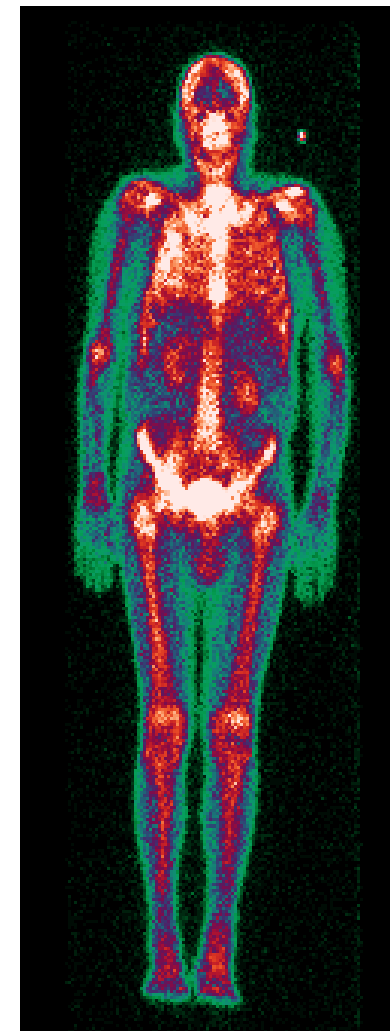




第七章 分子影像技术

- ❖ 1. 分子影像的基本原理
- ❖ 2. 分子影像探测方法
- ❖ 3. 核医学分子成像
- ❖ 4. 磁共振分子成像





一、分子影像学

- ❖ 现在的**CT**、**MRI**、**B超**等技术已经充分满足了观察解剖结构的要求。
- ❖ 许多错综复杂的临床问题已经不能用单纯的解剖结构变化来解释。
- ❖ 医学影像学已经发展可以观察人体内分子水平的变化，可以用影像的形式从分子水平展示正常及病变组织的结构和功能变化信息，可进行**细胞和分子水平**上生物进程的体内描述和测量，称为**分子影像学**。



7.1 分子影像的基本原理

二、基本原理

- ❖ 分子影像（**molecular imaging**）是指通过把分子和细胞**生物学探针**与现代精密仪器（如**SPECT**、**PET**、**PET-CT**、**NMR**等）结合，对活体生物或人体内的**分子或细胞事件**（如细胞内信号传导、血管生成、细胞凋亡和肿瘤生成等）进行**实时**和**非侵入式**（无损伤）的成像技术。
- ❖ 分子影像技术对于生物学的研究以及疾病的诊断和治疗具有重要意义。



7.1 分子影像的基本原理

- ❖ 以肿瘤为例，常规的医学影像技术通常检测病灶的**物理形状**，主要反映的是肿瘤疾病的**后期状况**；而分子影像学则可能在还没有出现临床症状时，检测肿瘤早期疾病的**生物学特性**，如癌前分子改变、基因变化、肿瘤细胞标志物、生长动力学等，它为肿瘤的早期诊断提供了可能性。



7.1 分子影像的基本原理

三、分子探针

- ❖ 分子影像技术的特点是检测和观察人体内部的某种特定的分子。
- ❖ 在大多数情况下，分子影像技术是选择某一种分子从体外注入到体内，它们在人体内部参与生理活动，并且和体内细胞中的另一种特定的分子相结合。
- ❖ 这种体外注入的分子的作用就是到人体内部参与生理活动，并且探查人体内部某种特定的分子。因此这种注入的分子称为分子探针。



7.1 分子影像的基本原理

- ❖ 为了使的分子探针能够起到“示踪”的作用，使得在体外能够探测到分子探针在体内的分布情况，有时在分子影像技术中使用放射性核素来标记分子探针。即通过某中技术把放射性核素和分子探针结合起来，使得分子探针带上特殊的“标记物”，可以在体外测量这些标记物发射的射线，进而对分子进行成像。
- ❖ （类似利用警犬追捕逃犯）



7.1 分子影像的基本原理

- ❖ 通常用放射性核素标记的分子探针是一些**化合物**，它们可以在人体内部运转和吸收，参与体内的各种生理活动。
- ❖ 由于一定的**靶分子**通常是集中在人体某些组织中，当分子探针和靶分子结合起来之后，使这些标记化合物在体内一些**特定的组织中**分布和聚集。
- ❖ **对放射性核素的要求**：（1）能够与分子探针紧密结合（不能脱落，否则会产生**假象**）；
（2）放射线具有一定的能量；（3）半衰期长短合适。

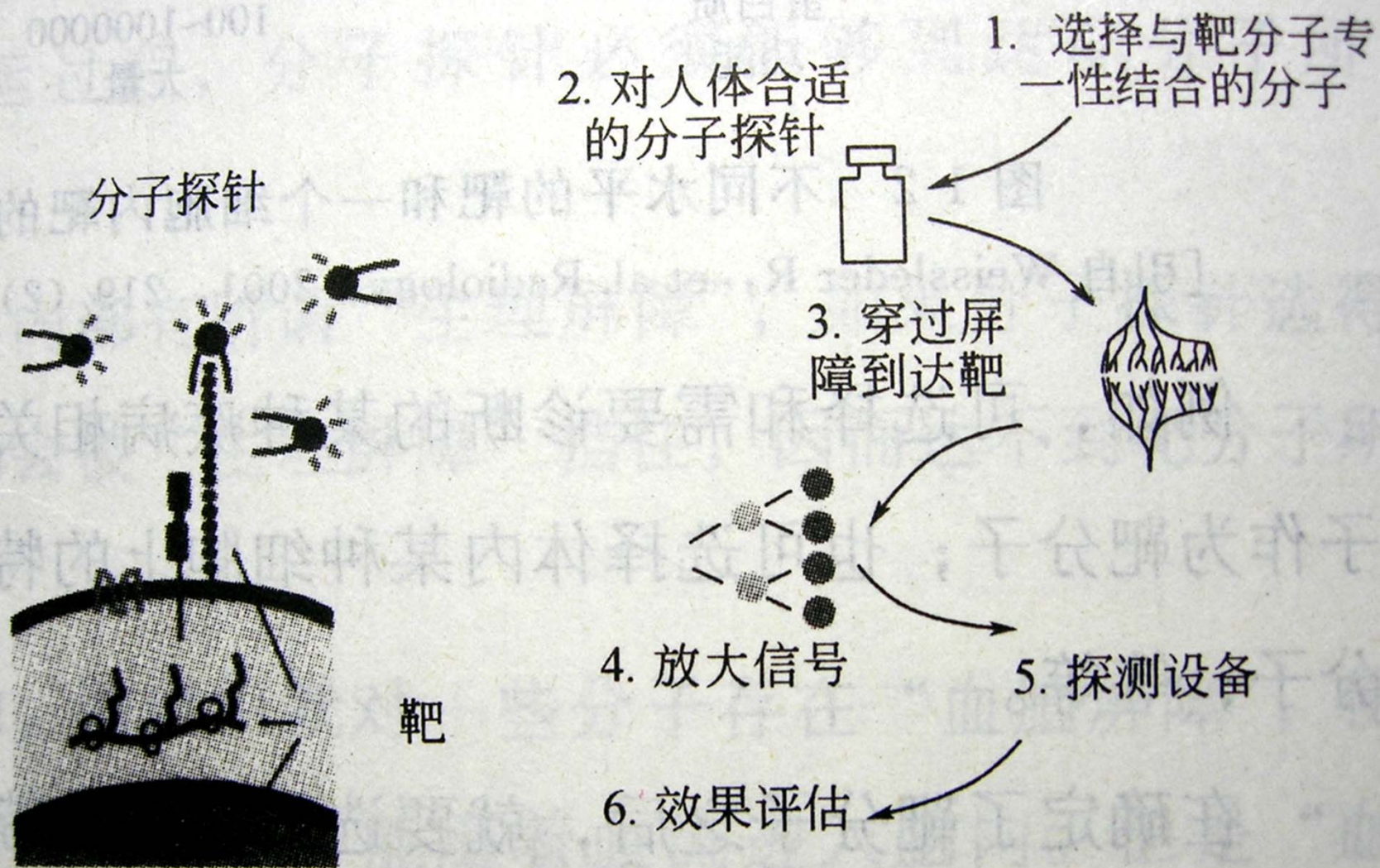


图 1-1 分子影像技术示意

[引自 Weissleder R, et al. Radiology, 2001, 219 (2): 316~333]



7.1 分子影像的基本原理

❖ 分子探针的选择：

- (1) 根据医学诊断的要求，确定所要研究的体内**靶分子**（比如和某种疾病相关的分子）；
- (2) 然后再选择与靶分子**特异性结合**的分子作为分子探针；

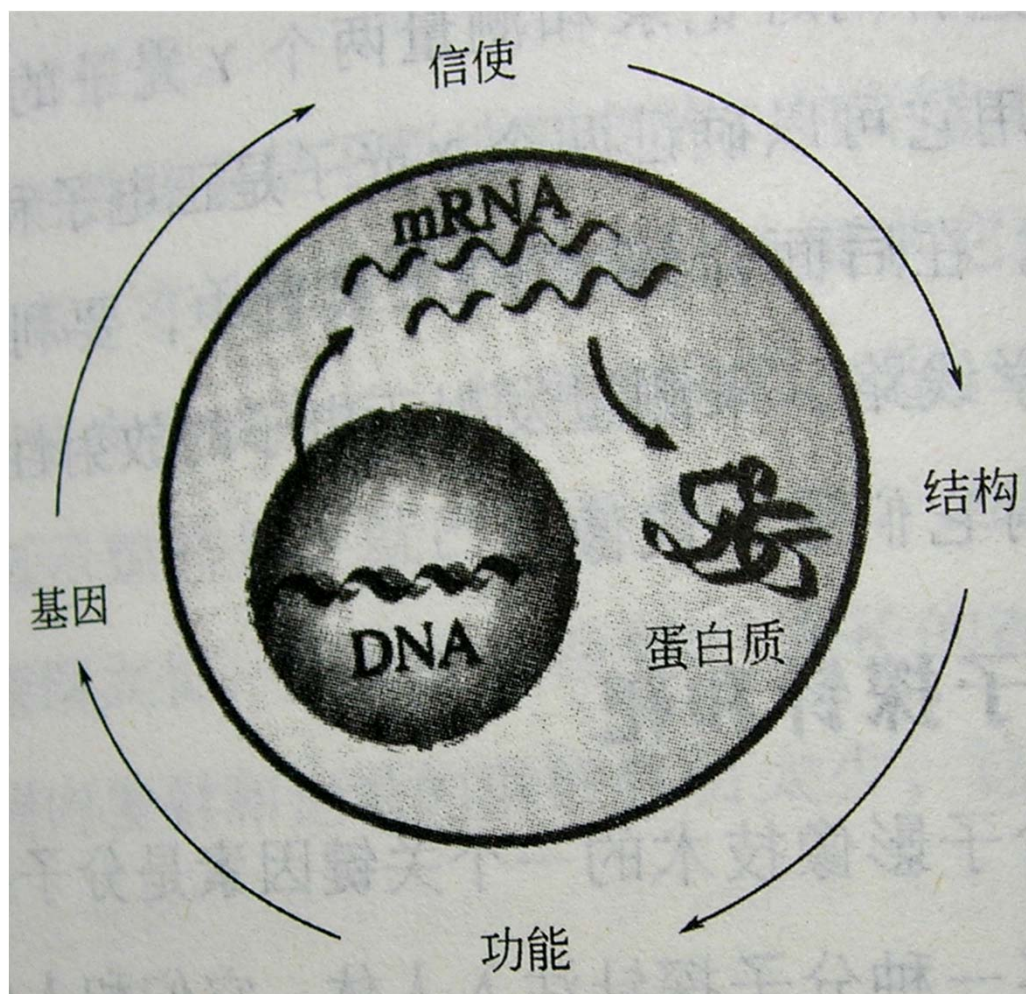
所谓**特异性结合**，就是只和特定的靶分子结合，而不会和其它无关的分子结合起来（有点象钥匙和锁的关系）。

- (3) 分子探针必须对人体无害，没有副作用。



7.1 分子影像的基本原理

❖ 不同水平的靶和一个细胞内靶的数量



靶	数量 / 细胞
基因 (DNA)	2
信使	50~1000
蛋白质	100~1000000
功能	大量



7.1 分子影像的基本原理

四、结构成像、功能成像与分子成像

- ❖ **结构成像**：针对活体内部的**结构**（如骨骼形状、脑白质分布等）来成像，给出活体内部结构的图像；一般是**静态**成像；
- ❖ **功能成像**：针对活体内部的**功能**（如血流速度、葡萄糖代谢等）来成像，给出活体内部功能的图像；一般是**动态**成像；
- ❖ 在进行功能成像时，通常也要进行结构成像。主要是因为目前功能成像的图像不如结构成像的图像清晰。通常是用结构图像作为功能图像中**功能定位**的参考。



7.1 分子影像的基本原理

- ❖ 功能成像和人体内部分子有关系。
- ❖ 比如，在**fMRI血流成像**时，成像结果对血流中的含氧量的水平比较灵敏；
- ❖ 在**fMRI葡萄糖代谢成像**时，成像结果对葡萄糖分子的代谢比较灵敏。



7.1 分子影像的基本原理

❖ 功能成像就是分子成像吗？

——NO.

- ❖ 主要区别在于，功能成像通常没有特异性，而分子成像要求有特异性。
- ❖ 分子成像技术中要求的特异性，是指只对人体内部特定种类的分子来“拍照”。
- ❖ 传统的医学影像技术中，是以人体内部的物理特性（如物质密度、散射本领、质子密度等）或生理特性（如血流量、葡萄糖代谢率等）作为成像对比度的源。没有特异性。



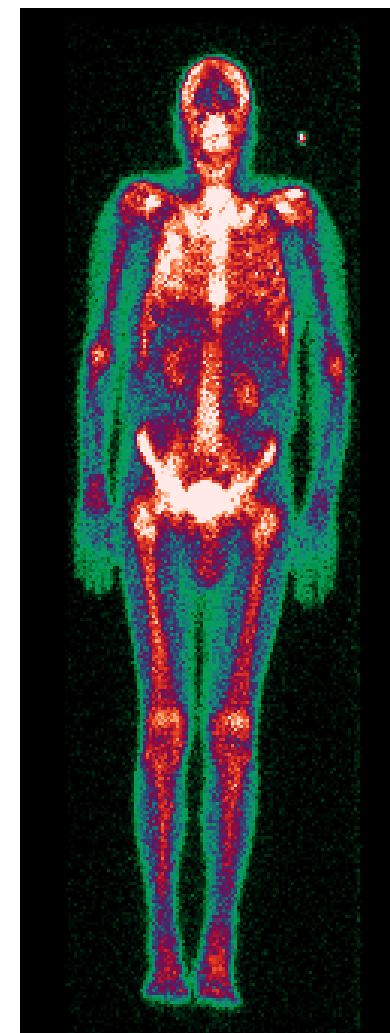
7.1 分子影像的基本原理

- ❖ 比如**fMRI血流成像**，即使测量到人体某个部位的血流有异常，但无法确定这是由体内哪些分子的异常活动引起的，即诊断的特异性不够高，所以**不能说是分子成像**。
- ❖ 由此可见，**功能成像技术**（**宏观**）还不够理想，需要把现在的功能成像技术再进一步。需要发展在分子水平上对人体内部特定分子进行“拍照”的新技术——**分子影像技术**（**微观**）。
- ❖ 在分子影像技术中，是以特定的分子作为成像对比度的源。由于分子探针只指示出特定的靶分子，所以**成像的对比度可以很高**。



第七章 分子影像技术

- ❖ 1. 分子影像的基本原理
- ❖ 2. 分子影像探测方法
- ❖ 3. 核医学分子成像
- ❖ 4. 磁共振分子成像





7.2 分子影像探测方法

一、分子影像技术常用的探测方法

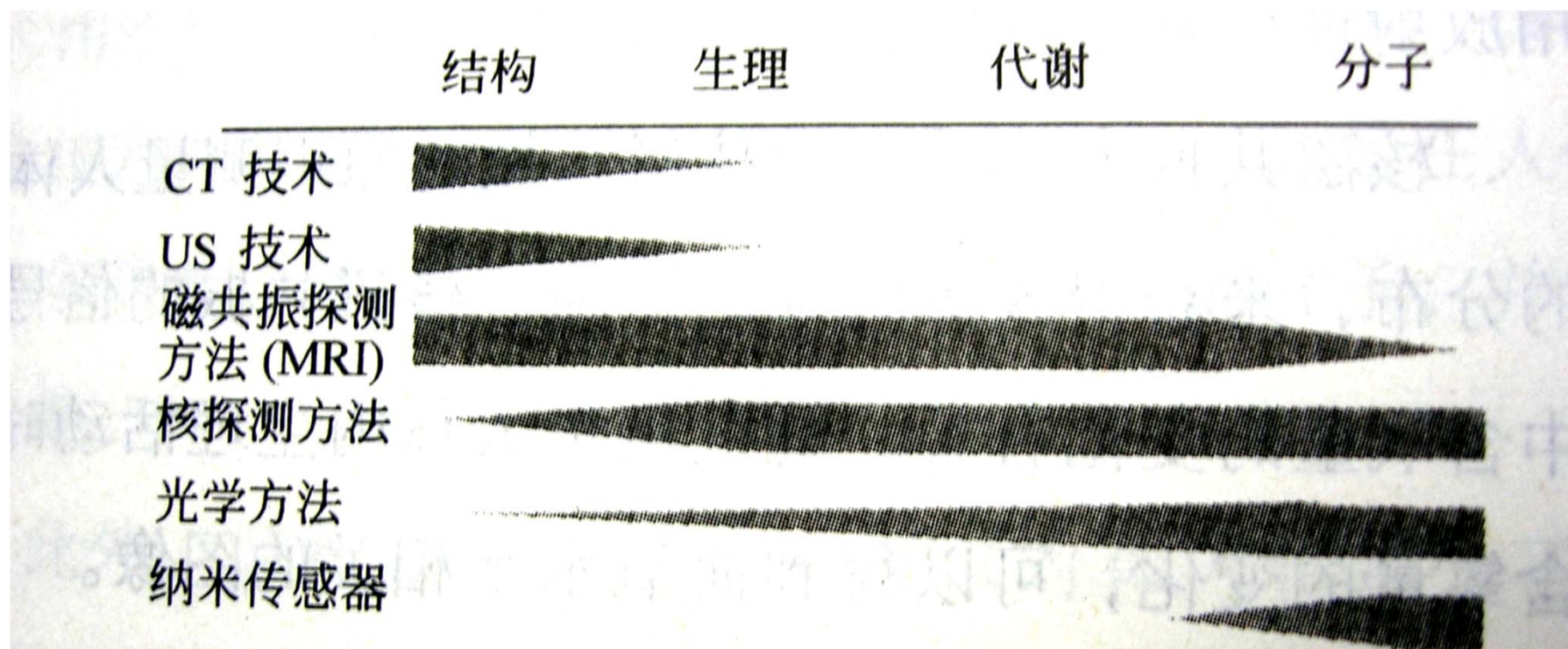


图 1-3 各种影像技术的比较

[引自 Weissleder R, et al. Radiology, 2001, 219 (2): 316~333]



7.2 分子影像探测方法

1. 核探测方法（PET、SPECT等）

用放射性核素标记分子探针并进行分子成像。**探测灵敏度高**（指仪器探测体内少量分子的能力）。

2. 核磁共振方法（MRS等）

基于**BOLD**原理的**fMRI**测量的是血氧水平情况，缺乏特定化学分子的特异性。

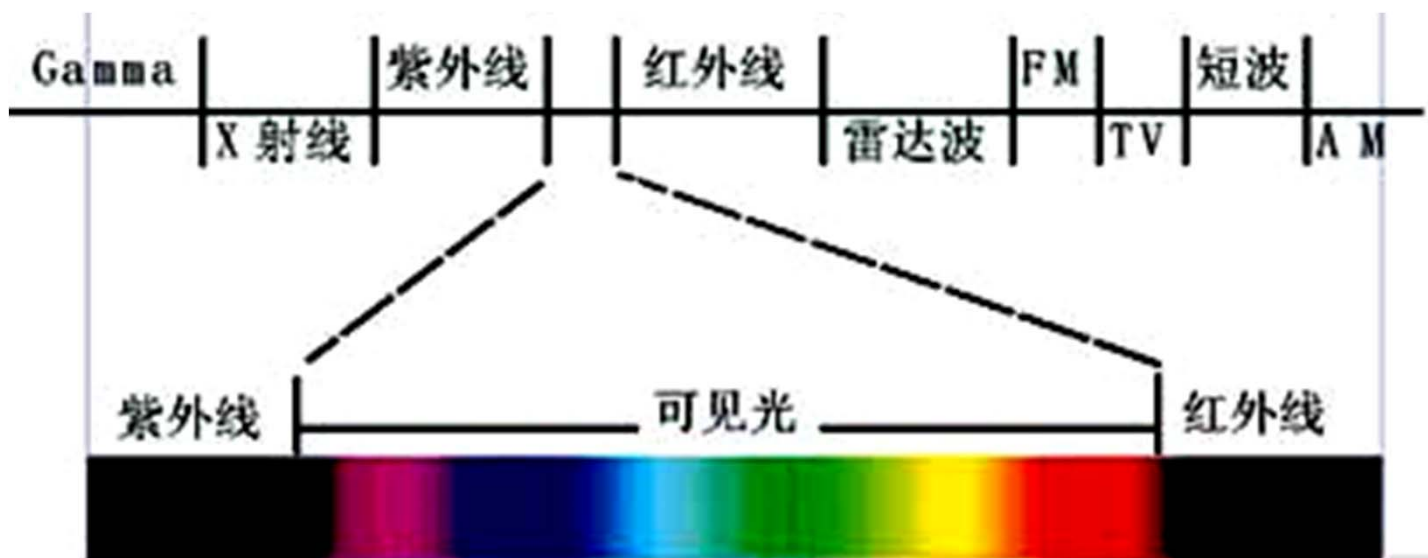
核磁共振波谱（**MRS**）测量的是化合物分子情况的改变引起的**化学位移**，具有分子特异性。



7.2 分子影像探测方法

3. 光学方法（红外透照技术、红外热图等）

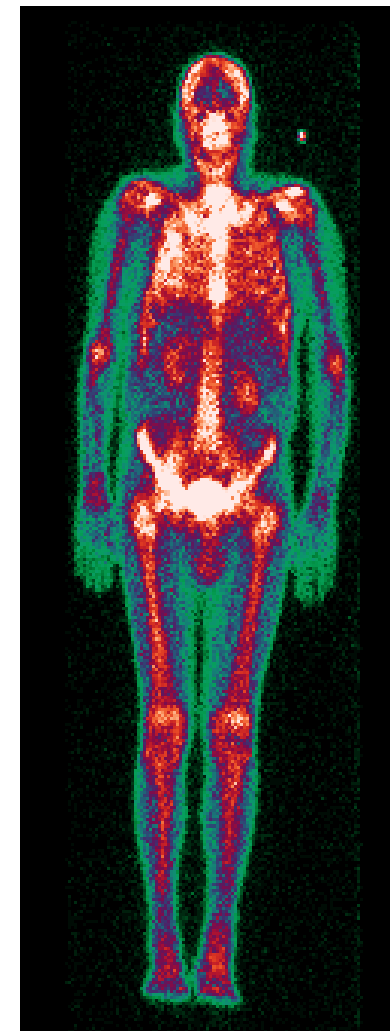
- ❖ 光学成像方法一般利用近红外光作为光源，测量从体内穿出的光。
- ❖ 可以了解近红外光在体内的传播情况。波谱分布可以反映体内分子的情况。





第七章 分子影像技术

- ❖ 1. 分子影像的基本原理
- ❖ 2. 分子影像探测方法
- ❖ 3. 核医学分子成像
- ❖ 4. 磁共振分子成像





7.3 核医学分子成像

一、关于 PET 和 SPECT

- ❖ 都是记录 γ 射线来成像，或是放射性核素发射的 γ 射线（SPECT），或是放射性核素中的正电子与组织内的负电子相遇发生湮灭反应发射的 γ 射线（PET）。
- ❖ 通常用闪烁晶体（成为闪烁计数器或闪烁探测器）记录吸收 γ 射线，并转换成可见光；然后光电倍增管转换成电信号进行记录。

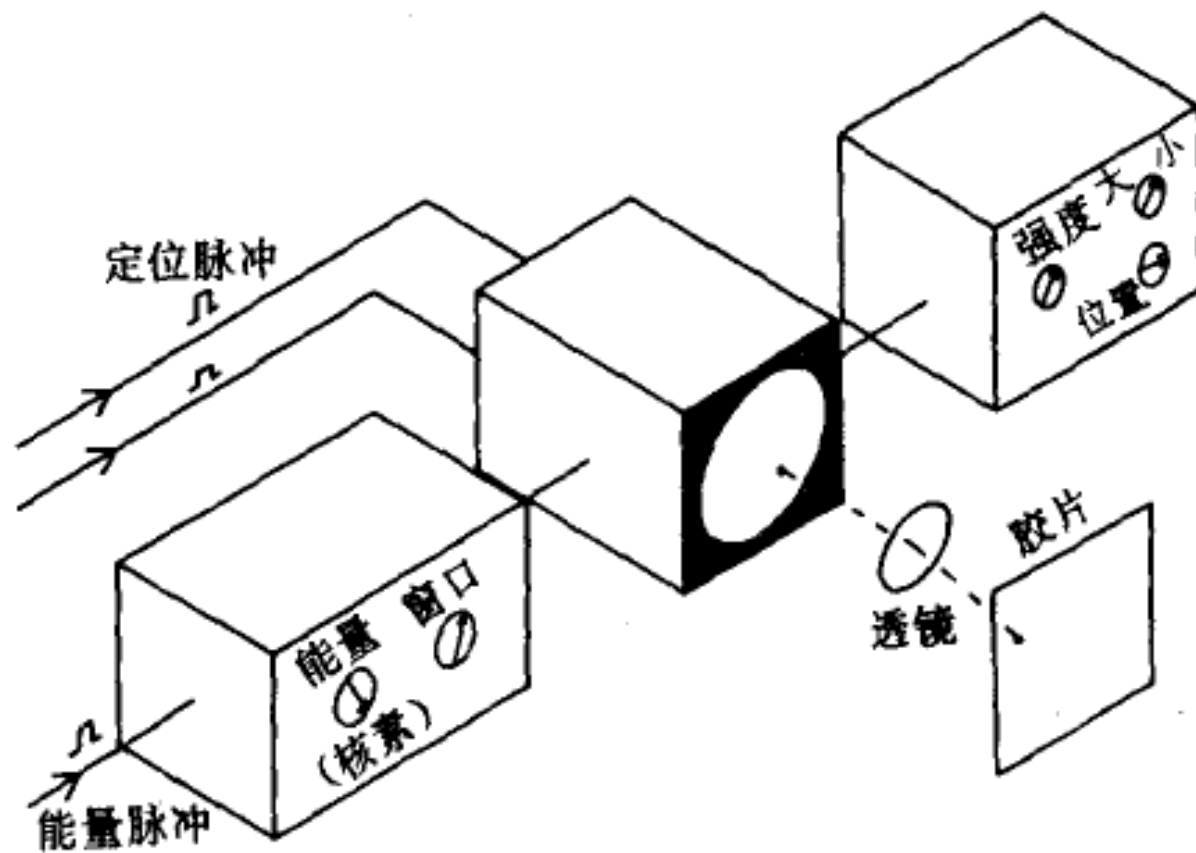
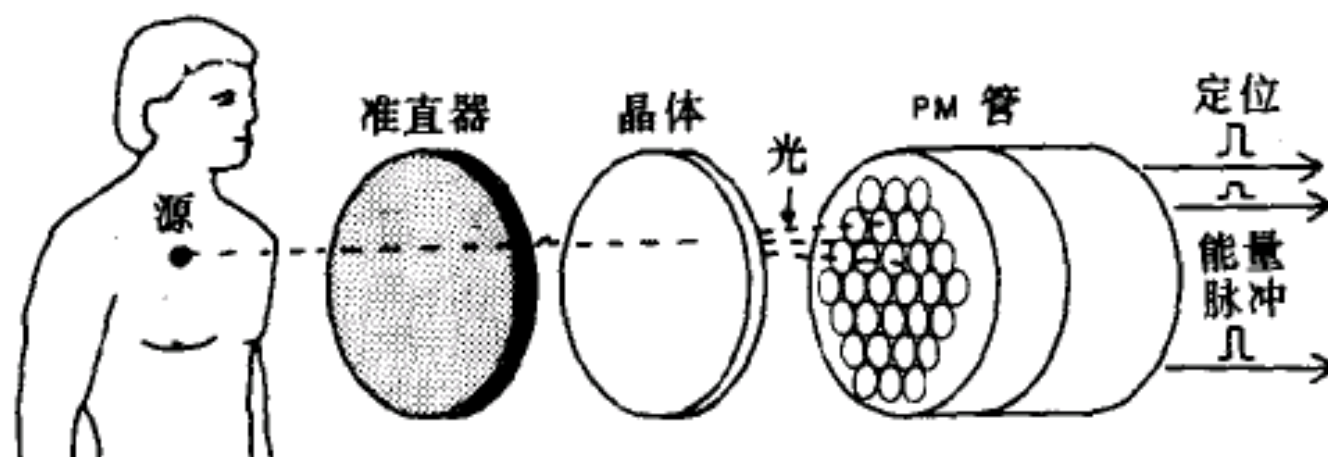
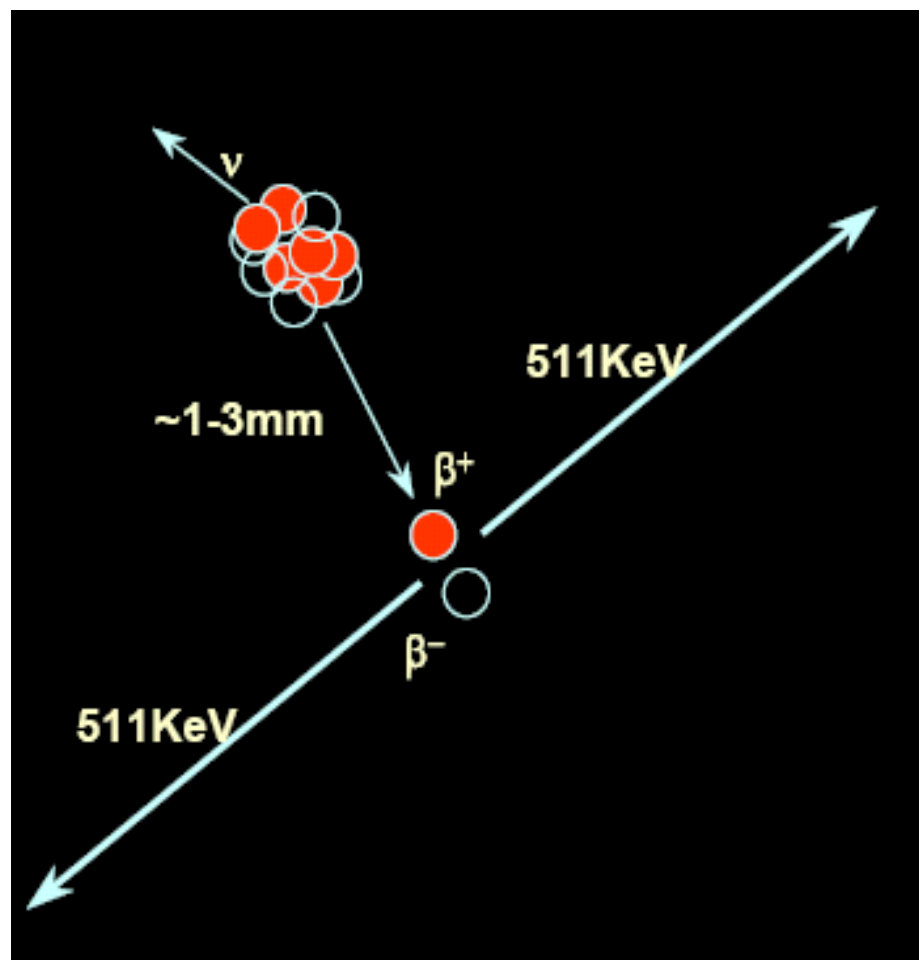
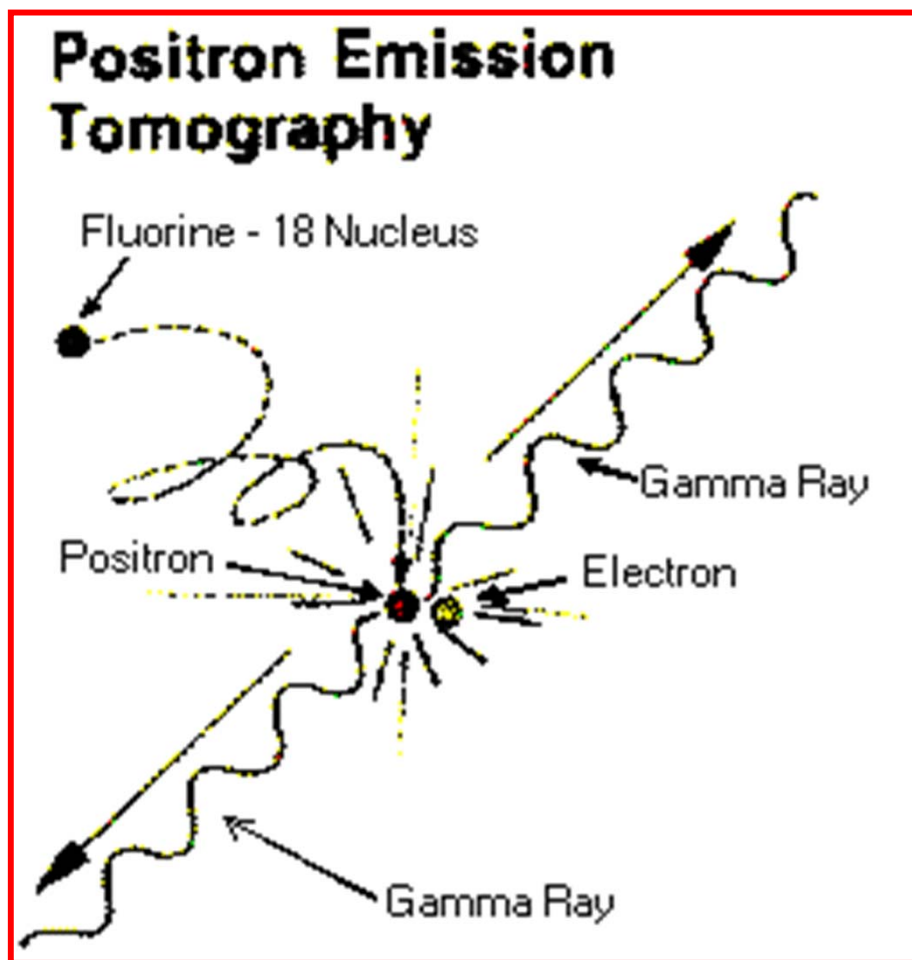


图 29-1 γ 照相机的组成



7.3 核医学分子成像

二、PET影像分辨率的极限：



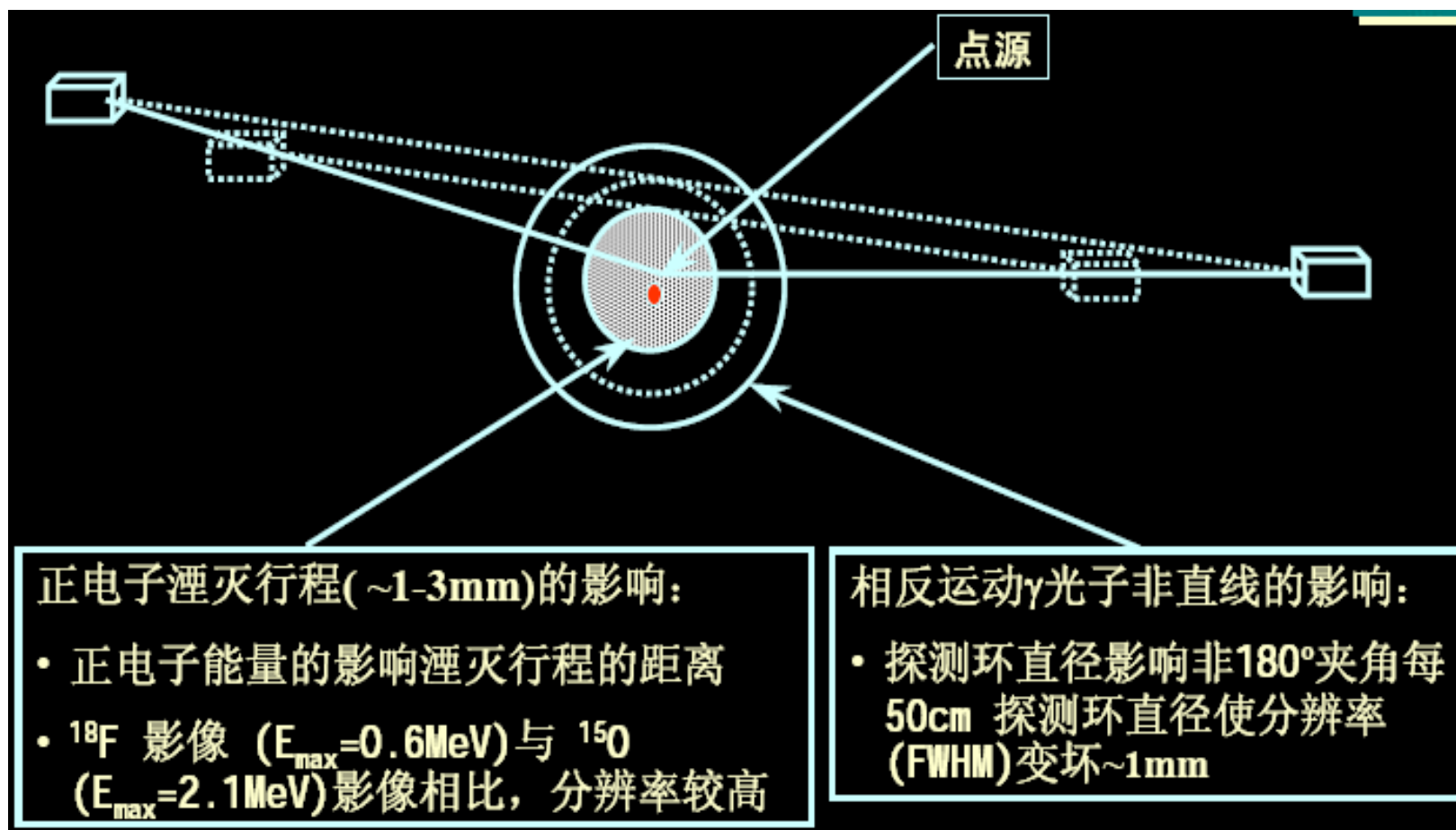


7.3 核医学分子成像

- ❖ 正电子湮灭作用过程中粒子的动量的变化会导致**511 keV**光子在探测野中产生约**4‰**弧度的**不确定性偏离**。
- ❖ 对探测环横断面视野直径为**70cm**的**PET**，会导致**2—3mm**的**位置不确定性**。
- ❖ 这一微小偏差，以及正电子发射位置与湮灭辐射的发生点之间存在**微小间距**，使**PET**的分辨率有一极限值制约。
- ❖ 对大视野（**FOV**）**PET**而言，最高分辨率约为**3—4mm**。



7.3 核医学分子成像



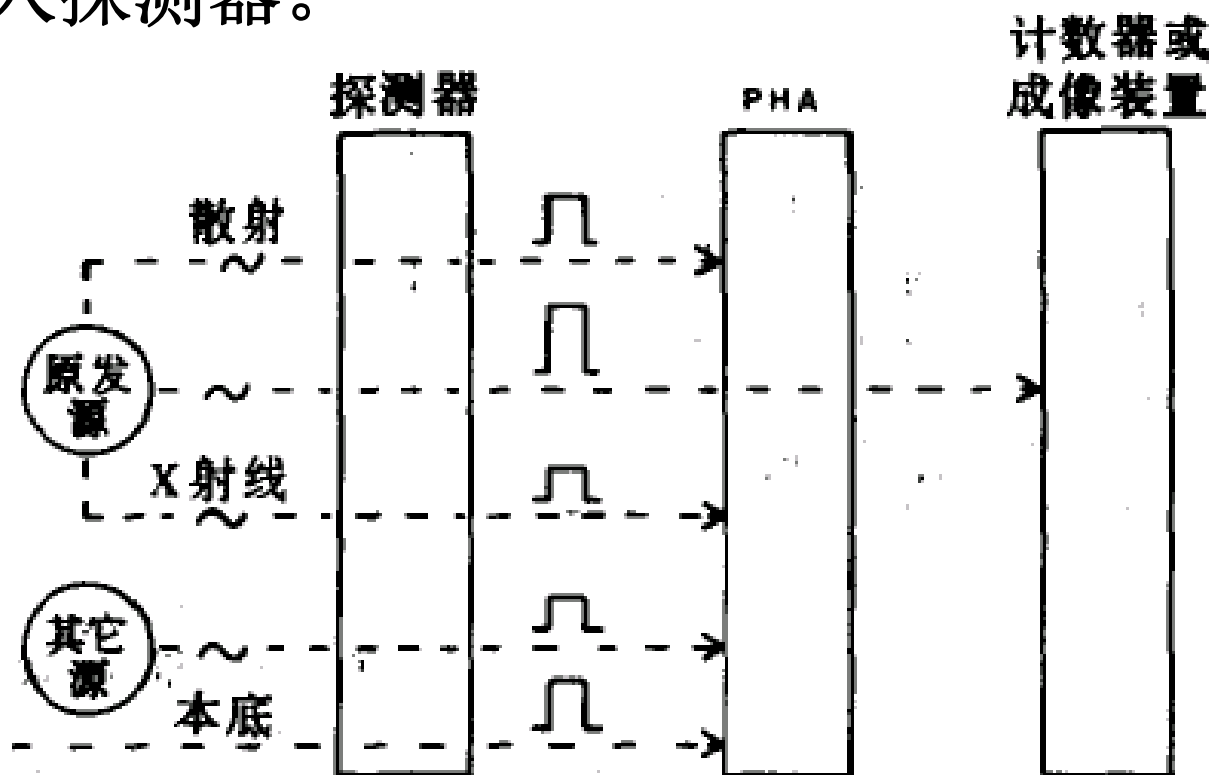
PET (人体) 影像分辨率的极限约为: $\sim 2\text{mm}$



7.3 核医学分子成像

三、关于能谱测量的利用

在**PET**和**SPECT**中，只希望对来自体内的原发辐射源作出响应（计数）。但其它源的辐射不可避免的进入探测器。





7.3 核医学分子成像

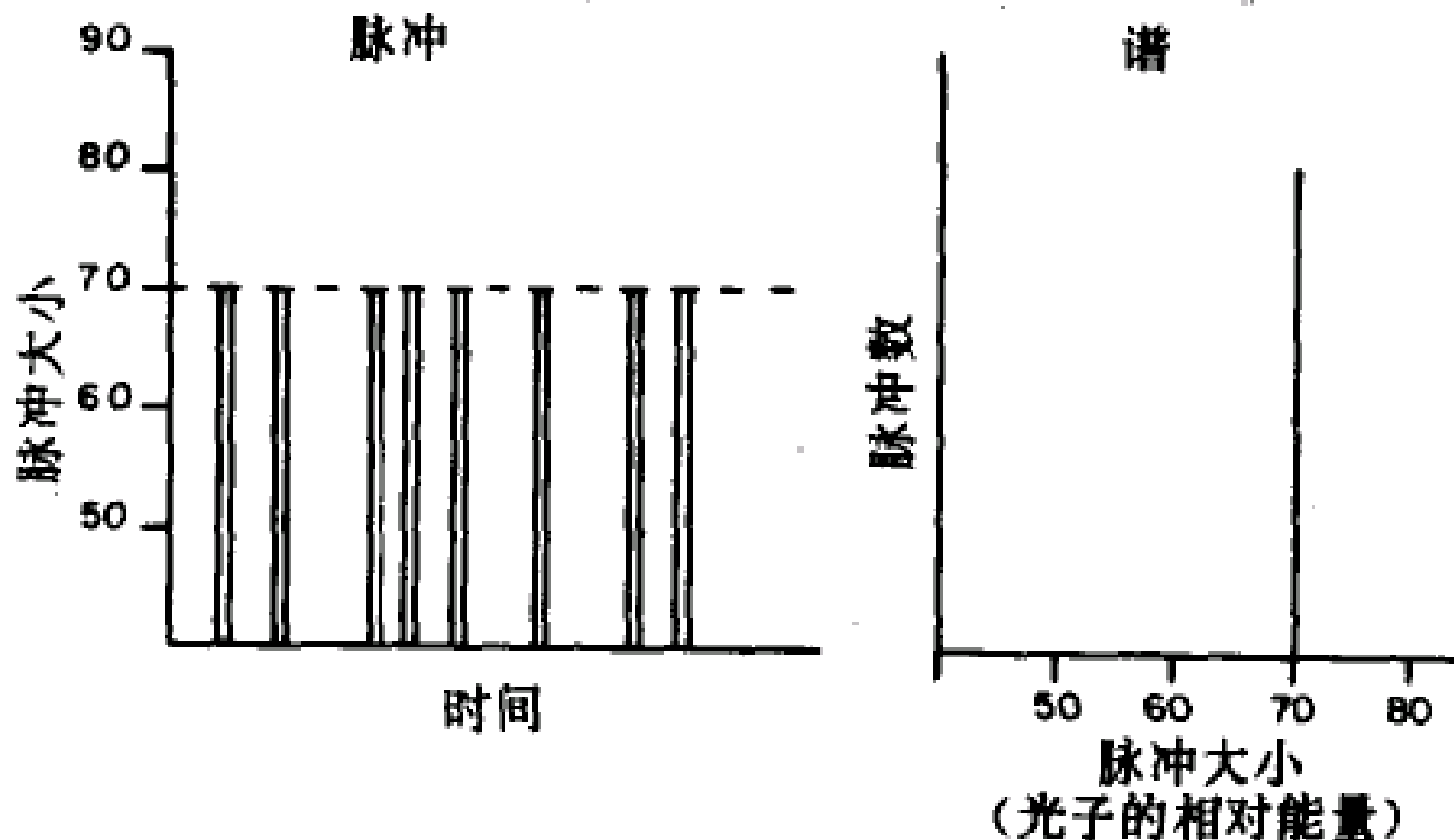


图 29-11 能够从单能辐射源和理想探测器得到的脉冲谱



7.3 核医学分子成像

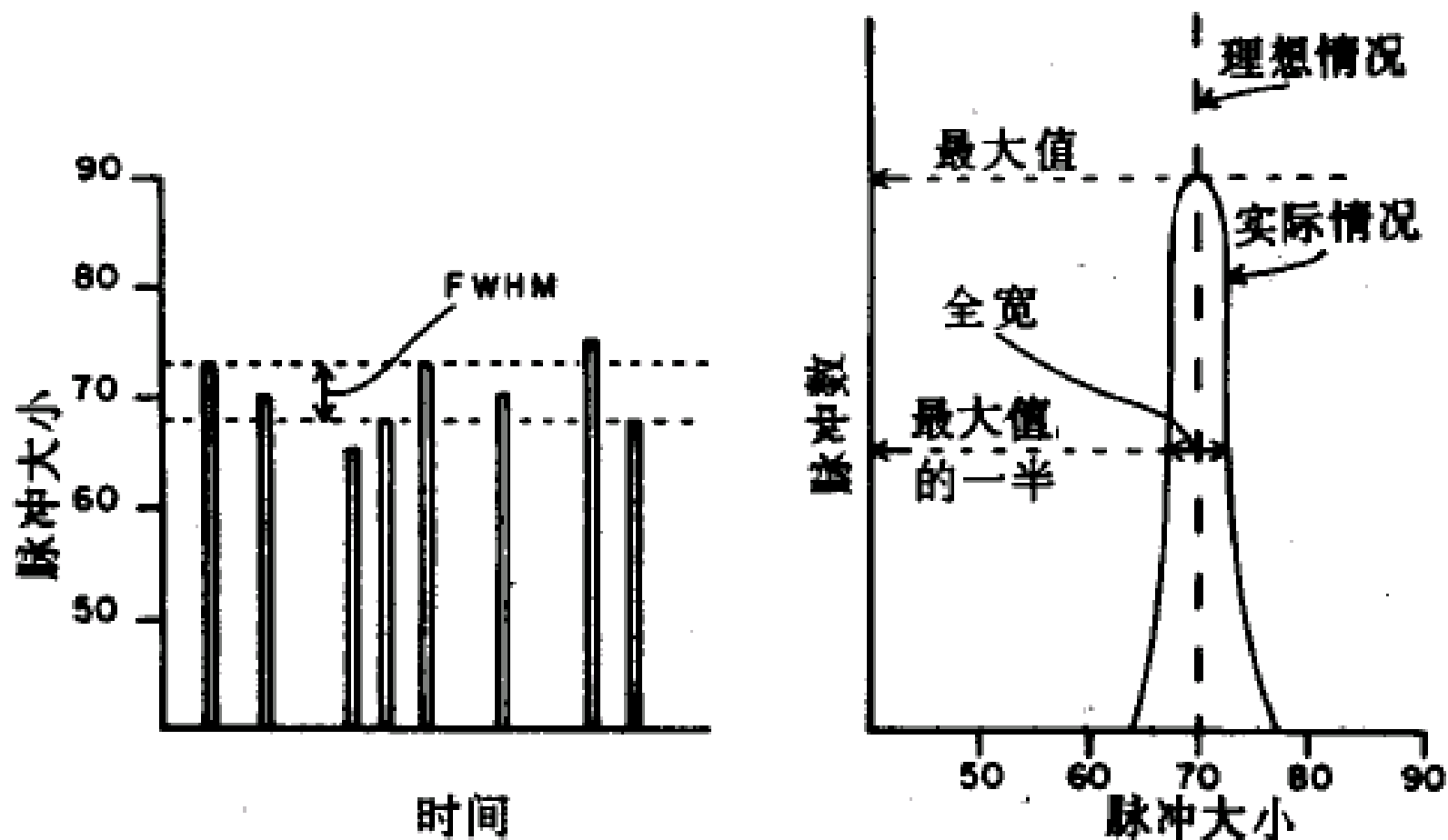


图 29-13 由单能辐射源和典型探测器得到的脉冲谱



7.3 核医学分子成像

康普顿作用是一种只有部分能量被吸收而产生一个能量被减小的光子的过程。

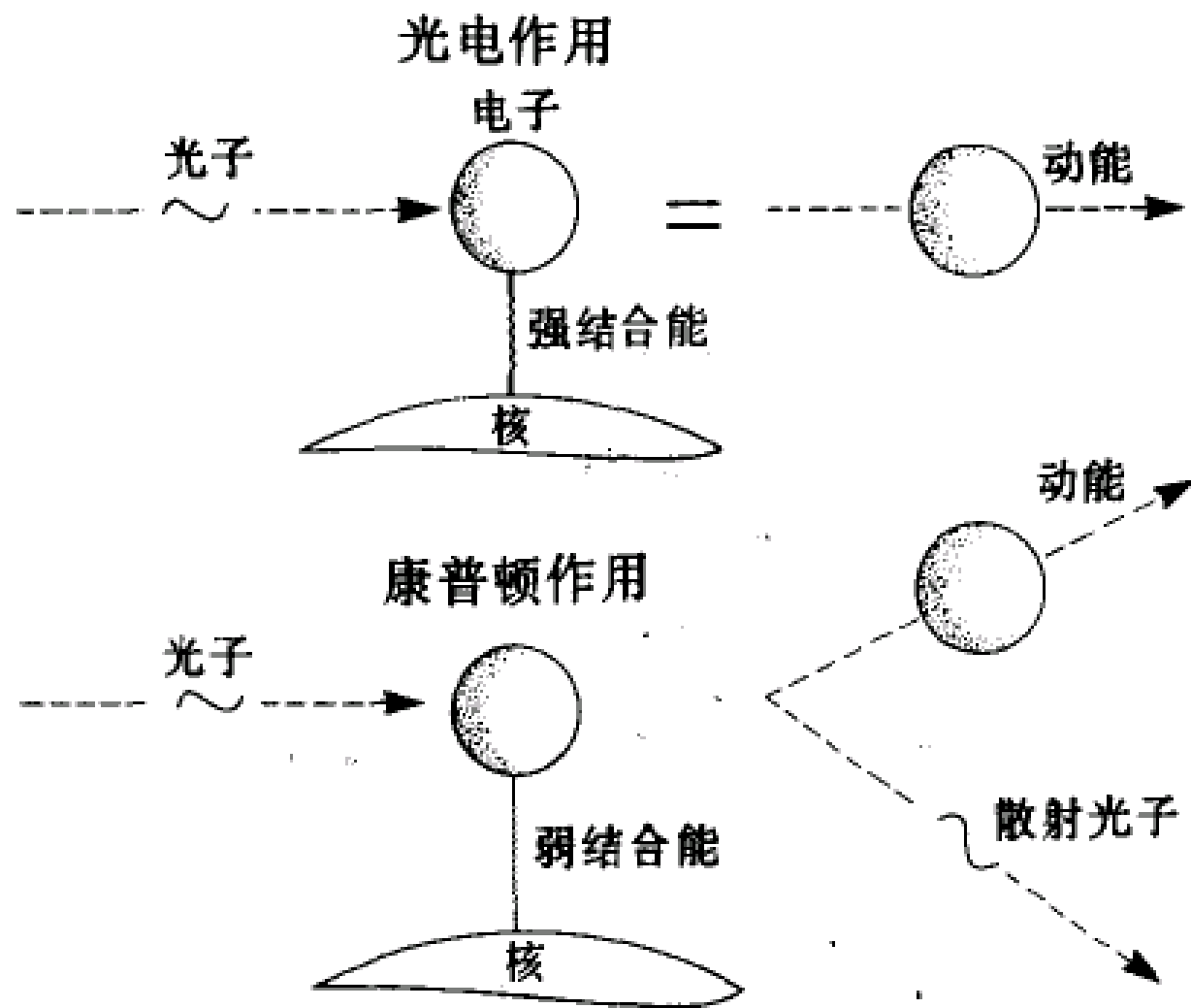


图 10-2 光子和电子间的两种基本相互作用



7.3 核医学分子成像

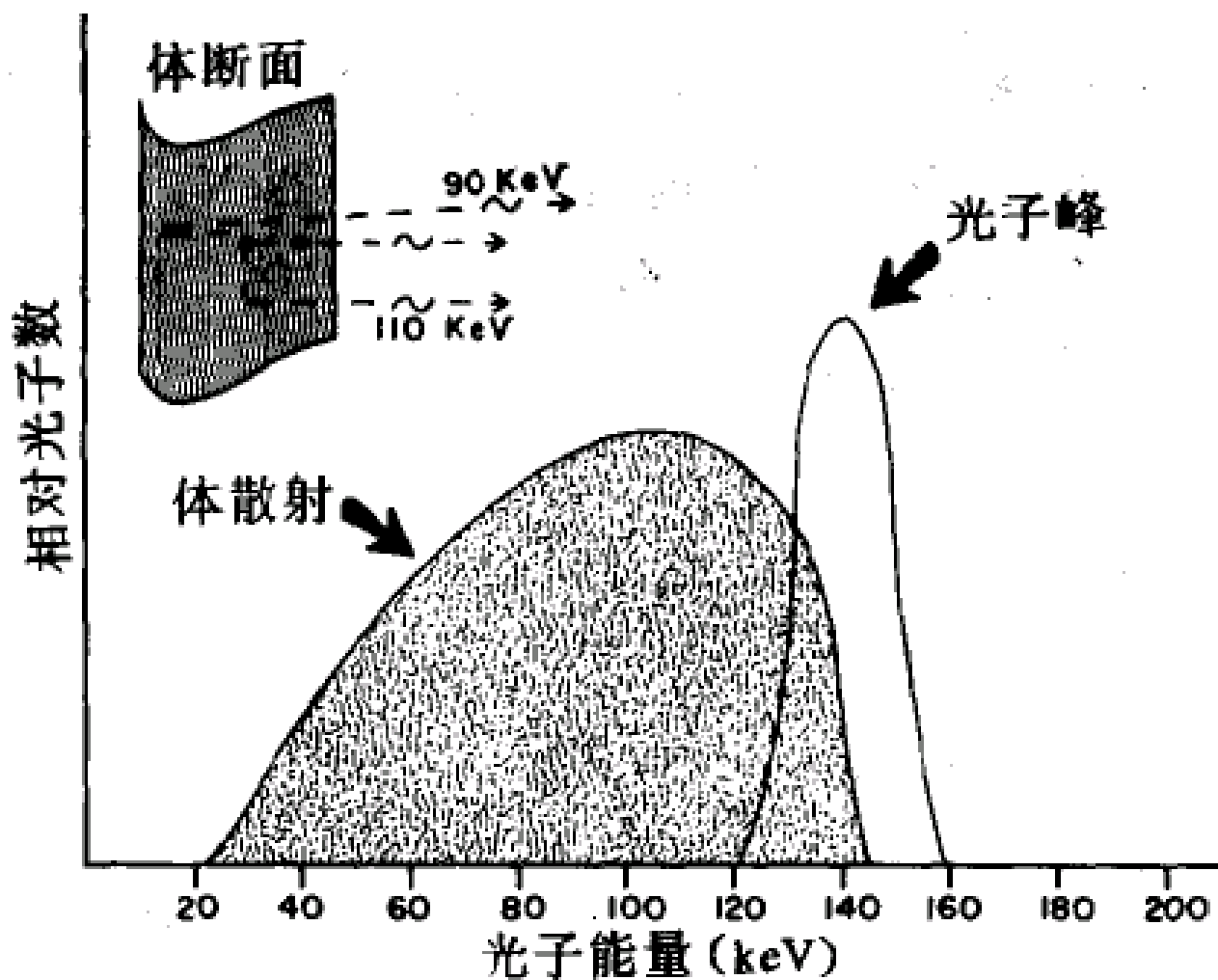


图 29-14 在体内由康普顿作用产生的谱成分



7.3 核医学分子成像

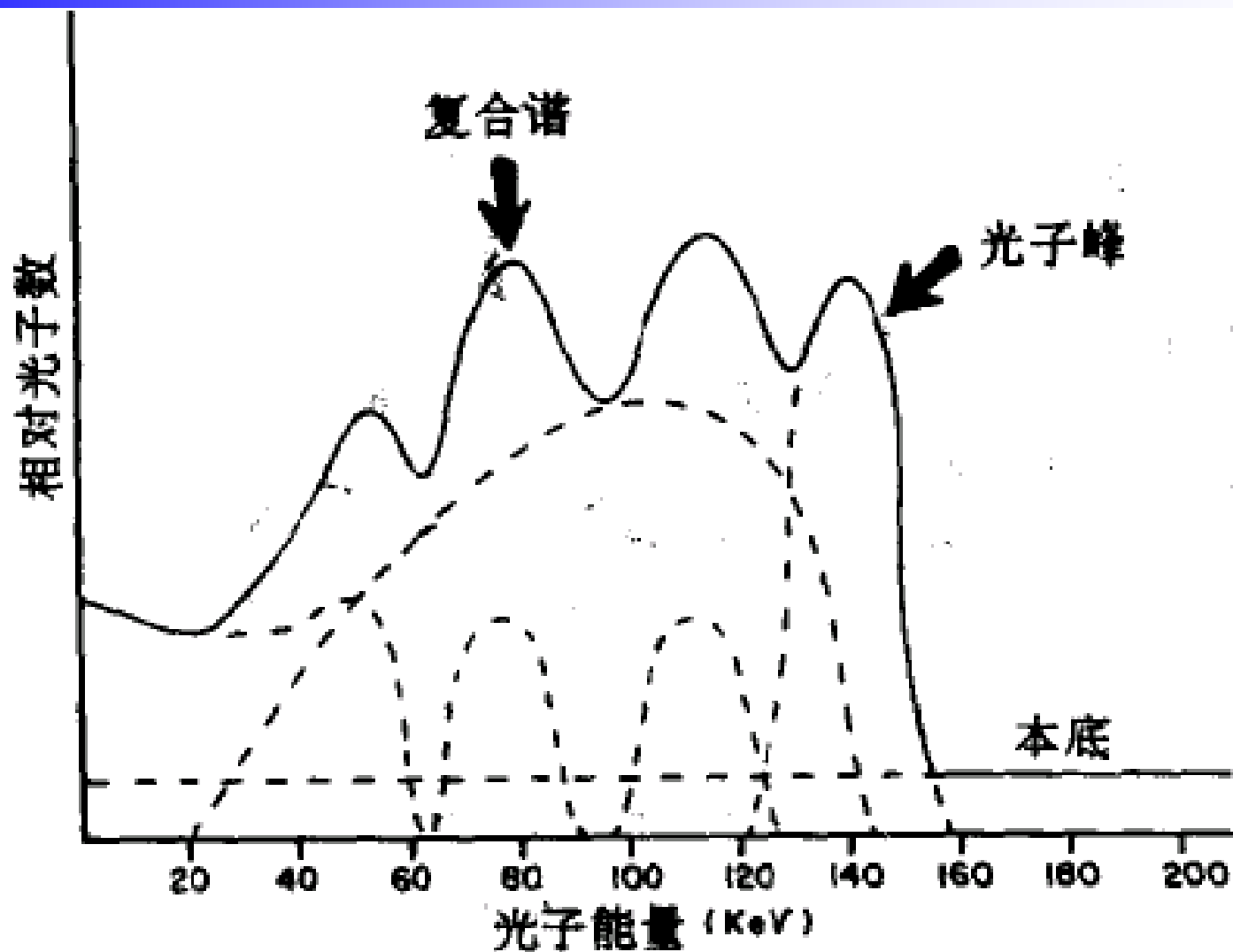


图 29-16 各种不同谱成分相加而得到的复合谱



7.3 核医学分子成像

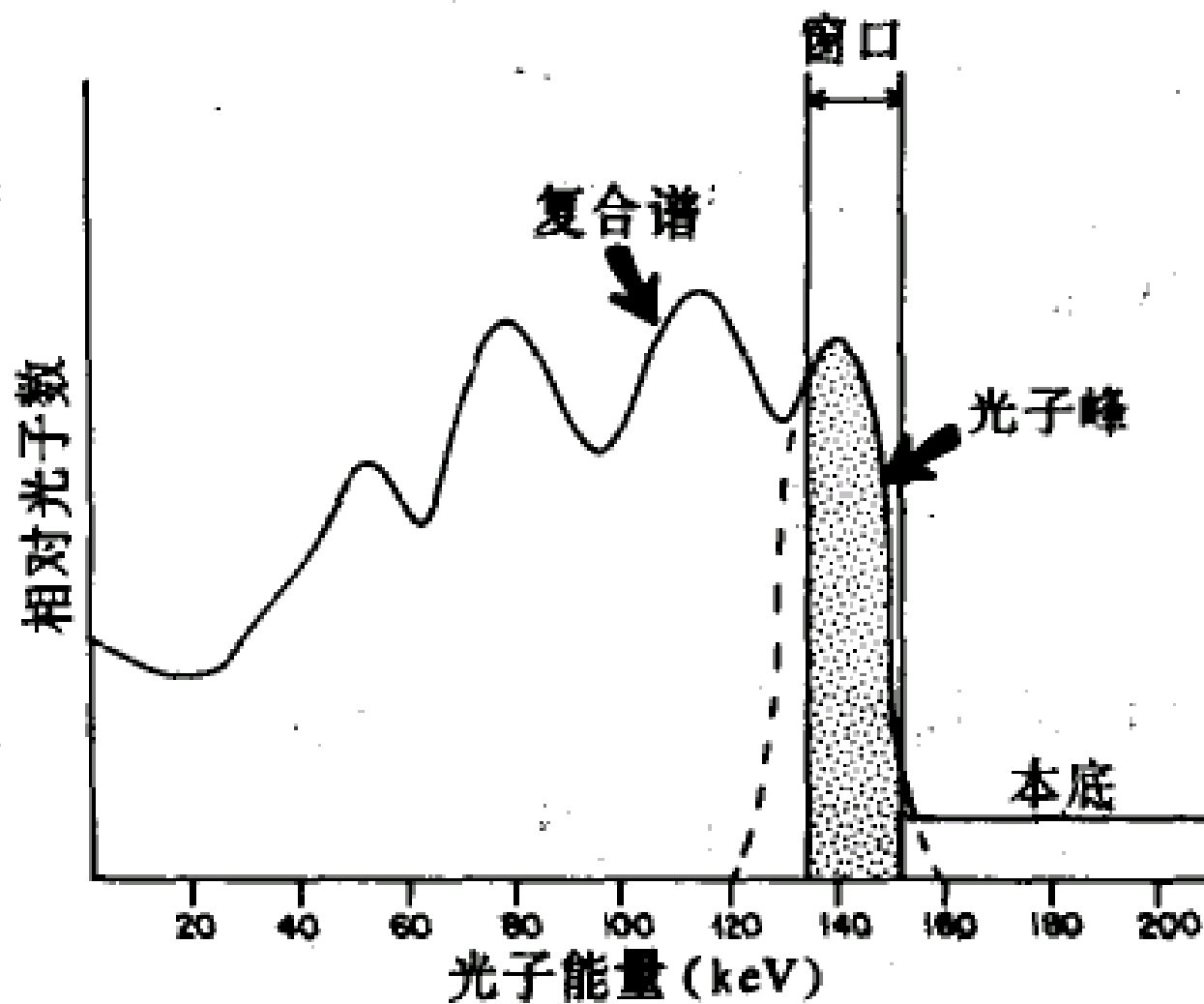


图 29-18 从谱的其它成分中选择出光子峰



7.3 核医学分子成像

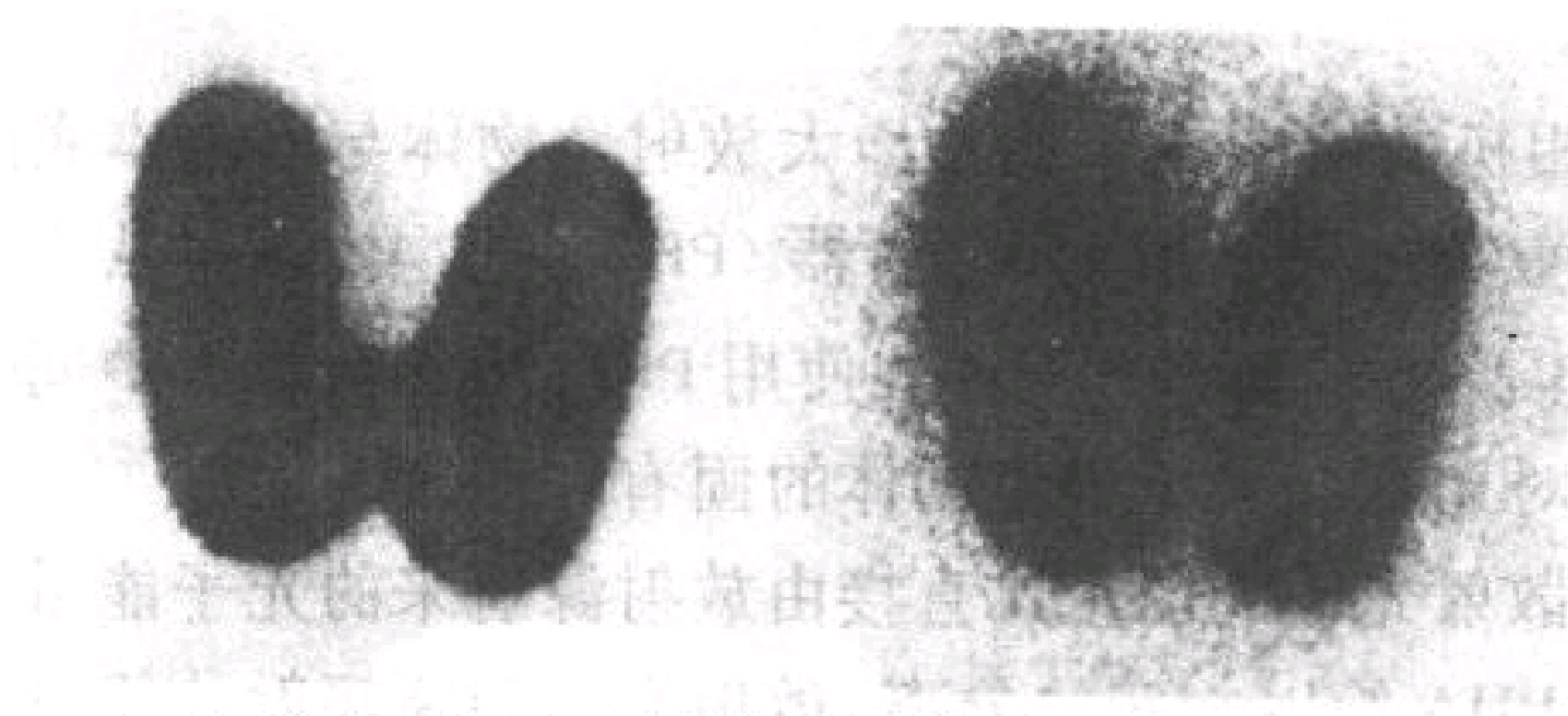
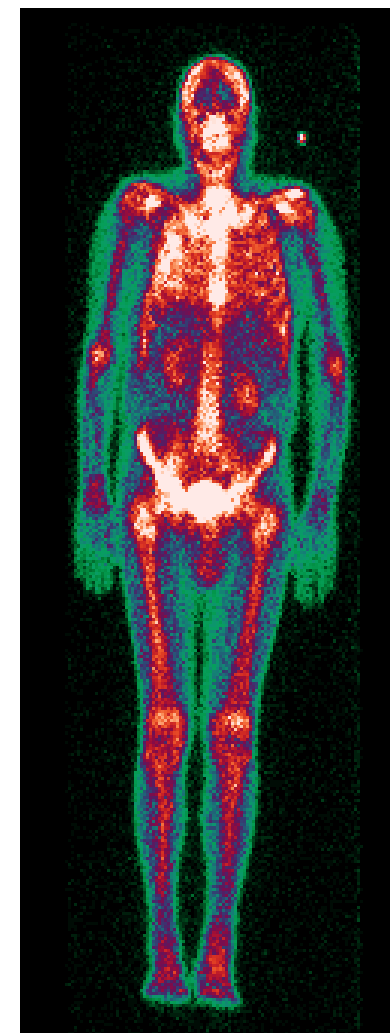


图 30-3 没有和有散射辐射时放射性物体所成的图像



第七章 分子影像技术

- ❖ 1. 分子影像的基本原理
- ❖ 2. 分子影像探测方法
- ❖ 3. 核医学分子成像
- ❖ 4. 磁共振分子成像





7.4 磁共振分子成像

一、概述

- ❖ 磁共振的分子水平成像广义上可以分为**磁共振功能成像**（**functional MRI**）和**MRI分子成像**。
 - ❖ **fMRI**可以分为
 - 磁共振弥散成像（**diffusion MRI**）
 - 磁共振灌注成像（**perfusion MRI**）
 - 磁共振波谱分析（**MRI spectroscopy, MRS**）
 - 磁共振血氧水平依赖成像（**BOLD**）等。
- 上述这些方法只是间接反应分子活动。



7.4 磁共振分子成像

二、关于MRS

- ❖ 问题：如何知道某种物质在细胞内的含量？
- ❖ 生长发育中，病变中，...，细胞内的物质含量会发生变化；
- ❖ 以前的做法：取出组织→进行分析
- ❖ **MRS**:分子结构的差别→共振频率有差别→接受到的磁共振信号有差别。

由于这种技术是基于磁共振的原理，同时又是根据原子的磁共振波谱的不同进行成像的，所以称为**磁共振波谱成像（分析）**。



7.4 磁共振分子成像

三、MRI分子成像

- ❖ 关于**MRI**分子成像，简单地说，就是采用**磁共振技术**在**分子水平**反映生物体内某些分子的活动过程。
- ❖ 细胞内有众多的结构不同的蛋白质分子。这些分子有着各自的作用（比如负责细胞的分裂和生长，负责细胞对外围环境刺激的反应等）。
- ❖ 这些蛋白质分子的含量就与细胞和人体的疾病密切相关。



7.4 磁共振分子成像

- ❖ 磁共振分子成像的一般做法：
- ❖ 选用特殊的对比剂药物，使其能够进入到特定的细胞中。
- ❖ 对对比剂中的分子采用**MRI**技术进行成像，显示出特定细胞的分布情况。

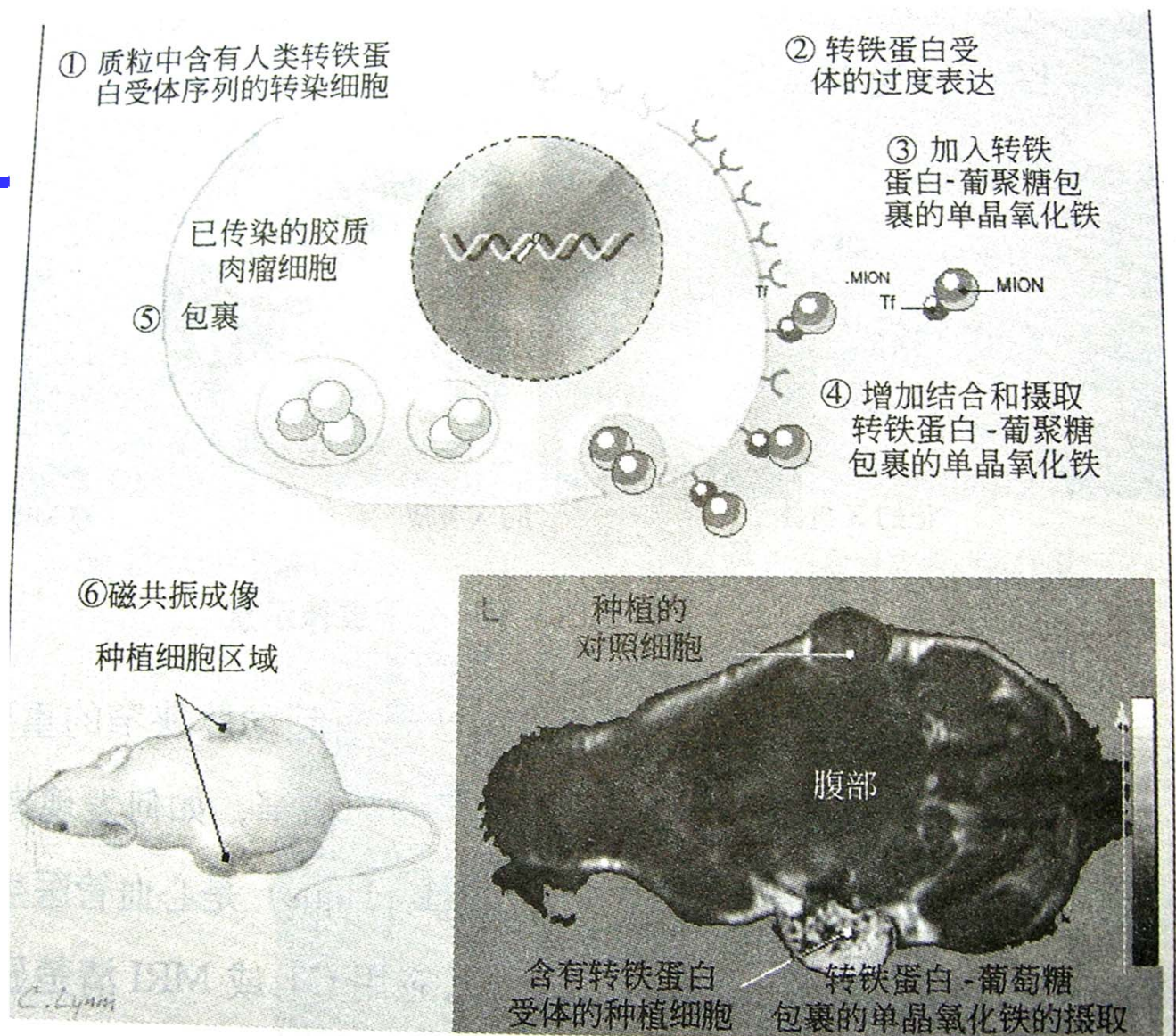
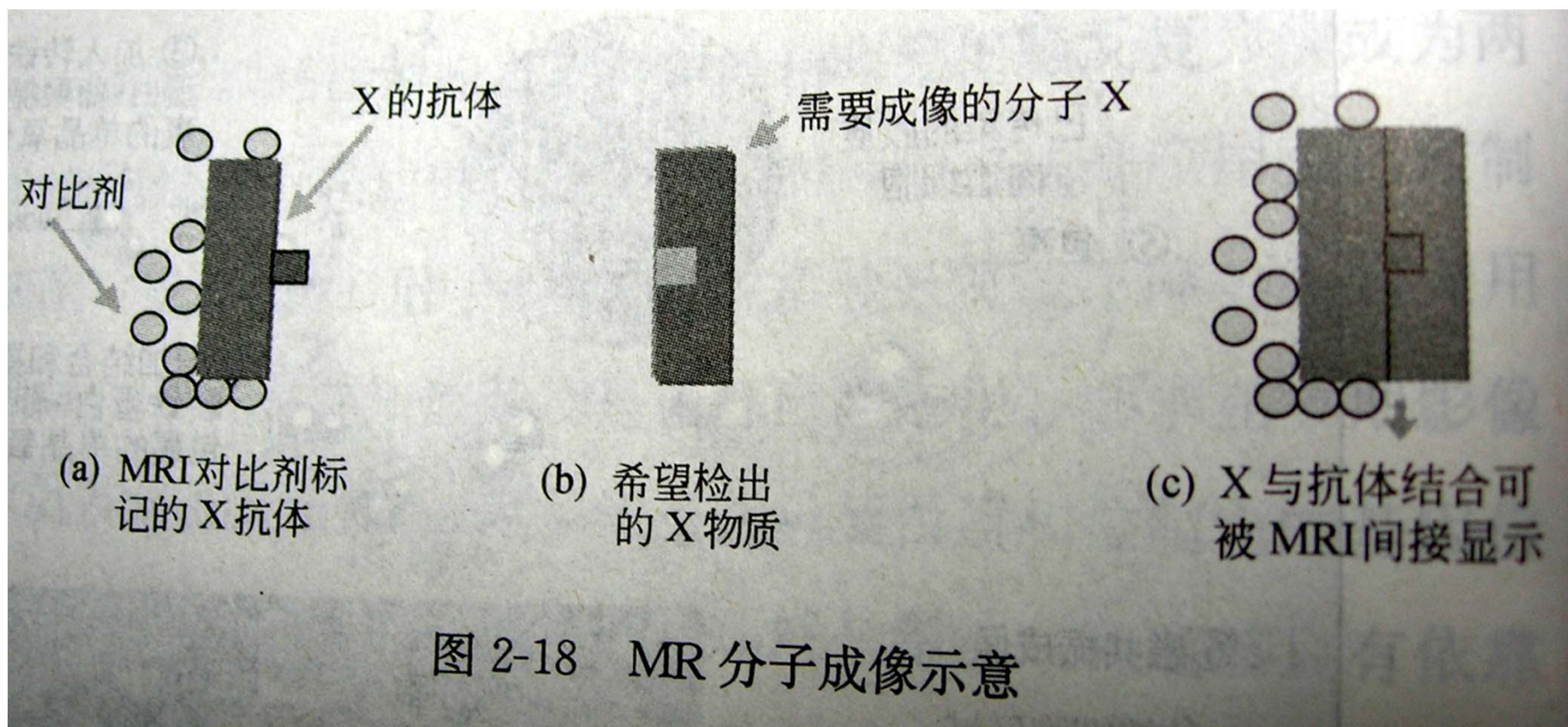


图 2-17 生长于小鼠皮下的种植了转铁蛋白表达基因的肿瘤 MRI 分子成像示意



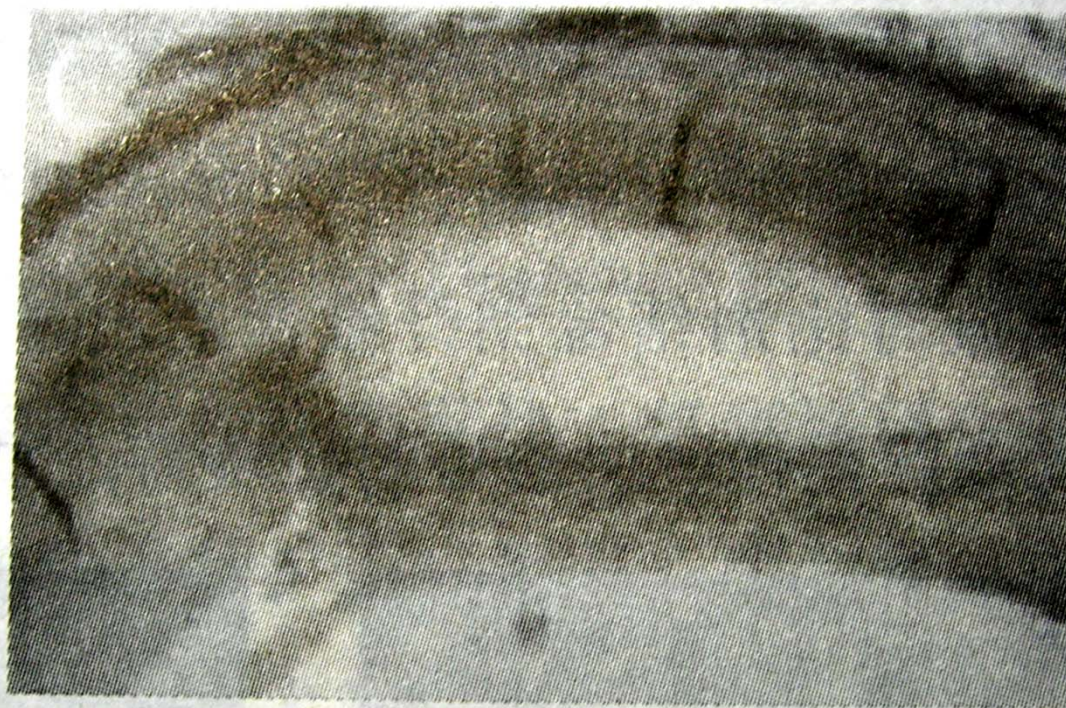
7.4 磁共振分子成像

❖ 在心血管疾病的应用（动脉硬化）





7.4 磁共振分子成像



(c) 显微镜下病理显示

图 2-20 冠状动脉粥样硬化斑块 MRI 成像