

综述

PET-MRI双模态分子影像探针研究进展*

厦门大学分子影像与转化医学研究中心 (福建 厦门 361102)

杨彩霞 唐山贵 刘刚

【关键词】PET-MRI; 磁共振成像; 正电子发射断层扫描成像; 多模态; 分子影像

【中图分类号】R445.2; R814.49

【文献标识码】A

【基金项目】国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2014CB744503, 2013CB733802), 国家自然科学基金(NSFC)(8142023, 81101101, 51273165), 教育部科技重点项目(212149), 教育部新世纪优秀人才支持计划(ncet-13-0502)。

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2016.08.044

通讯作者: 刘刚

现今, 将各种医学成像模式相结合已经成为一种趋势, 能够更好的诊断疾病的发生, 进而针对病症进行治疗和疗效监控^[1-3]。MRI和PET相结合的成像模式已经得到广泛的认同, 两者互相补充, 所获得图像兼有MRI高空间分辨率, 高对比度的优势, 又有PET成像高灵敏性, 分子水平成像的特点^[4-7]。以神经退行性病变诊断为例, MRI-PET双模态成像综合了磁共振扫描获得的组织学影像和PET成像(^[18F]氟脱氧葡萄糖FDG)反映的功能代谢活动, 明显优于单一成像模式^[8]。在肿瘤的诊断治疗中MRI和FDG-PET双模态成像同样值得推广, 通过双模态成像可以提高诊断准确度进而制订治疗方案。

随着PET-MRI双模态成像设备的广泛应用, PET-MRI双模态成像造影剂在临床前研究中蓬勃发展。其中, 将两种造影剂结合在一起使用最为常见, 并多用于分子及细胞水平的成像。通常利用大分子以及细胞与配体选择性结合, 在配体上连接可被检测到的MRI或PET探针, 为功能性成像以及分子影像的发展奠定了基础^[9]。本文综述了当前PET-MRI双模态成像探针的研究进展, 并讨论其临床应用可行性及发展前景。

1 PET-MRI双模态造影剂

PET-MRI双模态成像探针不但可以减少对多种化学试剂的混合使用, 还可以同时获得反映同一生物过程的PET-MRI两种影像。由于产生该两种影像的造影剂定位完全一致, 两种影像可以叠加为单张影像图片, 反映同一生理过程。因此, 这种联合成像可以更加准确的定量信号强度、弛豫率以及药物浓度。

PET-MRI双模态成像同时也简化了图像处理过程。如果图像数据是在单独的PET、MRI两台仪器上获得, 那么图像叠加时就必须进行回顾性图像配准, 从而遇到一些困难: 比如腹部成像在两次扫描间隔内存在呼吸的改变和其他的生理变化; 治疗成像要求时间间隔较短, 如果在两台独立的仪器进行, 两次单独给药时则难以实现; 另外, 多模态造影剂与单独的造影剂相比有同样的药代动力学特性, 但可以减少药物注射次数以及病人的扫描时间, 进而减少花费, 提高病人生活质量。

虽然PET和MRI造影剂可以同时注射, 但鉴于两种造影剂不同的药代动力学特性, 单纯的混用可能存在着有效性的问题。PET成像造影剂通常用量很少, 大约在皮摩尔数量级, 而MRI成像造影剂用量则较大, 需要毫摩尔数量级^[10]。鉴于此, PET-MRI双模态造影剂可以通过在MRI造影剂上链接PET探针的方法进行合成^[10, 11]。

2 PET-MRI双模态造影剂及其应用

现今发展中的多数PET-MRI双模态造影剂仍处于动物实验阶段, 然而其临床转化应用前景十分广阔。

2.1 “智能”探针监测理化特性 PET-MRI“智能”多模态成像探针通常由病变微环境或酶激活。在特定条件下, 例如酶存在、特定的pH、铁浓度、氧分压、温度等, “智能”成像探针的磁共振弛豫率会发生改变^[12-14], 进而能够检测体内理化特性改变, 发现酶含量降低及功能紊乱^[15]。当前, 体内MRI分子成像探针浓度定量较为困难, 由于PET成像中探针定量简单可靠, 若与PET成像联合, 定量体内MRI探针浓度则容易实现^[15-16]。

细胞外液pH降低与肿瘤及其他缺血性疾病(如中风, 缺血性心肌病, 肾病等)的发生密切相关。因而, 通过PET-MRI双模态成像探针监测体内pH变化可以揭示重要临床诊断及治疗资料。已有报道显示双模态探针Gd-DOTA-4AMP-F能够安全、定量评价体内pH水平^[15]。PET信号强度与放射性核素的浓度呈线性关系, 而MRI T1信号强度与弛豫率及pH水平相关, 该无创实时成像结果与有损性pH测量方法所测得的结果有良好的 consistency。

2.2 血管及动脉粥样硬化成像

目前, 血管成像一般需要注射含碘造影剂或者钆螯合物, 这些药物主要通过肾脏代谢, 可能会导致肾病, 尤其是肾功能不全的病人。而需要进行血管造影的人群多是心血管病以及肾功能不全的高风险人群。因此发展新型血管成像造影剂极为紧迫。Tartis等人利用¹⁸F标记的微泡评估其生物分布及药代学特性^[17], 结果显示血管成像效果良好。Willmann等人也同样应用¹⁸F标记的微泡, 并同时在微泡上修饰了血管受体VEGFR2作为靶标, 在微泡中装载特定的MRI造影剂, 例如极化气体(³He或¹²⁹Xe), 以增强MRI信噪比^[18, 19]。该类微泡能够有效的进行血管成像, 同时具有较高MRI信噪比, 并且没有副作用, 可望作为碘剂及钆剂的替代成像探针^[20]。

动脉粥样硬化是心血管病的主要原因, 通过无损的影像学方法在症状出现前早期诊断, 有助于预防动脉粥样硬化相关疾病^[21, 22]。报道显示一种结合了SPIO和⁶⁴Cu的新型PET-MRI双模态成像探针能够靶向循环血中的巨噬细胞, 进而检测炎症斑块^[23, 24]。虽然该探针合成过程复杂, 但从长期的角度来看, 这种造影剂可能用于筛查高心血管病

风险人群, 特别是糖尿病患者。由于该探针可以检测高风险斑块, 其在监测患者预后及治疗后反应中也可能发挥重要作用^[25]。

2.3 肿瘤学成像

恶性肿瘤淋巴结转移的早期检测通常通过FDG-PET和MRI来完成, 同时结合使用前哨淋巴结成像技术^[26, 27]。利用多模态影像探针提高前哨淋巴结精准成像技术已成为当今研究热点^[28]。Choi等人将¹²⁴I和SPIO相结合, 制备的PET-MRI双模态成像探针^[29], 能够显著提高体内淋巴结检测, 可望提高手术切除准确性, 减少由非必要切除所造成的危害。

肿瘤的扩散与肿瘤新生血管生成密不可分。肿瘤新生血管内皮细胞过表达特异性的标志物, 例如能够特异性识别含RGD序列多肽的 $\alpha v \beta 3$ 整合素。Ha-Young Lee将⁶⁴Cu和SPIO结合, 进而修饰靶向RGD肽, 开发了一种新的肿瘤靶向PET-MRI双模态成像探针^[30]。不仅能够高灵敏度, 高特异性的检测肿瘤, 同时获得准确的组织学及功能性信息, 在肿瘤诊断及治疗监测的临床转化前景广阔^[30]。

临床上通常用全身成像进行癌症成像及分期。利用PET-MRI成像进行全身癌症分期成像比PET-CT成像更为有效。与PET-CT成像不同, PET-MRI成像有更多的成像探针及成像参数。磁共振扩散加权成像(DWI)对恶性肿瘤的病变检测更为敏感, 大量研究已将DWI作为PET-MRI成像的一部分进行病变检测。虽然部分研究人员认为将DWI纳入全身性^{[18}F]FDG PET-MRI检测对病变检测并无益处^[31], 但研究显示DWI能在全身成像中提供更多有用信息。

3 挑战与展望

多模态成像探针已经从实验室研究转向了前临床、临床应

用, 多模态成像探针已成为一研究热点, 他们与多模态成像系统的发展互相补充, 前景广阔。结合成像与治疗的“诊疗一体化”影像探针是未来成像剂的发展方向。通过定量PET核素探针浓度实现定量MRI造影剂是动态增强磁共振成像及动态磁敏感对比磁共振成像所面临的一个重要挑战。PET-MRI多模态成像探针的设计需要多学科背景的机械工程师、生物学家、化学家以及临床医生的共同努力, 协同创新。

基于纳米颗粒的PET-MRI多模态影像探针是当前研究热点, 并已在多模态成像、治疗中得到广泛应用。但纳米探针容易受到网状内皮系统、脾、肾、肝脏等器官的非特异性识别、捕获及清除。解决方案通常为优化纳米颗粒的理化特性, 例如粒径、表面电荷、水溶分散性等, 使纳米颗粒成像探针具有良好的血液循环半衰期, 提高其生物利用度。

PET-MRI双模态成像探针现阶段主要集中在肿瘤以及心血管成像方面。如肿瘤无创低氧成像可以用于筛选对抗肿瘤新生血管生成药物治疗敏感的患者, 并预估其治疗效果。多功能化PET-MRI双模态成像探针也可以同时用于诊断和治疗。如化疗药物顺铂很容易直接装载在微泡或SPIO载药系统中。通过耦合特定肿瘤抗原抗体靶向肿瘤既可以获得诊断资料, 又可以获得预后资料, 是分子影像中极有前景的研究方向。恶性胶质瘤患者注射特异性抗原靶向修饰的PET-MRI成像探针, 能够对肿瘤进行术前病变评估, 术中手术指导, 术后疗效监测。该类探针不仅可以早期检测肿瘤复发, 还可以对肿瘤进行靶向治疗。

总之, PET-MRI双模态成像探针可望从根本上改变我们现有的疾病诊断、治疗方法, 获得精确

的形态学以及功能学信息, 进而推进疾病诊疗一体化发展。

参考文献

- [1] Ricard F, et al., PET-CT and diagnostic CT: the synergy of metabolic and morphological data in onco-haematology[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2014, 95 (1): 55-62.
- [2] Wang Z, et al, Biomimetic-Inspired Synthesis of Copper Sulfide-Ferritin Nanocages as Cancer Theranostics[J]. *ACS Nano*, 2016.
- [3] Song XR, et al., Plant Polyphenol-Assisted Green Synthesis of Hollow CoPt Alloy Nanoparticles for Dual-Modality Imaging Guided Photothermal Therapy[J]. *Small*, 2016.
- [4] Tudisca C, A. Nasoodi and F Fraioli, PET-MRI: clinical application of the new hybrid technology[J]. *Nucl Med Commun*, 2015, 36 (7): 666-678.
- [5] Song XR, et al., Co(9) Se(8) nanoplates as a new theranostic platform for photoacoustic/magnetic resonance dual-modal-imaging-guided chemo-photothermal combination therapy[J]. *Adv Mater*, 2015, 27 (21): 3285-3291.
- [6] Cheng L, et al., PEGylated Prussian blue nanocubes as a theranostic agent for simultaneous cancer imaging and photothermal therapy. *Biomaterials*, 2014, 35 (37): 9844-9852.
- [7] Wang X, et al., Gadolinium embedded iron oxide nanoclusters as T1-T2 dual-modal MRI-visible vectors for safe and efficient siRNA delivery[J]. *Nanoscale*, 2013, 5 (17): 8098-8104.
- [8] Patel D, et al., The cell labeling efficacy, cytotoxicity and relaxivity of copper-activated MRI/PET imaging contrast agents[J]. *Biomaterials*, 2011, 32 (4): 1167-1176.
- [9] Cherry SR, Multimodality imaging: beyond PET/CT and SPECT/CT[J]. *Semin Nucl Med*, 2009, 39 (5): 348-353.
- [10] Jennings LE and NJ Long, 'Two is better than one'-probes for dual-modality molecular imaging[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2009, (24): 3511-3524.
- [11] Xie J, et al., Surface-engineered magnetic nanoparticle platforms for cancer imaging and therapy[J]. *Acc Chem Res*, 2011, 44 (10): 883-892.
- [12] Louie AY, et al., In vivo visualization of gene expression using magnetic resonance imaging[J]. *Nat Biotechnol*, 2000, 18 (3): 321-325.
- [13] Bonnet CS and E Toth, Smart MR imaging agents relevant to potential neurologic applications[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31 (3): 401-409.
- [14] Zeng W, et al., Molecular imaging of apoptosis: from micro to macro[J]. *Theranostics*, 2015, 5 (6): 559-582.
- [15] Frullano L, et al., Bimodal MR-PET agent for quantitative pH imaging[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010, 49 (13): 2382-2384.
- [16] Yankeelov TE, et al., Simultaneous PET-MRI in oncology: a solution looking for a problem[J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30 (9): 1342-1356.
- [17] Tartis MS, et al., Dynamic microPET imaging of ultrasound contrast agents and lipid delivery[J]. *J Control Release*, 2008, 131 (3): 160-166.
- [18] Willmann JK, et al., Targeted microbubbles for imaging tumor angiogenesis: assessment of whole-body biodistribution with dynamic micro-PET in mice[J]. *Radiology*, 2008, 249 (1): 212-219.
- [19] Brismar TB, et al., Magnetite nanoparticles can be coupled to microbubbles to support multimodal imaging[J]. *Biomacromolecules*, 2012, 13 (5): 1390-1399.
- [20] Yang F, et al., Superparamagnetic iron oxide nanoparticle-embedded encapsulated microbubbles as dual contrast agents of magnetic resonance and ultrasound imaging[J]. *Biomaterials*, 2009, 30 (23-24): 3882-3890.
- [21] Sharma VK, P. R. Paliwal and AK Sinha, Plaque Inflammation Imaging in Severe Carotid Stenosis and Recurrent Cerebral Ischemia[J]. *J Nucl Med Technol*, 2015, 43 (4): 299-300.
- [22] 刘少欣. 脑梗塞患者CT与MRI诊断价值研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2016, 14 (1): 40-42.
- [23] Glaus C, et al., In vivo evaluation of (64)Cu-labeled magnetic nanoparticles as a dual-modality PET/MR imaging agent[J]. *Bioconjug Chem*, 2010, 21 (4): 715-722.
- [24] Jarrett B.R, et al., Synthesis of 64Cu-labeled magnetic nanoparticles for multimodal imaging[J]. *Bioconjug Chem*, 2008, 19 (7): 1496-1504.
- [25] Wang Y, et al., In vivo MR and Fluorescence Dual-modality Imaging of Atherosclerosis Characteristics in Mice Using Profilin-1 Targeted Magnetic Nanoparticles[J]. *Theranostics*, 2016, 6 (2): 272-286.
- [26] Bodet-Milin C, et al., The role of FDG-PET scanning in assessing lymphoma in 2012[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2013, 94 (2): 158-168.
- [27] 刘俊华. 3.0T磁共振弥散张量成像在胶质瘤切除术中的应用价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2016, 14 (1): 30-33.
- [28] Cheon, J. and J. H. Lee, Synergistically integrated nanoparticles as multimodal probes for nanobiotechnology[J]. *Acc Chem Res*, 2008, 41 (12): 1630-1640.
- [29] Choi JS, et al., A hybrid nanoparticle probe for dual-modality positron emission tomography and magnetic resonance imaging[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2008, 47 (33): 6259-6262.
- [30] Lee H.Y, et al., PET/MRI dual-modality tumor imaging using arginine-glycine-aspartic (RGD)-conjugated radiolabeled iron oxide nanoparticles[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49 (8): 1371-1379.
- [31] Buchbender C, et al., Diffusion-weighted imaging as part of hybrid PET/MRI protocols for whole-body cancer staging: does it benefit lesion detection[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82 (5): 877-882.

(本文编辑: 黎永滨)

【收稿日期】2016-06-24