

逆转录病毒治疗(HAART)后血样内仍有 HIV 感染细胞的 HIV 患者,发现 RIT 可以杀死经 HAART 治疗后的感染 HIV 的淋巴细胞,使血液内 HIV 的感染减少到无法检出的水平。6) 乳腺断层扫描可提高乳腺癌检出率并降低复查率。一项大型乳腺癌筛查项目中,研究者对比了数字化乳腺断层摄影(DBT)和数字化乳腺摄影,结果显示 DBT 能显著降低复查率,并提高癌症检出率。7) 乳腺癌风险与年龄和乳腺密度相关。最新的一项研究结果显示,乳腺癌患者的乳腺密度高于健康人群,且随年龄增长乳腺密度逐渐降低的正常变化趋势发生改变。8) 一项国际性的研究发现男性和女性的心脏病发生率相似。一项国际性多中心大样本研究的冠状动脉 CTA 数据分析显示,具有轻度冠状动脉病变(CAD)和相似心血管病风险的男性和女性患者的预后相似,非阻塞性和无斑块的 CAD 患者预后好。9) 无创性治疗乳腺癌。采用 MRI 引导下聚焦超声加热和破坏肿瘤组织可安全有效地治疗乳腺导管癌。10) 面部移植术后血

管发生重建。研究者第一次发现,面部移植术后受体的面部血管自行发生重建。这一发现有助于我们更好地了解全脸移植后的生物学改变,缩短手术时间,减少相关并发症的发生率。11) 乳腺摄影筛查的时间间隔影响乳腺癌的预后。研究者对比了筛查时间间隔(TI) $<1.5$ 、 $1.5\sim 3.0$  和  $>3.0$  年的 3 组受试者(其它风险因素相似),发现 TI $<1.5$  年的患者,在乳腺摄影术检出乳腺癌时伴有淋巴结受累的阳性率显著低于其它两组患者。

每年的 RNSA 年会提供了大量的专业信息,我们仅选择了与放射科医师临床诊断和科研联系比较紧密的大会科学报告(scientific paper 和部分 poster)的相关内容,按不同的专业方向进行归纳和总结,为广大读者能及时了解这一年来放射领域的最新研究进展和研究方向打开一扇窗。

(收稿日期:2014-01-10)

## RSNA2013 分子影像学

姚义好, 蒋日烽, 张水霞, 张顺, 郭林英 综述 朱文珍 审校

**【摘要】** RSNA2013 报道的分子影像学相关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复合分子探针的研发及应用:如靶向特异性磁性纳米对比剂、免疫复合超声微泡对比剂及放射荧光杂交示踪剂等,应用于肿瘤血管靶向显像、肿瘤化疗疗效评价、肿瘤淋巴结转移显像等。②多模态分子显像技术的发展:采用 MRI、US、SPECT 及荧光反射成像(FRI)多模态监测肿瘤抗血管治疗的早期效果。③放射基因图谱的研发及能谱 CT 分子成像。

**【关键词】** 放射学; 磁共振成像; 血管成像; 对比剂; 示踪剂; 分子影像学

**【中图分类号】** R445.2; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)01-0003-03

分子影像学是国内外医学研究的前沿和热点,已成为连接分子生物学等基础学科与临床医学的桥梁,并有望为临床诊断和治疗带来新突破。2013 年北美放射学会年会上关于分子影像学的科学报告就疾病尤其是肿瘤的诊断和治疗,以及各种新的分子影像学技术的发展和应用做了阐述。

### MRI 分子影像学

#### 1. 对比剂和示踪剂

通过原位聚合法采用寡糖包裹氧化铁颗粒制成超小氧化铁纳米颗粒(sSIOs)。给小鼠静脉注射不同浓度、不同大小的 SIO 及 Gd-BOPTA, 然后进行 3T MRI 扫描。与 Gd-BOPTA 的强化方式类似,sSIOs 可以提供出色的  $T_1$  增强对比,尤其对肾脏和髂动脉,但当 SIO 颗粒大小位于 10 或 20  $\mu\text{m}$  时  $T_1$  增强效果较不明显。肝脏对 SIO-3 的摄取引起了明显的  $T_2$  效应,致肝实质信号下降,从而进一步改善  $T_1$  WI 肝组织和肝血管的图像对比。另外,SIO-3 能在血液中滞留更长时间,延长兴趣器官的显像时间,为 MR 血管成像提供一个长半衰期的血池对比剂。

一种新的分子探针 C-SNAM 可应用于 MRI 化疗反应监测,其成像基于半胱天冬酶-3 的活化,活化导致疏水环的形成,

疏水环可自动形成 80 nm 的纳米颗粒,通过局部报告分子即钆螯合物的高浓度和其在肿瘤内的残留形成增强对比。纳米颗粒的形成导致其  $r_1$  弛豫值在  $T_1$  权重下增长了 223%。将 C-SNAM 用于皮下 HeLa 肿瘤雌性裸鼠 DOX 化疗的研究,于治疗前及治疗 3 个疗程后注射 C-SNAM 并进行 MRI 扫描。结果显示治疗后探针的聚集和残留显著增高,说明 C-SNAM 可用于治疗后疗效的监测。体内自组装技术对小分子影像而言是一种新的策略,这款新的原位纳米颗粒将探针和示踪剂设计推向一个新的前沿。

#### 2. 疾病的诊断与治疗

试图通过探针髓过氧化物酶-钆剂复合物(MPO-Gd, bis-5HT-DTPA-Gd)对治疗多发性硬化的一线药物醋酸格拉替雷(Glatiramer acetate, GA)进行疗效监测。30 只 MS 模型鼠,从诱导第 1 天起接受 GA(150 克/天)或生理盐水(对照组)治疗。在疾病高峰期(第 12 天)行 4.7T 磁共振 MPO-Gd 增强扫描。注射 MPO-Gd 60min 后对病灶数目、体积进行定量,并且对鼠脑细胞进行 MPO 活动和流式细胞计量分析。结果显示 GA 治疗后病灶数目减少,病灶总体积和平均体积变小。与生理盐水治疗组相比,GA 治疗组小鼠脑匀浆的 MPO 效能为  $(60 \pm 9)\%$ 。流式细胞计量显示 GA 治疗组小鼠脑的炎性单核细胞数量减少。GA 减少 MPO 炎性单核细胞的这种治疗作用和脑的 MPO 效能可以被 MPO-Gd 分子影像所监测。

将铁 59 标记的 SPIO 植入富甘油三脂脂蛋白的脂质核心

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。

(TRL),冷暴露 24 h,棕色脂肪激活组和常温控制对照组小鼠在 iv,ip 前及 1、24h 后进行 7T MR  $T_2^*$  WI 扫描,以测量棕色脂肪组织的代谢活性。静脉注射后两种处理方法下的生物分布都表现为吸收全面提高,激活组棕色脂肪组织摄取量显著增加;铁 59 测量和  $\Delta R_2^*$  具有很强的线性相关关系。静脉注射后组织器官对 SPIO-TRL 的摄入比腹膜后注射更多;棕色脂肪组织活性可采用  $\Delta R_2^*$  和铁 59 含量进行无创定量检测,有助于了解脂蛋白代谢机制及相关疾病。

胰腺癌患者在给予纳米氧化铁后在基线、给药后和给药 48h 进行定量 MRI  $T_2^*$  扫描,患者分为 A 组(接受术前新辅助治疗)和 B 组(未接受新辅助治疗)。记录两组患者原发性胰腺癌及其周围实质组织在基线和 48h 的  $T_2^*$  值,并计算两组  $T_2^*$  值的差异,这种差异在 A 组比 B 组更明显。术后组织学证实 A 组肿瘤边界更清晰,治疗后残留的肿瘤腺体明显纤维化萎缩。与之相反,B 组肿瘤周边可见完整的肿瘤细胞及腺体。纳米氧化铁具有描绘新辅助化疗后局部纤维化(尤其纤维化位于肿瘤周边时)的潜在应用价值,可提高肿瘤边缘精确划分的能力。

对 Sprague Dawley 鼠静脉注射纳米氧化铁,48h 后从长骨中提取骨髓基质细胞 MSC,无需进行体外处理,培养 7 天后进行 7T MRI 扫描,计算  $T_2$  弛豫时间并生成  $T_2$ -map。未标记的对照细胞进行同样处理。结果显示,在体标记细胞内氧化铁为传统体外标记的 3.2 倍。在体标记的细胞随后被移植入 6 只 Sprague Dawley 裸鼠的 12 个膝关节骨或软骨缺损内,采用 MRI 随访 4 周。不论在体内或体外,与未标记细胞相比,在体标记细胞显示出显著的  $T_2$  缩短效应。这种方法可提供强的 MR 信号并避免了体外标记的污染风险以及操作所致的干细胞转化,因此可迅速推广至临床应用。

## PET 和光学分子成像

### 1. 示踪剂

黑色素瘤患者皮内注射铟标记的靛青绿杂交示踪剂后使用 SPECT 进行淋巴闪烁显像,在示踪剂注射 3~27 h 后进行手术,并在术前注射传统蓝染料。手术期间发现荧光示踪剂在头颈部黑色素瘤中仅对位于注射点周围或者腮腺区的淋巴结检测有意义;传统蓝色染料仅使 60% 的前哨淋巴结蓝染。铟 99 标记的靛青绿既可以作为术前淋巴闪烁显像和 SPECT 的显像剂又可以在术中放射性及荧光特性的前哨淋巴结显像。荧光显像加上传统的放射显像可以准确的定位待切除的前哨淋巴结,并可能改善假阴性率。

使用非载体  $^{18}\text{F}$ -氟化物将溴吡啶甲酰胺的前体直接进行放射性氟化制备黑色素靶向探针  $^{18}\text{F}$ -P3BZA。植入探针后立即进行动态小动物 PET/CT 扫描并在 60 min 后结束。在正常大鼠和对照组体内分别注射 pRPE-GM 和 ARPE-19-GM 即 GM,并在移植后第 2、第 7 和第 14 天进行 10 min 的纵向静态 PET/CT 扫描。随后进行尸检分析。结果显示  $^{18}\text{F}$ -P3BZA 能在 pRPE 细胞中有效聚集,但不能在对照组的 ARPE-19 细胞中聚集。纵向 PET/CT 扫描显示几乎没有 pRPE-GM 细胞能在移植后长期存活,pRPE-GM 移植区  $^{18}\text{F}$ -P3BZA 摄取的显著降低也证明了这一点。放射自显影法、HE 染色、Masson-Fontana 黑色素染色也证实了体内成像结果。 $^{18}\text{F}$ -P3BZA-PET/CT 能够通过黑色素靶向机制来显示并监测移植 RPE 细胞的长期存活情况,从而

了解人类视网膜色素上皮细胞(hRPE)移植治疗帕金森病的疗效。

### 2. 疾病的诊断与治疗

3-脱氧- $^{18}\text{F}$ -胸腺嘧啶核苷(FLT)PET 作为一种手段可以预测新辅助疗法包括西妥昔单抗在野生型在直肠癌患者中的疗效。有四分之三的西妥昔单抗治疗的患者和综合治疗的所有患者均可发现  $^{18}\text{F}$ -FLT PET 的摄取减少。经过综合治疗之后  $^{18}\text{F}$ -FLT PET 的减少预示着无需手术治疗。 $^{18}\text{F}$ -FLT PET 图像与病理切片和手术切除组织的 Ki67 免疫反应物一致,可以预测治疗引起的 p27 水平的改变。研究结果表明  $^{18}\text{F}$ -FLT PET 是一个有前途的研究治疗反应的影像学标志物,为肿瘤的个性化药物治疗的有效实施奠定了基础。

一种新的成像探针(fh-cyal5.5)是基于葡聚糖氧化铁纳米颗粒,结合近红外(nir)荧光成像的。伴或不伴地塞米松(dex)预处理的两组食管鳞状细胞癌的转基因小鼠模型,在注射成像探针后同时使用双通道内窥镜 3hrsGI 常规重建的白光和荧光光谱信号成像。分别采用免疫分型和共聚焦显微镜的方法量化免疫细胞调制,并将结果与荧光镜检查信号强度比较。可观察到小鼠的食管病变区域的荧光纳米颗粒吸收水平增高,而在经 dex 治疗后明显降低。结果表明 FH-CyAL5.5 被食管肿瘤微环境的骨髓来源的抑制性细胞(myeloid derived suppressor cell,MDSC)免疫细胞成分高度摄取,并可用于评估特定免疫细胞调控靶向或非靶向疗法的反应。该技术可用于免疫调节治疗中食管肿瘤微环境的早期异常反应的检测及疗效评价。

将 Cre 表达的腺病毒(AdCre)局部注射至小鼠的降结肠进行基因重组,建立 AKP 鼠常位结直肠癌(CRC)模型,随后小鼠进行结肠镜检查以探测肿瘤情况。AKP 鼠在注射探针后 6h 处死,采用 NIRF 成像系统进行结肠的体外成像。人类 CRC HT-29 细胞经皮下植入 8 只成年裸鼠中(SC)。在 SC 鼠静脉注射 Lumicell-33 探针 48h 后进行多谱线荧光显微镜成像。经免疫组化证实,组织蛋白酶-B(CTSB)在鼠和人肿瘤组织中高表达,而正常结肠组织则无表达。

通过激活单核细胞释放 S100A8/A9 蛋白已被用于反映许多炎症紊乱时局部疾病的活性。通过 2% 巴豆油诱导建立雌性 Balb/c 右耳局部炎症模型。S100A9 抗体(aS100A9)与 DTPA 共轭并采用 In111 标记。在炎症诱导 24 h 后,小鼠通过静脉注射大约 10MBq 的示踪剂,等量的标记 IgG(不特异)注射鼠作为对照组。分别在示踪剂注射后及注射后 24 h 进行 SPECT 成像。通过显像和 S100A9 免疫组化分析确定显像结果和 S100A9 表达水平的相关性。注射示踪剂后立即显像可以反映炎症局部的灌注情况;在注射后 24 h,病灶区 aS100A9 摄取增高,并具有良好对比。组织学与在体显像结果一致。S100A9 介导的单核细胞活性成像在特异性显示炎症中是一种很有前景的方法。

## 超声分子成像

### 1. 对比剂

采用 VEVO2100 动态对比增强超声成像系统对荷黑色素瘤裸鼠的微脉管系统及生物标记物的表达水平进行检测。低压冻干对比剂能特异性结合生物素化的免疫鼠内皮素、整合素和 VEGFR2 单克隆抗体。团注每种靶向对比剂,随后探测不同

组裸鼠的对比剂回声,并进行免疫组化染色。实验组给予索拉非尼日剂量为 62 mg/kg。超声检查和免疫染色均显示在肿瘤模型中,内皮素表达高于整合素及 VEGFR2;对照组内皮素有随时间增长趋势,而在索拉非尼组 D0 和 D3 之间可见内皮素表达水平的下降。包被抗体的靶向超声对比剂使体内肿瘤血管内皮生物分子表达成像成为可能,并有可能用于无创评估血管增殖或治疗期间肿瘤的血管生成情况从而可检测癌症及预测疗效。

## 2. 疾病的诊断与治疗

对大鼠胶质瘤模型进行经颅超声刺激(FUS),每次超声波处理时均同时注入 20  $\mu$ L/kg 剂量的微泡(MB)。通过 CT 灌注成像获得相应区域的血脑屏障通透性(PS)及脑血流量(CBF)。结果显示超声波处理后 150 min 肿瘤血脑屏障通透性较基础值明显减低,但 15 min 后又与基础值相近。超声波治疗后肿瘤的 CBF 即有减低的趋势,在 150 min 时又回到基础值的水平。肿瘤区域 FUS 及 MB 治疗后血脑屏障的通透性减低,与健康侧一过性的通透性增高 3~4 倍相反。超声波治疗后 CBF 急性减低的趋势说明,肿瘤在治疗后发生了血管收缩。尽管 FUS 及 MB 治疗后需要增加药物对肿瘤化疗不利,但我们的初步研究表明,它可以破坏肿瘤的血管,这是一种新的治疗方式。

体内胰岛细胞的显像和定量将为糖尿病的治疗带来革命性的改变。利用次谐波超声探头联合静脉注射微泡造影的方法,在增加组织血流的基础上可以使胰岛显像。次谐波超声成像可显示胰腺扫描区域的大血管三维图片,我们能够基于胰岛的位置、数量、分布来识别离散的、三维的高灌注区域。为了确保高灌注区域确实是胰岛,对用鼠胰岛素启动子表达 GFP 的转基因小鼠进行扫描。结果表明采用超声和静脉注入脂质微泡对胰岛的可视化和量化是可行的。

骨质疏松症是最常见的骨代谢障碍疾病。超声中宽波段衰减可提示骨组织的密度和微结构变化,有助于早期诊断。骨组织的吸收光谱有助于分析其矿物质、水分、液体和氧合-去氧合血红蛋白。光声光谱学作为一种混合功能方法,将光学和超声结合,无放射性。对正常和骨质疏松下的跟骨在传输模式下进行定量超声成像,并获得相关光声光谱资料。光声成像系统包括可调式 Q 开关 Nd:YAG 激光器,配有在波长范围为 690~950 nm 产生脉冲的 OPO 系统。光声信号由有 Sonix RP 超声系统的 FDA 收集,包括收集原始数据的数据接收装置。128 元素的线性探针评估每个影像的多位点。从元素中提取最大原始数据,将值标准化到照明激光能量。结果表明,与正常人相比,骨质疏松患者的光声光谱降低。

## 多模态分子成像

采用多模态 USPIO-MRI、CE-US、<sup>123</sup>I-tTF-NGR-SPECT 及荧光反射成像(FRI)对致栓塞 tTF-NGR 蛋白特异性结合肿瘤上皮细胞 CD13 分子进行抗血管治疗后早期效果的监测。24 只荷纤维肉瘤裸鼠注射致栓塞 tTF-NGR 后,12 只采用纯 NGR 肽阻断 CD13 分子,12 只不阻断,另 14 只注射生理盐水作为对照组。分别在处理后的不同时间进行多模态分子成像。MRI 显示 tTF-NGR 治疗组 rBV 较对照组显著减低。在阻断实验中,MRI 显示对 CD13 有效阻断者具有更高的 rBV 值。CE-US

显示 tTF-NGR 注射后数分钟内,肿瘤灌注下降了大约 86%。<sup>123</sup>I-tTF-NGR-SPECT 显示肿瘤呈环形摄取增高改变。FRI 能清晰显示 tTF-NGR 治疗后栓塞的肿瘤血管。多模态成像能对 tTF-NGR 靶向血管栓塞疗效进行早期补充性评估,从而更好的理解抗血管的分子机制。

## 其他

### 1. 放射基因图谱

成像基因组学发现 MRI 表现型和基因表达相关。相关研究发现,对胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)肿瘤患者的神经影像资料进行形态学和功能分析,同时对其进行基因和 miRNA 的生物学分析。独特的通路分析 IPA 显示在高 CBV 的肿瘤患者中决定灌注形式的基因、miRNA 和相应的分子网络与癌症、血管生成和侵犯程度高度相关。从而可以确认关键基因和 miRNA,建立一个影像基因图谱,以找到 GBM 基因治疗的新靶点。

磁共振 FLAIR 序列可显示与 GBM 细胞侵袭。因此,整合基因组定量成像分析可以揭示功能 microRNA 基因调控网络作为 GBM 中细胞侵袭的新靶点。对 GBM 患者进行 MRI 和相应的基因组数据的放射基因图谱检查。用小动物 7T MRI-T<sub>2</sub>/FLAIR 对成像基因组进行验证。在高侵袭的 MRI 表现型中上调的基因是 POSTN,下调的 microRNA(MIR-219)被证实是绑定于 POSTN 的。MRI-T<sub>2</sub>/FLAIR 信号和 POSTN 水平以及细胞原位侵袭的程度高度相关。高 POSTN 和高 POSTN/miR-219 会导致生存率降低和更短时间内的进展。无创性的 MRI 成像可作为细胞侵袭的筛查工具。POSTN 抑制是一种针对 GBM 侵袭的新的治疗方法。

获取肿瘤患者的多组学数据和磁共振图像数据。根据圈画的 ROI 的形状和像素值定量计算图像特征。使用一个将拷贝数、DNA 甲基化和基因表达数据集成到 100 共表达基因模块的模块网络算法,通过模块和定量图像特征的相关性建立了放射基因组图谱。结果显示 14、10 和 16 基因模块分别与坏死、增强和水肿 ROIs 有关;模块 64 与神经元分化及坏死显著相关;模块 74 与坏死、增强或水肿的数量显著相关。建立放射基因组图谱提供了认识与分子功能相关联的图像特征的一种新视角,并提供了与预后的相关性的新见解。相关联的分子途径的激活是一种潜在的无创评估肿瘤分子特性、对肿瘤进行实时诊断的方法。

放射基因图谱是基于诊断成像和基因组学的一种新方法,可以在治疗期间进行监测,并可以开发出个性化的靶向分子疗法。

### 2. 能谱 CT 分子成像

制备过表达血管紧张素转化酶(ACE)小鼠。在注射共轭物后 2、4、6 和 10 min 时处死小鼠并将其冷冻。对照组小鼠则在注射赖诺普利-纳米金颗粒前给予常规赖诺普利从而阻断共轭物的结合部位。对小鼠进行能谱 CT 扫描,能量为金的 K 边缘(80.7 KeV)上下 5 KeV。在注射赖诺普利-纳米金颗粒后 10 min 可以获得最高的信噪比以及金颗粒与解剖背景的信号比值。最高信号位于心肌和肺实质,解剖背景在金的 K 边缘影像中完全消除。在对照组小鼠中则没有金信号。能谱 CT K 边缘成像可用于追踪高 Z 核纳米颗粒(如金),可应用于肿瘤或心肌疤痕的特异性显示。(收稿日期:2014-01-02)