

动脉粥样硬化的分子影像学检测

刘鸣 刘乃丰

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种发生在血管壁的慢性炎症性疾病,是心脏病和卒中发生的最主要病因,因而对于 AS 的检测特别是早期检测显得尤为重要。尽管目前临床只能发现晚期的 AS,但是,近年来随着分子影像学技术的发展,使 AS 的早期检测成为可能。笔者对分子影像学技术在 AS 检测中的应用综述如下。

一、分子影像学

1. 分子影像学探针:分子影像学研究的 3 个关键问题(高度特异性的显像探针、合适的扩增方法以及高分辨率的成像系统)中以分子影像学探针的研究最为重要,也是进行分子影像学研究的先决条件。分子影像学探针是由特异性配体、影像学对比剂以及连接剂构成。在分子影像学中,理想探针的分子量要小,与靶目标有高度的亲和力;信噪比 > 1;能迅速穿过细胞膜,半衰期长,不能被机体迅速代谢;无细胞毒性。目前根据对分子过程靶向策略不同,将分子影像学探针分为两类,即靶向性探针和可激活探针^[1]。前者利用靶特异性探针与靶目标直接结合而成像,其缺点是本底噪声高,因此需要一段时间使血液中未结合的分子探针被代谢清除后方能更好地显示与靶结合分子探针的影像信号。后者又称为智能探针,其利用预靶向分子激活特异的分子事件,随后其活动可用特异的分子探针探测并成像,因此大大提高了信噪比。在心血管系统,目前已开发了数种光学和 MR 可激活探针,这些智能探针有广阔的应用前景。

2. 分子影像学技术:分子影像学技术包括核医学技术(SPECT、PET)、MRI、光学成像技术及超声技术。SPECT 和 PET 敏感性高,但空间分辨率差,而且有辐射污染。MRI 需要较长成像时间,但其安全,分辨率佳。光学成像技术有高灵敏度和时间分辨率,同时可以精确测定探针的组织分布。但是到目前为止,这些技术因为有限的组织穿透能力,只能用于表浅结构监测。超声应用广泛、安全、便宜,但是对于深部血管(包括冠状动脉)缺乏足够穿透力。上述影像技术各有优缺点,开发多模式的分子探针即可同时利用多种影像技术检测不同分子事件,克服彼此间不足^[2]。

二、分子影像学在 AS 诊断中的作用

随着分子影像学技术的发展,将 AS 形成过程中较早阶段特征性标志物作为潜在靶点,利用分子影像学技术使其成像,在细胞和(或)分子水平对其研究,从而可以早期检测、干预 AS^[2]。

1. 黏附分子成像:内皮细胞活化对于 AS 形成起着十分重要的作用。在 AS 早期,活化的内皮细胞分泌一些分子在炎性血管内皮表面,其主要作用是使炎症细胞向这些炎性区域聚集和迁移,并介导炎症细胞与内皮细胞黏附。由于利用超声对比剂产生微泡的大小及行为与血流中的炎症细胞相似,因此微泡的靶向可以和炎症细胞的靶向一样成功^[3]。

2. 巨噬细胞及巨噬细胞清道夫受体成像:由于炎症在早期斑块进展、脂质修缮、血管平滑肌细胞增殖、细胞外基质沉积、血管生成、斑块破裂及血栓形成等 AS 形成过程中各个阶段都具有重要的作用,因此使得巨噬细胞及巨噬细胞清道夫受体成像成为当前最感兴趣的靶点之一。

Trivedi 等^[4]在人体研究中发现,超小顺磁氧化铁颗粒在体内可以被巨噬细胞吞噬,在 MRI 上可以引起信号强度的减弱,且信号强度减弱的程度与颈动脉粥样硬化斑块中的炎症程度成比例。最近的研究显示,通过用含有钆的对比剂把巨噬细胞清道夫受体作为靶点,在鼠 AS 模型中发现,巨噬细胞的密度与 MRI 信号之间有明显关联^[5]。Hyafil 等^[6]在兔 AS 模型上,观察到巨噬细胞对含碘对比剂(N1177)颗粒的特异性吸收,首次报道了用 CT 可以检测动脉粥样硬化炎症病变。Tawakol 等^[7]研究发现在人 AS 病变中,¹⁸F 标记的氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDP)PET 成像显示,¹⁸F-FDP 的信号强度与斑块中巨噬细胞浓度相关。此外,通过特殊的装置,将多种影像技术手段融合在一起,如 PET-CT,亦可以应用于血管炎症检测^[8]。

3. 凋亡成像:AS 时巨噬细胞及血管平滑肌细胞凋亡增加^[9],凋亡细胞释放的促凝因子和促氧化因子导致斑块不稳定和心肌损伤。Sosnovik 等^[10]将膜联蛋白 V 交联的氧化铁-细胞色素 5.5 探针(AnxCLIO-Cy5.5)注射入心肌梗死小鼠体内,利用 MR 技术在体检测细胞凋亡,与对照组相比,实验组 T₂WI 信号显著降低,体外荧光检测亦证实了这一结果。这一研究首次指出可以采用高分辨率的 MR 技术在体水平检测凋亡。

4. 组织蛋白酶成像:组织蛋白酶不仅参与了斑块破裂与重塑,同时也参与了梗死后心肌重塑与愈合,在 AS 发展过程中起着关键作用。Lancelot 等^[11]研究发现,可以通过一种新型的靶向基质金属蛋白酶(MMP)钆标记的 P947 作为 MRI 对比剂来检测并评价动脉粥样斑块。研究结果表明,钆标记的 P947 能鉴别动脉粥样硬化斑块内 MMP 的多寡,并能在富含 MMP 的区域聚集。因而,P947 可以作为评价动脉粥样硬化斑块 MMP 活性的一种有用的成像工具,用于 AS 早期检测。

5. 微钙化成像:薄纤维帽中微钙化可能引起微裂缝,导致斑块破裂^[12]。Aikawa 等^[13]认为在 AS 中微钙化与炎症相互促进并有重叠。利用活体内的荧光显微镜成像可以在最早期阶段发现 CT 不能监测的钙化,他们的研究为在活体水平发现 AS 早期钙化提供了一个新手段。

6. 低密度脂蛋白成像:由于低密度脂蛋白参与了胆固醇在血液与粥样斑块之间的转运,在 AS 发展和斑块破裂中起着重要作用。最近有研究表明,在动物 AS 进展期¹²⁵I-MDA2 吸收增加,AS 退化期¹²⁵I-MDA2 吸收减少,提示这些抗体可用于评估斑块稳定^[14]。MR 的分子影像“媒介”,如微粒和脂质体,可以将 MDA2 连接到纳米颗粒表面,这样可能产生一种能够发现微损斑块的非侵入性诊断工具。

7. 新生血管成像:病理学研究显示,不稳定性斑块中新血管较稳定性斑块明显增多,且主要分布于斑块肩部和基底部,提示新生血管与斑块不稳定性明显相关,可作为衡量斑块稳定性的一个指标。因而用分子影像学方法研究新生血管,从而评价斑块稳定性及血管生成治疗效果成为研究方向之一。已经证实,靶向 $\alpha_v\beta_3$ 整合素的⁹⁹Tc^m 标记的肽(NC100692)可选择性定位于血管生成增加区域的内皮细胞,可用于连续成像血管生成的热点区域;利用靶向 $\alpha_v\beta_3$ 整合素的顺磁性微粒可在 1.5 T MR 上显示 AS 病变中血管生成,与组织学结果有高度一致性^[15];利用靶向 $\alpha_v\beta_3$ 整合素的烟曲霉素纳米颗粒在 MRI 上可显示抑制 AS 病变中的血管生成^[16]。

8. 血栓过程成像:AS 斑块破裂后急性血栓形成是引起不稳定性心绞痛、心肌梗死、一过性脑缺血及中风的原因。靶向纤维蛋白的顺磁性 MR 对比剂可敏感地检测与定位纤维蛋白,并能早期直接检出不足 500 μm 的脆性斑块,利用靶向纤维蛋白的特异性 MR 对比剂(EP-2104R)也可显示冠状动脉、心脏以及肺动脉血栓,证实了靶向纤维蛋白 MR 对比剂的价值^[17]。利用光学成像技术还可无创性成像凝血酶活性,有研究者设计了靶向凝血因子Ⅲ的 NIRF 探针和 MR 探针无创性检测血栓活性^[18]。

三、总结与展望

AS 病理过程有着不同的分子机制,因此,可以通过分子影像学技术针对不同分子靶目标进行成像,使得以前只能通过免疫组织化学获取的信息,现在可通过非侵入性检查手段获取动物甚至在人体水平的信息,从而早期检测 AS。目前由于一些技术尚不成熟,因此对于一些新技术的应用应该严格掌握其适应证,以确保患者受益。随着分子影像学技术不断发展,新成像靶的发现、靶向对比剂的设计与开发,必将为日后更早期地检测 AS 提供更多的机会。

参 考 文 献

- [1] Jaffer FA, Weissleder R. Seeing within: molecular imaging of the cardiovascular system. *Circ Res*, 2004, 94: 433-445.
- [2] Sanz J, Fayad ZA. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature*, 2008, 451: 953-957.

- [3] Klibanov AL. Ligand-carrying gas-filled microbubbles: ultrasound contrast agents for targeted molecular imaging. *Bioconjug Chem*, 2005, 16: 9-17.
- [4] Trivedi RA, Mallawarachi C, U-King-Im JM, et al. Identifying inflamed carotid plaques using in vivo USPIO-enhanced MR imaging to label plaque macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 1601-1606.
- [5] Amirbekian V, Lipinski MJ, Briley-Saebo KC, et al. Detecting and assessing macrophages in vivo to evaluate atherosclerosis noninvasively using molecular MRI. *Proc Natl Acad Sci*, 2007, 104: 961-966.
- [6] Hyafil F, Cornily JC, Feig JE, et al. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography. *Nat Med*, 2007, 13: 636-641.
- [7] Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GC, et al. In vivo ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 1818-1824.
- [8] Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, et al. ¹⁸Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of atherosclerotic plaque inflammation is highly reproducible: implications for atherosclerosis therapy trials. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 892-896.
- [9] Kockx MM, Knaepen MW. Pathological changes in the coronary arteries in the acute coronary syndromes. *Heart*, 2006, 92: 1557-1558.
- [10] Sosnovik DE, Schellenberger EA, Nahrendorf M, et al. Magnetic resonance imaging of cardiomyocyte apoptosis with a novel magneto-optical nanoparticle. *Magn Reson Med*, 2005, 54: 718-724.
- [11] Lancelot E, Amirbekian V, Brigger I, et al. Evaluation of matrix metalloproteinases in atherosclerosis using a novel noninvasive imaging approach. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 425-432.
- [12] Vengrenyuk Y, Carlier S, Xanthos S, et al. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 14678-14683.
- [13] Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo JL, et al. In vivo molecular imaging links macrophage burden and microcalcifications in early atherosclerosis. *Circulation*, 2007, 116: II 245.
- [14] 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: 2307-2312.
- [15] Weller GE, Wong MK, Modzelewski RA, et al. Ultrasonic imaging of tumor angiogenesis using contrast microbubbles targeted via the tumor-binding peptide arginine-arginine-leucine. *Cancer Res*, 2005, 65: 533-539.
- [16] Winter PM, Neubauer AM, Caruthers SD, et al. Endothelial $\alpha_v\beta_3$ -integrin-targeted fumagillin nanoparticles inhibit angiogenesis in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 2103-2109.
- [17] Spuentrup E, Buecker A, Katoh M, et al. Molecular magnetic resonance imaging of coronary thrombosis and pulmonary emboli with a novel fibrin-targeted contrast agent. *Circulation*, 2005, 111: 1377-1382.
- [18] Tung CH, Ho NH, Zeng Q, et al. Novel factor XIII probes for blood coagulation imaging. *ChemBiochem*, 2003, 4: 897-899.

(收稿日期:2009-03-10)

(本文编辑:任晓黎)