

MRI分子与功能成像诊断胰腺癌的研究新进展

王小会, 程英升

王小会, 苏州大学附属第一人民医院 江苏省苏州市 215006
程英升, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心 上海市 200072

王小会, 在读硕士, 主要从事MRI分子影像在胰腺癌早期诊断中的应用研究。

上海市科学技术委员会基金资助项目, No. 10JC1412900

作者贡献分布: 本文综述由王小会完成; 程英升审校。

通讯作者: 程英升, 教授, 200072, 上海市延长中路301号, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心。

cjr.chengyshi@vip.163.com

电话: 021-66520224

收稿日期: 2012-04-19 修回日期: 2012-06-08

接受日期: 2012-06-29 在线出版日期: 2012-08-08

Advances in magnetic resonance molecular and functional imaging to diagnose pancreatic cancer

Xiao-Hui Wang, Ying-Sheng Cheng

Xiao-Hui Wang, the Affiliated People's First Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Ying-Sheng Cheng, Clinical Imaging Center, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Supported by: the Foundation of the Shanghai Municipal Scientific and Technological Commission, No. 10JC1412900

Correspondence to: Ying-Sheng Cheng, Professor, Clinical Imaging Center, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China. cjr.chengysli@vip.163.com

Received: 2012-04-19 Revised: 2012-06-08

Accepted: 2012-06-29 Published online: 2012-08-08

Abstract

Pancreatic cancer has a high mortality rate, which is generally related to the initial diagnosis coming at late stage disease combined with a lack of effective diagnostic techniques. Over the past few years, molecular-functional imaging, which can be defined as the *in vivo* characterization and measurement of biologic processes at the molecular and gene levels, has developed rapidly and allows diagnosing pancreatic cancer more early and specifically. Magnetic resonance (MR) imaging is widely used for molecular imaging because of the high spatial resolution. This paper reviews recent advances in MR molecular and functional imaging to diagnose pancreatic cancer.

Key Words: Pancreatic cancer; Diffusion-weighted

imaging; Magnetic resonance perfusion imaging; Magnetic resonance spectrum imaging; MR molecular imaging

Wang XH, Cheng YS. Advances in magnetic resonance molecular and functional imaging to diagnose pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(22): 2063-2069

摘要

胰腺癌早期症状不显著, 早期诊断缺乏特异性, 因此死亡率高。近年来, 分子及功能成像发展迅速, 其以分子生物学为基础, 在活体状态下从分子、基因水平对胰腺癌进行更早期、更特异性的诊断。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)设备具有空间分辨率高、组织对比度好等优点, 因此在分子及功能成像方面应用较为广泛。本文就MR分子及功能成像在胰腺癌诊断中的应用现状及发展趋势进行综述。

关键词: 胰腺癌; 磁共振弥散成像; 磁共振灌注成像; 磁共振波谱成像; 分子影像

王小会, 程英升. MRI分子与功能成像诊断胰腺癌的研究新进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(22): 2063-2069

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2063.asp>

0 引言

胰腺癌是一个致死率很高的恶性肿瘤, 死亡率接近100%。在美国, 胰腺癌居于癌症死亡率的第4位^[1]。究其原因, 胰腺癌发病隐匿, 早期症状缺乏特异性, 肿瘤生长进展快, 恶性程度高, 鉴别诊断也较困难, 所以提高诊断率是解决胰腺癌高死亡率的主要手段。近年来, 诊断胰腺癌的影像方法有了长足的进展, 特别是分子和功能成像(molecular and functional imaging)已经在肿瘤的临床研究和临床前研究方面得到广泛应用, 诊断准确度及灵敏度有很大的提高^[2]。而磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术凭借其较高的空间分辨率、良好的组织对比度, 以及无放射线损坏等优点一直备受专家的青睐, 在胰腺癌的早期变化如分子、基因及代谢等方面取得了瞩目

■背景资料

胰腺癌发病率逐年提高, 早期诊断困难, 因此死亡率高。如何提高胰腺癌的早期诊断率是亟待解决的难题, 因此影像诊断在胰腺癌诊断中很重要。

■同行评议者

李健丁, 教授, 山西医科大学第一医院放射科CT室

■ 研发前沿

目前磁共振成像(MRI)分子及功能成像在胰腺癌诊断中的研究越来越多,特别是MRI分子影像成像探针的制备已经成为热点,但是其中还有很多问题需要解决。

的成就。目前,MR功能成像研究热点主要包括磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、灌注成像(magnetic resonance perfusion imaging)及波谱成像(magnetic resonance spectrum imaging, MRS);而MR分子成像主要集中于适于MR成像设备的特异性分子探针的制备。本文拟就以上各方面在胰腺癌诊断方面的应用现状及发展趋势展开论述。

1 磁共振弥散加权成像

1.1 磁共振弥散加权成像概述 DWI是基于水分子布朗运动的不同对组织病理特征进行评价,是在活体上观察水分子弥散运动的唯一方法,他可以反映人体组织的空间组成信息及病理生理状态下各组织成分之间水分子交换的功能状态^[3]。活体组织中,水分子的弥散运动包括细胞外、细胞内和跨细胞运动以及微循环(灌注),细胞外运动和灌注是组织DWI信号衰减的主要原因。固定水分子不受梯度的影响,因而能保持信号;自由水分子在弥散梯度的作用下信号丢失,在DWI图上表现为信号降低。表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)是反应水分子弥散和毛细血管微循环的人工参数。ADC是水分子移动的自由度。加入的强磁场梯度即弥散梯度,常用b值来表示(单位为 s/mm^2),他代表施加梯度的持续时间和幅度以及两对梯度间的时间间隔。通过改变弥散梯度的幅度、长度、间隔,弥散运动的敏感性产生变化,并得到提供实际弥散距离的资料。随着高磁场磁体和高性能梯度线圈的开发, DWI在腹部及盆腔肿瘤的定性诊断、治疗评价和临床随访中应用越来越多。DWI在胰腺的应用包括胰腺肿瘤和肿瘤样病变的鉴别^[4]、肿瘤的分级^[5]及监测治疗效果^[6]等方面。

1.2 磁共振弥散加权成像在胰腺癌诊断及鉴别诊断中的应用 依据DWI的成像原理,理论上可以通过测量感兴趣区的ADC值从而定量的反映其内水分子的含量及运动情况,从而可能成为无创性鉴别胰腺肿块性质的新技术。目前,胰腺癌诊断的一个瓶颈问题是与肿块性胰腺炎的鉴别诊断。为了研究ADC值是否可以作为胰腺癌诊断的一项指标,研究者进行了大量工作。Huang等^[4]将37例胰腺癌与14例慢性肿块型胰腺炎(mass type chronic pancreatitis, MFCP)及20名正常志愿者对照,分别测量 $b = 0 \text{ s}/\text{mm}^2$ 及 $b = 1\,000 \text{ s}/\text{mm}^2$ 时各组的ADC值,结果:胰腺癌、

MFCP及正常组的ADC值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)分别为 1.06 ± 0.15 、 1.35 ± 0.14 、 1.47 ± 0.18 ,胰腺癌的ADC值与MFCP及正常组相比均存在统计学差异(均 $P < 0.01$)。当ADC值临界值为1.195时,其区别胰腺癌及MFCP的敏感性为85.7%,特异性为86.5%。陈士跃等^[7]的研究也得出了同样的结论, $b = 1\,000 \text{ s}/\text{mm}^2$ 时胰腺癌ADC值显著低于肿块型胰腺炎,ADC值分别为 $1.087 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0.175 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $1.279 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0.2133 \text{ mm}^2/\text{s}$, $P < 0.01$ 。Ichikawa等^[8]的研究认为高b值($1\,000 \text{ s}/\text{mm}^2$)DWI图像检测胰腺癌的敏感度和特异度分别达到了96.2%和98.6%。

然而,有些学者则认为DWI不能有效区分低分化胰腺癌和肿块型胰腺炎,因为二者的ADC值存在部分重叠^[9]。之所以会出现ADC值不尽相同,原因有很多,扫描技术、序列及城乡参数都可能影响到ADC值,但主要还与研究时所用病例标本有关。胰腺癌的ADC值与癌组织内细胞丰富程度、肿瘤间质内纤维含量及血流灌注情况相关^[10,11]。而慢性肿块型胰腺炎ADC值报道不一致的原因可能与胰腺炎形成过程有关,在慢性胰腺炎急性复发形成的肿块型胰腺炎时ADC值因为渗出较多而增高,在纤维成分聚集较多的肿块型胰腺炎时,ADC值较低^[12]。总的来说,ADC值对胰腺癌的诊断与鉴别诊断有帮助是肯定的。

当然,b值的选择也是影响诊断的重要因素,但目前业界关于此还没有统一的标准。有学者^[5]认为高b值可以去除灌注对DWI的影响,使得T2穿透效应影响较小。高b值时,胰腺癌病灶信号衰减较胰腺组织程度小,因而病灶和胰腺实质组织对比增加,病灶显示更加明显,有助于病灶的定性诊断。陈士跃等^[8]的研究表明胰腺癌与MFCP的ADC₅₀₀值无统计学差异,但ADC₁₀₀₀值的差异具有统计学意义,提示高b值可能更有助于胰腺癌和MFCP的鉴别诊断。然而Klauss等^[13]则发现b值在50-300 s/mm^2 时胰腺癌和慢性肿块型胰腺炎的ADC值有显著统计学差异。郭立等^[14]则认为b值的最佳取值为400 s/mm^2 ,因为随着b值增大,DWI图像信噪比增加。而b取400 s/mm^2 既避免了小b值时DWI受血流因素及T2穿透效应的影响,又避免了大b值时图像信噪比较低的影响,利于胰腺癌更好显示。关于b值的选择问题,还有待进一步探讨,还需要大量的临床研究作支持。

1.3 DWI在评估胰腺癌恶性程度中的作用 DWI可以用于评估胰腺癌的恶性程度。Hayano等^[15]回顾性分析了21例胰腺癌患者的ADC值和临床病

例特征的关系, 结果发现ADC值和肿瘤大小及转移淋巴结数呈负相关, 有统计学意义($P = 0.004, 0.007$). 并且, 肿瘤组织ADC值低的患者出现门静脉系统和胰周神经丛侵犯的可能增大, 提示恶性程度越高的胰腺癌ADC值越低. Wang等^[5]发现低分化胰腺癌的ADC值显著低于高分化/中等分化胰腺癌, 差异具有统计学意义. 同时, 高分化/中等分化胰腺癌中富含纤维成分者的ADC值也显著低于纤维成分较少者. 由于低分化胰腺癌的病理特征为腺体成分少, 而纤维成分很多, 所以胰腺癌不同分化程度之间ADC值的差异可能与纤维成分含量不同有关. 总之, ADC值的不同和胰腺癌的恶性程度有密切关系, 相信随着技术的进步和更大量临床病例的探索, ADC值将会在胰腺癌的术前评估中发挥重要作用.

1.4 磁共振弥散加权成像在监测肿瘤治疗效果中的新进展 胰腺癌治疗后疗效的监测是指导后续治疗、提高患者生存质量及延长生存期的关键. 而传统影像学手段存在极大的盲目性和滞后性, DWI可以通过检测活体组织内部水分子的运动, 反映机体组织微观空间的组成变化和病理生理状态下各组织成分之间水分子交换的功能状况, 从而为疗效的判定提供更多的信息. 目前, 在其他实体瘤或小动物模型上已经证实了DWI在监测肿瘤治疗效果中有一定的作用^[6]. 有学者^[16]发现胃肠道间质瘤治疗后1 wk即可检测到ADC值的显著变化. 另外, DWI在直肠癌^[17]、宫颈癌^[18]治疗效果监测方面的应用也有报道. 目前, 尚未有DWI监测胰腺癌治疗效果的相关文献. 但是DWI作为监测胰腺癌治疗效果的新方法肯定会引起越来越多的关注.

2 磁共振灌注成像

MR灌注成像是在常规动态增强检查的基础上结合快速扫描技术建立起来的, 属于动态增强MR的范畴. 灌注成像技术的出现和发展标志着现代影像学从解剖形态学向着既能反映宏观大体形态、又能揭示微观代谢和功能的方向发展. 现在通用的成像方法是外源性对比剂法, 指在静脉注射对比剂的同时对选定的层面进行连续不断的扫描以获得该层面内每一像素的信号随强化时间而演变的曲线, 即时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC), 其所反映的是对比剂在该器官中所产生的信号变化, 进而间接反映组织器官内灌注量的变化. 目前MR灌注在胰腺癌中的应用多是利用TIC计算组织强化峰值时间、增强前后信号增加百分率等参数来

无创地评价胰腺癌组织的血流灌注状态. 张晶等^[19]对胰腺癌和正常志愿者进行全胰腺灌注成像, 通过TIC计算感兴趣区的峰值时间(TTP)、最大斜率(SS). 结果相对于正常胰腺, 胰腺癌的TTP显著延长, SS明显降低. 由于SS值取决于组织的微血管数量和毛细血管通透性, SS值越小, 血容量相对减少, 所以胰腺癌相对于正常胰腺组织呈低灌注, 说明癌组织微血管数量较少. 然而Ueno等^[20]研究发现MR灌注和微血管密度(micro vascular density, MVD)之间并无显著联系, 但其发现MR灌注和胰腺癌组织血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达有一定关系, 发现肿瘤信号比(SR)越高, 其VEGF表达水平越高, 并具有统计学意义($P = 0.002$). 有研究指出^[21,22]随着胰腺癌血流量升高, 整体生存率会下降, 所以MR灌注在评估胰腺癌的预后方面也有一定的作用. 总的来说, 关于胰腺的MR灌注成像的研究比较少, 结果亦不一致. 但由于MR具有良好的组织对比, 其发展前景将会越来越广阔.

3 磁共振波谱成像

MRS通过射频脉冲激励受检物质的原子核, 然后测量原子核弛豫过程中释放出来的自由衰减信号, 再经过傅里叶转换, 在化合物固有的化学位移上显示其波峰, 并以波谱曲线的形式表现出感兴趣区内物质的生化代谢变化, 是目前唯一能够定性和定量地提供或体内生化信息的方法. 常用的波谱包括¹H、³¹P和²³Na(²³Na)波谱分析, 但在胰腺癌方面的研究主要集中于¹H-MRS, 并且胰腺癌的特征性代谢物尚处于探索阶段. 早期, 有研究者^[23]提出胰腺癌的相对脂质含量(rLip)明显低于MFCP, 具有统计学意义. 近期, 黄文才^[24]证实了胰腺癌rLip值低于正常胰腺和MFCP($P < 0.001$), 并且rLip以0.647作为截点值来鉴别胰腺癌与肿块型胰腺炎, ROC分析中获得的敏感性和特异性分别为90.9%和92.6%. 其他学者^[25]也发现Lip可能是胰腺癌的潜在敏感标记物, 所以rLip值有可能是胰腺癌和肿块型胰腺炎鉴别诊断的标志性物质. 黄文才^[24]同时发现胆碱类代谢物(choline metabolites, CCM)与谷氨酸盐复合物(glutamic acid salt complexes, Glx)比值(CCM/Glx)比较, 正常胰腺组显著高于胰腺癌组和肿块型胰腺炎组, 并且胰腺癌CCM/Glx比MFCP更低($P = 0.011$), 因此CCM/Glx可能对胰腺癌的鉴别诊断有一定帮助. 苏天昊等^[26]研究50例非癌受试者及20例胰

■ 相关报道
最新研究表明, MRI分子影像可以用于早期诊断胰腺癌, 已经成功用于小动物胰腺癌的早期诊断.

■创新盘点

本文全面阐述了MRI分子及功能成像在胰腺癌诊断中的应用现状及前景,为胰腺癌的靶向分子成像提供了新的思路。

腺癌患者的¹H-MRS中胆固醇和不饱和脂肪酸的混合峰(Chol+Unsat)与脂肪酸(Lip)峰高的比值(Chol+Unsat/Lip),发现胰腺癌组与非癌组的Chol+Unsat/Lip的差异具有统计学意义,其临界点取0.295时,¹H-MRS诊断胰腺癌与非癌胰腺的敏感性为55%,特异性为86%,提示¹H-MRS中Chol+Unsat/Lip比值升高对诊断胰腺癌有一定参考价值。Tesiram等^[27]应用MRS还发现了一种尚未命名的复合物UCM,胰腺癌组的UCM峰值是非癌对照组的2倍,提示胰腺癌中可能还存在其他未知的特征性代谢物。总之,¹H-MRS对胰腺癌的诊断与鉴别诊断有一定作用,但其诊断胰腺癌的敏感性和特异性还有待进一步研究。

目前,运用MRS分析胰腺癌患者胆汁、尿液等的特征性代谢物也引起了研究者的关注。Bezabeh等^[28]研究发现胰腺恶变组织大量释放β-葡萄糖苷酸酶,后者可水解胆汁中的胆红素二葡萄糖苷酸产生D-葡萄糖醛酸(GlcUA)。应用¹H-MRS及二维¹H-¹H COSY及TOCSY技术分析GlcUA,结果发现胰腺癌患者胆汁中GlcUA水平增高,而正常对照组及慢性胰腺炎组无或仅有少量GlcUA存在。所以,运用¹H-MRS测量胰腺癌患者胆汁中GlcUA含量,有可能成为无创性诊断胰腺癌的新技术。但由于此研究病例少,其可靠性还需要大量的研究验证。Napoli等^[29]运用MRS研究了33例胰腺导管腺癌患者和54例正常对照组的尿液代谢物波谱,统计学分析显示胰腺导管腺癌和对照组的尿液代谢物特征存在显著差异($P < 10^{-5}$),提示胰腺癌患者尿液中可能存在特异性代谢物。尿液MRS分析诊断胰腺癌的特异性和敏感性分别为90.7%和75.8%,同时由于其无创性和高重现性,可能在胰腺癌大规模筛查中发挥作用。

4 磁共振成像

分子影像学的开展使针对胰腺癌的特异性靶向成像称为可能,目前,MRI分子影像主要集中于特异性分子探针的制备及与其他成像设备结合的双模/多模态成像。

4.1 磁共振特异性分子探针 特异性分子探针通常由转运体、MR显像剂及靶向性配体组成。转运体常用的有纳米微粒、病毒载体及多聚体等,其可携带MR显像剂,如顺磁性复合物Gd-DTPA和超顺磁性氧化铁颗粒(superparamagnetic iron oxide, SPIO)等。靶向配体是胰腺癌靶向成像的主要研究方向,由于胰腺癌组织表达多种标志物,选择敏感度及特异度较高的标记物及其相

应配体关系到靶向成像的成败。

4.1.1 胰腺癌相关标志物的研究:随着胰腺癌基础研究的深入,发现胰腺癌细胞及其周围间质内存在多种蛋白质或受体的高表达。除了报道较多的CA19-9^[30]、黏蛋白1(mucin 1, MUC1)^[31]、Survivin蛋白^[32]等,新近发现了几种新的标志物。网蛋白-1(plectin-1, Plect1)是与丝状肌动蛋白、微管及中间丝有密切联系的蛋白质,分子量大小为500 kDa,可能是线粒体和中间纤维系统作用的重要环节。Bausch等^[33]研究表明其在原发性和转移性胰腺导管腺癌明显升高,在60%的III期癌前病变内表达,但在正常胰腺组织中不表达,所以Plect1有可能成为胰腺癌分子成像的特异性靶点。转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFRC)是一种膜结合蛋白,在恶性增生的细胞中大量表达。有学者^[34]研究了51例胰腺癌患者TFRC的表达情况,结果93%的胰腺癌表达TFRC,原发性和转移性胰腺癌表达特点相似,而正常上皮细胞不表达,提示TFRC可以用作胰腺癌诊断和靶向治疗的标志物。胰腺导管腺癌高度特异性表达组织蛋白酶E(cathepsin E, Cath E),有学者^[35]用定量PCR和免疫组织化学的方法测定正常胰腺、慢性胰腺炎及胰腺导管腺癌中组织Cath E的表达情况,同时在小鼠模型体内注入Cath E特异性探针,并用光学成像系统成像,结果Cath E在胰腺导管腺癌中特异性表达,光学成像系统也可探测到Cath E。所以Cath E理论上也可以用作胰腺导管腺癌早期成像的特异性分子靶点。

叶酸受体α(folate receptor alpha, FOLR1)是一种膜蛋白受体,在多种上皮组织来源的肿瘤组织中高表达,而在正常组织中不表达。有学者^[36]检测了FOLR1在胰腺癌、正常胰腺、癌旁和慢性胰腺炎组织的表达,发现其在94.7%(72/76)的胰腺癌中阳性表达,且表达水平与肿瘤转移相关,而在正常胰腺中无表达,所以FOLR1作为靶点进行分子成像在胰腺癌的诊断中可能具有良好的应用价值。临床已有将分子影像探针与叶酸偶联,靶向至肿瘤组织,并成功的对小鼠的肿瘤组织进行了磁共振分子显像^[37]。近来研究^[38,39]发现胰腺癌及其间质细胞内高表达尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR),而在正常胰腺组织及慢性胰腺炎患者的胰腺组织中未见表达,可能是胰腺癌受体靶向成像的重要表面标志物。并且,胰腺癌内间质成分比例较高,所以uPAR的表达部位决定了其在胰腺癌的分子影像研究中将具

有非常广阔的前景。

肿瘤组织生长快慢与血供是否丰富密切相关, 因此, 寻找促血管生成因子等方面的特异性标志物也成为研究的热点。目前, 研究较多的是VEGF, 是一组硫化物二聚体蛋白, 大小约34-45 kDa, 在胰腺癌中VEGF165和VEGF121占优势^[40]。VEGF对内皮细胞有趋化和促进有丝分裂的作用, 能增加血管内皮的通透性, 肿瘤内的VEGF受体多表达于新生血管的内皮细胞表面。胰腺癌虽为乏血供肿瘤, 但其细胞内也有VEGF受体的表达^[41]。因此, 理论上VEGF及其受体可作为胰腺癌的理想标志物。凝血酶敏感蛋白(thrombospondin, TSP)是另一种可能的肿瘤血管标志物, 其能抑制血管生成, 在凝血酶存在时由血小板释放。TSP-1是其中的一个亚型, 是分子量为450 kDa的糖蛋白, 研究^[42,43]发现其在胰腺癌间质细胞高表达, 并且与微血管的密度呈负相关。鉴于胰腺癌特殊的组成成分, TSP-1有望成为胰腺癌血管成像的理想靶点。然而, 虽然发现了以上很多种胰腺癌相关的肿瘤标志物, 但由于敏感度、特异度、表达部位及表达量的差异, 这些标志物并不能完全满足胰腺癌靶向成像靶点的要求, 对胰腺癌分子影像靶点的选择需要更深入的研究。

4.1.2 胰腺癌特异性分子探针及MR靶向成像的进展: MR特异性分子探针的制备是进行靶向成像的重点和难点, 其必须满足多种条件, 如高敏感性、高特异性、无毒性、生物学兼容性 & 合适的分子量以克服体内生理屏障等。国内外很多学者进行了大量的实验研究, 取得了可喜成绩, 在动物实验中也有了成功的应用。有学者^[44]成功地将SPIO螯合胰腺癌CA19-9单克隆抗体(Anti-CA19-9), 制备出了免疫靶向对比剂SPIO-Anti-CA19-9, 并成功进行了裸鼠模型的MRI成像, 也证实了单克隆抗体联合的Fe₂O₃纳米粒子可以特异性靶向肿瘤区域; 但存在的问题是单克隆抗体的分子量较大, 在穿越肿瘤内的血管屏障时有一定的限制, 因此有必要制备分子量较小、穿透力强的抗体片段。Girgis等^[45]成功制备了一种抗CA19-9的双特异性抗体55 kDa, 不仅具备分子量较小的优点, 而且保留了完整抗体的二价性。他们首先通过隔离完整抗体的可变性基因区而获得双链DNA结构, 然后从NS0细胞提取并纯化出特异性抗体, 两者结合后用流式细胞仪和免疫荧光法证实, 注入胰腺癌小鼠模型并进行显微PET成像, 获得了信噪比很高的图像。证明此种双特异性抗体完全可以取代传

统单克隆抗体, 并用于靶向分子成像。

有学者^[34,46]成功制备了靶向网蛋白-1的特异性分子探针, 他们将网蛋白-1靶向肽(net protein-1 targeting peptides, PTP)与磁性免疫荧光纳米粒子耦合制备出复合物(PTP-NP), 注入转基因小鼠模型后经体外MRI成像可以发现病灶的胰腺导管腺癌及癌前病变, 认为PTP-NP可以用于胰腺癌的早期诊断。陈邓林^[47]构建了一种真核基因表达载体MUC1-ETR/pDC316用于胰腺癌特异性MR分子显像, 他们将*muc1*基因启动子中与组织特异表达有关的调控序列进行扩增, 并将不含有启动子及3'端不稳定序列的转铁蛋白受体编码序列(ETR)置于该启动子的控制下, 以pDC316穿梭质粒为载体构建MUC1-ETR/pDC316, 并通过体外MR成像探讨以转铁蛋白为报告分子反映细胞内*muc1*基因异常表达的可行性, 结果发现转染MUC1-ETR/pDC316质粒的MUC1阳性细胞在MR影像上具有比未处理细胞更低的T2弛豫率趋势, 但尚未实现肉眼可见的成像。前面已经提到*muc1*基因及蛋白在胰腺癌中异常表达, 所以此表达载体具有对胰腺癌早期特异性显像的潜力, 但有关其安全性及实验优化等方面还需要进一步探讨。虽然胰腺癌的MR分子靶向成像取得了阶段性成果, 但不否认仍处于起步阶段, 特异性及敏感性更高的分子探针依旧是未来研究的重点。

4.2 磁共振参与的多模成像 虽然MR分子成像取得了阶段性进步, 其中存在的诸多问题也是不可否认的, 特别是磁共振成像本身存在的不足如检查灵敏度低等严重的阻碍了其发展。如何充分发挥各种成像设备的优点, 将各成像设备的不足降到最低, 就产生了多模成像的概念。其利用2种或2种以上医学影像学模式对同一物体进行成像以获得补充信息, 或比较、验证不同成像方法得到的结果, 已经在临床广泛应用。近来, 各种用于胰腺癌靶向光学/MR成像的双模分子探针陆续制成, 为胰腺癌早期诊断提供了新的方法。Medarova等^[48]制备了靶向糖基化粘蛋白-1(uMUC-1)的双模态分子探针, 包括Cy5.5染料修饰的交联超顺磁性氧化铁颗粒(CLIO)及吸附在葡聚糖表面的uMUC-1特异性肽(EPPT); 其结果表明CLIO-EPPT不仅可以用于胰腺癌组织的靶向光学/MR成像, 还可以跟踪胰腺癌对化疗的反应。有学者^[49]设计了一种靶向uPAR的双模态分子靶向探针, 使Fe₂O₃纳米粒子同时联合近红外染料和尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂; 这种纳米靶向探针在胰腺癌细胞表面及间质细胞

■应用要点

早期诊断胰腺癌能显著降低其死亡率, MRI成像技术的不断改进将提高胰腺癌早期诊断率, 会有很广的临床应用。

■同行评价

本文从MRI分子与功能成像研究的热点方面对胰腺癌诊断的现状和发展趋势进行较具体的阐述, 内容全面, 观点新颖, 逻辑性强, 文字表达流畅, 通过该文章的全面讲解, 提高了对胰腺癌MRI诊断的认识。

内广泛分布, 使肿瘤信号的变化显著, 为双模态光学/MR成像奠定了基础。刘峰君等^[50]以钆离子(Gd^{3+})、量子点及精氨酸(R)-甘氨酸(G)-天冬氨酸(D)多肽(RGD)等为功能单元, 采用纳米载体组装技术构建了靶向性强的双模态纳米探针(QDs@ Gd^{3+} -RGD), 证实QDs@ Gd^{3+} -RGD具有较高的弛豫率, 并成功用于胰腺癌细胞的荧光/MR双模态成像。还有研究者^[51]构建了一种双融合基因表达载体, 包括增强型绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, EGFP)和人转铁蛋白受体(TfR), 并验证其能否为体内双模态光学/MR成像奠定基础。结果表明EGFP-TfR融合蛋白主要表达在293T细胞的细胞膜上, 并能介导Tf内化, 说明该表达载体能有效表达功能蛋白, 理论上可以用于双模态光学/MR成像。虽然目前尚无该融合表达载体在胰腺癌细胞中的研究, 鉴于前面提到的胰腺癌细胞高表达转铁蛋白, 相信其在胰腺癌早期诊断中会有一定的价值。以上几种胰腺癌的双模态分子探针为靶向分子成像提供了新的思路, 相信随着技术的进步, 优势互补的多模成像会有更广阔的应用前景。

5 结论

随着MRI技术的飞速发展, MR分子和功能成像已经深入到分子、基因水平的成像, 使胰腺癌的诊断更准确、更具特异性, 特别是MRI分子影像已经在胰腺癌的早期诊断方面也取得了很大的进步。不可否认的是, MR分子和功能成像在胰腺癌诊断中的应用仍处于探索阶段, 研究结果也不尽相同。MR功能成像能否应用于胰腺癌早期诊断、制备特异性更高的靶向分子探针等问题还需要更大量深入的研究。相信在不久的将来, MR分子和功能成像在胰腺癌诊断中将发挥更大的作用。

6 参考文献

- Chakraborty S, Baine MJ, Sasson AR, Batra SK. Current status of molecular markers for early detection of sporadic pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1815: 44-64
- Glunde K, Pathak AP, Bhujwalla ZM. Molecular-functional imaging of cancer: to image and imagine. *Trends Mol Med* 2007; 13: 287-297
- 杨新焕, 闫东, 袁曙光. 磁共振功能成像对胰腺癌的诊断研究现状. *医学综述* 2010; 16: 1556-1559
- Huang WC, Sheng J, Chen SY, Lu JP. Differentiation between pancreatic carcinoma and mass-forming chronic pancreatitis: usefulness of high b value diffusion-weighted imaging. *J Dig Dis* 2011; 12: 401-408
- Wang Y, Chen ZE, Nikolaidis P, McCarthy RJ, Merrick L, Sternick LA, Horowitz JM, Yaghamai V, Miller FH. Diffusion-weighted magnetic resonance

imaging of pancreatic adenocarcinomas: association with histopathology and tumor grade. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33: 136-142

- Grünberg K, Grenacher L, Klauss M. [Diffusion-weighted imaging of the pancreas]. *Radiologe* 2011; 51: 186-194
- 陈士跃, 黄文才, 陆建平, 金爱国, 黄俊, 田冰. 胰腺3T磁共振弥散加权成像的临床应用研究. *中华胰腺病杂志* 2011; 11: 243-246
- Ichikawa T, Erturk SM, Motosugi U, Sou H, Iino H, Araki T, Fujii H. High-b value diffusion-weighted MRI for detecting pancreatic adenocarcinoma: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 409-414
- Wang Y, Miller FH, Chen ZE, Merrick L, Morteale KJ, Hoff FL, Hammond NA, Yaghamai V, Nikolaidis P. Diffusion-weighted MR imaging of solid and cystic lesions of the pancreas. *Radiographics* 2011; 31: E47-E64
- Charles-Edwards EM, deSouza NM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer. *Cancer Imaging* 2006; 6: 135-143
- Schmidt GP, Kramer H, Reiser MF, Glaser C. Whole-body magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography in oncology. *Top Magn Reson Imaging* 2007; 18: 193-202
- Fattahi R, Balci NC, Perman WH, Hsueh EC, Alkaade S, Havlioglu N, Burton FR. Pancreatic diffusion-weighted imaging (DWI): comparison between mass-forming focal pancreatitis (FP), pancreatic cancer (PC), and normal pancreas. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 350-356
- Klauss M, Lemke A, Grünberg K, Simon D, Re TJ, Wente MN, Laun FB, Kauczor HU, Delorme S, Grenacher L, Stieltjes B. Intravoxel incoherent motion MRI for the differentiation between mass forming chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Invest Radiol* 2011; 46: 57-63
- 郭立, 杨达宽, 袁曙光, 闫东, 王家平. 胰腺癌磁共振弥散成像中b值的选择. *中国临床医学影像杂志* 2010; 21: 87-89
- Hayano K, Miura F, Amano H, Toyota N, Wada K, Kato K, Sano K, Takeshita K, Aoyagi T, Shuto K, Matsubara H, Asano T, Takada T. Correlation of apparent diffusion coefficient measured by diffusion-weighted MRI and clinicopathologic features in pancreatic cancer patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012 Feb 7. [Epub ahead of print]
- Zhang XP, Tang L. [Imaging evaluation of targeted therapy for gastrointestinal stromal tumor]. *Zhonghua Weichang Waikie Zazhi* 2012; 15: 208-212
- Jang KM, Kim SH, Choi D, Lee SJ, Park MJ, Min K. Pathological correlation with diffusion restriction on diffusion-weighted imaging in patients with pathological complete response after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer: preliminary results. *Br J Radiol* 2012 Mar 14. [Epub ahead of print]
- 刘颖. 磁共振扩散加权成像在宫颈癌诊疗中应用价值的研究. 天津: 天津医科大学, 2010: 1-129
- 张晶, 田建明, 郝强, 王莉. 磁共振灌注成像在胰腺癌中的应用初探. *中国医学计算机成像杂志* 2008; 14: 569-572
- Ueno M, Ohkawa S, Niwa T, Yoshida T, Morinaga S, Sugimasa Y. The correlation of perfusion-weighted MRI with VEGF in resected pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 15092
- Ueno M, Niwa T, Ohkawa S, Amano A, Masaki T, Miyakawa K, Yoshida T. The usefulness of perfusion-weighted magnetic resonance imaging in ad-

- vanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2009; 38: 644-648
- 22 Ueno M, Niwa T, Ohkawa S, Masaki T, Amano A, Miyakawa K, Yoshida T, Tarao K. The prognostic value of perfusion-weighted magnetic resonance imaging in advanced pancreas carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 4109
- 23 Cho SG, Lee DH, Lee KY, Ji H, Lee KH, Ros PR, Suh CH. Differentiation of chronic focal pancreatitis from pancreatic carcinoma by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 163-169
- 24 黄文才. 在体胰腺癌在体3T磁共振质子波谱与扩散加权成像研究. 上海: 第二军医大学, 2011: 64-81
- 25 Ma X, Zhao X, Ouyang H, Sun F, Zhang H, Zhou C, Shen H. The metabolic features of normal pancreas and pancreatic adenocarcinoma: preliminary result of in vivo proton magnetic resonance spectroscopy at 3.0 T. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 539-543
- 26 苏天昊, 申皓, 靳二虎, 闫媛媛, 梁宇霆, 贺文. 3.0T质子磁共振波谱在评价胰腺疾病中的临床应用. *临床放射学杂志* 2012; 31: 52-55
- 27 Tesiram YA, Lerner M, Stewart C, Njoku C, Brackett DJ. Utility of nuclear magnetic resonance spectroscopy for pancreatic cancer studies. *Pancreas* 2012; 41: 474-480
- 28 Bezabeh T, Ijare OB, Albiin N, Arnelo U, Lindberg B, Smith IC. Detection and quantification of D-glucuronic acid in human bile using ¹H NMR spectroscopy: relevance to the diagnosis of pancreatic cancer. *MAGMA* 2009; 22: 267-275
- 29 Napoli C, Sperandio N, Lawlor RT, Scarpa A, Molinari H, Assfalg M. Urine metabolic signature of pancreatic ductal adenocarcinoma by (1)h nuclear magnetic resonance: identification, mapping, and evolution. *J Proteome Res* 2012; 11: 1274-1283
- 30 Molina V, Visa L, Conill C, Navarro S, Escudero JM, Auge JM, Filella X, Lopez-Boado MA, Ferrer J, Fernandez-Cruz L, Molina R. CA 19-9 in pancreatic cancer: retrospective evaluation of patients with suspicion of pancreatic cancer. *Tumour Biol* 2012; 33: 799-807
- 31 Gold DV, Karanjawala Z, Modrak DE, Goldenberg DM, Hruban RH. PAM4-reactive MUC1 is a biomarker for early pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7380-7387
- 32 Bhanot U, Heydrich R, Möller P, Hasel C. Survivin expression in pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN): steady increase along the developmental stages of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 754-759
- 33 Bausch D, Thomas S, Mino-Kenudson M, Fernández-del CC, Bauer TW, Williams M, Warshaw AL, Thayer SP, Kelly KA. Plectin-1 as a novel biomarker for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 302-309
- 34 Ryschich E, Huszty G, Knaebel HP, Hartel M, Büchler MW, Schmidt J. Transferrin receptor is a marker of malignant phenotype in human pancreatic cancer and in neuroendocrine carcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1418-1422
- 35 Cruz-Monserrate Z, Abd-Elgaliel WR, Grote T, Deng D, Ji B, Arumugam T, Wang H, Tung CH, Logsdon CD. Detection of pancreatic cancer tumours and precursor lesions by cathepsin E activity in mouse models. *Gut* 2011 Nov 22. [Epub ahead of print]
- 36 郑洪民. 分子影像标记物叶酸受体 α 在胰腺癌中的表达及意义. *山东大学学报(医学版)* 2010; 48: 83-85
- 37 Konda SD, Wang S, Brechbiel M, Wiener EC. Biodistribution of a 153 Gd-folate dendrimer, generation = 4, in mice with folate-receptor positive and negative ovarian tumor xenografts. *Invest Radiol* 2002; 37: 199-204
- 38 Harvey SR, Hurd TC, Markus G, Martinick MI, Penetrante RM, Tan D, Venkataraman P, DeSouza N, Sait SN, Driscoll DL, Gibbs JF. Evaluation of urinary plasminogen activator, its receptor, matrix metalloproteinase-9, and von Willebrand factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4935-4943
- 39 Tan X, Egami H, Nozawa F, Abe M, Baba H. Analysis of the invasion-metastasis mechanism in pancreatic cancer: involvement of plasmin(ogen) cascade proteins in the invasion of pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* 2006; 28: 369-374
- 40 Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE, Iorio MV, Visone R, Sever NI, Fabbri M, Iuliano R, Palumbo T, Pichiorri F, Roldo C, Garzon R, Sevignani C, Rassenti L, Alder H, Volinia S, Liu CG, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM. A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1793-1801
- 41 Karayiannakis AJ, Bolanaki H, Syrigos KN, Asimakopoulos B, Polychronidis A, Anagnostoulis S, Simopoulos C. Serum vascular endothelial growth factor levels in pancreatic cancer patients correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis. *Cancer Lett* 2003; 194: 119-124
- 42 Kasper HU, Ebert M, Malfertheiner P, Roessner A, Kirkpatrick CJ, Wolf HK. Expression of thrombospondin-1 in pancreatic carcinoma: correlation with microvessel density. *Virchows Arch* 2001; 438: 116-120
- 43 Qian X, Rothman VL, Nicosia RF, Tuszynski GP. Expression of thrombospondin-1 in human pancreatic adenocarcinomas: role in matrix metalloproteinase-9 production. *Pathol Oncol Res* 2001; 7: 251-259
- 44 乔中伟, 缪飞, 夏春梅, 黄明铭, 吴志远, 沈鹤柏, 袁耀宗. 靶向磁性纳米粒子诊断胰腺癌活体MRI研究. *中国医学计算机成像杂志* 2009; 15: 144-148
- 45 Girgis MD, Kenanova V, Olafsen T, McCabe KE, Wu AM, Tomlinson JS. Anti-CA19-9 diabody as a PET imaging probe for pancreas cancer. *J Surg Res* 2011; 170: 169-178
- 46 Kelly KA, Bardeesy N, Anbazhagan R, Gurumurthy S, Berger J, Alencar H, Depinho RA, Mahmood U, Weissleder R. Targeted nanoparticles for imaging incipient pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS Med* 2008; 5: e85
- 47 陈邓林. MUC1-ETRpDC316载体介导的胰腺癌特异性MR分子显像初步研究. 广州: 中山大学, 2010
- 48 Medarova Z, Pham W, Kim Y, Dai G, Moore A. In vivo imaging of tumor response to therapy using a dual-modality imaging strategy. *Int J Cancer* 2006; 118: 2796-2802
- 49 Yang L, Mao H, Cao Z, Wang YA, Peng X, Wang X, Sajja HK, Wang L, Duan H, Ni C, Staley CA, Wood WC, Gao X, Nie S. Molecular imaging of pancreatic cancer in an animal model using targeted multifunctional nanoparticles. *Gastroenterology* 2009; 136: 1514-1525. e2
- 50 刘峰君, 张兵波, 宋歌, 程英升. Gd3+与RGD共修饰量子点用于胰腺癌细胞的荧光剂及MR双模态成像. *高等学校化学学报* 2012; 33: 378-382
- 51 Li D, Zhou B, Zhang B, Qin J, Zhu KS, Huang MS, Meng XC, Shan H. [Construction and validation of dual fusion reporter gene expression vector for molecular imaging study]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2011; 91: 3363-3366