

## 多模态小动物成像设备在恶性肿瘤应用中的研究进展

谢丽娜,马瑾璐,韩苏夏

西安交通大学第一附属医院肿瘤放疗科,陕西 西安 710061

**【摘要】**PET正成为强有力的临床前研究工具,与其他在体成像模式联合可以实现优势互补,在恶性肿瘤基础研究中扮演重要角色。本文综述小动物PET成像系统、小动物PET/解剖双模态成像系统、小动物PET/光学双模态成像系统和小动物PET/解剖成像/光学成像多模态成像系统在恶性肿瘤中的应用情况,并对其发展趋势进行了展望。

**【关键词】**多模态;小动物成像;恶性肿瘤;综述

**【中图分类号】**R811

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2019)10-1191-04

### Progress of small animal multi-modality imaging equipment in research on malignant tumors

XIE Li'na, MA Jinlu, HAN Suxia

Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

**Abstract:** Positron emission tomography (PET) is becoming a powerful preclinical research tool. Combined with other *in vivo* imaging modes, PET can achieve complementary advantages and play an important role in the basic research on malignant tumors. Herein the applications of small animal PET imaging system, small animal PET/anatomical dual-modality imaging system, small animal PET/optical dual-modality imaging system and small animal PET/anatomical imaging/optical imaging multi-modality imaging system in the research on malignant tumors are reviewed, and the development trends are discussed.

**Keywords:** multi-modality; small animal imaging; malignant tumor; review

### 前言

恶性肿瘤的早期诊断和早期治疗是肿瘤研究领域需要解决的重大问题,对提升人类健康水平有至关重要的意义<sup>[1-2]</sup>。活体成像技术近几年在生物医学应用中已取得了惊人的进步,在肿瘤研究中可对肿瘤治疗前后不同类型肿瘤的生长及转移情况及分子和细胞水平变化进行实时动态观测,与传统的实验技术(如组织切片等)相比,具有无创、操作简便、成本较低等优势<sup>[3]</sup>。常用的活体成像手段主要分了解剖成像和功能成像。解剖成像主要包括计算机断层成像技术(Computed Tomography, CT)和磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)等;功能成像主要包含光学成像[如生物自发光成像、激发荧光分子断层成像(Fluorescence-

mediated Molecular Tomography, FMT)]、切伦科夫成像和放射性核素成像[如正电子发射断层成像(Positron Emission Tomography, PET)和单光子发射计算机断层成像(Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT)]等。在肿瘤基础研究中,获取多个与肿瘤状态相关联的功能或参数有助于对疾病进行更深层次的理解,单一的成像方式往往不能实现这个多参数的需求<sup>[4]</sup>。因此将多种成像方式进行多模态融合可更完整地描述疾病状态特性,达到强强联合,使实验结果更具说服力。本课题组拟联合在此领域具有一流研发优势和良好前期研究基础的医疗设备制造团队,进行小动物极限分辨率PET/CT/FMT三模态同机融合成像系统联合研发。本文对现在的小动物多模态成像系统在恶性肿瘤中的应用做一综述。

### 1 小动物PET成像系统

PET可检测多种疾病的分子和生物化学改变,并可据此监测恶性病变,评估肿瘤分期,监测治疗效果和肿瘤复发,其最主要的优势就是在肿瘤早期诊断和良恶性病变鉴别方面具有高敏感性,是肿瘤患者

**【收稿日期】**2019-04-21

**【基金项目】**陕西省创新人才推进-计划科技创新团队项目(2018TD-002)

**【作者简介】**谢丽娜,博士在读,研究方向:肿瘤放疗、医工交叉、光动力治疗, E-mail: 1139717516@qq.com

**【通信作者】**韩苏夏,博士,教授,研究方向:肿瘤免疫诊断、肿瘤放疗增敏、医工交叉, E-mail: shan87@xjtu.edu.cn

常规的有价值的成像工具,同时近年来也作为一种强大的临床前研究工具广泛应用于小动物实验中。小动物PET能够实现对小动物内部细胞和分子机制进行高灵敏度的追踪和分析,也可指导新治疗方法的研发,其缺陷是空间分辨率差、效率低和成本高以及缺乏解剖/形态学参照体系等。分辨率差会限制其应用,如导致较难检测淋巴结转移等。为实现在小动物的微小结构上显影获得更精准的量化数据,近年来大量科研工作者致力于解决这些问题。大量商用高分辨率小动物PET系统已经被开发出来。目前市面上的小动物PET系统分辨率为1~2 mm<sup>[5]</sup>,还有几个研究团队研发出了分辨率约为0.7 mm原型机,但灵敏度较差<sup>[6-7]</sup>。目前研究的PET的分辨率尚未达到或突破理论上的极限分辨率0.5 mm<sup>[8]</sup>。研制出突破或靠近极限分辨率的PET具有重大创新意义,将PET与其他模态成像方式进行联合可对其不足进行补充,同时可减少受试对象的移动频次和生理或位置变化,甚至实现同步成像。

## 2 小动物PET/解剖双模态成像系统

用于小动物成像的微型CT(Micro-CT)系统可在不破坏样本的情况下得到样本内部结构信息,已广泛应用于生物、医学、材料、工程等交叉领域,其分辨率可达 $\mu\text{m}$ 级,可为功能成像快速提供精确的三维解剖结构像、协助重建等,其缺点是有较大辐射且特异性较低<sup>[9]</sup>。PET/CT双模成像已在临床上普及,用于肿瘤等疾病的分期诊断和预后评估,在肿瘤基础研究中也有一定的应用,如利用<sup>18</sup>氟-脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)微型PET/CT评价<sup>125</sup>碘间质近距离放射治疗(<sup>125</sup>I-IBT)对不可切除肝癌的效果<sup>[10]</sup>;利用微型PET/CT在患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合症的小鼠模型上监测血管内皮抑制素的抗肿瘤作用<sup>[11]</sup>。目前关于小动物PET/CT原型机的研发也越来越多,市场上还逐渐出现了一些商业化设备,如Philips Medical公司研发的小动物PET,配备有专用DICOM输入口,能很快实现PET/CT双模态融合显像;美国NIH在ATLAS small animal PET基础上研制了小动物PET/CT系统,明显提高了显像质量;Gamma Medica-Idea公司还推出了一款PET/SPECT/CT三模态系统,可以从3种模态影像中获得准同步的互补信息,但尚不清楚需要同时应用PET和SPECT进行测量的适用实验对象和领域。国内西安电子科技大学梁继民团队及中科院自动化所田捷团队等多年致力于相关领域的研究<sup>[12]</sup>。

MRI是一种先进的形态学成像模态,具有极高的解剖结构分辨率,尤其是具有极高的软组织分辨

率。PET/MRI融合系统可将分子生物层面的信息和更加精准的解剖形态学改变进行叠加,较单独使用具有更大的优势,可显著提高诊断的准确性,同时比PET/CT的放射性低,对恶性肿瘤的探测具有深远价值。美国第一台PET/MRI系统由加州大学洛杉矶分校开发,它首次实现了对PET和MRI图像的同时获取,并被用来研究大鼠关注心脏模型代谢<sup>[13]</sup>。Tuebingen大学利用研发的PET/MRI设备对小鼠结肠癌模型进行癌症显像研究<sup>[14]</sup>。较为成熟的PET/MRI成像设备(如GE、Philips等公司)及对应的双模态探针已经有很多,将其应用于肿瘤诊断分期及预后等相关的研究还在进行中,获得高性能的可内嵌至MR系统的PET一体机系统有待进一步探索<sup>[15]</sup>。

## 3 小动物PET/光学双模态成像系统

小动物荧光显像中的荧光来源主要包括生物自发光和激发发光,其中激发发光需要专门的光源系统提供激发光。小动物荧光显像设备包括光源系统和光信号采集系统两个部分。作为一种重要的光学成像模态,小动物荧光显像是利用荧光探针标记靶分子,借助光源或者生物发光反应将体内的荧光探针激发,继而利用相机收集探针发射的荧光信号,得到小动物体内的荧光探针分布图。如果采用高灵敏度光学相机快速连续拍摄的方式,可以实现实时激发荧光成像。在肿瘤研究中,通过设计针对不同肿瘤模型的各种特异性靶向探针可对肿瘤内部生物学变化进行特异性跟踪与监测<sup>[16-17]</sup>。此外,荧光成像还广泛应用于肿瘤外科手术导航,可以对多种肿瘤的前哨淋巴结示踪、协助识别微小肿瘤及鉴别肿瘤边缘等,能极大提高肿瘤诊治的精准度<sup>[18]</sup>。与其他成像技术相比,具有较高的灵敏度、无辐射等诸多优势。目前存在的主要问题在于:探针发出的波长范围固定,无法检测所有种类的肿瘤,特异度低,仍需深入研究并改进,同时其组织穿透能力也较低<sup>[19]</sup>。

目前国内外的很多研究机构和公司都在研究放射性核素和光信号的同步成像。加州大学洛杉矶分校建立了PET-光学系统(OPET),但其PET元件设计存在一些性能的折中,分辨率较低<sup>[20-21]</sup>。在国内,清华大学的白净课题组、天津大学的高峰团队及中科院自动化所的田捷团队等多年来也对此领域具有突出贡献。不同材料及功能的光学核素双模态探针的研制成功,也使其在肿瘤诊断、不同治疗方式评价和相关机制方面研究更加成熟<sup>[22-23]</sup>。

切伦科夫光显像利用放射性核素核衰变伴随的可见光或近红外光进行光学显像,可以实现单探针



双模态显像,丰富了分子影像研究的内涵,为核素-光学多模态显像提供了一种新思路<sup>[24-25]</sup>。Hu等<sup>[26]</sup>利用小动物切伦科夫发光成像对氨基肽酶N(APN/CD13)在人体纤维肉瘤HT1080荷瘤裸鼠模型的表达进行了成像和定量研究。马晓伟<sup>[25]</sup>利用稀土纳米颗粒上转换作用增强光信号的特性,增强切伦科夫光信号,并以核素-稀土纳米颗粒双标记肿瘤新生血管靶向肽为探针,验证并完善核素-切伦科夫多模态融合显像新方法。这种通过一种探针实现两种模态成像的方式对研究带来很大便利,有待于深入研究与开发。

#### 4 小动物PET/解剖成像/光学成像多模态成像系统

目前国际上尚没有产品级极限分辨率0.5 mm以下的小动物PET/CT/FMT同机融合成像系统。国内北京大学任秋实教授曾经承担过国家重大科学仪器设备开发专项项目《小动物多模态分子影像重大仪器及关键技术研究项目》(项目编号:2011YQ0301144),进行四模态(PET、SPECT、CT和FMT)系统研制,但是其关键技术指标仍落后于国际最先进水平。在基金委国家重大科研仪器设备研制专项(项目批准号:81227901)资助下,田捷教授所领导的团队研制出BLT/CLT/CT/FMT/PET五模态小动物成像设备,并通过建立乳腺癌动物模型,研究了肿瘤早期诊断并抗肿瘤药物疗效评估,还评价了免疫治疗效果。该团队将近红外染料IRDye800CW和放射性核素<sup>64</sup>Cu修饰到脂质体上,并用PD-1抗体标记,形成载有阿霉素(DOX)的诊疗一体化探针,并用NIRF(近红外荧光)/PET多模态成像成功地使得4T1-乳腺肿瘤可视化,生物荧光成像结果表明,与对照组相比,PD-1-脂质体-DOX组更加明显地抑制了肿瘤生长,双标记的诊疗一体化PD-1-脂质体-DOX-<sup>64</sup>Cu/IRDye800CW探针可以有效地监测乳腺癌<sup>[27]</sup>。同类型研究国内外还有一些。

#### 5 展望

多模态活体成像技术可同时获取不同模态的互补图像,通过对图像进行进一步配准,可获取小动物解剖、生理病理及细胞分子水平等全面信息,并加强单个模态图像的阐释和定量分析能力,是目前该领域发展的趋势。如何使各个子系统的性能不因联合显像而显著衰退,并可以通过若干技术的突破而使各自性能达到最优且发挥各自最大效用是目前需要进一步开展的研究。同时,进行核心部件的原创性

研发还可以提升我国在此领域的自主创新能力,同时降低成本,服务患者,具有现实意义。如果把影像设备比作“枪”,那对应的探针就是“子弹”,再好的枪缺少了高质量子弹的配合也无法发挥最佳作用,二者相辅相成,缺一不可,探针是实现如核素成像和光学成像的关键,研发多模态、多靶点、多功能、诊疗一体化的探针也是最大化发挥仪器设备效果的必备环节,这也是此领域未来需要重点考虑的内容。

#### 【参考文献】

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] HISTED S N, LINDENBERG M L, MENA E, et al. Review of functional/anatomical imaging in oncology[J]. Nucl Med Commun, 2012, 33(4): 349-361.
- [3] THURBER G M, YANG K S, REINER T, et al. Single-cell and subcellular pharmacokinetic imaging allows insight into drug action *in vivo*[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1504.
- [4] 李冬梅, 万春丽, 李继承. 小动物活体成像技术研究进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2009, 28(6): 916-921.  
LI D M, WAN C L, LI J C. Development of small living animal imaging technology [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2009, 28(6): 916-921.
- [5] 邝忠华, 李成, 李兰君, 等. 高分辨率及高灵敏度小动物PET研究进展[J]. 原子核物理评论, 2016, 33(3): 336-344.  
KUANG Z H, LI C, LI L J, et al. Progress of small animal PET scanners with high spatial resolution and high sensitivity [J]. Nuclear Physics Review, 2016, 33(3): 336-344.
- [6] ESPAÑA S, MARCINKOWSKI R, KEEREMAN V, et al. DigiPET: sub-millimeter spatial resolution small-animal PET imaging using thin monolithic scintillators[J]. Phys Med Biol, 2014, 59(13): 3405-3420.
- [7] YAMAMOTO S, WATABE H, KANAI Y, et al. Development of an ultrahigh resolution Si-PM based PET system for small animals[J]. Phys Med Biol, 2013, 58(21): 7875-7888.
- [8] RODRÍGUEZ-VILLAFUERTE M, YANG Y, CHERRY S R. A Monte Carlo investigation of the spatial resolution performance of a small-animal PET scanner designed for mouse brain imaging studies[J]. Phys Med, 2014, 30(1): 76-85.
- [9] WAN S Y, KIRALY A P, RITMAN E L, et al. Extraction of the hepatic vasculature in rats using 3-D micro-CT images[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2000, 19(9): 964-971.
- [10] ZHU Y, DONG M, YANG J, et al. Evaluation of iodine-125 interstitial brachytherapy using micro-positron emission tomography/computed tomography with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose in hepatocellular carcinoma HepG2 xenografts[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 371-380.
- [11] ZHANG X B, YANG Y Y, ZENG Y, et al. Anti-tumor effect of endostatin in a sleep-apnea mouse model with tumor[J]. Clin Transl Oncol, 2018. DOI: 10.1007/s12094-018-1955-8.
- [12] 张聪哲. 基于螺旋Micro-CT的成像质量优化研究[D]. 保定: 河北大学, 2013.  
ZHANG C Z. Research on image implement based on spiral Micro-CT[D]. Baoding: Hebei University, 2013.
- [13] SLATES R B, FARAHANI K, SHAO Y, et al. A study of artefacts in simultaneous PET and MR imaging using a prototype MR compatible PET scanner[J]. Phys Med Biol, 1999, 44(8): 2015-2027.
- [14] PICHLER B J, JUDENHOFER M S, WEHRL H F. PET/MRI hybrid imaging: devices and initial results[J]. Eur Radiol, 2008, 18(6): 1077-

- 1086.
- [15] EHMAN E C, JOHNSON G B, VILLANUEVA-MEYER J E, et al. PET/MRI: where might it replace PET/CT[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(5): 1247-1262.
- [16] BAHMANI B, GUERRERO Y, BACON D, et al. Functionalized polymeric nanoparticles loaded with indocyanine green as theranostic materials for targeted molecular near infrared fluorescence imaging and photothermal destruction of ovarian cancer cells[J]. *Lasers Surg Med*, 2014, 46(7): 582-592.
- [17] GUO L, LIU F, CAI C, et al. 3D deep encoder-decoder network for fluorescence molecular tomography[J]. *Opt Lett*, 2019, 44(8): 1892-1895.
- [18] WANG C, WANG Z, ZHAO T, et al. Optical molecular imaging for tumor detection and image-guided surgery[J]. *Biomaterials*, 2018, 157: 62-75.
- [19] 师长宏. 基于近红外荧光制剂的多模态多功能分子影像技术在肿瘤模型中的应用[J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(2): 234-238.
- SHI C H. Application of multi-modal and multi-functional molecular imaging based on near-infrared fluorescence dye in tumor models[J]. *Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica*, 2018, 26(2): 234-238.
- [20] ALEXANDRAKIS G, RANNOU F R, CHATZIOANNOU A F. Tomographic bioluminescence imaging by use of a combined optical-PET (OPET) system: a computer simulation feasibility study[J]. *Phys Med Biol*, 2005, 50(17): 4225-4241.
- [21] DOURAGHY A, RANNOU F R, SILVERMAN R W, et al. FPGA electronics for OPET: a dual-modality optical and positron emission tomograph[J]. *IEEE Trans Nucl Sci*, 2008, 55(5): 2541-2545.
- [22] SIBINGA MULDER B G, HANDGRAAF H J, VUGTS D J, et al. A dual-labeled cRGD-based PET/optical tracer for pre-operative staging and intraoperative treatment of colorectal cancer[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 8(5): 282-291.
- [23] WANG X, YAN J, PAN D, et al. Polyphenol-poloxamer self-assembled supramolecular nanoparticles for tumor NIRF/PET imaging[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(15): e1701505.
- [24] 杨卫东, 汪静. 核素切伦科夫显像研究进展[J]. *功能与分子医学影像学(电子版)*, 2013, 2(3): 217-220.
- YANG W D, WANG J. The progress of Cerenkov luminescence optical imaging [J]. *Functional and Molecular Medical Imaging (Electronic Edition)*, 2013, 2(3): 217-220.
- [25] 马晓伟. 核素切伦科夫光学显像基础研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2013.
- MA X W. Research on the Cerenkov luminescence optical imaging [D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2013.
- [26] HU Z, YANG W, MA X, et al. Cerenkov luminescence tomography of aminopeptidase N (APN/CD13) expression in mice bearing HT1080 tumors[J]. *Mol Imaging*, 2013, 12(3): 173-181.
- [27] DU Y, LIANG X, LI Y, et al. Nuclear and fluorescent labeled PD-1-liposome-DOX-<sup>64</sup>Cu/IRDye800CW allows improved breast tumor targeted imaging and therapy[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(11): 3978-3986.

(编辑:黄开颜)