

消化系统肿瘤分子影像诊断的研究进展

张丹, 和水祥, 禄韶英

张丹, 和水祥, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科
陕西省西安市 710061

禄韶英, 西安交通大学医学院第一附属医院普通外科 陕西省
西安市 710061

和水祥, 教授, 主任医师, 博士, 博士生导师, 主要从事消化系统
肿瘤和肝纤维化的基础研究及临床工作。

国家自然科学基金资助项目, No. 81172359

作者贡献分布: 和水祥与禄韶英负责全文的设计及审校; 张丹负
责文献检索及文章撰写。

通讯作者: 禄韶英, 副教授, 副主任医师, 博士, 硕士生导师,
710061, 陕西省西安市雁塔西路277号, 西安交通大学第一附属
医院普通外科, robertlu@mail.xjtu.edu.cn

电话: 029-85323875

收稿日期: 2012-06-28 修回日期: 2012-09-02

接受日期: 2012-09-15 在线出版日期: 2012-10-18

Advances in molecular imaging for diagnosis of digestive tract cancers

Dan Zhang, Shui-Xiang He, Shao-Ying Lu

Dan Zhang, Shui-Xiang He, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Shao-Ying Lu, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81172359

Correspondence to: Shao-Ying Lu, Associate Professor, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Medical School, Xi'an Jiaotong University of Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. robertlu@mail.xjtu.edu.cn

Received: 2012-06-28 Revised: 2012-09-02

Accepted: 2012-09-15 Published online: 2012-10-18

Abstract

Digestive tract cancers are common cancer types and have high incidence and mortality. Currently available diagnostic methods have some limitations that make an early and accurate diagnosis and prompt treatment difficult. Molecular imaging, which has been formally defined as visualization, characterization and measurement at the molecular level instead of the anatomic level, significantly increases the sensitivity and specificity of cancer detection. Several modalities have been utilized for molecular imaging in digestive tract cancers, such as endoscopy, scintigraphy (PET/SPECT), magnetic resonance imaging (MRI),

and ultrasound (US). Antibodies, peptides, and aptamers are classes of molecular probes that have been extensively used as affinity ligands. After being conjugated with various labels such as radioisotopes, fluorophore, supermagnetic or paramagnetic metals and microbubbles, the probes can specifically target tumor cells and stroma and are used with imaging modalities to detect cancers. Molecular imaging is a methodology for not only the early detection of cancer, but also the judgment of tumor staging and the guidance of therapy. With the development of new instrument and probes, as well as multi-modal platforms, molecular imaging has been gradually perfected and taken from bench to bedside, bringing opportunities for early, accurate and comprehensive diagnosis of digestive tract cancers.

Key Words: Molecular imaging; Digestive tract cancers; Diagnosis

Zhang D, He SX, Lu SY. Advances in molecular imaging for diagnosis of digestive tract cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(29): 2771-2776

摘要

消化系统肿瘤具有高发病、高死亡的特点, 而现有检查手段难以实现早期、准确地诊断。分子影像以分子而非解剖结构为对象, 提升检查的灵敏及特异性。消化系统肿瘤分子影像涉及的成像方法包括光学内镜、闪烁扫描成像、磁共振、超声等。抗体、多肽、适体等均可作为特异性配体, 经显像基团标记成为探针, 实现对肿瘤细胞或间质的特异性结合及成像。这类技术不仅用于肿瘤早期诊断, 还可协助肿瘤分期, 指导治疗。随着新仪器及探针的开发, 以及多元化显像模式的发展, 分子影像已逐渐完善并从实验室进入临床, 使更早期、全面、准确诊断消化系统肿瘤成为可能。

关键词: 分子影像; 消化系统肿瘤; 诊断

张丹, 和水祥, 禄韶英. 消化系统肿瘤分子影像诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(29): 2771-2776

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2771.asp>

■背景资料

消化系统肿瘤早期症状隐匿, 且现有常用检测手段灵敏度有限, 其早期诊断成为临床中的难点。由于肿瘤发生过程中分子变化早于组织或解剖结构改变, 对肿瘤相关分子的特异性显像, 即分子影像可以实现肿瘤的早期诊断。

■同行评议者

李振华, 教授, 中国中医科学院西苑医院消化科

■相关报道

多项报道显示经标记的各种配体分子,包括抗体、多肽、适体等,可以特异性结合肿瘤细胞或间质,并被闪烁扫描法、光学内镜等手段检测,使分子影像有望实现肿瘤早期诊断以及分期和分级。

0 引言

在世界范围内消化系统肿瘤有着比较高的发病率和死亡率,每年新增食管癌、胃癌及结肠癌病例分别占全身新发肿瘤的3.8%、7.8%和9.5%,而死亡病例占全身肿瘤死亡总数的5.8%、9.7%和8.0%^[1]。我国为食管癌、胃癌高发区,而近年来随着人们生活饮食习惯的改变,结肠癌的发病率也逐渐提升,严重威胁我国人民健康^[2]。目前消化系统肿瘤诊断主要依赖于症状、血清学检测、内窥镜及消化道造影等辅助检查。但是其早期症状隐匿,常规检测手段各有局限性,有相当多的消化系统肿瘤在临床发现时已经进入中晚期,失去根治机会。因为消化系统肿瘤尚缺乏高灵敏度及特异度的血清标志物,而消化道造影对早期肿瘤诊断价值有限,所以内窥镜是最重要的消化系统肿瘤检测手段。利用内窥镜诊断消化系统肿瘤需要检查者积累丰富的临床经验,对于内窥镜下的肿瘤形态学方面具备足够的辨别能力。另外,目前常规的内窥镜活检对于病变部位的选择是随机的,在广泛的癌前病变组织中,这种随机的活检发生漏检局灶癌变的可能性很大。同样不同的病理医生对于小块活检组织的病理诊断也存在差异,因而已发生漏诊。近年来随着内镜技术的发展,各种特殊内镜如放大内镜、染色内镜、窄谱成像内镜、激光共聚焦内镜等被应用于临床,在一定程度上提高了消化系统肿瘤的诊断率。但是其成像原理仍为以物理手段为基础的组织显像,无法从分子水平识别肿瘤细胞,难以实现高灵敏、高特异性的肿瘤早期诊断。

1 消化系统肿瘤分子影像技术

由于肿瘤发生过程中分子变化早于组织或解剖结构改变,因而分子水平的影像学检查手段可以实现肿瘤的早期诊断。肿瘤分子影像即寻找特异性结合肿瘤细胞或其间质的分子探针,耦联后形成能被现有影像手段所检测的显像基团,实现肿瘤分子显像,达到诊断目的^[3]。消化系统肿瘤分子影像检查所涉及的成像手法包括光学内镜、闪烁扫描成像、核磁共振成像及超声成像等,这些技术不仅用于肿瘤早期诊断,还可以进行肿瘤定位、分期和分级,甚至靶向性肿瘤治疗^[4]。

1.1 闪烁扫描法 闪烁扫描法以同位素标记探针作为显像剂,优点是敏感性高、稳定性好以及扫描范围广泛,临床应用相对成熟,因此成为分子影像研究的重点^[5]。经批准用于临床的同位素

探针包括¹²³I、^{99m}Tc、⁶⁴Cu、¹¹¹In、¹¹C、¹³N、¹⁵O和¹⁸F等,现有的检测手法主要包括正电子发射体层摄影(position emission tomography, PET)及单光子发射体层摄影(single photon emission computed tomography, SPECT)^[6,7]。使用PET及相应探针¹⁸F脱氧葡萄糖(fludeoxyglucose ¹⁸F, ¹⁸F-FDG)在体内靶向显像高水平糖代谢细胞已经在临床中取得成功,人们借此可以判断肿瘤代谢活性、良恶倾向以及全身转移灶情况和肿瘤定位信息^[8]。该技术在食管癌、胃癌、结肠癌的诊断中体现出了较高的应用价值,其发现原发病灶的敏感性远远高于传统解剖形态学检查,且在判断淋巴结转移及远处转移方面有着明显的优势,有利于判断肿瘤性质、分期等,进而可以协助推测疾病预后,制定相应治疗方案^[9,10]。报道称在结肠癌的诊断中PET/CT对于癌或癌前病变原发灶的诊断率可达到95%-100%^[11,12],然而,在界定TNM分期中敏感性有所下降,但特异性相对上升^[12]。闪烁扫描法因其优秀的临床特性使其成为分子影像研究中广泛使用的显像方式,多种特异性探针通过耦联放射性核素成为其显像剂。但闪烁扫描法也存在一些缺陷,例如放射性核素示踪剂所携带的电离辐射限制了该项检查的多次性及重复性,放射性物质半衰期短也影响了其临床应用,另外该检查的时间空间分辨力也有待提高(表1)^[3]。

1.2 光学内镜 随着荧光内镜、激光共聚焦内镜等多种新型内镜的出现及不断发展,基于内镜的分子影像诊断也逐渐被开发,使用上述内镜可以检测到荧光基团标记的特异性探针^[13]。分子靶向内镜较闪烁扫描成像具有更高的时间及空间分辨力,不仅为实时动态显像,而且使用共聚焦内镜还可以观察亚细胞水平的精细解剖结构。荧光造影剂具有理想的信噪比,且不具有放射性,可以短期重复检查^[3,13]。另外利用肿瘤特异性荧光标记探针可以实现可疑病变的靶向性活检,提高肿瘤检出率^[14]。该项策略能很好的定位并显示临床标本中的肿瘤细胞,同时在模拟临床内镜检查的动物活体实验中也取得了成功^[15-17],并有可能用于消化系统肿瘤及癌前病变的诊断^[18]。但是分子影像内镜虽然具备很高的早期癌诊断敏感性,但内镜的检查范围较小仍为管状视野,不能明确肿瘤的临床分期,因而只有在联合了其他检查方法的前提下才能实现对肿瘤预后的判断及治疗的指导(表1)。

1.3 核磁共振 一些顺磁性或超磁性物质,与特异

表 1 分子影像成像技术		
成像技术	优点	缺点
闪烁扫描法	高灵敏、高特异性; 可实现全身扫描; 应用广泛、显像剂开发完善	空间时间分辨力较差; 电离辐射; 造影剂不良反应限制检查
光学内镜	高灵敏、高特异性; 高时间空间分辨力; 实时活检指导; 不良反应小, 无辐射	显像范围及深度不足
核磁共振	高空间分辨力; 扫描范围广; 无电离辐射	灵敏度、特异性差; 显像剂开发不足
超声	高时间分辨力; 经济; 无电离辐射	显像效果不佳

■创新盘点
分子影像是肿瘤诊断的研究前沿及研究热点, 本文对消化系肿瘤分子影像的手段及探针的开发做了系统的阐述。

性探针耦联后可成为核磁共振(nuclear magnetic resonance, MRI)分子显像的造影剂^[19]。探针与病灶特异性结合后, 局部的T1或T2信号会相应升高, 这可与解剖成像同时获得, 该手段也曾被用于结肠癌及淋巴转移的诊断^[20]。该方法具备很高的空间分辨力, 但敏感性低于上述两种方法(表1)。

1.4 超声 超声是临床中简便、经济的检查方法。超声检查最常用显影剂为微气泡, 可以一定程度上实现理想空间分辨率的分子影像成像^[21]。该项检查方法最主要被应用于脉管系统, 然而对血管外结构的显示并不理想^[21,22]。超声虽曾被报道可以作为结肠癌诊断方法^[23], 但如今研究最多的是被用于显像肿瘤血管, 以血管数量、直径、结构来判断肿瘤情况(表1)^[24]。

2 靶向特异性探针

除了发展各种显像手段, 肿瘤分子影像的另一个重要环节是寻找开发能够特异性结合肿瘤细胞或间质的靶向探针, 肿瘤相关分子机制研究的成熟为这种研究提供了可能。理想的肿瘤分子探针需具备以下几个条件: (1)与靶分子有高度亲和性; (2)靶向性强, 信噪比高; (3)有理想的药代动力及生物分布特性; (4)半衰期及体内清除时间适当; (5)低毒、低免疫原性; (6)易于制备合成^[25]。至今已有包括抗体、抗体片段、多肽、适体、小分子等被开发做外源性分子探针中特异性配体。

2.1 抗体及抗体片段 抗体及抗体片段等抗体类似物可以产生理想的配体受体结合反应, 因而被广泛开发做为特异性探针。该类探针对靶点的结合具有极高的亲和性及特异性, 且经批准用于临床的抗体数目繁多, 机制明确, 是最常用的探针; 但抗体本身分子量大, 体内代谢速度缓慢, 难以清除, 且造价昂贵, 不易普及^[26,27]。为改善这些不利因素, 有研究致力于抗体的化学加工, 如开发使用抗体片段作为探针, 大大提高了其在体内的药代动力特性, 但该类探针相对完整抗体探针制

备更为复杂, 使得造价更高(表2)^[27,28]。

MUC1基因与肿瘤发生、转移相关, 高表达于多种肿瘤组织, 使用临床常用染料吖啶花青绿(indocyanine green, ICG)标记MUC1蛋白抗体制备探针, 可实现与食管癌、胃癌、结直肠癌临床标本稳定地结合, 并在近红外荧光中显示出优良的成像效果^[29]。Goetz等^[17]使用荧光标记的完整抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抗体作为探针诊断结肠癌, 研究人员使用高表达及低表达EGFR的细胞系, 在人临床标本及裸鼠移植瘤体内多个水平, 从原位肿瘤到转移灶多角度验证了针对EGFR的内镜分子影像可行性。另一项针对结肠癌的荧光探针研究, 使用抗癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)抗体, 标记近红外荧光染料后可以实现体内外肿瘤特异性显像^[30]。也有研究使用抗CEA抗体片段, 即抗体Fab段标记¹²⁵I制备探针, 试图通过放射显像胃癌腹膜转移灶协助治疗, 实现放射免疫指导下的手术, 研究证实该方法有很高的潜在应用价值^[31]。同一课题组还开展了针对结肠癌放射免疫引导手术的临床实验, 在给10位患者局部动脉注射¹²⁵I标记抗CEA抗体24 h后进行显像, 经手术切除可疑病灶, 结果显示该方法对于原发灶及淋巴结转移灶的检出正确率分别达100%和87%, 为更精确诊断治疗结肠癌提供了有力依据^[32]。

2.2 多肽 多肽分子较抗体及抗体片段更小, 因而具有更加理想的药代动力及组织分布特性, 同时易于合成, 造价低廉。多肽在与靶点的结合中有良好的灵敏度及亲和力, 也具备低毒、低免疫原性, 因此多肽成为新一代理想探针之一^[3,33]。如奥曲肽、胃泌素释放肽等天然多肽可以通过结合其特异性受体达到检测高表达其受体肿瘤的目的^[34,35]。但仅仅以天然多肽为对象远远不能满足分子影像发展的需求, 为寻找适用于不同肿瘤、不同表面抗原的特异性探针, 非天然多肽的筛选及使用逐渐成为研究的热点。

■应用要点

在研究中,分子影像检查的灵敏性、特异性、时间空间分辨力、造影剂不良反应以及经济便捷程度均是需要考察并完善的方面。因而更多设计严谨的探针、成像平台的开发,为分子影像的临床应用做出贡献。

表 2 特异性探针配体

探针配体	优点	缺点
抗体及抗体片段	高亲和、高特异性;靶点已知;应用广泛、开发完善	药代动力及生物分布不理想;体内清除时间长;制备成本高
多肽	高亲和、高特异性;药代动力及生物分布理想;低毒、低免疫原性;成本低廉	体内易降解;部分靶点未知
适体	高亲和、高特异性;药代动力理想,结构稳定;低毒、低免疫原性;成本低廉	细胞内结合高于胞膜结合
小分子	高亲和性;药代动力理想,清除迅速 低毒、低免疫原性;成本低廉	易受体内原有分子影响;显像基团标记对结合力及药代动力影响大

噬菌体肽库展示技术,是一种非常成熟的多肽筛选手段。其主要原理是将编码外源多肽的基因序列插入噬菌体编码衣壳蛋白的基因中,使外源性的融合蛋展示在病毒颗粒的表面,一个成熟肽库可包含超过 10^{10} 个不同多肽序列,实现针对肿瘤相关配体高通量筛选^[36]。大量表达有不同肽序的噬菌体与肿瘤细胞、组织或抗原进行结合,经多次洗脱最终获得最具特异性肽段,成为靶向探针^[37]。

Kelly等^[38]曾以人结肠癌HT29细胞筛选出特异性多肽,该多肽具有与多种结肠癌细胞以及人结肠癌组织的特异性结合能力,在耦联了线粒体毒素后对HT29细胞可起到特异性杀伤作用。之后同一课题组发现该多肽结合靶点为整合素,而后使用同位素标记体内显像发现肿瘤局部浓聚情况为对照肽的7倍,课题组使用荧光标记探针全身给药,对原位、异种移植瘤模型进行结肠镜检,获得了理想的镜下荧光显像^[39]。在另一项针对结肠癌前病变的多肽探针检测实验中使用了转基因小鼠来获得自然发生的息肉模型,以具有癌变风险的腺瘤样息肉为靶点,同时以增生性息肉模型作为对照。噬菌体肽库的筛选选择在模型小鼠体内进行,凭借此获得结合更符合实际检查情况的探针,结果证实体内筛选探针在体内验证中表现了良好的结合性^[40]。以食管癌细胞为对象所筛选多肽,在临床标本的检测中也体现了其指导临床活检的价值^[18]。除针对肿瘤组织细胞的筛选外,针对特异性肿瘤抗原的筛选也是获得多肽探针的途径之一。Chen等^[41]使用TAG-72抗原为靶点,筛选出两条特异性多肽A2-6及A3-10,给予⁹⁹Tm标记后可以实现TAG-72阳性细胞LS-147T体外显像以及LS-147T荷瘤小鼠体内肿瘤成像。同一课题组于2011年使用不同的洗脱手法,再次筛选TAG-72特异性多肽G3-15及T3-15,使用同位素标记后在体内及体

外验证均显示,这两条多肽可以作为TAG-72阳性结肠癌细胞的特异性探针(表2)^[42]。

2.3 适体 适体是一段人工合成的核苷酸,是使用配体指数富集法系统演化技术从随机核苷酸序列中筛选出来可以结合特异性分子DNA或RNA序列^[43]。与多肽相似,因其分子量小的特性,适体拥有优于抗体的药代动力学特性,同时免疫原性低,合成方便,易于修饰;适体与胞内分子的结合亲和力高于细胞表面分子,因而更多应用于药物的靶向治疗^[43,44],但也有报道提示其可以作为分子影像备选探针^[45]。

以肿瘤细胞基质内高表达的细胞粘素C为对象筛选出特异性识别适体,标记⁹⁹Tm或荧光素后可以靶向显像结肠癌及一些其他实体肿瘤^[46]。在一项专门针对结肠癌细胞的适体筛选中,荧光标记所筛特异性适体在共聚焦显微镜检测下与结肠癌细胞表面有特异性结合,证实了其作为探针的潜在性^[47]。核仁素被发现表达于胃癌细胞表面,可能是胃癌的抗原靶点,其特异性适体经荧光标记与胃癌细胞也有理想的亲和性(表2)^[48]。

2.4 小分子 一些小分子,例如叶酸、钴胺素、双磷酸盐等,由于肿瘤细胞表面可能高表达其特异性受体,也可成为靶向探针,而且由于这些分子的分子量极小,因而可以快速强力穿透组织,并被很快清除代谢^[3]。但部分此类分子本身在体内有分布,可能弱化成像效果,此外因其显像基团和连接分子明显大于探针本身,故而在受体的结合上也会有一定的干扰^[3,49]。报道显示叶酸可以作为探针检测结肠腺瘤样息肉(表2)^[50]。

3 结论

随着各种影像手段及特异性探针的不断开发,消化系肿瘤的分子水平成像也日趋成熟,这是影像技术科学、肿瘤分子生物学、探针化学等多学科多研究方向交叉合作发展所得到的结果。

检查灵敏度、特异性、显像效果和对患者的不良反应均需要逐步的改善。本文回顾了常见的消化系肿瘤显像模式及探针种类, 叙述了其现阶段发展应用的水平及相应优缺点。这些模式及探针大多数已成功完成体内试验, 部分已应用于临床。近年来为综合多种分子影像方式的优点, 减少缺陷, 出现多模式、多标记探针显像, 研究者以巧妙的化学技术合成多配体探针, 也可对探针复合标记因而可被多种显像方法检测。例如在纳米粒上集成蛋白、核酸等多种配体, 同时具备特殊磁性的纳米粒结构因其易修饰性被标记多种荧光基团, 实现光学、MRI多形式成像^[51]。分子影像技术可为消化系肿瘤的诊断灵敏度及精确度提供广阔的上升空间, 也可以在治疗中起到指导监测作用, 新技术的不断开发以及多技术的联合使用使消化系肿瘤早期、全面、准确诊断成为可能。我们期待更加卓越的仪器、探针、多模式策略的出现, 也期待分子影像技术能够从实验室研究或临床前期研究尽快转化为临床中高灵敏、高精度的诊断及治疗监测手段。

4 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
- Dai M, Ren JS, Li N, Li Q, Yang L, Chen YH. [Estimation and prediction on cancer related incidence and mortality in China, 2008]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2012; 33: 57-61
- Joshi BP, Wang TD. Exogenous Molecular Probes for Targeted Imaging in Cancer: Focus on Multimodal Imaging. *Cancers (Basel)* 2010; 2: 1251-1287
- Wallace MB, Sullivan D, Rustgi AK. Advanced imaging and technology in gastrointestinal neoplasia: summary of the AGA-NCI Symposium October 4-5, 2004. *Gastroenterology* 2006; 130: 1333-1342
- Yang DJ, Kim EE, Inoue T. Targeted molecular imaging in oncology. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 1-11
- Chowdhury FU, Scarsbrook AF. The role of hybrid SPECT-CT in oncology: current and emerging clinical applications. *Clin Radiol* 2008; 63: 241-251
- Brandon D, Alazraki A, Halkar RK, Alazraki NP. The role of single-photon emission computed tomography and SPECT/computed tomography in oncologic imaging. *Semin Oncol* 2011; 38: 87-108
- Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel BA, Cheng EY, Cheson BD, O'shaughnessy J, Guyton KZ, Mankoff DA, Shankar L, Larson SM, Sigman CC, Schilsky RL, Sullivan DC. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2785-2808
- Israel O, Yefremov N, Bar-Shalom R, Kagana O, Frenkel A, Keidar Z, Fischer D. PET/CT detection of unexpected gastrointestinal foci of 18F-FDG uptake: incidence, localization patterns, and clinical significance. *J Nucl Med* 2005; 46: 758-762
- Karaosmanoglu AD, Blake MA. Applications of PET-CT in patients with esophageal cancer. *Diagn Interv Radiol* 2012; 18: 171-182
- Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM, Spaulding MB. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998; 206: 755-760
- Shin SS, Jeong YY, Min JJ, Kim HR, Chung TW, Kang HK. Preoperative staging of colorectal cancer: CT vs. integrated FDG PET/CT. *Abdom Imaging* 2008; 33: 270-277
- Elahi SF, Wang TD. Future and advances in endoscopy. *J Biophotonics* 2011; 4: 471-481
- Yentz S, Wang TD. Molecular imaging for guiding oncologic prognosis and therapy in esophageal adenocarcinoma. *Hosp Pract (Minneapolis)* 2011; 39: 97-106
- Lu S, Wang TD. In vivo cancer biomarkers of esophageal neoplasia. *Cancer Biomark* 2008; 4: 341-350
- Hsiung PL, Hardy J, Friedland S, Soetikno R, Du CB, Wu AP, Sahbaie P, Crawford JM, Lowe AW, Contag CH, Wang TD. Detection of colonic dysplasia in vivo using a targeted heptapeptide and confocal microendoscopy. *Nat Med* 2008; 14: 454-458
- Goetz M, Ziebart A, Foersch S, Vieth M, Waldner MJ, Delaney P, Galle PR, Neurath MF, Kiesslich R. In vivo molecular imaging of colorectal cancer with confocal endomicroscopy by targeting epidermal growth factor receptor. *Gastroenterology* 2010; 138: 435-446
- Li M, Anastassiades CP, Joshi B, Komarck CM, Piraka C, Elmunzer BJ, Turgeon DK, Johnson TD, Appelman H, Beer DG, Wang TD. Affinity peptide for targeted detection of dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; 139: 1472-1480
- Lee HY, Jee HW, Seo SM, Kwak BK, Khang G, Cho SH. Diethylenetriaminepentaacetic acid-gadolinium (DTPA-Gd)-conjugated polysuccinimide derivatives as magnetic resonance imaging contrast agents. *Bioconjug Chem* 2006; 17: 700-706
- Curtet C, Maton F, Havet T, Slinkin M, Mishra A, Chatal JF, Muller RN. Polylysine-Gd-DTPAn and polylysine-Gd-DOTA coupled to anti-CEA F(ab')₂ fragments as potential immunocontrast agents. Relaxometry, biodistribution, and magnetic resonance imaging in nude mice grafted with human colorectal carcinoma. *Invest Radiol* 1998; 33: 752-761
- Inaba Y, Lindner JR. Molecular imaging of disease with targeted contrast ultrasound imaging. *Transl Res* 2012; 159: 140-148
- Chadderdon SM, Kaul S. Molecular imaging with contrast enhanced ultrasound. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 667-677
- Richardson NG, Heriot AG, Kumar D, Joseph AE. Abdominal ultrasonography in the diagnosis of colonic cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 530-533
- Onji K, Yoshida S, Tanaka S, Takemura Y, Oka S, Yoshihara M, Yamada H, Okajima M, Chayama K. Microvascular structure and perfusion imaging of colon cancer by means of contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2012; 37: 297-303
- Kobayashi H, Choyke PL. Target-cancer-cell-specific activatable fluorescence imaging probes: rational design and in vivo applications. *Acc Chem Res* 2011; 44: 83-90
- Hoppin J, Orcutt KD, Hesterman JY, Silva MD,

同行评价

本文对消化系肿瘤分子影像学的最新进展进行了较全面的介绍, 层次清楚, 文笔流畅, 可为临床提供一定参考, 并为科研提供思路。

- Cheng D, Lackas C, Rusckowski M. Assessing antibody pharmacokinetics in mice with in vivo imaging. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 350-358
- 27 Olafsen T, Wu AM. Antibody vectors for imaging. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 167-181
- 28 Day JJ, Marquez BV, Beck HE, Aweda TA, Gawande PD, Meares CF. Chemically modified antibodies as diagnostic imaging agents. *Curr Opin Chem Biol* 2010; 14: 803-809
- 29 Bando T, Muguruma N, Ito S, Musashi Y, Inayama K, Kusaka Y, Tadatsu M, Kunio I, Irimura T, Shibamura S, Takesako K. Basic studies on a labeled anti-mucin antibody detectable by infrared-fluorescence endoscopy. *J Gastroenterol* 2002; 37: 260-269
- 30 Lisy MR, Goermer A, Thomas C, Pauli J, Resch-Genger U, Kaiser WA, Hilger I. In vivo near-infrared fluorescence imaging of carcinoembryonic antigen-expressing tumor cells in mice. *Radiology* 2008; 247: 779-787
- 31 Kim JC, Hong HK, Lee KH, Ka IH, Roh SA, Koo KH, Kim HC, Oh ST, Oh SJ, Kim JS, Park KC. Experimental radioimmunoguided surgery for peritoneal metastases of gastric cancer using anticarcinoembryonic antigen-specific T84.66 F(ab')₂. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 495-503
- 32 Kim JC, Roh SA, Koo KH, Cho YK, Kim HC, Yu CS, Oh SJ, Ryu JS, Bicknell DC, Bodmer WF. Preclinical application of radioimmunoguided surgery using anti-carcinoembryonic antigen biparatopic antibody in the colon cancer. *Eur Surg Res* 2005; 37: 36-44
- 33 Deutscher SL. Phage display in molecular imaging and diagnosis of cancer. *Chem Rev* 2010; 110: 3196-3211
- 34 Bakker WH, Krenning EP, Reubi JC, Breeman WA, Setyono-Han B, de Jong M, Kooij PP, Bruns C, van Hagen PM, Marbach P. In vivo application of [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide for detection of somatostatin receptor-positive tumors in rats. *Life Sci* 1991; 49: 1593-1601
- 35 Smith CJ, Volkert WA, Hoffman TJ. Gastrin releasing peptide (GRP) receptor targeted radiopharmaceuticals: a concise update. *Nucl Med Biol* 2003; 30: 861-868
- 36 Schirrmann T, Meyer T, Schütte M, Frenzel A, Hust M. Phage display for the generation of antibodies for proteome research, diagnostics and therapy. *Molecules* 2011; 16: 412-426
- 37 Kelly KA, Waterman P, Weissleder R. In vivo imaging of molecularly targeted phage. *Neoplasia* 2006; 8: 1011-1018
- 38 Kelly KA, Jones DA. Isolation of a colon tumor specific binding peptide using phage display selection. *Neoplasia* 2003; 5: 437-444
- 39 Kelly K, Alencar H, Funovics M, Mahmood U, Weissleder R. Detection of invasive colon cancer using a novel, targeted, library-derived fluorescent peptide. *Cancer Res* 2004; 64: 6247-6251
- 40 Miller SJ, Joshi BP, Feng Y, Gaustad A, Fearon ER, Wang TD. In vivo fluorescence-based endoscopic detection of colon dysplasia in the mouse using a novel peptide probe. *PLoS One* 2011; 6: e17384
- 41 Chen L, Wang Y, Liu X, Dou S, Liu G, Hnatowich DJ, Rusckowski M. A new TAG-72 cancer marker peptide identified by phage display. *Cancer Lett* 2008; 272: 122-132
- 42 Xiao N, Cheng D, Wang Y, Chen L, Liu X, Dou S, Liu G, Liang M, Hnatowich DJ, Rusckowski M. Identification of a high affinity TAG-72 binding peptide by phage display selection. *Cancer Biol Ther* 2011; 11: 22-31
- 43 Wang J, Li G. Aptamers against cell surface receptors: selection, modification and application. *Curr Med Chem* 2011; 18: 4107-4116
- 44 Ni X, Castaneres M, Mukherjee A, Lupold SE. Nucleic acid aptamers: clinical applications and promising new horizons. *Curr Med Chem* 2011; 18: 4206-4214
- 45 Soontornworajit B, Wang Y. Nucleic acid aptamers for clinical diagnosis: cell detection and molecular imaging. *Anal Bioanal Chem* 2011; 399: 1591-1599
- 46 Hicke BJ, Stephens AW, Gould T, Chang YF, Lynott CK, Heil J, Borkowski S, Hilger CS, Cook G, Warren S, Schmidt PG. Tumor targeting by an aptamer. *J Nucl Med* 2006; 47: 668-678
- 47 Sefah K, Meng L, Lopez-Colon D, Jimenez E, Liu C, Tan W. DNA aptamers as molecular probes for colorectal cancer study. *PLoS One* 2010; 5: e14269
- 48 Watanabe T, Hirano K, Takahashi A, Yamaguchi K, Beppu M, Fujiki H, Suganuma M. Nucleolin on the cell surface as a new molecular target for gastric cancer treatment. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 796-803
- 49 Wysocki LM, Lavis LD. Advances in the chemistry of small molecule fluorescent probes. *Curr Opin Chem Biol* 2011; 15: 752-759
- 50 Chen WT, Khazaie K, Zhang G, Weissleder R, Tung CH. Detection of dysplastic intestinal adenomas using a fluorescent folate imaging probe. *Mol Imaging* 2005; 4: 67-74
- 51 Nam T, Park S, Lee SY, Park K, Choi K, Song IC, Han MH, Leary JJ, Yuk SA, Kwon IC, Kim K, Jeong SY. Tumor targeting chitosan nanoparticles for dual-modality optical/MR cancer imaging. *Bioconjug Chem* 2010; 21: 578-582

编辑 李军亮 电编 鲁亚静