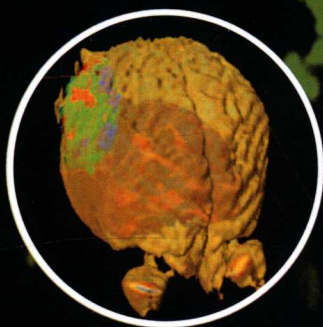
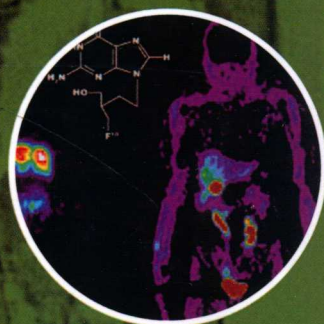
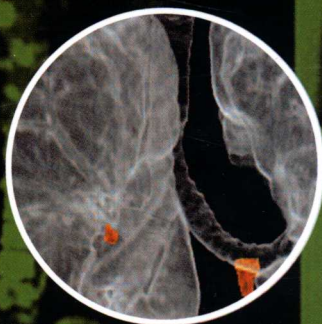
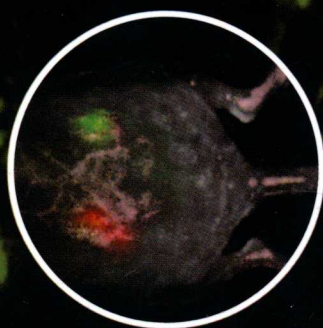


# 分子影像学

## 原理与实践

Molecular Imaging  
Principles and Practice



主 编

Ralph Weissleder · Brian D. Ross  
Alnawaz Rehemtulla · Sanjiv S. Gambhir

主 译

申宝忠

R645.9  
20131

阅 览

# 分子影像学

Molecular Imaging

## 原理与实践

Principles and Practice

主 编

Ralph Weissleder, MD, PHD

Brian D. Ross, PHD

Alnawaz Rehemtulla, PHD

Sanjiv S. Gambhir, MD, PHD

主 译

申宝忠

(哈尔滨医科大学附属第四医院)



人民卫生出版社

Molecular Imaging—Principles and Practice, Weissleder, et al

© 2010 Ralph Weissleder, Brian D. Ross, Alnawaz Rehemtulla, and Sanjiv S. Gambhir

People's Medical Publishing House-USA, Ltd.

2 Enterprise Drive, Suite 509, Shelton, CT 06484, USA

Tel: (203) 402-0646

E-mail: info@pmph-usa.com

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or media or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from PMPH-USA.

版权所有, 包括全部或部分资料的翻译、复印、图片再使用、引用、广播、微缩或其他途径复制、数据库储存等。违者必究。

出版者不能保证本书中关于剂量和应用的所有信息完全准确。在每一个个例中读者必须参考相关信息。

### 图书在版编目(CIP)数据

分子影像学 / (美) 维斯里德 (Weissleder, R.) 主编; 申宝忠

译. —北京: 人民卫生出版社, 2013

ISBN 978-7-117-16786-4

I. ①分… II. ①维…②申… III. ①影象诊断

IV. ①R445

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 032431 号

|       |                                                  |                                         |
|-------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 人卫社官网 | <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>   | 出版物查询, 在线购书                             |
| 人卫医学网 | <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> | 医学考试辅导, 医学数<br>据库服务, 医学教育资<br>源, 大众健康资讯 |

版权所有, 侵权必究!

### 分子影像学

主 译: 申宝忠

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 75

字 数: 2270 千字

版 次: 2013 年 7 月第 1 版 2013 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16786-4/R·16787

定 价: 398.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

## 译者名录

### **Ralph Weissleder, MD, PHD**

Professor of Radiology and Systems Biology  
Harvard Medical School  
Director, Center for Systems Biology  
Massachusetts General Hospital  
Boston, Massachusetts

### **Brian D. Ross, PHD**

Professor of Radiology and Biological Chemistry  
Co-Director Center for Molecular Imaging  
University of Michigan Medical School  
Ann Arbor, Michigan

### **Alnawaz Rehemtulla, PHD**

Ruth Tuttle Freeman Research Professor, Department of  
Radiation Oncology and Radiology  
Co-Director Center for Molecular Imaging  
University of Michigan Medical School  
Ann Arbor, Michigan

### **Sanjiv S. Gambhir, MD, PHD**

Virginia & D.K. Ludwig Professor of Radiology and Bioengineering  
Director, Molecular Imaging Program at Stanford (MIPS)  
Director, Canary Center for Cancer Early Detection at Stanford  
Chief, Division of Nuclear Medicine  
Stanford University  
Stanford, California



# 前言

在过去的 10 年里,生物体的活体分子成像取得了突破性进展和广泛的应用,这都得益于化学、工程学及生物医学应用研究的巨大进步。相当短的时间内,美国、欧洲、亚洲各国就纷纷建立了多个综合性分子影像研究中心,并将研究内容迅速整合到基础科学研究和转化医学领域中。因此,从事这一多学科交叉领域研究的学者、合作者和学生们,都迫切地希望能够有一本非常权威的教科书,以便指导他们在该领域中的研究和工作。为了满足这一需求,我们荣幸邀请到了超过 160 位的专家学者,参加了 76 个章节的编撰,形成本书,希望能够达到权威并具指导性的目的。

考虑到本领域多学科交叉的特点,本书共分六个部分:一、分子成像技术:概述了当前各种宏观、中观以及微观成像技术;二、分子影像中的化学:回顾了目前开发的针对不同成像技术而设计构建探针的化学方法,其中涉及了纳米材料、化学生物学等新兴领域;除探针设计合成之外,在该部分还介绍了信号放大策略;三、细胞分子生物学与分子成像:包含了蛋白质工程、载体和通路等内容;四、分子成像的应用:总结了分子成像在不同临床疾病中应用的最新进展;五、分子成像与药物评估:介绍了分子

成像在药物研发中的应用;六、数据计算、生物信息和建模。在该书的编撰中,我们尽可能地把如此大量的信息进行科学合理的编排,避免各章节内容之间的重复。我们鼓励作者们采用图片及示意图来阐述概念,并尽可能举分子成像的实例,以便读者们理解与学习。

我们力求使本书成为一部最具权威性的和可最有效利用的分子影像学专著,从而满足源自学生以及各种不同水平初学者的不同需求。如果读者们认为我们确实做到了这一点,我想这将归功于作者们辛勤的工作、渊博的学识、无私的奉献精神,以及来自我们这几位主编的“吹毛求疵”。我们要感谢我们的工作单位和部门一直以来对这项工作的的大力支持;感谢我们的家人和学生,因为在本书的编撰期间我们付出了大量的时间和精力,可能会忽视了你们,感谢你们的理解与支持!同时,还要感谢 BC Decker,感谢人民卫生出版社和全体工作人员;特别要感谢 Tania Cunningham, Melissa Carlson 和 Judy Schwimmer 的辛勤工作。最后,衷心希望本书能为本领域人才的培养作出贡献,并最终使我们的患者能够因为我们在该领域研究中取得的成果而受益!

Ralph Weissleder, MD, PHD

Brian D. Ross, PHD

Alnawaz Rehemtulla, PHD

Sanjiv S. Gambhir, MD, PHD

# 目 录

|                  |   |
|------------------|---|
| 第1章 分子影像总论 ..... | 1 |
|------------------|---|

## 第一部分 分子成像技术

|                                          |     |
|------------------------------------------|-----|
| 第2章 PET/CT 的结构与功能显像 .....                | 11  |
| 第3章 PET/MRI .....                        | 28  |
| 第4章 SPECT 和 SPECT/CT .....               | 38  |
| 第5章 显微 CT 的成像原理 .....                    | 50  |
| 第6章 小动物 SPECT、SPECT/CT 和 SPECT/MRI ..... | 69  |
| 第7章 小动物 PET 与其他模态成像仪器的图像融合 .....         | 90  |
| 第8章 生物发光探针的功能性成像 .....                   | 107 |
| 第9章 光学多模态技术 .....                        | 126 |
| 第10章 光纤荧光成像 .....                        | 133 |
| 第11章 荧光断层显像 .....                        | 145 |
| 第12章 内窥显微镜 .....                         | 149 |
| 第13章 活体显微镜 .....                         | 159 |
| 第14章 弥散光学成像和光谱学 .....                    | 177 |
| 第15章 超声 .....                            | 199 |
| 第16章 分子光声断层显像 .....                      | 209 |
| 第17章 光学投影断层成像 .....                      | 215 |
| 第18章 分子影像学在回顾性图像配准方面的潜在作用 .....          | 231 |

## 第二部分 分子影像中的化学

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| 第19章 分子影像学中的化学: 概述 .....                                            | 247 |
| 第20章 PET 的放射化学 .....                                                | 270 |
| 第21章 SPECT 放射性药物化学: $^{99m}\text{Tc}$ 和 $^{111}\text{In}$ 化合物 ..... | 291 |
| 第22章 用于分子成像的纳米化学 .....                                              | 300 |
| 第23章 新型生物偶联方法 .....                                                 | 314 |
| 第24章 靶向抗体与肽 .....                                                   | 322 |
| 第25章 超极化 $^{13}\text{C}$ 磁共振成像——原理及应用 .....                         | 336 |
| 第26章 磁共振成像造影剂 .....                                                 | 347 |
| 第27章 光学成像试剂 .....                                                   | 361 |
| 第28章 超声造影剂 .....                                                    | 378 |

第 29 章 多模态载体 ..... 396

第 30 章 点击化学在分子影像学中的应用 ..... 420

第 31 章 “一珠一化合物”组合方法识别分子成像探针 ..... 429

第 32 章 分子影像中的化学生物学应用 ..... 444

第 33 章 治疗诊断学: 诊断和治疗的试剂 ..... 454

第 34 章 磁共振纳米粒子 ..... 466

第 35 章 应用于定量多模分子成像和靶向治疗的碳氟化合物造影剂的研究 ..... 482

第 36 章 分子成像适体 ..... 511

第 37 章 非临床产品发展战略, 安全方面的注意事项, 医学成像的危害, 放射性药物产品 ..... 524

第三部分 细胞分子生物学与分子成像

第 38 章 分子与细胞生物学总论 ..... 539

第 39 章 系统生物学 ..... 560

第 40 章 分子成像技术中的蛋白质工程 ..... 574

第 41 章 噬菌体展示在显像剂发展中的应用 ..... 587

第 42 章 基因治疗的分子影像学 ..... 598

第 43 章 应用于诊断和治疗的病毒载体进展 ..... 612

第 44 章 磁共振细胞示踪 ..... 624

第 45 章 肿瘤血管 ..... 645

第 46 章 乏氧显像 ..... 672

第 47 章 蛋白质与蛋白质相互作用的分子影像 ..... 692

第 48 章 活体细胞与组织内的生化荧光成像 ..... 716

第 49 章 信号传导通路成像 ..... 734

第四部分 分子成像的应用

肿瘤学

第 50 章 肿瘤微环境的分子与功能影像学 research ..... 749

第 51 章 新型磁共振和 PET 显像在恶性胶质瘤的放射治疗计划和反应评估 ..... 768

第 52 章 肿瘤的 PET 诊断及疗效评估 ..... 778

第 53 章 磁共振波谱的治疗反应和检测 ..... 796

第 54 章 磁共振弥散成像: 早期肿瘤治疗反应评价的生物标记物 ..... 809

心血管疾病

第 55 章 心肌代谢 ..... 820

第 56 章 充血性心力衰竭 ..... 834

第 57 章 动脉粥样硬化分子成像 ..... 851

第 58 章 血栓形成与栓塞 ..... 870

第 59 章 干细胞治疗心肌梗死的分子影像研究 ..... 878

中枢神经系统

第 60 章 中枢神经系统分子成像 ..... 897

第 61 章 神经受体显像: 应用、优势及缺陷 ..... 919

第 62 章 神经退行性疾病的 PET 和 SPECT 显像 ..... 940

**自身免疫 / 免疫学**

|        |                    |      |
|--------|--------------------|------|
| 第 63 章 | 自身免疫性疾病的分子影像 ..... | 966  |
| 第 64 章 | 类风湿关节炎 .....       | 983  |
| 第 65 章 | 自身免疫性糖尿病 .....     | 1003 |
| 第 66 章 | 哮喘影像学 .....        | 1018 |

**第五部分 分子影像与药物评估**

|        |                        |      |
|--------|------------------------|------|
| 第 67 章 | 在药物开发过程中的分子和功能成像 ..... | 1033 |
| 第 68 章 | 癌症临床试验中的 PET 影像 .....  | 1050 |
| 第 69 章 | MRI 在临床试验中的应用 .....    | 1061 |
| 第 70 章 | 基因治疗成像: 基础与临床试验 .....  | 1080 |

**第六部分 其他方面**

|        |                        |      |
|--------|------------------------|------|
| 第 71 章 | 可视化 .....              | 1111 |
| 第 72 章 | 组织吸收放射性示踪物的定量研究 .....  | 1120 |
| 第 73 章 | 分子成像靶点的基因组数据提取 .....   | 1131 |
| 第 74 章 | 药物代谢动力学模型 .....        | 1143 |
| 第 75 章 | 探针发展的成本效益分析 .....      | 1148 |
| 第 76 章 | 显像剂与医疗器械的监管和报销过程 ..... | 1157 |
| 索引     | .....                  | 1179 |

# 分子影像总论

SANJIV S. GAMBHIR, MD, PHD

活体分子成像是一个新兴的研究领域，是在无创条件下，对活体动物或人体内分子和细胞水平变化进行成像的方法。这些变化反映的可以是简单的特定细胞族群的分布情况、已知的细胞受体蛋白表达水平，细胞与细胞之间蛋白的相互作用、细胞代谢流或一种细胞与另一种细胞相接触时一组特定基因的转录等较为复杂的事件。由于细胞往往位于组织深部，因此，与离体状态下开展的活细胞研究相比，在活体内利用无创手段长期示踪细胞且研究其分子生物进程要更加困难。研究人员们希望能够在活体无创的情况下观察生物学进程，从而取代现在普遍采用的切取组织或离体细胞的分析研究方法。这样可以保证细胞处于其自然生长的环境中，并在有完整分子反馈链的条件下，展开细胞内简单或复杂的生物进程探究。

我们对各种分子靶点进行检测或成像的目的是尽可能认识与其中一种或多种分子靶点变化有关的疾病进程。例如，如果某个体肺内的生长激素抑制素 2 型受体（存在于细胞膜内）表达水平较高，则提示其肺内可能有癌细胞存在。依据这一原理，我们可以对表达该分子靶点的个体采取相应的医疗措施。另外，通过研究这些细胞或分子靶点还可以帮助我们揭示深层次的复杂生物学变化。例如，我们可以通过研究某一特定 T 细胞（或 T 淋巴细胞）亚型向肿瘤组织内迁徙的行为，及其引发的关于 T 细胞和 T 细胞受体的一系列活动，来深入了解免疫系统和肿瘤组织间的相互作用。分子成像的另一项重要应用是药品的研发和检验，以及预测和监测不同治疗手段的效果（详见第 51 章“新型磁共振和正电子发射断层扫描成像在恶性胶质瘤的放射治疗计划和反应评估”；第 52 章“肿瘤的 PET 诊断和疗效评估”；第 53 章“磁共振波谱的治疗反应和检测”；第

54 章“磁共振弥散成像：早期肿瘤治疗反应评价的生物标记物”；第 67 章“在药物研发过程中的分子和功能成像”）。大多数的分子成像都需在活体内引入分子成像探针（一种小分子），此部分后面有详细介绍。分子成像探针通常具有一定药理学特性和（或）与药物有共同的作用靶点，因此分子成像和药理学密不可分（详见第 74 章“药物代谢动力学模型”）。同时，分子成像探针的安全性也成为我们最关注的问题之一。我们希望不需向活体内引入分子成像探针就能揭示感兴趣区内分子靶点的数量。然而，事实上大部分情况下首先都要引入成像探针，因此确保引入的探针既不对活体造成大的影响，又不会引起急性或慢性中毒反应这一点是很关键的（详见第 37 章“非临床产品发展战略，安全方面的注意事项，医学成像的危害，放射性药物产品”）。分子成像通常作为传统形态学影像（例如 CT）的一个补充，将这些手段结合起来能够更好地诊断和治疗疾病，并且加深与疾病相关分子生物进程的认识。

图 1 所示为开发新分子成像的策略 / 评估体系的过程，我们也可以称其为分子成像研发链。这个过程具有可重复性，并且可以形成一个很有价值的模式。虽然图中所示的是最终转化为临床应用的模式，但是并不是每种模式都以临床应用为目的。一些模式可能仅需动物模型，开展基础的生物学研究。现已有很多分子成像策略，然而更多的成像方法仍处于研发之中。尽管一些分子成像探针及成像技术应用是有限的，但也有一些已经显示了其巨大的临床应用价值。虽然成像方法的开发及向临床转化常需要 3~7 年，但这个周期正在缩短并有望减至 1~3 年。为了取得良好应用效果，研究者们必须做好失败的准备，并在这些失败中吸取教训。下面我们将对分子成像研发链的各步骤进行逐一介绍。



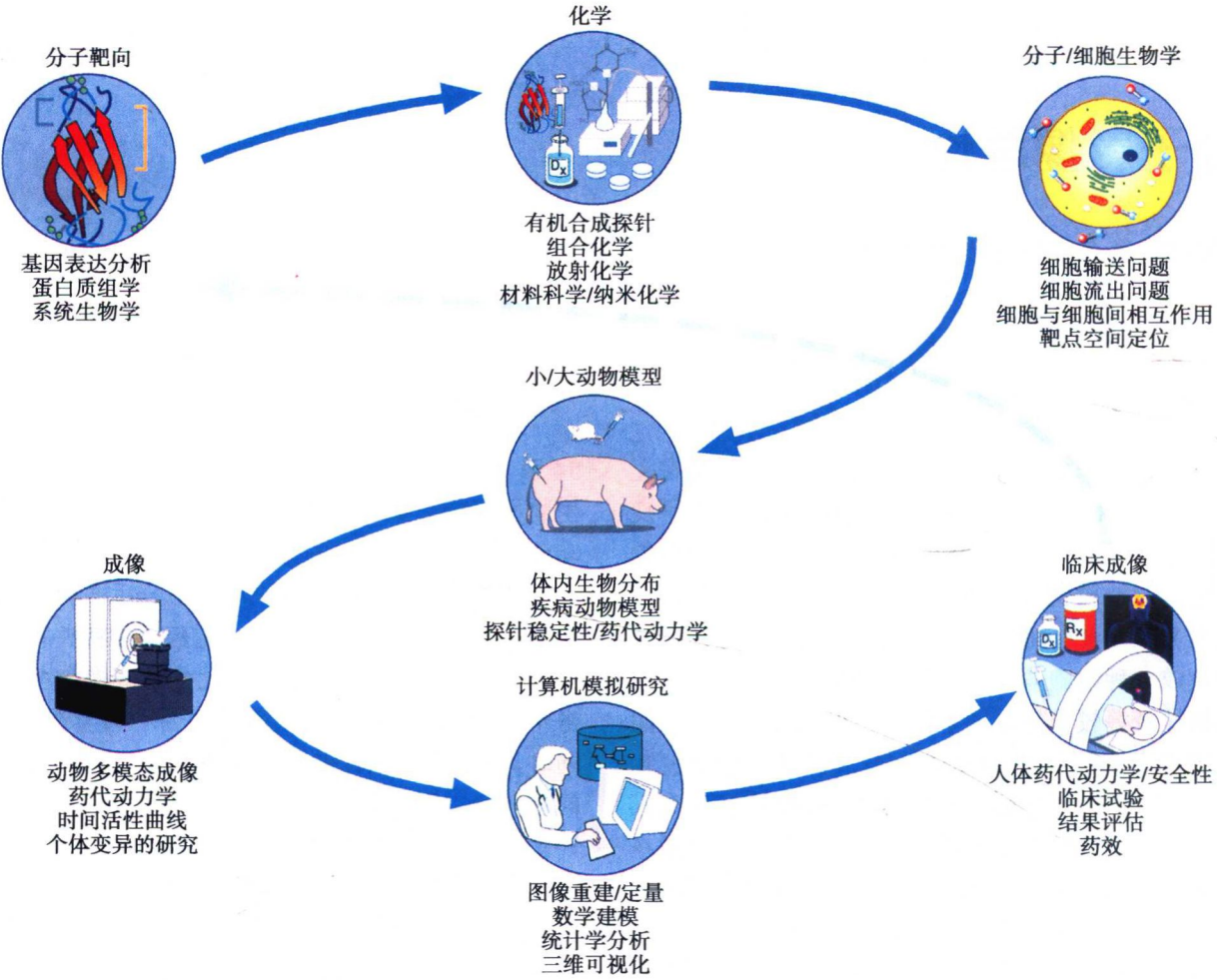


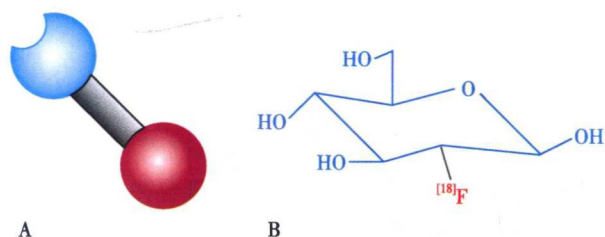
图1 分子成像研发链。图中所示为从分子靶点的选择到临床分子成像应用的全部研发过程。这是分子成像的基本研究过程，也是决定能否成功的关键步骤。并不是所有的研究都以临床应用为目的，有些分子成像的研发止步于计算机建模阶段。如图中虚线所示，这一研究过程在临床应用经验的指导下反复进行

分子靶点的选择关乎整个研究链的成败。理想的分子靶点应该在每个细胞中有数以万计的“拷贝”。我们多选择蛋白质靶点（每个细胞 100~1 000 000 拷贝），也可以选择信使核糖核酸（mRNA，每个细胞 50~1000 拷贝）。脱氧核糖核酸（DNA）很少被用作为分子靶点，原因是它的复制数量低（无法保证发出足够的特异信号）且 DNA 成像只能确定基因表达却不能判断某一特定基因片段是否被表达。而大量的具有特异性并与疾病进程相关的靶点是分子成像成功的关键。研究分子成像首先要知道哪些分子靶点与待解决的疾病或生物学问题相关。事实上，即使我们能够测算细胞内所有分子靶点的百分含量及其相关事件，但是如何选择靶点并进行活体成像及定量分析仍是一个难题。在现有技术下，高度复合靶点成像（能同时发现多个感兴趣

分子）尚难实现，因此选择恰当的分子靶点至关重要。目前复合仅限于 3~5 个分子靶点。如果多个感兴趣靶点不要求同时测量的话，我们可以对多个感兴趣靶点进行连续测量（如每日测量一个），以获得多个靶点信息。

多数分子成像策略基本相似，首先要向活体内引入分子成像探针（如向血液中注射）。图 2 展示了这种分子探针的结构，通常包含与目标分子靶点（如蛋白质）相互作用的特异性化学部分，能够发出可探测信号的信号部分以及这两个部分的连接结构。分子成像探针又被称为分子成像剂、显像剂、放射性药物、放射性示踪剂、可激活 / 智能探针、持续活性探针、分子探测剂及分子试剂等。即使分子成像探针能够形成图像对比，让我们看到背景中的感兴趣分子靶点，“对比剂”仍然不是一个恰当的名称，





**图2 分子探针结构。**如A所示,大多数分子成像探针由三个主要部分组成。包括①与感兴趣细胞靶点特异结合的化学部分(蓝色);②发出可探测信号的信号部分(红色);③连接部分(灰色),有些探针也可以不包含连接部分。需要指出的是本图并没有反映这三部分的比例关系。特异性化学部分有时要明显大于信号部分(如PET的分子探针),有时又小于信号部分(如超声检查中的靶向微泡分子成像探针的信号部分是一个体积相对较大的充满气体的微泡)。B是一个特异性分子成像探针。这个分子成像探针是目前临床应用最广泛的分子成像探针之一( $^{18}\text{F}$ -FDG),在第20章“PET的放射化学”有详细介绍。该分子成像探针对于细胞膜上的葡萄糖转运蛋白和胞内的己糖激酶II有化学特异性,后者能将其六位羟基磷酸化,使其带负电而不能扩散至胞外。另外,磷酸化的FDG(FDG-6 $\text{PO}_4$ )不被6-磷酸葡萄糖代谢的酶所识别,不能进行下一步糖代谢。信号部分是 $^{18}\text{F}$ ,它含有丰富的质子并在衰减过程中释放正电子。正电子与邻近的电子发生湮灭并产生511 keV的 $\gamma$ 光子, $\gamma$ 光子能够穿透组织被体外的仪器接收

因为对比剂多是非特异性的,没有特异的分子靶点。分子成像探针可以大体上分为持续活性探针和可激活探针,见图3。放射性标记探针在放射活性衰减的过程中持续发出信号,因此具有持续活性。可激活探针因为直到与目的靶点结合才发出信号,所以具有背景信号低的优点。分子成像探针具有分子特异性是分子成像的优势,但如何对于注入人体内新的或异质的探针进行监管也是分子影像面临的问题。遗憾的是,目前我们尚无法在不引入探针的情况下,如此真切地“聆听”机体内的分子事件。如果不需要引入分子探针,分子或细胞成像就不再需要开发特定的成像探针,同时也大大减少了监管问题。也有一些分子成像手段不受此制约,比如磁共振波谱就可以检测一些内源性的分子(如胆碱,在第53章“磁共振波谱的治疗反应和检测”有详细介绍)。进一步提升分子成像的空间和时间分辨率,并利用内源分子进行成像的方式,将给分子影像领域带来一场革命。而且,随着对于健康和疾病的发生发展过程的认知不断加深,越来越多的新分子靶点需要成像。因此能为新分子靶点开发分子成像探

针的策略更显重要。像工程化抗体(详见第40章“分子成像技术的蛋白质工程”)这样有归纳性的策略,证明我们能够对新发现的感兴趣的靶点快速地开发特异性探针。

化学合成作为制备分子成像探针的重要手段,正推动着分子影像快速发展。小分子、肽链、寡聚体、工程化蛋白,甚至更为复杂的纳米粒子都可以成为分子成像探针的组件。分子成像探针化学合成过程非常耗时,常需数月的时间。一个好的化学合成方法应该能够快速合成高纯度分子探针,以便能应用于各实验室、医院和研究机构等。如果要用于人体,分子探针的合成还要遵循生产质量管理规范。本书中关于疾病特异性成像探针的应用章节成像探针是否有用于疾病治疗的潜力可能会让读者感兴趣。如果能在分子成像探针的信号部分或连接部及与感兴趣分子靶点特异性结合的部分附加治疗成分,那么诊断和治疗就可以同时实现。事实上,核医学中的成像探针经过一定的改良(通过改变放射性同位素)就可以用做治疗(如杀灭肿瘤细胞)。同时,如我们后文会提到的,多模态探针的化学合成使多种成像设备成像得以实现,这些成像手段可以应用于小动物、大动物甚至是人体。

分子成像探针可以先在细胞外(利用细胞提取物)进行测试,最后在细胞培养的活细胞内接受检验。利用活细胞对探针进行测试可以更好的了解探针的穿胞能力、在细胞内的含量和清除时间以及可使背景信号增加的潜在非特异性结合。另外,可以利用分子生物学技术调节分子靶点水平(通过调节靶点蛋白的基因编码),研究分子成像探针与分子靶点水平之间的关系。而且,报告基因可以在细胞培养中得到检验和证实,细胞培养检验是策略的关键(详见第38章“分子与细胞生物学总论”;第47章“蛋白质与蛋白质相互作用的分子影像”)。虽然细胞培养检验十分有效,它仍然不能解决分子成像策略开发中的一些关键问题。这些问题包括:①如何向活体组织器官内的感兴趣细胞引入足量的分子成像探针;②能否清除未与感兴趣靶点结合的分子成像探针以减少背景信号;③分子成像探针运输和清除中的生物学分布和药代动力学问题。由于上述原因和一些其他原因,接下来一般采取动物模型对这些探针进行检验。

小动物模型因其高产低耗、易于管理等原因成为解决这些问题的首选。鼠模型可以建立感兴趣分



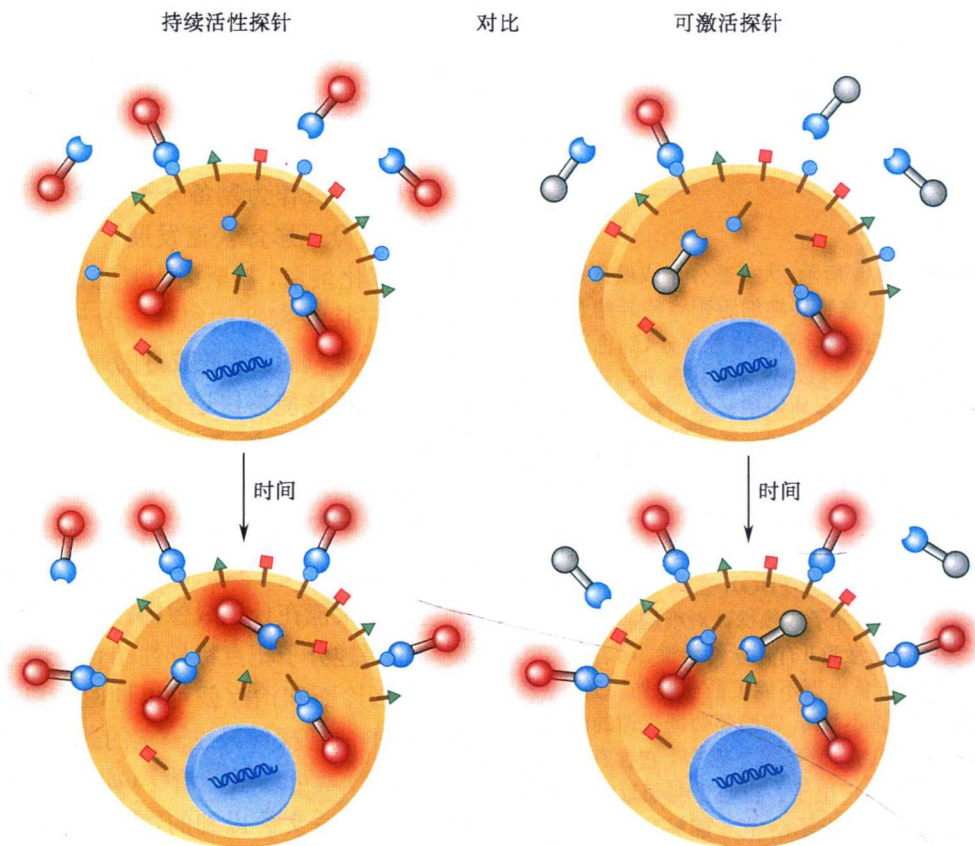


图3 分子成像探针的大体分类。图中展示了分子成像探针(红色圆和与之相连的蓝色缺省圆)与存在于细胞膜上和细胞内蓝色目的靶点相结合。其他的可能靶点(可与其他的特异性分子探针结合)以三角形和方形表示。无论在与靶位结合前还是结合后,持续活性探针(用于 PET/SPECT 成像及放射自显影)依靠放射性同位素的衰减始终发射连续信号。利用探针注射和成像的时间差可以清除未结合探针以减低背景信号。左下图显示未与蓝色靶点结合的分子成像探针也产生信号。可激活探针只有与靶点结合后才产生信号(如光学成像的近红外荧光探针)。这些可激活探针可以被看做“光闸”(如光学探针或超极化  $^{13}\text{C}$  磁共振探针是由“关到开”)或者“光调节器”(如磁共振钆探针是由“暗到明”)。利用探针在注射和成像的时间差,可激活探针在靶点处与酶作用并积聚到一定水平。由于分子成像探针在与目标靶点结合后才产生信号,因而此种探针的成像背景信号较低。右下图显示未与蓝色靶点结合的分子成像探针不产生信号

子靶点。我们可以通过植入携带感兴趣靶点的细胞或利用先天或后天患有表达感兴趣细胞 / 分子靶点的疾病的实验小鼠; 也可以通过引入或者敲除靶基因建立小鼠模型, 比如转基因 / 替换基因小鼠和基因敲除小鼠。另外, 可利用现有或新开发药剂调节感兴趣分子靶点水平。人类的某些病理过程不能在小动物模型中得以体现, 这时就要选用大动物模型(例如猪)。例如在某些心血管疾病的研究中, 猪相较于小型啮齿动物占有很大优势。而在神经学研究中, 灵长类的大脑是最合适的实验材料。同时, 利用大型动物(例如兔子)获得的高分辨率图像也更易于发现病变组织内分子表达的不均一性(例如粥样动脉硬化斑块), 从而更有利于评价分子成像探针诊断人类疾病的能力。即使没有动物模型能完全

反映人类疾病病程, 我们也需要在分子成像探针向临床转化前, 利用动物模型为进行探针的生物行毒性检验。另外, 对于利用放射性同位素显像的分子成像探针, 需要利用动物模型测定对于不同器官的放射剂量以推测其在人体中的分布剂量。

下一个关键步骤是利用分子成像探针在相应的仪器上对动物模型进行成像。通常, 成像前需要对动物进行麻醉, 但是当在麻醉术会对实验过程造成影响或成像设备的时间分辨率(成像设备摄片速度)极高等情况下, 则实验动物不需要麻醉。这样我们就能够准确测量分子成像探针的药代动力学和生物学分布情况, 也可以对注入路径(通常是通过静脉)、获得预期图像的注入量、信噪比、成像时间和一些其他重要参数进行优化。有时我们对动物进行



成像是为了观察分子成像探针的分布情况与百分比含量并获得解剖学信息。通过将解剖学信息和分子成像结果结合,我们可以更好地了解其生物学/病理学进程。我们希望能够发现数量较少(如皮摩尔或  $10^{-12}\text{M}$ )的分子靶点;能够对于少量(几个)细胞进行追踪,而不是大量(数以万计)的细胞;希望获得更高的时间分辨率;用更低成本获取更高产出;能够进行完全定量分析,希望能够对研究对象更深的部分进行成像,还希望能够测量研究个体和细胞每一个角落的分子靶点。因为并没有如此完美的成像技术存在,因此,每每遇到生物学问题,我们都要精心选择最恰当的分子成像手段。所以分子成像研究各领域的学者们都应该充分了解现有策略的优势和局限性,也要明白有时多种技术的组合或替代技术才是你眼下要解决的生物学/临床问题的最佳方案。

接下来是利用在动物模型上获得的图像进行定量分析。定量分析包含从微定量到完全定量的各个层次。你可以对包括靶组织在内的各部位分子成像探针进行定量和(或)将这些分子探针信号与实际感兴趣分子靶点水平建立联系。在完全定量中,我们必须进行动态成像,通过一系列图像来观察分子成像探针信号的分布变化特点并绘制时间-活性曲线(详见第4章“SPECT和SPECT/CT”)。对于几乎所有分子成像来说,最关键的一个问题是信号水平能够与感兴趣分子靶点水平甚至是可激活探针的活度建立相关关系。在定量的基础上,我们可以通过可视化手段的开发和应用使分子成像结果更直观。

多数情况下(但并非全部),最后一个步骤是将分子成像策略向临床应用转化。这需要相关部门的批准,比如食品药品监督管理局和本地内部审查委员会。在临床前模型上的放射剂量研究(如果应用放射性同位素)和毒性研究是必不可少的。初步临床试验成像的预期是分子成像探针的行为与在动物模型上观察到的相一致。研究分子成像探针的生物学分布,靶组织区的信号背景比,非靶区组织内信号,以及对人体无毒性都是首要步骤。了解分子成像探针的清除和代谢途径也很重要。如果靶区不能产生足够强度的成像信号将使临床试验不能继续进行。最初的成像探针设计常常不适合临床应用,但是它仍然能够为我们再次进入分子成像研发链提供许多有价值的信息(见图1)。我们可能会选择一个

新的分子靶点,但更大可能是针对该分子靶点研究适用于临床的新探针。进一步临床试验后,保险机构(包括政府)对分子成像手段的承保是保证其临床应用的关键。

方程(1)是对所有活体进行分子成像的数学表达式。虽然极其简单,但是却概括了本书中所提到的分子成像手段的大部分重要特征。读者还可以参照图4,该图展示了如何从分子发展到分子成像,帮助我们强化了目前关于分子成像的所有信息。

测量信号  $(x', y', z', t, \Delta t) =$

功能[目标分子百分含量  $(\Delta x, \Delta y, \Delta z, t)$ , 引入成像对象体内的分子成像探针量, 分子成像探针的药代动力学, 适用成像对象, 分子成像探针发射的信号, 信号在成像对象中的穿透能力, 成像设备信号探测率, 成像仪器, 对象准备] + 噪声

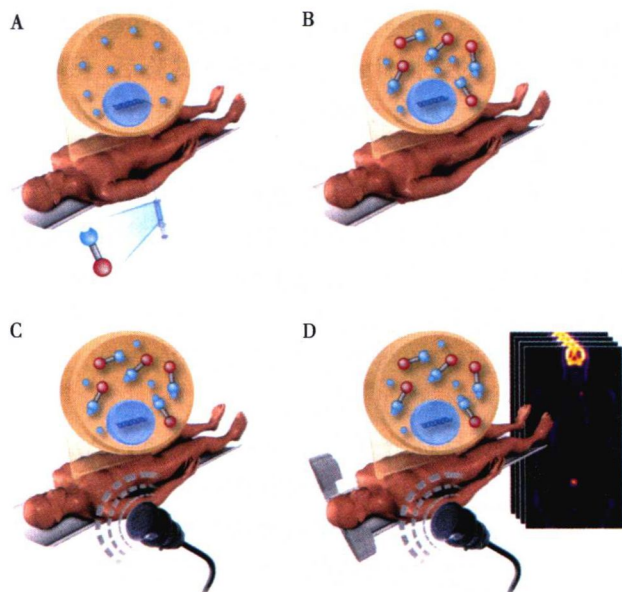
方程(1)

为了让读者更好的理解方程(1)中的一些重要细节,下面我们对其进行详细讨论。

空间坐标  $x', y', z'$  中的测量信号代表物理探测器的测量结果,探测器一般(但并非总是)位于活体外。探测器本身通常具有一定体积,但是可以有效地将一个信号在空间坐标  $x', y', z'$  中定位。成像探测器还可以置于活体内(如用于术中分子成像的装有光学探测器的导管)。我们通常使用多个探测器接受信号,因此从成像对象各部位发出的信号都可以被收集到,或者信号本身具有空间信息(如MRI的梯度空间编码)。许多成像手段获得的图像都可以通过重建(形成包含成像对象内部信息的多层面虚拟图像)来确定被注入成像对象体内的分子成像探针的空间分布情况。信号探测需要持续一定的时间  $\Delta t$  以保证接受到足够量的信号并形成有统计学意义的信息。我们知道接收可见光的传统照相机只允许它的快门开放一个较短的时间,同样的分子成像信号接收仪器信号接收的  $\Delta t$  也是一个较短的时间。这个可变量  $\Delta t$  决定了仪器的时间分辨率,因此所有分子成像技术都不能对进行时间短于它的  $\Delta t$  的分子进程进行测量或成像。

靶分子  $t$  时间在空间坐标  $(\Delta x, \Delta y, \Delta z)$  内的百分含量决定于生物学因素和成像对象病史。例如,过去72小时内暴露在某一个特定药物中会影响活体大脑中某种分子受体的百分含量。在细胞从正常





**图4 从分子到分子成像。**对感兴趣分子成像靶点的分布和百分含量的成像的第一步是成像对象的准备和分子成像探针的注射(图A)。需要注意的是在利用MRI进行分子成像时,向成像对象体内引入探针前要先进行预扫描以获得组织背景信号,在病理组织中该信号会发生明显改变。现在已经有解决措施可以避免这种情况的发生[例如磁微粒成像(MPI)]。如图中所示,分子成像探针通常是通过静脉通道引入的,但实际上几乎通过任何途径都是可以的(例如口服)。引入的分子成像探针总量是一个关键点,而且有时我们可以同时引入几种不同的探针(每种探针都与不同的靶点结合)。接下来是等待分子成像探针分布至全身(图B),以保证分子成像探针有足够的时间到达靶点,必要时还可以清除非靶向部位的探针。这一步骤可在成像仪器内对成像对象摆位后或摆位前进行。图中所示为分子成像探针到达细胞内靶点(蓝色球体)并与靶点结合。接下来便是对分布于全身的探针信号进行成像(成像探针的清除也在同步进行)。这可能需要将成像对象置于外场中(图C)并(或)用能量激活分子成像探针(如荧光光学成像)使它们发射可探测信号。图中所示的探针具有放射性,并不需要置于外场,但是我们还是标注了一个外场设备(图中灰色带有发射波的换能器)以提醒读者在其他策略中可能需要这种设备(如荧光光学成像)。随后分子成像探针所发出的信号被成像对象周围一个或多个探测设备接收。经过一段时间的信号采集后,利用采集信息合成投影图像(没有内部信息)和(或)断层图像(有完整的内部信息),将分子成像探针分布整体性可视化研究(图D)。图中展示的冠状位PET图像显示了小肺肿瘤、脑组织及膀胱内(肾脏代谢)的分子成像探针发出的信号,同时也可以看到身体其余部分有少量的成像信号分布。最后,重复成像观察分子成像探针的生物学分布变化特点,对成像信息进行数学建模(也可不进行此步骤),还可以绘制分子成像探针感兴趣分子靶点含量的生物学分布图

细胞向癌细胞转化的过程中,其表面受体的表达水平将发生改变。 $t$ 与 $\Delta t$ 是两个不同的参数,但是大多数情况下我们认为在信号收集期间内靶分子的百分含量不会有明显变化。

对于成像,如我们所知的,引入活体内的(如静脉注射)分子成像探针量是一个关键因素。如果探针量较大就会有更多的探针到达感兴趣分子靶点,这也就意味着我们可以在相对较短的接收时间 $\Delta t$ 内得到较多的分子靶位区信号。然而,较大的感兴趣探针量会对活体成像对象产生更大的毒性和更显著的影响。有时信号强度反映的是不只一个分子靶点的百分含量。例如,如果一个分子成像探针需要先依靠载体转运穿过细胞膜然后再与细胞内的受体结合,那么感兴趣信号就反映的是细胞载体和细胞内受体的百分含量。

## 分子成像探针的药代动力学

与体外细胞成像相比,活体成像的一个关键问题是在分子成像探针被注入活体后我们不能完全控制它的生物学行为。在体外研究中,我们在引入一种成像探针后可以很容易地去除多余的探针,而在活体研究中这是不可能的。这其中涉及分子成像探针的化学特性(如亲脂性)、血液流动、渗透性、血-脑脊液屏障穿过能力、清除途径(例如肾脏排泄或肝脏代谢)、新陈代谢对分子成像探针生物学运输和分布的影响以及许多其他因素。分子成像探针的药代动力学与上述因素有关,并且可以通过数学建模建立它们之间的关系(详见第74章“药物代谢动力学模型”)。该模型对分子靶点百分含量的准确定量有重要意义。需要指出的是,我们通常需要进行多时间点测量[测量信号( $x', y', z', \Delta t_1$ ), 测量信号( $x', y', z', \Delta t_2$ ), ..., 测量信号( $x', y', z', \Delta t_n$ )],以保证能够对大多数靶分子含量水平进行定量。这可能需要使成像对象较长时间处于探测场中进行所谓的“动态”成像,与之相对应的是只进行一次测量所获得的“静态”成像。

## 成像对象所处“场”的特性

将成像对象置于磁场、声场或光学场便可以产生和(或)探测信号。磁场对于所有形式的MRI成像都很重要,没有这些磁场就不能对体内的质子



优化排列,也不能研究射频激发下质子的弛豫特性。同样的磁场也能够检测这些质子随着周围顺磁性(如钆修饰)或超顺磁性(如铁的氧化物修饰)分子成像探针聚集其弛豫特性的变化(详见第3章“PET/MRI”、第6章“小动物 SPECT、SPECT/CT 和 SPECT/MRI”以及第54章“磁共振弥散成像:早期肿瘤治疗反应评价的生物标记物”)。在超声分子成像中,声场被用来向分子成像探针(例如一个靶向微泡)输送能量以使它在场中振荡(由于微泡内含有气体)并产生一个清晰的可接收声信号(详见第28章“超声造影剂”)。放射性核素标记法不需要外加场,因为放射性原子本身衰变时能够产生信号,也就相当于在放射性原子中“预存”了产生信号的能量。另外一些情况,例如光学荧光成像,荧光标记的分子成像探针首先要吸收适当波长的光以使分子成像探针产生一个不同波长的光。在这种成像方式中,能量需要传输到分子成像探针而不是“预存”在荧光团中。

## 分子成像探针输出信号

分子成像探针输出信号能够提供分子探针空间分布信息,因而成为分子成像的关键因素。分子成像探针的信号部分可以由放射性原子(例如单光子发射 CT)或者能够在声场中振荡的气体(例如微泡标记的分子成像探针)(详见第15章“超声”)构成。物理频谱的各波段和声能都可以用于产生分子成像探针信号。物理频谱的各波段有更强的组织穿透力,使一些检查手段更善于探测深在组织,而其他检查手段往往在这方面受到限制。在输出信号上仍有一些亟待解决的问题。理想情况下分子成像探针只有在找到并与目标分子靶点结合后才输出信号,这样才可以获得较低的背景信号并更准确地测量感兴趣分子靶点的分布。这种智能探针(见图3)只在某些分子成像策略中可以实现(如荧光光学成像),另一些则不能(如放射性核素标记策略)。另一个关键问题是输出信号是否只能产生一次(如放射性原子)或者可以多次发生(如光声探针可以在光的反复激活下多次产生声波)。接下来的问题就是输出信号的产生是否需要激活。通过多种信号成分标记便能开发可提供多种信号的分子成像探针[如正电子发射断层扫描(PET)和光学(详见第9章“光学多模态技术”)和第29章“多模态载体”]。

## 信号的成像对象穿透力

无论是处于靶区内还是靶区外的分子成像探针,它们产生的信号必须要到达探测器才能被测量。如果探测器处于成像对象体外,那么感兴趣信号就有一定可能到达相应的探测器。然而由于许多信号不能穿透组织,所以实际上上述可能性往往不是很高。与其他信号(例如光学成像利用的可见光)相比某些种类的信号有更强得组织穿透力(例如 PET 的伽马射线)。同时信号需要穿透的组织的物理性质也是影响信号被探测概率的因素。

## 成像仪器的信号探测效率

即使分子成像探针产生的信号成功穿透活体组织并到达探测器,它仍然可能未能被捕获并最终被探测器发现。许多情况下,所有发射信号中只有很小一部分最终被探测器发现。在 PET 成像中,只有1%~2%的发生信号被成功探测到。探测效率是一个关键变量,因为它能够影响对  $\Delta t$  等变量的确定能力以保证接收到足量的信号测量靶分子含量。一些仪器通过使用多探头来实现全方位信号接收,而另一些则不是(有时是出于减少成本的考虑),这必将进一步降低成像仪器的总体探测效率。

## 成像对象准备

我们不能低估成像对象的准备措施对被探测信号的显著影响。例如,麻醉作用能改变分子成像探针在生物体内的药代动力学。剃除小动物体表毛发可以显著影响光学成像效果。当然,在某些情况下研究者需要进行一些干预(例如对成像对象使用药品)来改变感兴趣分子靶点的水平,然而这与成像对象准备是有本质性差别的。牢记这些要点将有助于分子成像结果的定量分析和图像解读。

## 噪 声

测量中的噪声可以分为两类——随机噪声或结构噪声。随机或统计噪声与探测的分子成像探针数量直接相关。结构噪声是指在计数率中的非随机变化,它可以反过来影响图像结果的解读和分析(例如组织和器官的移动和成像仪器的不一致性)。



## 结 论

现今,活体分子成像在许多生物医学学科的推动下快速发展。这其中包含了基础探测器/仪器设计和制造需要的物理科学与工程技术;用于分子成像探针开发化学与材料科学;分子药理学应用于分子成像探针输送优化和药代动力学;细胞/分子生物学被应用于感兴趣分子靶点的研究和报告基因-基本策略;基因组学、蛋白质组学和高效筛选技术的发展在新分子靶点的发现和证实中发挥作用;数学和生物信息学应用于图像重建和图像/数据建模;临床医学指导临床应用的策略。另外,包括免疫学、微生物学和发育生物学在内的许多领域也在推动着分子成像技术的发展。分子成像领域的发展正受到亚学科人才不足的制约,尤其在推动该领域发展的一些重要学科(例如化学)中人才短缺现象由来已久。

这里我们简要介绍一下活体分子成像的一些主要优势和不足。分子成像的分子特异性始终是它的优势。我们有理由相信,随着生物学和病理学对分子水平的生命活动认识的加深,分子成像技术将会

成为探寻生物体内生命活动的基础。有人可能会指出我们可以不需要分子成像,而通过利用高度特异性的药物在无须掌握疾病的空间分布的情况下就能够发现和治疗疾病。例如,当血液检查发现一系列提示早期癌症的蛋白质生物学标记物,我们就可以对患者注射针对该种癌症的高特异性药物而不需要再进行任何影像学检查。这种体外检查优于分子成像的地方在于它的高度复合性,也就是说它可以同时检测上千种分子事件。然而,当治疗并不是对所有的病灶都有效的时候,血液检查就不能对病灶的治疗效果加以区分了。我们更有理由相信,在不远的将来,一个包含分子成像在内的综合解决方案(例如测量血液蛋白质生物学标志物与分子/解剖学成像相结合)将在临床疾病的诊疗中发挥日益重要的作用。尽管如此,我们还是有必要客观的研究和讨论分子成像相对于非成像手段的优势和劣势,同时对各种成像手段的优缺点进行全面对比。分子成像领域尚待成熟和完善,因此我们需要通过细致的研究,来指导运用新一代的检测技术/手段不断深化我们对生物学和病理学的理解,并不断完善对患者的临床诊断和治疗。

(申宝忠 孙夕林)

