

易于使用

值得信赖

专业权威

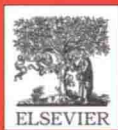
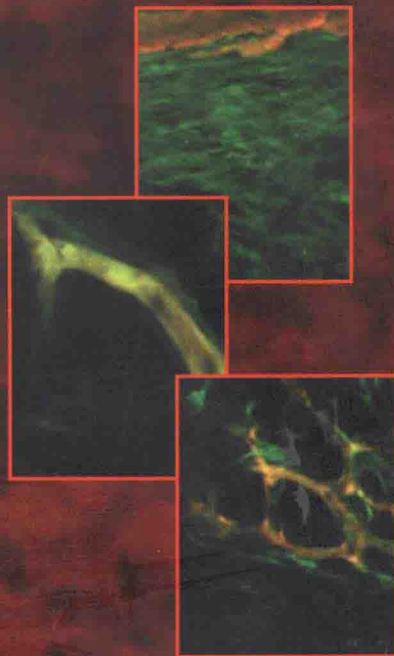
生物影像研究方法

Essential Bioimaging Methods

P. Michael Conn



LV



原版引进



科学出版社

图字:01-2011-3539 号

This is an annotated version of
Essential Bioimaging Methods
Edited by P. Michael Conn.

Copyright © 2010, Elsevier Inc.
ISBN: 978-0-12-375043-3

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY
本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

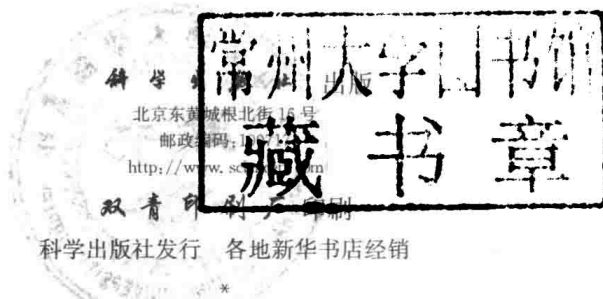
生物影像研究方法=Essential Bioimaging Methods:英文/(美)康恩(Conn,P.M.)
编著. —北京:科学出版社, 2011
(实验室解决方案)

ISBN 978-7-03-031877-0

I. ①生… II. ①康… III. ①成像系统-应用-生命科学-英文 IV. ①Q-334

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 149514 号

责任编辑:李小汀/责任印制:钱玉芬/封面设计:耕者设计工作室
编辑部电话:010-64006589



2011年8月第 一 版 开本:787×1092 1/16
2011年8月第一次印刷 印张:28 1/4
印数:1—1 500 字数:700 000

定价:128.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

实验室解决方案

Essential Bioimaging Methods

生物影像研究方法

Edited by

P. Michael Conn

Director, Office of Research Advocacy (OHSU)

Senior Scientist, Divisions of Reproductive Sciences and Neuroscience (ONPRC)

Professor, Departments of Pharmacology and Physiology,

Cell and Developmental Biology, and Obstetrics and Gynecology (OHSU)

Beaverton, Oregon

科学出版社

北 京

导 读

《酶学方法》(*Methods in Enzymology*) 系列丛书从 1955 年开始出版发行,到现在已经刊出近 500 卷,它主要涵盖生物化学方面的知识,并广为生物医学研究领域研究人员所使用。《生物影像研究方法》(*Essential Bioimaging Methods*) 一书正是由其中的一个专题《生物学影像研究》(*Imaging in Biological Research*) 精选出来的部分章节集结而成。

从 1895 年伦琴发现的 X 射线到现代各种生物医学影像系统,如 CT、PET、SPECT、MRI、光学成像、超声、显微光学成像等,人们可以用来观测研究对象的影像工具进入了飞速发展的阶段。这些工具已经不仅仅可以提供简单的形态学信息,还可以提供有关功能方面的信息,即使对传统的 MRI 来说,研究人员也逐步发掘出更多的功能信息用于临床诊断,如谱成像、血液灌注成像、扩散成像、分子成像、神经功能成像等。在这些技术日趋成熟的背景下,各种成像系统正越来越多地由临床进入到各类生物医学研究实验室,用作活体检测的强有力工具。非影像专业研究人员因此在观测工具上有了更多的选择,不仅可以观测新开发药物在活体动物中的疗效,还可以更深一步用来研究各种疾病的致病机制等。

生物影像是一门非常交叉的学科,仅是一种成像技术就往往涉及物理、工程、数学、计算机、生理等多个学科及各种专业知识,更何况目前有很多种成像方法。对繁忙的研究人员而言,能及时地找到理想的影像检测工具,并迅速了解该方法的各种优缺点及适用范围,深入理解当前的研究热点,本书无疑是一本好的参考书。以往这方面的书籍多是综合各种知识,以“交叉进来”的方式讲述一种影像方法的基本原理和应用,因此只适用于本领域的人员。而这本书则是将一些已经相对成熟且有前景的生物影像技术推广出去,是一种以“交叉出去”的方式让更多的非影像领域的人了解这些工具及用途,并可以帮助他们迅速掌握工具的使用方法。举例来说,本书第 3 章和第 5 章有关 fMRI (功能性磁共振成像) 的部分,作者除了介绍该项技术的背景知识,还详细说明了实验的范式设计、数据采集、图像分析、结果解释等各项步骤,并辅以具体的范例来加深读者的理解。第 13 章有关大脑疾病动物模型的影像中,作者给出了实验注意事项,使用技巧及捷径等。同时本书也详细介绍了基于这些影像工具,在生物医学研究领域目前主要的研究方向,如分子影像等。本书各个章节的作者都是长期从事该领域研究的专家,他们的阐述准确地传递了该领域的关键信息与热点前沿,所使用的参考文献还可以把读者准确地带到更深的层面。在这本书中,每一章节都相对独立,但都有很好的导引介绍。由于每个方面的研究都很深入庞大,本书不可能在这么短的篇幅内做到面面俱到。即使尝试做到了,也会降低可读性,从而偏离了编者的初衷。当然,因为每个章节的相对独立,也造成了少数章节导引部分的重复,这是本书的不足之处。本书的阅读对象,不仅是活跃于各个方向寻找生物影像方法的研究人员,也可以是从事或即将从事这些领域的研究人员,包括研究生,将本书作为他们拓展视野的参考书。

中国在生物影像方面的研究由于科研条件的限制，即开始时期的设备昂贵、资源匮乏，买到的设备主要用于医院临床诊断中，比如 CT、PET、MRI 等，并且临床压力大，很难做到深入与创新性的科研。但目前形势有了很大改观，国家已经在产业上积极支持本土企业开发制造这些昂贵的高科技影像设备，同时正努力支持基础研究，所以许多高校和医院已经成立或正在筹建专门的生物影像研究中心，借助这些平台，相关的学科及后面的用户，都会得到迅速而长远的发展。这些影像研究中心包括中国科学院生物物理研究所、清华大学、北京大学、北京师范大学、华西医科大学、中国科学院深圳先进技术研究院、中国科学院武汉物理与数学研究所、华东师范大学，以及几家正在筹建的研究中心等（在这里不一一列举）。这些研究中心的设备配置和人员的研发水平都已接近国际先进水平，研究对象包括人和各种动物模型，也可以开展大规模的临床多中心研究等。目前，中国的研究热点主要是各种影像设备的工程技术实现，这方面主要由各个公司来推动；在研究中心，目前做得很好的有神经科学及其在临床应用；核心物理技术的研发也正迅速赶上来。

以往关于生物影像方面的研究主要是综合各个学科研发影像设备、成像方法，但随着技术的成熟及外围用户的需求，生物影像设备正迅速走入生物医学领域的各个实验室，成为研究人员探究更为基础的生命科学问题及药物研发的基本工具。这一过程在全世界都处于起步阶段，因此对中国的研究人员是个非常好的机会。目前成立或即将成立的研究中心也将会以星火燎原之势带动中国生物医学基础研究的快速发展。也希望出版界将来引进更多的相关领域的专业书籍，拓展学科的交叉，共同促进生物影像的发展。

郭华

清华大学生物医学影像研究中心

前 言

本书精选自《酶学方法》(*Methods in Enzymology*) 中的《生物学影像研究》一卷。当本卷即将出版发行之际, 美国人 Paul C. Lauterbur 和英国人 Peter Mansfield 爵士因为他们对磁共振成像 (MRI) 的发展所作出的杰出贡献, 刚刚被授予诺贝尔医学和生理学奖。

《华盛顿邮报》2003 年 10 月 6 日的一篇报道, 宣布了该奖项并提到: “磁共振成像或 MRI, 已成为常规的医疗诊断和治疗方法。它可用于无需介入地检查几乎所有的器官, 尤其是对大脑和脊髓的详细检查具有价值。” 如果该文章提到此项技术在基础研究中的其他作用, 那么就非常有远见, 可惜的是它没有提到。

这项技术在临床和基础科学研究中的作用体现在 PUBMED 数以万计的文章, 以及在临床中和从该技术衍生的新技术上受益的成千上万的人。MRI 和其他影像方法使观察生命系统内部情况成为可能, 并在一些情况下免除了手术的必要。由于这些方法具有的巨大价值和持续性的应用, 我们非常高兴学术出版社 (*Academic Press*) 将这些影像方法以专题的形式出版。

对作者的选择是基于其研究的贡献, 并且考虑到他们是否能够以简明易懂的方式来描述其在研究方法上的贡献。我们鼓励作者多使用图形并与其他方法进行比较, 而且尽量提供有用的技巧和实用的途径, 使得这些方法能应用于其他系统。

本书的出版应感谢各位撰稿人, 特别要感谢在 Tara Hoey 和学术出版社的工作人员。

P. Michael Conn

(郭华 译)

CONTRIBUTORS

Numbers in parentheses indicate the pages on which the authors' contributions begin.

- Ellen Ackerstaff** (183), JHU ICMIC Program, Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21205
- Shivani Agarwal** (237), Department of Neurological Surgery, Columbia University, New York, New York 10032-2699
- Dmitri Artemov** (183), JHU ICMIC Program, Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21205
- Nicolau Beckmann** (135), Novartis Institute for Biomedical Research, Analytical and Imaging Sciences Unit, CH-4002 Basel, Switzerland
- Mark D. Bednarski** (339), Department of Radiology, Lucas MRI Research Center, Stanford University, Stanford, California 94305-5488
- Jimmy D. Bell** (373), Metabolic and Molecular Imaging Group, MRC Clinical Sciences Centre, Imperial College London, Hammersmith Hospital, London W12 0HS, United Kingdom
- Kishore K. Bhakoo** (373), Translational Molecular Imaging Group, Singapore Bioimaging Consortium, Agency for Science Technology and Research (ASTAR), #02-02 Helios, Singapore 138667, Singapore
- Zaver M. Bhujwala** (183), JHU ICMIC Program, Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21205
- Kevin J. Black** (55), Departments of Psychiatry, Neurology, and Radiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110-1093
- Bradley T. Christian** (105), PET Physics, Waisman Laboratory for Brain imaging and Behavior, Departments of Medical Physics and Psychiatry, University of Wisconsin-Madison, Madison
- Stuart Clare** (67), Department of Clinical Neurology, Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, Headington, Oxford OX39DU, United Kingdom
- E. Sander Connolly, Jr.** (237), Department of Neurological Surgery, Columbia University, New York, New York 10032-2699
- I. Jane Cox** (373), Imaging Sciences Department, Division of Clinical Sciences, Imperial College London, London W12 0HS, United Kingdom
- Anthony L. D'Ambrosio** (237), Department of Neurological Surgery, Columbia University, New York, New York 10032-2699

- Bruce M. Damon** (27), Department of Radiology and Radiological Sciences, Vanderbilt University Institute of Imaging Science, Nashville, Tennessee 37232
- Carmen S. Dence** (151), Department of Radiology, School of Medicine, Washington University, St. Louis, Missouri 63110
- Doris J. Doudet** (85), Department of Medicine, Division of Neurology, and TRIUMF, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia V6T 2A3, Canada
- Barjor Gimi** (183), JHU ICMIC Program, Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21205
- Kristine Glunde** (183), JHU ICMIC Program, Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21205
- John C. Gore** (27), Department of Radiology and Radiological Sciences, Vanderbilt University Institute of Imaging Science, Nashville, Tennessee 37232
- Robert J. Gropler** (151), Department of Radiology, School of Medicine, Washington University, St. Louis, Missouri 63110
- Samira Guccione** (339), Department of Radiology, Lucas MRI Research Center, Stanford University, Stanford, California 94305-5488
- Pilar Herrero** (151), Department of Radiology, School of Medicine, Washington University, St. Louis, Missouri 63110
- James E. Holden** (85), Department of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin 53705
- Suman Jana** (3), Cardiovascular Research Center, University of Kentucky, Lexington, Kentucky 40536-0200
- Ryan G. King** (237), Department of Neurological Surgery, Columbia University, New York, New York 10032-2699
- Jonathan M. Koller** (55), Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110-1093
- Rakesh Kumar** (3), Department of Nuclear Medicine and PET, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi 110029, India
- King C.P. Li** (339), Department of Radiology, Stanford University, Stanford, California 94305-5488
- Pengnian Charles Lin** (251), Department of Pathology, Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee 37232
- Jia Lu** (325), Defence Medical Research Institute, Singapore 117510, Singapore
- Mark F. Lythgoe** (269), Department of Medicine and Institute of Child Health, Centre for Advanced Biomedical Imaging, University College London, London, United Kingdom
- Robert H. Mach** (151), Department of Radiology, School of Medicine, Washington University, St. Louis, Missouri 63110
- William J. Mack** (237), Department of Neurological Surgery, Columbia University, New York, New York 10032-2699
- Pasquina Marzola** (301), Department of Morphological and Biomedical Sciences, Section of Anatomy, University of Verona, Verona, Italy

- J. Mocco** (237), University of Florida, Gainesville, FL 32610-0261
- Shabbir Moochhala** (325), Defence Medical Research Institute, Singapore 117510, Singapore
- Evan D. Morris** (105), Departments of Diagnostic Radiology and Biomedical Engineering, Yale PET Center, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut 06510
- Raymond F. Muzic, Jr.** (105), Departments of Radiology, Biomedical Engineering, and Oncology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio
- Rob Nabuurs** (269), Department of Radiology, Molecular Imaging Laboratories Leiden, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
- Kiyoshi Nakahara** (47), Department of Physiology, The University of Tokyo School of Medicine, Tokyo 113-0033, Japan
- Arvind P. Pathak** (183), JHU ICMIC Program, Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21205
- Joel S. Perlmutter** (55), Departments of Neurology, Radiology, Anatomy and Neurobiology, and the Program in Physical Therapy, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110-1093
- Martin Rausch** (135), Novartis Institute for Biomedical Research, Analytical and Imaging Sciences Unit, CH-4002 Basel, Switzerland
- Richard L. Roberts** (251), Department of Pathology, Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee 37232
- Markus Rudin** (135), Novartis Institute for Biomedical Research, Analytical and Imaging Sciences Unit, CH-4002 Basel, Switzerland
- Andrea Sbarbati** (301), Department of Morphological and Biomedical Sciences, Section of Anatomy, University of Verona, Verona, Italy
- Sally W. Schwarz** (151), Department of Radiology, School of Medicine, Washington University, St. Louis, Missouri 63110
- Daniel M. Sforza** (399), Department of Molecular and Medical Pharmacology, Geffen School of Medicine, UCLA, 23-120 CHS, Box 951735, Los Angeles, California 90095-1735
- Desmond J. Smith** (399), Department of Molecular and Medical Pharmacology, Geffen School of Medicine, UCLA, 23-120 CHS, Box 951735, Los Angeles, California 90095-1735
- Peter M. Smith-Jones** (357), Nuclear Medicine Service, Department of Radiology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York 10021
- Abraham Z. Snyder** (55), Departments of Radiology and Neurology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110-1093
- Po-Wah So** (373), Preclinical Imaging Unit, Department of Clinical Neuroscience, King's College London, Institute of Psychiatry, James Black Centre, London SE4 9NU, United Kingdom
- David B. Solit** (357), Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York 10021

- Michael E. Sughrue** (237), Department of Neurological Surgery, Columbia University, New York, New York 10032-2699
- Stefano Tambalo** (301), Department of Morphological and Biomedical Sciences, Section of Anatomy, University of Verona, Verona, Italy
- Simon D. Taylor-Robinson** (373), Department of Hepatology and Gastroenterology, Division of Medicine, Faculty of Medicine, Imperial College London, St Mary's Hospital, London W2 1NY, United Kingdom
- David L. Thomas** (269), Department of Medical Physics and Bioengineering, University College London, London, United Kingdom
- John S. Thornton** (269), Lysholm Department of Neuroradiology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, United Kingdom
- Louise van der Weerd** (269), Department of Anatomy and Embryology, Molecular Imaging Laboratories Leiden, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands and Department of Radiology, Molecular Imaging Laboratories Leiden, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
- Michael J. Welch** (151), Department of Radiology, School of Medicine, Washington University, St. Louis, Missouri 63110
- Karmen K. Yoder** (105), Center for Neuroimaging, Stark Neurosciences Research Institute, and Department of Radiology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

PREFACE

At the time that the *Methods in Enzymology* volumes from which this book was taken were going to press, American Paul C. Lauterbur and Briton Sir Peter Mansfield have just been selected for the Nobel Prize in Medicine and Physiology for their discoveries leading to the development of the MRI.

The *Washington Post* ran a story on October 6, 2003, announcing the accolade and noted, "Magnetic resonance imaging, or MRI, has become a routine method for medical diagnosis and treatment. It is used to examine almost all organs without the need for surgery, but is especially valuable for detailed examination of the brain and spinal cord." The article would have been farsighted, had it mentioned the additional role of this technique in basic research, but it did not.

The usefulness of this technology in both clinical and basic science is reflected in tens of thousands of articles on PUBMED—and more than tens of thousands of people helped both in the clinics and by the new technologies that basic scientists have developed.

MRI and other imaging methods have made it possible to glance inside living systems and, for some, obviated the need for surgery. Because of the great value and continuing utility of these approaches, we are pleased that Academic Press has chosen to feature these methods in this new volume.

The authors were selected based on research contributions and their ability to describe their methodological contributions in a clear and understandable way. They have been encouraged to make use of graphics and comparisons to other methods, and to provide insight into the tracks and approaches that make it possible to adapt methods to other systems.

The editor expresses thanks to the contributors, and especially to Tara Hoey and the staff at Academic Press, for facilitation of the book.

P. Michael Conn

目 录

撰稿人	xi
前言	xv

第一部分 动物和人体模型成像

1、正电子发射断层扫描 (PET): 从研究到临床实践

I. 引言	4
II. 示踪剂	4
III. 药品评价	5
IV. 生物功能评价	7
V. 临床应用	8
VI. 未来展望	16
VII. 结论	18
参考文献	18

2、小动物磁共振成像的生物物理基础

I. 引言	27
II. 自旋弛豫	28
III. 交换及分隔的影响	31
IV. 顺磁弛豫	33
V. 磁化率对比和 BOLD 效应	33
VI. 自旋运动的影响	34
VII. 范例: 锻炼骨骼肌的磁共振影像	35
参考文献	45

3、猕猴的功能性磁共振成像

I. 引言	47
II. 猕猴功能性磁共振成像的可能性	48
III. 猕猴功能性磁共振成像的简史	49
IV. 实验程序	50
V. 结论	52
参考文献	52

4、关于非人类灵长动物神经影像的地图模板图：狒狒和猕猴

I. 导言	56
II. 方法	57
III. 讨论	64
参考文献	65

5、脑功能的磁共振影像

I. 更新	67
II. 导言	68
III. 实验程序	69
IV. 功能性磁共振成像的一个应用	80
V. 讨论与结论	81
参考文献	81

第二部分 受体、小分子和蛋白质-蛋白质相互作用的影像

6、多配体浓度的正电子发射断层扫描的受体检验：平衡方法

I. 更新	86
II. 导言	88
III. 活体受体检验概述	89
IV. 方法	93
V. 应用实例	98
VI. 结论	101
参考文献	101

7、通过多注射正电子断层扫描对本地受体密度、最大 B' 和其他参数的估计

I. 更新	106
II. 导言	107
III. 理论	109
IV. 实验协议和注意事项	115
V. 模型和数据拟合	120
VI. 结果和解释	125
VII. M-I 实验的理解和设计	128
VIII. 结论	131
参考文献	132

8、在生物医学研究中的磁共振成像：药品和药物作用的成像

I. 导言	135
II. 药物影像和 PK 研究	136

III. 药物疗效的无创性评估/药效学研究	138
IV. 作为临床前与临床药物评价桥梁的疾病和效能生物标志物	145
V. 结论与展望	147
参考文献	148

9、使用碳-11 放射性示踪剂对心肌酶途径的影像

I. 引言	152
II. 关于碳-11 生产的概述	153
III. 关于 C-11 放射性药物质量保证的概述	163
IV. 剂量计算	165
V. GAP 研究的开展	166
VI. 结论	177
参考文献	178

第三部分 疾病模型

10、肿瘤的分子与功能成像：MRI 和 MRS 的研究进展

I. 更新	184
II. 引言	185
III. MRI 对肿瘤血管成像	186
IV. 细胞与分子成像	200
V. 使用 MRS 和 MRSI 对代谢和生理做谱分析和谱成像	214
VI. 综合影像和谱分析对癌症研究的实例	222
参考文献	229

11、关于再灌注中风的一种改进的经眼眶狒狒模型

I. 更新	238
II. 引言	238
III. 术前护理	240
IV. 操作技术	243
V. 术后护理	246
VI. 数据收集与分析	246
VII. 模型应用：HuEP5C7	249
VIII. 结论	249
参考文献	250

12、动物模型中关于血管再生的结构与功能光学成像

I. 引言	251
II. 活体显微镜检查法和动物窗口模型	252

III. 使用荧光蛋白标记的肿瘤细胞对肿瘤和宿主相互作用及血管生成的影像	256
IV. 血管记录的转基因小鼠模型	260
V. 结论	266
参考文献	267

13、对脑疾病动物模型的磁共振影像

如何避免陷阱：技巧和窍门	270
I. 导言	270
II. 生物物理背景和方法	271
III. 磁共振成像在实验神经病理学中的应用	284
IV. 结论	294
参考文献	295

14、动物模型病理学的磁共振成像

I. 更新	301
II. 简介	302
III. 细菌感染	303
IV. 缺血病理学	309
V. 肿瘤病理学	311
VI. 代谢-退化性疾病的脂质堆积	316
VII. 结论	320
参考文献	320

15、结合磁共振成像和组织病理学及功能研究对大鼠创伤性脑损伤后氨基胍的评价的应用

I. 导言	325
II. 材料与方法	326
III. 结果与讨论	334
参考文献	335

第四部分 材料的制备

16、针对分子影像和治疗的血管靶向的纳米粒子

I. 导言	339
II. 选择血管靶向作分子成像的逻辑	341
III. 血管靶向的分子显像剂的设计与临床前研究	344
IV. 分子成像和血管靶向治疗	351
V. 小结	354
参考文献	355