

- [7] Bulut K, Felderbauer P, Deters S, et al. Sensory neuropeptides and epithelial cell restitution: the relevance of SP and CGRP-stimulated mast cells[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2008, 23:535.
- [8] Okajima K, Harada N. Regulation of Inflammatory Responses by Sensory Neurons: Molecular Mechanism(s) and Possible Therapeutic Applications [J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13:2241.
- [9] Raddino R, Pela G, Manca C, et al. Mechanism of action of human calcitonin gene-related peptide in rabbit heart and in human mammary arteries[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1997, 29:463.
- [10] Sakaguchi M, Imamura S, Yamamoto M, et al. Histamine induces nasal obstruction via calcitonin gene-related peptide in sensitized guinea pigs[J]. *Rhinology*, 2007, 45(2): 169.
- [11] Rahman MA, Inoue T, Kamei C. Role of substance P in allergic nasal symptoms in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 532(1/2):155.
- [12] Rahman MA, Inoue T, Ishikawa T, et al. Involvement of chemical mediators in nasal allergic responses of HDC-KO mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 567(3):245.
- [13] Heppt W, Thai Dinh Q, Cryer A, et al. Phenotypic alteration of neuropeptide containing nerve ? bre sinseasonal intermittent allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*. 2004, 34:1105.
- [14] Zhang R, Liu G, Wen W, et al. The significance and effect of substance P on the expression of RANTES mRNA in allergic rhinitis[J]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, 2006, 20(2):73.
- [15] Myers AC, Kajekar R, Undem BJ, et al. Allergic inflammation-induced neuropeptide production in rapidly adapting afferent nerves in guinea pig airways[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 282:775.
- [16] Shirasaki H, Watanabe K, Kanaizumi E, et al. Effects of cetirizine on substance P release in patients with perennial allergic rhinitis[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2004, 113(12):941.
- [17] Ho CY, Tan CT, Tsai HH, et al. Ozone-induced nasal hyperresponsiveness to tachykinins in guinea pigs[J]. *Am J Rhinol*, 2008, 22:463.
- [18] Groneberg DA, Heppt W, Cryer A, et al. Groneberg, Werner Heppt, et al. Toxic Rhinitis-Induced Changes of Human Nasal Mucosa Innervation[J]. *Toxicol Pathol*, 2003, 31:326.
- [19] Fischer A, Wussow A, Cryer A, et al. Neuronal plasticity in persistent perennial allergic rhinitis[J]. *J Occup Environ Med*, 2005, 47(1):20.
- [20] Nabe T, Tsuzuike N, Ohtani Y, et al. Important roles of tachykinins in the development of allergic nasal hyperresponsiveness in guinea-pigs[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(1):138.
- [21] Pfaar O, Raap U, Holz M, et al. Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis[J]. *Swiss med wkly*, 2009, 139(3-4):35.
- [22] Szema AM, Hamidi SA, Lyubsky S, et al. Mice lacking the VIP gene show airway hyperresponsiveness and airway inflammation, partially reversible by VIP[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291:880.

(收稿日期:2010-06-02 修回日期:2010-07-05)

## 肿瘤分子影像学的基本概述与应用

张莉,李鹏综述,张澍田审校

(首都医科大学附属北京友谊医院消化科/北京市消化疾病中心 101100)

**关键词:**分子显像;肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.23.063

**中图分类号:**R730.44

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2010)23-3280-03

分子影像学是随着影像医学与分子生物学的发展和融合而形成的新的研究领域,是活体状态下在细胞和分子水平应用影像学方法对生物过程进行定性和定量研究。与一般的临床影像比,它能探测疾病的分子异常,而不是这些分子改变最终结果的成像,它能够以图像的形式从分子水平描绘正常及病变组织结构与功能的变化信息,在解剖形态基础上,更多地反映相应组织细胞的生物学特点,代表影像医学的发展方向。

### 1 分子成像原理和目标

活体分子影像学必备条件:(1)合理有效的高亲和性探针;(2)探针具有克服生物屏障的能力;(3)化学及生物放大的机制;(4)敏感、快速、高分辨力的成像技术。分子影像学目标是:(1)发展成像新技术和对比剂,使其能够检测癌前病变和微小

肿瘤;(2)发现癌前病变的生物学特性,从而预测病变的临床过程和治疗效果;(3)发展无创性或微创性技术以评价治疗效果。

### 2 分子影像学成像技术

**2.1 核医学成像** 放射性核素标记探针结合正电子发射断层成像(PET)技术,其灵敏度可达毫微摩尔或微微摩尔,已成为当今较成熟的分子影像技术。示踪剂是PET与核医学结合的关键,通过化学、物理或生化方法,将发射正电子的核素与生物学相关的特定分子连接成示踪剂。注入人体后,示踪剂参加相应生物活动,同时发出正电子射线,被PET接受,并进一步转化为肉眼可视的图像。有多种放射性核素标记的分子探针可以与靶分子高度特异的结合<sup>[1]</sup>,目前临床上应用最广泛的是葡萄糖类似物 18F-FDG。18F-FDG 进入组织后,与葡萄糖一样

很快被组织吸收,但不被进一步代谢,而是保留在细胞内,因此可以通过显像反映组织内的葡萄糖摄取和磷酸化的水平。尽管核医学成像技术广泛应用,但它仍有不足之处,如空间分辨率低,不能对发现的分子水平的异常信号进行准确的解剖定位等。

**2.2 MRI 技术** MRI 技术因其空间分辨率高于 PET,且能获得生理和解剖学信息而有望在基因表达显像中扮演积极角色。在传统的 MRI 技术中,目的基因的扩增方法主要是采用 3 种标记基因并利用不同的对比剂增加其信号来完成的。这 3 种标记基因是黑素、转铁蛋白和半乳糖苷酶。近年来一种新型分子探针量子点成为生物成像领域的研究热点。量子点是一种能够接受激发光产生荧光的半导体纳米晶粒,由于量子点激发态的寿命较长、光稳特性好,能长时间追踪细胞的生物过程,因此,有很好的临床应用前景<sup>[2]</sup>。

磁共振波谱显像利用 MR 现象和化学位移作用进行特定原子核及化合物的定量分析,可检测出许多与生化代谢有关的化合物,并以图像表现,已成为研究蛋白质、核酸、多糖等生物大分子及组织、器官活体状态的有效工具。

**2.3 光学成像** 活体动物体内光学成像主要采用生物发光与荧光两种技术。生物发光是用荧光素酶基因标记细胞或 DNA,而荧光技术则采用荧光报告基因进行标记。利用一套非常灵敏的光学检测仪器,让研究人员能够直接监控活体生物体内的细胞活动和基因行为。通过这个系统,可以观测活体动物体内肿瘤的生长及转移、感染性疾病发展过程、特定基因的表达等生物学过程。

### 3 分子影像学 with 肿瘤早期诊断及基因治疗

**3.1 乳腺癌** 酪氨酸酶是催化合成黑色素的关键酶,黑色素与 MRI 对比剂的铁离子有高亲和力,可显著缩短 T1 弛豫时间,在 MR 上呈特征性高信号。有国外学者对内源性酪氨酸酶受体活性和乳腺癌基因活性进行新的分子成像探索发现 Met 及其配体-肝细胞生长因子/离散因子在乳腺癌发病、起源、肿瘤血管生成和转移过程中起重要作用<sup>[3]</sup>。Moore 等<sup>[4]</sup>采用葡萄糖包裹单晶体氧化铁,然后用转铁蛋白修饰,形成铁化合物,通过 TfR 特异性地进入乳腺癌细胞,这种铁化合物不能马上释放铁,可用于乳腺癌的早期发现。有文献报道抗血管内皮生长因子(VEGF)及其主要受体 Flk-1/KDR 在原位癌和浸润性癌血管内皮细胞中呈持续高表达,提示针对 VEGF 及受体为靶点进行乳腺癌新生血管特异性分子显像可能为乳腺癌的早期诊断提供新的思路<sup>[5]</sup>。还有学者用 VEGF 抗体治疗种植了人乳腺癌的动物模型,通过 MRI 动态扫描不仅可以评价和定量抗 VEGF 抗体对肿瘤微血管通透性的抑制情况,还可以应用于肿瘤生成分级和监测抗血管生成治疗效果<sup>[6]</sup>。

目前主要依靠用药后肿瘤的缓解率和患者的生存率来评价化疗药物的疗效,当得知所用的化疗药物无效时,患者可能已经失去了获得有效治疗的时机。雌激素类似物(FES),能够特异地与雌激素受体结合,FES-PET 能够有效表达肿瘤雌激素(ER)的生物活性。FES-PET 与病理测定结果密切相关,能有效评估乳腺癌原发灶及转移灶(ER)状态,并预测内分泌治疗疗效,有望成为临床无创测定肿瘤 ER 状态的有效方法<sup>[7]</sup>。

**3.2 前列腺癌** 近年来,我国前列腺癌发病率和死亡率呈明显上升趋势。前列腺癌特异性抗原(PSMA)在前列腺细胞表面表达,而且在前列腺癌细胞及转移的淋巴结内表达明显增高,用 <sup>111</sup>In 标记的抗 PSMA 抗体能特异性聚集于病灶内,在检查前列腺癌术后复发及淋巴结转移灶方面有较高的敏感性

和特异性。

光学成像主要依靠特定波段的光作为光源来激发荧光分子物质,发出不同光谱特征的信号,再用高敏照相机显像。将表达荧光素酶的前列腺癌细胞株种植于小鼠体内,注射荧光素到小鼠体内后在荧光素酶作用下可以发射光子而成功显示病灶所在<sup>[8]</sup>。应用于前列腺癌的 MRI 技术主要通过两种方式来完成肿瘤的分子显像,第 1 种是利用传统的 MRI 技术结合分子探针来显示肿瘤的生物特性。第 2 种是利用特异性的波谱信号从分子水平反映肿瘤细胞异常生物学特点的磁共振波谱成像。缺氧是恶性肿瘤组织的常见现象,和基因 p53 表达密切相关,具有耐受低氧环境生长能力的恶性肿瘤细胞易于侵犯生长而且对于常规的抗肿瘤治疗不敏感。19F-MRS 可以灵敏的测量前列腺组织内氧分压的水平,可以根据前列腺组织内氧分压高低预测放疗效果<sup>[9]</sup>。

**3.3 结直肠癌** 组织蛋白酶 B 被认为在结肠癌的发展中起了主要的作用,使用组织蛋白酶 B 敏感性光学成像探针探测结肠癌是一项新的技术。动物实验中,它探测到肠腺瘤的阈值是 50  $\mu$ m,这些新型造影剂与新的成像技术如弥散光学断层成像仪结合,可探测各种癌前、增生性、发育不良性和癌性病变<sup>[10]</sup>。

**3.4 脑肿瘤** 脑胶质瘤尤其是胶质母细胞瘤,因其细胞增生无法控制、侵袭性及新生血管生成等生物学行为使其治疗面临较大的困难。脑胶质瘤的侵袭性生物学行为使手术完全切除几乎不可能,脑胶质瘤的发生与浸润、基因丢失和突变相关。30%~40%的原发性胶质瘤可见表皮生长因子受体(EGFR)的扩增,EGFR 已成为治疗胶质瘤的一个主要靶基因,因此迫切需要分子影像学技术来评价基因治疗的效果,MR 不仅能进行解剖成像,而且还能进行功能成像和代谢成像,显示肿瘤中各种异常基因的表达、监测药物的运送途径和有效性<sup>[11]</sup>。

在大部分实体瘤中存在乏氧。目前证据表明乏氧不仅降低了肿瘤细胞的放射敏感性,同时乏氧所致微环境的改变也增加了肿瘤细胞对化疗的抵抗。另外,乏氧还可诱导肿瘤细胞发生一系列基因、蛋白等分子水平变化,从而使肿瘤获得更具侵袭性、更高转移潜能的高度恶性的生物学行为<sup>[12]</sup>。目前用于乏氧显像示踪剂的定量研究主要来自于 18F-MISO,而且大多采用半定量法如肿瘤/血浆比(T/B)、肿瘤/肌肉比(T/M)或标准摄取值(SUV)等对 PET 乏氧信息进行分析,研究其提示预后的可行性。Bajendran 等<sup>[13]</sup>对 73 例头颈部肿瘤患者进行 18F-MISO PET 扫描,以死亡作为终点观察指标,单因素分析发现 T/B max>1.5 的预后意义较明显。有学者对 37 例非小细胞肺癌及头颈部肿瘤患者行放疗 18F-MISO PET 扫描,发现高 SUV、高 T/M 均提示患者对治疗的反应较差<sup>[14]</sup>。

**3.5 肝肿瘤** 超顺磁性氧化铁(USPIO)只被肝细胞库普弗细胞吞噬,而库普弗细胞仅占 2% 的体积,正常肝细胞上有 500 000 个去唾液酸糖蛋白受体结合位点,USPIO 包被去唾液酸糖蛋白可以与肝细胞选择性结合,去唾液酸糖蛋白受体介导的 USPIO 可靶向分布于 80% 的肝细胞表面,有助于肝恶性结节的检测及早期发现肝细胞受体的功能变化。

**3.6 肺癌** 核医学成像中 18F-FDG PET 是最常应用于非小细胞肺癌定性分期的分子影像学手段。但 FDG 积聚并非肿瘤的特异度表现,也可在一些良性病变和低摄取性肿瘤中出现<sup>[15]</sup>。而且 PET 缺乏精确的解剖定位而不能明确肿块边界,ET/CT 一体机的出现弥补了上述缺陷,不仅可以精确显示 FDG 的摄取和解剖位置,还可区分肿瘤和膨胀不全的肺组织,

大大提高了诊断效能。PET/CT 还可用于发现非小细胞肺癌的早期溶骨性转移灶,而骨扫描可以发现稍晚些已有成骨性反应的转移灶,二者可以互补,但总体上 PET/CT 明显优于骨扫描<sup>[16]</sup>。

应用生物发光技术,可以研究肿瘤的转移、不同基因产物的相互作用、肿瘤新生血管的形成以及肿瘤药物筛选等<sup>[17]</sup>。王建东等<sup>[18]</sup>建立了稳定表达荧光素酶报告基因的人肺癌细胞系,并将该肺癌细胞接种于严重免疫缺陷小鼠的皮下,构建异种移植动物模型,为下一步进行肺癌进展、转移以及药物敏感性等相关的分子影像学研究奠定基础。

**3.7 卵巢癌** 尽管目前纳米颗粒在 CT、超声、PET 等显影模式中的临床应用还较少,但是利用纳米材料独特的颗粒及光电学特性结合现代医学影像技术有可能对肿瘤进行早期特异性检测和有效的靶向治疗。有文献报道在磁性纳米颗粒表面连接鱼精蛋白抗体后,细胞学实验发现该磁性纳米颗粒可靶向卵巢癌细胞,用于卵巢癌早期靶向诊断和治疗研究<sup>[19]</sup>。目前分子影像学尚处于起步阶段,还未成熟,且大部分研究均以动物实验为主<sup>[20-22]</sup>,其在人体应用的可行性、敏感性、准确性等还有待于进一步验证。但是很多肿瘤在出现密度改变之前分子水平已发生明显改变。因此,肿瘤分子生物学的发展使肿瘤的诊断更早期、更具特异性,从而极大的改变肿瘤的治疗现状,具有良好的发展前景。

#### 参考文献:

[1] Krohn KA, O' Sullivan F, Crowley J, et al. Challenges in clinical studies with multiple imaging probes [J]. Nucl Med Biol, 2007, 34(7): 879.

[2] Mulder WJ, Koole R, Brandwijk RJ, et al. Quantum dots with a bimodal molecular imaging probe [J]. Nano Lett, 2006, 6(1): 1.

[3] Tsarfaty G, Hashomer T, Kushnir T, et al. Molecular imaging of oncogene activity: A novel imaging modality in breast cancer [J]. Radiology, 2001, 221(1): 193.

[4] Moore A, Basilion JP, Chiocca EA, et al. Measuring transferrin receptor gene expression by NMR imaging [J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1402: 239.

[5] LI YI, Weng E, Yang L. Inspection on angiogenesis in malignant transformation of breast tumor by ultrasound contrast and quantitative analysis [J]. National Medical Journal of China, 2009, 89(9): 58.

[6] 张冬, 邹利光, 冯晓源. MRI 评价肿瘤血管生成的进展 [J]. 重庆医学, 2008, 37(7): 768.

[7] Mankoff DA, Link JM, Linden HM, et al. Tumor receptor imaging [J]. J Nucl Med, 2008, 49 Suppl 2: 149S.

[8] Hilali N, Rubio N, Matrignone-Villacampa M, et al. Combined noninvasive imaging and luminometric quantification of luciferase-labeled human prostate tumors and metastases [J]. Lab Invest, 2002, 82(11): 1563.

[9] Zhao D, Constantinescu A, Chang CH, et al. Correlation of

tumor oxygen dynamics with radiation response of the dunning prostate R3327-HI tumor [J]. Radiat Res, 2003, 159(5): 621.

[10] Marten K, Bremer C, Khazaie K, et al. Detection of intestinal adenomas with near-infrared (NIRF) optical imaging using a cathepsin B-sensitive probe [J]. Radiology, 2001, 221: 535.

[11] Furlow B. Molecular imaging of cancer: the basics [J]. Radiol Technol, 2003, 74(6): 486.

[12] Isa AY, Ward TH, West CM, et al. Hypoxia in head and neck cancer [J]. Br J Radiol, 2006, 79(946): 791.

[13] Bajendran JG, Schwartz DL, O' Sullivan J. Tumour hypoxia imaging with [F-18] fluoro misonidazole positron emission tomography in head and neck cancer [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(18): 5435.

[14] Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, et al. Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy [J]. J Nucl Med, 2005, 46(2): 253.

[15] Chun EJ, Lee HJ, Kang WJ, et al. Differentiation between malignancy and inflammation in pulmonary ground-glass nodules: the feasibility of integrated 18F-FDG PET/CT [J]. Lung Cancer, 2009, 65(2): 180.

[16] Song JW, Oh YM, Shim TS, et al. Efficacy comparison between 18F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2009, 65(3): 333.

[17] Hsieh CL, Xie Z, Yu J, et al. Non-invasive bioluminescent detection of prostate cancer growth and metastasis in a biogenic transgenic mouse model [J]. The Prostate, 2007, 67(7): 685.

[18] 王建东, 张帆, 黄惠莲, 等. 荧光素酶活体发光技术在肺癌分子影像学中的初步应用 [J]. 临床放射学杂志, 2008, 27(2): 270.

[19] 杨芳, 吉民, 顾宁. 以纳米分子探针为基础的分子影像技术在肿瘤早期检测中的应用 [J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(2): 316.

[20] Pichler BJ, Judenhofer MS, Wehr HF. PET/MRI hybrid imaging: devices and initial results [J]. Eur Radiol, 2008, 18(6): 1077.

[21] Antoch G, Bockisch A. Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36 Suppl 1: S113.

[22] Tang Z, Du R, Jiang S, et al. Dual MET-EGFR combinatorial inhibition against T790M-EGFR-mediated erlotinib-resistant lung cancer [J]. Br J Cancer, 2008, 99(6): 911.

(收稿日期: 2010-06-28 修回日期: 2010-07-11)