

## ·实验核医学·

## 分子核医学的发展和前景

方圣伟 奚望 张宏

**【摘要】** 分子核医学是分子影像学的重要组成部分, 主要包括 PET 和 SPECT 技术。目前, CT、MRI、超声、光学成像等影像技术与分子核医学影像技术的融合, 以及多模式放射性药物探针的研究及应用成为核医学的主要发展方向。分子核医学在疾病的生物治疗疗效评估研究, 基因治疗及其监测, 干细胞生长、繁殖、迁移监测, 以及新药的开发和筛选等生命科学研究方面将有越来越广泛的应用。

**【关键词】** 分子探针技术; 多模式影像技术; 基因疗法; 干细胞移植; 药物设计

**The developments and applications of molecular nuclear medicine**

FANG Sheng-wei, XI Wang, ZHANG Hong

(Department of Nuclear Medicine, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang University Medical PET Center, Institute of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Zhejiang University, Key Laboratory of Medical Molecular Imaging of Zhejiang Province, Hangzhou 310009, China)

**【Abstract】** Molecular nuclear medicine including PET and SPECT is one of the most important parts of the molecular imaging. The combinations of molecular nuclear medicine with CT, MRI, ultrasound or optical imaging and synthesis of multimodality radiopharmaceuticals are the major trends of the development of nuclear medicine. Molecular nuclear medicine has more and more important value on the monitoring of response to biology involved gene therapy or stem cell therapy and the developments of new drug.

**【Key words】** Molecular probe techniques; Multimodality molecular imaging; Gene therapy; Stem cell transplantation; Drug design

分子核医学是放射性核素示踪技术、核素靶向治疗和分子生物学技术相结合的新核医学分支, 是分子影像学的重要组成部分。它不仅包括显像诊断领域, 还包括建立在分子水平上的体外核素示踪技术以及由各种受体、抗体、基因等介导的核素靶向治疗技术。目前, CT、MRI、超声、光学成像等影像技术与分子核医学影像技术的融合, 以及特异性更高的相关放射性药物探针的研究及应用成为分子核医学的主要发展方向。分子核医学的发展主要建立在化学、药理学、基因组学、转基因动物学、分子生物学和电子计算机技术等学科的飞速发展以及它们之间的相互整合基础之上。分子核医学在肿瘤、心血管疾病、神经疾病的发病机理、生物治疗及疗效评估研究, 各种干细胞生长、繁殖、迁移的监测, 基因治疗及其

监测, 以及新药的开发和筛选等生命科学研究方面将有越来越广泛的应用。

**1 多模式影像技术**

医学影像学技术发展的目标是无创性获得人体解剖、生理、分子、基因等多方面信息, 以期准确诊断疾病、早期评估疗效。现有的各种影像技术各具特点, 在临床和基础研究上都发挥着重要作用, 而将各种影像模式的优势和特色融合、兼备, 实现多模式影像技术, 正在成为影像领域发展的方向之一。目前, PET-CT 和 SPECT-CT 已经较为广泛地应用于临床, 核医学所提供的功能影像加上 CT 的解剖结构影像, 能提供更加精确的定性与定量信息, 提高诊断效率。此外, PET-MRI、PET-超声、PET-光学成像、SPECT-MRI、SPECT-超声、SPECT-光学成像、PET-SPECT-CT 等多模式影像的融合技术也逐步从研究阶段向商业实用化方向稳步发展, 有可能成为临床和基础研究的重要方法和工具。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.06.001

作者单位: 310009 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院核医学科, 浙江大学医学 PET 中心, 浙江大学核医学与分子影像研究所, 浙江省医学分子影像重点实验室

通信作者: 张宏 (E-mail: hzhang21@gmail.com)

PET、SPECT从分子水平反映疾病的生化变化和代谢状态,它们可以产生三维重建图像,动态监测特定器官、肿瘤和其他靶组织的生化和生理特性。CT除能定位病灶的优点外,对于组织影响造成的影像衰减也能予以校正<sup>[1-2]</sup>。PET-CT、SPECT-CT的图像融合不仅是两者功能的简单叠加,通过融合更使图像的分辨率大大提高,疾病的定位更加准确,更完善地显示病灶的解剖位置和代谢状态。PET-CT、SPECT-CT的联合检查相对于目前常用的CT、MRI能更清楚、直观地了解病灶部位及肿瘤的远处转移情况,能提高疾病诊断的敏感性及特异性,降低假阳性及假阴性的可能,改变疾病治疗的策略,进而提高疗效<sup>[3]</sup>。

虽然PET-CT的优势在临床应用研究中已被证实,但是它们也存在缺点:它们不能同时获得核医学的放射性浓度和CT图像信息,CT对于各种软组织的分辨率也比较低。PET-MRI的出现则很好的弥补了以上不足<sup>[4]</sup>。1997年起,Shao等<sup>[5]</sup>、Pichler等<sup>[6]</sup>和Catana等<sup>[7]</sup>利用以LSO晶体和雪崩光电二极管为基础开发的PET探测器可以不受高磁场的影响,从而使PET和MRI相兼容。PET-MRI不仅仅是分子核医学的功能信息与MRI的形态学信息的融合,还可以同时获得PET信息与功能MRI信息,并使检查者接受更少的电离辐射。一般情况,MRI对肿瘤组织的特异性和敏感性较CT高,利用同时获得的MRI信息,可以对PET图像进行更好的衰减校正,使组织中的放射性浓聚程度更精确。PET-MRI在临床诊断以及治疗效果的评估中具有独特的优点,特别针对那些中枢神经系统疾病以及软组织相关疾病<sup>[5,8-11]</sup>。Antoch等<sup>[8]</sup>总结了PET-MRI在肿瘤中的应用,指出PET-MRI诊断颅内、头颈部、骨骼肌、肝脏以及乳腺等肿瘤优于PET-CT。PET-MRI在基础研究中也可以发挥很大的作用,因为大多数情况下,小动物实验中软组织的分辨率显得更为重要。

PET除了可以和CT、MRI融合在一起,还可以和另一种分子影像学分支——超声分子影像联合应用。超声分子影像主要是指使微泡造影剂通过循环系统进入靶组织,应用超声造影技术来观察靶区在组织、细胞及亚细胞水平上的成像,能够在分子水平上无创性显示炎症、血栓、肿瘤的血管形成等,同时也可以辅助靶向治疗<sup>[12]</sup>。由于超声对组织

血流量相当敏感,且微泡造影剂可以连接各种基因比如整合素 $\alpha v\beta 3$ 、放射性物质,超声分子影像技术和分子核医学的联合显像可以应用到:①肿瘤和新生血管的特异显像;②高危斑块的分子成像;③血栓靶向性成像;④炎症的增强成像;⑤评价心脏移植后的急性排斥反应等<sup>[13-14]</sup>。2005年,Huber等<sup>[15]</sup>将简单的PET探测器和超声融合,应用经直肠超声检查联合和引导PET来诊断前列腺肿瘤及评估其治疗效果。此方法可以获得与PET-CT相当的特异性和敏感性,而且比PET-CT更经济实用。

在基础研究领域,PET报告基因成像技术也可以与活体光学成像技术结合。活体光学成像技术主要采用生物发光与荧光两种技术,利用灵敏的光学检测仪器,直接检测活体内的细胞活动和基因行为,因其操作简便、结果直观、测量快速、灵敏度高及费用低廉,在活体细胞示踪及药物研发等基础研究中有着广泛的应用。这一技术被广泛地用于研究基因的表达模式、评价基因治疗效果、评估肿瘤的发生和转移、监测移植器官等<sup>[16-17]</sup>。通过基因重组技术将PET报告基因单纯疱疹病毒-1-胸苷激酶(herpes simplex virus-1-thymidine kinase, HSV-1-tk)、绿色荧光蛋白、荧光素酶融合在一起,形成一种多模式的报告基因系统,可以对实验动物进行活体PET、生物发光和荧光多种成像,获得综合信息<sup>[18]</sup>。最近,计算机光学弥散体层成像(diffuse optical tomography, DOT)的出现使较为经济的DOT和PET设备的融合成为可能。DOT-PET系统可以在乳腺癌、前哨淋巴结、大脑表面和四肢等相关疾病的诊治中发挥重要作用<sup>[15,19]</sup>。Chatzioannou等<sup>[20-22]</sup>正在研究一种可以同时检测到可见光光子和511 keV的 $\gamma$ 光子的探测器,以开发一种可以同时进行光学和PET的新型多模式仪器。

由于PET设备比较昂贵,因此常用SPECT代替PET作为多模式显像技术,比如SPECT-MRI、SPECT-超声、SPECT-光学等<sup>[23]</sup>。虽然SPECT的分辨率没有PET高,但是其更经济,适合在大多数医院和研究机构使用。

## 2 分子核医学探针的发展

分子核医学探针的发展是建立在分子生物学技术和现代放射性核素标记技术基础之上的。分子核

医学探针既可以发挥诊断作用,又可以被进一步发展为新的靶向治疗分子。基因介导以及单克隆抗体介导的核素探针即为重要的靶向治疗分子,可以应用到核素靶向治疗领域。这种显像和治疗相结合的方法已从过去的实验室或临床前研究进入临床应用研究,并且具有很好的应用前景。<sup>125</sup>I 标记间碘苜蓿(肾上腺素能受体的配体)作为受体介导的核素探针,与神经内分泌肿瘤特异结合进行受体显像和受体介导的核素靶向治疗应用效果也较好<sup>[24]</sup>。

由于多模式影像技术的不断发展,各种分子影像学的探针也有发展成为双功能或多功能探针的趋势。2008年,美国 Lee 等<sup>[25]</sup>用多聚天冬氨酸包裹氧化二铁纳米粒,与<sup>64</sup>Cu 标记精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽(arginine-glycine-aspartic acid, RGD)螯合,成功制备了 PET 和 MRI 双探针用于 PET-MRI,此探针在肿瘤的早期诊断以及肿瘤分子机制的深入研究具有很高的应用价值。Tartis 等<sup>[12]</sup>应用<sup>18</sup>F 标记的脂质体制成微泡,可以同时应用于 PET 和超声双模式显像,该显像剂结合了核素标记技术和微泡技术,将来可能在疾病的诊断、肿瘤的靶向治疗和药物动力学研究等领域发挥作用。Cai 等<sup>[26]</sup>用<sup>64</sup>Cu 标记 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-N, N', N'', N'''-四乙酸-量子点-RGD (1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-N, N', N'', N'''-tetraacetic acid-quantum dots-RGD), 制备 PET 和光学成像双探针,利用 PET 和近红外光学成像对肿瘤显像的技术,具有较高的敏感性和特异性。联合 HSV-1-tk、绿色荧光蛋白、荧光素酶等多报告基因显像系统也被广泛用于基因和细胞的相关研究,特别是在目前倍受关注的干细胞移植治疗的活体示踪研究中。Bhushan 等<sup>[27]</sup>成功合成了 SPECT 和近红外光学成像双模式探针(Pam-Tc/Re-800),已在乳腺癌模型成像中获得了较好的综合信息。

### 3 基因治疗的示踪技术

应用分子影像学的技术在活体内监测和评估各种药物或某种治疗手段的方法是一门新的学科,即治疗诊断学(theranostic)。治疗诊断学主要应用于药物或治疗手段的疗效和安全性的评价<sup>[28]</sup>。在开展基因治疗和干细胞移植治疗等热门的新型治疗方法的基础和临床研究过程中,分子核医学以及与其相关的多模式分子影像学技术是必不可少的评价方法

和手段。

随着人类基因组测序的完成,标志着 21 世纪已经进入后基因组时代,人类对各种疾病的发病机制及相关基因异常有了更深入的了解,并在此基础上提出了新的基因疗法。基因治疗基于修饰活细胞遗传物质而进行医学干预,细胞可以被体外修饰,随后再注入体内;或将基因治疗产品直接注入体内,使细胞发生遗传学改变。这种遗传学操纵的结果将可能会起到预防、诊断、治疗、缓解或治愈疾病的效果<sup>[29]</sup>,特别是 RNA 干扰,现在已成为最具有潜力的基因治疗手段。基因治疗已经由单纯的实验室研究转向临床研究,分子核医学已经成为基因治疗前疗效预测、治疗中基因表达监测、治疗后疗效评价的主要手段。分子核医学技术可以了解基因转染是否成功、基因分布情况、基因表达水平、基因与药物联用的表达时间,以及确定治疗时最佳给药时间<sup>[29-30]</sup>。

反义显像技术可以用直接标记某一特定序列的反义寡脱氧核苷酸作为核素探针,经体内核酸杂交与相应靶 mRNA 结合,通过 PET 显示基因表达组织,反映基因表达情况。PET 反义显像是直接表达成像,由于反义寡脱氧核苷酸在体内不稳定,易被酶破坏以及浓度相对较低,不易探测,因此目前的研究进展比较缓慢。

目前研究的热点是 PET 报告基因间接显像。将报告基因导入体内,经转录翻译,表达为特异的酶,此酶能够特异地结合带正电子放射性核素的报告探针(底物),使探针浓聚在胞内而成像。目前, PET 使用的主要报告基因系统包括 HSV-1-tk 报告基因<sup>[31]</sup>、胞嘧啶脱氧基酶报告基因<sup>[32]</sup>、多巴胺 2 受体报告基因<sup>[33]</sup>、生长抑素受体 2 型报告基因<sup>[34]</sup>、钠碘同向转运因子<sup>[35]</sup>等。在这些报告基因系统中,由于 HSV-1-tk 基因与某些抗病毒分子的联用可以作为自杀基因,因此在分子核医学中应用最为广泛的是 HSV-1-tk 报告基因系统<sup>[36]</sup>。Jacobs 等<sup>[37]</sup>报道,恶性胶质瘤通过脂质体介导的 tk 基因在瘤内转染表达后,利用<sup>124</sup>I-fluoro-5-iodo-1-beta-D-arabinofuranosyl-uracil (FIAU) PET 可以成功监测其表达变化情况。

PET 报告基因显像作为一种新的基因治疗的监测手段,需有放射学、分子生物学、化学、物理学等多学科的努力,使基因成像作为强有力的工

具把基因治疗从基础研究发展到临床应用。

#### 4 干细胞移植治疗的示踪技术

干细胞是指一类具有自我更新和分化潜能的细胞,根据来源不同,可以分为成体干细胞、胚胎干细胞、胎儿干细胞和核移植干细胞等。干细胞由于具有自我更新能力及多向分化潜能,在生物医学基础领域具有非常重要的科学价值。临床通过干细胞移植治疗各种难治性疾病具有非常广阔的应用前景,是目前生物医学研究的热点<sup>[38]</sup>。

与基因治疗相似,在干细胞治疗中,我们必须知道这样一些关键问题:①干细胞是否被有效移植在相应的靶组织或靶器官(分布及存活状况);②移植干细胞在受体组织的转归(生长、迁移)和长期命运;③移植干细胞的细胞数量与功能疗效的关系等。只有解决这些关键问题,才能优化和完善治疗方案。目前,活体监测体内移植干细胞及其疗效评价具有一定的困难,通常需通过组织活检以获取相应的组织标本,故具有创伤性、所取标本在统计学上的异质性以及某些部位难以准确获取活检标本等缺陷。利用分子核医学成像的方法,干细胞可以通过报告基因显像。在细胞移植前转入报告基因 HSV-1-tk,通过细胞内此激酶与放射性标记的底物作用后,底物浓聚于胞内,可监测干细胞。因此,PET可以无创和活体地监测这些细胞的存活、生长、迁移情况,得到其分布、定位以及时间动力学过程<sup>[39-41]</sup>。而结合PET、光学成像、MRI等的多模式影像技术开展的干细胞活体监测,可以相互验证、监测干细胞的迁移过程。例如,在干细胞移植治疗心肌梗死时,需要将干细胞移植于正常心肌组织中,才能分化为心肌细胞,所以了解细胞是否精确定位非常重要。Cao等<sup>[42]</sup>把分子核医学影像技术应用于监测干细胞分化迁移过程:结合PET与光学成像的优点,利用双模式成像方法连续监测4周小鼠胚胎干细胞心脏移植,得到干细胞在心脏位置的活体动态的存活、分化、迁移情况。这种双模式甚至多模式成像技术为干细胞治疗研究提供了新的影像监测平台。

目前,干细胞的研究正从基础研究逐步向临床应用迈进,而分子核医学影像技术在其中发挥着非常重要的作用。在早老性痴呆、帕金森病、脑缺血和脑损伤等神经系统疾病治疗研究中都运用了干细

胞移植治疗的方法,利用PET的活体、无创的技术监测干细胞移植情况,也为研究细胞如何整合入宿主大脑,监测功能恢复状况提供了可能性<sup>[39]</sup>。

随着干细胞研究的日新月异,在今后临床应用中,需要能非侵袭性地监测细胞在体内的生物学分布状态。PET由于其无创、活体、定量的特性,是干细胞临床研究及应用的重要工具。此外,PET结合MRI的高分辨率与光学成像的高敏感性多模式分子影像技术监测干细胞移植效果,将是临床研究及应用的发展趋势。

#### 5 在新药研究开发方面的应用

新药研发是一个费时耗力的过程,一般需要上亿美元的资金与10~15年的研发才能筛选出可以上市的新药。成功的药物研发的核心在于选择能够与目标位点特异性结合的药物分子、选择最优化的药效分子、选择恰当的药代动力学分子,并迅速在临床试验中验证。应用分子核医学技术可以提供定量动力学、药代动力学与药效动力学参数,活体监测药物治疗效果,有效地加速新药的研发进程,其中应用最为广泛的是PET技术,特别是高分辨率的小动物PET的发展,使其能够在活体动物,甚至在转基因小鼠和人类疾病模型小鼠上进行活体内“生理过程”显像,直接获取药物在各个组织定量动态的“药代动力学”和“药效学”参数以及对治疗效果的评价<sup>[43]</sup>。

在药代动力学研究中,传统的方法是用<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C等长半衰期的放射性核素标记药物,通过在不同的时间点处死给药后的动物,切片后用放射性自显影技术定量检测药物在各组织中的分布。这种方法主要存在两个缺点:①整个实验过程需要牺牲大量的实验动物,而且不能在同一个体中得到与时间相关的药物分布曲线;②只能在处死动物后得到离体的药物分布数据,不能在活体直接监测组织的药物浓度。很多情况下,体外的分布数据并不能完全反映活体状态<sup>[44]</sup>。目前,我们采用PET技术是利用<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>125</sup>I等正电子放射核素标记药物,获得活体动态的药物分布曲线。这种技术不仅可以应用于实验动物,还可以用于人体<sup>[45]</sup>。2004年,Zhu等<sup>[46]</sup>用<sup>11</sup>C标记5-羟色胺转运体配体,在猕猴的脑部应用动态PET技术显示该药物可以很快地通过完整的血脑屏障,并可以在脑干部位浓聚。

在药效动力学研究中,一般是根据药物的血药浓度来决定给药的时间频率。传统理论认为,要达到治疗效果需要比较稳定的血药浓度。虽然血药浓度比较容易测定,但其并不能真实地反映药物在靶点的结合率,不能反映药物和靶点之间的作用机制。所以除了要测量血药浓度,更需要得到药物和靶点的结合情况以及结合时间。如果能够找到同药物作用靶点结合的示踪剂,就能够用分子核医学的技术得到以上参数。1997年, Bergstrom等<sup>[47]</sup>对给予某单胺氧化酶A抑制剂后的健康受试者进行脑<sup>11</sup>C-harmine PET受体显像,结果表明该抑制剂在靶点生物半衰期为14.5 h,而血药浓度示其在血浆中的生物半衰期只有3.5 h, PET受体显像提供的药效动力学参数比血药浓度反映的参数更为准确,更为可靠。因此,利用分子核医学技术可以找到更有效的给药方式,从而可以提高疗效,减少药物的不良反应。

分子核医学还可以在药物功能疗效评价中应用。在针对肿瘤药物研发中, PET可以应用多种反映肿瘤生理特性的探针作为评价治疗效果的指标。其中,应用最为广泛的就是利用<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖PET监测肿瘤及其转移灶的葡萄糖代谢情况,提供早期肿瘤组织对药物反应的信号<sup>[48]</sup>。目前,很多抗肿瘤药物的靶点是针对血管内皮生长因子受体,通过抑制肿瘤的血管生成来实现治疗作用。用<sup>99m</sup>Tc标记血管内皮生长因子,应用SPECT就可以了解肿瘤血管内皮生长因子受体的表达情况,预测和监测药物抗肿瘤作用<sup>[49]</sup>。<sup>18</sup>F-galacto-RGD可以用来监测与整合素 $\alpha v\beta 3$ 相关药物的抗肿瘤治疗<sup>[50-51]</sup>。

## 6 结语

分子核医学在基因组学到临床研究之间架起了一道桥梁,正在成为创新疗法研发中不可或缺的工具。分子核医学可以把正常与疾病情况下各种显著的分子变化可视化,将病理生理学的分子机制与药物作用靶点联系起来,是临床分子影像学的核心部分。整合其他分子影像手段的多模式技术将有助于更好地理解疾病的系统生物学过程。

## 参 考 文 献

[1] De Wever W, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT and cancer imaging. *JBR-BTR*, 2009, 92(1): 13-19.  
[2] Mitra E, Quon A. Positron emission tomography/computed

tomography: the current technology and applications. *Radiol Clin North Am*, 2009, 47(1): 147-160.

- [3] De Wever W, Stroobants S, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in lung cancer imaging: history and technical aspects. *JBR-BTR*, 2007, 90(2): 112-119.  
[4] Pichler BJ, Judenhofer MS, Pfannenber C. Multimodal imaging approaches: PET/CT and PET/MRI. *Handb Exp Pharmacol*, 2008, 185(Pt 1): 109-132.  
[5] Shao Y, Cherry SR, Farahani K, et al. Development of a PET detector system compatible with MRI/NMR systems. *IEEE Transact Nucl Sci*, 1997, 44(3): 1167-1171.  
[6] Pichler BJ, Judenhofer MS, Catana C, et al. Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI. *J Nucl Med*, 2006, 47(4): 639-647.  
[7] Catana C, Procissi D, Wu Y, et al. Simultaneous in vivo positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(10): 3705-3710.  
[8] Antoch G, Bockisch A. Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(Suppl 1): S113-S120.  
[9] Judenhofer MS, Wehrl HF, Newport DF, et al. Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging. *Nat Med*, 2008, 14(4): 459-465.  
[10] Pichler BJ, Judenhofer MS, Wehrl HF. PET/MRI hybrid imaging: devices and initial results. *Eur Radiol*, 2008, 18(6): 1077-1086.  
[11] Seemann MD. Whole-body PET/MRI: the future in oncological imaging. *Technol Cancer Res Treat*, 2005, 4(5): 577-582.  
[12] Tartis MS, Kruse DE, Zheng H, et al. Dynamic microPET imaging of ultrasound contrast agents and lipid delivery. *J Control Release*, 2008, 131(3): 160-166.  
[13] Charnley N, Donaldson S, Price P. Imaging angiogenesis. *Methods Mol Biol*, 2009, 467: 25-51.  
[14] Dijkgraaf I, Beer AJ, Wester HJ. Application of RGD-containing peptides as imaging probes for alphavbeta3 expression. *Front Biosci*, 2009, 14: 887-899.  
[15] Huber JS, Moses WW, Pouliot N, et al. Dual-modality PET/ultrasound imaging of the prostate. *Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2005 IEEE. 2005: 2187-2190.  
[16] Choy G, Choyce P, Libutti SK. Current advances in molecular imaging: noninvasive in vivo bioluminescent and fluorescent optical imaging in cancer research. *Mol Imaging*, 2003, 2(4): 303-312.  
[17] Dothager RS, Flentje K, Moss B, et al. Advances in bioluminescence imaging of live animal models. *Curr Opin Biotechnol*, 2009, 20(1): 45-53.  
[18] Waerzeggers Y, Klein M, Miletic H, et al. Multimodal imaging of neural progenitor cell fate in rodents. *Mol Imaging*, 2008, 7(2): 77-91.  
[19] Zhao H, Gao F, Tanikawa Y, et al. Time-resolved diffuse optical tomography and its application to in vitro and in vivo imaging. *J*

- Biomed Opt, 2007, 12(6): 062107.
- [20] Alexandrakis G, Rannou FR, Chatziioannou AF. Effect of optical property estimation accuracy on tomographic bioluminescence imaging: simulation of a combined optical-PET (OPET) system. *Phys Med Biol*, 2006, 51(8): 2045-2053.
- [21] Prout DL, Silverman RW, Chatziioannou A. Detector concept for OPET-A combined PET and optical imaging system. *IEEE Trans Nucl Sci*, 2004, 51(3): 752-756.
- [22] Alexandrakis G, Rannou FR, Chatziioannou AF. Tomographic bioluminescence imaging by use of a combined optical-PET (OPET) system: a computer simulation feasibility study. *Phys Med Biol*, 2005, 50(17): 4225-4241.
- [23] Goetz C, Breton E, Choquet P, et al. SPECT low-field MRI system for small-animal imaging. *J Nucl Med*, 2008, 49(1): 88-93.
- [24] Rufini V, Shulkin B. The evolution in the use of MIBG in more than 25 years of experimental and clinical applications. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 52(4): 341-350.
- [25] Lee HY, Li Z, Chen K, et al. PET/MRI dual-modality tumor imaging using arginine-glycine-aspartic (RGD)-conjugated radiolabeled iron oxide nanoparticles. *J Nucl Med*, 2008, 49(8): 1371-1379.
- [26] Cai W, Chen K, Li ZB, et al. Dual-function probe for PET and near-infrared fluorescence imaging of tumor vasculature. *J Nucl Med*, 2007, 48(11): 1862-1870.
- [27] Bhushan KR, Misra P, Liu F, et al. Detection of breast cancer microcalcifications using a dual-modality SPECT/NIR fluorescent probe. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(52): 17648-17649.
- [28] Pene F, Courtine E, Cariou A, et al. Toward theragnostics. *Crit Care Med*, 2009, 37(1 Suppl): S50-S58.
- [29] Waerzeggers Y, Monfared P, Viel T, et al. Methods to monitor gene therapy with molecular imaging. *Methods*, 2009, 48(2): 146-160.
- [30] Medarova Z, Pham W, Farrar C, et al. In vivo imaging of siRNA delivery and silencing in tumors. *Nat Med*, 2007, 13(3): 372-377.
- [31] Miyagawa T, Gogiberidze G, Serganova I, et al. Imaging of HSV-tk reporter gene expression: comparison between [<sup>18</sup>F]FEAU, [<sup>18</sup>F]FFEAU, and other imaging probes. *J Nucl Med*, 2008, 49(4): 637-648.
- [32] Xing L, Deng X, Kotedia K, et al. Non-invasive molecular and functional imaging of cytosine deaminase and uracil phosphoribosyltransferase fused with red fluorescence protein. *Acta Oncol*, 2008, 47(7): 1211-1220.
- [33] Zhang H, Zheng X, Yang X, et al. <sup>11</sup>C-NMSP/<sup>18</sup>F-FDG microPET to monitor neural stem cell transplantation in a rat model of traumatic brain injury. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35 (9): 1699-1708.
- [34] Zinn KR, Chaudhuri TR. The type 2 human somatostatin receptor as a platform for reporter gene imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(3): 388-399.
- [35] Wolny M, Syrenicz A. Sodium iodide symporter in physiology and diseases—the current state of knowledge. *Endokrynol Pol*, 2007, 58(6): 512-521.
- [36] van Dillen IJ, Mulder NH, Vaalburg W, et al. Influence of the bystander effect on HSV-tk/GCV gene therapy. A review. *Curr Gene Ther*, 2002, 2(3): 307-322.
- [37] Jacobs A, Tjuvajev JG, Dubrovin M, et al. Positron emission tomography-based imaging of transgene expression mediated by replication-conditional, oncolytic herpes simplex virus type 1 mutant vectors in vivo. *Cancer Res*, 2001, 61(7): 2983-2995.
- [38] 赵春华. 干细胞原理、技术与临床应用. 北京: 化学工业出版社, 2006.
- [39] Tjuvajev JG, Stockhammer G, Desai R, et al. Imaging the expression of transfected genes in vivo. *Cancer Res*, 1995, 55(24): 6126-6132.
- [40] Tjuvajev JG, Avri N, Oku T, et al. Imaging herpes virus thymidine kinase gene transfer and expression by positron emission tomography. *Cancer Res*, 1998, 58(19): 4333-4341.
- [41] Yaghoubi SS, Gambhir SS. PET imaging of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase (HSV1-tk) or mutant HSV1-sr39tk reporter gene expression in mice and humans using [<sup>18</sup>F]FHBG. *Nat Protoc*, 2006, 1(6): 3069-3075.
- [42] Cao F, Lin S, Xie X, et al. In vivo visualization of embryonic stem cell survival, proliferation, and migration after cardiac delivery. *Circulation*, 2006, 113(7): 1005-1014.
- [43] Willmann JK, van Bruggen N, Dinkelborg LM, et al. Molecular imaging in drug development. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(7): 591-607.
- [44] Dimasi JA. Risks in new drug development: approval success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69(5): 297-307.
- [45] Fischman AJ, Alpert NM, Rubin RH. Pharmacokinetic imaging: a noninvasive method for determining drug distribution and action. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(8): 581-602.
- [46] Zhu Z, Guo N, Narendran R, et al. The new PET imaging agent [<sup>11</sup>C] AFE is a selective serotonin transporter ligand with fast brain uptake kinetics. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(8): 983-994.
- [47] Bergstrom M, Westerberg G, Nemeth G, et al. MAO-A inhibition in brain after dosing with esuprone, moclobemide and placebo in healthy volunteers: in vivo studies with positron emission tomography. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997, 52(2): 121-128.
- [48] Czernin J, Phelps ME. Positron emission tomography scanning: current and future applications. *Annu Rev Med*, 2002, 53: 89-112.
- [49] Blankenberg FG, Backer MV, Levashova Z, et al. In vivo tumor angiogenesis imaging with site-specific labeled (99mTc)-HYNIC-VEGF. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(7): 841-848.
- [50] Beer AJ, Haubner R, Goebel M, et al. Biodistribution and pharmacokinetics of the alphavbeta3-selective tracer <sup>18</sup>F-galacto-RGD in cancer patients. *J Nucl Med*, 2005, 46(8): 1333-1341.
- [51] Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J Clin Oncol*, 2006, 24(20): 3282-3292.