

· 述 评 ·

抓住核心问题,卓有成效地开展分子影像学研究

魏光全 滕皋军 卢光明 高宏

医学领域正悄然发生着一场革命,特别是人类基因组计划的完成,为实现个体化危险因素的评估、预防和医学干预提供了可能。伴随不断涌现的“组科学(omics)”,如功能基因组学、蛋白组学、药物基因组学等研究的进展及系统生物学的推广,个体化医疗(personalized medicine)将逐渐成为现实^[1-6]。分子影像能够无创或微创、可重复地提供在体、定量、实时、可视化分子及基因信息,甚至是多分子相互作用的信息,这些独特、真实的个体信息正是个体化医疗的前提。分子影像不仅是基础研究中具有诸多优势的重要手段,而且将成为基础研究成果转化到临床应用的重要桥梁^[4]。另外,随着生物材料学(如多功能纳米材料)的进展,分子影像学将模糊诊断与治疗的界限。分子影像学的进展与靶向治疗(targeting therapeutics)相辅相成,可以解决靶向治疗中面临的诸多关键问题,如在分子水平实时评价治疗效果。分子影像学在药物开发过程中也具有明显而巨大的优势^[7]。分子影像学必将在疾病的预防与临床医学干预决策的优化及个体化医学模式中起到主导作用。

在过去的几年中,分子影像学研究取得了巨大进展。目前,常用的分子显像包括直接显像、间接显像和标志物显像(biomarker imaging)。除了间接显像(目前常用方法为报告基因成像)外,分子特异性探针构建与表征是分子影像学研究的核心理内容^[6,8]。在实际研究工作中,成像对象——“靶”的选择尤其重要。由于靶向探针的构建与生物学特性研究耗费巨大,“靶”的选择可能决定最终科研成果与临床应用价值,需要慎之又慎。根据基础医学研究成果,考察“靶”的生物学功能,尤其是在病理过程中的作用,是选择合适成像“靶”的依据。一般的选择标准是选择的“靶”与某种疾病的发生、发展及

转归密切相关,或其变化过程反映治疗效果,如血管生成中的整合素 α_3 、上皮细胞上的黏蛋白-1(mucin-1)、细胞凋亡过程中的磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)以及多药耐药相关蛋白(multidrug resistance MDR1 P-glycoprotein, Pgp)等均是理想的靶标;另外,选择成像靶标还需要考虑其位置(细胞膜上或者细胞膜内、血脑屏障内外等)与表达量。针对不同部位的分子靶标,宜采取合适的探针构建策略,如在分子探针中增加跨膜肽或转染剂等以促进探针向膜内转移,采用腐胺(putrescine)修饰的探针有利于通过血脑屏障等。

常用的分子特异性探针多由信号组件(signaling component)与亲和组件(affinity component)等部件组成。对于 MR 分子及细胞成像而言,单纯的信号组件在体外、体内细胞标记与细胞成像方面都有广泛应用,如超微超顺磁性氧化铁原位标记巨噬细胞检测炎症与器官移植排斥反应,体外标记干细胞观测其体内移行与转归等。肿瘤细胞的标记与可视化研究是肿瘤生物学行为研究的重要手段,无论是靶细胞吞噬或胞饮功能调控,还是氧化铁纳米颗粒大小控制、表面修饰与功能化等方面的研究,尤其是既是靶向成像载体又是治疗媒介,可同时被 MR、正电子发射计算机断层成像(PET)及光学手段检测到的多功能纳米颗粒的研制,都有重要的意义^[9-10]。具有超顺磁性及近红外荧光双重特性的多模式探针的应用,不仅可在脑肿瘤术前 MR 评估方面,而且在肿瘤切除术中荧光监测其边界与切除程度方面都有重要的指导作用,可克服由于术中脑移位引起的术前 MR 图像与术中实时情况不匹配的缺陷;类似的应用还包括乳腺癌术前前哨淋巴结 MR 评估与术中切除的可视化监测等。而兼有诊断、靶向治疗双重功能的“探针”,实现了诊治的有机结合,将进一步模糊治疗与诊断的界限,有力推进个体化医疗的进程^[9-10]。

在分子特异性探针构建中,传统的以单克隆抗体为亲和组件的方法,逐渐被单链抗体、短肽以及小分子化学物所取代。与抗体相比,短肽与小分子更

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院放射科(魏光全);东南大学附属中大医院放射科 江苏省分子影像与功能影像重点实验室(滕皋军);南京军区总医院医学影像科(卢光明);中华放射学杂志编辑部(高宏)

易于合成和纯化,体内应用面临的问题较少(如免疫原性低),价格也相对便宜,在分子成像应用方面的前景更加乐观。分子建模、噬菌体呈现技术(phage display)与高通量组合化学技术大大提高了分子特异性探针的研发速度。以小分子量短肽或化合物为亲和组件的探针库的构建具有重要意义,有望很快获得优化的理想探针;而利用噬菌体呈现技术筛选、优化并构建小分子化合物库越来越引起重视^[11]。另外,适体(aptamers)与树突状分子(dendrimers)在分子影像学中的应用也值得关注。多模式成像(multimodality imaging)具有诸多优势,如整合各成像手段的优势,克服其缺陷;同时获得更多的生物信息量;加速基础研究向临床应用的转化等。以PET-CT为代表的多模式成像在许多领域发挥着重要作用,PET-MR也已经出现。开发可同时适用于多成像模式的探针,整合各种分子影像技术手段的优势,将极大地推进分子影像学由实验室走向临床,必将成为分子影像学领域的重要课题^[9-11]。

应用化学或生物物理方法优化探针,使之具有合理的体内生物学行为,包括稳定性、高信噪比等是探针构建中必须考虑的重要课题。降低背景噪音、提高成像敏感性常用的方法有:(1)调整探针化学结构或减小探针直径,以增加肾排泄;(2)成像前应用清除剂(clearing agents)清除血液循环中的探针;(3)预定位技术(pretargeting approach)的应用将亲和组件与信号组件分别送入体内,待清除速率缓慢的亲和组件浓聚于靶部位,其余从血液内代谢完毕后,再注入信号组件;(4)构建可活化的“智能探针”(smart probes),信号组件只有在与靶作用后,才能呈现可供探测到的信号;(5)经细胞内酶底物转化为可被捕获产物的应用;(6)优化亲和组件,如以多价(multivalency)抗体取代单价抗体等。

分子影像学技术平台的建立,还有许多亟待解决的问题,如MR分子成像的敏感性差;核医学技术的空间分辨率低;光学成像背景噪音大、组织穿透性低;探针免疫原性与体内运输;以及各成像手段数据的整合与后处理等。当然,分子影像学技术的临床和社会、经济效益,以及市场需求也是影响其发展的至关重要因素。

分子影像学起源于分子和细胞生物学以及成像

技术与化学,其发展的主要基础不是影像设备硬件的研发,而是分子生物学的进展与探针的开发^[6]。分子影像学作为一门新兴学科,具有多学科交叉和融合的特征。以生命科学问题为核心,积极汲取“基础动力学科”的发展成果,多学科、多角度交叉合作,注重技术融合与设备革新是分子影像学发展的基础。从分子影像学研究的核心内容分析,没有一个合理的团队,对于广大临床影像学工作者而言,开展卓有成效的研究工作近乎不可想象。现阶段,组建包括各相关学科研究人员在内的研究团队,开展多学科合作研究,是切实可行的举措。

机遇与挑战并存。分子影像学为我们描绘了一幅理想蓝图,但从实验室到临床的路并非一条坦途。我们应满怀信心,抓住核心问题,开展创新性研究,在分子影像学研究以及未来的个体化医学实践中作出贡献。

参 考 文 献

- [1] Weissleder R. Molecular imaging in cancer. *Science*, 2006, 312: 1168-1171.
- [2] Arbab AS, Liu W, Frank JA. Cellular magnetic resonance imaging: current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices*, 2006, 3: 427-439.
- [3] Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Molecular imaging of cardiovascular disease. *Circulation*, 2007, 116: 1052-1061.
- [4] Massoud TF, Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes Dev*, 2003, 17: 545-580.
- [5] Herschman HR. Molecular imaging: looking at problems, seeing solutions. *Science*, 2003, 302: 605-608.
- [6] Hengerer A, Wunder A, Wagenaar DJ, et al. From genomics to clinical molecular imaging. *Proceedings of the IEEE*, 2005, 93: 819-828.
- [7] Rudin M, Weissleder R. Molecular imaging in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2: 123-131.
- [8] Sosnovik DE, Weissleder R. Emerging concepts in molecular MRI. *Curr Opin Biotechnol*, 2007, 18: 4-10.
- [9] McCarthy JR, Jaffer FA, Weissleder R. A macrophage-targeted theranostic nanoparticle for biomedical applications. *Small*, 2006, 2: 983-987.
- [10] Lanza GM, Winter P, Caruthers S, et al. Novel paramagnetic contrast agents for molecular imaging and targeted drug delivery. *Curr Pharm Biotechnol*, 2004, 5: 495-507.
- [11] Kelly KA, Clemons PA, Yu AM, et al. High-throughput identification of phage-derived imaging agents. *Mol Imaging*, 2006, 5: 24-30.

(收稿日期:2007-10-08)

(本文编辑:张晓冬)