

文章编号: 1001-098X(2002)02-0049-04

· 综述 ·

动物PET研究进展

柳 卫

摘要: 分子医学研究需要在活体实验动物上观察分子水平的生物学过程,因而正电子发射断层(PET)显像作为目前最成熟的分子显像方法,正被越来越多地用于动物实验。新开发的实验动物专用PET扫描仪的各项性能也逐步趋于完善。该技术将在疾病研究、新药开发、基因治疗等领域发挥重要作用。

关键词: 正电子发射断层显像; 动物; 分子显像

中图分类号: R817.4 **文献标识码:** A

Progress on dedicated animal PET

LIU Wei

(State Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Wuxi 214063, China)

Abstract: Positron emission tomography, as the leading technology providing molecular imaging of biological processes, is widely used on living laboratory animals. High-resolution dedicated animal PET scanners have been developed. Although the dedicated animal PET faces obstacles and challenges, this advanced technology would play an important role in molecular biomedicine researches, such as diseases study, medicine development, and gene therapy.

Key words: positron emission tomography; animal; molecular imaging

分子医学研究需要在活体实验动物上观察分子水平的生物学过程,如评价内源性基因或整入基因的转录与翻译,评价底物的合成、代谢与转运,评价细胞间配体受体反应等。因而,分子医学与影像技术相融合的“分子显像”逐渐成为研究的热点^[1,2]。尽管磁共振显像(MRI)、光学显像等方法也正在开展相关研究,但与之相比,核医学显像方法具有灵敏度高、可定量以及动物实验结果直接推及临床等优点,是目前最成熟的分子显像方法。已有报道用临床SPECT、PET进行动物研究^[4-7],但除了昂贵的费用外,仪器本身的限制也使结果欠佳,用针孔型准直器的SPECT虽然可以达到较高的分辨率,但有效视野灵敏度低,快速动态的显像受到限制^[4,5]。目前临床用PET的分辨率也只有4~6 mm,无法很好地满足小动物显像的需要。因此,需要开发一种专

门为动物实验设计的、分辨率高的PET扫描仪。

1 动物PET扫描仪

1.1 研究概况

高分辨率动物PET的研究已有十多年的历史。早期的动物PET,主要为较大的实验动物,尤其是为非人灵长类动物的脑显像而设计的。但随着鼠基因学的发展以及人类疾病模型鼠的大量建立,价格低、易得到的啮齿类动物成为实验动物的主体,动物PET的研究也将目标转向小动物。

第一台小动物专用PET—RatPET,由英国的MRC Cyclotron Unit与美国CTI PET System Inc联合研制。这一系统在标准临床PET技术的基础上,将探头环直径缩小到115 mm,以用于啮齿类动物显像,尽管空间分辨率无较大的提高,但将小动物PET的概念变成了现实,并开展了一系列实验研究。

从20世纪90年代中期起,随着晶体材料、探测技术、计算机等的发展,许多研究小组开始应用新的技术开发小动物专用PET仪。

英国Sherbrooke大学研究小组首次应用固体光子探测器—雪崩光敏二极管,来收集晶体发出的闪烁光,以代替体积较大的光电倍增管(PMT)^[10]; We-

收稿日期: 2002-02-05

资助项目: 江苏省科技厅“国际合作项目”资助(BZ2001055)

作者简介: 柳卫(1971-),男,江苏南京人,南京医科大学第一附属医院讲师,复旦大学医学院硕士研究生,现在核医学国家重点实验室(江苏无锡,214063)主要从事甲状腺疾病研究。

审校者: 核医学国家重点实验室 张满达

ber S等^[11]研制的TierPET,应用了含铈的钇铝钙钛矿(YAP:Ce)晶体,采用可变距旋转探头加上位置敏感的光电倍增管(PSPMT),其分辨率可达2 mm,可根据动物大小调节探头相对距离,以选择最适的分辨率与灵敏度。硅酸镓(LSO)晶体由于其密度大,发光衰减快的优点,被许多研究小组采用,其中UCLA的microPET用光纤束连接LSO晶体与多道PMT,分辨率有了较大提高^[12,13]。HIDAC-PET,运用多线均衡电离室技术(MWPC),以及三维叠代重建法,其重建图像分辨率可达0.7 mm^[14]。

1.2 microPET

microPET由美国UCLA的Crump生物影像研究所研制^[12]。该小组首先设计出microPET I。尽管不是第一台专为小动物设计的PET扫描仪,但MicroPET I系统结合了许多技术与方法上的最新成果。比如,它使用了密度更大的通光性更好的LSO晶体;小的切割晶体柱与光纤相连,光导性能更佳;经光导传递的信号一对一地输出到一个多道PMT的64个通道,由一个定制的读出板放大后,再与电子线路相连。虽然牺牲了一定的探测效率,灵敏度也只有临床PET的1/10,但在容积分辨率上却提高了近一个数量级;图像重建后的分辨率达1.8 mm,容积分辨率达6 mm³。由于体积小,花费材料少,从整体上节省了造价。该系统于1996~2000年间完成了3000多例小动物检查^[15]。

目前,美国的Concorde Microsystems Inc已推出该设计的商业机型,包括用于啮齿动物的microPET R4与用于灵长动物的microPET P4,并在原设计的基础上添加了激光对位、门控采集等实用技术。

2001年,UCLA的Crump生物影像研究所又设计出第二代动物PET,microPET II^[16],更小的切割晶体柱及新的光导材料使空间分辨率提高到1.05 mm。

2 动物PET的应用研究

动物PET可以在同一活体实验动物上全程监测放射性核素及其标记物在体内的变化,也可在任意时间间隔里重复研究。这种非侵入性的研究代替过去从大量样本中收集数据,获取平均值的方法,既节省了动物,又做到了真正的体内快速定量检测,有助于药代动力学、生物学分布、药效评价等随时间变化的研究,可广泛应用在人类疾病模型、基因工程动物、新药开发及放射性示踪剂的开发等方面。

2.1 ¹⁸F-FDG显像

正如临床PET应用一样,¹⁸F-FDG也被广泛应用于动物显像。例如,追踪研究猴脑代谢的变化^[17];大鼠创伤性脑损伤后的变化^[18]以及半皮质剥脱术后大脑的重塑形^[19];检测大鼠心肌代谢情况;结合血流检测,研究慢性冠状动脉疾病血流与代谢间的关系;进行大鼠的门控心肌显像^[20-21];用于观察光动疗法对鼠种植肿瘤模型的疗效^[22]等。

2.2 神经受体显像

早期研究在非人灵长类动物上进行,以评价新的将用于人体的PET显像试剂。近年来,该显像的应用已经延伸到研究药物滥用,如可卡因^[24]、去氧麻黄素^[25],检测帕金森病动物模型在纹状体移植后的反应^[26],在变性性神经病变及药物滥用方面评价神经保护因子与神经营养因子^[27]等。绝大部分研究均集中在多巴胺能系统,因为专门针对该系统的PET显像剂较多,而且纹状体也容易显像,即使是在小鼠。

2.3 反义基因显像

可利用某一特定序列的放射性标记的反义寡脱氧核苷酸(RASON)作为PET示踪剂,在体内与相应的mRNA片段结合,通过PET显像,以反映目标DNA的转录情况。虽然该技术目前受到一些因素的限制,但相信在不久的将来,该方法或其改良的方法将变为现实^[15]。

2.4 报告基因显像

由于PET报告基因(PRG)显像不需要为所研究的每一种新基因开发特异的探针,因而成为一个通用的显像方法。PRG系统主要有多巴胺D₂受体基因,其PET报告探针(PRP)为¹⁸F标记的螺环哌啶酮(FESP);I型疱疹复合病毒胸嘧啶激酶(HSV1-tk)基因,其PRP有¹⁸F标记的阿昔洛韦(FACV)、甘昔洛韦(FGCV)、喷昔洛韦(FPCV)等^[28]。PRG显像可用来检测细胞的体内迁移;研究两个细胞群之间的反应;监测内源性基因表达;研究基因在动物活体内运送及表达,以选择最佳基因导入方法。这些成果将最终从动物实验推及临床应用,对基因治疗将有很大的帮助。

2.5 标记抗体显像

基因工程生产的抗体片段具有原抗体的亲和性,但免疫原性低,膜穿透能力强,将逐步用于临床放射显像。Wu AM等^[29]用⁶⁴Cu标记的瘤胚抗原

(CEA)基因工程抗体片段针对动物肿瘤模型进行了microPET的显像。PET显像的方法将有利于基因工程抗体片段的筛选与评价。

3 挑战与前景

尽管动物PET的分辨率已达到1 mm或更高,但同时灵敏度均有较大下降,这对短半衰期核素的PET显像不利。由于检查环直径减小,部分体积效应和溢出会变得更为明显。散射效应及边缘效应也不容忽视。进一步地提高仪器性能,降低系统的复杂性与造价,将有助于这一显像技术在生物医学、制药,尤其是基因研究与治疗方面的应用。

检查过程中动物一般需要麻醉以制动,但一般麻醉剂都会影响到心血管、呼吸及中枢神经系统,而使脑 γ -氨基丁酸(GABA)和N-甲基-D-天冬氨酸受体系统常被累及,因此在麻醉剂的选择与麻醉的深度上要有全面的考虑。英国MRC Cyclotron Unit用异氟醚与N₂O:O₂合用,作为新药研究常规,并加对照组^[30]。Tsukada H等^[31]报道用经训练的猴在不麻醉的情况下进行显像。全定量PET研究要反复抽取动脉血样,在大鼠有成功报道^[8],但小鼠由于血管小,血容量少,取血非常困难,心室血池放射性活性测量及参考组织区被用来替代血样^[11]。

限制动物PET应用推广的重要因素之一是正电子核素标记药物的获取。随着临床PET的快速发展,对正电子核素药物的需求不断增长,使生物医学用回旋加速器数量增加,正电子核素药物地区配送网络也将不断扩大,获取正电子核素标记药物将越来越方便。

另一重要的发展趋势就是多系统联合的动物专用显像设备。动物PET与其他显像方法(如小型CT或光学显像系统)合为一体,图像也可通过融合以相互弥补不足^[12]。

参考文献:

- [1] Chidley E. Molecular Imaging: radiology's next front [J]. Radiol Today, 2001, 2: 11-13.
- [2] Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97: 9226-9233.
- [3] Gambhir SS, Herschman HR, Cherry FR, et al. Imaging transgene expression with radionuclide imaging technologies[J]. Neoplasia, 2000, 2: 118-136.
- [4] Jaszaak RJ, Li J, Wang H, et al. Pinhole Collimator for ultra-high resolution, small field of view SPECT[J]. Phy Med Biol, 1994, 39: 425-437.
- [5] Ishizu K, Mukai T, Yonekura Y, et al. Ultra-high resolution SPECT system using four pinhole collimator for small animal studies[J]. J Nucl Med, 1995, 36: 2282-2287.
- [6] Kastiss GK, Barber HB, Barrett HH, et al. High resolution SPECT imager for three-dimensional imaging of small animals[J]. J Nucl Med, 1998, 39: 9p.
- [7] Green LA, Gambhir S, Srinivasan A, et al. Noninvasive methods for quantitating blood time-activity curves from mouse PET images obtained with fluorine-18-fluorodeoxyglucose[J]. J Nucl Med, 1998, 39: 729-734.
- [8] Hichwa R. Are animal scanners really necessary for PET?[J]. J Nucl Med, 1994, 35: 1396-1397.
- [9] Bloomfield PM, Rajeswaran S, Spinks TJ, et al. The design and physical characteristics of a small animal positron emission tomograph[J]. Phys Med Biol, 1995, 40: 1105-1126.
- [10] Marriott CJ, Cadorette JE, Lecomte R, et al. High-resolution PET imaging and quantitation of pharmaceutical biodistributions in a small animal using avalanche photodiode detectors[J]. J Nucl Med, 1994, 35: 1390-1396.
- [11] Weber S, Terstegge A, Herzog H, et al. The design of an animal PET: flexible geometry for achieving optimal spatial resolution or high sensitivity[J]. IEEE Trans Med Imaging, 1997, 16: 684-689.
- [12] Cherry SR, Shao Y, Silverman RW, et al. MicroPET: A high resolution PET scanner for imaging small animals[J]. IEEE Trans Nucl Sci, 1997, 44: 1161-1166.
- [13] Ziegler SI, Pichler BJ, Boening G, et al. A prototype high-resolution animal positron tomograph with avalanche photodiode arrays and LSO crystals[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28: 136-143.
- [14] Jeavons AP, Chandler RA, Dettmar CA, et al. A fully 3D HIDAC-PET camera with sub-millimetre resolution for imaging small animals[J]. IEEE Trans Nucl Sci, 1999, 46: 468-473.
- [15] Cherry SR, Gambhir SS. Use of positron emission tomography in animal research[J]. ILAR J, 2001, 42: 219-232.
- [16] Chatziioannou A, Tai YC. Detector development for microPET II: a 1 microl resolution PET scanner for small animal imaging[J]. Phys Med Biol, 2001, 46: 2899-2910.
- [17] Moore AH, Hovda DA, Cherry SR, et al. Dynamic changes in cerebral glucose metabolism in conscious infant monkeys during the first year of life as measured by positron emission tomography[J]. Dev Brain Res, 2000, 120: 141-150.
- [18] Moore AH, Osteen CL, Chatziioannou AF, et al. Quantitative assessment of longitudinal metabolic changes in vivo following traumatic brain injury in the adult rat using FDG-microPET[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20: 1492-1501.
- [19] Kornblum HI, Araujo DM, Annala AJ, et al. In vivo imaging of neuronal activation and plasticity in the rat brain with

- microPET, a novel high-resolution positron emission tomography[J]. *Nat Biotechnol*, 2000, 18: 655-660.
- [20] Kudo T, Annala AJ, Cherry SR, et al. Noninvasive measurement of F-18 deoxyglucose concentrations in rat myocardium with UCLA microPET [J]. *J Nucl Med*, 1999, 40: 183P.
- [21] Lapointe D, Bentourkia M, Cadorette J, et al. High-resolution cardiac PET in rats[J]. *J Nucl Med*, 1999, 40: 185P.
- [22] Kudo T, Annala AJ, Cherry SR. Measurement of myocardial blood flow during occlusion/reperfusion in rats with dynamic microPET imaging[J]. *J Nucl Med*, 1999, 40: 6P.
- [23] Lapointe D, Brasseur N, Cadorette J, et al. High-resolution PET imaging for in vivo monitoring of tumor response after photodynamic therapy in mice[J]. *J Nucl Med*, 1999, 40: 876-882.
- [24] Tsukada H, Kreuter J, Maggos CE, et al. Effects of binge pattern cocaine administration on dopamine D1 and D2 receptors in the rat brain: An in vivo study using positron emission tomography[J]. *J Neurosci*, 1996, 16: 7670-7677.
- [25] Melega WP, Raleigh MJ, Stout DB, et al. Recovery of striatal dopamine function after acute amphetamine- and methamphetamine-induced neurotoxicity in the vervet monkey[J]. *Brain Res*, 1997, 766: 113-120.
- [26] Brownell AL, Livni E, Galpern W, et al. In vivo PET imaging in rat of dopamine terminals reveals functional neural transplants[J]. *Ann Neurol*, 1998, 43: 387-390.
- [27] Melega WP, Lacan G, Desalles AA, et al. Long-term methamphetamine-induced decreases of [(11)C]WIN 35, 428 binding in striatum are reduced by GDNF: PET studies in the vervet monkey[J]. *Synapse*, 2000, 35: 243-249.
- [28] Urbain JLC. Reporter gene and imaging [J]. *J Nucl Med*, 2001, 42: 106-109.
- [29] Wu AM, Yazaki PJ, Tsai S, et al. High-resolution microPET imaging of carcinoembryonic antigen-positive xenografts by using a copper-64-labeled engineered antibody fragment [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 8495-8500.
- [30] Myers R, Hume S, Bloomfield P, et al. Radio-imaging in small animals[J]. *J Psychopharmacol*, 1999, 13: 352-357.
- [31] Tsukada H, Harada N, Nishiyama S, et al. Dose-response and duration effects of acute administrations of cocaine and GBR12909 on dopamine synthesis and transporter in the conscious monkey brain: PET studies combined with microdialysis[J]. *Brain Res*, 2000, 860: 141-148.

·书讯·

《实用临床核医学》(修订版)2002年6月出版

本书由马寄晓、刘秀杰编著，国内外40余名专家结合自身临床实践并参考了国外最新进展撰写而成，内容包括：正电子断层显像(PET)与双探头符合线路SPECT在心血管系统、神经系统及肿瘤上的应用；放射免疫及受体显像在肿瘤治疗上的应用及前景；核素治疗在内分泌、肿瘤及心血管系统方面的应用等。邮购价195元。

另有《实用核医学图谱》，邮购价70元；《辐射危害与评价》，邮购价112元。

邮购地址：北京55信箱清平书店 金莉收；邮编：100053。电话：83154081。户名：北京清平书店有限公司 帐号：0981106810001；开户行：招商银行展览路支行。