

脑脊液相位对比磁共振成像法在退行性 颈椎病的临床应用

马 帅¹, 初 明^{2*}

(1. 哈尔滨医科大学, 哈尔滨 150081; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科, 哈尔滨 150001)

中图分类号: R681.5; R445.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)03-0561-05

摘要: 磁共振技术经过多年发展, 通过相位对比磁共振(PC-MR)技术实现了对人体内流体的定量检测。PC-MR是一种无创评估流体力学的技术, 现已用于流体力学的影像学检查。退行性颈椎病可引起颈椎管狭窄, 导致颈椎管内脑脊液循环障碍、脊髓位移变化等, PC-MR技术可以无创评估颈椎管狭窄引起的脑脊液流体动力学的改变、狭窄节段脊髓位移的变化, 并为疾病的严重程度、颈椎病手术时机的选择以及手术效果的评估提供一定的量化指标。

关键词: 退行性颈椎病; 相位对比成像; 颈椎管狭窄; 脑脊液

Clinical Application of MRI Phase Contrast Magnetic Imaging in Treatment of Degenerative Cervical Spondylosis

MA Shuai¹, CHU Ming². (1. Harbin Medical University, Harbin 150081, China; 2. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: After years of development, magnetic resonance technology has realized the quantitative detection of human body fluids by phase-contrast magnetic imaging(PC-MR). PC-MR is a noninvasive technique for evaluating fluid mechanics, which has been increasingly used in fluid mechanics imaging. The cervical spinal stenosis caused by degenerative cervical myelopathy leads to cervical spinal fluid circulation disturbance and spinal displacement and changes. PC-MR technique can noninvasively assess the cerebrospinal fluid dynamic changes caused by cervical spinal stenosis, spinal displacement changes in the stenosis segment, and provide some quantitative indicators for the disease severity, the timing of surgery and the evaluation of surgical results.

Key words: Degenerative cervical myelopathy; Phase contrast magnetic resonance; Cervical spinal stenosis; Cerebrospinal fluid

相位对比磁共振(phase contrast magnetic resonance, PC-MR)技术首先被运用于心血管系统, 后逐渐运用到脑脊液的病理生理研究中, 之后又被应用到神经系统脑脊液的动力学研究中^[1], 1994年开始应用于正常脑脊液的生理和病理生理研究中^[2]。目前 PC-MR 技术已被用于颅颈交界区病变相关脑脊液流体力学变化的研究^[3-6]。当前临床主要依据患者的临床表现以及 X 线、CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)、CT 血管成像

(CT angiography, CTA)等辅助检查对颈椎病变进行诊断、手术时机选择以及预后评估等^[7]。目前临床上绝大部分退行性颈椎病(degenerative cervical myelopathy, DCM)患者在保守治疗失败后才考虑手术治疗, 对手术时机的选择尚无具体的量化标准, 使用 PC-MR 技术测量脑脊液流体力学变化可以提供更准确和更详细的信息以评估颈椎水平脑脊液的病理生理变化, 对颈椎管狭窄程度的评估、手术时机的选择、手术效果的评价等有较大意义^[8-11], 同时该技术可以测量 DCM 中狭窄段脊髓运动的位移、髓内流体信号的变化, 对髓功能恶化有提示作用。现对 PC-MR 技术在 DCM 患者中的应用进行综述, 旨在提高临床医师对此技术的关注程度。

1 DCM 的研究现状

DCM 是用于描述各种导致脊髓疾病的颈椎退行性病症的总称,包括脊髓型颈椎病、退行性椎间盘疾病、后纵韧带骨化、黄韧带骨化及其继发改变所致的脊髓、神经、血管损害引起的椎管狭窄症(男性椎管直径 $< 14.8 \text{ mm}$, 女性椎管直径 $< 13.9 \text{ mm}$)^[12-14]。DCM 的典型临床表现有颈背疼痛、上肢无力、手指发麻、下肢乏力、头晕、恶心、呕吐等,当前诊断 DCM 主要依靠临床表现和多种辅助检查综合判断。X 线是临床上最常用的诊断颈椎病的方法;CT 辅助检查可清晰显示颈椎增生与钙化情况,在观察椎管狭窄、后纵韧带钙化方面有较好的效果;MRI 检查除能显示 X 线与 CT 检查所表现的征象外,还可以观察脊髓的损伤情况,是目前最常用的较精确的评估椎管狭窄的成像方法^[15-18]。但常规 MRI 所提供的直接与 DCM 病理过程相对应的信息很少,无法提供可靠的与神经损害相关的预后信息,同时由于 MRI 显示脊髓压迫和信号改变并不能直接反映脊髓损伤的路径,因此对 DCM 脊髓损伤的描述能力有限。PC-MR 技术可对 DCM 患者的脑脊液循环、脊髓运动、髓内流体信号进行评估,可以为 DCM 患者的颈髓损伤提供更详细的信息。

2 PC-MR 技术在 DCM 患者中的应用

2.1 PC-MR 技术原理

PC-MR 是在 MRI 成像的基础上,采用双极梯度磁场对流体进行预编码,即对流体施加两个方向相反、作用时间和梯度完全相同的磁场,重建后获得的图像。图像分为速度图像和相位图像,速度图像的信号强度仅与流速呈正相关;而相位图像中像素的信号强度与流速和流体的流动方向有关,当流体方向与编码方向一致时,显示为高信号,方向相反时,则为低信号^[1-2]。PC-MR 通过相位对比技术与心电门控技术相结合,获得关于流体运动的波形、速度及流量的全面定量资料。

2.2 PC-MR 在 DCM 中的应用

2.2.1 PC-MR 在 DCM 术前中的应用

对 DCM 患者进行病理生理学研究需考虑静态压缩、动态钳夹效应及缺血 3 个因素,目前已有学者开始关注第 4 个因素,颈椎水平脑脊液流动障碍^[10,17,19]。相关研究指出,脑脊液流动紊乱与 DCM 引起的椎管狭窄有关,椎管狭窄可以改变脑脊液的流动状态,阻断营养供应和废物排泄,引起脊髓水肿、坏死及空洞^[17]。

以往的辅助检查对脊髓病变的病理过程揭示不足,且未能量化评估脊髓损伤的程度和神经功能损害。PC-MR 技术可以在术前定性、定量评价脑脊液流体力学变化,通过精细测量脑脊液循环障碍,间接反映椎管狭窄和脊髓压迫程度以及损伤严重程度,可评估 DCM 的严重程度和病变程度^[20]。

Yun 等^[9]使用 PC-MR 技术分析 DCM 患者狭窄节段的脑脊液流速、脑脊液波形图发现,正常双相脑脊液波形消失,脑脊液最大流速与 DCM 的严重程度呈正相关,认为在脊髓受压程度相同的情况下,脑脊液最大速度降低可导致 DCM 的发病率升高。Shibuya 等^[8]认为,PC-MR 测得的 DCM 脑脊液流速、流量的降低可间接定量评价硬膜囊和脊髓被压迫程度,从另一方面提示加重颈椎病的因素,为临床医师评估颈椎病的严重程度提供了一种新方法。以上研究均认为脑脊液流速、流量的降低对 DCM 的严重程度有提示作用。因此,PC-MR 技术是提示颈椎病由轻度到重度的一个重要的检查手段。Watabe 等^[21]运用 PC-MR 技术在一个心动周期绘制 16 个脑脊液流速波形,并对健康志愿者、无症状 DCM 患者以及术前有症状的 DCM 患者的波形图进行比较,后两组患者表现为不规则图形。健康志愿者与术后患者在颈 1 水平的速度波形无差异,无症状组和需要接受手术治疗组脑脊液双向速度下降,头端向尾端流速明显低于正常组,同时脑脊液持续时间也延长。认为 DCM 颈椎管狭窄患者脑脊液双向流速降低。PC-MR 技术可测量脑导水管脑脊液流速的阻断值,可为无症状的颈髓压迫患者手术时机的选择提供更全面的信息。

以上研究提示:① PC-MR 测得 DCM 患者的脑脊液流速、流量减少,对颈椎病的严重程度有提示作用;② PC-MR 可测得颈椎管狭窄脑脊液流速阻断的临界值,为手术时机的把握提供定量依据。大部分学者认为颈椎管狭窄会导致脑脊液流速、流量降低^[8,21-22],但也有不同的报道,Bunck 等^[6]用 PC-MR 技术测得相应狭窄节段脑脊液流速明显增加高达 19.5 cm/s ,形成射流,考虑为相应节段鸣管形成。Parkkola 等^[23]对 13 例 DCM 患者的颈 2 水平进行了 PC-MR 扫描,结果发现,颈椎管狭窄未改变颈 2 水平脑脊液的流速。综上,对于 PC-MR 技术在 DCM 患者中的应用还需要进一步研究。

2.2.2 PC-MR 技术在 DCM 术后中的应用 采用 PC-MR 技术术前对 DCM 患者的脑脊液进行检查可以评估颈椎病变的严重程度,为把握手术时机提供更多依据。PC-MR 技术也可评估手术效果。目前 DCM 的手术指征主要依据临床表现,如神经功能障碍迅速加重、保守治疗无效等。DCM 的手术方式分为前路手术和后路手术,通常 ≥ 3 个节段的病变行后路减压加扩大椎板成形术, < 3 个节段的病变考虑前路减压。评价手术减压效果通常使用常规 MRI 观察颈髓压迫是否解除,但常规 MRI 并不能提供关于减压是否充分的定量信息。此外,金属伪影可影响 MRI 减压效果的评估,在术后短时间内(如后路减压后)进行 MRI 检查时,未完全吸收的血肿也会干扰硬脑膜与脊髓之间界面的划定。PC-MR 技术不仅可以排除植入物的金属伪影,也不受未吸收血肿的影响。Pennington 等^[22]认为,DCM 患者的慢性压迫与脑脊液流中断及脊髓血流减少有关,患者行减压术后,运用 PC-MR 和电生理技术测量患者的脑脊液流速、流量及体感诱发电位发现,患者的脑脊液流体力学和电生理学参数得到明显改善,行减压术后脑脊液流速的恢复可明显改善 DCM 患者的临床症状。Tominaga 等^[24]应用 PC-MR 技术定量评估 DCM 患者术后的减压效果发现,术后脑脊液流速增加与术后神经功能的恢复相关,并指出颈椎病手术后(无论是经前路还是经后路)颈椎水平脑脊液的流速增加,其中经颈后路椎管扩大成型术使椎管横截面积增加超过 30%,脑脊液流速的增加明显大于前路手术。表明脑脊液流动通路的恢复与神经功能的改善可能相关^[25]。

总结以上研究发现:①颈椎前路或后路减压术后脑脊液流速、流量显著增加。②颈椎前、后路减压术对 DCM 患者神经功能的恢复有积极作用。通常神经功能的恢复与手术年龄、压迫持续时间、术前神经系统状况、颈椎水平椎管横截面积相关,与颈椎水平脑脊液流量也存在相关性^[12]。常规辅助检查不能提供脊髓受压程度和术后减压效果的量化信息,CT 或 MRI 测量横断面可粗略估算手术减压后脊髓或硬膜囊增大的程度,联合 PC-MR 扫描测定脑脊液流速的变化可作为评估手术减压效果的一种方法,该技术为手术减压提供了独特的定量评价^[21]。此外,脑脊液流速在受压或相邻水平节段可能会因

湍流而变化,在离受压水平较远处进行测量可产生更多可重复的流速数据,避免湍流引起的数据紊乱。在离植入体相对较远的水平测量速度时,金属植入物引起的敏感性伪影可以忽略。

2.3 PC-MR 在 DCM 脊髓运动中的应用 PC-MR 技术不仅在脑脊液流体力学方面为 DCM 患者的诊疗提供帮助,而且该技术还可用于 DCM 患者狭窄节段的脊髓运动。Vavasour 等^[26]应用 PC-MR 进行研究发现,DCM 患者的脊髓运动(脊髓在蛛网膜下腔的位移和速度)在相应狭窄节段增加,这可能会导致颈髓损伤加重。Wolf 等^[27]采用 PC-MR 分别测量 DCM 患者中狭窄节段脊髓的相对运动与脑脊液流量发现,脊髓运动测量值和脑脊液流量与椎管直径无相关性。脊髓总位移与脑脊液总位移呈正相关,与无狭窄节段相比,狭窄节段的脊髓运动表现为局部增加,与 DCM 患者脊髓功能的恶化有关。综上,PC-MR 技术不仅可通过测量脑脊液循环障碍为颈椎的治疗提供帮助,还可通过测量 DCM 狭窄节段的脊髓运动从多方面评估颈椎病的严重程度。PC-MR 可从脑脊液流速降低、脊髓运动增加等多角度定量评估颈椎病的严重程度,具有常规辅助检查所不具备的优势。

2.4 PC-MR 在 DCM 髓内信号中的应用 PC-MR 技术除具有以上几方面作用外,还可在受压节段的颈髓内发现新的流体信号。Chang 等^[28]应用 PC-MR 技术在大部分 DCM 患者的脊髓受压节段髓内发现新的流体信号(具体信号还未明确),随着管腔狭窄程度的增加,流体信号线性增加。这种新的流体信号与上肢感觉障碍及手术指征密切相关。行减压手术后,流体信号增加明显减少,该流体信号的变化可能有助于评价手术效果。综上,PC-MR 技术可通过测量术后脑脊液通路的恢复、狭窄节段髓内新流体信号的减弱两方面对手术减压效果进行评估,这是其他常规检查所不能。

3 PC-MR 技术局限性

PC-MR 技术虽然可以无创、定性、定量评估体内脑脊液流体力学变化,但同时也具有局限性:①反映的是平卧位颈椎管脑脊液循环障碍的情况,无法检查直立情况下颈椎管脑脊液循环障碍的情况;②只能了解即刻脑脊液循环状态,不能起到连续性观察的作用;③由于操作人员经验与机器性能

不同,测量结果会有较大差异;④该技术对患者心率等自身条件要求高,由于检测耗时相对较长,患者因情绪原因导致心率波动会使检测失败,这些将影响 PC-MR 评估疾病的准确性^[29]。因此,采用单一方法对颈椎病的严重程度、手术时机选择、预后等方面进行全面评估可能还缺乏可靠性。

4 结 语

总体来说,颈椎病的手术干预需要考虑年龄、身体状况、疾病持续时间、神经功能情况等情况^[12,30-32],颈椎水平脑脊液循环障碍也是一个需要考虑的影响因素。PC-MR 技术可以无创分析脑脊液循环障碍的改变,术前脑脊液流速的变化可定量评估颈髓受压程度,可为手术时机的选择提供更全面的评估,术后脑脊液流体力学的恢复可以为手术效果的评估提供量化指标,并对神经功能的恢复有一定的预测作用。PC-MR 技术在颈椎水平脑脊液循环障碍疾病中的应用有独特优势,在 DCM 中的应用潜力巨大,目前还未被充分挖掘,期望未来随着 PC-MR 技术的不断发展与完善,可为广大临床医师提供更全面的信息。

参考文献

- [1] 金延方,郭劲松,岳云龙,等. MR 相对比脑脊液电影成像的临床应用[J]. 中国医刊,2010,45(1):12-14.
- [2] Gatehouse PD, Keegan J, Crowe LA, et al. Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI[J]. Eur Radiol,2005,15(10):2172-2184.
- [3] Wang CS, Wang X, Fu CH, et al. Analysis of cerebrospinal fluid flow dynamics and morphology in Chiari I malformation with cine phase-contrast magnetic resonance imaging[J]. Acta Neurochir (Wien),2014,156(4):707-713.
- [4] Matsumae M, Hirayama A, Atsumi H, et al. Velocity and pressure gradients of cerebrospinal fluid assessed with magnetic resonance imaging[J]. J Neurosurg,2014,120(1):218-276.
- [5] Yiallourou TI, Krger JR, Stergiopoulos N, et al. Comparison of 4D phase-contrast MRI flow measurements to computational fluid dynamics simulations of cerebrospinal fluid motion in the cervical spine[J]. PLoS One,2012,7(12):e52284.
- [6] Bunck AC, Krger JR, Jüttner A, et al. Magnetic resonance 4D flow characteristics of cerebrospinal fluid at the craniocervical junction and the cervical spinal canal[J]. Eur Radiol,2011,21(8):1788-1796.
- [7] Zhang MC, Shi YY, Chen DY, et al. Clinical significance of vertebral artery MRA to vertebral artery type of cervical spondylosis' diagnosis and treatment[J]. Zhongguo Gu Shang,2013,26(11):908-912.
- [8] Shibuya R, Yonenobu K, Koizumi T, et al. Pulsatile cerebrospinal fluid flow measurement using phase-contrast magnetic resonance imaging in patients with cervical myelopathy[J]. Spine (Phila Pa 1976),2002,27(10):1087-1093.
- [9] Yun JB, Lee JW, Lee E, et al. Cervical compressive myelopathy: Flow analysis of cerebrospinal fluid using phase-contrast magnetic resonance imaging[J]. Eur Spine J,2017,26(1):40-48.
- [10] Nouri A, Martin AR, Mikulis D, et al. Magnetic resonance imaging assessment of degenerative cervical myelopathy: A review of structural changes and measurement techniques[J]. Neurosurg Focus,2016,40(6):E5.
- [11] Chun SW, Lee HJ, Nam KH, et al. Cerebrospinal fluid dynamics at the lumbosacral level in patients with spinal stenosis: A pilot study[J]. J Orthop Res,2017,35(1):104-112.
- [12] Tetreault LA, Dettori JR, Wilson JR, et al. Systematic review of magnetic resonance imaging characteristics that affect treatment decision making and predict clinical outcome in patients with cervical spondylotic myelopathy[J]. Spine (Phila Pa 1976),2013,38(22 Suppl 1):S89-110.
- [13] Nakashima H, Yukawa Y, Suda K, et al. Narrow cervical canal in 1 211 asymptomatic healthy subjects: The relationship with spinal cord compression on MRI[J]. Eur Spine J,2016,25(7):2149-2154.
- [14] Zeitoun D, El Hajj F, Sariali E, et al. Evaluation of spinal cord compression and hyperintense intramedullary lesions on T2-weighted sequences in patients with cervical spondylotic myelopathy using flexion-extension MRI protocol[J]. Spine J,2015,15(4):668-674.
- [15] Kang Y, Lee JW, Koh YH, et al. New MRI grading system for the cervical canal stenosis[J]. AJR Am J Roentgenol,2011,197(1):W134-140.
- [16] Yukawa Y, Kato F, Yoshihara H, et al. MR T2 image classification in cervical compression myelopathy: Predictor of surgical outcomes[J]. Spine (Phila Pa 1976),2007,32(15):1675-1678.
- [17] Nouri A, Tetreault L, Singh A, et al. Degenerative cervical myelopathy: Epidemiology, genetics, and pathogenesis[J]. Spine (Phila Pa 1976),2015,40(12):E675-693.
- [18] Kalsi-Ryan S, Karadimas SK, Fehlings MG. Cervical spondylotic myelopathy: The clinical phenomenon and the current pathobiology of an increasingly prevalent and devastating disorder[J]. Neuroscientist,2013,19(4):409-421.
- [19] Baron EM, Young WF. Cervical spondylotic myelopathy: A brief review of its pathophysiology, clinical course, and diagnosis[J]. Neurosurgery,2007,60(1 Suppl 1):S35-41.
- [20] Martin AR, Aleksanderek I, Cohen-Adad J, et al. Translating state-of-the-art spinal cord MRI techniques to clinical use: A systematic review of clinical studies utilizing DTI, MT, MWF, MRS, and fMRI[J]. Neuroimage Clin,2015,10:192-238.
- [21] Watabe N, Tominaga T, Shimizu H, et al. Quantitative analysis of

- cerebrospinal fluid flow in patients with cervical spondylosis using cine phase-contrast magnetic resonance imaging[J]. *Neurosurgery*, 1999,44(4):779-784.
- [22] Pennington Z, Zygorakis C, Ahmed AK, *et al.* Immediate improvement of intraoperative monitoring signals following CSF release for cervical spine stenosis; Case report[J]. *J Clin Neurosci*, 2018,53:235-237.
- [23] Parkkola RK, Rytkoski UM, Komu MES. Cerebrospinal fluid flow in the cervical spinal canal in patients with chronic neck pain[J]. *Acta Radiol*, 2000,41(6):578-583.
- [24] Tominaga T, Watabe N, Takahashi T, *et al.* Quantitative assessment of surgical decompression of the cervical spine with cine phase contrast magnetic resonance imaging[J]. *Neurosurgery*, 2002,50(4):791-795.
- [25] Ghobrial GM, Harrop JS. Surgery vs conservative care for cervical spondylotic myelopathy; Nonoperative operative management[J]. *Neurosurgery*, 2015,62 Suppl 1:62-65.
- [26] Vavasour IM, Meyers SM, Macmillan EL, *et al.* Increased spinal cord movements in cervical spondylotic myelopathy[J]. *Spine J*, 2014,14(10):2344-2354.
- [27] Wolf K, Hupp M, Friedl S, *et al.* In cervical spondylotic myelopathy spinal cord motion is focally increased at the level of stenosis: A controlled cross-sectional study[J]. *Spinal Cord*, 2018,56(8):769-776.
- [28] Chang HS, Nejo T, Yoshida S, *et al.* Increased flow signal in compressed segments of the spinal cord in patients with cervical spondylotic myelopathy[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2014,39(26):2136-2142.
- [29] 尚华, 刘怀军, 闫乐卡, 等. 应用 3.0TMR 电影相位对比成像定量研究颈椎管内脑脊液腹侧和后外侧运动的区别[J]. *中国医学影像学杂志*, 2011,19(5):373-376.
- [30] Derman PB, Lampe LP, Hughes AP, *et al.* Demographic, clinical, and operative factors affecting long-term revision rates after cervical spine arthrodesis[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2016,98(18):1533-1540.
- [31] Zhang YZ, Shen Y, Wang LF, *et al.* Magnetic resonance T2 image signal intensity ratio and clinical manifestation predict prognosis after surgical intervention for cervical spondylotic myelopathy[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2010,35(10):E396-399.
- [32] Li FN, Chen Z, Zhang F, *et al.* A meta-analysis showing that high signal intensity on T2-weighted MRI is associated with poor prognosis for patients with cervical spondylotic myelopathy[J]. *J Clin Neurosci*, 2011,18(12):1592-1595.

收稿日期:2018-08-19 修回日期:2018-11-25 编辑:辛欣

(上接第 560 页)

- [31] Wang X, Zhou Z, Wang Z, *et al.* Gadolinium embedded iron oxide nanoclusters as T1-T2 dual-modal MRI-visible vectors for safe and efficient siRNA delivery[J]. *Nanoscale*, 2013,5(17):8098-8104.
- [32] Yin T, Wang P, Li J, *et al.* Tumor-penetrating codelivery of siRNA and paclitaxel with ultrasound-responsive nanobubbles hetero-assembled from polymeric micelles and liposomes[J]. *Biomaterials*, 2014,35(22):5932-5943.
- [33] Unger E, Porter T, Lindner J, *et al.* Cardiovascular drug delivery with ultrasound and microbubbles[J]. *Adv Drug Del Rev*, 2014,72:110-126.
- [34] Jian J, Liu C, Gong Y, *et al.* India ink incorporated multifunctional phase-transition nanodroplets for photoacoustic/ultrasound dual-modality imaging and photoacoustic effect based tumor therapy[J]. *Theranostics*, 2014,4(10):1026-1038.
- [35] Son S, Min HS, You DG, *et al.* Echogenic nanoparticles for ultrasound technologies: Evolution from diagnostic imaging modality to multimodal theranostic agent[J]. *Nano Today*, 2014,9(4):525-540.
- [36] Vandembroucke RE, Lentacker I, Demeester J, *et al.* Ultrasound assisted siRNA delivery using PEG-siPlex loaded microbubbles[J]. *J Control Release*, 2008,126(3):265-273.
- [37] Carson AR, Mctiernan CF, Lavery L, *et al.* Ultrasound-targeted microbubble destruction to deliver siRNA cancer therapy[J]. *Cancer Res*, 2012,72(23):6191-6199.
- [38] Zhou QL, Chen ZY, Wang YX, *et al.* Ultrasound-mediated local drug and gene delivery using nanocarriers[J]. *Biomed Res Int*, 2014,2014(16):963891-963904.
- [39] Mokhtarzadeh A, Alibakhshi A, Yaghoobi H, *et al.* Recent advances on biocompatible and biodegradable nanoparticles as gene carriers[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016,16(6):771-785.

收稿日期:2018-09-09 修回日期:2018-11-21 编辑:伊姗