

重视分子成像技术 推动烧伤精准诊断

尤永明 彭曦

Attaching importance to molecular imaging techniques and promoting precision diagnosis in burns Yu Yongming, Peng Xi. Shriners Burns Institute, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston 02114, America

Corresponding author: Yu Yongming, Email: yyu@partners.org

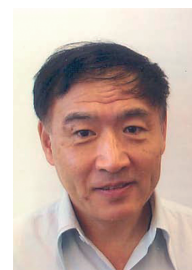
【Abstract】 The explosive growth and advancement of computer science in recent decades have prompted the rapid development and wide applications of imaging techniques in life science, which have brought about revolutionary changes in modern medicine. Nowadays, it is possible to visualize multiple physiological and disease processes, precisely and non-invasively, in a living human body. Modern medicine has even started "reading the mind", to diagnose psychology, behavior and degenerative disorders of human brain. The border between the organic and inorganic diseases in old dogma is disappearing because imaging techniques have "visualized" the neurological and tissue changes of inorganic disorders. Severe burn injury is associated with very complicated pathological processes, which are always at the borderline between life and death. Complete recovery of patients with severe burn injury, if possible, may take years of time. Hence, a real-time monitoring of the disease process is of pivotal importance in early recognition and prevention of life-threatening complications and in assessing the therapeutic efficacy for a less-eventful recovery. Here we review and introduce some potential applications of modern imaging techniques in burn care and research, which may benefit burn patients. Some techniques are still in their early or pre-clinical stage and some are mature techniques in other fields of medicine, which are potentially applicable in burn diagnosis and treatment through our research. We intend to bring your interest to this field which may eventually lead to new revenues improving our clinical work on burn victims.

【Key words】 Burns; Molecular imaging; Diagnosis; Precision medicine; Positron emission computed tomography

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81372049); International Cooperation Program (SWH2016HWHZ-03)

【关键词】 烧伤; 分子成像; 诊断; 精准医学; 正电子发射型计算机断层显像

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81372049); 国际合作项目(SWH2016HWHZ-03)



烧伤致病因素单一,病因诊断并不复杂,但对烧伤病程中机体病理形态和病理生理变化的及时诊断仍较为困难。长期以来,烧伤伤情的判断主要依靠对烧伤面积和深度的估计,而对组织、器官损伤程度以及病程进展还缺乏客观判断。近年来,烧伤治疗技术取得了长足进步,一些新的治疗技术、药物及材料逐步应用于烧伤治疗中,尤其在烧伤休克复苏、感染控制、创面修复、脏器支持和营养治疗等方面得到了快速发展。然而,目前对烧伤诊断技术的研究和应用重视不够,仍主要依靠临床经验。对患者内环境的了解要么是基于经验分析,要么是依赖现有检测技术,由此形成的判断常晚于疾病的发展,其准确性和时效性都亟待提高。因此,目前迫切需要加强新型诊断技术的研究、开发和应用,以提高烧伤诊断水平^[1]。

精准医疗概念的兴起与发展,为临床医学指明了方向,并将对烧伤医学的发展产生深远的影响^[2-3]。客观地讲,精准医学的某些措施并不完全适合于烧伤,但精准医学赖以存在的基础——精准诊断,则值得我们学习和借鉴。只有在准确诊断的前提下,才能选择最恰当的治疗措施,取得最佳疗效。将精准诊断的理念和技术应用于烧伤临床,有可能是进一步提高烧伤救治水平的突破口,有望使烧伤医学取得革命性进步。

1 精准诊断在烧伤的应用前景

与传统诊断相比,精准诊断在形态学分析的基础上更重视对功能信息,尤其是遗传和代谢信息的获取,以明确患者的遗传背景,揭示其疾病状态下细胞功能和代谢的动态改变,为复杂疾病的早期诊断与损伤精准定位提供有效信息^[2]。目前比较成熟的精准诊断技术主要包括高通量测序技术和分子成像技术。前者主要指基因多态性分析和治疗靶点亚型的分析,对肿瘤或代谢性疾病患者进行基因分析,有利于了解患者的遗传背景和疾病亚型,是实施个性化治疗的基础^[3]。当前精准医疗主要是针对这2个群体,取得了一定疗效。烧伤经典理论认为,烧伤后机体的病理生理变化主要受损伤因素、治疗因

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.08.002

作者单位:02114 美国波士顿,哈佛医学院麻省总医院 Shriners 烧伤研究所(尤永明);第三军医大学西南医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室(彭曦)

通信作者:尤永明,Email: yyu@partners.org

素和个体因素(患者伤前基本情况)的影响,而遗传因素的影响很小,即基因背景的差异对严重烧伤患者的影响不明显^[4]。然而,近年来的一些基因组学^[5]、蛋白质组学^[6]和代谢组学^[7]的研究提出,患者的基因背景不同,有可能导致其对烧伤的反应存在明显差异,最终导致不同的临床结局。临床医师在制订治疗措施时,应该考虑患者遗传背景的差异,以及由此带来的在功能蛋白合成和代谢模式改变等方面的差异。对该领域进行深入研究,有望为烧伤个性化治疗提供有力支撑。上述基于系统生物学的诊断和分析方法,是构成精准诊断的核心之一,但这些方法不仅依赖特殊设备,更需要多学科专业人员通力合作,目前其临床普及尚有一定难度。而精准诊断的另一项重要技术——分子成像技术则主要依靠专科和放射科协作完成,所需设备为医院常规设备,临床实施难度相对较小。分子成像技术整合了高分辨率成像技术和分子探针示踪技术,是在体研究组织结构、功能,尤其是动态反映细胞代谢状态的重要手段,在烧伤后脏器功能评价、代谢模式分析、感染源追踪以及组织修复能力评估等方面都有巨大的应用前景,值得深入研究和大力推广。

2 分子成像技术在基于细胞代谢为核心的烧伤诊断中的应用及前景

患者烧伤后代谢变化贯穿于整个病程,过程极为复杂,常规技术只能检测少量与代谢相关的生理、生化指标,难以全面了解患者代谢变化规律。代谢组学的兴起和发展基本解决了这一问题,但代谢组学反映的是机体整个代谢网络和模式的改变,不能具体检测和分析某一组织或器官的代谢改变,分子成像技术则为之提供了有效手段。分子成像亦称分子影像,是运用影像学手段显示组织、器官及细胞特定分子的动态变化,是对生物学行为在影像方面进行定性和定量分析的科学^[8]。分子成像技术主要包括分子探针技术、系统测量技术以及数据分析与处理技术。其测量技术包括核磁共振、CT、超声及正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography, PET)等,目前使用最广泛、最成熟的技术是 PET^[9]。常用于 PET 显像的正电子核素有¹⁸F、¹¹C、¹³N 和¹⁵O,用¹⁸F 标记氟代脱氧葡萄糖(fluro deoxy glucose, FDG)形成的¹⁸F-FDG 是 PET 使用最为广泛的显影剂^[10]。以¹⁵O 为示踪剂的 PET 可以反映组织对氧的摄取情况,用¹¹C 标记的甲硫氨酸可以较准确地反映肌肉蛋白的合成速率^[11]。这

些稳定核素的应用为研究机体代谢变化提供了有效手段。

葡萄糖是人体重要的能量底物,组织器官的葡萄糖代谢情况在很大程度上反映了其功能状态。在创伤、感染、炎症及肿瘤等病理状态下,组织或器官中葡萄糖代谢率明显高于正常状态,利用该特性可用于疾病状态下器官功能的诊断,尤其在深部组织感染的早期诊断中具有独特优势。烧伤后组织脏器存在广泛而持久的代谢紊乱,以往主要依靠收集支配该组织的动静脉血,分析血浆成分的差异,计算代谢产物的变化。该方法不仅误差较大,而且只能得到某个区域所有组织代谢的总体情况,难以满足临床精准诊断的需求。分子成像技术为动态观察组织器官病理生理改变,精准分析其代谢状态提供了有效手段,值得重视。

2.1 在诊断烧伤后组织代谢改变中的应用及前景

患者烧伤后糖异生增强,葡萄糖生成增加,加之存在胰岛素抵抗,葡萄糖利用率降低,常出现高糖血症^[12]。不同组织及其在烧伤后的不同时期对葡萄糖的利用存在差异。体内 70% 的葡萄糖在骨骼肌代谢,骨骼肌是研究葡萄糖代谢,尤其是胰岛素抵抗的重要组织。早期研究主要采用离体模型, Diaz 等^[13]就曾采用该模型进行了系列研究,观察到烧伤小儿骨骼肌蛋白合成率在伤后 1 年内是增高的,但蛋白分解更为旺盛。离体条件下获取的数据与体内真实的代谢状况存在较大差异,条件允许的情况下应尽可能采用在体模型,以反映机体真实的代谢状况。采用 PET 技术研究骨骼肌代谢最大的优点是能将组织置于真实内环境中,最大限度地减少外部干扰,其无创、动态与可视的特性使之成为研究烧伤组织代谢改变的有效手段。烧伤后代谢率增高,葡萄糖氧化速率增加,如果在没有很好控制能量摄入的情况下,仅采用糖耐量试验,难以准确反映烧伤后胰岛素抵抗情况,甚至有可能得出烧伤后不存在胰岛素抵抗的错误结论。而采用 PET 技术结合高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验,可准确了解烧伤后骨骼肌葡萄糖代谢障碍的程度和持续时间^[14]。另一项研究表明,免烧伤后直接损伤部位的肌肉和其远端骨骼肌对葡萄糖的代谢能力存在差异,烧伤后肢骨骼肌对氧和葡萄糖的利用率有所增加,而健侧后肢骨骼肌对氧和葡萄糖利用率则呈下降趋势^[15]。此外,烧伤后不同组织、器官对葡萄糖的利用也存在差异,烧伤后¹⁸F-FDG 在骨骼肌、心脏和棕色脂肪组织的聚集明显增加,而在大脑则显著降低,提示烧伤后大

脑对葡萄糖的利用减少。这一现象可能与烧伤导致中枢损伤, 以及其诱发创伤应激综合征 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 有关^[16]。目前 PET 技术已成为动态研究组织利用葡萄糖最有效的手段之一, 但受限于仪器设备和人员培训等因素, PET 的应用还受到一定限制, 仍有很大的提升空间。

线粒体是机体能量与物质代谢的枢纽, 烧伤后线粒体结构与功能发生改变。以往研究主要采用从组织中提取线粒体的方式, 但在提取和纯化过程中不可避免地会引起线粒体损伤, 另外, 体外研究也无法完全复制体内环境。采用新型示踪剂¹⁸F-三苯基膦(¹⁸F-TPP)的 PET 技术能准确反映线粒体凋亡情况。研究发现烧伤小鼠心、肝、脾、肺对¹⁸F-TPP 的摄取率明显减少, 细胞凋亡增加^[17]。另外, 细胞对¹⁸F-TPP 的摄入量与细胞外钾离子含量呈负相关, 这有助于解释烧伤高钾造成的线粒体损伤。基于相同的原理, 目前该方法已开始应用于心肌梗死早期诊断的临床研究^[18]。因此, ¹⁸F-TPP 可作为一种灵敏的 PET 示踪剂, 非侵袭性地监测各种病理状态下细胞凋亡及多器官功能状况。

2.2 在诊断组织损伤和感染中的应用及前景

除了能准确反映组织代谢改变外, PET 技术无创、动态和高分辨率的特性, 还具有用于其他多种诊断的前景。利用组织修复过程中细胞增殖活性增强以及对营养底物需求增加的特性, PET 技术可用于创面和组织修复能力的检测。研究显示, 注入小鼠体内的示踪剂可以随血流分布于全身, 较准确地反映组织血液灌注情况, 并能了解血管损伤情况^[19]。利用这一特性, 今后可将 PET 技术用于电击伤患者血管损伤的诊断。电击伤截肢术前深部组织损毁情况不清楚, 无法准确判断截肢平面, 部分患者只能在术中确定截肢平面。借助 PET 技术, 临床医师可以在术前直观了解组织坏死情况, 确定截肢平面, 优化手术方案, 提高手术效率, 降低医疗法律风险。急性肺损伤 (ALI) 是吸入性损伤常见的早期并发症, 重度吸入性损伤在伤后第 2 天即可出现 ALI, 但临床表现常滞后于病情发展。研究显示, 随着肺水肿的发生, 注入患者体内的¹⁸F-FDG 可在肺部聚集, 在发生 ALI 4 h 后, ¹⁸F-FDG 的聚集明显增加, 其聚集程度与后期 ALI 的发展及预后密切相关^[20]。目前美国已开始将 PET 技术试用于 ALI 的早期诊断。

深部组织隐匿性感染病灶的诊断是困扰烧伤临床治疗的难题, 美国 Shriners 儿童医院近期正在开展 2 项采用 PET 技术诊断感染的研究。在动物研

究方面, 采用 FDG 和核酸类似物¹⁸F-3 羟甲基丁酸鸟嘌呤 (FHBG) 双标记的 PET 技术用于感染早期诊断。利用炎症组织对葡萄糖的利用增加以及细菌繁殖对核酸原料需求增加的特性, 用 2 种核素示踪剂可以快速、准确地判定感染部位, 并能有效区分非感染性炎症^[21]。在临床研究方面, 采用微流控技术可以将抽取的患者微量血标本中的白细胞纯化率提高到 96% 以上, 将这些白细胞用核素标记后回输到患者体内, 通过 PET 成像, 准确判断深部感染灶。上述研究为今后将 PET 技术应用于烧伤感染的早期诊断奠定了基础。

2.3 在早期诊断 PTSD 中的应用

烧伤救治已经从以往的单纯救治生命发展到关注患者康复和帮助患者回归社会, 烧伤患者的心理疾患日益受到重视。烧伤后患者常出现 PTSD, 也可称之为创伤后认知功能障碍, 其核心为患者严重创伤后, 延迟出现和持续存在的精神障碍^[22]。以往的诊断主要靠临床观察和各种心理量表进行评定, 缺乏客观的基于病理生理和代谢改变的诊断方法。最近有研究将常用于脑功能诊断的 PET 技术应用于 PTSD 的诊断, 通过观察与认知功能密切相关的多巴胺在杏仁核和海马的变化情况, 明确了烧伤 PTSD 患者中枢多巴胺代谢变化情况, 表明出现 PTSD 和无症状的烧伤患者, 其大脑中多巴胺的代谢存在明显差异^[23]。该研究进一步证实了多巴胺对人类认知功能的影响, 并为 PTSD 的诊断提供了有效手段, 将有助于快速筛查 PTSD 高危人群, 进而有针对性地干预。

3 分子成像技术在烧伤的应用前景和发展方向

分子成像技术为烧伤精准诊断提供了有效工具, 是促使烧伤从经验医学走向数字医学和精准医学的技术支撑。分子成像技术整合了生化、代谢和影像学的特点, 具有无创、连续和直观的优势, 是值得重点发展的诊断技术。总体而言, 当前分子成像技术在烧伤的应用仍以动物实验为主, 尚未广泛应用于临床诊断。美国医疗系统繁杂的法规构筑的壁垒, 不利于新技术在临床的快速应用和推广, 而中国在这方面具有一定优势, 完全可以将一些成熟的, 已经在其他临床科室使用的分子成像技术应用于烧伤诊断。

目前分子成像技术在探针制备、系统测量仪器以及数据分析处理等方面还有很大的提升空间, 就探针而言, 其灵敏度、特异性和稳定性还有待

进一步提高,应重视荧光探针的研发,提高其准确性,使之逐步替代放射性探针。将 PET 技术与 CT 或核磁共振技术进行整合是测量仪器的发展方向,有助于提高仪器的使用效率和操作舒适度。在数据分析方面,应采用大数据分析处理模式,提高数据的压缩和还原能力,将提升图像处理能力置于优先发展地位。同时,在临床指南和诊疗规范的修订和增补中,要高度重视对新型诊断技术的推广和应用,使之成为推动烧伤医学发展的重要力量。

参考文献

- [1] 胡大海,陶克. 重视我国烧伤外科学领域基础研究[J]. 中华烧伤杂志,2016,32(7):385-388. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.07.001.
- [2] Nordstrom RJ. The quantitative imaging network in precision medicine[J]. Tomography, 2016,2(4):239-241. DOI:10.18383/j.tom.2016.00190.
- [3] Ghasemi M, Nabipour I, Omrani A, et al. Precision medicine and molecular imaging: new targeted approaches toward cancer therapeutic and diagnosis[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2016,6(6):310-327.
- [4] Jeschke MG. Postburn hypermetabolism: past, present, and future[J]. J Burn Care Res, 2016,37(2):86-96. DOI:10.1097/BCR.0000000000000265.
- [5] Zhou B, Xu W, Herndon D, et al. Analysis of factorial time-course microarrays with application to a clinical study of burn injury[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010,107(22):9923-9928. DOI:10.1073/pnas.1002757107.
- [6] Zang T, Broszczak DA, Broadbent JA, et al. The biochemistry of blister fluid from pediatric burn injuries: proteomics and metabolomics aspects[J]. Expert Rev Proteomics, 2016,13(1):35-53. DOI:10.1586/14789450.2016.1122528.
- [7] Zhang Y, Cai B, Jiang H, et al. Use of ¹H-nuclear magnetic resonance to screen a set of biomarkers for monitoring metabolic disturbances in severe burn patients[J]. Crit Care, 2014,18(4):R159. DOI:10.1186/cc13999.
- [8] Hussain T, Nguyen QT. Molecular imaging for cancer diagnosis and surgery[J]. Adv Drug Deliv Rev,2014,66:90-100. DOI:10.1016/j.addr.2013.09.007.
- [9] Seaman ME, Contino G, Bardeesy N, et al. Molecular imaging agents: impact on diagnosis and therapeutics in oncology[J]. Expert Rev Mol Med, 2010,12:e20. DOI:10.1017/S146239-9410001511.
- [10] Bohndiek SE, Brindle KM. Imaging and 'omic' methods for the molecular diagnosis of cancer[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2010,10(4):417-434. DOI:10.1586/erm.10.20.
- [11] Fischman AJ, Yu YM, Livni E, et al. Muscle protein synthesis by positron-emission tomography with L-[methyl-¹¹C]methionine in adult humans[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998,95(22):12793-12798.
- [12] Xu H, Yu YM, Ma H, et al. Glucose metabolism during the early "flow phase" after burn injury[J]. J Surg Res, 2013,179(1):e83-90. DOI:10.1016/j.jss.2012.02.037.
- [13] Diaz EC, Herndon DN, Lee J, et al. Predictors of muscle protein synthesis after severe pediatric burns[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015,78(4):816-822. DOI:10.1097/TA.0000000000000594.
- [14] Sakurai Y, Aarsland A, Herndon DN, et al. Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients[J]. Ann Surg,1995,222(3):283-294, 294-297.
- [15] Carter EA, Tompkins RG, Hsu H, et al. Metabolic alterations in muscle of thermally injured rabbits, measured by positron emission tomography[J]. Life Sci,1997,61(1):39-44.
- [16] Bonab AA, Carter EA, Paul K, et al. Effect of simvastatin on burn-induced alterations in tissue specific glucose metabolism: implications for burn associated insulin resistance[J]. Int J Mol Med, 2010,26(3):311-316.
- [17] Zhao G, Yu YM, Shoup TM, et al. Membrane potential-dependent uptake of ¹⁸F-triphenylphosphonium--a new voltage sensor as an imaging agent for detecting burn-induced apoptosis[J]. J Surg Res, 2014,188(2):473-479. DOI:1016/j.jss.2014.01.011.
- [18] Gurm GS, Danik SB, Shoup TM, et al. 4-[¹⁸F]-tetraphenylphosphonium as a PET tracer for myocardial mitochondrial membrane potential[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012,5(3):285-292. DOI:10.1016/j.jcmg.2011.11.017.
- [19] Tavakoli S, Short JD, Downs K, et al. Differential regulation of macrophage glucose metabolism by macrophage colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: implications for ¹⁸F FDG PET imaging of vessel wall inflammation[J]. Radiology, 2017,283(1):87-97. DOI:10.1148/radiol.2016160839.
- [20] Musch G, Winkler T, Harris RS, et al. Lung [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake and ventilation-perfusion mismatch in the early stage of experimental acute smoke inhalation[J]. Anesthesiology, 2014,120(3):683-693. DOI:10.1097/01.anes.0000435742.04859.e8.
- [21] Nguyen TT, Ramella-Roman JC, Moffatt LT, et al. Novel application of a spatial frequency domain imaging system to determine signature spectral differences between infected and noninfected burn wounds[J]. J Burn Care Res, 2013,34(1):44-50. DOI:10.1097/BCR.0b013e318269be30.
- [22] Hobbs K. Which factors influence the development of post-traumatic stress disorder in patients with burn injuries? A systematic review of the literature[J]. Burns,2015,41(3):421-430. DOI:10.1016/j.burns.2014.10.018.
- [23] Zandieh S, Bernt R, Knoll P, et al. Analysis of the metabolic and structural brain changes in patients with Torture-Related Post-Traumatic Stress Disorder (TR-PTSD) using ¹⁸F-FDG PET and MRI[J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(15):e3387. DOI:10.1097/MD.0000000000003387.

(收稿日期:2017-01-18)

(本文编辑:牟乾静)

本文引用格式

尤永明,彭曦. 重视分子成像技术 推动烧伤精准诊断[J]. 中华烧伤杂志,2017,33(8):469-472. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.08.002.

Yu YM, Peng X. Attaching importance to molecular imaging techniques and promoting precision diagnosis in burns[J]. Chin J Burns,2017,33(8):469-472. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.08.002.