

分子影像学是未来医学影像学发展的方向和主导

申宝忠

在过去的一个世纪里,医学影像学发展的主要动力来自物理学和计算机科学,而 21 世纪主要的影响因素将是基因组学和生物化学。随着人类基因组测序工作的完成以及基因和蛋白质组学研究的不断进展,以细胞病理学为基础的现代医学正逐步向分子医学方向发展。作为分子医学的重要组成部分,分子影像学无疑将成为 21 世纪医学影像学发展的趋势和主导,成为连接分子生物学等基础学科与临床医学的桥梁,对现代和未来医学模式将会产生革命性的影响。

一、国内外研究现状

分子影像学的研究始于 20 世纪 90 年代初,自 90 年代中后期得以迅速发展。1999 年 Weissleder 首先阐述了分子影像学的定义:“分子成像广义的可定义为在细胞和分子水平对生物学过程的活体评定和测量。与经典影像学不同,它检测作为疾病基础的分子异常,而不是分子变化的终期效应”^[1]。

短短 10 余年,分子影像学以惊人的速度发展,哈佛大学、斯坦福大学、麻省理工大学、牛津大学等著名大学纷纷成立了分子影像研究中心,并取得了丰硕的研究成果。国外学者已经应用分子成像对疾病的组织表现型、酶活性及基因表达等方面进行了深入研究,相关研究已经达到细胞、分子甚至基因水平。在细胞水平,用分子成像活体示踪影像学标记的细胞,已成功用于监测病变内的炎性细胞浸润及细胞移植治疗中移植干细胞在活体内的迁移、分化情况^[2-3];在分子水平,通过标记与靶组织特异性识别并能与之结合的分子,动态观察疾病的发生、发展过程,可同时监测多个生物事件,并对其进行时间和空间上的研究。这些过程包括:细胞代谢异常、细胞表面受体表达异常、酶活性异常、细胞凋亡、肿瘤血管生成等^[4-5];在基因水平,应用报告基因(包括双报告基因及多报告基因)成像,可间接反映目的基

因的表达情况,目前已成功实现了对基因治疗过程的活体监测,并应用于肿瘤的发生、生长、转移及其他特性的研究^[6]。

国内自 2002 年起开始分子影像学研究工作。2002 年 10 月在杭州举行的主题为“分子影像学”的第 194 次香山科学会议就分子影像学的研究现状、未来发展方向及其重大意义等问题进行了广泛的交流和讨论。参加本次会议的学者来自于跨度很大的多个学科,但少有医学影像学专家。2004 年 4 月,在哈尔滨举办了以国内著名医学影像专家为主的国内首届国际分子影像学研讨会,就相关学科的最新发展动态进行了深入的交流,并达成以下会议共识:(1) 分子影像学是一门极具发展潜力的新兴交叉学科,广大影像工作者应该尽快了解这门学科的前沿并切实把相关研究工作开展起来;(2) 我国与发达国家相比,在分子影像学研究领域有很大差距,但分子影像学是一门新兴学科,还有许多研究空白,这为我们迅速选择研究切入点提供了机会,如果及时把握机会,就会迎头赶上;(3) 要构建分子影像发展平台,增进国内外和学科间的交流,加强合作,共同推动我国分子影像学快速向前发展。此后,分子影像学在国内引起广泛重视。目前在肿瘤光学报告基因成像^[7]、肿瘤免疫成像^[8]及移植细胞示踪^[9]等方面取得了一些成绩。虽然近几年致力于该方面研究的学者越来越多,但实际工作成果很少,相比于国际上分子影像学的迅猛发展,差距很大。

二、最新发展动向

分子影像学是一门新兴的多学科交叉学科:依靠分子生物学来确认分子成像靶点;依靠放射化学和生物合成化学来指导合成相应的靶向分子探针;依靠药理学技术来优化探针以获得最佳靶向率、最佳活体内动力学参数;依靠影像技术来示踪活体内分子探针的分布情况。近年来,相关学科的发展促进了分子影像学的快速发展,国内外在探针合成、影像技术及设备等方面的研究都有了重大的进展,采

用放射性核素、顺磁性金属、荧光染料标记合成的探针对疾病的研究已经深入到肿瘤、心血管和神经系统疾病等各个领域。

(一) 分子探针合成

在多数情况下, 分子成像需要引入分子探针使其在体内参与生理活动, 并与成像靶点(如受体、酶和核酸)特异性结合, 利用高精度的成像技术获得分子信息来示踪体内特殊分子行径, 特别是对那些决定疾病进程的关键靶位进行成像。分子探针通常由亲和组件、信号组件和连接体 3 个部分组成, 有些探针可不含连接体, 连接体与亲和组件的连接不能影响其亲和特性。

目前应用于临床诊断的分子探针已经超过 20 种, 而在临床前期研究成功的分子探针已超过 100 种, 其中最有代表性的是智慧探针^[10]。智慧探针是经化学修饰的酶作用底物, 在与靶点相互作用后发生物理化学改变, 底物被酶特异性降解, 释放出对比剂或位移试剂。该探针仅在酶存在时才得以显像, 因此具有更高的敏感性和特异性。多功能探针^[11]是探针合成中的另一杰作, 是单一亲和组件通过连接体同时连接多种信号组件而成, 可同时满足多种成像模式, 从而使各种成像技术得以扬长避短, 实现最佳整合。同时采用 2 种或 2 种以上报告基因以满足多种成像模式的双报告基因(或多报告基因)成像也开始崭露头角。而用于多靶分子成像的最佳探针则是光学探针^[12]。由于光学成像可选择不同波长的激发光, 识别不同的荧光物质, 一种荧光物质可标记一种成像靶点, 用多种荧光物质标记多种成像靶点, 用不同波长的激发光就可实现多靶分子成像。

在探针合成过程中, 设计连接体并通过物理或化学方法用信号组件标记亲和组件的具体操作是难点, 另外保证分子探针顺利穿越生理屏障及必要的信号放大策略也是探针合成的关键问题, 这需要与相关领域专家的密切合作。

(二) 分子成像设备

分子成像对影像设备性能的要求较传统影像高。分子成像技术是采用低信息量、高特异性的探针达到临床诊断目的的, 这就对成像设备的灵敏度和分辨率提出了更高的要求。而所有影像设备系统分辨率的提高并不是无限的, 只有提高系统灵敏度才能提高系统时间分辨率, 但在一般情况下, 提高系统灵敏度和时间分辨率就会牺牲系统空间分辨率。因此, 最佳的分子成像系统应该是系统灵敏度、空间

分辨率和时间分辨率平衡的结果, 目前主要有以下几项技术。

1. 正电子发射计算机体层成像 (PET) 和 PET-CT: PET 和 PET-CT 代表了现代核医学分子成像技术的最高水平。PET 的最大优势是高系统灵敏度, 探测体内生物化学物质的灵敏度可达 $10^{11} \sim 10^{12}$ pmol/L 水平。主要缺陷是信息量小, 图像分辨率低, 特别是缺乏解剖学信息。目前临床上使用的 PET 空间分辨率一般为 0.50 cm, 应用于小动物研究的微 PET (micro-PET) 和微单光子发射计算机体层成像 (micro-SPECT) 的空间分辨率仅为 1.30 mm 与 1.25 mm, 这些缺陷很难通过核医学本身来解决。PET-CT 将 CT 所具备的高分辨率、可提供解剖结构信息、脏器组织血流灌注功能和 PET 独特的可提供细胞代谢、受体、酶和基因表达信息等功能有机结合在一起, 从蛋白质和基因水平研究和探讨疾病发生及发展的规律。

2. MR: MR 是目前公认的继 PET 和 PET-CT 之后, 最有希望进入临床实用阶段的分子成像技术。其最大优势是有良好的空间分辨 (μm) 和时间分辨率 (ms), 可同时获得解剖及生理信息, 这些正是核医学成像、光学成像和超声成像的弱点。MR 敏感性较低, 只能达到 $\mu\text{mol/L}$ (10^{-6} mol/L) 水平。

微 MRI (micro-MRI) 是 MR 分子成像技术的典范, 是目前许多发达国家 MR 研究的重点项目。它利用小型高场及超高场 MR 机产生显微镜水平的 MR 信号图像, 专用于小动物成像, 在转基因动物等实验研究中发挥了巨大的作用。与临床应用型 MR 机比较, micro-MRI 的扫描孔径小, 磁场强度高 (可达到 17.6 T), 梯度场强度高 (通常达 200 ~ 10 000 mT/m) 发射线圈敏感, 脉冲序列更有效, 三维成像设计更优越, 大大提高了空间分辨率及信噪比, 各向同性分辨率在活体组织可达到 50 μm , 在离体组织可达到 10 μm 甚至更小。

3. 光学成像: 光学成像技术是集高敏感性、高特异性、高时间分辨率和高空间分辨率 (30 ~ 60 μm) 等优点于一身的无创分子成像技术, 缺点则是探测深度有限。仅经过近 5 ~ 7 年的开发, 光学分子成像技术研究就取得了较大进展: 近红外检测的深度已从体表发展到浅层组织、深层组织, 甚至到整个人体 (如胸腔), 为光学分子成像进入临床应用提供了可能。临床前实验研究已经证实: 肿瘤组织发出的近红外荧光可以穿透 12 cm 的乳腺组织或肺组织、6 cm 的肌肉组织和 5 cm 的成人脑组织。检测

结果从单纯的数据(或数据曲线)表示到由二维、甚至三维图像表示。荧光介导的分子断层成像(fluorescence molecular tomography, FMT)技术现在已经实现完全定量化^[13],空间分辨率达到了0.5 mm。在一些特异性探针,如蛋白酶探针等的介导下,FMT技术对蛋白质的检测在准确性上可与蛋白质印记技术相媲美,具有无需活检即可确诊的能力。

4. 超声成像:近年来超声造影检测技术和微泡制备技术的不断革新,使其逐渐向特异性的分子成像方向发展。在微泡内部及表面连接与体内成像靶点特异性结合的亲和组件合成分子探针,经静脉注入后,超声微泡可经血液循环在心脏、血管内产生不同于组织背景的多普勒频率,从分子水平识别并较长时间停留于靶组织或靶器官,产生特异性影像,但要求成像设备具备高空间分辨率和时间分辨率。提高超声频率可获得高分辨率。但超声频率不能无限高,因为在频率提高的同时会降低超声穿透力。目前已经研制了频率高达40~200 MHz的超声生物显微镜(ultrasound biomicroscopy, UBM)和频率在200 MHz以上的超声显微镜(scanning acoustic microscopy, SAM),并已投入临床前的研究使用。近年的相关研究多集中在应用高频超声成像和多普勒技术进行小鼠心血管系统疾病的研究上^[14-15]。另外,Christopher等^[16]发现发射波为50 MHz的连续波脉冲彩色高频多普勒超声可观察到10 μm大小的微血管,在活体观察肿瘤血管生成和监测抗血管生成治疗疗效方面很有潜力。SAM作为一种病理学检查方法还不成熟,但其时间分辨率高达5 s、空间分辨率高达3 μm,是探测活细胞机械特性的众多方法中最具有发展潜力的超声成像技术。

另外,超声分子成像还可实现疾病的诊断和治疗并举,在微泡内部及表面结合治疗基因或药物,经静脉注入后,用超声照射靶区可使微泡发生破裂,在局部释放所携带的基因和药物,并使之经通透性增大的微血管和细胞膜进入靶血管和靶细胞。这既提高了药物和基因治疗的靶向性,又能增强药物和基因治疗疗效。

(三) 分子成像应用研究

目前,分子成像应用的重点仍是肿瘤研究^[17-18],已开发多种分子成像方法,成功用于对肿瘤分子水平的细节变化进行定性和定量分析,以早期发现、诊断、定性肿瘤并监测肿瘤治疗前后的变化。肿瘤分子成像的主要策略是引入与靶点特异性结合的分子探针对靶点进行直接成像,反映肿瘤特

异性抗体、肿瘤表面高表达的受体、肿瘤代谢异常、肿瘤血管生成、肿瘤细胞凋亡及酶活性变化等情况。报告基因成像是肿瘤分子成像的热点之一^[19],主要用于研究肿瘤基因表达情况和监测基因治疗的过程和效果。分子成像还可用于示踪肿瘤细胞和治疗药物、优化肿瘤患者个体化治疗方案、促进合成新的肿瘤治疗药物等方面的研究。

近年来,心血管疾病分子成像也逐渐成为研究的热点^[20-21],主要集中在血栓、动脉粥样硬化、心功能不全3个方面,针对心血管疾病的特征性分子改变进行成像,如炎症、细胞凋亡、巨噬细胞浸润、组织蛋白酶活性增强、血管生成引起的v3整合素高表达等。最近有学者利用多模式分子成像研究早期主动脉瓣疾病的蛋白水解酶活性和成骨性活动的异常,方法是通过引入不同荧光染料标记的探针,对主动脉缩窄病灶内异常激活的内皮细胞、异常的蛋白水解活动及异常的成骨活动进行定位,另用磁性荧光纳米粒子作为探针,定位病灶内的巨噬细胞^[22]。联合应用MR及近红外光学分子成像研究小鼠主动脉缩窄模型,已初步获得成功。另外,分子成像还可应用于炎症^[23]、蛋白质相互作用^[24]和细胞示踪等方面的研究。在特定分子治疗的疗效监测、药物开发及药物的临床效用观察以及示踪体内特定生物活动过程方面也颇有潜力^[25]。

三、对现代和未来医学模式将会产生的影响

(一) 改变当前诊断模式,实现“早早期”特异性诊断

分子成像重点放在DNA、RNA和蛋白质(酶和受体)水平,能够在疾病(如肿瘤)表型改变之前发现早期的分子变异及病理改变过程,而这些是传统手段无法检测到的。如肿瘤细胞分子在出现肿块的6年前即已发生改变,通过对肿瘤发生过程中关键标记物的分子成像,可在体内直接观察肿瘤起因、发生、发展等一系列病理生理变化和特征,而不单单是疾病终末期的解剖结构改变。应用分子成像将使疾病诊断模式从当今解剖、病理水平的非特异性诊断转变为分子、基因水平的特异性诊断。

(二) 改变传统的治疗模式,推进个性化治疗

传统的医学影像可提供疾病发生、发展的共性规律,但无法提供个性化的资料。这是因为只有在DNA、RNA和蛋白质水平才能够获得个性化的信息资料。利用分子成像探测疾病早期分子改变将直接影响患者的治疗:在疾病的发生、发展阶段进行有效的干预,往往可以逆转、阻止或延缓其发生。治疗模

式也将当前以手术、药物治疗、放化疗为主的共性化治疗转变为以细胞、分子和基因水平治疗等为主的个性化治疗。

(三) 加大影像诊断对治疗的作用

分子成像在药物及基因治疗的极早期就可以反映出治疗的疗效,如化疗药物的疗效评价,不必在治疗多个疗程后复查肿瘤的大小变化(这是非常不敏感的方法),只需研究治疗药物的作用靶点是否有变化、药物作用过程中一些关键的分子标记是否有改变,即可推断这种治疗是否产生效用。这种极其敏感的评价方法在临床各种药物治疗疗效评价中有着巨大的应用价值。在基因治疗监测方面,分子成像可直接观察基因载体在体内转基因表达的有效性;观察基因治疗药物是否到达治疗靶点;判断体内转基因情况以及其效率是否足够产生临床疗效;研究转基因后组织细胞分子学改变以及治疗作用机制。总之,分子成像将使影像诊断对疾病治疗的影响达到前所未有的水平。

(四) 实现诊断治疗一体化

通过对分子探针进行必要的修饰使之转变成具有治疗作用的物质,使诊断和治疗合二为一,将使影像诊断真正进入到治疗领域。另外,自杀基因治疗近年来在肿瘤治疗策略中备受青睐,其原理是用报告基因与目的基因转染肿瘤细胞,基因表达产物将使无毒性前体药物转变为毒性产物而杀死肿瘤细胞,实现在分子成像同时治疗肿瘤。我们还可以利用分子成像与影像导引治疗系统的结合在识别疾病的同时直接进行治疗,实现诊断治疗一体化。分子成像可以解决许多靶向治疗所遇到的问题,分子成像与靶向治疗相辅相成,必将使疾病治疗迈上一个新的台阶。

(五) 加快药物开发及临床应用进程

分子成像可以极大加快药物的研制、开发、临床前研究的进程。如肿瘤治疗药物的临床前疗效分析以往都是在实验动物身上进行的,主要观察移植瘤药物治疗后是否缩小,根据缩小的程度来比较不同药物疗效,从而筛选出最佳的药物进入临床前研究。这种方法对药物在体内如何起到抗癌作用等具体细节一无所知,极大延缓了药物的开发。而采用分子影像学的研究方法,通过设计特异性探针,直接在体内显示药物治疗靶点的分子改变,并建立高通量的影像分析系统,则非常有助于药物的筛选和开发。

四、面临的问题与挑战

当前,分子影像学的发展面临 2 个主要问题:一

是对疾病分子基础理解的局限性,二是靶向性探针合成困难。

尽管人类基因组计划已经完成了基因测序工作,但对基因表达调控和蛋白质功能的研究还不彻底,对疾病分子基础的研究还有许多问题亟待解决。单从基因治疗来看,有许多问题制约着基因治疗,也同时制约着基因成像。靶组织内转基因表达是否可以产生足够的治疗效应?在与前体药物联合作用时,转基因表达的最佳时机以及启动前体药物治疗的最佳时机如何?转基因表达在靶组织或器官内可持续多长时间?如何进行调控?因此,对疾病分子基础理解的局限性在一定程度上阻碍了分子成像的快速发展。

另一方面,分子成像的核心是分子探针,但到目前为止,在分子探针的设计上仅取得了有限的突破。主要原因是显像药物与治疗用药物相比,市场份额很小,并且影像部门与化学部门之间缺乏积极的交互作用,因此,探针合成作为分子成像发展的瓶颈迟迟未能攻克,成为当前阻碍分子成像发展的主要因素。此外,分子影像的进一步发展,必须依靠生物影像技术的进一步发展;必须依靠定量分析技术的发展;必须依靠化学探针技术的发展。纳米技术和基因排序技术的支持也不可或缺。

五、前景展望

(一) 分子探针合成是推动分子成像发展的最大动力

用高亲和力的探针进行目标识别和确认是活体内指定分子目标分析的先决条件,所以真正推动分子影像发展的最大动力是开发更多的分子探针,并加快临床前期研制成功的分子探针应用于临床分子成像的进程。新近在药物研发技术上的进展(如联合技术、高生产能力测试、通过基因科学进行的目标识别和确认)有力推动了这一过程迅速向前发展。当前治疗用药物直接对准约 500 个靶分子(45% 是受体,30% 是酶,25% 是其他目标),估计将来药物的靶分子将超过 5000 ~10 000 个,即至少是今天的 10 倍以上。新靶分子的出现必将促进新的分子成像探针的产生,从而有力推动分子影像学的发展进程。

(二) 多模式分子成像将成为分子影像学发展的主要模式

目前,分子影像学有许多成像手段,各种成像手段各有优势及缺陷和不足。除了继续开发微型设备外,通过整合各成像手段形成优势互补的多模式成

像会有更大的发展潜力和应用价值,也必将成为分子影像学的重要成像模式。

(三) 多学科合作是分子成像发展的必要条件

分子影像学融合了分子生物学、生物化学、数据处理、纳米技术、图像处理等技术,而各种技术均面临各自的挑战。如何将复杂的生物学过程变为活体直观地图像并应用于人体是我们所面临的挑战,要解决这个问题,必须实现必要的知识和技术整合,过去彼此独立的各学科专家要空前的团结合作、互相学习专业术语、建立不同学科交流合作的平台、培养具有综合素质的分子影像学人才等。

(四) 分子影像学应用前景广阔

分子成像是未来影像医学的优势领域,虽然其研究还处于起步阶段,但已经在基因治疗、药物筛选和肿瘤检测等方面取得了令人瞩目的研究成果。分子影像技术有着巨大的潜力,无论在基础研究,还是在临床应用中均有广阔的应用前景。分子成像可无创、重复的提供活体、实时、动态、可视化的分子或基因信息,同时进行定量研究,所获得的数据与常规研究手段所得到的数据比较,更加接近机体的真实情况,因此,将成为基础研究成果转化到临床应用的重要纽带。可以预见,今天的分子影像学研究会将在未来 5~15 年内对疾病的诊断、治疗产生直接的影响,使疾病在基因、分子水平上的早期诊断和监测以及更进一步地评价疗效成为可能。作为一名医务工作者,必须了解分子影像学研究进展的主流,掌握影像学最前沿的知识,还要积极地参与到基础研究中去,为分子影像学早日应用于临床作出贡献。

参 考 文 献

- [1] Weissleder R. Molecular imaging: exploring the next frontier (Review). Radiology, 1999, 212: 609-614.
- [2] Raoul D, Engberink O, Susanne M, et al. Comparison of SPIO and USPIO for in vitro labeling of human monocytes: MR detection and cell function. Radiology, 2007, 243: 467-474.
- [3] Trivedi RA, Mallawarachi C, U-King-Im JM, et al. Identifying inflamed carotid plaques using in vivo USPIO-enhanced MR imaging to label plaque macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26: 1601-1606.
- [4] Schirner M, Menrad A, Stephens A, et al. Molecular imaging of tumor angiogenesis. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1014: 67-75.
- [5] Torigian DA, Huang SS, Houseni M, et al. Functional imaging of cancer with emphasis on molecular techniques. CA Cancer J Clin, 2007, 57: 206-224.
- [6] Shin JH, Chung JK, Kang JH, et al. Noninvasive imaging for monitoring of viable cancer cells using a dual-imaging reporter gene. J Nucl Med, 2004, 45: 2109-2115.
- [7] 申宝忠, 王知非, 李任飞, 等. 小鼠 Lewis 肺癌移植瘤模型活体分子成像研究. 中华放射学杂志, 2004, 38: 418-422.
- [8] 柴青芬, 黄其鏊, 许乙凯, 等. 应用生物素-亲和素预定位技术

对荷人大肠癌裸鼠模型 MR 免疫显像的实验研究. 中华放射学杂志, 2001, 35: 941-946.

- [9] 薛静, 高培毅, 李晋, 等. 脑梗死大鼠脑内移植超顺磁性氧化铁颗粒标记神经干细胞后的 MR 示踪研究. 中华放射学杂志, 2006, 40: 122-126.
- [10] Alencar H, Funovics MA, Figueiredo J, et al. Colonic adenocarcinomas: near-infrared microcatheter imaging of smart probes for early detection: study in mice. Radiology, 2007, 244: 232-238.
- [11] Sosnovik DE, Nahrendorf M, Deliolanis N, et al. Fluorescence tomography and magnetic resonance imaging of myocardial macrophage infiltration in infarcted myocardium in vivo. Circulation, 2007, 115: 1384-1391.
- [12] Barrett T, Koyama Y, Hama Y, et al. In vivo diagnosis of epidermal growth factor receptor expression using molecular imaging with a cocktail of optically labeled monoclonal antibodies. Clin Cancer Res, 2007, 10: 1078-1119.
- [13] Nahrendorf M, Sosnovik DE, Waterman P, et al. Dual channel optical tomographic imaging of leukocyte recruitment and protease activity in the healing myocardial infarct. Circ Res, 2007, 100: 1218-1225.
- [14] Liang HD, Blomley MJ. The role of ultrasound in molecular imaging. Br J Radiol, 2003, 76: S140-S150.
- [15] Kaufmann BA, Sanders JM, Davia C, et al. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis with targeted ultrasound detection of vascular cell adhesion molecule-1. Circulation, 2007, 116: 276-284.
- [16] Christopher DA, Burns PN, Starkoski BG, et al. A high-frequency pulsed-wave doppler ultrasound system for the detection and imaging of blood flow in the microcirculation. Ultrasound Med Biol, 1997, 23: 997-1015.
- [17] Krenning EP, Valkema R, Kwekkeboom DJ, et al. Molecular imaging as in vivo molecular pathology for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: implications for follow-up after therapy. J Nucl Med, 2005, 46(Suppl 1): S76-S82.
- [18] Orlova A, Tolmachev V, Pehrson R, et al. Synthetic affibody molecules: a novel class of affinity ligands for molecular imaging of HER2-expressing malignant tumors. Cancer Res, 2007, 67: 2178-2186.
- [19] Tseng JC, Zanzonico PB, Levin B, et al. Tumor-specific in vivo transfection with HSV-1 thymidine kinase gene using a sindbis viral vector as a basis for prodrug ganciclovir activation and PET. J Nucl Med, 2006, 47: 1136-1143.
- [20] Kaufmann BA, Sanders JM, Davis C, et al. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis with targeted ultrasound detection of vascular cell adhesion Molecule-1. Circulation, 2007, 116: 276-284.
- [21] Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Molecular and cellular imaging of atherosclerosis: emerging applications. J Am Coll Cardiol, 2006, 47: 1328-1338.
- [22] Aikawa E, Nahrendorf M, Sosnovik D. Multimodality molecular imaging identifies proteolytic and osteogenic activities in early aortic valve disease. Circulation, 2007, 115: 377-386.
- [23] Jones HA. Inflammation imaging. Pro Am Thorac Soc, 2005, 2: 545-548.
- [24] Richard N. Day and fred schaufele imaging molecular interactions in living cells. Mol Endocrinol, 2005, 19: 1675-1686.
- [25] El-Deiry WS, Sigman CC, Kelloff GJ, et al. Imaging and oncologic drug development. J Clin Oncol, 2006, 24: 3261-3273.

(收稿日期: 2007-11-11)

(本文编辑: 张晓冬)