

功能与分子影像学的内涵与范畴

李天然 田嘉禾

【摘要】 功能与分子影像学代表了当今影像医学发展的方向。重点介绍了功能与分子影像学的定义、范畴以及技术特点,相对于传统的经典影像学,功能和分子影像学具有微量、特异、定量的特点,范畴广泛,是现代医学发展的重要组成部分,将在医学领域发挥重要的作用。

【关键词】 分子诊断技术;核磁共振成像;体层摄影术,发射型计算机;分子探针技术

【中图分类号】 R445 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)04-0193-04

Connotation and category of functional-molecular imaging

LI Tian-ran, TIAN Jia-he

(Department of Nuclear Medicine, General Hospital of PLA, 100853 Beijing, China)

【Abstract】 Function and molecular imaging represent medical imaging's direction. The review article introduce function and molecular's concept and category and its characteristic. Comparing with traditionary classics radiology, function and molecular imaging have many features, such as micro-mount and specificity and quantitative. There are many technology about function and molecular imaging. Function and molecular imaging is important ingredient of modern medical and play a considerable role.

【Key words】 Molecular diagnostic technique; Magnetic resonanance imaging; Tomography, emission-computed; Molecular probes techniques

随着科技的进步和医学影像学的发展,相对于经典影像学,功能影像学及分子影像学的概念已经逐渐进入当今医学影像学领域,许多学者对此进行了广泛而深入的研究,并从概念和相应的技术理论上进行了阐述,认为功能影像学及分子影像学在临床医学、药学及分子生物学领域有着极其巨大的应用和开发前景^[1]。经典影像显示的是分子改变的终效应,而分子影像学探查疾病过程中的分子异常^[2]。分子影像学的进步是多学科综合进步和发展的结果,这些技术是分子成像的理论基础和重要工具,如人类基因组和蛋白质组计划而衍生出基因测定分析技术、分子克隆技术、显微装配技术、蛋白芯片技术和计算机技术等。

分子影像医学的根本目的在于分子水平或基因水平的治疗,分子影像医学将对现代和未来医学模式产生革命性的影响,因此,作为医学影像学界应该以积极的姿态迎接分子影像学时代的到来^[3]。本文就功能影像学及分子影像学的基本概念和范畴进

行探讨。

1 传统意义上的经典医学影像学

1.1 传统影像学的优势

传统医学影像学在疾病的诊断和治疗过程中起到了非常重要的作用。传统影像学是以机体的解剖形态显示为基础,通过解剖比对发现异常,根据异常的特征性表现进行诊断和鉴别诊断。解剖形态学具有具体、直观、精确的特点,并易于为临床医生和患者所接受和认同。自1895年X射线被发现以来,以解剖形态为主的医学影像学取得了巨大的成就,CT和MRI的发明使人们第一次清晰看到了人体内的结构,为临床医生提供了巨大的帮助。现代经典影像学走向数字化,数字化带动解剖形态向着更细化、更虚拟化,多层CT可以发现小于3mm的肺结节,能量减影技术使肺组织和骨组织分离,多层CT和MRI重建技术使得脏器官三维立体成像成为现实。随着现代经典影像学功能化、设备软硬件的进步,功能影像的内涵得到了丰富和加强,CT和MRI动态增强技术、灌注成像技术及MRI的弥散成像技术、血氧依赖成像技术等现代经典影像

作者单位:100853 北京,解放军总医院核医学科

通讯作者:田嘉禾(E-mail: tianjh@sina.vip.com.cn)

的分子影像是未来发展的方向, MRI 靶向对比剂将经典影像学引向了分子水平成像的阶段。

1.2 传统结构诊断的局限性

随着医学的发展和进步, 传统的影像学手段已经不能满足人们对生命现象本质的认知和对疾病过程的了解。分子生物学技术已经深入到基因水平去探究生命的本质与疾病发生的内在因素。现代观念认为, 疾病是从基因型 (genotype) 异常到表现型 (phenotype) 的一组过程, 本质上是从基因开始, 经表达异常、代谢异常、功能调控失常、结构改变直至产生临床表现的生化改变过程^[4], 一旦临床上出现形态结构改变, 无论如何“早期”, 实际上都是疾病发生发展过程的终末阶段。所以, 传统影像学面临着深刻的挑战, 这种挑战来自于生命医学的发展, 是停留在解剖学的表面还是深入到微观对疾病的发生过程进行影像学的显示, 显示并非根本目的, 其最终的目的是对分子水平上疾病发生过程的阻断, 达到既预防又防病的效果。

传统影像学的另一局限性是缺乏敏感性和特异性。敏感性和特异性是影像诊断的两大基本要求, 二者来自于对差异的认识和掌握, 影像学的目标使得微小的差异得以显示, 无论是正常或异常的。传统影像在个性化诊断中遇到障碍, 因为个性化诊疗是最上层的医疗活动, 是对生命个体的尊重, 是对疾病本质的诠释, 以正常解剖结构为模板的传统影像学技术很难做到这一点。

2 功能影像学定义及功能影像学的范畴

2.1 功能影像学的定义

功能影像学与分子影像学的定义应有广义和狭义之分, 将功能影像学与分子影像学完全融为一体, 广义上可以笼统称为功能分子影像学, 而狭义上功能影像学与分子影像学是独立的。功能影像学在人体器官的解剖形态基础上, 更多地反映着相应组织器官的生物学特点, 如功能、血流、代谢等, 这种影像更接近人的生命本质, 更易准确诊断疾病, 可以分为整体水平功能、器官水平功能、组织水平功能和细胞水平功能^[5]。功能影像学强调的是影像表现, 而非功能的图表或曲线。功能影像学发展较为迅速, 目前的医学影像设备均具有功能影像显像的能力。

2.2 功能影像学的范畴

(1) 在解剖结构基础上的功能影像学: 典型的有胃肠道钡餐造影、静脉肾盂造影等, 在清楚显示形态的同时, 对相应器官的功能也可观察肾脏的蠕动和排空、肾脏的分泌和排泄等。

(2) 在血流基础上的功能影像学: 如超声心动图、血管内超声、血氧水平依赖性 (blood oxygenation level dependent, BOLD) 成像, CT、MR、PET 和 SPECT 灌注成像等, 基于血流基础上的功能成像具有重要的意义, 通过对器官血容量、血流量和流速的指标的判断可以清楚地对器官的功能和局部病变的情况作出准确的判断。BOLD 成像是目前 MRI 研究最多的影像学技术, 它利用局部血流带来的脱氧血红蛋白和含氧血红蛋白量的差异及各自对磁敏感的不同成像, 属于一种间接显像, 目前主要应用于脑功能的研究。BOLD 成像具有分子影像学的特点, 因为是对特定分子 (血红蛋白) 的成像。

(3) 在水分子运动基础上的功能影像学: MR 弥散成像是目前惟一已知的不利用外源性介质进行干预的显像手段, 利用体内自身水和结合水在运动上的各相同性和各相异性对磁敏感度的不同进行显像, 对早期脑梗死的诊断可提前至 2 h 以内。MR 弥散成像也具有分子影像学的特点, 是对特定水分子的成像。

(4) 以脏器生理功能显示为主的功能影像学: 核医学显像一开始就是以功能显示为主的影像学技术, 借助于特定的核素标记的示踪剂对特定的器官进行在体显像, 来揭示器官的功能状态。核医学功能显像具有微量、敏感、特异的优点, 但相对而言缺乏解剖层次。

3 分子影像学的定义及分子影像学的范畴

3.1 分子影像学的定义

1999 年, Weissleder 等^[2] 提出了分子影像学 (molecular imaging) 的概念, 它指的是活体状态在细胞和分子水平应用影像学方法对生物过程进行定性和定量研究。在此基础上, 我国分子影像学家提出分子影像学是通过现代影像技术在活体上对致病分子、疾病特征化异常分子、疾病发生发展的分子机制和在分子水平对疾病的转归、治疗和预后进行显示、检测和研究的新技术^[5]。传统影像学显示的是疾病分子改变的终效应, 而分子影像学显示的是疾病发生中分子的改变过程。也有学者将其定义为:

在活体组织器官内在细胞水平和亚细胞水平对生物过程的定量、定性和可视化的表现⁹。

分子影像学强调三点：一是强调活体状态，不管是正常活体还是带病活体；二是强调分子水平的影像学表现，虽然处于分子水平，但不是显微镜下的分子影像，而是在现有影像学技术下成像的分子水平，是具体的，不是抽象的；三是强调定量和定性，分子影像应该具有可测量性，定量是开展研究的内在要求，而定性是分子影像学持续发展的基本保证。

3.2 分子影像学的特点

分子影像学技术的核心是分子探针 (probe) 技术。分子探针应具备以下条件：(1) 标记的分子与靶的结合应有高度特异性；(2) 分子质量要小，容易穿过细胞膜到达靶细胞；(3) 在成像期间，该化合物要保持稳定，以便得到清晰的图像；(4) 对比剂从血液或非特异性组织的清除要快。根据探针的种类，可将分子影像学分为：直接分子影像和间接分子影像。直接分子影像学是直接显示探针靶组织的影像，这种探针具有特异的靶标并能相互作用，影像的解释是探针的位置与量（聚集的程度），借以反映靶标的位置与变化。间接分子影像是将外源性探针注入靶组织内使其产生内源性探针，并对内源性探针进行成像的过程。典型例子是报告基因显像。在这两种分子影像技术中，以间接分子影像技术应用和研究最为广泛。

与传统的影像诊学不同，分子影像学是着眼于探测构成疾病基础的分子异常，而不是对由这些分子改变所构成的最终结果进行成像¹⁰。其突出特点是用影像的手段非侵入性地对活体内参与生理和病理过程的分子进行定性或定量可视化观察。将目前取得的现代分子生物学研究成果与传统的医学影像技术有机的结合，可望在活体内、在细胞和分子水平对病变的分子改变进行观察和分析，可望在病变的早期或超早期得出诊断。分子影像学具有无创伤、实时、活体、特异、精细(分子水平)显像等独特性质¹⁰。

3.3 分子影像学的范畴

目前多按技术手段进行分类：

(1) MR 技术：代表技术如 BOLD 方法，其显著的优势在于具有很高的空间分辨力和时间分辨力，能够将解剖和功能图像融为一体，此外还包括

基因表达与基因治疗成像、分子水平定量评价肿瘤血管的生成、显微成像、活体细胞及分子水平评价功能性改变等方面^{9,10}。MR 分子影像学也有其弱点，①敏感性较低 (μg 分子水平)，与核医学成像技术的纳克(ng) 分子水平相比，低数个数量级；②功能 MR 是间接显示大脑的活动，不是反映大脑活动本身；③血氧浓度的变化可使激活区的定位产生误差；④功能 MR 信号难以定量，信号分析上存在不足，成像时间较长，难以用于非功能区皮层区的研究^{11,12}。

(2) PET：是在分子水平上显示活体器官代谢、受体和功能活动的影像技术。核医学分子影像学主要是利用微 PET 进行的分子成像技术，它在目前的分子影像学研究中占据着极其重要的地位。PET 按照放射性分布的绝对量进行连续性扫描，根据动力学原理和图像数据，可对活体组织中的生理生化过程作出定量分析，如血流量、能量代谢、蛋白质合成、脂肪酸代谢、神经递质合成速度、受体密度及其与配体结合的选择性和动力学等。PET 分子显像的主要优点为：①PET 可以动态地获得较快(秒级)的动力学资料，能够对生理和药理过程进行快速显像；②PET 具有很高的灵敏度，能够测定感兴趣组织中 pmol/L 甚至 fmol/L 数量级的配体浓度；③PET 可以绝对定量，尽管经常使用半定量方法，但也可以使用绝对定量方法测定活体内生理和药理参数；④PET 采用示踪量的 PET 药物(显像剂)，不会产生药理毒副作用¹³。但是 PET 也存在着不足：特异性示踪剂不能显示靶分子以外的组织，空间分辨率低，定量分析计算复杂。

(3) SPECT：为利用发射 γ 射线的放射性核素进行器官体层显像的设备。近年来 ^{111}In 或 ^{125}I 标记的生长抑制素受体显像剂的研制取得进展，可进行脑功能和受体研究¹⁴。

(4) 光成像技术：光学成像方法较多，主要有弥散光学成像、多光子成像、活体显微镜成像、近红外线荧光成像及表面共聚焦成像等。光学成像较突出的优点有：非离子低能量辐射；高敏感性；可进行连续、实时监测；无创伤性；价格相对较低。但光学成像技术的穿透力有限，为数毫米到数厘米，目前仅用于小动物模型的研究¹⁵。

(5) 超声分子影像学：是近年来超声医学在分子影像学方面的研究热点。它是通过靶向作用，利

用分子修饰的超声微泡造影剂的介导来发现疾病早期在细胞和分子水平的变化,有利于人们更早、更准确地诊断疾病。通过此种方式,也可以在患病早期进行基因治疗、药物治疗等,以期在根本上治愈疾病。

(6) 脑磁图:是一种通过测量脑磁场信号,对脑功能区进行定位及评价其状态的新技术,具有对人体无侵袭、无损伤等特点,目前已在人脑的功能研究和临床上应用。脑磁图是研究脑磁场信号的脑功能图像技术,记录神经元突触后电位电流所形成的相关脑磁场信号。其临床应用的主要方面有:①颅脑手术前脑功能区 and 手术靶点的定位,②癫痫病灶的定位,③脑功能损害的判定,④神经精神疾病的诊断等^[9]。

4 功能与分子影像学的任务

分子影像学不是孤立的技术,是分子医学的重要组成部分,是医学影像学的发展和前进的方向。

(1) 分子探针技术:必须开发出具有高亲和力、合理的药代动力学、高特异性的探针,这些探针可穿透生物代谢屏障,如血管、间叶组织、细胞的膜等结构;同时,探针应能有足够的量,使探测器所探测疾病有足够的信息量以影像的形式进行表达,所以生物学中的扩增技术有可能被引入,放大生物效应。分子探针确定靶目标对于检测活体内的特殊分子是重要前提,它们可以是小分子,如受体补体或酶的底物。尽管设计有亲和力的配体看上去很难,但最近的药物技术(重组技术、成分设计、大规模测试、机器人技术、靶分子定位及通过基因组技术对其确认)的进步,使其成为可能。

(2) 敏感、快速、高分辨率的影像技术:由于分子探针的微量性,利用影像设备进行显像时,所使用的设备必须是敏感的,且快速,同时设备的高分辨力是早期发现显像的基础。

(3) 成像分子信号放大技术:信号的放大技术可以包含两个方面,一是分子信号的化学和生物放大技术,二是以电子信息技术为基础的电信号或数

字信号的放大技术。前者是分子成像的关键技术,后者是未来生物电信号物理学的发展方向。

功能与分子影像学时代已经到来,有些技术已经成功应用于临床。将各种技术和信息进行有效的整合,更好地应用于临床,可促进我国分子影像学技术的发展。

参 考 文 献

- 1 Weissleder R. Molecular imaging exploring the next frontier. *Radiology*, 1999, 212 (3): 609-614.
- 2 Weissleder R. A clearer vision for in vivo imaging. *Nat Biotechnol*, 2001, 19 (4): 316-317.
- 3 滕皋军. 以积极的姿态迎接分子影像学的到来. *中华放射学杂志*, 2002, 36(8): 679-680.
- 4 田嘉禾. 重视临床医学与功能影像学的结合. *现代诊断与治疗*, 2003, 14(4): 193-197.
- 5 田嘉禾. 分子影像学 with 肿瘤临床诊治. *解放军保健医学杂志*, 2003, 5(4): 198-202.
- 6 Massoud TF, Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes Dev*, 2003, 17 (5): 545-580.
- 7 Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging (review). *Radiology*, 2001, 219(2): 316-333.
- 8 Allport JR, Weissleder R. In vivo imaging of gene and cell therapies. *Experimental Hematol*, 2001, 29(11): 1237-1246.
- 9 郝晶, 李坤成. 脑功能磁共振成像研究进展. *中国医学影像技术杂志*, 2002, 18 (11): 1195-1197.
- 10 居胜红, 陈峰, 郑凯尔. MR 分子影像学研究的进展. *中华放射学杂志*, 2002, 36(8): 747-750.
- 11 Kollias SS, Landau K, Khan N, et al. Functional evaluation using magnetic resonance imaging of the visual cortex in patients with retrochiasmatic lesions. *J Neurosurg*, 1998, 89(5): 780-790.
- 12 Yousry TA, Schmid UD, Schmidt D, et al. The central sulcal vein: a landmark for identification of the central sulcus using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*, 1996, 85(4): 608-617.
- 13 唐刚华. PET 分子影像学研究进展. *核技术*, 2004, 27(6): 456-460.
- 14 刘树伟. 脑功能成像研究进展. *中国临床解剖学杂志*, 2002, 20 (6): 484-488.
- 15 胡德文, 雷震. 脑功能光学成像研究进展. *国防科技大学学报*, 2001, 23(4): 78-82.
- 16 程光, 章翔. 脑磁图的发展及应用研究. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2002, 1(3): 277-279.

(收稿日期: 2006-12-16)