

·综述·

粥样硬化易损斑块传统影像与分子影像检测与评价现状

刘纯宝 兰晓莉 张永学

【摘要】 易损斑块引发的心脑血管急性事件是威胁人类生命健康的主要原因之一，检测与评价斑块的易损性尤为重要。传统影像学技术多从形态结构方面评价粥样斑块，目前的扫描技术有一定进步，但在早期发现和评估斑块方面有其局限性。分子影像学方法在核素显像、MRI、超声和光学成像中均有应用，对易损斑块的显像靶点涉及斑块组成、炎症、血栓形成、新生血管、凋亡等方面，能反映斑块形态结构和功能代谢的改变。多模式分子影像综合了各单一显像模式的优势，将会为易损斑块的早期检测与评估提供帮助。该文就传统影像与分子影像在粥样硬化易损斑块检测与评价中的现状进行综述。

【关键词】 动脉粥样硬化；体层摄影术，X线计算机；磁共振成像；易损斑块；分子影像

Current situation of detection and evaluation for atherosclerosis vulnerable plaque by conventional imaging and molecular imaging Liu Chunbao, Lan Xiaoli, Zhang Yongxue. Department of Nuclear Medicine, Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Zhang Yongxue, Email: zhyx1229@163.com

【Abstract】 Cardiovascular and cerebrovascular emergency events caused by vulnerable plaque are one of the major threats to human health, so it's very important to detect and evaluate vulnerable property of plaque. Conventional imaging evaluates plaque by morphology. Although lots of progress has been made in technology, limitation still exists in early detection and evaluation. Molecular imaging has been applied in radionuclide imaging, MRI, ultrasound and optical imaging. Imaging targets of vulnerable plaque include plaque composition, inflammation, thrombosis, angiogenesis and apoptosis etc, which represent the morphology and functional metabolism of plaque. Multimodal molecular imaging combines advantages of each single imaging method, providing help for early detection and evaluation of vulnerable plaque. This article makes a review about current situation of detection and evaluation for atherosclerosis vulnerable plaque by conventional imaging and molecular imaging.

【Key words】 Atherosclerosis; Tomography, X-ray computed; Magnetic resonance imaging; Vulnerable plaque; Molecular imaging

心血管疾病是发达国家人口死亡的首要因素，其病死率在发展中国家亦呈逐年升高趋势，目前因心血管疾病死亡的人数约占我国每年死亡总人数的40.27%^[1]。研究表明，动脉粥样硬化易损斑块是引起心脑血管急性事件的主要原因，冠心病患者发生的严重危及生命的急性冠脉事件中，约70%是由易损斑块破裂所致^[2]。自1844年“斑块破裂”被

首次描述^[3]及1989年“易损斑块”被美国哈佛大学医学院Muller等^[4]正式提出以来，“易损斑块”的概念现已受到心血管病学家的认识 and 关注，并被人们广泛接受。

动脉粥样硬化是一种慢性动态炎症性疾病，炎症贯穿于斑块发生和发展的全过程，在易损斑块的发病机制、进展和继发破裂中起重要作用^[5]。斑块的易损性受自身组织形态学特征的影响，也受血流动力学、血流成分、情绪、应激等外界因素的影响，斑块的组织形态学特征使其易于破裂，外界因素则决定了破裂的具体时间^[6]。由于粥样硬化斑块

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.02.008

基金项目: 国家自然科学基金(81271623)

作者单位: 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科, 湖北省分子影像重点实验室

通信作者: 张永学 (Email: zhyx1229@163.com)

破裂和血栓形成的危险性与斑块组成有关,而与动脉狭窄程度无关^[7],以动脉管腔狭窄程度检测动脉粥样硬化的传统影像学方法逐渐显出其局限性,粥样硬化斑块的易损性评价显得尤为重要。本文就影像学方法在易损斑块检测与评价中的现状作一综述。

1 传统影像

1.1 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)

DSA 是根据造影剂的充填影像来判断血管的相对狭窄程度,在目前的空间分辨率下可显示直径为 1 mm 的血管。冠状动脉(简称冠脉)造影用于冠脉粥样硬化的诊断已有 40 余年历史,是冠脉解剖和诊断学的金标准。然而人们发现,影像学上用冠脉狭窄程度来预测心肌梗死可能并不合适^[8],随着研究的深入,越来越多的结果对 DSA 的精确性提出质疑。DSA 对于正性重构的血管可能漏诊或低估病变程度,也无法提供斑块形态和性质的详细信息,在易损斑块的评估方面存在很大的局限性。

1.2 血管镜

冠脉血管镜可以直接观察到冠脉内斑块表面的情况,包括斑块的形态和色泽、斑块的糜烂和溃疡、内膜撕裂、血栓形成等。斑块的破裂和随后发生的血栓形成是急性冠脉综合征的主要病理机制,黄色斑块富含脂质,易破裂,与急性冠脉综合征的发生密切相关^[9]。冠脉血管镜根据斑块的颜色(白色、黄色、亮黄色)来评估斑块的易损性,具有很高的灵敏度^[9]。然而这一有创性检查不能观察动脉壁的各层情况,限制了其在斑块易损评估中的应用。

1.3 超声

常规二维超声可准确观察粥样硬化动脉的狭窄程度和斑块大小,计算机辅助分析系统可量化斑块回声信息,从而对其进行分类和分级。采用多种技术(弹性成像、速度向量成像、血管回声跟踪技术及相控跟踪技术等)可从不同角度评估斑块情况,有助于预测斑块的稳定性。然而常规二维超声不易识别斑块表面纤维帽及溃疡,难以定量分析斑块组织成分。超声血池造影剂有类似红细胞的血流动力学特征,用于对比增强超声可显示斑块内的新生血管,间接判断斑块稳定性^[10],且所显示的新生血管与免疫组化结果有很好的相关性^[12]。动物实验中对对比增强超声可观测到 32~99 μm 的血管,但无法很

好地显示小于 2.4 mm 斑块内的新生血管^[13],对易损斑块的早期诊断和预防存在一定的限制。

血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)将超声探头置于血管腔内,从而能准确显示斑块的空间位置、形态大小、性质及血管重构。IVUS 的分辨率高,被称为“实时的关于血管结构的低倍镜病理图像”,在斑块的稳定性评价上较冠脉造影有明显优势^[14],是诊断粥样硬化斑块的“金标准”,也是经皮冠脉介入治疗前后进行评价的金指标。IVUS 的虚拟组织学技术以不同颜色标记斑块的不同组织成分(纤维组织、脂质组织、坏死核心和钙化病变),能对斑块性质及组成进行更准确地分辨,使 IVUS 在检测易损斑块方面的优势进一步提高。

1.4 光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)

OCT 具有共聚焦显微镜和弱相干干涉仪的优点,通过测量光在靶组织中后向散射光的时延实现分层成像。动物在体实验证实了 OCT 对于血管壁超微结构的界定价值,其对结构的分辨接近组织病理学水平^[15]。OCT 在显示人体冠脉结构特征方面的能力与 IVUS 相当,并能提供更详细的易损斑块的结构信息^[16]。斑块不同的光学特性(散射系数、有效各向异性因子、双折射系数等)可用于 OCT 的定量分析,使斑块易损性的评估更加精确^[17]。光学频域显像技术可快速扫描血管获得实时三维成像,且不需阻断血流,更有利于易损斑块的检测。目前, OCT 在评估斑块易损性上的局限性在于其较浅的组织穿透深度使其无法观察某些脂质核心、大的斑块和血管外弹力层。

1.5 多层螺旋 CT(multislice spiral CT, MSCT)

MSCT 可根据 CT 值的不同将粥样硬化斑块分为钙化斑块、纤维斑块和脂质斑块。MSCT 对钙化敏感,可通过冠脉钙化积分定量评估冠脉钙化情况,在钙化斑块的检出和性质判定方面与 IVUS 有创检查有较好的相关性^[18]。2004 年出现的 64 层螺旋 CT 已能达到空间分辨率小于 500 μm 、时间分辨率小于 50 ms,其图像可满足冠脉临床检查的需要^[19]。CT 血管造影能清晰地显示血管狭窄或闭塞,通过丰富而先进的后处理技术(曲面重建、最大密度投影、容积再现等)可从不同层面、不同角度展示血管壁及腔内情况。目前 MSCT 在诊断易损斑块上的局限性在于仅能用 CT 值推测斑块成分,低估

了非钙化斑块容积而高估了钙化斑块容积,且不能细致观察斑块纤维帽和探测斑块内出血。

1.6 MRI

MRI 具有较高的空间分辨率和软组织分辨率,能较 MSCT 更清楚地显示易损斑块的脂核、纤维帽和斑块内出血^[20]。多参数、多脉冲序列的 MRI 技术可形成较好的内源性对比,“黑血”和“亮血”技术结合相控阵表面线圈可清晰显示斑块和血管结构,准确判断血管狭窄。MRI 增强扫描提高了易损斑块的检出和诊断准确率,目前常使用钆(Gd)作为对比剂,通过斑块的新生血管和炎症情况提示其稳定性,对斑块的易损性判断有巨大帮助^[21-22]。此外尚有将小型化的探头置于导管顶端的血管内 MRI,其高分辨率可准确区分脂质、纤维组织、钙化和血栓。

2 分子影像

传统影像学技术是从形态结构上评估易损斑块,缺乏斑块的病理生理信息,不易发现早期病变;而分子影像学技术是在细胞和分子水平上对生物学过程进行活体定性和定量的技术,可反映形态结构和功能代谢的改变^[23],在早期发现和评估易损斑块方面的优势明显^[24]。

2.1 核素分子影像

分子影像在多种成像技术中都有应用。放射性核素显像是分子影像研究的常用途径,现已有用核素标记各种特异性分子对粥样硬化斑块进行 SPECT 和 PET 显像的报道^[25]。20 世纪 80 年代有研究者尝试用核素标记的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)定位人粥样硬化斑块^[26],新发展的 LDL 相关的分子探针提高了其探测斑块的灵敏度,包括核素标记的氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)和乙酰化 LDL。核素分子显像研究早,技术相对成熟,新型核素分子探针分子小,血液清除快,在体显像具有更高的特异性和靶/本底比值,使其在易损斑块研究方面的前景广阔。

2.2 MRI 分子影像

分子影像应用在 MRI 上有独特优势,能同时获得斑块的病理生理信息和解剖形态信息。目前显像剂主要以超微超顺磁性氧化铁颗粒(ultra small super paramagnetic iron oxides, USPIOs)为基础,外包明

胶、葡聚糖、聚乙二醇等涂层并连接特异性靶向作用分子。MRI 分子影像与核素分子影像相比有更高的空间分辨率,但其灵敏度较低。已有研究在小鼠粥样硬化模型中将靶向血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)的 USPIOs 用于粥样斑块显像,显示了其较好的特异性和对比度^[27],但目前 MRI 分子影像的临床研究尚不多见。

2.3 超声分子影像

超声分子影像以特异性分子连接微泡脂质体壳膜,通过增强易损斑块的散射回声信号而使之显像,其低成本、高灵敏度和较好的空间分辨率是超声分子影像的主要优势^[28]。新技术将微泡造影剂制成纳米级颗粒,其强穿透力、长半衰期和低背景噪声使超声分子影像具有“声学染色”的特性,应用在具有高分辨率特性的 IVUS 中则使其优势更加明显。超声分子影像可用于检测粥样硬化血管内靶点分子的表达情况,特异性靶向选择素家族分子的超声显像能很好地识别粥样硬化小鼠的炎症斑块^[29],更多的超声分子显像剂已在动物模型中广泛研究并即将步入临床试验阶段^[30]。

2.4 光学分子影像

光学分子影像以纳米颗粒或量子点联合特异性靶向作用分子,通过荧光断层成像或生物发光成像示踪目标分子的表达情况。光学分子影像具有亚细胞级别的分辨率,在在体显像方面有较大优势,应用于粥样硬化易损斑块可较好地观察斑块内的关键生物学活动,如炎症、内皮功能失调、血栓形成、钙化、凋亡和斑块内的新生血管^[31]。Sheth 等^[32]将光学分子影像用于腹主动脉瘤动物模型中基质金属蛋白酶(matrix metalloprotease, MMP)的表达研究,并证实了其与原位酶谱结果的相关性。由于光穿透能力的限制,目前光学分子影像仅适用于小动物成像。

2.5 分子探针靶点

分子探针的靶点是分子影像技术优劣的重要因素。根据目前的研究进展,分子影像主要针对粥样硬化易损斑块的以下方面进行显像。

2.5.1 斑块组成

脂核是斑块的主要组成部分,脂质沉积与 LDL 密切相关,核素标记的 LDL 可在粥样斑块中富集,但难以达到足够的灵敏度。血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1(lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1, LOX-1)介导 oxLDL 对血管内皮的损伤,

有研究将 LOX-1 单克隆抗体分别标记上 ^{111}In 、Gd 和荧光分子, 其在载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因敲除小鼠 SPECT/CT 显像中对于粥样斑块的探测可被离体动脉磷屏显像证实, 而在低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 基因敲除小鼠 MRI 中对于粥样斑块的探测也被荧光显像所证实, 针对 LOX-1 的单克隆抗体分子探针有望用于斑块的易损性预测^[33]。

2.5.2 炎症

炎症在粥样硬化早期事件中起重要作用, 多种细胞因子和趋化因子参与了易损斑块的炎症过程。炎症细胞尤其是巨噬细胞的浸润导致斑块内代谢增高, ^{18}F -FDG 可从代谢显像角度提示易损斑块。由于心肌摄取的影响, ^{18}F -FDG 尚不适用于冠脉斑块的易损性评估^[34]。炎症引起斑块内 MMP 增加, MMP 降解细胞外基质蛋白, 削弱斑块纤维帽的支撑力量, 以 MMP 为靶点的分子探针可探测粥样斑块炎症, 改进对斑块易损性的评估并预测斑块的破裂和血栓形成^[35]。单核细胞趋化蛋白介导单核与巨噬细胞的炎症反应, Hartung 等^[36]将 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的单核细胞趋化蛋白 1 用于粥样硬化的新西兰大白兔显像, 其在粥样斑块的信号强度与斑块内巨噬细胞的聚集数量密切相关。

2.5.3 血栓形成

血栓形成是粥样硬化过程中的晚期事件, 核素标记的血小板用于血栓形成的显像早已有报道。近红外荧光素 IR-786 标记的血小板可用于猪的厚壁血管中血栓形成的定位和定量, 其较好的灵敏度、特异度和实时监测特性使之有望应用于心脏疾病、器官移植和血管外科中血栓形成的检测^[37]。Duerschmied 等^[38]将活化糖蛋白 II b/III a 的单链抗体与微米级氧化铁颗粒结合用于 MRI 分子显像, 其小鼠冠脉血栓的显示方面与组织学有较好的相关性, 这一研究将为粥样硬化冠脉的早期介入治疗提供帮助。

2.5.4 新生血管

斑块内新生血管内皮脆弱易出血, 是斑块易损的重要标志。额外结构域 B 存在于粥样斑块的新生血管和重塑组织中, 与纤维连接蛋白关系密切, Matter 等^[39]将特异性靶向额外结构域 B 的抗体标记上近红外荧光分子用于 ApoE^{-/-}小鼠显像, 其在粥样斑块内的富集信号提示了新生血管的存在。VCAM-1、整合素等在新生血管活化内皮中高度表

达, 可作为易损斑块分子影像的靶点, 已有研究将 VCAM-1 的抗体或抗体肽段用于超声、MRI 和核素显像。VCAM-1 的纳米抗体 (Nanobody) 分子量小, 具有更短的半衰期和更快的血浆清除率, 对抗原的亲合力却大大增加, 用于易损斑块分子影像可有效提高靶/本底比值^[40]。

2.5.5 凋亡

斑块内细胞凋亡促使坏死核心增大而增加斑块的不稳定性, 细胞凋亡时膜联蛋白 (Annexin V) 对从细胞内膜外置的磷脂酰丝氨酸有高亲和力, 针对 Annexin V 的分子影像可通过斑块内细胞的凋亡情况提示易损斑块。一项研究对比了 ^{18}F -FDG 和 $^{99}\text{Tc}^m$ -Annexin A5 对 ApoE^{-/-}小鼠粥样硬化斑块的探测, 结果表明 $^{99}\text{Tc}^m$ -Annexin A5 在晚期粥样斑块中的摄取大于 ^{18}F -FDG, 其摄取量与病变严重程度关系密切, 提示采用 Annexin A5 分子探针进行凋亡显像是探测晚期斑块和评估斑块易损性的可行方法^[41]。

2.6 多模式分子影像

多模式分子影像将光学成像、MRI、核素显像和超声显像等技术联合应用于斑块易损性的评价, 是时下热门而又有前途的显像方法。纳米技术能更改显像分子的大小并能联合多个不同显像模式的分子, 使得多模式显像成为可能, 有些纳米颗粒还兼具诊断和治疗的双重作用^[42]。有研究将磁性荧光纳米颗粒标记上 ^{64}Cu 用于粥样硬化斑块中巨噬细胞的示踪, 从而将粥样硬化的 PET 定量、MRI 血管扫描和荧光显微镜局部定位联合^[43]。粥样硬化血管内皮高表达 VCAM-1, 基于 VCAM-1 的单链抗体多模式分子探针以核素和荧光分子标记单链抗体, 既有较高的靶抗原识别能力, 又有较快的血浆清除率, 联合了核素分子影像的高灵敏度和光学分子影像的高分辨率优势, 是粥样硬化易损斑块新的无创性研究手段。然而理想的分子探针应具备高灵敏度和特异性, 能确保体内有效浓度并能通过肝肾迅速代谢, 且需要足够的安全性论证, 这使得多模式分子影像应用于人体易损斑块的评估尚需假以时日。

3 小结

总之, 随着显像技术的日趋进步, 影像学将在早期检测与评价粥样硬化易损斑块方面做出贡献, 为降低心脑血管疾病的死亡风险发挥作用。

参 考 文 献

- [1] 胡大一, 丁荣晶. 关注心血管疾病患者精神心理卫生的建议[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(2): 89-91.
- [2] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(5): 1262-1275.
- [3] Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries[J]. *JAMA*, 1983, 250(13): 1757-1765.
- [4] Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 1989, 79(4): 733-743.
- [5] Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization[J]. *Stroke*, 2006, 37(7): 1923-1932.
- [6] Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2002, 44(5): 369-380.
- [7] Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(1): 2-4.
- [8] Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? [J]. *Circulation*, 1988, 78(5 Pt 1): 1157-1166.
- [9] Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, et al. Assessment of plaque vulnerability by angioscopic classification of plaque color[J]. *Am Heart J*, 2004, 148(2): 333-335.
- [10] Thieme T, Wernecke KD, Meyer R, et al. Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28(1): 1-6.
- [11] Papaioannou TG, Vavuranakis M, Androulakis A, et al. In-vivo imaging of carotid plaque neoangiogenesis with contrast-enhanced harmonic ultrasound[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 134(3): e110-e112.
- [12] Giannoni MF, Vicenzini E, Citone M, et al. Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neoangiogenesis: a pilot study[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, 37(6): 722-727.
- [13] Huang PT, Huang FG, Zou CP, et al. Contrast-enhanced sonographic characteristics of neovascularization in carotid atherosclerotic plaques[J]. *J Clin Ultrasound*, 2008, 36(6): 346-351.
- [14] Tuzcu EM, Berkalp B, De Franco AC, et al. The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(4): 832-838.
- [15] Fujimoto JG, Boppart SA, Tearney GJ, et al. High resolution in vivo intra-arterial imaging with optical coherence tomography[J]. *Heart*, 1999, 82(2): 128-133.
- [16] Jang IK, Bouma BE, Kang DH, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(4): 604-609.
- [17] Kuo WC, Hsiung MW, Shyu JJ, et al. Assessment of arterial characteristics in human atherosclerosis by extracting optical properties from polarization-sensitive optical coherence tomography[J]. *Opt Express*, 2008, 16(11): 8117-8125.
- [18] Leber AW, Knez A, von Ziegler F, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(1): 147-154.
- [19] Scridon T, Novaro GM, Bush HS, et al. Reclassification of patients for aggressive cholesterol treatment: additive value of multislice coronary angiography to the National Cholesterol Education Program guidelines[J]. *Clin Cardiol*, 2008, 31(9): 419-423.
- [20] Honda M, Kitagawa N, Tsutsumi K, et al. High-resolution magnetic resonance imaging for detection of carotid plaques[J]. *Neurosurgery*, 2006, 58(2): 338-346.
- [21] Yuan C, Kerwin WS, Ferguson MS, et al. Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2002, 15(1): 62-67.
- [22] Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, et al. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study[J]. *Radiology*, 2006, 241(2): 459-468.
- [23] 张永学. 分子影像探针: 揭示生命活动本质的钥匙[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32(2): 81-83.
- [24] Quillard T, Libby P. Molecular imaging of atherosclerosis for improving diagnostic and therapeutic development[J]. *Circ Res*, 2012, 111(2): 231-244.
- [25] Glaudemans AW, Slart RH, Bozzao A, et al. Molecular imaging in atherosclerosis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(12): 2381-2397.
- [26] Lees AM, Lees RS, Schoen FJ, et al. Imaging human atherosclerosis with ^{99m}Tc-labeled low density lipoproteins[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1988, 8(5): 461-470.
- [27] Te Boekhorst BC, van Tilborg GA, Strijkers GJ, et al. Molecular MRI of inflammation in Atherosclerosis[J]. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*, 2012, 5(1): 60-68.
- [28] Klibanov AL. Ultrasound molecular imaging with targeted microbubble contrast agents[J]. *J Nucl Cardiol*, 2007, 14(6): 876-884.
- [29] Kaufmann BA, Carr CL, Belcik JT, et al. Molecular imaging of the initial inflammatory response in atherosclerosis: implications for early detection of disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(1): 54-59.
- [30] Rychak JJ, Klibanov AL. Molecular imaging of carotid plaque with targeted ultrasound contrast[M]//Nicolaidis A, Beach KW, Kyriakou E, et al. Ultrasound and carotid bifurcation atherosclerosis. London: Springer, 2012: 153-161.

- microscope as a fine tool for nuclear track studies[J]. Radiat Meas, 2001, 34(1): 189-191.
- [22] Al-Najjar SAR, Bull RK, Durrani SA. Electrochemical etching of CR-39 plastic: applications to radiation dosimetry[J]. Nucl Tracks, 1979, 3(4): 169-183.
- [23] Yip CWY, Ho JPY, Koo VSY, et al. Effects of stirring on the bulk etch rate of LR 115 detector[J]. Radiat Meas, 2003, 37(3): 197-200.
- [24] Meesen G, Poffijn A. Semi-automated analysis of three-dimensional track images[J]. Radiat Meas, 2001, 34(1): 161-165.
- [25] Jakes J, Gais P, Voigt J. Electrochemically etched tracks by means of confocal microscopy[J]. Radiat Meas, 1997, 28(1-6): 853-856.
- [26] Yu KN, Ng FMF, Ho JPY, et al. Measurement of parameters of tracks in CR-39 detector from replicas[J]. Radiat Prot Dosim, 2004, 111(1): 93-96.
- [27] Paul S, Tripathy SP, Sarkar PK. Analysis of 3-dimensional track parameters from 2-dimensional images of etched tracks in solid polymeric track detectors[J]. Nucl Instrum Methods Phys Res Sect A, 2012, 690: 58-67.
- [28] Azooz AA, Al-Nia'emi SH, Al-Jubbori MA. A parameterization of nuclear track profiles in CR-39 detector[J]. Comput Phys Commun, 2012, 183(11): 2470-2479.
- [29] Azooz AA, Al-Nia'emi SH, Al-Jubbori MA. Empirical parameterization of CR-39 longitudinal track depth[J]. Radiat Meas, 2012, 47(1): 67-72.
- [30] Paul S, Pandey M, Tripathy SP, et al. Grey level analysis of 2D images to determine length of α -tracks in CR-39 detectors[J]. Indian J Pure Appl Phys, 2012, 50(7): 486-489.
- [31] Immè G, Morelli D, Aranzulla M, et al. Nuclear track detector characterization for alpha-particle spectroscopy[J]. Radiat Meas, 2013, 50: 253-257.
- [32] Yasuda N, Yamamoto M, Amemiya K, et al. Track sensitivity and the surface roughness measurements of CR-39 with atomic force microscope[J]. Radiat Meas, 1999, 31(1-6): 203-208.
- [33] Franci D, Aureli T. A method to account for track overlap in CR-39 detectors[J]. Radiat Prot Dosim, 2014, 158(1): 107-110.
- [34] Ibrahim ZF, Howarth CB, Miles JCH. Sources of error in etched-track radon measurements and a review of passive detectors using results from a series of radon intercomparisons[J]. Radiat Meas, 2009, 44(9-10): 750-754.
- [35] Zylstra AB, Frenje JA, Seguin FH, et al. A new model to account for track overlap in CR-39 data[J]. Nucl Instrum Methods Phys Res Sect A, 2012, 690: 58-67.
- [36] Aljarrah IA, Al-Khaleel OD, Al-Khateeb HM, et al. A new method for measuring tracks density in CR-39 detectors by compensating for overlapping tracks[J]. Radiat Meas, 2012, 47(7): 537-540.
- [37] 黄三玻, 魏志勇, 方美华, 等. CR-39 固体核径迹探测器观测方法[J]. 核电子学与探测技术, 2011, 31(9): 1008-1013.

(收稿日期: 2013-02-15)

(上接第 105 页)

- [31] Subramanian S, Jaffer FA, Tawakol A. Optical molecular imaging in atherosclerosis[J]. J Nucl Cardiol, 2010, 17(1): 135-144.
- [32] Sheth RA, Maricevich M, Mahmood U. In vivo optical molecular imaging of matrix metalloproteinase activity in abdominal aortic aneurysms correlates with treatment effects on growth rate [J]. Atherosclerosis, 2010, 212(1): 181-187.
- [33] Li D, Patel AR, Klivanov AL, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques targeted to oxidized LDL receptor LOX-1 by SPECT/CT and magnetic resonance[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2010, 3(4): 464-472.
- [34] Rosenbaum D, Millon A, Fayad ZA. Molecular imaging in atherosclerosis: FDG PET[J]. Curr Atheroscler Rep, 2012, 14(5): 429-437.
- [35] Lenglet S, Thomas A, Chaurand P, et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinases in atherosclerotic plaques[J]. Thromb Haemost, 2012, 107(3): 409-416.
- [36] Hartung D, Petrov A, Haider N, et al. Radiolabeled Monocyte Chemotactic Protein 1 for the detection of inflammation in experimental atherosclerosis[J]. J Nucl Med, 2007, 48(11): 1816-1821.
- [37] Flaumenhaft R, Tanaka E, Graham GJ, et al. Localization and quantification of platelet-rich thrombi in large blood vessels with near-infrared fluorescence imaging[J]. Circulation, 2007, 115(1): 84-93.
- [38] Duerschmied D, Meißner M, Peter K, et al. Molecular magnetic resonance imaging allows the detection of activated platelets in a new mouse model of coronary artery thrombosis[J]. Invest Radiol, 2011, 46(10): 618-623.
- [39] Matter CM, Schuler PK, Alessi P, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques using a human antibody against the extracellular domain B of fibronectin[J]. Circ Res, 2004, 95(12): 1225-1233.
- [40] Nahrendorf M, McCarthy JR, Libby P. Over a hump for imaging atherosclerosis: nanobodies visualize vascular cell adhesion molecule-1 in inflamed plaque[J]. Circ Res, 2012, 110(7): 902-903.
- [41] Zhao Y, Kuge Y, Zhao S, et al. Comparison of ^{99m}Tc -annexin A5 with ^{18}F -FDG for the detection of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34(11): 1747-1755.
- [42] Lee DE, Koo H, Sun IC, et al. Multifunctional nanoparticles for multimodal imaging and theragnosis[J]. Chem Soc Rev, 2012, 41(7): 2656-2672.
- [43] Nahrendorf M, Zhang H, Hembrador S, et al. Nanoparticle PET-CT imaging of macrophages in inflammatory atherosclerosis[J]. Circulation, 2008, 117(3): 379-387.

(收稿日期: 2013-05-08)