

心血管核医学分子影像研究进展

尹小花 张永学

【摘要】心血管分子影像研究是一项崭新且具有巨大临床应用前景的课题,核医学影像是目前分子影像学的主流技术之一,具有无创伤性、灵敏度高、合乎生理条件、可定量等优点,代表了分子影像学发展的前沿。近年来,核医学在心血管分子影像的研究中取得了突出成绩,为心血管疾病的病理生理过程研究以及基因治疗的监测开辟了广阔的空间。

【关键词】放射性核素显像;动脉硬化;心血管疾病;缺血;基因;报告

【中图分类号】R817.4 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2007)05-0261-04

The research progress of nuclear medicine on cardiovascular molecular imaging

YIN Xiao-hua, ZHANG Yong-xue

(Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China)

【Abstract】 Cardiovascular molecular imaging is a rapidly evolving discipline and its clinical application is promising. Nuclear medicine is playing a leading role in this field with its special superiority of noninvasive, quantifiability, high sensitivity and specificity. It provides broad opportunities for exploring the pathophysiologic process of cardiovascular diseases and monitoring its gene therapy in the molecular level. In this review, we mainly discuss some basic knowledge on cardiovascular molecular imaging, and then focus on the applied research prospect of nuclear medicine radionuclide imaging.

【Key words】 Radionuclide imaging; Atherosclerosis; Cardiovascular diseases; Ischemic; Genes, reporter

分子影像学从广义上可定义为在细胞和分子水平上对活体生物过程应用影像学技术进行定性和定量研究^[1]。与经典影像学相比,分子影像学侧重于疾病的基础变化即基因分子水平的异常,而不是基因分子改变的最终结果,因而能更多地反映组织的生物学特性,如功能、血流、代谢等,这种影像更接近人体的生命本质,可以为疾病的早期诊断、早期治疗和评估以及疾病基础病理过程提供分子水平依据。由于心血管系统本身固有的解剖及生理学特点,在活体进行心血管分子显像具有一定难度,如心脏跳动及血管的搏动产生运动伪影;分子探针多为经血途径,血流的冲刷对其药代动力学提出更高要求等。在过去的几年间,心血管特异性分子影像学探针的应用研究已取得了很大进展,并显示出不可低估的价值,为心血管疾病的临床诊断、分型、

治疗和预测奠定了基础。

1 分子影像学基础

分子影像学旨在发现分子水平或细胞水平的异常,除了应具备高敏感性、高分辨率的影像学设备,还需满足以下条件^[1]:①高亲和力的分子探针,能与目标靶高度特异性结合,而非靶亲和力低,从血液及非特异性组织清除快,有良好的药代动力学,细胞毒性小;②分子探针能迅速穿过生物传递屏障,如血管、细胞间隙、细胞膜等,在靶组织达到适量的浓度并停留充足的时间;③分子探针适于成像设备检测,具有临床应用潜力;④有效的信号扩增方法。目前,尚未发现完全符合要求的影像手段和显像探针,相对而言,核医学分子显像技术具有敏感性高、特异性强等优势,是分子影像学较为成熟的技术之一。

核医学分子影像技术的基本原理是将有明确生物学效应的放射性示踪剂导入体内,使其参与体内的生命活动,并用核医学仪器探测该示踪剂在活体

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30070310, 30271439, 30571816)

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

通讯作者: 张永学(E-mail: zhyx1229@163.com)

内的空间分布、数量及其动态变化,从而获得分子水平的生理、生化及功能代谢变化的信息,为临床研究提供重要资料。

核医学分子影像技术可分为 SPECT 和 PET。PET 敏感性高,成像速度快,在分子影像学研究中占据极其重要的地位,如今用单纯疱疹病毒 1 型胸苷激酶 (herpes simple virus type-1 thymidine kinase, HSV-1-tk) 基因或其突变体 HSV-sr39tk 进行 PET 已应用于临床试验^[9]。近年来, PET-CT 的广泛应用吸收了 CT 高空间分辨率的优势,弥补了核医学显像技术分辨率低的缺陷。核医学技术在心血管分子影像学的应用主要在动脉粥样硬化、缺血性心血管疾病、血栓和心血管系统治疗基因表达的监测等方面。

2 动脉粥样硬化

利用放射性核素标记的参与粥样硬化分子事件的中间产物进行显像,可以早期检测动脉粥样硬化,鉴别不稳定斑块。低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 在动脉壁的沉积、氧化和吞噬是粥样斑块形成的重要环节。研究发现,利用核素标记的 LDL 和氧化型 LDL 进行显像,斑块摄取率低,显像效果不理想。而应用针对氧化型 LDL 鼠抗体丙二醛 2 (malondialdehyde 2, MDA2) 的显像剂如 ¹²⁵I-MDA2 进行斑块显像的研究表明,斑块对 ¹²⁵I-MDA2 的摄取与粥样硬化斑块成分密切相关,可间接反映斑块的稳定性,对于早期发现富含脂质的病变及随访具有重要意义^[10]。

研究证实,凋亡与动脉粥样硬化关系密切,且凋亡导致斑块不稳定,应用 ^{99m}Tc 标记的靶向显像剂膜联蛋白 V (annexin V) 在实验性动脉粥样硬化模型上 2 h 可见放射性浓聚,而对照组未见浓聚,实验组与对照组 annexin V 摄取比值高达 9.3,且与病变的严重程度及巨噬细胞的负荷相关^[9]。对人颈动脉粥样硬化斑块的凋亡显像研究与实验性研究结果一致^[9]。血管平滑肌细胞增殖是粥样硬化斑块的一个主要特征,其中涉及原癌基因 (如 c-myc, c-myb, c-fos) 的过度表达。Qin 等^[11]设计了 ^{99m}Tc 标记的针对 c-myc 的反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASOs) 用于显示早期动脉粥样硬化病变,在实验动物模型上 2 h 即可清晰成像,4 h 靶/非靶比值为 4.2 左右,离体显像证实 ^{99m}Tc 标记的 c-myc ASO 聚集于病变处。Zhang 等^[12]对 ^{99m}Tc 标记的针

对增殖细胞核抗原 (proliferating cell nucleus antigen, PCNA) mRNA 的 ASO 摄取动力学进行体外评估,显示出良好的结果,有望用于动脉粥样硬化斑块及再狭窄的活体无创性显像。近年来,利用核素标记的单克隆抗体如经负电荷修饰的 ^{99m}Tc-DTPA-SucPL-Z2D3F(ab')₂ 及基质金属蛋白酶抑制剂 ¹²⁵I-HOOGS27023 进行动脉粥样硬化斑块显像的研究也见报道,显示出潜在的应用价值^[9,10]。

与传统的 SPECT 相比, PET 具有更高的分辨率和敏感性,为动脉粥样硬化斑块的显像提供了更好的技术条件。Rudd 等^[13]对人动脉粥样硬化斑块的研究显示, ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖 (¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG) 可在斑块内聚集,且有症状斑块的 ¹⁸F-FDG 摄取量明显高于无症状斑块,而在正常动脉未见明显摄取;免疫组化染色证实, ¹⁸F-FDG 主要积聚在富含巨噬细胞区域。已有研究证实巨噬细胞活动度与斑块破裂密切相关,故 ¹⁸F-FDG PET 可通过对巨噬细胞定量来评估斑块稳定性。Elmaleh 等^[12]应用二磷酸腺苷的竞争性类似物 ¹⁸F-AppCHFppA 作为 PET 显像剂,用于显示动脉血栓和动脉粥样硬化斑块形成,研究显示, ¹⁸F-AppCHFppA 血液清除快,注射后 30 min 即可显示斑块,1 h 靶/血比值在 5 以上,免疫组化染色证实 ¹⁸F-AppCHFppA 摄取量与巨噬细胞密度相关。

3 缺血性心血管疾病

对心血管系统缺血后产生的一系列分子事件中的特殊分子进行核素标记显像,有助于认识其发生、发展过程并指导治疗。研究表明,心肌缺血或缺血-再灌注早期出现的心肌细胞死亡,是一种受基因调控的细胞凋亡。Taki 等^[13]应用 ^{99m}Tc-annexin V 在心肌缺血模型上进行凋亡显像研究显示,行再灌注后 30~90 min ^{99m}Tc-annexin V 浓聚显著,随后逐渐下降,且与原位脱氧核苷酸转移酶介导的生物素切口末端标记法染色阳性区域分布一致。心肌缺血后新生血管内皮细胞表面黏附分子 $\alpha_v\beta_3$ 整合素表达上调,在血管新生过程中发挥重要调节作用。Hua 等^[14]研究出靶向 $\alpha_v\beta_3$ 整合素肽 NC100692,经 ^{99m}Tc 标记后用于实验性下肢缺血模型研究,显示出良好的结果,NC100692 与 $\alpha_v\beta_3$ 整合素具有高亲和力并可特异性结合,免疫荧光染色证实该种靶向显像剂局限于新生血管内皮,且血液清除迅速,对于治疗

性心肌血管再生的观察以及外周血管疾病中新生血管的无创伤性显像具有潜在的临床意义。

4 血栓

血栓形成是许多心血管疾病的病理标志,能在活体成像血栓形成,对指导治疗、改善预后有实用价值。目前,用于血栓显像的显像剂大致可分为两类,一类是与激活的血小板相结合为目的的显像剂,如抗血小板单克隆抗体, Sakuma 等^[15]应用 ^{99m}Tc 标记血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂 (DMP-444) 显示犬实验性冠状动脉内血栓,为直接经腔内冠状动脉成形术后冠状动脉内微小血栓提供诊断和预后评估信息;此外还有用 ^{99m}Tc -annexin V 显示血栓中血小板和凋亡细胞的报道^[16]。另一类是与血栓其他成分结合,如抗纤维蛋白单克隆抗体、合成的肽类物质、组织纤溶原激活剂等, Morris 等^[17]设计出 ^{99m}Tc 标记的 DI3B6/22-80B3 Fab' 片段用于显示肺血栓和下肢深静脉血栓,血栓/血比值高,具有较高的敏感性,可显示出血管造影术所不能显示的小血栓。

5 心血管系统治疗基因表达的监测

研究证实,核医学技术可为心血管基因治疗提供良好的监测手段。只需在重组治疗基因的病毒 DNA 上同时插入一段报告基因,治疗基因与报告基因共同表达,只要能探测到报告基因的存在,就可以推论治疗基因的成功植入与表达。Wu 等^[18]应用 HSV-sr39tk 作为报告基因与 VEGF121 基因连接后插入腺病毒载体,体外实验证实了二者基因表达具有高度相关性($r=0.98$),在大鼠心肌梗死模型的梗死周边区域注射上述报告基因后,以 ^{18}F -羟甲基丁基鸟嘌呤(9-[4- ^{18}F -fluoro-3-hydroxymethylbutyl]-guanine, ^{18}F -FHBC)作为报告探针,在有 HSV-sr39tk 编码产物胸苷激酶存在的细胞 ^{18}F -FHBC 被磷酸化后滞留于细胞内形成浓聚,经 micro-PET 检测到其信号,从而间接对 VEGF121 基因表达进行显像监测,结果表明, micro-PET 可用于活体无创伤性监测治疗基因表达并可进行定量和重复研究。Miyagawa 等^[19]尝试将人钠碘同向转运体(human sodium iodide symporter, hNIS)的腺病毒转染大鼠心肌后以 ^{124}I 作为分子探针行 PET,并与 HSV-1-tk 及 HSV-sr39tk 进行对比,结果显示, hNIS 报告基因显像具有更高的信号强度和影像对比。 ^{124}I 具有比较明确

的代谢动力学,已应用于临床研究,且 hNIS 是一种人源性跨膜蛋白,可避免转基因产物的免疫原性带来的危害,故用 hNIS 与 ^{124}I 进行心血管系统基因治疗的监测与评估具有广阔的发展前景。

综上所述,核医学显像作为经典的分子影像技术,具有其他影像技术无法比拟的优势,因此促进心血管分子影像的发展责无旁贷。目前,分子影像学的许多研究尚处于探索阶段,尤其是心血管分子影像,距离临床应用仍有很大距离,需要多学科通力合作。目前,特异性分子探针的开发仍然是分子影像研究的中心环节,多仪器联合成像、图像融合技术及实现优势互补是将来分子影像设备发展的方向。核医学显像从分子探针和显像技术的改进出发,通过与各学科合作,必将极大推动心血管分子影像的飞速发展,并对临床医学产生重大影响。

参考文献

- 1 Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology*, 2001, 219(2): 316-333.
- 2 Jaffer FA, Weissleder R. Seeing within: molecular imaging of the cardiovascular system. *Circ Res*, 2004, 94(4): 433-445.
- 3 Jacobs A, Voges J, Reszka R, et al. Positron-emission tomography of vector-mediated gene expression in gene therapy for gliomas. *Lancet*, 2001, 358(9283): 727-729.
- 4 Torzewski M, Shaw PX, Han KR, et al. Reduced in vivo aortic uptake of radiolabeled oxidation-specific antibodies reflects changes in plaque composition consistent with plaque stabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(12): 2307-2312.
- 5 Kolodgie FD, Petrov A, Virmani R, et al. Targeting of apoptotic macrophages and experimental atheroma with radio-labeled annexin V: a technique with potential for noninvasive imaging of vulnerable plaque. *Circulation*, 2003, 108(25): 3134-3139.
- 6 Kietsebaer BI, Reutelingsperger CP, Heidendal CA, et al. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2004, 350(14): 1472-1473.
- 7 Qin G, Zhang Y, Cao W, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques with technetium-99m-labeled antisense oligonucleotides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(1): 6-14.
- 8 Zhang YR, Zhang YX, Cao W, et al. Uptake kinetics of ^{99m}Tc -MAG3-antisense oligonucleotide to PCNA and effect on gene expression in vascular smooth muscle cells. *J Nucl Med*, 2005, 46(6): 1052-1058.
- 9 Khaw BA, Tekabe Y, Johnson LL. Imaging experimental atherosclerotic lesions in ApoE knockout mice: enhanced targeting with Z2D3-anti-DYPA bispecific antibody and ^{99m}Tc -labeled negatively charged polymers. *J Nucl Med*, 2006, 47(5): 868-876.
- 10 Schafers M, Riemann B, Kupka K, et al. Scintigraphic imaging of matrix metalloproteinase activity in the arterial wall in vivo. *Circulation*, 2004, 109(21): 2554-2559.
- 11 Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al. Imaging atherosclerotic

- plaque inflammation with [^{18}F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*, 2002, 105(23): 2708-2711.
- 12 Elmaleh DR, Fischman AJ, Tawakol A, et al. Detection of inflamed atherosclerotic lesions with diadenosine-5',5'''-P₁P₄-tetraphosphate (Ap4A) and positron-emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(43): 15992-15996.
- 13 Taki J, Iiguchi T, Kawashima A, et al. Detection of cardiomyocyte death in a rat model of ischemia and reperfusion using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled annexin V. *J Nucl Med*, 2004, 45(9): 1536-1541.
- 14 Hua J, Dobrucki LW, Sadeghi MM, et al. Noninvasive imaging of angiogenesis with a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled peptide targeted at $\alpha\text{v}\beta_3$ integrin after murine hindlimb ischemia. *Circulation*, 2005, 111(24): 3255-3260.
- 15 Sakuma T, Sklenar J, Leong-Poi H, et al. Molecular imaging identifies regions with microthromboemboli during primary angioplasty in acute coronary thrombosis. *J Nucl Med*, 2004, 45(7): 1194-1200.
- 16 Sarda-Mantel L, Coutard M, Rouzet F, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -annexin-V functional imaging of luminal thrombus activity in abdominal aortic aneurysms. *Thromb Vase Biol*, 2006, 26(9): 2153-2159.
- 17 Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. Single photon emission computed tomography of pulmonary emboli and venous thrombi using anti-D-dimer. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(9): 987-993.
- 18 Wu JC, Chen LY, Wang Y, et al. Molecular imaging of the kinetics of vascular endothelial growth factor gene expression in ischemic myocardium. *Circulation*, 2004, 110(6): 685-691.
- 19 Miyagawa M, Anton M, Wagner B, et al. Non-invasive imaging of cardiac transgene expression with PET: comparison of the human sodium/iodide symporter gene and HSV1-tk as the reporter gene. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(9): 1108-1114.

(收稿日期: 2007-01-29)

动脉粥样硬化的分子核医学研究进展

黄代娟 张永学

【摘要】动脉粥样硬化涉及到全身多处重要的动脉,是导致成人死亡的主要原因之一。早期诊断动脉粥样硬化斑块尤其是不稳定斑块具有重要的临床意义。该疾病病理生理学的不断发展,显示出包括“金标准”X射线血管造影在内的常用显像方法的一些不足以及对更加完善的显像技术的需求。分子核医学技术利用核素标记参与动脉粥样硬化形成的中间物质或其表面的血栓进行显像,无创性地检测斑块的数量、进展程度、分布和组成,为早期发现动脉粥样硬化提供了可靠依据。

【关键词】动脉硬化;放射性核素显像;分子诊断技术

【中图分类号】R817.4 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2007)05-0264-03

The development of molecular nuclear medicine in atherosclerosis

HUANG Dai-juan, ZHANG Yong-xue

(Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China)

【Abstract】Atherosclerosis involves many essential arteries of whole body and it is one of the main diseases that lead adults to death. So it has clinical significance to diagnose atherosclerosis in early stage and to judge its instability. Recent advances in the pathobiology of atherosclerosis have highlighted the inadequacies of the current techniques including the gold standard of X-ray angiography and the need for better imaging approaches. Molecular nuclear medicine can noninvasively detect the number, extent, distribution and component of atherosclerotic plaque, through nuclide imaging with the middle substances during the atherosclerotic process or thrombus on the surface of plaque, and thus can diagnose atherosclerosis in time.

【Key words】Atherosclerosis; Radionuclide imaging; Molecular diagnostic techniques

动脉粥样硬化是以脂质、炎性细胞和结缔组织在动脉壁的沉积为特征的一种慢性渐进性疾病。其发展缓慢,初期通常无任何症状,直到出现以下两

种情况时才表现出临床症状:①病变扩展限制血流产生;②纤维帽被侵蚀或破裂最终导致血栓形成。多数患者第一次发病时表现为心肌梗死、中风或心源性死亡。因此,早期发现粥样硬化斑块尤其是不稳定斑块,具有重要的临床意义。

分子核医学是利用放射性核素标记参与动脉粥

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, 湖北省分子影像学重点实验室

通讯作者: 张永学 (E-mail: zhyx1229@163.com)