

多模态分子影像技术在肿瘤诊断中的进展

李德智^{1,3} 陈宏达² 毕 锋^{*1} 王振新^{*2}

^{1,3}(四川大学华西医院肿瘤中心, 成都 610041)

²(中国科学院长春应用化学研究所电分析化学国家重点实验室, 长春 130022)

³(川北医学院第二临床学院暨南充市中心医院肿瘤中心, 南充 637000)

摘 要 多模态分子影像技术融合多种影像学检测手段的优势,为肿瘤诊断提供了更加全面而精确的信息,实现在细胞及分子水平对肿瘤进行及时的个性化诊断、动态定量监测等。本文介绍了多模态分子影像技术的基本概念、实现方式,以及近年来多模态分子影像技术在肿瘤诊断中的应用进展,并展望了其发展趋势。

关键词 多模态成像; 分子影像; 分子探针; 纳米材料; 报告基因; 肿瘤; 综述

1 引 言

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的重大疾病,中国的恶性肿瘤发病率已经居于世界首位,成为我国近年来居民死亡的最主要原因^[1,2]。不断提高肿瘤的诊断与监测水平,对提高肿瘤患者的疗效,改善预后和生存质量具有重要意义。传统的肿瘤影像学检查手段包括超声、X 射线、电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)、磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)、放射性核素检查等,已经在临床中广泛应用,但以上手段都有局限性。

分子影像技术是随着医学影像技术和分子生物学、材料科学、化学、生物工程学等的发展和融合形成的新的研究领域,是应用影像学手段研究人体的内在运作情况,在活体组织、细胞及分子水平使体内复杂的生化过程可视化,从而对其生物学行为进行定性和定量研究,为疾病诊断、药物设计、治疗评估、监测功能分子在体活动规律等提供了新技术。多模态分子影像技术在体内同时导入具有多种显像功能的分子探针,然后通过多种成像技术的检测,获取病变部位的多种信息。它融合了不同影像技术的优势,能够无创、在体、实时、精细、特异性地显示体内复杂的生化过程,提供更加全面和精确的信息^[3~7]。多模态分子影像技术在肿瘤的早期诊断、个性化检测、特定细胞群及功能分子的监测、基因及靶向药物跟踪、预后判断、疗效评价等方面具有诱人的应用前景。本文通过分析最近发表的一系列有关分子影像技术的研究成果,总结了目前各种成像技术的优点和局限性、多模态分子影像技术主要的实现方式及其在肿瘤诊治及研究领域的应用进展,并对其今后的发展趋势进行了展望。

2 肿瘤分子成像模式

2.1 X 射线和 CT 成像

X 射线和 CT 是在临床中较早使用,至今仍广泛应用的重要肿瘤成像技术。CT 具有成像快速、空间分辨率高、能够提供优秀的解剖影像等优点,但其软组织分辨率和敏感性相对较低。另外,较多的 X 射线暴露可能对人体产生不利影响。常规的碘对比 CT 造影剂也具有体内清除较快、成像时间较短、具有较高的肾毒性、诱发过敏反应等明显的缺点。近年来,纳米技术被逐渐应用于新型 CT 造影剂的研发,以获得高效、低毒的分子探针。如通过纳米技术包装、融合有机复合物能够增加碘在体内循环时间并减少肾毒性等^[8~11]。因具有较好的生物相容性、粒径可控制性、容易进行表面修饰等特点,金纳米粒子作

2016-02-29 收稿;2016-05-12 接受

本文系国家重点基础研究发展计划(2011CB935800)资助项目

* E-mail: wangzx@ciac.ac.cn; bifeng@medmail.com.cn

为CT造影剂也在肿瘤分子影像中显示了良好的应用前景^[12]。通过修饰特异性亲和分子实现功能成像、融合光学等多模态成像模式能够弥补单一CT成像的不足^[13,14]。

2.2 磁共振成像

MRI是一种无辐射、多能的肿瘤成像技术,能够非侵袭性提供体内多种信息,包括解剖、生理甚至分子信息^[15]。其具有良好的时间及空间分辨率和优秀的软组织对比及组织穿透力,能够实现多序列、多参数成像^[16]。由于MRI敏感性相对较低,临床上通常使用钆配合物造影剂以增强MRI成像效果。近年来,纳米分子探针在MRI成像中的应用极大地增强了其对活体内组织、细胞及分子水平生理生化变化过程(细胞增殖、生物合成、代谢、凋亡、信号通路改变、代谢物在体内分布等)的鉴别能力,使MRI分子影像在肿瘤诊断、分期、个性化治疗、疗效监测等各方面的应用发挥重要作用^[17]。

2.3 放射性核素成像

放射性核素成像主要包括正电子发射型计算机断层显像(Positron emission computed tomography, PET)和单光子发射计算机断层成像术(Single-Photon emission computed tomography, SPECT),具有敏感性高、可进行定量分析、联合治疗、不受深度限制,可全身成像,能在分子水平评估活体内生化改变等优势。近年来,随着分子生物学、放射化学的发展,出现了许多具有高度特异性和亲和力的示踪剂。通过连接这些示踪剂的特异性分子探针,对肿瘤组织、细胞内代谢变化可先于其形态学改变进行检测。尽管大量的临床和临床前研究证实了使用放射性核素分子成像在探测肿瘤、预测治疗反应等的可行性^[18~21],但较低的空间分辨率,缺乏解剖结构信息使其需要结合CT、MRI等其它成像手段以在临床应用中发挥更大的作用。放射安全性和需要产生放射性核素的加速器也限制了放射性核素成像使用。

2.4 光学成像

光学分子成像具有高度灵敏、实时直观、成像快速、操作简便、成本低、无放射性危害,且可同时观测多分子事件的优势,逐渐成为一种研究肿瘤细胞中分子水平变化规律和活体动物成像的理想方法。光学成像主要包括生物发光(Bioluminescence imaging, BLI)和荧光成像(Fluorescence imaging, FI)两种技术。前者利用荧光素酶基因(如FLUC, RLUC, GLUC)标记细胞或DNA,其表达产物与萤火虫素类底物反应产生荧光。后者包括多种荧光蛋白基因(如GFP, RFP, YFP等)、有机荧光染料、荧光上转换纳米粒子、量子点等的应用。通过光学分子成像技术,可以直接检测活体内代谢动态过程、探测蛋白质及蛋白酶的活动、基因行为等,在活体肿瘤的发生发展及转移及特定分子及基因表达的监测中具有重要价值^[22~26]。但荧光分子的不稳定性及潜在的毒性、光在体内散射及探测深度表浅等限制了光学成像在体内的应用。近年来,多功能光学分子探针、近红外光学成像(NIRF)、各种3D光学断层成像技术包括荧光分子断层成像(FMT)、生物自发光断层成像(BLT)、切伦科夫荧光断层成像(CLT)等新技术的发展,进一步提高了光学成像的灵敏性和特异性及其探测深度、范围和空间分辨率,使光学分子成像技术在肿瘤研究中具有诱人的应用前景。

2.5 其它肿瘤分子成像技术

超声成像便携、经济、安全、非侵袭实时成像,并可将诊断和治疗同时进行。特别是靶向性超声微泡造影剂应用的研究为超声分子影像注入了新的活力,在肿瘤靶向性诊断和治疗中显示了较好的前景^[27~29]。但超声不能应用于骨及含空气多的组织,超声微泡粒径较大,难以透过脉管系统。其它的一些分子成像技术如光声成像(Photoacoustic imaging, PAI)、切伦科夫发光成像、拉曼成像、活体内显微成像技术在近年来也获得了较大发展,为肿瘤分子影像学的发展提供了更多的方法。

3 多模态分子影像技术实现方式及在肿瘤中的应用

每种影像学技术都有各自的特点,如光学成像敏感便捷但组织穿透力差,MRI具有良好的软组织分辨能力,但敏感性较差,PET、SPECT敏感性高,但空间分辨率低,可能出现假阳性或假阴性结果,应用单一成像技术可能会造成肿瘤诊治过程中的一些误判。表1总结了目前主要的临床及临床前研究的肿瘤成像常用技术及各自的应用范围和优缺点。为克服单一成像模式的不足,融合多种成像技术的多模态分子影像技术已成为肿瘤分子影像学发展的重要趋势。多模态成像利用两种或多种成像模式对同一物

体进行成像,通过将光、声、核、磁等技术综合集成应用,从而获得更加全面精确的信息。例如,已经成功应用于临床的 PET-CT 及 PET-MRI 成像设备可以同时提供更加精确、高分辨率的解剖、功能及生化信息。随着计算机技术、物理学、分子生物学、材料化学等学科的发展,大量新的用于多模态成像的软硬件设备及多功能分子探针被开发出来,为肿瘤分子影像学研究 and 应用开辟了更加广阔的空间。

表 1 常见肿瘤分子成像技术性能及优缺点比较
Table 1 Performance comparison of common tumor molecular imaging technology

成像技术 Imaging modality	分辨率 Spatial resolution	深度 Depth	时间 Imaging time	成像探针 Probes	成像信息 Information	主要优点 Advantages	主要缺点 Disadvantages	临床应用 Clinical use
CT	50 ~ 200 μm (microCT); 0.5 ~ 1 mm (临床, clinical)	无限制 No limit	min	碘 剂; 钡 剂; 金 Iodine; Barium sulfate; Gold	解剖结构, 生理功能 Anatomical, physiological	空间分辨率高, 能够提供优秀的解剖影像 High spatial resolution; good anatomical structrue	辐射, 软组织对比度欠佳 Radioactive; pool soft tissue discrimination	可 Yes
PET	1 ~ 2 mm (microPET); 5 ~ 10 mm (临床, clinical)	无限制 No limit	min ~ h	^{18}F , ^{11}C , ^{64}Cu ,	生理功能, 分子 Physiological, molecular	较高的敏感性, 可定量分析, 跟踪、联合治疗等 High sensitivity; quantitative; tracer. etc.	较低的空间分辨率, 辐射 Low spatial resolution; Radioactive	可 Yes
SPECT	1 ~ 2 mm (microPET); 7 ~ 15 mm (临床, clinical)	无限制 No limit	min ~ h	^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In	生理功能, 分子 Physiological, molecular	较高的敏感性, 可定量分析, 跟踪、联合治疗等 High sensitivity; quantitative; tracer. etc.	较低的空间分辨率, 时间较长, 辐射 Low spatial resolution; Radioactive	可 Yes
MRI	10 ~ 100 μm (microMR); 1 mm (临床, clinical)	无限制 No limit	min ~ h	顺磁性 及 超顺磁性 粒子 Paramagnetic superparamagnetic particle	解剖结构, 生理功能, 分子 Anatomical, physiological, molecular	空间分辨率高, 良好的软组织对比, 可行定量功能影像研究 High spatial resolution; superb soft tissue discrimination	设备较贵, 花费时间较长, 敏感性有待提高 Expensive; equipment long imaging time; low sensitivity	可 Yes
US	50 ~ 100 μm (小动物超声, small animal US) 0.1 ~ 1 mm (临床, clinical)	cm	s ~ min	微泡 Micro-bubbles	解剖结构, 生理功能 Anatomical, physiological	便携、经济, 不错的空间分辨率 High sensitivity; good spatial resolution; portable	依赖操作者水平, 目前可用探针较为缺乏 Rely on the operator's technical level; lacking available probe	可 Yes
光学 optical-imaging	2 ~ 5 mm (FI, BLI); 1 mm (FMT)	<1 ~ 2 cm (FI, BLI); <10 cm (FMT)	s ~ min (FI, BLI); min ~ h (FMT)	荧光蛋白; 萤火虫素; 染料; 量子点 Fluorescent protein; Firefly luciferase; dyes; quantum dots	生理功能, 分子 Physiological, molecular	敏感性高, 设备及技术要求相对较低, 可行分子水平定量跟踪研究 High sensitivity; multiplexed imaging;	探测深度受限, 很多探针需要进行基因修饰 Detecting depth is limited, probes need genetic modification	发展中 Developing
光声 Photoacoustic imaging	10 μm ~ 1 mm	cm	s ~ min	石墨烯; 金纳米材料 Graphene; Gold nano particle	生理功能, 分子 Physiological, molecular	结合了纯光学成像和纯超声成像的优点, 可以提供较高对比度和高分辨率的组织影像 Provide high contrast and resolution tissue imaging	探测深度有限, 通过骨和空气组织受限, 技术尚在发展中, 可用设备较少 Detecting depth is limited; limited in bone and air organization; developing technology; lacking available equipment	发展中 Developing

CT: Computed tomography; PET: Positron emission tomography; SPECT: Single-photon emission computed tomography; MRI: Magnetic resonance imaging; US: Ultrasound.

3.1 PET/SPECT-CT

PET/SPECT 主要是基于脏器代谢、生化等功能改变进行成像,检测灵敏度高,可以在肿瘤发生形态

学改变之前先于传统的解剖结构成像设备(如 MR、CT)发现其异常改变。PET/SPECT 空间分辨率差、难以实现对发现的信号改变进行准确的解剖定位。PET-CT 是多模态成像一个成功的范例,PET 和 CT 图像同机同时采集后的融合图像将精细的解剖结构信息和功能信息结合在一起,克服了单一应用两种影像技术的局限性,不仅解决了 PET 成像分辨率低、缺乏解剖信息的问题,而且通过同机 CT 的衰减校正,有效提高了 PET 图像质量,缩短了图像采集时间,从而提高了诊断效率^[30]。PET/SPECT 对多种分子信息进行显像依赖于放射性示踪剂(如¹⁸F-FLT,¹⁸F-Choline,¹⁸F-FMISO,⁶⁸Ga,¹¹C,⁶⁴Cu 等)标记的 PET 示踪剂。¹⁸F-FDG 是目前应用最多的 PET 示踪剂,通过对体内葡萄糖代谢的定量半定量示踪分析可以提示肿瘤及正常组织代谢活性的变化;⁹⁹Tc、¹³¹I 和¹¹¹In 是常用 SPECT 的示踪剂。随着大量新型示踪剂尤其是肿瘤靶向性和特异性分子探针的发展,以及 micro-PET/SPECT-CT 等小动物成像设备的开发,PET/SPECT-CT 在肿瘤早期发现、复发监测、浸润转移、疗效监测、个性化诊断与治疗以及对肿瘤特殊分子示踪、信号通路改变、增殖、凋亡、乏氧等临床及基础研究中被广泛应用^[31~36]。Demetri 等^[37]发现,对伊马替尼耐药的胃间质肿瘤重新使用舒尼替尼治疗后 FDG 活性下降,而舒尼替尼治疗暂停 3 周后 FDG 活性会反弹,提示 FDG-PET 能有效地监测肿瘤对药物治疗的早期反应(图 1)。Wardak 等^[38]采用¹⁸F-FLT 对复发脑胶质瘤治疗后进行动态监测,证实了¹⁸F-FLT PET-CT 在肿瘤疗效监测、预后判断方面的作用。大量针对肿瘤特异性抗原或受体的 PET/SPECT-CT 显像研究显示了其在肿瘤个性化诊断和治疗中的潜力^[39~41]。

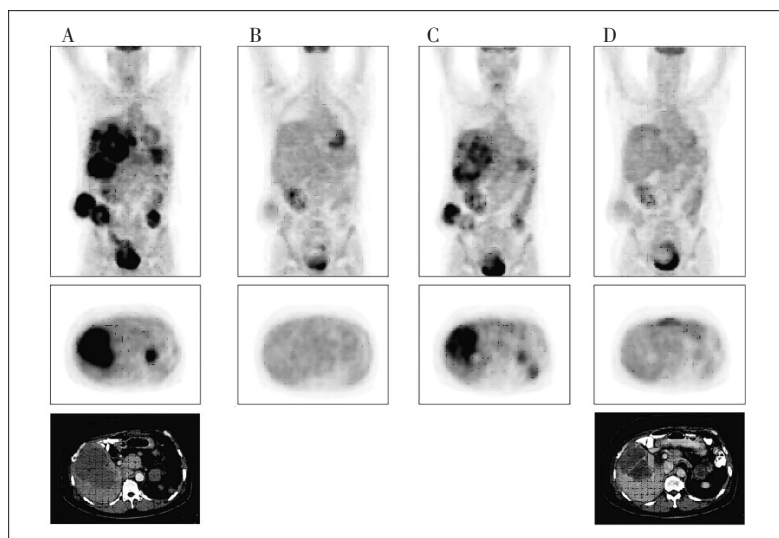


图 1 胃间质肿瘤患者(GIST)接受 2 个剂量舒尼替尼治疗前后的 FDG-PET 影像对照^[37]

(A)基线图像;(B)1 周期化疗第 7 天;(C)1 周期化疗第 28 天(1 周期治疗期结束);(D)2 周期化疗第 14 天(2 周期治疗期结束)。

Fig. 1 Sequential FDG-PET scans in a gastrointestinal stromal tumor (GIST) patient receiving sunitinib with corresponding CT scans at baseline and end cycle 2 dosing^[37]

(A)baseline; (B)cycle 1, day 7; (C)cycle 1, day 28 (end of off-treatment period); (D)cycle 2, day 14 (end of 2-wk dosing period).

3.2 PET/SPECT-MRI

由于 MRI 优秀的软组织分辨能力,PET-MRI 在前列腺、肝脏、头颈部肿瘤等部位显示出较 PET-CT 更好的成像效果^[42~45]。研究表明,PET-MRI 能很好地跟踪肿瘤转移、监测治疗反应等^[46,47]。PET/SPECT-MRI 的进步有赖于多模态多功能探针的发展和优化。尤其是肿瘤特异靶向性探针可以提供肿瘤更加准确、精细的信息,推动 PET/SPECT-MRI 在肿瘤精准医疗中的应用。Lee 等^[48]合成了一种基于铁纳米粒子的⁶⁴Cu-DOTA-IO-c(RGDyK) PET-MRI 探针,所连接的 RGD 多肽能够特异性识别肿瘤细胞膜上高表达的 $\alpha_v\beta_3$ 受体;研究结果表明其比未连接 RGD 多肽的 PET-MRI 探针具有更好的对肿瘤成像能力(图 2)。Hajdu 等^[49]设计了一种叶酸靶向的 PET-MRI 双模态自组装纳米探针,对肿瘤具有较好的

定位诊断效果。Misri 等^[50]发展了一种针对¹¹¹In 标记的抗间皮素抗体连接 SPION 的间皮瘤特异性 SPECT-MRI 双模态分子探针,显示了良好的间皮素阳性肿瘤的成像能力。应用⁶⁸Ga 标记的 PSMA 前列腺癌特异性 PET-MRI 分子显像显示了较好的成像效果,对于血清中前列腺特异抗原(Prostate specific antigen, PSA)水平增加较低的前列腺癌患者,这是一种较为理想的成像手段^[51~54]。Hartenbach 等^[53]研究表明,¹⁸F-Choline 联合高分辨的 T2W-MR 影像显著提高了前列腺癌成像的特异性。¹⁸F-Choline 和前列腺癌特异性示踪剂(如⁶⁸Ga 标记的 PSMA 双示踪剂)联合应用多参数 MR 影像,能显示非常精确的前列腺癌特征。

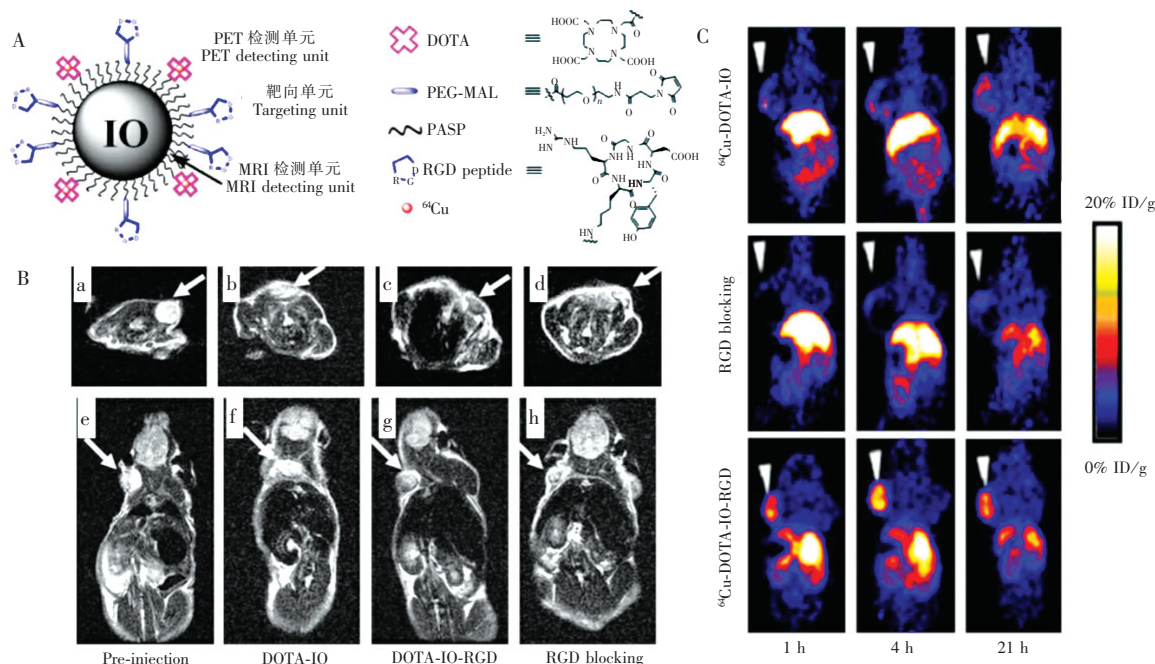


图2 (A) 基于氧化铁纳米粒子的 PET-MRI 探针设计演示; (B) 注射前及注射不同纳米探针 4 h 后 U87MG 裸鼠肿瘤 MR T2W 影像: (a) (e) 注射前, (b) (f) DOTA-IO, (c) (g) DOTA-IO-RGD, (d) (h) DOTA-IO-RGD 及同时用 c(RGDyK) 封闭; (C) U87MG 荷瘤裸鼠分别注射⁶⁴Cu-DOTA-IO, ⁶⁴Cu-DOTA-IO-RGD, 或⁶⁴Cu-DOTA-IO-RGD 及同时使用 c(RGDyK) 封闭第 1、4、21 h 后全身 PET 影像^[48]

Fig. 2 (A) Schematic illustration of PET/MRI probe based on iron oxide (IO) nanoparticle. (B) T2-weighted MR images of nude mice bearing U87MG tumor before injection of IO nanoparticles ((a) and (e)) and at 4 h after tail-vein injection of DOTA-IO ((b) and (f)), DOTA-IO-RGD ((c) and (g)), and DOTA-IO-RGD with blocking dose of c(RGDyK) ((d) and (h)). (C) Decay-corrected whole-body coronal PET images of nude mouse bearing human U87MG tumor at 1, 4 and 21 h after injection of 3.7 MBq of ⁶⁴Cu-DOTA-IO, ⁶⁴Cu-DOTA-IO-RGD, or ⁶⁴Cu-DOTA-IO-RGD with 10 mg of c(RGDyK) peptide per kilogram (300 μg of iron-equivalent IO particles per mouse)^[48]

3.3 光学成像和其它模式融合成像在肿瘤研究中的应用

近年来,由于大量联合光学成像的多模态分子探针被开发出来,因此光学和其它影像学技术融合的双模态及更多模态的成像方式得到了迅速发展^[55~61]。目前已经成功开发了多种基于 FI 或 BLI 和 CT、MRI、PET 等传统影像融合的多模态成像系统。临床前研究证明,FI 与 PET 或 CT 的多模态融合影像对肿瘤定位和量化研究具有重要价值^[55,56]。随着材料化学尤其是纳米技术的发展,出现了大量新型光学多模态分子探针,推动了其在肿瘤领域中的应用研究,并向肿瘤特异分子靶向性、多功能化、多参数成像方向发展。Chen 等^[57]研究表明,连接有 Legumain 特异性多肽底物的 NIRF 和 MR 双探针对 Legumain 表达阳性肿瘤的双模态成像效果,远高于连接非 Legumain 特异性多肽底物的 NIRF 和 MR 探针。来自同一个研究组的 Wu 等^[58]设计了一种 EGFR 特异靶向性 MR-光学双模态探针纳米探针: MnMEIO-

silane-NH₂-(Erb)-mPEG NPs则对 EGFR 阳性肿瘤有特异性成像能力。Scott 等^[59]利用 MRI-FI 系统对 EGFR 表达阳性的脑胶质瘤进行了 EGFR 密度定量分析。Hu 等^[61]利用金、钆复合纳米粒子发展了一种 NIRF-CT-MR 三模态显像探针并应用于乳腺肿瘤的多模态成像(图 3)。Lee 等^[62]采用¹²⁴I 标记的荧光上转换磁性纳米粒子连接 RGD 多肽实现了对 U87MG 肿瘤模型特异靶向性的 PET-MR-光学三模态成像。

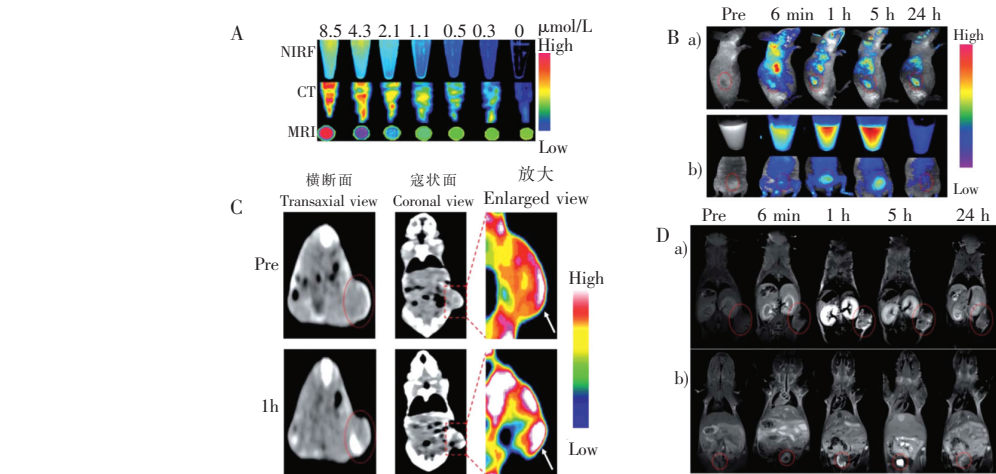


图 3 (A) 复合金-钆纳米粒子试管内 NIRF/CT/MRI 三模态影像;(B)和 MCF-7 荷瘤小鼠尾静脉注射金-钆复合纳米粒子后活体荧光成像;(C) MCF-7 荷瘤小鼠尾静脉注射金-钆复合纳米粒子后 CT 成像;(D) MCF-7 荷瘤小鼠尾静脉注射金-钆复合纳米粒子后 MRI 成像^[61]

Fig. 3 (A) *In vitro* NIRF/CT/MRI triple-modal imaging of hybrid gold-gadolinium NCs. (B) (a and b) *In vivo* FL imaging of MCF-7 tumor bearing mice after the tail-vein injection of the hybrid NCs. (C) *In vivo* CT images of MCF-7 tumor-bearing mice injected with the hybrid gold-gadolinium NCs. The arrow and red dotted circle indicate the tumor site. (D) (a and b) *In vivo* MRI images of MCF-7 tumor-bearing mice injected with the hybrid gold-gadolinium NCs. The arrow and red dotted circle indicate the tumor (a) and bladder (b) sites, respectively^[61]

3.4 基于报告基因的肿瘤多模态成像

报告基因表达成像又称转基因表达成像,是一种间接成像模式。由于稳定转染的报告基因可以随细胞分裂进入子细胞,更适合长期、稳定的跟踪成像,在细胞治疗、基因治疗、长期的疗效监测等方面具有优势。目前应用于肿瘤研究的报告基因种类已较为丰富,常用的包括光学报告基因(如 FLUC, RLUC, GLUC 等)、MRI 报告基因(如 Ferritin, TFR, Mag A, β -gal, CK, Tyr, LRP 等)和放射线核素显像报告基因(如 HSV1-tk, NIS, D2R 受体报告基因等)^[63,64]。由于基因构建的灵活性,能方便地利用报告基因构建多种形式的多模态成像方式,合理设计的多基因多模态基因报告系统已经被广泛应用到肿瘤成像研究^[65~68]。由于蛋白功能的多样性,一系列研究表明利用单基因实现多模态成像同样具有良好的可行性^[69,70]。Qin 等^[69]利用一种 18F 标记的黑色素靶向性放射性探针,实现了基于 Tyrosinase 单一报告基因的 PET-PAI-MRI 三模态成像。Patrick 等^[70]发现了一种新的金属转运蛋白报告基因 Oatp1a1。该基因可以有效地实现基于 Gd³⁺ 的 MR 阳性增强影像,同时可以实现基于¹¹¹In 转运的 SPECT 成像。另外,多项研究表明多模态报告基因成像联合肿瘤治疗基因能够实现治疗和监测一体化^[71~73]。Sekar 等^[73]设计了一种慢病毒载体介导的双自杀基因 HSV1-sr39TK-NTR 以及 EGFP-FLuc 融合基因系统,并成功转染三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231;使用 FI-PET-CT 进行双模态成像观察治疗效果,证实了诊疗一体化多模态影像基因报告系统的可行性。

3.5 其它肿瘤多模态成像

由于超声成像具有良好的实用性,一些联合超声的多模态肿瘤成像研究也得到了一定的关注^[74,75]。John 等^[75]报道了一种连接 RGD 多肽的多功能蛋白微球,实现了肿瘤 US-MR-光学三模态成像,该微球还具有携带治疗性药物的能力。其它一些较近出现的影像技术,如光声、热声、磁声、拉曼成

像等,及其在肿瘤多模态成像中的应用研究尚处在初级阶段^[76],相信随着相应技术的不断进步和普及,将为肿瘤多模式成像增加更多新的方法。

近年来,肿瘤多模态成像不仅局限于单纯的影像学观察,多种诊疗一体化多模态、多功能影像手段得到了发展^[77~83]。特别是一些跟肿瘤诊治相关的干细胞、淋巴细胞、树突状(Dendritic cell, DC)细胞等的跟踪研究逐渐成为多模态影像技术的研究方向之一^[80~83]。Lee 等使用 hNIS 和增强型 Fluc 双基因标记 DC 细胞,并利用 PET-CT 和 BLI 多模态成像技术成功跟踪了 DC 细胞在小鼠淋巴组织中的迁移^[80]。这些研究证实了多模态成像在肿瘤细胞治疗、免疫治疗中应用的可行性。

4 展望

理论上,任何可行的两种或两种以上的成像方式均可组合成多模态成像方法,所以多模态成像的实现方式具有多样化的特性。多模态成像由于其相较于单一显像模式明显的优势及诱人的应用前景,近年发展迅猛,并应用于肿瘤早期诊断、疾病鉴别、个性化诊疗、疗效监测、预后判断,以及肿瘤发生发展、浸润转移、血管生成、分子生化改变等肿瘤相关事件等临床和临床前研究。但多模态成像技术还存在很多问题,如所使用的造影剂(分子探针)的安全性、从实验室研究到临床转化的可行性、检测成本导致医疗费用增加等。随着医学影像学及各交叉学科不断发展,尤其是新的同机融合影像设备的进步,以及更先进更优化、安全可靠的分子探针特别是多功能分子纳米探针的开发,多模态分子成像技术将为肿瘤影像技术带来一场重大变革,为肿瘤形成相关生化事件研究/发现提供新技术,并成为肿瘤诊治的利器。

References

- 1 Torre L A, Bray F, Siegel R L, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. *CA Cancer J. Clin.*, **2015**, 65(2): 87–108
- 2 Chen W, Zheng R, Baade P D, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu X Q, He J. *CA Cancer J. Clin.*, **2016**, DOI: 10.3322/caac.21338
- 3 Weissleder R. *Science*, **2006**, 312(5777): 1168–1171
- 4 James M L, Gambhir S S. *Physiol. Rev.*, **2012**, 92(2): 897–965
- 5 Weissleder R, Pittet M J. *Nature*, **2008**, 452: 580–589
- 6 Massoud T F, Gambhir S S. *Genes Dev.*, **2003**, 17: 545–580
- 7 Rudin M, Weissleder R. *Nat Rev. Drug Discov.*, **2003**, 2(2): 123–131
- 8 Hyafil F, Cornily J C, Feig J E, Gordon R, Vucic E, Amirbekian V, Fisher E A, Fuster V, Feldman L J, Fayad Z A. *Nat. Med.*, **2007**, 13(5): 636–641
- 9 Elrod D B, Partha R, Danila D, Casscells S W, Conyers J L. *Nanomedicine*, **2009**, 5(1): 42–45
- 10 Skajaa T, Cormode D P, Falk E, Mulder W J M, Fisher E A, Fayad Z A. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, **2010**, 30(2): 169–176
- 11 Aviv H, Bartling S, Kiesling F, Margel S. *Biomaterials*, **2009**, 30(29): 5610–5616
- 12 Lee D E, Koo H, Sun I C, Ryu J H, Kim K, Kwon I C. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41: 2656–2672
- 13 Pan D, Williams T A, Senpan A, Allen J S, Scott M J, Gaffney P J, Wickline S A, Lanza G M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131(42): 15522–15527
- 14 Khlebtsov N, Bogatyrev V, Dykman L, Khlebtsov B, Staroverov S, Shirokov A, Matora L, Khanadeev V, Pylaev T, Tsyganova N, Terentyuk G, Khlebtsov B, Staroverov S, Shirokov A. *Theranostics*, **2013**, 3: 167–180
- 15 Key J, Leary J F. *Inter. J. Nanomed.*, **2014**, 9(7): 711–726
- 16 Gore J C, Manning H C, Quarles C C, Waddell K W, Yankeelov T E. *Magn. Reson. Imaging*, **2011**, 29(5): 587–600
- 17 Haris M, Yadav S K, Rizwan A, Singh A, Wang E, Hariharan H, Reddy R, Marincola F M. *J. Transl. Med.*, **2015**, 13: 313
- 18 Sossi V, Ruth T J. *J. Neural Transm.*, **2005**, 112: 319–330
- 19 Van H R. *Fitzgerald T L. JOP*, **2008**, 9: 704–707
- 20 Yuan J, Zhang H, Kaur H, Oupicky D, Peng F. *Mol. Imaging*, **2012**, 12(3): 203–212

- 21 Xavier C, Vaneycken I, D'huyvetter M, Heemskerk J, Keyaerts M, Vincke C, Devoogdt N, Muyldermans S, Lahoutte T, Caveliers V. *J. Nuclear Med.*, **2013**, 54(5): 776–784
- 22 Hellebust A, Richards-Kortum R. *Nanomedicine*, **2012**, 7(3): 429–445
- 23 Ye Y, Chen X. *Theranostics*, **2011**, 1:102–126
- 24 Loening A M, Dragulescu-Andrasi A, Gambhir S S. *Nat. Methods*, **2010**, 7: 5–6
- 25 Zhu B, Wu G, Robinson H, Wilganowski N, Hall M A, Ghosh S C, Pinkston K L, Azhdarinia A, Harvey B R, Sevick-Muraca E M. *Mol. Imaging Biol.*, **2013**, 15: 560–568
- 26 Wang F, Banerjee D, Liu Y, Chen X, Liu X. *Analyst.*, **2010**, 135(8): 1839–1854
- 27 Willmann J K, Paulmurugan R, Chen K, Gheysens O, Rodriguez-Porcel M, Lutz A M, Chen I Y, Chen X, Gambhir S S. *Radiology*, **2008**, 246: 508–518
- 28 Yang F, Chen Z Y, Lin Y. *Curr. Pharm. Des.*, **2013**, 19(8): 1516–1527
- 29 Wang L, Li L, Guo Y, Tong H, Fan X, Ding J, Huang H. *Prostate.*, **2013**, 73(11): 1147–1158
- 30 Rossier C, Dunet V, Matzinger O, Prior J O. *Cancer Radiother.*, **2012**, 16(2): 152–163
- 31 Cuaron J, Dunphy M, Rimner A. *Front Oncol.*, **2012**, 2: 208
- 32 Krause B J, Herrmann K, Wieder H, Zum Buschenfelde C M. *J. Nucl. Med.*, **2009**, 50(Suppl1): 89S–96S
- 33 Su H, Bodenstein C, Dumont R A, Seimbille Y, Dubinett S, Phelps M E, Herschman H, Czernin J, Weber W. *Clin. Cancer Res.*, **2006**, 12: 5659–5667
- 34 Huang F Y, Lee T W, Kao C H, Chang C H, Zhang X, Lee W Y, Chen W J, Wang S C, Lo J M. *Cancer Biother. Radiopharm.*, **2011**, 26: 717–725
- 35 Chalkidou A, Landau D B, Odell E W, Cornelius V R. *Eur. J. Cancer.*, **2012**, 48(18): 3499–3513
- 36 Chang Y J, Chang C H, Yu C Y, Chang T J, Chen L C, Chen M H, Lee T W, Ting G. *Nucl. Med. Biol.*, **2010**, 37: 95–104
- 37 Demetri G D, Heinrich M C, Fletcher J A, Fletcher C D, van den Abbeele A D, Corless C L, Antonescu C R, George S, Morgan J A, Chen M H, Bello C L, Huang X, Cohen D P, Baum C M, Maki R G. *Clin. Cancer Res.*, **2009**, 15: 5902–5909
- 38 Wardak M, Schiepers C, Dahlbom M, Cloughesy T, Chen W, Satyamurthy N, Czenin J, Phelps M E, Huang S C. *Clin. Cancer Res.*, **2011**, 17(20): 6553–6562
- 39 Dijkers E C, Oude Munnink T H, Kosterink J G. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2010**, 87: 586–592
- 40 Heskamp S, van Laarhoven H W, Molkenboer-Kuening J D, Bouwman W H, van der Graaf W T, Oyen W J, Boerman O C. *Mol. Pharm.*, **2012**, 9(8): 2314–2321
- 41 Afshar-Oromieh A, Zechmann C M, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart H G, Holland-Letz T, Hadaschik B A, Giesel F L, Debus J, Haberkorn U. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, **2014**, 41(1): 11–20
- 42 Eschmann S M, Pfannenberger A C, Rieger A, Aschoff P, Müller M, Paulsen F, Anastasiadis A, Claussen C D, Bares R, Schlemmer H P. *Nuklearmedizin.*, **2007**, 46: 161–168
- 43 Partovi S, Thomas S, Traughber B J, Ellis R, Faulhaber P. *Pract. Radia. Oncol.*, **2013**, 3(2 Suppl 1): S27
- 44 Boss A, Bisdas S, Kolb A, Hofmann M, Ernemann U, Claussen C D, Pfannenberger C, Pichler B J, Reimold M, Stegger L. *J. Nucl. Med.*, **2010**, 51(8): 1198–1205
- 45 Donati O F, Hany T F, Reiner C S, Schulthess G K, Marincek B, Seifert B, Weishaupt D. *J. Nucl. Med.*, **2010**, 51(5): 692–699
- 46 Al-Nabhani K Z, Syed R, Michopoulou S, Alkalbani J, Afaq A, Panagiotidis E, O'Meara C, Groves A, Ell P, Bomanji J. *J. Nucl. Med.*, **2014**, 55(1): 88–94
- 47 Heiss W D, Raab P, Lanfermann H. *J. Nucl. Med.*, **2011**, 52: 1585–1600
- 48 Lee H Y, Li Z, Chen K, Hsu A R, Xu C, Xie J, Sun S, Chen X. *J. Nucl. Med.*, **2008**, 49: 1371–1379
- 49 Hajdu I, Trencsényi G, Bodnár M, Emri M, Bánfalvi G, Sikula J, Márián T, Kollár J, Vámosi G, Borbély J. *Anticancer Res.*, **2014**, 34(1A): 49–59
- 50 Misri R, Meier D, Yung A C, Kozlowski P, Hafeli U O. *Nanomedicine*, **2012**, 8(6): 1007–1016
- 51 Eder M, Neels O, Müller M, Bauder-Wüst U, Remde Y, Schüfer M, Hennrich U, Eisenhut M, Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Kopka K. *Pharmaceuticals*, **2014**, 7: 779–796

- 52 Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel F L, Holland-Letz T, Linhart H G, Eder M, Eisenhut M, Boxler S, Hadaschik B A, Kratochwil C, Weichert W, Kopka K, Debus J, Haberkorn U. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, **2015**, 42: 197–209
- 53 Hartenbach M, Hartenbach S, Bechtloff W, Danz B, Kraft K, Klemenz B, Sparwasser C, Hacker M. *Clin. Cancer Res.*, **2014**, 20: 3244–3253
- 54 Bailey D L, Pichler B J, Gückel B, Barthel H, Beer A J, Bremerich J, Czernin J, Drzezga A, Franzius C, Goh V, Hartenbach M, Iida H, Kjaer A, la Fougère C, Ladefoged C N, Law I, Nikolaou K, Quick H H, Sabri O, Schäfer J, Schäfers M, Wehrl H F, Beyer T. *Mol. Imaging Biol.*, **2015**, 17(5): 595–608
- 55 Zhang B, Liu S, Liu F, Zhang X, Xu Y, Luo J, Shan B, Bai J. *J. Biomed. Optics*, **2011**, 16(12): 120511–120513
- 56 Ale A, Ermolayev V, Herzog E, Cohrs C, de Angelis M H, Ntziachristos V. *Nat. Methods*, **2012**, 9(6): 615–620
- 57 Chen Y, Wu S C, Chen C Y, T S C, Cheng T L, Huang Y F, Yuan S S, Wang Y M. *Biomaterials*, **2014**, 35: 304–315
- 58 Wu S C, Lin K L, Wang T P, Tzou S, Singh G, Chen M H, Cheng T L, Chen C Y, Liu G, Lee T, Hu S, Wang Y M. *Biomaterials*, **2013**, 34(16): 4118–4127
- 59 Davis S C, Samkoe K S, Tichauer K M, Sexton K J, Gunn Jason R, Deharvengt S J, Hasan T, Pogue B W. *PNAS*, **2013**, 22(110): 9025–9030
- 60 Carbary-Ganz J L, Welge W A, Barton J K, Utzinger U. *J. Biomed. Optics*, **2015**, 20(9): 096015
- 61 Hu D H, Sheng Z H, Zhang P F, Yang D Z, Liu S H, Gong P, Gao D Y, Fang S T, Ma Y F, Cai L T. *Nanoscale.*, **2013**, 5(4): 1624–1628
- 62 Lee J, Lee T S, Ryu J, Hong S, Kang M, Im K, Kang J H, Lim S M, Park S, Song R. *J. Nucl. Med.*, **2013**, 54: 96–103
- 63 Barder P, Serganova I, Blasberg B G. *J. Nucl. Med.*, **2013**, 54: 167–172
- 64 Lyons S K, Patrick P S, Brindle K M. *Cold Spring Harb Protoc.*, **2013**: 685–699
- 65 Hong H, Yang Y N, Cai W. *Cold Spring Harb Protoc.*, **2011**: 354–365
- 66 Pritha R, Roger T, Sanjiv S G. *Cancer Res.*, **2007**, 67: 3085–3093
- 67 Chen R, Parry J J, Akers W J, Berezin M Y, Naqa I M E, Achilefu S, Edwards W B, Rogers B E. *J. Nucl. Med.*, **2010**, 51: 1456–1463
- 68 Hsieh Y J, Hwu L, Ke C C, Yeh S H, Lin C F, Chen F D, Wang H E, Lin K P, Chen R C, Liu R S. *Bio. Med. Res. Inter.*, **2014**: 605358
- 69 Qin C, Cheng K, Chen K, Hu X, Liu Y, Lan X, Zhang Y, Liu H, Xu Y, Bu L, Su X, Zhu X, Meng S, Cheng Z. *Scientific Reports.*, **2013**, 3: 1490
- 70 Patrick P S, Hammersley J, Loizou L, Kettunen M I, Rodrigues T B, Hu D E, Tee S S, Hesketh R, Lyons S K, Soloviev D, Lewis D Y, Aime S, Fulton S M, Brindle K M. *PNAS*, **2014**, 111(1): 415–420
- 71 Chan C T, Reeves R E, Geller R, Yaghoubi S S, Hoehne A, Solow-Cordero D E, Chiosis G, Massoud T F, Paulmurugan R, Gambhir S S. *PNAS*, **2012**, 109(37): E2476–E2485
- 72 Liu L, Mason R P, Gimi B. *Cancer Letters.*, **2015**, 356: 462–469
- 73 Sekar T V, Foygel K, Ilovich O, Paulmurugan R. *Theranostics*, **2014**, 4(5): 460–474
- 74 Fan X, Wang L, Guo Y, Tong H, Li L, Ding J, Huang H. *Nanotechnology*, **2013**, 24(32): 32510
- 75 John R, Nguyen F T, Kolbeck K J, Chaney E J, Marjanovic M, Suslick K S, Boppert S A. *Mol. Imaging. Biol.*, **2012**, 14: 17–24
- 76 GUO Yan-Li, FAN Xiao-Zhou. *J. Third Mil. Med. Univ.*, **2014**, 36(1): 6–10
郭燕丽, 范校周. 第三军医大学学报, **2014**, 36(1): 6–10
- 77 Chen H D, Liu F Y, Lei Z, Ma L N, Wang Z X. *RSC Advances*, **2015**, 5: 84980–84987
- 78 Mitra R N, Doshi M, Zhang X, Tyus J C, Bengtsson N, Fletcher S, Page B D, Turkson J, Gesquiere A J, Gunning P T, Walter G A, Santra S. *Biomaterials*, **2012**, 33(5): 1500–1508
- 79 Huang X, Zhang F, Wang H, Niu G, Choi K Y, Swierczewska M, Zhang G, Gao H, Wang Z, Zhu L, Choi H S, Lee S, Chen X. *Biomaterials*, **2013**, 34(7): 1772–1780
- 80 Lee H W, Yoon S Y, Singh T D, Choi Y J, Lee H J, Park J Y, Jeong S Y, Lee S W, Ha J H, Ahn B C, Jeon Y H, Lee J. *Sci. Rep.*, **2015**, 5: 09865

- 81 Liu F Y, He X X, Lei Z, Liu L, Zhang J P, You H P, Zhang H M, Wang Z X. *Adv. Healthcare Mater.*, **2015**, 4: 559–568
- 82 Chen Y C, Wen S, Shang S A, Cui Y, Luo B, Teng G J. *Cytotherapy*, **2014**, 16(5): 699–710
- 83 Noh Y W, Jang Y S, Ahn K J, Lim Y T, Chung B H. *Biomaterials*, **2011**, 32(6): 6254–6263

Progress of Multimodal Molecular Imaging Technology in Diagnosis of Tumor

LI De-Zhi^{1,3}, CHEN Hong-Da², BI Feng^{*1}, WANG Zhen-Xin^{*2}

¹(Department of Medical Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

²(State Key Laboratory of Electroanalytical Chemistry, Changchun Institute of Applied Chemistry,
Chinese Academy of Sciences, 5625 Renmin Street, Changchun 130022, China)

³(Department of Oncology, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, China)

Abstract The multimodal molecular imaging technology integrates the advantages of variant imaging methods which can provide a more comprehensive and accurate information in cancer diagnosis, and realize timely personalized diagnosis of tumor at molecular and cellular level, quantitatively dynamic monitoring of tumor, etc. This review introduces the basic concepts of multimodal molecular imaging, implementation methods and recent research progress of the applications in tumor diagnosis. The development trend of multimodal molecular imaging in tumor diagnosis is also prospected.

Keywords Multimodal imaging; Molecular imaging; Molecular probe; Nanomaterial; Gene reporter; Tumor; Review

(Received 29 February 2016; accepted 12 May 2016)

This work was supported by the Major State Basic Research Development Program (No. 2011CB935800)

2016 全国生命分析化学学术大会通知 (第一轮)

为进一步促进我国生命分析化学研究的发展,加深学者之间的交流,强化学科交叉,由国家自然科学基金委员会化学科学部主办,南京大学、北京大学、清华大学和中国科学院化学研究所共同承办的“2016 全国生命分析化学学术大会”将于 2016 年 12 月 16–19 日在南京召开。与前三届会议的宗旨一致,本次会议仍然以形成自由研讨的氛围,让思想撞击出火花,使创造力突涌为目的,集小智为大智,化零散为整体,逐渐形成我国生命分析化学研究的独特战略思路,壮大具有特殊战斗力的我国生命分析化学研究队伍,开创生动活泼的生命分析化学研究新局面。

本次会议除有关学术报告外,还将设立 5–8 个生命分析化学重大学术问题主题讨论会,和青年科学家专场报告。欢迎代表们提出您认为有价值的讨论主题或建议。

拟讨论的主题:(1)生命分析样品处理方法,(2)生物及环境复杂样品分析,(3)组学分析方法,(4)单细胞、单分子及活体分析,(5)临床、医药与法庭分析,(6)化学生物学分析方法,(7)生物成像分析,(8)新仪器与新技术,(9)食品、药品安全及突发公共事件应对。有意参加研讨会的各方代表请尽快报名并将回执和论文摘要通过会议网站(<http://2016acls.nju.edu.cn>)或者通过 E-mail 邮件方式直接发送给会议联系人。

论文摘要提交截止日期:2016 年 10 月 30 日。

报到日期:2016 年 12 月 16 日全天

会议时间:2016 年 12 月 17–19 日,19 日下午 2:00 后可以离会。

会议地点:南京国际展览中心(南京市玄武区龙蟠路 88 号)

稿件联系人:鞠熷先教授,南京大学生命分析化学国家重点实验室, hxju@nju.edu.cn。

会务联系人:徐静娟教授,南京大学生命分析化学国家重点实验室, xujj@nju.edu.cn。