识穴位敏化过程奠定基础。

1.1 纳米CT

CT成像技术作为一种能够在无损状态下观察样品内部结构的方法在医学中得到了广泛应用。由于传统CT技术分辨率只有微米量级,因而无法进行生物体体内细胞水平的成像。目前,具有较高X射线吸收系数的含碘物质常被用作CT造影剂^[10],但其弊

端亦不可忽视:一方面含碘物质造影时间较短并具有肾毒性,会在短时间内被肾脏清除;另一方面X射线诱导电离反应的发生,产物碘离子亦具有毒性和更大的损害作用。新型的纳米CT具有较高的空间分辨率和穿透性以及友好的成像环境和线性吸收等特点,为研究细胞形态结构与功能活动提供了最先进手段^[11-13]。

目前纳米生物技术正处于蓬勃发展的时期,纳米CT探针特别是金纳米颗粒的广泛应用愈发受到关注。金不仅有更强的X射线吸收能力,且具有更强的造影效果^[14]。2006年,1.9 nm的金纳米颗粒首次应用于CT造影^[15],该成像可更为清晰地显示肿瘤所在部位,甚至能从现象中辨出更精微的血管等结构,同时造影时间也有所延长。相关实验表明^[16,17],金纳米探针在注射4 h后CT衰减仍维持在较高水平,明显优于碘造影剂30-70 s的最佳成像时间,且产生相同效果所需的造影剂用量尚不及碘的10%。有研究证实^[18],基于金纳米探针对于X射线较好的吸收能力,可在一定程度减少肿瘤病患者CT扫描过程中的辐射量。

纳米CT还可以在保持细胞活性的前提下观察细胞内部的超精细结构并进行三维图像重建,获得细胞的内部三维结构^[19],其分辨率可与电子显微镜结果相媲美^[20]。此外,借助三维拼接算法还可得到多个细胞完整清晰的三维形态结构及内部细胞器的组织结构信息。进行三维渲染处理后可做成系列的旋转或切片等三维渲染视频,从而更加直观地从三维动态图像上观察细胞及其内部结构的动态变化。随着金纳米的表面等离子体共振(Localized Surface Plasmon Resonance, LSPR)特性^[21,22]的深入开发和光学技术的进步,金纳米微粒探针目前逐步发展成为一种有效的跟踪和监测细胞及其内物质的最新成像标记物^[23],应用于物理、化学和生物医学领域的分析检测,在分子影像学领域表现出极大的应用前景。鉴于此,纳米CT技术可应用于穴位敏化肥大细胞脱颗粒这一细胞水平动态过程的研究。

1.2 纳米PET与MRI

穴位敏化过程与高级神经中枢功能活动之间存在着密切关系^[24]。脑功能成像技术是近代神经科学领域的重大革命之一,其对脑功能的变化从脑血流、氧代谢、葡萄糖代谢、受体和神经递质及神经电生理变化等多层次、多水平进行客观成像研究^[25]。这种

功能成像方法有望揭示穴位敏化与中枢特定功能区或功能核团之间在生理与病理上的联系,为研究穴位敏化的中枢作用机制提供客观的事实依据。目前最常用的脑功能成像技术有正电子发射计算机断层扫描技术(Positron Emission Computed Tomography , PET)与功能性磁共振成像技术(Functional Magnetic Resonance Imaging ,fMRI)。

PET 具有较高的灵敏度,鉴于其可定量并能由动物实验结果推广至临床使用等诸多优势,已逐步发展成为一项成熟的分子影像学技术。当前应用较为广泛的示踪剂是 ^{18}F - 氟代脱氧葡萄糖,其实质是糖代谢特异性显像剂。PET 在有关穴位敏化的研究中,主要是通过观察生理或病理状态下穴位敏化过程中大脑特定区域葡萄糖代谢的变化情况^[26]。纳米探针作为造影剂能得到更加清晰的影像结果,有利于科学研究和临床诊断,主要在于其具有传统分子探针无法比拟的多功能化特性^[27,28]。

fMRI 是指基于血氧水平依赖(Blood Oxygen Level Dependent ,BOLD)的功能磁共振成像,它通过测量神经活动引起的脑血流和脑血氧等成分的变化而造成的磁共振信号变化来反映脑功能活动^[29,30]。

此外,金纳米微粒示踪技术也可应用于穴位敏化的客观成像研究中。肥大细胞脱颗粒后释放的组织胺(HA)和五羟色胺(5-HT)是公认的参与穴位敏化过程的关键物质^[31-35],然而先前的研究主要是对二者进行含量变化的静态研究,尚缺乏对其动态的成像研究,而要对其分泌、释放过程进行动态观察,则应采用有效的活体分子影像示踪手段^[36]。对穴位敏化过程中二者动态、客观的显像在很大程度上依赖于分子影像探针的发展。靶向物质与靶 HA 和 5-HT 结合的特异性和亲和力是决定穴位敏化分子成像探针的首要因素,它必须从分子水平识别并特异性的结合 HA 和 5-HT,进而在穴位敏化局部呈现特异性显影,从而客观呈现穴位敏化局部关键物质的动态变化。金纳米材料(Gold Nanoparticles ,GNPs)是最稳定的贵金属纳米材料之一,金纳米材料具有宏观金粒子所不具备的物理性质:其粒径可控易合成,化学性质活泼、生物相容性好,易修饰、吸附其他物质,有特殊的光电性等。金纳米材料有球形、星形、棒状、壳状等多种表现形式,在免疫检测、细胞成像、光热治疗、放疗增敏等生物学领域具有广阔的应用前景^[37-39]。因此,在穴位敏化局部

关键物质的客观成像研究中,利用金纳米微粒探针在活体状态下标记肥大细胞释放的 HA 与 5-HT 的动态变化,可为深入探讨穴位敏化局部物质基础提供客观的显像依据。

1.3 纳米光声成像

以超声技术和组织内部光学吸收差异相结合光声成像技术,可同时提供生物组织的光学吸收信息和声学信息。其对比度强、空间分辨力高、成像过程无损,因而在结构和功能成像方面应用前景广阔。纳米探针可一定程度上地增强光声成像的灵敏度,削减入射光在组织中发生强散射现象,因而使该技术不仅能够应用于组织的结构成像,更可拓展至功能成像领域。

目前,多种光、声学成像技术都应用纳米金颗粒作为对比增强剂。金纳米颗粒的主要优势在于靶向肽和抗体可结合到其表面,不仅可作为细胞特异性对比剂进行分子显像,同时也能显示更深层的组织信息^[40]。Yang X 等^[41]研究显示,运用金纳米棒能够提高光声学成像的诊断效果。Li P C 等^[42]通过偶联有特定抗体的金纳米棒使之具有肿瘤靶向性,将其作为探针能够显著增强光声成像效果。Cai X 等^[43]发现新型纳米材料金纳米笼的光声探针能够很好地对淋巴结进行显像。Kim J W 等^[44]制备的包被金外层的碳纳米管作为光声成像探针,能够同时发挥金、碳二者的优势,其成像信号是普通探针的数十倍。

1.4 多模态纳米成像

每种影像学技术都有其自身的优势与短板。CT 对高密度组织的分辨率较高,却难以诊断空腔脏器的病变;PET 具有灵敏、准确、特异性强等优点,能够提供病灶较为详尽的功能与代谢等分子信息,但仍存在一定的假阳性和假阴性现象;MRI 虽具有很强的组织穿透力,但其成像灵敏度较低;光学成像的优势在于具有发射光谱可调且成像时间短,但其自发荧光和组织穿透力差的不足突显。单一的成像模式已无法满足诊断的需求,鉴于此,双模甚至多模态的成像技术亟需发展。PET/CT 双模成像正是 PET 与 CT 的结合,但其作用却大于单纯的 PET 成像加 CT 成像。分子影像学将不再是一个单一的技术变革,而是多种技术的整合,多模成像发展的必要条件之一就是具有多功能性的探针的研究。

当前纳米影像学研究领域的重点和热点正是多功能纳米探针的研发。Yang J 等^[45]以聚乙二醇-

葡萄糖-金纳米粒为探针做扫描的造影剂, micro-PET/CT 显示小鼠注射纳米金粒子后肿瘤的轮廓更为清晰, 位置更加确切; Alric C 等^[46]以钆螯合物包被的金纳米探针在小鼠体内进行双模式成像并获得清晰的 CT/MRI 图像; Kircher M F 等^[47]发现包覆多层功能化壳材料的金核结构纳米探针因自身的强光吸收能力而具有光声成像的特性, 而金核及其表面结合的拉曼染料则使该探针具备拉曼成像的功能, 探针外修饰的 Gd 螯合物同时又具备磁共振成像功能。因此, 该探针可在脑部肿瘤诊疗的各阶段发挥不同优势: 首先, MRI 可在术前诊断中对病变部位进行准确的定位; 随后, 光声成像技术因其高空间分辨率可实时指导手术的进行; 而拉曼成像具有高灵敏度、高特异性, 可对预后情况进行监测。

2 前景与展望

现有穴位敏化的影像学研究表明已经运用 fMRI 发现了合谷、内关、神门、外关、足三里、太冲、三阴交在穴位敏化后对应激活的相关脑区^[48-59], PET 显像发现外关、足三里等穴位敏化后可引起相应脑区葡萄糖代谢的变化且针刺干预后亦可引起类似的变化^[60,61]。上述结果进一步说明, 穴位敏化过程与中枢存在着一定的联系, 大脑可能是穴位敏化发挥效应的调控中枢。

纳米生物技术具有很大的发展潜力, 将对医学产生深刻影响, 而探针又无疑决定着医学影像技术的发展方向。纳米探针一定程度上避免了传统分子探针存在的缺陷, 在影像学研究领域取得了显著成就; 纳米探针也逐渐从基础研究领域走向临床应用。多种磁性纳米探针已相继应用于临床 MRI 成像; 贵金属、同位素合成的纳米探针在分子影像学中的应用仍处在基础性研究阶段; 光学、光声成像技术为新兴生物医学影像发展提供着必要支持; 拉曼、荧光、光声等纳米探针也将随着现代科技的进步朝着靶向、高灵敏、多模、无毒的方向发展^[62]。然而, 即便纳米探针已经在许多动物实验中获得了较为满意的成果, 由实验向临床应用的转化尚需进一步探索。

金纳米材料依其独特的理化性质在医学上展现了巨大的应用潜力, 而针对其生物安全性的研究也应引起关注。

今后穴位敏化的分子影像学研究表明从穴位特性的相关因素入手, 运用新兴的纳米分子影像学技术, 聚焦穴位敏化现象, 捕捉敏化过程的动态变化, 对敏化现象进行直观量化, 探寻规律, 有助于充穴的科学内涵, 为进一步探讨穴位敏化的物质基础提供客观的影像学依据, 丰富并完善中医针灸理论, 推动针灸学的传承与发展。

参考文献

- 姜劲峰, 余芝, 徐斌, 等. 腧穴敏化内涵探析. 中医杂志, 2012, 53(20): 1714-1716.
- 朱兵. 穴位可塑性: 穴位本态的重要特征. 中国针灸, 2015, 11: 1203-1208.
- 喻晓春, 朱兵, 高俊虹, 等. 穴位动态过程的科学基础. 中医杂志, 2007, 48(11): 971-973.
- 陈静霞, 刘阳阳, 赵雪, 等. 浅论腧穴敏化. 河北中医, 2011, 33(7): 1039-1041.
- Weissleder R. Molecular imaging: Exploring the next frontier. *Radiology*, 1999, 212(3): 609-614.
- Chen Z Y, Wang Y X, Lin Y, et al. Advance of molecular imaging technology and targeted imaging agent in imaging and therapy. *Biomed Research International*, 2014, 2014(12): 549-560.
- James M L, Gambhir S S. A Molecular Imaging Primer: Modalities, Imaging Agents, and Applications. *Physiological Reviews*, 2012, 92(2): 897-965.
- Wang Y X, Choi Y, Chen Z, et al. Molecular imaging: from bench to clinic. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:357258.
- Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology*, 2001, 219: 316-333.
- Krause W. Delivery of diagnostic agents in computed tomography. *Adv Drug Deliv Rev*, 1999, 37(1-3):159-173.
- Chao W, Kim J, Rekawa S, et al. Demonstration of 12 nm resolution Fresnel zone plate lens based soft x-ray microscopy. *Opt Express*, 2009, 17(20):17669-77.
- Kampschulte M, Gunkel I, Stieger P, et al. Thalidomide influences atherogenesis in aortas of ApoE^{-/-}/LDLR^{-/-} double knockout mice: A nano-CT study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 30(4): 795-802.
- 李文杰. 纳米 CT 三维图像处理分析方法及其应用的研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学博士学位论文, 2011.
- Hubbell J H. X-ray cross-sections and crossroads-A citation-classic commentary on photon mass attenuation and energy-absorption coefficients. *Curr Contents Eng Technol Appl Sci*, 1990: 22.
- Hainfeld J F, Slatkin D N, Focella T M, et al. Gold nanoparticles: A new

- X-ray contrast agent. *Br J Radiol*, 2006, 79(939): 248–253.
- 16 Kim D, Park S, Lee J H, *et al.* Antibiofouling polymer-coated gold nanoparticles as a contrast agent for *in vivo* X-ray computed tomography imaging. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(24): 7661–7665.
 - 17 Cai Q Y, Kim S H, Choi K S, *et al.* Colloidal gold nanoparticles as a blood-pool contrast agent for X-ray computed tomography in mice. *Invest Radiol*, 2008, 42(12):797–806.
 - 18 Popovtzer R, Agrawal A, Kotov N A, *et al.* Targeted gold nanoparticles enable molecular CT imaging of cancer. *Nano Lett*, 2008, 8(12): 4593–4596.
 - 19 Parkinson D Y, McDermott G, Etkin L D, *et al.* Quantitative 3-D imaging of eukaryotic cells using soft X-ray tomography. *J Struct Biol*, 2008, 162(3): 380–386.
 - 20 Schneider G, Guttman P, Heim S, *et al.* Three-dimensional cellular ultrastructure resolved by X-ray microscopy. *Nat Methods*, 2010, 7(12): 985–987.
 - 21 何文亚, 逯乐慧. 纳米 CT 成像探针的构建及应用. 黑龙江大学自然科学学报, 2015, 32(1): 68–74.
 - 22 El.Sayed M A. Some interesting properties of metals confined in time and nanometer space of different shapes. *Acc Chem Res*, 2001, 34(4): 257–264.
 - 23 王斯佳, 王晶, 梅建生, 等. 纳米金等离子共振特性在生物成像中的应用. 科学通报, 2013, 58(7): 510–516.
 - 24 Wu M T, Hsieh J C, Xiong J, *et al.* Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain—preliminary experience. *Radiology*, 1999, 212(1): 133–141.
 - 25 苏世君, 赵晓峰, 王舒. 脑功能成像技术在穴位特异性研究中的应用. 中国针灸, 2010, 30(12): 997–1001.
 - 26 赵天平, 吴焕淦. 针刺穴位 PET 脑成像研究现状分析. 中医药学刊, 2006, 24(7): 1238–1239.
 - 27 Welch M J, Hawker C J, Wooley K L. The advantages of nanoparticles for PET. *J Nucl Med*, 2009, 50(11): 1743–1746.
 - 28 Pressly E D, Rossin R, Hagooley A, *et al.* Structural effects on the biodistribution and positron emission tomography (PET) imaging of well-defined Cu-64-labeled nanoparticles comprised of amphiphilic block graft copolymers. *Biomacromolecules*, 2007, 8(10): 3126–3134.
 - 29 Welvaert M, Rosseel Y. A review of fMRI simulation studies. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101953.
 - 30 Buxton R B. The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Reports on progress in physics Physical Society (Great Britain)*, 2013, 76(9): 096601.
 - 31 何伟, 吴美玲, 景向红, 等. 穴位的本态: 穴位组织细胞化学的动态变化. 中国针灸, 2015, 35(11): 1181–1186.
 - 32 宋晓晶, 罗明富, 蒋瑾, 等. 色甘酸钠穴位注射对穴区肥大细胞数、脱颗粒率以及电针镇痛效应的影响. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(5): 543–544, 554.
 - 33 Yao W, Yang H, Yin N, *et al.* Mast cell-nerve cell interaction at acupoint: Modeling mechanotransduction pathway induced by acupuncture. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(5): 511–519.
 - 34 Moon T C, Befus A D, Kulka M. Mast cell mediators: Their differential release and the secretory pathways involved. *Front Immunol*, 2014, 5: 569.
 - 35 萨喆燕, 黄猛, 张迪, 等. 手针刺激“足三里”穴局部肥大细胞活动与外周神经放电的相关性研究. 针刺研究, 2013, 38(2): 118–122.
 - 36 胡剑江, 侯燕鸣, 张倩, 等. 肥大细胞类过敏反应脱颗粒的实时动态检测方法. 中国中药杂志, 2011, 36(14): 1860–1864.
 - 37 邢岩, 赵晋华. 放射性核素标记纳米探针在肿瘤多模态分子影像学中的应用. 中国医学影像学杂志, 2015, 23(2): 144–147.
 - 38 许军, 贺克武, 高斌, 等. 叶酸偶联金纳米棒在兔 VX-2 肝癌的摄取状况研究. 介入放射学杂志, 2015, 24(4): 328–332.
 - 39 Ren F, Bhana S, Norman D D, *et al.* Gold nanorods carrying paclitaxel for photothermal-chemotherapy of cancer. *Bioconjug Chem*, 2013, 24(3):376–386.
 - 40 Eghtedari M, Oraevsky A, Copland J A, *et al.* High sensitivity of *in vivo* detection of gold nanorods using a laser optoacoustic imaging system. *Nano Lett*, 2007, 7(7):1914–1918.
 - 41 Yang X, Stein E W, Ashkenazi S, *et al.* Nanoparticles for photoacoustic imaging. *Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine & Nanobiotechnology*, 2009, 1(4):360–368.
 - 42 Li P C, Wang C R C, Shieh D B, *et al.* *In vivo* Photoacoustic molecular imaging with simultaneous multiple selective targeting using antibody-conjugated gold nanorods. *Opt Express*, 2008, 16: 18605–18615.
 - 43 Cai X, Li W, Kim C H, *et al.* *In vivo* quantitative evaluation of the transport kinetics of gold nanocages in a lymphatic system by noninvasive photoacoustic tomography. *Acs Nano*, 2011, 5(12): 9658–9667.
 - 44 Kim J W, Galanzha E I, Shashkov E V, *et al.* Golden carbon nanotubes as multimodal photoacoustic and photothermal high-contrast molecular agents. *Nat Nanotechnol*, 2009, 4(10): 688–694.
 - 45 Yang J, Zeng F, Feng Y, *et al.* A PET-CT study on the specificity of acupoints through acupuncture treatment in migraine patients. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 123.
 - 46 Alric C, Taleb J, Le Duc G, *et al.* Gadolinium chelate coated gold nanoparticles as contrast agents for both X-ray computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(18): 5908–5915.
 - 47 Kircher M F, de la Zerda A, Jokerst J V, *et al.* A brain tumor molecular imaging strategy using a new triple-modality MRI-photoacoustic-Raman nanoparticle. *Nat Med*, 2012, 18(5): 829–834.
 - 48 Li K, Shan B, Xu J, *et al.* Changes in fMRI in the human brain related to different durations of manual acupuncture needling. *J Altern Complement Med*, 2006, 12(7): 615–623.
 - 49 吕颖颖, 陈华德, 徐泉珍. 经皮神经电刺激合谷穴与功能性磁共振成像的相关性研究. 长春中医药大学学报, 2011, 27(6): 940–941.
 - 50 Yoo S S, Teh E K, Blinder R A, *et al.* Modulation of cerebellar activities by acupuncture stimulation: Evidence from fMRI study. *Neuro image*, 2004, 22(2): 932–940.

- 51 张嵘, 邹燕琴, 黄穗乔, 等. 脑功能磁共振成像在针刺合谷、足三里与内关、三阴交穴位后的影像学特征变化比较. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(22): 4271-4274.
- 52 陈尚杰, 刘波, 符文彬, 等. 针刺神门穴和养老穴激活不同脑功能区的功能性磁共振成像研究. 针刺研究, 2008, 33(4): 267-271.
- 53 Qi J, Chen J, Huang Y, *et al.* Acupuncture at Waiguan (SJ5) and sham points influences activation of functional brain areas of ischemic stroke patients: a functional magnetic resonance imaging study, *Neural Regen Res*, 2014, 9(3): 293-300.
- 54 You Y, Bai L, Dai R, *et al.* Altered hub configurations within default mode network following acupuncture at ST36: A multimodal investigation combining fMRI and MEG. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64509.
- 55 钟治平, 刘波, 吴珊珊, 等. 足三里穴中神经网络作用机制的静息态脑功能磁共振成像研究. 新中医, 2014 (4): 174-177.
- 56 Zhang S Q, Wang Y J, Zhang J P, *et al.* Brain activation and inhibition after acupuncture at Taichong and Taixi: Resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neural Regen Res*, 2015, 10(2): 292-297.
- 57 刘颖, 李银官, 曹代荣, 等. 针刺太冲穴激活视皮层的脑功能磁共振研究. 中国中西医结合影像学杂志, 2011, 9(2): 2, 97-100.
- 58 戴西件, 闵友江, 龚洪翰, 等. 静息态功能磁共振低频振幅技术评价睡眠剥夺下针刺三阴交后效应. 中国针灸, 2012, 32(1): 47-52.
- 59 陈文君, 寿依群, 李建华, 等. 应用功能性磁共振成像技术探讨针刺三阴交穴对脑功能的调节作用. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29(11): 774-779.
- 60 张贵锋, 赖新生, 唐纯志, 等. 针刺外关穴中枢激活效应的 PET 脑功能成像研究. 广东医学, 2009, 30(1): 133-136.
- 61 邵广瑞, 宋磊, 张伟. 针灸足三里穴中枢调节机制的 PET/CT 脑功能成像的实验研究. 实用放射学杂志, 2007, 23(7): 890-892.

A Progress of Nanomolecular Imaging Methods in the Acupoint Sensitization Research

Cao Jin, Li Yujie, Wang Xin, Lu Menghan, Yang Lijuan, Mou Qiujie, Liu Juntong, Zhao Jianghao,
Jiang Jing, Li Zhigang

(School of Acupuncture, Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Acupoint sensitization is a dynamic process of receiving stimuli and regulating functional activities of the body. Though some desirable results were achieved by applying molecular imaging methods to acupoint sensitization research, there were still some neglected limitations, such as spatiotemporal dynamics, dynamics of some characteristic compound and specific molecular probes. In the surge of the development of molecular imaging techniques, not only biophysical modifications, but cellular and molecular alterations can be profoundly explored. Frontiers of nanotechnology is used widely in the field of biomedical science. Based on their vantages, nano-bio-imaging technology is the fusion of biological imaging technology and nanobiotechnology. At the cutting edge, the technology provides a foundation for understanding the process of acupoint sensitization in the sight of intracellular structure, outlining the scientific evidence behind the material basis of acupoint sensitization.

Keywords: Acupoint, sensitization, molecular imaging, nanoparticle probe

(责任编辑:董晓娜, 责任译审:朱黎婷)