

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.21.036

探讨不同阶段哮喘患儿 Gal-3、MPO、GM-CSF、TGF- β 1 水平在支气管肺泡灌洗液中的变化及临床意义*

任楠楠¹ 郭旭昌¹ 周 磊² 周 珊² 黄 芳³

(1 西安市第四医院 检验科 陕西 西安 710004; 2 空军军医大学第一附属医院西京医院 检验科 陕西 西安 710032;

3 西安市胸科医院 检验科 陕西 西安 710100)

摘要 目的:探讨半乳糖凝集素-3(Gal-3)、髓过氧化物酶(MPO)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)在不同阶段哮喘患儿支气管肺泡灌洗液中水平变化及临床指导意义。**方法:**选择我院2016年3月至2017年6月接诊的114例哮喘患儿(观察组)和36例非哮喘患儿(对照组)的BALF作为研究标本,分别测定细胞总数和分类计数以及Gal-3、MPO、GM-CSF和TGF- β 1水平,并进行对比分析。**结果:**轻度和中重度患儿组与对照组支气管肺泡灌洗液中的TCS、巨噬细胞比较差异无统计学意义($P>0.05$),中粒细胞、嗜酸性粒细胞和上皮细胞数差异具有统计学意义($P<0.05$);轻度和中重度组中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和上皮细胞数差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组患儿支气管肺泡灌洗液Gal-3、MPO、GM-CSF、TGF- β 1表达水平高于对照组 [3.59 ± 0.49 vs 10.27 ± 3.89]、 $[13.82\pm 3.54$ vs $21.03\pm 7.05]$ 、 $[123.07\pm 25.68$ vs $154.82\pm 36.44]$ 、 $[121.68\pm 7.98$ vs $221.59\pm 44.12]$;中重度组患儿支气管肺泡灌洗液Gal-3、MPO、GM-CSF、TGF- β 1表达水平高于轻度组 [6.91 ± 1.43 vs 14.42 ± 3.17]、 $[15.52\pm 4.42$ vs $25.18\pm 9.73]$ 、 $[129.53\pm 30.42$ vs $164.78\pm 34.03]$ 、 $[171.35\pm 21.48$ vs $240.83\pm 34.08]$;不同阶段哮喘患儿的支气管肺泡灌洗液中Gal-3与MPO、GM-CSF和TGF- β 1的表达水平之前存在正相关关系。**结论:**哮喘患儿BALF中Gal-3、MPO、GM-CSF、TGF- β 1的水平变化与病情密切相关,可作为监测哮喘病症发展的有效指标。

关键词:哮喘;儿童;支气管肺泡灌洗液;转化生长因子- β 1;半乳糖凝集素-3;粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子;髓过氧化物酶
中图分类号:R562.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)21-4160-04

The Changes and Clinical Significance of Gal-3, MPO, GM-CSF and TGF-beta 1 in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Children with Asthma at Different Stages*

REN Nan-nan¹, GUO Xu-chang¹, ZHOU Le², ZHOU Shan², HUANG Fang³

(1 Department of clinical laboratory, the fourth hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi, 710004, China; 2 Department of clinical laboratory, Xijing Hospital, First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 3 Department of clinical laboratory, Xi'an Chest Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710100, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the level and clinical significance of Gal-3, MPO, GM-CSF and TGF- β 1 in bronchoalveolar lavage fluid of children with asthma in different periods. **Methods:** 114 cases of children with asthma in our hospital from March 2016 to June 2017 were (observation group) and 36 cases of non asthmatic children (control group) BALF as research sample, 1 levels of total cell counts and classification as well as Gal-3, MPO, GM-CSF and TGF- β 1 were measured and analyzed. **Results:** Mild and severe HIE group and control group in the bronchoalveolar lavage fluid of TCS macrophages, no significant difference ($P>0.05$), but in eosinophil and epithelial cell number had significant difference ($P<0.05$); with statistical significance of neutrophils, moderate and severe group eosinophils and epithelial cell number difference ($P<0.05$); the observation group with bronchoalveolar lavage fluid Gal-3, MPO, GM-CSF, TGF- β 1 expression level was higher than the control group [3.59 ± 0.49 vs 10.27 ± 3.89], $[13.82\pm 3.54$ vs $21.03\pm 7.05]$, $[123.07\pm 25.68$ vs $154.82\pm 36.44]$, $[121.68\pm 7.98$ vs $221.59\pm 44.12]$ in; severe group with bronchoalveolar lavage fluid Gal-3, MPO, GM-CSF, TGF- β 1 expression level is higher than that of mild group [6.91 ± 1.43 vs 14.42 ± 3.17], $[15.52\pm 4.42$ vs $25.18\pm 9.73]$, $[129.53\pm 30.42$ vs $164.78\pm 34.03]$, $[171.35\pm 21.48$ vs $240.83\pm 34.08]$; there was a positive correlation between the levels of Gal-3 and MPO, GM-CSF and TGF- β 1 in bronchoalveolar lavage fluid of asthmatic children in different stages. **Conclusion:** The changes of the levels of Gal-3, MPO, GM-CSF and TGF- β 1 in BALF of asthmatic children are closely related to the condition, which can be used as an effective index to monitor the development of asthma.

Key words: Asthma; Child; Bronchoalveolar lavage fluid; Gal-3; MPO; GM-CSF; TGF- β 1

Chinese Library Classification(CLC): R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)21-4160-04

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(S2016YFJQ1066)

作者简介:任楠楠(1986-),女,硕士研究生,主管检验师,研究方向:临床生物化学,电话:15191572679, E-mail:284608245@qq.com

(收稿日期:2018-04-25 接受日期:2018-05-20)

前言

根据此前的统计数据显示,目前全球范围内有近三亿的哮喘病患,致使人类机体受到严重威胁,已有研究证明其主要是由中性粒细胞、嗜酸粒细胞等联合刺激而形成的慢性呼吸系统疾病,主要表现为胸闷、气喘和呼吸困难等^[1],其特点是起到痉挛和气道的高反应性,我国每 100 人中就有 1 人患哮喘病,儿童因其呼吸道发育不全等的患病几率更是高于成人,达到了 3%,幼儿因表达能力机反应等原因易使病症忽略,致使气道产生无法逆转的狭窄和重新塑造^[2,3]。儿童纤维支气管镜的临床运用,使支气管肺泡灌洗液成为目前分析哮喘患儿病症的有效标本^[4],本次将通过对比支气管肺泡灌洗液中转化生长因子- β 1、半乳糖凝集素-3、髓过氧化物酶和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的水平变化情况,分析其在儿童哮喘病症发展过程中的作用和指导意义。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院儿童科接诊的哮喘患儿 114 例为观察组,女 48 例,男 66 例,年龄 1~10 岁,平均年龄(4.79 ± 2.47)岁,体重 13~33kg;根据病症发展情况分为轻度 39 例,中重度 75 例。另选取我院同期支气管异物患儿 36 例,男 14 例,女 22 例,年龄 1.2~11 岁,平均年龄(4.57 ± 2.55)岁,体重 12~32kg。患儿的一般资料具有可比性($P>0.05$)。

纳入标准:①符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[5]中关于儿童支气管哮喘诊断标准;②按照“全球哮喘防治倡议”^[6,7]GINA 方案分为轻、中和重三个程度;③近期无感染和慢性疾病史。

排除标准:①免疫性疾病;②合并肿瘤性疾病;③无心肝肾

等功能损伤。

1.2 研究方法

相关检查完毕后,分别取支气管嵌入观察组于右肺叶与对照组非异物侧肺作为灌洗部位,行 BALF 术,采用 37 摄氏度无菌生理盐水 10 mL 灌洗 2 次,灌洗完成后以 100~150 mmHg 负压进行抽吸,并取首次 BALF 标本送检病原学培养,剩余灌洗液混匀,以 $350 \times g$ 离心 10 分钟,沉渣用于细胞学分析,上清液置于 -70°C 保存用于 Gal-3、MPO、GM-CSF 和 TGF- β 1 监测。

1.3 观察指标

1.3.1 细胞学检查 取 BALF 进行离心后的沉渣进行细胞计数分析,采用涂片染色镜检法对其分类计数,沉渣涂片后瑞氏染色法染色(500-600 细胞数/张),2 张涂片取其平均值,进行下一步计算分析。

1.3.2 指标检测 采用 ELISA(酶联免疫吸附法)测定 Gal-3、TGF- β 1、MPO 和 GM-CSF。

1.4 统计学分析

数据采用 spss19.0 软件包统计分析,符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位间距)表示,组间比较采用秩和检验;相关分析用 Pearson 相关或 Spearman 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 BALF 细胞总数及分类计数

TCS、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和上皮细胞数比较对照组<轻度组<中重度组,中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和上皮细胞数比较,对照组<轻度组<中重度组($P<0.05$),中重度组、轻度组 TCS、巨噬细胞计数相较于对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 三组 BALF 细胞总数及分类计数(M,Q)

Table 1 The total number and classification of BALF cells in three groups(M,Q)

	n	TCS	Macrophage	Nentrophils	Eosinophils	Epithelial
Control	36	0.62, 0.34	91.42, 8.24	0.32, 1.25	0.13, 0.34	0.41, 1.52
Mild	39	0.91, 0.48 [□]	91.28, 9.43 [□]	0.87, 0.67 [#]	2.59, 3.24 [#]	2.55, 3.02 [#]
Moderate severe	75	1.53, 0.72 [□]	86.84, 55.78 [□]	1.75, 3.14 [△]	4.25, 6.54 [△]	3.75, 10.22 [△]

Note: [□] $P>0.05$, VS control group; [#] $P<0.05$, VS control group; [△] $P>0.05$, VS Mild group.

2.2 两组 BALF 中 Gal-3、MPO、GM-CSF、TGF- β 1 水平变化情况

比较两组指标水平,发现观察组 BALF 中 Gal-3、GM-CSF、

MPO、TGF- β 1 表达水平较高($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患儿 BALF 中 Gal-3、MPO、GM-CSF、TGF- β 1 水平变化情况($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The changes of Gal-3, MPO, GM-CSF, TGF- and beta 1 in BALF of two groups of children ($\bar{x} \pm s$)

	n	Gal-3	MPO	GM-CSF	TGF- β 1
Control	36	3.59 ± 0.49	13.82 ± 3.54	123.07 ± 25.68	121.68 ± 7.98
Observation	114	$10.27 \pm 3.89^{\square}$	$21.03 \pm 7.05^{\square}$	$154.82 \pm 36.44^{\square}$	$221.59 \pm 44.12^{\square}$

Note: [□] $P<0.05$, VS control group.

2.3 不同程度病症 BALF 中 Gal-3、MPO、GM-CSF、TGF- β 1 水平变化情况

与轻度组比较,中重度组支气管肺泡灌洗液 Gal-3、MPO、GM-CSF、TGF- β 1 表达水平较高($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同程度病症 BALF 中 Gal-3、MPO、GM-CSF、TGF-β1 水平变化情况($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Changes of Gal-3, MPO, GM-CSF and TGF-β1 in BALF of varying degrees ($\bar{x} \pm s$)

	n	Gal-3	MPO	GM-CSF	TGF-β1
Mild	39	6.91± 1.43	15.52± 4.42	129.53± 30.42	171.35± 21.48
Moderate severe	75	14.42± 3.17 [□]	25.18± 9.73 [□]	164.78± 34.03 [□]	240.83± 34.08 [□]

Note: [□]P<0.05, VS Mild group.

2.4 不同程度 BALF 中 Gal-3、MPO、GM-CSF 和 TGF-β1 水平相关性

经直线相关分析, 不同阶段患儿支气管肺泡灌洗液中 Gal-3 与 MPO、GM-CSF 和 TGF-β1 表达水平存在正相关关系($r=0.975, 0.956, 0.987; P<0.05$)。

3 讨论

支气管肺泡灌洗液标本是对肺段和亚肺段实施灌洗术后得到, 能有效获取下呼吸道内皮表面所覆的细胞等物质, 同时还能获得使用纤维支气管镜无法直接采取的细胞学标本^[8,9]。有研究表明, 在病症发展的过程中, 支气管肺泡灌洗液标本的细胞总数、巨噬细胞会出现动态的变化, 有效的反应了患者机体的炎症反应以及病症的发展过程^[10,11], 另一方面, 大量文献资料显示, 在哮喘患者的 BALF 标本中, 半乳糖凝集素-3、髓过氧化物酶、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子以及转化生长因子-β1 的水平变化也与支呼吸系统类的疾病呈正相关^[12-14]。因此支气管肺灌洗液能够为哮喘患儿病症发展和活动过程提供重要的参考信息, 日前, 已广泛应用于该类病症诊断、预后和临床疗效的观察分析中。

在本次研究中发现, 观察组半乳糖凝集素-3(Gal-3)水平明显较高, 同时中重度组指标表达明显较高, 此结果验证了 Gal-3 水平与病症的发展过程有着密切联系。Gal-3 具有粘附作用, 与炎症类细胞相互聚集并彼此影响, 从而使机体广泛分泌炎症因子, 产生激烈应激反应后与嗜酸性粒细胞可逆性融合, 使嗜酸性粒细胞紧密附着于上皮细胞, 加剧炎症反应, 从而引发哮喘^[15,16]。以上理论与本次关于 BALF 中关于巨噬细胞、中粒细胞和嗜酸性粒细胞的研究结果一致, 证实其可能参与了哮喘病症发展过程中相关细胞的聚集^[17]。有研究表明在病程的发展过程中可发现患者气道、基底膜、平滑肌等出现增肥厚的现象^[18,19], 主要是由于转化生长因子-β1(TGF-β1)能诱导上皮细胞层破坏, 由于其促进血管重构, 刺激杯状细胞分泌, 通过气道平滑肌增生肥大和破坏上皮细胞层等多种方式来进行气道重塑, 同时 Minshall^[20]关于哮喘的研究显示, 哮喘患者 BALF 中 TGF-β1 水平的变化情况与病症的发展程度呈正相关, 是评估病症发展的关键指标。

髓过氧化物酶(MPO)作为一种大范围活跃在中性粒和巨噬细胞中的血红素过氧化物酶-环氧合酶, 对炎症反应产生直接且敏感的体现^[21,22], 其激活后能催化氯酸类氧化剂进而消灭入侵机体的病原微生物蛋白质、多肽等物质, 具有保证患者机体稳定性的效能。同时在机体患病状态下, MPO 还能催生具有氧化能力的氧自由基衍生物, 使蛋白质、DNA 和脂质等产生氧化级联作用, 进而导致机体产生慢性炎症组织损伤和自身免疫性疾病, 造成细胞损伤^[23-25]。观察组 BALF 中 MPO 水平显

著较高, 且中重度患儿指标也明显超过轻度组, 能有效反应不同阶段患者状况。

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子是一种由内皮等多种细胞分泌的相对质量为 2.4~3.3 的糖蛋白^[26], 近些年针对两者关系的研究较多, 研究发现 GM-CSF 主要通过上皮细胞通路作用于哮喘病症的发展过程, 其主要是通过支气管上皮细胞维持中粒性细胞的活跃^[27,28], 研究结果反应其与 Gal-3、GM-CSF 的结果一致, 与哮喘病症发展呈正相关。

鉴于 BALF 中 Gal-3、MPO、GM-CSF 和 TGF-β1 与哮喘病症的相关性, 本次研究将以上指标纳入研究范围, 观察组 Gal-3、GM-CSF、MPO 和 TGF-β1 水平表达较高($P<0.05$), 同时中重度组患儿的表达水平也高于轻度组患儿($P<0.05$), 有效证明以上指标均对哮喘病症的发展过程起到明显的反应, 同时本次还对 BALF 中的 TCS、巨噬细胞、中粒细胞等进行了比较分析, 证明患者细胞总数和各类细胞的分类计数均与病症的发展具有密切联系, 进一步论证了中粒细胞和嗜酸性粒细胞对 BALF 中 Gal-3、MPO 的影响。

本研究结果有效的论证了支气管灌洗液中 Gal-3、MPO、GM-CSF 和 TGF-β1 指标水平的变化与哮喘患儿的炎症、气道重塑等病理生理结构密切相关, 对监测和评判哮喘病症发展有着重要意义, 能第一时间反应患儿病症发展情况并给予起有效治疗。

参考文献(References)

- [1] Proboszcz M, Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, et al. A comparative study of sTREM-1, IL-6 and IL-13 concentration in bronchoalveolar lavage fluid in asthma and COPD: A preliminary study [J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(2): 231-236
- [2] Liu H, Min J, Sun H, et al. Correlation study between gene and respiratory disease in children [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1463-1466
- [3] Choong MK, Tsafnat G, Hibbert P, et al. Linking clinical quality indicators to research evidence - a case study in asthma management for children [J]. BMC Health Serv Res, 2017, 17(1): 502
- [4] Ramratnam SK, Bacharier LB, Guilbert TW. Severe Asthma in Children[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5(4): 889-898
- [5] Li W, Ban C, Zhang J, et al. Correlation study of cough variant asthma and mycoplasma pneumonia infection in children[J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30(3): 1099-1102
- [6] Bush A, Fleming L, Saglani S. Severe asthma in children [J]. Respiriology, 2017, 22(5): 886-897
- [7] Oddy WH. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease[J]. Ann Nutr Metab, 2017, 70(2): 26-36
- [8] Cook J, Beresford F, Fainardi V, et al. Managing the pediatric patient with refractory asthma: a multidisciplinary approach[J]. J Asthma Allergy, 2017, 10(3): 123-130

- [9] Vitale C, Maglio A, Pelaia C, et al. Long-term treatment in pediatric asthma: an update on chemical pharmacotherapy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(7): 667-676
- [10] Chipps BE, Parikh NG, Maharaj SK. Severe Asthma in Children[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17(4): 21
- [11] Adachi Y. Phenotypes in Childhood Asthma [J]. *Arerugi*, 2017, 66(1): 1-8
- [12] Jiang K, Lu XX, Wang Y, et al. Relationship between serum 25-hydroxyl-vitamin D3 levels and galectin-3 levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid in children with asthma [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2015, 17(12): 1301-1305
- [13] Gao P, Simpson JL, Zhang J, et al. Galectin-3: its role in asthma and potential as an anti-inflammatory target [J]. *Respir Res*, 2011, 14(5): 136
- [14] Ge XN, Bahaie NS, Kang BN, et al. Allergen-induced airway remodeling is impaired in galectin-3-deficient mice [J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 1205-1214
- [15] López E, del Pozo V, Miguel T, et al. Inhibition of chronic airway inflammation and remodeling by galectin-3 gene therapy in a murine model [J]. *J Immunol*, 2006, 176(3): 1943-1950
- [16] Raju KR, Kumar MN, Gupta S, et al. 5-Aminosalicylic acid attenuates allergen-induced airway inflammation and oxidative stress in asthma [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 29(2): 209-216
- [17] Gorska K, Krenke R, Domagala-Kulawik J, et al. Comparison of cellular and biochemical markers of airway inflammation in patients with mild-to-moderate asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an induced sputum and bronchoalveolar lavage fluid study [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59(6): 271-283
- [18] Barbato A, Panizzolo C, Gheno M, et al. Bronchoalveolar lavage in asthmatic children: evidence of neutrophil activation in mild-to-moderate persistent asthma[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2001, 12(2): 73-77
- [19] Alat I, Yüksel M, Büket S, et al. The side-effects of cardiopulmonary bypass on the lungs: changes in bronchoalveolar lavage fluids[J]. *Perfusion*, 2001, 16(2): 121-128
- [20] Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airway fibrosis in bronchial asthma [J]. *Am Respir Cell Mol Biol*, 1997, 17(3): 326-333
- [21] Evans DJ, Barnes PJ, Spaethe SM, et al. Effect of a leukotriene B4 receptor antagonist, LY293111, on allergen induced responses in asthma [J]. *Thorax*, 1996, 51(12): 1178-1184
- [22] Scannell C, Chen L, Aris RM, et al. Greater ozone-induced inflammatory responses in subjects with asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154(1): 24-29
- [23] Naessens T, Schepens B, Smet M, et al. GM-CSF treatment prevents respiratory syncytial virus-induced pulmonary exacerbation responses in postallergic mice by stimulating alveolar macrophage maturation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(3): 700-709
- [24] Kim HW, Lim CY, Kim BY, et al. So-Cheong-Ryong-Tang, a herbal medicine, modulates inflammatory cell infiltration and prevents airway remodeling via regulation of interleukin-17 and GM-CSF in allergic asthma in mice [J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10 (Suppl 3): S506-11
- [25] Su YC, Rolph MS, Hansbro NG, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is required for bronchial eosinophilia in a murine model of allergic airway inflammation [J]. *J Immunol*, 2008, 180(4): 2600-2607
- [26] Tian X, Tian X, Huo R, et al. Bacillus Calmette-Guerin alleviates airway inflammation and remodeling by preventing TGF-β1 induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13 (8): 1758-1764
- [27] Jeon WY, Shin IS, Shin HK, et al. Aqueous Extract of Gumiganghwaltang, a Traditional Herbal Medicine, Reduces Pulmonary Fibrosis by Transforming Growth Factor-β1/Smad Signaling Pathway in Murine Model of Chronic Asthma [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164833
- [28] Yang ZC, Yi MJ, Ran N, et al. Transforming growth factor-β1 induces bronchial epithelial cells to mesenchymal transition by activating the Snail pathway and promotes airway remodeling in asthma[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(6): 1663-1668

(上接第 4190 页)

- [24] Hou L, Shan XN, Hao LS, et al. Copper sulfide nanoparticle-based localized drug delivery system as an effective cancer synergistic treatment and theranostic platform [J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 54: 307-320
- [25] Su XJ, Zhao FF, Wang YH, et al. CuS as a gatekeeper of mesoporous upconversion nanoparticles-based drug controlled release system for tumor-targeted multimodal imaging and synergetic chemothermotherapy[J]. *Nanomedicine-uk*, 2017, 13(5): 1761-1772
- [26] Wu CH, Zhu AN, Dan L, et al. Photosensitizer-assembled PEGylated graphene copper sulfide nanohybrids as a synergistic near infrared phototherapeutic agent [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13 (1): 155-165
- [27] Zhang SH, Zha ZB, Yue XL, et al. Gadolinium-chelate functionalized copper sulphide as a nanotheranostic agent for MR imaging and photothermal destruction of cancer cells [J]. *Chem Commun*, 2013, 49 (60): 6776-6778