

广州市科学技术协会

广州市南山自然科学学术交流基金会 资助出版

广州市合力科普基金会

分子影像学

Molecular Imaging—Foundations and Applications

—基础与应用

◎主编 陈智毅 罗良平 张金山



广东高等教育出版社
Guangdong Higher Education Press

分子影像学

—基础与应用—

主编 王树强 副主编 王树强 王树强



中国医学出版社

分子影像学

Molecular Imaging-Foundations and Applications

—基础与应用

主 编 陈智毅 罗良平 张金山
编 者 (按姓氏拼音排序)

陈 娟	陈 明	陈嵘祎	丁尚伟	何振辉	何知广	黄 桂
李微玢	李 园	梁 琨	廖剑艺	林 革	林加西	林 雁
刘金炳	刘莹莹	柳建华	鲁翠涛	吕英豪	欧阳习	彭新生
邱日想	史长征	司徒冰	王燕莉	谢玉环	徐金锋	许建科
杨 凤	姚红霞	余 钺	余江秀	张艳容	赵应征	郑 婉
周 全	周 洁	周小勇	周星星			

图书在版编目 (CIP) 数据

分子影像学：基础与应用/陈智毅，罗良平，张金山主编.
— 广州：广东高等教育出版社，2013. 1
ISBN 978 - 7 - 5361 - 4585 - 6

I. ①分… II. ①陈… ②罗… ③张… III. ①影像诊断
IV. ①R445

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 268725 号

发 行	广东高等教育出版社 社址：广州市天河区林和西横路 邮编：510500 营销电话：(020) 87554152 http://www.gdgjs.com.cn
印 刷	佛山市浩文彩色印刷有限公司
开 本	787 毫米×960 毫米 1/16
印 张	24.75
字 数	750 千字
版 次	2013 年 1 月第 1 版
印 次	2013 年 1 月第 1 次印刷
定 价	158.00 元

(版权所有，翻印必究)

序

分子影像学 (Molecular Imaging) 是 21 世纪的医学影像学, 是由医学影像技术和分子生物学相结合发展起来的新学科, 可从分子水平上对人体的生理或病理过程进行无创的实时成像, 实现亚细胞水平进行生物进程的纵向和非侵入性可视化成像。分子影像学被美国医学会评为未来最具发展潜力的十个医学科学前沿领域之一。哈佛医学院麻省总医院分子影像研究中心主任 Ralph Weissleder 指出, 分子医学的进一步发展, 必须依靠生物影像技术的进一步发展, 必须依靠定量分析技术的发展。

分子影像技术能帮助我们揭示出体外检测技术无法显示的生物学奥秘, 其准确性可与蛋白质印迹技术相媲美, 具有无需活检即可确诊的能力。因此, 分子影像技术深受广大生命科学研究人员的青睐, 是当前学科研究的重点和热点, 我国医学界和生物学界十分重视这项技术的研究与应用。自 20 世纪 30 年代初期至今的 80 多年来, 分子成像已迈进了一个成熟的研究领域, 摒弃了探测形态对比的传统成像模式, 旨在以定性和定量方式探索生理机能和疾病的动态变化, 是转化医学的重要工具。分子影像技术带来的革命性创新足以令人震撼。

全书内容系统翔实, 图文并茂, 文字浅显易懂, 可读性强, 致力于描述各种分子影像技术, 对国内外研究的新进展进行评述, 可作为医学影像学学生、生命科学研究人员、相关临床医师以及不同领域学者的参考书。本书将对我国分子影像学的发展起到积极推动作用, 对影像医学的发展和影像专业研究生的培养具有重要意义。同时, 本书也将促进分子影像技术从临床前走向临床。希望通过更多临床大夫的参与, 共同促进分子影像学更快速地发展。

中国科学院自动化研究所研究员 博士生导师 IEEE Fellow
中国生物物理学会分子影像专业委员会主任委员

田捷

二〇一二年十月十八日 于北京

前 言

自 1895 年德国科学家伦琴发现 X 线后, 医学界便诞生了以解剖形态学为基础的医学影像学。医学影像学在往后 100 多年的发展历程中, 其诊断方式发生了翻天覆地的变化和发展, 从单一设备反映组织器官解剖结构的成像技术发展成为多种设备联合反映组织功能代谢的影像学科, 为临床疾病的诊断、治疗方案的制订、治疗效果的评估和预后评估等方面做出了突出的贡献。时至今日, 医学影像技术已成为临床诊断中不可或缺的重要组成部分。

分子影像学作为一门新兴的交叉学科, 不仅显著提高了临床疾病的早期诊治水平, 更有望在分子和细胞水平揭示疾病的发病机理及关键靶点, 为生物靶向药物的筛选与评价提供一种更直接、更准确、更有效的技术手段。分子影像技术是一种值得进一步推广的全新技术。本书主要介绍分子影像学的基本原理和方法, 以及在主要研究领域的应用情况、研究进展和发展前景。本书提供了充足的信息, 有助于相关领域的学者熟悉分子影像技术的基本概况, 并将其应用于相关研究领域。同时, 本书也可供医学影像专业、临床专业学生使用, 并可为其他相关生命科学的研究人员提供参考。

分子影像学的发展非常迅速, 与分子影像学相关的概念、理论、方法和应用成果不断出现和发展。本书因编者水平有限, 如有欠妥之处, 恳请广大专家和读者给予批评和指正。

分子影像技术有巨大的应用潜力, 能够对人体内蛋白质和基因组的关键要素进行非侵入性成像, 为我们进一步揭示生命科学的奥秘。我们坚信, 在不久的将来, 分子影像技术将产生更加深远的影响, 为影像医学带来一次更加伟大的变革!

编 者

2012 年 10 月 18 日



目 录

第一章 分子影像学概述 / 1

- 第一节 概论 / 1
- 第二节 分子影像学的关键技术与成像策略 / 11
- 第三节 分子成像的基本成像技术 / 19
- 第四节 分子成像的常见类型 / 32
- 第五节 分子影像学的发展概况 / 38
- 小结 / 51
- 参考文献 / 51

第二章 分子影像学的相关基础 / 58

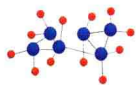
- 第一节 分子影像学的分子生物学基础 / 58
- 第二节 分子影像学的细胞生物学基础 / 88
- 第三节 分子影像技术与新药研发 / 108
- 小结 / 128
- 参考文献 / 129

第三章 超声分子影像学的基础及应用 / 135

- 第一节 超声分子影像学的基础 / 135
- 第二节 超声分子成像的研究应用 / 189
- 小结 / 224
- 参考文献 / 224

第四章 分子核医学及其应用 / 238

- 第一节 分子核医学总论 / 238
- 第二节 PET 及 ^{18}F -FDG PET/CT 成像的原理、特点和方法 / 239
- 第三节 ^{18}F -FDG 的临床应用价值 / 243
- 第四节 非 ^{18}F -FDG PET 分子核医学显像 / 253
- 第五节 小动物 PET/CT 显像进展 / 259
- 第六节 典型病例分析 / 264



小结 / 277

参考文献 / 277

第五章 磁共振分子影像学 / 283

第一节 概论 / 283

第二节 常用 MRI 造影剂及靶向 MRI 造影剂 / 299

第三节 成像探针及报告基因成像 / 304

第四节 磁共振分子成像的应用概况 / 310

第五节 小动物磁共振分子成像研究 / 313

小结 / 315

参考文献 / 316

第六章 光学分子影像学 / 323

第一节 概论 / 323

第二节 生物发光成像 / 331

第三节 荧光分子成像 / 362

小结 / 378

参考文献 / 378



第一章 分子影像学概述

简介

现今，医学研究发展已从组织、器官水平深入到细胞、分子及基因水平，为分子影像学的产生和形成奠定了坚实的基础。分子影像学（Molecular Imaging）是运用分子影像技术对生物体内的生理或病理过程在细胞、分子或基因水平上进行成像观察和定量分析的一门学科。它的出现是医学影像学发展史上又一个里程碑。

分子影像学被美国医学会评为未来最具有发展潜力的 10 个医学科学前沿领域之一，被誉为“21 世纪的医学影像学”，是生命科学研究方法和手段的突破与创新，越来越受到科学界的广泛关注和高度重视。分子影像学是分子生物学与先进的影像技术相互融合形成的新学科，作为一座搭建在分子生物学与临床医学之间的新桥梁，它的研究和应用对人类的健康具有重要意义。随着影像技术手段的逐渐完备和多样化，分子影像学逐渐成为一个系统的学科。本章主要概述分子影像学的发展简史、概念、特点、应用范围、成像策略、基本成像技术、成像类型、应用前景和展望。

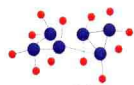
第一节 概 论

自德国物理学家伦琴发现 X 射线以来，医学影像学已有 100 多年的历史，为疾病的诊断和治疗作出了重大的贡献。近年来，随着现代医学技术和分子生物学研究的飞速发展和计算机技术的普及应用，医学影像技术已日新月异，从一维、二维、三维发展到现今的四维影像，我们不但可观察到解剖和生理上的改变，甚至可获取细胞、分子水平的重要信息，一门崭新的学科——分子影像学（Molecular Imaging）已经形成并飞速发展，它代表着目前最新的医学影像技术和最前沿的医学影像研究领域，它不仅是一次技术变革，而且是各种技术的深度融合，对现代和未来影像医学产生了革命性的影响。

一、分子影像学的发展简史

分子影像学是在核医学基础上发展起来的学科，核医学的发展对分子影像学的诞生产生了巨大的推动作用。1896 年，法国科学家 Becquerel 发现某些物质能发射强烈的“射线”，后来居里夫人将这种现象称作放射性衰变。1929 年，美国物理学家 Lawrence 设计了第一台能够产生正电子放射性核素的回旋加速器。随后，研究人员发现回旋加速器产生的放射性物质（包括¹⁵O 和¹¹C）具有重大的医学研究价值，并对其进行了研究。1946 年 6 月，美国总统杜鲁门签署行政命令，批准全美可使用¹³¹I。

1946 年，Seidlin 等取得革命性发现，放射性碘不仅能够改善而且能够治愈转移性甲状腺癌。同年明尼苏达大学神经外科医生 Moore 使用¹³¹I 荧光素通过 Geiger-Müller counter 对 12 名脑肿瘤患者进行



定位。1950年, ^{131}I 被美国食品和药物管理局(FDA)确认为第一种“放射性新药”。1953年12月8日,在第470次联合国全体会议召开之前,美国总统艾森豪威尔将“原子医学”称为“核医学”。

1954年,Kuhl发明了一种放射性核素扫描系统,进一步推动了核医学的发展。1955年,Kuhl利用 ^{131}I 标记人血清蛋白计算心脏搏出率。1958年,Anger发明了闪烁摄影机,使得核医学扫描发展为动态检查。

1962年,Huff提出发射重建断层法,这种方法随后被运用在单光子发射型计算机断层显像(Single photon emission computed tomography, SPECT)、正电子发射型断层显像(Position emission tomography, PET)和X射线计算机断层成像(X-ray computered tomography, X-CT)上。1963年,Wagner首次使用放射性核素标记白蛋白进行肺灌注扫描,以诊断肺栓塞。1969年,Edwards发现 ^{67}Ga 可聚集在肿瘤。

随着核医学研究的发展,分子成像的雏形逐渐出现了。1974年,Goldenberg等利用 ^{125}I 标记IgG在荷GW-39肿瘤小鼠上进行扫描,通过抗体与癌胚抗原特异性结合的原理,对肿瘤进行检测和特异性靶点成像。1978年,他们再次利用放射性核素标记物(^{131}I -CEA)对人体肿瘤进行显像。1981年,Mach等使用放射性标记单克隆抗体(抗CEA抗体)对肿瘤进行定位。1983年,Eckelman和Reba首次成功通过SPECT对人类脑受体进行显像,同年Wagner成功利用PET对人类脑受体进行显像。1987年,FDA批准第一种脑部血流灌注的放射性药物 ^{123}I -IMP上市。1990年,Lamberts等使用与生长激素受体结合的放射性示踪剂对内分泌肿瘤进行显像,Fischman利用 ^{111}In 标记的趋化肽检测炎性病灶。同时,随着高效、高灵敏度的成像设备的应用和分子生物学技术的发展,分子影像学研究领域不断扩展。

1990年,美国哈佛大学Weissleder等将阿拉伯半乳糖(AG)与超顺磁氧化铁纳米粒子(Superparamagnetic iron oxide particles, SPIO)结合,制备出靶向脱唾液酸糖蛋白(ASG)受体的成像探针,借助受体-配体特异性结合的原理,开创了磁共振分子成像的先河。

1994年,斯坦福大学Christoher等成功研制出一种CCD相机系统,证实了萤火虫荧光素酶基因可作为报告基因用于监测内源性基因的表达。Weissleder等亦提出一种光学分子成像技术—近红外线荧光成像,由于近红外线具有更长的波长,可穿透到达深部组织,成为分子成像技术的手段之一。

1995年,Tjuvajev等运用单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSV1-tk)基因作为报告基因,通过PET监测其表达,并对三种PET分子成像探针进行研究,结果证实 ^{131}I -氟-碘阿糖呋喃基尿嘧啶(FIAU)适合作为HSV1-tk的分子成像探针。

1999年9月,国际影像学会议在美国杰克逊召开,Weissleder等与会专家达成共识,认为一门崭新的学科—分子影像学已出现。

自分子影像学概念提出的短短十余年里,分子影像学正以惊人的速度发展。世界各知名学府如哈佛大学、斯坦福大学、麻省理工大学、牛津大学等纷纷成立了分子影像研究中心。世界各国均进行了多次国际性学术研讨会议,并取得了丰硕的成果。经过短短的十余年发展,分子影像学在影像设备和探针的合成方面有了重大的进展,采用放射性核素、顺磁性金属、发光元素标记合成的探针对疾病的诊断和治疗已经深入到心血管、神经、肿瘤等各领域。

2002年,在美国华盛顿召开了第一届世界分子影像学大会,Weissleder对分子影像学的概念进行了详细的阐述:分子影像学是指利用现有的医学影像技术对活体内的生物过程在细胞和分子水平进行定性和定量研究的学科。同时提出了要实现分子成像的四个要求:①合理药代动力学、高亲和力和、高特异的成像探针;②成像探针须克服血管、间质、细胞膜等生物屏障;③高效、合适的信号放大技术;④灵敏、快速、高分辨率的成像系统。

2002年8月,在美国波士顿成立了分子影像学学会(Society of Molecular Imaging, SMI),并召开了第一次年会,创办了《Molecular Imaging》期刊。



2007年6月,在美国华盛顿召开美国核医学学会年会,专家们对分子影像学的概念做了进一步修正,分子成像技术主要包括放射性核素显像(Radionuclide imaging)、磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)、磁共振波谱成像(Magnetic resonance spectrum, MRS)、光学分子成像(Optical molecular imaging, OMI)、超声分子成像(Ultrasound molecular imaging, UMI)和其他成像技术。

2009年10月,分子影像新技术应用与交流盛会—欧洲核医学协会(European Association of Nuclear Medicine, EANM)年会在西班牙巴塞罗那国际会议中心举行。本次会议共有来自50多个国家和地区的5531位代表参加。

同时,分子影像学的发展也引起了我国各领域专家的关注和重视,并成立了一些与此相关的研究机构,如,国内首个医学分子影像研究中心设立在哈尔滨医科大学肿瘤医院;湖北省分子影像学重点实验室,设立在华中科技大学同济医学院附属协和医院;浙江省医学分子影像学重点实验室,设立在浙江大学医学院附属第二医院,等等。在分子影像设备研发方面:2004年,哈尔滨医科大学申宝忠教授研发出国内第一台活体绿色荧光蛋白(Green fluorescent protein, GFP)光学分子成像仪,并利用其第一次实现了光学活体示踪成像;2010年,中国科学院自动化研究所田捷研究员等发明了一套小动物多模态光学分子成像系统,通过该系统可对生物体内特定分子进行生物发光与荧光断层成像,结合小型动物CT(microCT)组织结构成像,实现荧光光源的精确定位并准确探测荧光强度。

此外,近十年来,国内多所高校和科研单位召开了形式多样的学术交流会,所涉及的学科领域越来越广泛,讨论主题越来越深入,学科交叉性越来越强。

2002年10月,以“分子影像学”为主题的第194次香山科学会议在杭州召开,会议就分子影像学的研究现状、发展方向等方面进行了深入的讨论。

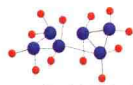
2004年4月,哈尔滨医科大学和首都医科大学联合主办了首届中国分子影像学高级研讨会,就分子影像学发展现状进行了广泛而深入的探讨。2004年6月,第一次全国分子影像学会会议在湖南长沙召开,中国科学院院士刘玉清教授等国内知名专家出席会议。

2006年3月,分子影像学国际会议在清华大学召开。2008年12月,在北京召开了以“分子影像关键科学技术及其应用”为主题的香山科学会议第338次(国际)学术讨论会。2008年1月和2009年2月,第二届和第三届国际分子影像学研讨会在哈尔滨召开,与会专家除分子影像学专家之外,还包括材料学、化学、药理学等领域的专家,真正体现了学科交叉的特点。

2010年3月,第四届中国国际分子影像学高峰论坛在哈尔滨医科大学附属第四医院召开,中美两国分子影像学及相关学科专家参加了会议,就国内外分子影像学最新研究进展、发展趋势和发展前景进行了深入探讨。2011年9月,由浙江大学主办的第七届杭州国际分子影像研讨会在杭州举行,会议为中国分子影像学搭建起了国际交流平台,对国内分子影像学的发展起到了重大的推动作用。

国内在分子影像学研究方面已做了大量工作,但分子影像学专业专科学会及协会并不多。2011年6月,中国生物物理学会分子影像专业委员会成立大会在北京召开,中国科学院自动化研究所田捷研究员任主任委员,这是国内批准成立的第一个分子影像专业委员会。此外,还有山东省医学影像研究会分子影像分会、中华医学会放射学分会分子影像学组。

在广东省内,暨南大学、汕头大学、广州医学院和中山大学等高校已经开展了分子影像学的基础研究与临床应用。暨南大学成立了分子影像学研究所,汕头大学成立了广东省医学分子影像学重点实验室。中山大学第三附属医院承办了第194次中国青年科学家论坛“肝病与分子影像学最新研究”;2011年11月,中国生物物理学会分子影像专业委员会第二届高峰论坛在汕头召开;2011年12月,广州医学院第三附属医院与暨南大学附属第一医院共同承办的“第一届广东省分子影像学新进展学术交流会”在广州召开,来自全国各省及港澳台地区的专业技术人员参加了本次学术交流会,重点探讨了目前分子影像学研究领域的最新动态及临床应用前景。



二、分子影像学的概念与特点

(一) 分子影像学的概念

分子影像学是利用现有的医学影像技术对活体内的生物过程在细胞和分子水平进行研究的学科，它利用靶向探针与特定分子特异性结合实现实时、定量成像。通过现有的一些医学影像技术，主要是放射性核素显像、OMI、UMI、MRI 和 CT 等技术，在真实、完整的生理或病理环境中经图像监测细胞的信号传导通路，对生物活动的发生、发展过程在分子水平上进行无损伤的快速实时成像，其包括二维或三维图像及随时间变化的定量研究。分子影像学是先进的影像技术和分子生物学相互融合而产生的新学科（图 1-1-1），它不仅是分子生物学和医学影像学划时代意义的进步，更将对整个生命科学的研究起到革命性的作用。

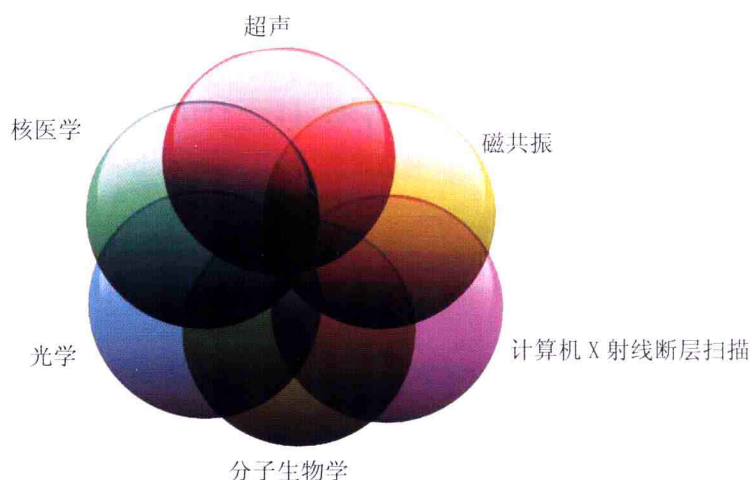


图 1-1-1 分子影像学涉及的主要学科领域

分子影像技术涉及多个学科，如光学、核医学、超声、磁共振、计算机 X 射线断层扫描和分子生物学。引自 Serganova I, Mayer-Kukuck P, Ruimin H, et al. Molecular Imaging: Reporter Gene Imaging. Handb Exp Pharmacol, 2008, 185 (2): 167-223.

通过分子成像这一全新技术，可获得疾病早期的分子特征，实现早期诊断和疗效评估的目的。以肿瘤诊断为例，通过普通的成像技术仅可获得器官组织水平的参数（如肿瘤解剖位置和大小），而分子成像技术不仅可检测肿瘤的大小，还可检测细胞、基因水平的参数，如癌前病变、细胞生长动力学、血管生长因子、肿瘤标志物、基因改变等，同时能在分子水平上评估表型发生变化前的疗效以及在活体的微环境中研究疾病的发病机制（图 1-1-2）。

和其他所有新兴学科一样，分子影像学是科技进步和发展的必然结果，各相关学科的交叉渗透与融合加速了它的发展。一方面，现代医学的发展为人类在分子水平上了解和治疗疾病提供了可能性，促使了人类疾病的研究由大体形态学向微观形态学转变和发展；另一方面，正是分子生物学、医学影像学、化学、物理学、放射医学、核医学和计算机等学科的交叉融合，使得更多的医学难题得以通过这一新技术来解决。同时，分子影像学的发展需要各学科的支持与合作，以此开发和利用先进的分子成像技术，在生物体上无创地观察体内生理和病理变化，从而加深对生物学和医学的了解。可见，随着分子成像技术的开发和应用，它将在基因研究、药物研发以及细胞和分子水平上了解活体功能分子事件方面扮演越来越重要的角色。

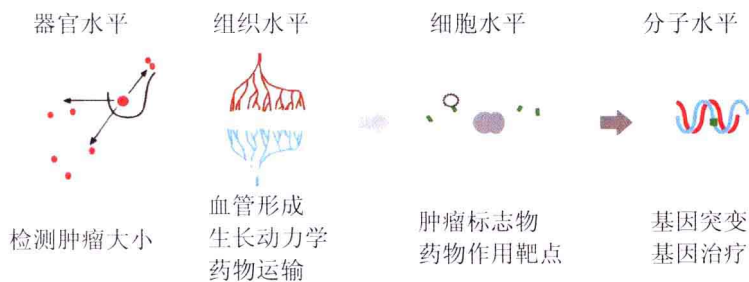


图 1-1-2 器官、组织、细胞和分子水平的分子成像机制

借助分子成像技术，不仅可检测病灶（如肿瘤）的大小，而且可检测许多参数如肿瘤生长动力学、血管生长因子、肿瘤标志物、基因改变等，或实时监测药物作用过程。引自 Weissleder R. Molecular imaging: exploring the next frontier. Radiology, 1999, 212 (3): 609-614.

（二）分子影像学的特点与优势

传统医学影像诊断学是基于解剖结构、功能代谢或血流灌注成像，描述的是组织器官的形态学改变或部分反映组织器官的生理功能改变，所获得的参数均没有特异性，且不能检测细胞内的活动情况。

分子影像技术作为一种在体探测方法，可连续、快速、无创地获得体内三维图像，将某些特定的生理或病理过程，如基因表达、蛋白质之间的相互作用、信号转导、细胞的代谢以及细胞示踪等，以直观的图像显示出来，从而能在分子水平认识疾病、阐明疾病发病的分子机制，探测引发疾病的分子异常，显示病变细胞基因表达的程度和代谢活性的高低，对病变细胞是否存活及其状态进行判断，为疾病的早期诊断及个性化治疗提供分子水平的信息。

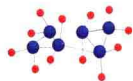
此外，利用分子成像技术能全程监测探针标记药物的体内运输及与靶点的相互作用等过程，可观察药物作用过程的靶点数量和分布，从而推断药效作用。在基因治疗中，关键问题是如何在活体示踪基因载体的传输、分布，如何客观地评价基因传递和表达的效果。分子影像学则在这方面有独到之处，它可直接观察治疗基因在体内的传递过程，并判断是否到达治疗靶点、是否在靶器官成功表达以及在体内表达的时间和空间特征、表达量是否产生足够临床疗效，还可同时研究基因治疗的作用机制，并与体外研究结果相对比，直接对疗效进行活体实时评价。

综上所述，分子成像技术可无创、实时地观察特定的分子活动，发现、监测疾病的早期分子水平的变化，在整体水平上观察疾病发展过程，从而指导药物或基因治疗方案的选择和优化。

（三）分子影像学与传统影像学的区别

传统影像学技术主要依靠其物理学和组织生理学的改变来发现疾病，对疾病进行定性，显示的是分子改变的终效应，而不能检测出早期疾病的变化特征。虽然传统影像技术的图像分辨率不断提高，但只有当机体出现显著的病理或解剖改变时才能作出诊断，而此时往往已经错过了最佳的治疗时机。

与传统影像技术相比，分子影像技术具有显著的优势。分子影像技术是建立在传统影像技术和其他成像技术的基础上，旨在发现分子水平或细胞水平的异常。以诊断肿瘤为例，常规的医学影像技术通常检测病灶的物理性状，如肿瘤的大小和解剖定位等，反映的是肿瘤疾病的后期状况。而分子影像技术则可能在还没有出现临床症状时，通过检测各种肿瘤标志物，以对相应的肿瘤做出早期特异性诊断，并指导治疗方案选择、监测疗效及判断预后。可见，分子影像技术在特异性分子探针的帮助下，偏重于检测疾病的基础变化和基因分子水平的异常，而不是基因分子改变的最终效应。这不仅可提高临床诊治水平，更重要的是有望在分子水平发现疾病，真正达到早期诊断的目的。



(四) 分子影像学的应用范围

基于以上诸多优势,目前分子影像学已被广泛应用于基础与临床各个研究领域,如生命科学、医学研究和药物研发等方面,具有广阔的应用前景。以分子影像学为核心特征的现代医学影像学,必将对未来医学模式产生直接而深远的影响,在生命科学研究与临床实践中发挥越来越重要的作用。

1. 生命科学研究

生命科学是研究生命现象、生命活动的本质与特征、发生发展规律,以及各种生物之间和生物与环境之间相互作用与联系的科学。分子影像技术作为研究特定基因功能、生物生长发育、疾病发生发展的有效工具,它在生命科学研究中的应用主要集中在细胞生物学、表观遗传学、分子免疫学、肿瘤生物学以及小分子核糖核酸、蛋白质修饰和降解等研究领域。此外,利用分子影像技术还可在分子水平上直接观察活体内部的生物学过程,检测转基因动物体内目的基因的表达或内源性基因活性和功能,评价启动子或增强子的组织特异性以及可诱导性,筛选药物及评价疗效等。

2. 医学研究

近年来,随着分子生物学、免疫学、肿瘤学等学科的飞速发展,分子影像技术在疾病早期诊断、个体化医疗指导、疗效监测与评价等方面显示出非常良好的应用前景。传统影像学主要通过组织的物理学特性或生理学特性等非特异性的成像方式对疾病进行检查,如组织吸收、散射、质子密度等物理量或者血流速度的变化等生理量,因而不能展示具体分子改变与疾病之间的关系。

分子影像技术是以体内特定分子作为成像对比源的成像技术,能在真实、完整的动物或人体内,通过图像直接显示细胞或分子水平的生理和病理过程。它是连接分子生物学与临床医学的一座桥梁,为医学诊断和治疗研究搭建了一个全新的平台。分子影像技术具有高特异性、高灵敏性和高图像分辨率等特点,能够真正实现分子水平诊断的目的,能够提供以解剖结构为基础、以分子水平为基准的疾病发生和发展的信息,为临床提供定位、定性、定量和对疾病分期诊断的准确依据。通过分子影像技术,我们可直接观察到体内基因、蛋白质和其他分子的情况,使研究活体内整体微环境及疾病发病机制成为可能,这对医学研究有极大价值。分子影像技术在分子水平上进行疾病的早期诊断和监测以及更进一步的微观评价疗效有不可估量的重要性,对促进人类健康具有重要意义。

3. 药学研究

分子影像结合分子生物学、放射化学、药理学和临床医学成为一种新的成像模式,为药物研发带来革命性的变革。一直以来,药效的体内测定是传统药效检测的瓶颈,通过分子影像技术可对研发药物的药动学进行动态分析,促进了药物的早期开发。另一方面,利用分子影像技术可在体外直接定量测定所标记药物或化学物在活体内的活动,从细胞与分子水平观察药物作用,从而有利于药物的早期筛选与疗效评价。利用分子成像探针,还可评价分子和细胞的功能,及时有效地监测各种新型的治疗方法。

三、分子影像学在医学发展中的影响和作用

(一) 对影像医学发展的影响

影像医学主要分为:①传统医学影像学:以X射线、CT等为代表,主要显示人体解剖结构和生理功能;②以介入放射学为主体的影像治疗学;③分子影像学:以SPECT、PET、UMI、MRI、OMI等为代表,在细胞和分子水平对活体内生物过程进行成像。三者是一个紧密联系的整体,相辅相成。

在20世纪的上半叶,以X射线、普通CT成像等为代表的影像手段,图像灵敏度和分辨率不高,主要观察解剖结构和部分生理功能的变化,并不能解释疾病的根源。传统的成像技术所提供解剖结构的信息不能达到早期诊断的目的,也难以对疾病治疗决策和疗效评估提供有效的信息。因此,如何在



解剖结构出现改变之前发现疾病的变化,无创地观察生理和病理过程,从而为实现疾病的早期诊断和治疗提供可靠的信息,成为影像医学发展的方向。随着技术和设备的进一步完善,出现了螺旋 CT、多层螺旋 CT 等更高分辨率、更快成像速度的影像设备,可多方位对正常或异常解剖细节进行立体成像,其中在常规 CT 基础上发展起来的多层螺旋 CT 是现代技术的结晶,代表着现代 CT 的最高水平,其主要优点是扫描速度快、空间分辨率高、采集信息量大等,其图像质量与层面厚度相关(图 1-1-3)。

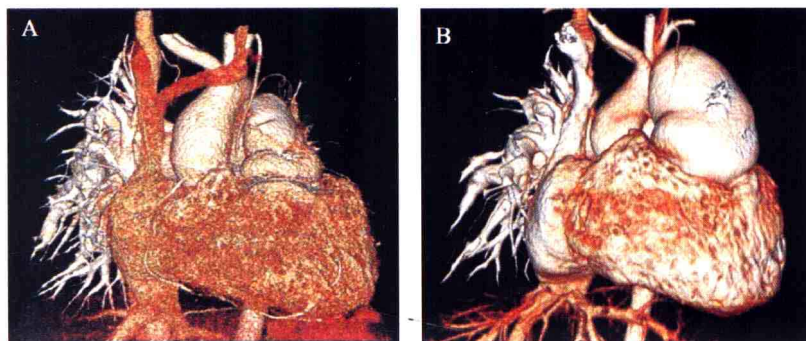


图 1-1-3 多层螺旋 CT 对先天性心脏病的立体成像

多层螺旋 CT 的扫描速度快、空间分辨率高,可多方位对正常或异常解剖细节进行立体成像,其图像质量与层厚密切相关;肺动脉瓣闭锁及室间隔缺损心导管术后,显示螺旋 CT 层面厚度对图像质量的影响。A: 0.6 mm 层厚;B: 0.75 mm 层厚,大幅度改善图像质量,但纵向空间分辨率稍逊色。引自 Goo HW. State-of-the-art CT imaging techniques for congenital heart disease. Korean J Radiol, 2010, 11 (1): 4-18.

分子生物技术和计算机技术的迅猛发展及其与影像医学的结合应用,促进了分子影像技术(如 SPECT、PET、UMI、MRI、OMI 等)的高速发展,使医学影像学由传统的解剖、生理功能成像向分子成像发展。分子成像技术能以更高的灵敏度和空间分辨率展示细微解剖结构和功能状态,通过分子成像可显示细胞代谢、基因表达等情况,为疾病的治疗提供最佳时机(图 1-1-4)。特别是,近年来特异性成像探针技术取得了惊人进步,促使靶向分子成像技术的发展,这将有助于疾病的早期检测,更有利于早期评估和了解疾病的过程。分子影像学已成为医学影像学的一个最有发展潜力的学科分支,代表了医学影像学最新发展方向,对医学研究模式产生革命性的影响。

(二) 在疾病诊断和治疗中的作用

分子影像技术可动态、连续地观察体内特定分子水平的相关信息,有利于早期发现疾病,是检测疾病的灵敏手段。通过分子影像技术,还可对治疗药物的作用靶点进行示踪,对药物作用过程进行分子标记,进而推测疗效。随着技术的推广和应用,分子影像技术将极大地影响临床实践,改变传统的治疗方法,促进医学的发展。

1. 早期检测

在疾病发展进程中,一般是先有基因表达异常,继而出现生物大分子改变,代谢失常、功能障碍,最后表现出组织形态变化和症状体征。研究表明,从基因突变开始到肿瘤发生过程平均需要 6 年的时间。目前,临床上对疾病的影像学诊断多以大体病理改变即形态学改变为基础,获得的是解剖结构信息,往往晚于分子、细胞及组织水平的病变,检查发现的病变往往已经到了较为严重的晚期阶段。利用分子影像技术进行检测,可发现疾病早期发生、发展变化,而非仅仅是发现疾病终末期的解剖学改变,能在疾病发生阶段进行有效的早期干预,从而阻止、延缓甚至逆转病情的发展和发生(图 1-1-5)。例如,在对乳腺癌的早期筛检中,通过 PET 成像可早期发现没有临床症状、小于 1 cm

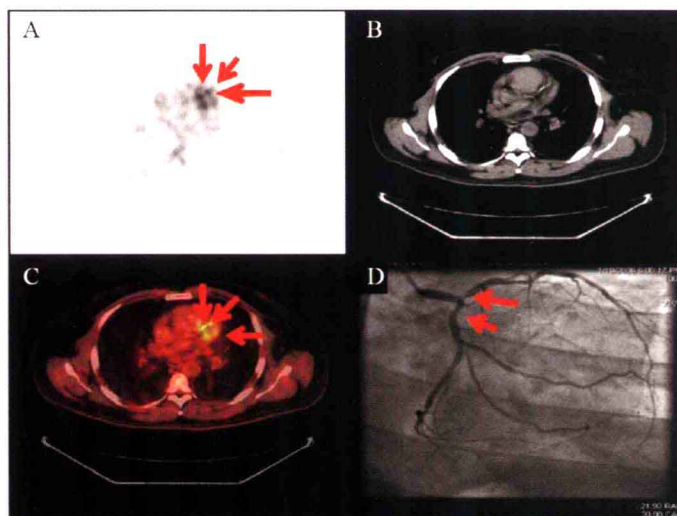
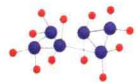


图 1-1-4 ^{18}F -FDG PET/CT 检测冠状动脉易损斑块的代谢及炎症

在进行显像前给患者低糖高脂饮食以抑制心肌摄取 2-氟 (^{18}F) -2-脱氧 D-葡萄糖 (^{18}F -FDG)。A: ^{18}F -FDG PET 图像, 箭头显示冠状动脉斑块区高摄取 ^{18}F -FDG; B: 心脏的 CT 图像 (纵向); C: ^{18}F -FDG PET/CT 显示 ^{18}F -FDG 高摄取区是冠状动脉钙化区 (箭头); D: 侵入性冠状动脉造影显示左前降支冠状动脉严重病变, 箭头所示冠状动脉斑块。引自 Wykrzykowska J, Lehman S, Williams G, et al. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with ^{18}F -FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation. J Nucl Med, 2009, 50 (4): 563 - 568.

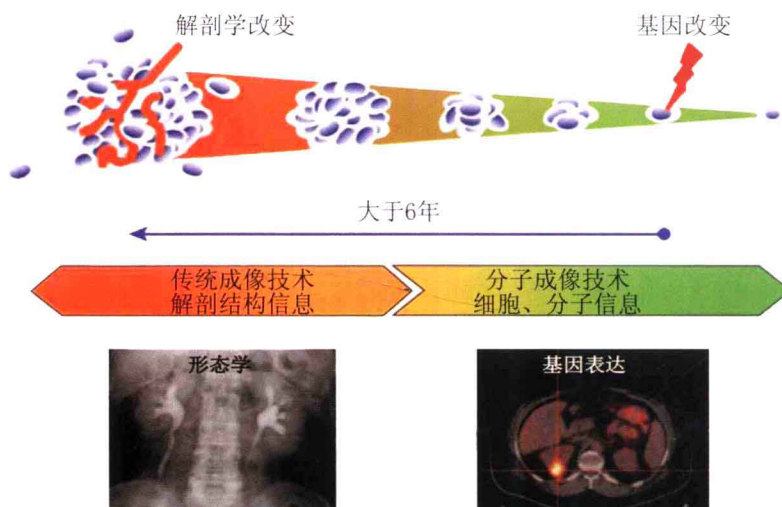


图 1-1-5 分子成像技术可早期检测病变

疾病的发展过程一般是: 基因改变→生物大分子改变→代谢异常→解剖结构异常, 传统成像技术以形态学改变为基础, 获得的是解剖结构信息, 不能达到早期诊断的目的。利用分子成像技术可对分子水平的病变进行检测, 可直接获得疾病发生过程中细胞、分子异常的信息, 使疾病的诊断水平从解剖异常阶段提前到分子异常阶段。引自 Grimm J, Hricak H. Imaging in urology-looking forward. Curr Opin Urol, 2008, 18 (1): 61 - 64.

的病灶。

分子成像在疾病的早期诊断和预后评价中发挥了重要的作用, 并有助于加深对疾病发病机制的理解, 特别是在新靶点识别以及相关研究模型的成像评估等, 对临床前研究产生重要的影响。例如, 运



用 CT 等传统成像技术,虽然能够特异性识别和量化晚期心血管钙化,但无法检测这种病变的早期变化,且为了解疾病发病机制提供的信息非常有限。然而,分子成像技术不但可发现早期动脉粥样硬化斑块和主动脉瓣膜病变,还可进一步监测心血管钙化发病过程。Aikawa 等利用光学分子成像技术清晰地观察到炎症和钙化早期阶段的病理变化(图 1-1-6),且通过调节引起动脉粥样硬化的因素或利用药物干预炎症产生的途径,可阻止甚至中断心血管钙化进程。此外,将光学成像探针结合抗钙化药物(如二磷酸盐),可在分子成像技术引导下进行靶向治疗,实现诊断治疗一体化。

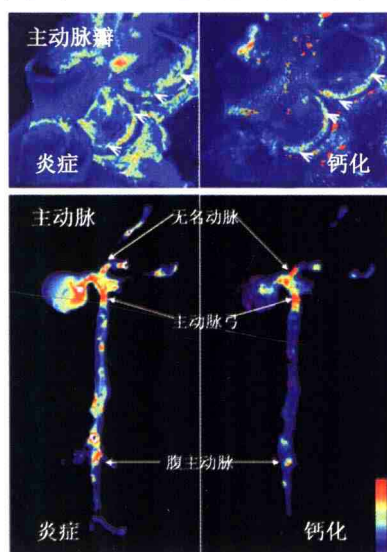


图 1-1-6 主动脉瓣和主动脉炎症与钙化的荧光反射成像

荧光反射成像是通过激发组织表面或接近表面的探针使之产生荧光,在特定波长范围内对荧光进行成像。经小鼠尾静脉注入二磷酸盐衍生的近红外荧光成像探针(检测钙化活动)和靶向巨噬细胞的近红外荧光纳米探针,采用荧光反射成像技术可同时观察小鼠(载脂蛋白 E 阴性)主动脉瓣和主动脉的炎症和钙化情况。荧光反射成像图像(左图)显示靶向巨噬细胞的近红外荧光成像探针信号主要在主动脉瓣(左上图),无名动脉、主动脉弓、腹主动脉(左下图),与(右图)钙化活动区域一致。引自 New SE, Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res*, 2011, 108 (11): 1381-1391.

2. 疗效评价

目前,早期评估疗效是改善治疗、制订治疗方案和提高疗效的关键所在。在肿瘤治疗过程中,传统的影像方法一般是依据治疗前后肿瘤体积的变化来判断疗效,这种方法相对滞后,常比生理改变滞后数天到数月,甚至有些治疗(如抗血管生成)对肿瘤体积的变化无明显影响。在没有精确监测手段的情况下,对侵袭性肿瘤患者进行数月无效治疗,将会严重影响患者的生活质量、生理指标,甚至可能因未及时治疗而导致患者死亡。因此,必须制订更可靠、更准确的早期肿瘤治疗监测方法。

分子影像技术(如 SPECT/CT、PET/CT)能够灵敏地反映肿瘤代谢情况,可用于肿瘤的诊断及实时监测治疗效果。如在评价化疗的效果时,不必在治疗后反复检查肿瘤大小的变化,只需要在化疗前后用 ^{18}F -FDG 进行 PET/CT 扫描,通过 PET/CT 图像就能在治疗早期区别有无治疗反应的肿瘤(图 1-1-7)。这种高度敏感的评价方法在临床治疗中有着巨大的应用价值,通过其评价和筛选合适患者的个体化治疗手段,既可快速达到诊疗目的,又可方便地评价疗效,从而减少医疗资源的浪费。

另外,随着分子医学研究的深入,基因治疗和细胞移植已成为治疗许多疾病最具有前景的方法,目前已在造血系统疾病、缺血性疾病和神经退行性疾病的治疗中取得初步成果。在基因治疗后,治疗基因是否成功地表达;在细胞移植治疗后,移植细胞在活体内的定位、存活、分化与迁移,这都是影响治疗成败的因素。应用放射性核素报告基因显像、磁共振分子成像和光学分子成像等方法,能够有