

RSNA2012 分子影像学进展

姚义好, 张水霞, 申楠茜 翻译 朱文珍 审校

【摘要】 RSNA2012 报道的分子影像学研究进展主要包括以下几个方面: ①靶向特异性分子探针及多功能分子探针的研发: 如靶向特异性磁性纳米对比剂、超声微泡对比剂及放射性示踪剂等, 应用于肿瘤靶向显像、动脉粥样硬化斑块易损性评价、老年痴呆 A β 斑块显像及感染分期和预后评估等。②多模态分子显像技术的发展: 包括 MRI、PET、光学成像及超声分子成像。③干细胞示踪及成像。

【关键词】 分子影像学; 磁共振成像; 对比剂; 纳米颗粒; 光学分子成像

【中图分类号】 R445. 2; R814. 42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2013)03-0247-03

近年来, 分子影像学在靶向特异性分子探针研发及多模态分子显像技术方面发展迅速, 应用于肿瘤靶向显像、脑梗死干细胞治疗评估、动脉粥样硬化斑块易损性评价、老年痴呆 A β 斑块显像及感染分期和预后评估等, 具体包括以下几个方面。

MRI 分子影像学

1. 对比剂及探针

Angiopep-2-BSA-(Gd-DTPA) $_n$ -CR 探针: 采用标准的耦合前体合成半胱氨酸-angiopep-2, 后者和 BSA-(Gd-DTPA) $_n$ 合成前体 Angiopep-2-BSA-(Gd-DTPA) $_n$, 最后合成最终的 Angiopep-2-BSA-(Gd-DTPA) $_n$ -CR 靶向探针。探针的弛豫性能 r_1/r_2 与 BSA-(Gd-DTPA) $_n$ 的弛豫性能非常接近, 后者大约是小分子 Gd-DTPA 弛豫率的两倍。通过放射性标记实验、体内外 NIR、探针在体内外着色及探针在活体动物实验中增强显示强化斑块等方法进一步证实探针能够和脑内 A β 蛋白特异性结合, 可以用作一种潜在荧光和 MR 多模式影像探针来显示 Alzheimer 病中的老年斑块, 对 Alzheimer 的早期诊断和治疗评估起到一定的作用。

GEH121333 是一种新研发的超小型超顺磁性氧化铁化合物, 评估 GEH121333 是否可以作为肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 的磁共振成像生物标记物, 对 GEH121333 和纳米氧化铁在肿瘤磁共振增强中的概况进行比较。GEH121333 可用 T_1 WI、 T_2 WI、 T_2^* WI 进行检测。所有肿瘤在注射 GEH121333 的 24、48 和 72h 后均表现出显著的 T_1 、 T_2 、 T_2^* 缩短, 产生显著强于纳米氧化铁的 T_2^* 增强信号, 提供了更好的 TAM 强化。

甘油三酯的脂蛋白纳米微脂囊 (TRL-ns), 即核心为超顺磁性氧化铁表面包裹一层脂质, 在大鼠注射 TRL-ns 之前、期间和之后使用临床 3T 扫描仪进行梯度回波序列扫描, 并测量腔静脉、主动脉、门静脉、肝脏、白色及棕色脂肪、骨骼肌、心肌和脊髓的信噪比来评估 TRL-ns 的生物学分布和代谢, 对组织标本进行组织学 (HE, 普鲁士蓝) 染色和电子显微镜观测。结果显示 TRL-ns 是有效的 MRI 对比剂, 注射 TRL-ns 后, 体内动态的 MRI 检测显示信噪比呈阶段变化, 先呈现快速指数下降, 顺序依次为腔静脉、主动脉、门静脉, 信噪比随时间延长而逐渐恢

复; 而肝脏和棕色脂肪的信噪比则呈指数下降, 表明其高代谢; 骨骼肌、心肌和白色脂肪的信噪比没有显著的下降趋势, 这与组织学和电镜结果一致, TRL-ns 主要积累在肝脏和褐色脂肪组织。使用 3T MR 系统可以对超顺磁性氧化铁标记的脂蛋白的分布和新陈代谢实时成像。

聚乙烯胺-2kDa-超顺磁性氧化铁 (PEI2k-SPIO): 内皮祖细胞来自人类外周血并由 PEI2k-SPIO 标记。在 7.0T Micro-MRI 采用 MSME- T_2 map 和 MGE- T_2^* map 序列研究标记的内皮祖细胞琼脂糖凝胶, 并在皮下接种肺癌 A549 细胞 7 天后经静脉注射被标记的 EPCs (group A, $n=6$) 或将 EPCs 和肺癌 A549 细胞共同经皮下注射 (group B, $n=6$), 只注射 A549 细胞作为对照组 (group C, $n=6$)。采用 Turbo RARE- T_2 和 MGE- T_2^* 序列进行为期 4 周的随访。结果显示体外内皮祖细胞的标记效率几乎是 100%, 细胞内铁含量为 (6.062 ± 0.050) pg/细胞。标记后对内皮祖细胞生存能力和活力后并没有显著影响。体内实验 A 组在内皮祖细胞注射 7 天后, 在肿瘤边缘可观察到片状或线性低信号区并且逐步扩展到肿瘤内部, B 组随肿瘤低信号区分散在肿瘤内部, 与普鲁士蓝染色法和免疫荧光法结果一致。7.0T 磁共振成像提供了一个非创伤性的技术, PEI2k-SPIO 能有效地标记内皮祖细胞, 可用于特异的跟踪内皮祖细胞来源的肺癌。

2. 疾病的诊断和治疗

动脉粥样硬化: 通过新型对比剂的应用使粥样斑块成像, 从而鉴定易损斑块, 对高脂血症患者进行危险分层。有学者将量子点 (QD) 和超顺磁性氧化铁 (SPIO) 合并到高密度脂蛋白 (HDL) 脂核心合成 HDL 超微粒子 (HDL-NS), 通过动态荧光散射 (DLS)、筛析色谱法 (FPLC) 及胆固醇和荧光测量可明确在体内合成的 HDL-NS 与内生的 HDL 有相同的属性, 经静脉和皮下注射后, HDL-NS 聚集于粥样斑块内可用 MRI 显示, 可能成为一种新型的检查早期粥样斑块的无侵入性成像对比剂和进行高脂血症患者危险分层的新工具。也有学者研究得到将抗鼠-LOX-1 单克隆抗体 IgG2a 和非特异性的鼠 IgG2a 抗体结合到 PEG 包裹的 USPIOs (20nm), 注射到 ApoE $^{-/-}$ 小鼠再用 7.0T MRI 进行扫描, 结果显示抗-LOX-1-USPIOs 可以用于探测 LOX-1, 并可在注射该粒子 24h 内对动脉粥样硬化病变成像, 而且, LOX-1 成像信号的变化与易损粥样斑块的标志有关, 可能成为一种预测斑块破裂的分子影像学方法。

炎症: 试图利用固体脂质纳米粒子 (SLNs) 进行 MR 结肠成像, 明确显示炎症小鼠增厚的结肠壁。经 Gd-SLNs 和 Gd-FITC-SLNs 处理过的小鼠的炎症肠壁随 T_1 弛豫时间减少呈明

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介: 姚义好 (1989-), 女, 河南安阳人, 硕士研究生, 主要从事中枢神经系统影像学诊断和研究工作。

通讯作者: 朱文珍, E-mail: zhuwenzhen@hotmail.com

基金资助: 十二五国家科技支撑计划 (2011BAI08B10), 国家自然科学基金 (81171308, 30570531 和 30870702)

显强化。共聚焦荧光显微镜检查显示注入 Gd-FITC-SLN 的小鼠结肠壁所有层均见高浓度的绿色荧光点。基于 SLNs 的磁共振结肠成像技术或许可以开辟一种新的针对炎症性肠病的高效磁共振检查法。

3. 在乳腺的应用

DTI:DTI 对各向异性较为敏感,为了确定各向异性是否随扩散时间的增加而增强,对 DTI 参数进行测量。通过两次扫描(30 和 520ms)获得改变的回波信号,显示平均扩散系数(MD)、部分各向异性(FA)和扩散特征值(λ_1 、 λ_2 、 λ_3)。30ms 时:FA=0.24±0.083,MD=(1.79±0.42) $\mu\text{m}^2/\text{ms}$, λ_1 、 λ_2 、 λ_3 依次为(2.19±0.47)、(1.74±0.44)、(1.34±0.43) $\mu\text{m}^2/\text{ms}$;520ms 时:FA=0.33±0.10,MD=(1.68±0.25) $\mu\text{m}^2/\text{ms}$, λ_1 、 λ_2 、 λ_3 依次为(2.24±0.21)、(1.68±0.24)、(1.16±0.30) $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ 。FA、 λ_3 在两个时间点的扩散有显著差异($P<0.05$)。增加扩散时间,DTI 参数的改变与限制横向扩散的增强一致,可能限制在小导管。DTI 在增加扩散时间的条件下对乳腺纤维组织扩散各向异性的敏感度有所提高,可能促进正常组织与病灶的鉴别以及导管的显示。

定量 MRI 生物标记法,包括定量扩散加权(DW)和动态对比增强(DCE)MRI,能预测正在进行 NAC 治疗期间的 LABC 患者的病理完全缓解(pCR)。从 NAC 治疗前到 NAC 治疗期间和治疗结束后,磁共振成像所有参数变化具有统计学意义($P<0.05$)。经多变量分析,在 NAC 治疗期间,ADC 对 pCR 是唯一的重要独立预测因素(AUC=0.89, $P=0.003$)。临床乳腺 MRI 结合数值定量对接受 NAC 治疗的乳腺癌患者能潜在地提高治疗评估效果。

动态增强磁共振成像(DCE-MRI)引导下乳腺病灶的近红外光谱(NIRS)能够量化测量总血红蛋白,氧合以及增强区域的分散值,更具有增加乳腺诊断特异性的潜能,并且提供了解剖与分子水平的复合信息,从而减少了不必要的组织活检的数量,改善了患者的治疗压力。

PET 和光学分子成像

1. 示踪剂与探针

anti-3- ^{18}F -FACBC 是用于前列腺癌分期的一种模拟 PET 的氨基酸放射性联合示踪剂。为了确定在接受 anti-3- ^{18}F -FACBC 注射行 PET-CT 扫描的前列腺癌患者体内可能负责调节放射性示踪剂摄取的氨基酸转运体(aminoacidtransporters, AATs),使用定量核酸酶保护分析(quantitativenucleaseprotectionassays, QNPA)对样本进行 RNA 表达分析。结果显示钠依赖的(ASCT1、ASCT2)、非钠依赖的(LAT1、LAT2、LAT3, xCT)和质子依赖的(PAT1)氨基酸转运蛋白具有较高的 mRNA 表达。PAT1 与放射性示踪剂的摄取相关性最为显著。阐明氨基酸放射性联合示踪剂转运机制将帮助优化放射性示踪剂的设计,同时对可能的治疗途径提供更深入的了解。

2. 疾病的诊断和治疗

乳腺癌:评价 ^{18}F 氟化物 PET/CECT 在局部晚期乳腺癌的治疗前分期的应用及其比传统平面骨骼扫描对病变检测和特征描述的优势。对乳腺癌患者分别进行 ^{18}F -氟化物 PET/CT 显像和 MDP 扫描。与 MDP 骨扫描相比, ^{18}F -氟化物 PET/CT 显像能检测出更多的骨骼病变。对于局部晚期乳腺患者将 ^{18}F -

PET/CT 作为一站式对转移进行分期的模式是可行的。

大肠癌:为了研究大肠癌与 KRAS 致癌基因突变的关系,可以通过 FDG(氟脱氧葡萄糖)-PET/CT 结合 CT 纹理分析(CT texture analysis, CTTA)来进行评估。结果表明,大肠癌中 KTAS 基因突变的影像相关表现为低肿瘤异质性且高 FDG 积累。联合 FDG-PET/CTTA 有识别大肠癌患者 KRAS 基因突变的潜能,可能对预后和新式辅助化疗的选择产生影响。

前列腺癌:联合示踪剂 ICG(吲哚氰绿)- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nanocolloid 同时具有放射性和荧光,被用于前列腺癌患者术前和术中的前哨淋巴结(SLN)识别,术前及术中成像引导有望提高腹腔镜淋巴结(LN)切除术的精度,使手术创伤更小并能够对切除组织进行术后评估。

炎症:炎症早期阶段,在 C57Bl6 而非 BALBc 小鼠体内可见 S100A9 特异性的荧光信号超过非特异性的 IgG 信号,在感染后第 28 天由 S100A9 信号所体现的弱初反应与较高的残余炎症有关。利用反应性的单核细胞释放的 S100A9 特异性的光学成像使感染发展过程可视化,可以进行感染分期和单个动物感染结局的预测。

超声分子成像

1. 分子微泡对比剂

中空二氧化硅微粒是一种新型超声对比剂,用二氧化硅包覆单分散的聚苯乙烯珠,并通过煅烧去除聚苯乙烯芯。它可以是不同尺寸,也可以功能化和聚乙二醇化,以增加其在血液中的半衰期。中空的 $2\mu\text{m}$ 二氧化硅微粒在注射部位能稳定标记数日,可以在超声引导下的外科切除术中标记肿瘤,也可以取代目前使用的放射性粒子植入术。将稳定的 $0.5\mu\text{m}$ 的壳静脉注射或腹腔腔内注射,使用多普勒和特定对比成像模式,能够显示灌注了的组织和肿瘤。

试图应用单链人类血管内皮生长因子(single-chain vascular endothelial growth factor, scVEGF)标记的微泡作为超声分子成像对比剂来探测肿瘤血管内皮的 VEGF 受体。VEGFR2 在许多肿瘤血管中呈过表达状态。携带 scVEGF 的微泡选择性积累在 VEGFR2 包被的表面,包括肿瘤脉管系统。VEGFR2 表达越高,微泡滞留和回声后向散射越高。scVEGF 标记的微泡是一种指向肿瘤生长区域的新血管系统的生物标记物。

用单克隆的抗 CD276 抗体使微泡功能化,将表达 CD276 的 MS-1 小鼠血管内皮细胞与 2008 个人的皮下异种移植肿瘤诱导的卵巢癌细胞一起注入到 12 只裸鼠体内,对照组的 12 只小鼠只注射 2008 个皮下异种移植肿瘤诱导的卵巢癌细胞。结果显示 CD276 靶向对比增强超声显示实验组(MS-1/2008)显示的信号比对照组(2008)平均高出 9 倍($P=0.003$);实验组 MS-1/2008 中来自 CD276 靶向微泡的信号比对照组的同型靶向微泡信号高 1.9 倍;在实验组用纯化的抗 CD276 抗体阻断,CD276 靶向微泡信号显著减少了超过 50%。肿瘤组织的免疫荧光分析证实,实验组 CD276 在肿瘤相关的血管上的表达显著高于对照组,通过为癌症成像选择新型血管成像靶向目标可促进成像探针的发展。

2. 疾病的诊断和治疗

肿瘤:常规显示形态结构的超声对早期乳腺癌、胰腺癌检测缺乏敏感性和特异性。为此有些学者探究了使用新型可转

移的血管内皮生长因子受体靶向微泡 (vascularendothelial-growthfactorreceptor-targetedmicrobubbles, vegfr2-MB) 的超声分子成像评估转基因小鼠早期乳腺癌、胰腺癌组织发展的潜能。结果显示使用 vegfr2-MB 较使用对照 MB 的肿瘤病灶的超声成像信号明显升高 ($P < 0.007$), 并且此成像信号经抗体阻断后明显降低 ($P < 0.001$)。早期乳腺癌、胰腺癌的肿瘤血管的超声分子成像可能有助于提高早期肿瘤超声检测诊断的准确性。

血管再生对肿瘤的生长和转移传播是至关重要的, 应用配体标记的微泡 (microbubble, MB) 对比剂的分子超声成像对显示肿瘤的再生血管是有效的。30 只皮下植入 2LMP 型乳腺癌细胞的小鼠, 分为对照组和治疗组, 治疗组动物注射抗血管生成的药物 (0.2mg 贝伐单抗) 而对照组动物注射相同剂量的生理盐水。靶向 MB 是将抗小鼠 $\alpha V\beta 3$ 整联蛋白抗体、p-选择素和过度表达的血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 整合到对比剂表面, 三周后经尾静脉注射 MB。注射后 0、1 和 3 天, 在配备 114-5 探头的 SONIX RP 系统上采用低强度谐波超声成像来捕捉全身的 MB。结果显示, 对照组肿瘤中 MB 与肿瘤内靶目标的结合呈逐步升高趋势, 而治疗组肿瘤在研究期间表现出显著降低, 免疫组织化学分析显示治疗组肿瘤与对照组肿瘤相比微血管密度水平降低。表明分子超声成像可以检测到药物治疗后肿瘤血管分布的变化。

炎性肠病: 为了评估应用微泡定向标记炎症标记物 P 选择蛋白和 E 选择蛋白的超声分子成像和公认的 FDG-PET-CT 成像的相关性, 使用分组对照的方法做定量分析, 实验组小鼠直肠注射 TNBS 后患结肠炎, 对照组小鼠直肠注射生理盐水。实验组小鼠超声分子图像信号明显高于对照组 ($P < 0.001$), 并在 TNBS 发挥效应至小鼠从结肠炎自然恢复的 1~5d 信号明显降低 ($P < 0.001$)。同样地, 实验组 FDG 的摄取明显高于对照组 ($P < 0.001$)。超声分子影像与 FDG-PET 在小鼠结肠炎模型实现了无创的炎症定量分析, 两者具有很好的相关性。由于超声诊断应用广泛, 价格相对便宜, 并且没有辐射, 超声分子影像是临床上可接受的炎性肠病定量分析的新希望。

肝脏发育不良: 研究血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 靶向对比剂评估肝发育不良的潜能。给予两种不同类型的对比剂: 非靶向的第二代微泡 (SonoVue) 和临床可转移的 VEGFR2 靶向微泡 (BR55)。超过 4min 后, 在健康和发育不良的肝脏 SonoVue 信号同样下降, 注射后 5min 分子超声分析显示发育不良的肝脏比健康肝脏的 BR55 特异性结合位点明显增加 ($P = 0.0097$)。VEGFR2-靶向微泡 (BR55) 可以在非靶向对比剂显示出血管变化前区分早期阶段的肝脏发育不良和正常肝脏。

干细胞追踪及显像

通过左大脑中动脉阻塞诱导 12 只左侧脑梗死的雄性比格犬模型。分别在 MACO 前 1h、移植后 1h、24h 及数周后, 采用 3T MRI 的 SWI 和 T_2^* WI 序列, 活体内扫描动脉内注射的超顺磁性氧化铁 (SPIO) 标记的自体间质干细胞 (MSCs)。结果显示 MSCs 明显的迁移及靶脑内大量的移植 MSCs, 3T MRI 对捕捉体内移植的干细胞具有高度敏感性, 而更需注意的是动脉内移植的安全性。

采用 ^{89}Zr 标记干细胞的研究: 利用孵化的方法用 ^{89}Zr 标

记 CD34+ 细胞, 将人 CD34 接种到血液里, 180min 后用 PET 显示其细胞动力学和分布。研究结果显示, 在猪模型中接种 ^{89}Zr 标记的 CD34+ 细胞并进行定量监测和评价细胞追踪效果和细胞分布是可行的, 有进行临床应用的潜能。

对急性肾功能损伤 (AKI) 小鼠体内 SPIO 标记的间质干细胞 (MSC) 进行定性及定量分析。使用 3.0T MR 系统进行离体 MRI 和 R_2^* 测量凝胶片中 SPIO 标记和未标记的 MSC 的不同浓度与铁含量和细胞学检查相互关系。活体 MRI (T_2^* WI) 和 R_2^* 测量 AKI 缺血/再灌注前、后和主动脉内注射 MSC SPIO, FSC 及 SPIO 到 14 天。离体 MRI 揭示了 SNR 的线性衰减和 T_2^* 值取决于 MSC SPIO 的浓度。与 SPIO 和 FSC 对照组比较, 体内给予 MSC SPIO 处理后, 肾脏内因 MSC SPIO 聚集导致 SNR 衰减 ($35\% \pm 15\%$) 和 R_2^* 增加 ($101\% \pm 18\%$)。经 MSC 处理过的小鼠肾体积增加程度变小 ($P < 0.05$)。显示出 SPIO 标记的干细胞在未来的治疗中的潜能。

干细胞治疗 MCAO 的研究: 建立 20 例大鼠大脑中动脉闭塞 (MCAO) 模型, 分为两组。实验组将标记有两亲性聚乙烯胺 (PEI)/SPIO 的脂肪组织衍生的干细胞 (ADSCs) ($20\mu\text{l}/106$) 移植到大鼠的大脑, 而将 $20\mu\text{l}$ 培养基注射到对照组。在术后 2h 和 1、3、7d 用 7.0T MR 扫描大鼠头颅。使用的脉冲序列包括 T_2 WI、DWI 和 DTI。与对照组比较, ADSCs 实验小组在 T_2 WI 上液化性坏死范围减小, 并在 DTI 重建图上增加了染色的神经纤维。ADSCs 是一种好的细胞治疗资源, 此项研究可作为临床治疗参考。

其他

食管腺癌的预后很差, 其早期检测至关重要。虽然白光 (white light, WL) 内窥镜可用于检查食管, 但对早期病变的敏感性较差。将 WL 内窥镜与采用可识别组织蛋白酶 B (CTSB) 的蛋白酶激活探针 (prosense750) 的近红外 (near infrared, NIR) 成像相结合, 原位小鼠模型的远端食管腺癌是通过给免疫功能低下的小鼠植入 OE-33 和 OE-19 人食管腺癌细胞系产生, 同时使用 prosense750 的近红外成像和白光内窥镜对模型鼠进行检测, 使用 prosense750 的近红外成像显著改善了食管肿瘤病灶的可视性, 且经组织学和免疫组织化学证实食管远端病灶是肿瘤和并有 CTSB 的高表达。研究表明随着靶向激活探针及白光和荧光联合内窥镜的开发, 通过评估病变分子表达的改变可筛选食管的早期病变。

大脑 $A\beta$ 斑块沉积的非侵入性影像检查是诊断 Alzheimer 病和评价其进展的一种较好的方法, 基于 ^{18}F 和 ^{11}C 的 PET 可应用于此检测。然而, 研究显示 PET 有很高的假阳性率, 且设备有限。将免疫荧光标记的 $A\beta$ 蛋白靶向脂质耦合物-DSPE-PEG-XO4 与脂质体融合, 将脂质体经静脉注入 AD 模型鼠体内, 72h 后处死小鼠, 对脑组织进行处理并观察结果。显示粒子注入体内后, 在斑块致密中心和脑淀粉样血管病变部位明显聚集。表明靶向脂质体可以通过血脑屏障, 并与 AD 模型鼠脑组织中的病理性 $A\beta$ 蛋白结合。若能通过进一步研究, 将脂质体粒子结合到 MR 或 CT 对比剂上, 此方法将成为一种诊断 Alzheimers 病的新方法。