

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.02.047

分子影像技术在转化医学中的应用*

孙夕林^{1,2} 王 凯^{1,2} 李宏利³ 赵周社³ 孙莹莹^{1,2} 申宝忠^{1,2△}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院放射科 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 黑龙江省高校分子影像重点实验室 黑龙江 哈尔滨 150001; 3 美国通用电气医疗集团(中国) 北京 100176)

摘要:基础医学、药物研发和临床医学是三个不同的领域,因此这些领域的很多生命科学研究成果经常无法及时应用于临床实践。转化医学是以疾病为中心,加速将基础研究的成果用于临床诊断和治疗中,旨在有效的将三个领域有机结合在一起。分子影像学(molecular imaging, MI)可在活体上、在细胞和分子水平对生物学过程成像并进行定性和定量研究,为转化医学的实现提供了保证。分子影像技术采用无创的医学影像技术使活体状态下组织细胞中的特殊分子生物学特性得以直观揭示,主要用于对疾病早期诊断、疾病分期(分层)、疗效监测、指导疾病的个体化治疗以及新药的研发等领域。本文主要介绍分子影像的技术特点、其在转化医学中发挥的作用以及其在个体化治疗中临床意义进行综述。

关键词:分子影像技术;转化医学;个体化治疗

中图分类号:R445 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)02-377-03

Applications of Molecular Imaging Technology in Translational Medicine *

SUN Xi-lin^{1,2}, WANG Kai^{1,2}, LI Hong-li³, ZHAO Zhou-she³, SUN Ying-ying^{1,2}, SHEN Bao-zhong^{1,2△}

(1 Department of Radiology, Fourth Hospital Affiliated of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Key Laboratory of colleges and Universities of Heilongjiang Province, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

3 The United States of America GE Healthcare (China), Beijing, 100176, China)

ABSTRACT: Basic medicine, drug development and clinical medicine are three different fields, so researchments of life science areas often can not be applied into clinical practice. Translational medicine, regarding disease as the center, aim to combine the three different areas effectively, which can accelerate the basic research results applying to clinical diagnosis and treatment. Molecular Imaging (MI) is a discipline that can visualize the biological processes at the cellular and molecular level and execute qualitative and quantitative research in vivo. It enables the biological characteristics of special molecular in tissue cells visually reveal in vivo by non-invasive medical imaging technology. Molecular imaging technique is mainly used in diagnosing disease earlier, staging disease (stratification), monitoring efficacy of therapy, guiding and individuating the treatment of disease and developing new drugs and other fields. Translational medicine is disease-centered, and to expedite the results of basic research for clinical diagnosis and treatment. This paper reviewed the characteristics of molecular imaging techniques, the role in translational medicine and particularly the clinical significance in individualized treatment.

Key words: Molecular imaging technique; Translational medicine; Individualized treatment

Chinese Library Classification(CLC): R445 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)02-377-03

传统医学基础上对疾病诊断是以临床指标(或特殊指征)为依据、治疗是以群体为基础、预防是以疾病后期鉴定为基础。而在基因组医学(genomic medicine)中,诊断是依据分子指标,治疗是高度个体化的,预防的基础是处于危险状态人体的早期识别^[1]。基础医学研究的成果正在逐步改变传统医学基础上临床诊断、治疗的模式。随着药物研究中对不同疾病分子靶标(molecular target)研究的不断深入,其推动和加速疾病个体化治疗的飞速发展。但是基础医学、药物研发和临床医学是三个不

同的领域,这就导致生命科学研究的很多成果却经常无法及时应用到临床实践之中。转化医学(translational medicine, TM)研究的目的是致力于弥补基础实验研究成果与临床应用之间的巨大鸿沟^[1],加速将基础研究、药物研发的成果转化到临床医学中去。分子影像(molecular imaging, MI)是采用无创医学影像技术在活体上观测组织细胞中特殊分子生物学特性的影像技术。分子影像技术由于其独特的技术特点,分子影像技术已经成为基础研究、药物研究成果转化到临床医学的桥梁

* 基金项目:国家自然科学基金重点项目(81130028);黑龙江省科技攻关重大项目(GA12C302);国家自然科学基金青年项目(81101088);国家自然科学基金青年项目(81101085);中国博士后科学基金资助项目(2012M510095);黑龙江省博士后基金资助项目(LBH-Z12199);哈尔滨医科大学伍连德青年科学基金(WLD-QN1119)

作者简介:孙夕林(1981-),女,副教授、博士、博士后,硕士研究生导师;主要研究方向:肿瘤分子成像,E-mail:sunxilin@aliyun.com

△通讯作者:申宝忠(1961-),男,博士生导师,教授,主要研究方向:肿瘤及心血管分子成像

电话:0451-82576509,E-mail:shenbzh@vip.sina.com

(收稿日期:2013-08-12 接受日期:2013-09-05)

和最有力的工具之一。为了更好的了解分子影像技术在转化医学中所发挥的作用,本文就分子影像技术在转化医学中应用进展进行综述。

1 转化医学概述

转化医学是近年来国际医学健康领域出现的新概念,其主要目的是为了打破基础医学与药物研发、临床医学之间固有的屏障,在其间建立起直接的、有机的关联。以疾病为中心,缩短从实验室到病床(from bench to bedside, B2B)的过程,把基础研究获得的成果迅速转化为临床应用,包括预防、诊断和治疗中,更快速的推动医学全面、可持续发展^[2]。例如人类基因组全序列图谱的绘制完成使人们首次有可能从基因水平洞悉癌基因和癌细胞与正常基因和正常细胞的不同,进一步了解了癌细胞转移机理,这些认识为针对性的疗法提供了可能,有助于癌症的早期诊断,并帮助确定不同患者的不同治疗方案。此外还有设计分子靶和通道等。转化医学正从一种概念演变为推动新药研发的引擎。

转化医学的基本过程包括探索与疾病相关的基因及其病理机制;发现患者疾病的特定生物事件、生物标志物或分子路径;运用上述发现来进行系统的研究与分析,以发现新的诊断和治疗方法或药物;采用以上新的诊断和治疗方法或药物,建立特定疾病的治疗规范。

转化医学中的关键技术涉及多个学科,其包括分子靶标开发、研究过程的可视化、整合不同层面信息等。

2 分子影像范畴和技术特点

从广义上说,分子影像是采用无创影像技术进行活体分子水平的细胞功能代谢研究,以达到对疾病早期特异性诊断、疗效观察和治疗计划制定,以及进行新药物的研制和筛选工作。它是分子生物学、化学、纳米技术、集成电路技术、数据处理、图像处理技术等多学科综合应用的成果。从严格意义上讲,分子影像是采用无创伤技术进行活体功能蛋白(受体、酶)和功能基因表达研究的成像技术^[3]。分子影像研究的内容包括:探讨细胞和特异性代谢、酶、受体及基因表达;开发有效的靶向治疗药物和基因治疗方法;在分子病理学的基础上评价治疗效果和预后(见图1)。在细胞和分子水平上观察药物的疗效;建立分子基础上药物代谢的动力学模型;建立个性化治疗的平台。分子影像是以酶、受体、基因变化为研究对象,采用分子影像技术可以有针对性地研究治疗个体的特点,为个性化治疗创造条件。尽管个体化治疗目前还处于临床前期研究阶段,但是分子影像技术为个体化治疗打下了基础。

分子影像技术的核心技术包括是使用具有高灵敏度、分辨率的分子影像成像设备和开发具有高度特异性的分子探针(包括放射性药物)。分子影像成像过程基本包括:制备探针(或放射性药物),主要是采用标记物标记特殊的生物标志物;将探针或放射性药物引入研究者体内,采用分子影像成像设备进行成像;处理获得分子影像信息,对获得的信息进行分析和研究。在分子影像技术中,与MRI、荧光或光成像等不同的是基于示踪剂量药物放射性药物的核医学分子影像技术,目前已经被广泛用于临床^[4-6]。核医学分子影像技术已经成为将基础研究直接推

广到临床医学中的值得重视的分子影像技术。但是,随着MRI分子影像技术的发展,一些特殊的成像序列推出后,使其已经展示出强大的潜力。

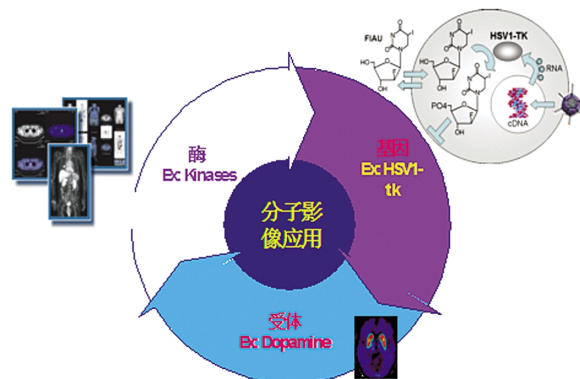


图1 分子影像技术在基础和临床应用示意图

Fig. 1 Schematic representation of molecular imaging techniques in basic and clinical application

3 分子影像技术和转化医学之间的关系

分子影像技术是转化医学的内容之一。分子影像技术是转化医学中无创、在活体能够通过可视化图像信息获得标记的生物标志物分布、转化的过程。核医学分子影像由于具有高的检测灵敏度,一般可以达到: 10^{-11} ~ 10^{-12} mol/L。放射性药物是超微量,对人体毒性极低或可以忽略,有学者称其为 "microdose"。最近,随着核医学影像设备采用新的半导体锗探测器 and 全新的图像重建方法将核医学影像探测的灵敏度又提高了10-50倍,使得核医学分子影像检测灵敏度达到: 10^{-12} ~ 10^{-24} mol/L。正是核医学影像所使用的放射性药物具有高的灵敏度、特异性和超低微量的特点。所以,核医学分子影像具有直接将在临床前期研究的成果直接转化到临床,也就是常常讲的直接从分子直接到人体(from molecular, mouse to man, 3M)(见图2)。这也是核医学分子影像技术与MRI、荧光成像相比被广泛用于临床并被称为临床分子影像技术的主要原因。

4 分子影像技术在转化医学中的应用举例

4.1 在新药研发中的应用

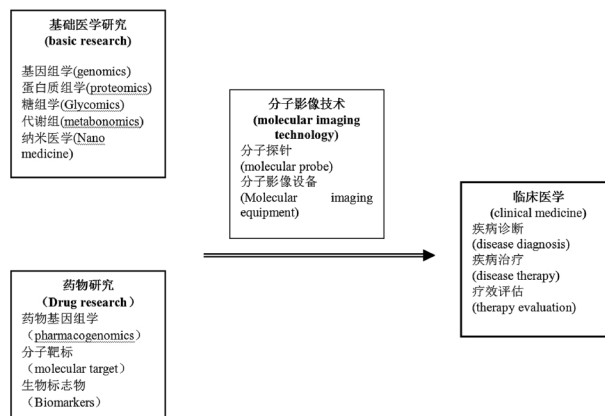


图2 分子影像技术在转化医学平台中的作用

Fig. 2 Effect of molecular imaging in translational medicine platform

采用分子影像技术能够加速筛选高特异性的药物、缩短新药研究的过程,以及探索最佳治疗剂量^[4]。分子影像技术采用高度特异性、超高灵敏度的探针技术能够在不损伤原动物模式的基础上,多次重复筛选具有高特异性的药物。相比之下,传统的技术需要将研究的动物处死,获取动物不同的脏器来对比分析,整个研究过程复杂、重复性差并且无法获得药物在动物全身分布的精确化的信息和数据。采用单光子或正电子核素标记的探针,由于使用的探针属于示踪剂剂量,对动物体、人体无损伤。所以,在动物研究取得满意或达到预期的结果时,可以直接将探针用于人体的临床前期研究,这样显著缩短了新药研发的过程,简化整个研究的流程。放射性核素标记的探针进行受体成像能够帮助确立受体、酶类药物最佳剂量。针对人体受体、酶类的靶向药物直接受到受体和酶分布、活性,以及抑制剂或激动剂影响,只有采用分子影像技术才能建立真实的模型,确定最佳的药物治疗剂量。

4.2 在疾病早期诊断和个性化治疗中的应用

分子影像技术具有高度灵敏、高度特异性的特点^[10],其成像过程并不影响组织细胞原代谢过程。所以,采用分子影像技术能够在疾病出现症状前无创伤早期发现疾病。分子影像技术采用的探针或示踪剂与分子病理学采用的诊断技术类似,也有学者将分子影像技术称之为“活体分子病理学技术”(In vivo molecular pathology technology, IMP)。采用分子影像技术和转化医学的理念在冠状动脉粥样硬化诊断中已经显示出很好的临床潜力^[11-15]。由此可见,分子影像技术随着分子影像成像设备和探针技术进展将在疾病早期特异性诊断中发挥更大的作用。分子影像采用的特异性探针为其指导个性化治疗或靶向治疗奠定了基础。最近,一些学者陆续报道采用分子影像技术在指导肿瘤靶向治疗中取得的可喜成果^[16-20]。为了更好地将分子影像中 PET/CT 技术用于指导肿瘤治疗,美国核医学和分子影像学会与 1999 年推出 PET 实体瘤疗效评价标准 PET Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors,PERCIST)。尽管该标准目前还是一个草案,但是将以解剖结构为基础的实体瘤疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,RECIST)和 PERCIST 标准结合起来采用多模式分子影像技术已经在指导肿瘤治疗中发挥出了超出预期的作用和效果。

5 小结与展望

转化医学已经成为解决重大疾病诊断、治疗的重要手段之一。分子影像技术是转化医学中最佳的手段。随着一些高度特异性的放射性探针和一些非放射标记探针研制成功,以及多模式定量分子影像技术在临床初步探索和应用,分子影像技术将会在疾病早期诊断和个体化治疗中发挥越来越重要的作用。

参考文献(References)

- [1] 科学技术部社会发展科技司. 生物医药发展战略报告技术篇[M]. 北京:科学出版社, 2009: 132
Science and Technology Ministry of Social Development Division. Biomedical Development Strategy Report [M]. Beijing: Science Press, 2009: 132
- [2] 程书钧, 方福德. 基础医学发展现状 & 前沿发展方向 [M]. 北京: 科学出版社, 2010: 96
- [3] 吴文凯, 杨爱民, 赵周社. 分子影像面临的法规和经济学问题[J]. 世界医疗器械, 2010, 16(4): 64-67
Wu Wen-kai, Yang Ai-min, Zhao Zhou-she. Regulations and economic issues molecular Imaging faced[J]. World Medical Devices, 2010, 16(4): 64-67
- [4] Dibble EH, Karantanis D, Mercier G, et al. PET/CT of cancer patients: part 1, pancreatic neoplasms[J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 199(5): 952-967
- [5] Van Westreenen HL, Westerterp M, Jager PL, et al. Synchronous primary neoplasms detected on 18F-FDG PET in staging of patients with esophageal cancer[J]. J Nucl Med, 2005, 46(8): 1321-1325
- [6] Jacobs AH, Li H, Winkler A, et al. PET-based molecular imaging in neuroscience[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(7):1051-1065
- [7] Meng X, Loo BW Jr, Ma L, et al. Molecular imaging with 11C-PD153035 PET/CT predicts survival in non-small cell lung cancer treated with EGFR-TKI: a pilot study[J]. J Nucl Med, 2011, 52(10): 1573-1579
- [8] Liu N, Li M, Li X, et al. PET-Based Biodistribution and Radiation Dosimetry of Epidermal Growth Factor Receptor-Selective Tracer 11C-PD153035 in Humans[J]. J Nucl Med, 2009, 50(2): 303-308
- [9] Tian Mei, Welch Michael J. Translational Molecular Imaging in Drug Development: Current Status and Challenges [J]. Current Medical Imaging Reviews, 2010, 6(1): 51-55
- [10] McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study [J]. Lancet Neurol, 2007, 6(4): 305-313
- [11] Bengel FM. Atherosclerosis imaging on the molecular level[J]. J Nucl Cardiol, 2006, 13(1): 111-118
- [12] Hag AM, Ripa RS, Pedersen SF, et al. Small animal positron emission tomography imaging and in vivo studies of atherosclerosis [J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2013, 33(3): 173-185
- [13] Satomi T, Ogawa M, Mori I, et al. Comparison of Contrast Agents for Atherosclerosis Imaging Using Cultured Macrophages: FDG Versus Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide[J]. J Nucl Med, 2013, 54(6): 999-1004
- [14] Liu Y, Davidson BP, Yue Q, et al. Molecular imaging of inflammation and platelet adhesion in advanced atherosclerosis effects of antioxidant therapy with NADPH oxidase inhibition [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2013, 6(1): 74-82
- [15] Perrone-Filardi, Pasquale, Dellegrottaglie, et al. Molecular imaging of atherosclerosis in translational medicine [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38(5): 969-975
- [16] Lim Remy, Eaton Anne, Lee Nancy Y, et al. 18F-FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. J Nucl Med, 2012, 53: 1506-1513
- [17] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. J Nucl Med, 2009, 50(Suppl1): 122S-150S

- [7] Otsuki S, Hanson SR, Miyaki S, et al. Extracellular sulfatases support cartilage homeostasis by regulating BMP and FGF signaling pathways [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(22): 10202-10207
- [8] Gomez-Camarillo MA, Almonte-Becerril M, Vasquez Tort M, et al. Chondrocyte proliferation in a new culture system[J]. *Cell Prolif*, 2009, 42(2): 207-218
- [9] Van den Berghe L, Laurell H, Huez I, et al. FGF-2 [fibroblast growth factor-2 (FGF-2)-interacting-factor], a nuclear putatively antiapoptotic factor, interacts specifically with FGF-2[J]. *Molecular Endocrinology*, 2000, 14(11): 1709-1724
- [10] Yan D, Chen D, Im HJ. Fibroblast growth factor-2 promotes catabolism via FGFR1-Ras-Raf-MEK1/2-ERK1/2 axis that coordinates with the PKC δ pathway in human articular chondrocytes [J]. *Cell Biochem*, 2012, doi: 10.1002/jcb.24160
- [11] Muddasani P, Norman JC, Ellman M, et al. ImHJ Basic fibroblast growth factor activates the MAPK and NF κ B pathways that converge on Elk-1 to control production of matrix metalloproteinase-13 by human adult articular chondrocytes[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(43): 31409-31421
- [12] Cao B, Xu ZS, Xiao DM, et al. Biocompatibility of polylactic-co-glycolic acid for culturing bFGF gene-transfected bone marrow stromal cells and application of the cell complex for repairing rabbit cartilage defect [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2009, 29(6): 1123-1126
- [13] Kim JH, Lee MC, Seong SC, et al. Enhanced proliferation and chondrogenic differentiation of human synovium-derived stem cells expanded with basic fibroblast growth factor[J]. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17(7-8): 991-1002
- [14] 范卫民, 蔡俊. 周期性压力对组织工程软骨的影响及其作用机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2006, 23(8): 3
- [15] 蔡俊, 戴心怡, 郭开今, 等. 细胞内钙离子在碱性成纤维细胞生长因子调节软骨细胞增殖分化过程中的作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2008, 25(10): 1
- [16] Hargus G, Kist R, Kramer J, et al. Loss of Sox9 function results in defective chondrocyte differentiation of mouse embryonic stem cells in vitro[J]. *Int J Dev Biol*, 2008, 52(4): 323-332
- [17] Handorf AM, Li WJ. Fibroblast growth factor-2 primes human mesenchymal stem cells for enhanced chondrogenesis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22887
- [18] Stewart AA, Byron CR, Ponden H, et al. Effect of fibroblast growth factor-2 on equine mesenchymal stem cell monolayer expansion and chondrogenesis[J]. *Am J Vet Res*, 2007, 68(9): 941-945
- [19] Park KH, Na K. Effect of growth factors on chondrogenic differentiation of rabbit mesenchymal cells embedded in injectable hydrogels[J]. *J Biosci Bioeng*, 2008, 106(1): 74-79
- [20] Gunja NJ, Athanasios KA. Additive and synergistic effects of bFGF and hypoxia on leporine meniscus cell-seeded PLLA scaffolds[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2010, 4(2): 115-122
- [21] Fong CY, Subramanian A, Gauthaman K, et al. Human Umbilical Cord Wharton's Jelly Stem Cells Undergo Enhanced Chondrogenic Differentiation when Grown on Nanofibrous Scaffolds and in a Sequential Two-stage Culture Medium Environment[J]. *Stem Cell Rev*, 2012, 8(1): 195-209
- [22] Wang L, Detamore MS. Effects of growth factors and glucosamine on porcine mandibular condylar cartilage cells and hyaline cartilage cells for tissue engineering applications[J]. *Arch Oral Biol*, 2009, 54(1): 1-5
- [23] 付胜良, 俞子. 兔骨髓间充质干细胞体外培养定向诱导分化为软骨细胞[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011
- [24] 戴心怡, 苏新, 仇镇宁, 等. bFGF 和 TGF- β 13. 对体外培养兔软骨细胞增殖的影响[J]. *Acta Univ Med Nanjing*, 2006, 26: 322-325
- [25] Solchaga LA, Penick K, Goldberg VM, et al. Fibroblast growth factor-2 enhances proliferation and delays loss of chondrogenic potential in human adult bone-marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16(3): 1009-1019
- [26] Khan IM, Evans SL, Young RD, et al. Fibroblast growth factor 2 and transforming growth factor β 1 induce precocious maturation of articular cartilage[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(11): 3417-327
- [27] Ulbrich C, Westphal K, Pietsch J, et al. Characterization of human chondrocytes exposed to simulated microgravity [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 25(4-5): 551-560
- [28] Li Q, Liu T, Zhang L, et al. The role of bFGF in down-regulating α -SMA expression of chondrogenically induced BMSCs and preventing the shrinkage of BMSC engineered cartilage[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(21): 4773-4781
- [29] Im HJ, Muddasani P, Natarajan V, et al. Basic fibroblast growth factor stimulates matrix metalloproteinase-13 via the molecular cross-talk between the mitogen-activated protein kinases and protein kinase C δ pathways in human adult articular chondrocytes [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(15): 11110-11121
- [30] Chua K, Aminuddin B, Fuzina N, et al. Basic fibroblast growth factor with human serum supplementation: enhancement of human chondrocyte proliferation and promotion of cartilage regeneration[J]. *Singapore Med J*, 2007, 48(4): 324-332
- [31] Takafuji H, Suzuki T, Okubo Y, et al. Regeneration of articular cartilage defects in the temporomandibular joint of rabbits by fibroblast growth factor-2: a pilot study[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 36(10): 934-937

(上接第 379 页)

- [18] Sorace AG, Saini R, Mahoney M, et al. Molecular ultrasound imaging using a targeted contrast agent for assessing early tumor response to antiangiogenic therapy [J]. *J Ultrasound Med*, 2012, 31(10): 1543-1550
- [19] Gee MS, Upadhyay R, Bergquist H, et al. Human breast cancer tumor models: molecular imaging of drug susceptibility and dosing during HER2/neu- targeted therapy[J]. *Radiology*, 2008, 248(3): 925-935
- [20] Waerzeggers Y, Monfared P, Viel T, et al. Methods to monitor gene therapy with molecular imaging[J]. *Methods*, 2009, 48(2): 146-160