



协和医学杂志

Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital

ISSN 1674-9081, CN 11-5882/R



《协和医学杂志》网络首发论文

题目：磁-光多模态分子影像在胰腺癌精准诊疗中的应用进展
作者：吴俊承，薛华丹
收稿日期：2024-03-27
网络首发日期：2024-06-20
引用格式：吴俊承，薛华丹. 磁-光多模态分子影像在胰腺癌精准诊疗中的应用进展 [J/OL]. 协和医学杂志. <https://link.cnki.net/urlid/11.5882.R.20240619.1622.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

磁-光多模态分子影像在胰腺癌精准诊疗中的应用进展

吴俊承^{1, 2}, 薛华丹²

¹中国医学科学院 北京协和医学院研究生院, 北京 100005

²中国医学科学院北京协和医院放射科, 北京 100730

通信作者: 薛华丹, E-mail: bjdanna95@163.com

【摘要】 胰腺癌是世界上最致命的癌症之一, 其发病率和死亡率均呈逐年上升趋势, 患者整体预后极差。早期发现和有效治疗是改善胰腺癌患者预后, 提高其生存率的关键。与传统影像学不同, 新兴的分子影像学能够可视化肿瘤发生发展过程中的分子或细胞水平异常, 目前, 整合多种成像方式实现优势互补的多模态分子影像和集成诊疗功能的多功能纳米平台已成为分子影像领域的研究热点, 已有多种磁-光多模态分子影像探针及其衍生的多功能纳米平台在临床前研究方面取得了显著进展, 为胰腺癌的早期发现、精准治疗以及疗效评估提供了新思路。

【关键词】 胰腺癌; 多模态分子影像; 诊疗一体化; 精准治疗

【中图分类号】 R735.9; R445.2; R45 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081 (2024) 04-000-00

Advances in Magnetic-Optical Multimodality Molecular Imaging for Precision Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cancer

WU Juncheng^{1,2}, XUE Huadan²

¹ Graduate School, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100005, China

² Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: XUE Huadan, E-mail: bjdanna95@163.com

【Abstract】 Pancreatic cancer, one of the most lethal cancers in the world, its incidence and mortality are increasing year by year, and the overall prognosis of patients is very poor. Early detection and effective treatment are crucial for improving the prognosis and survival rates of pancreatic cancer patients. Different from traditional imaging, emerging molecular imaging can visualize the abnormalities at the molecular or cellular level in the process of tumor development. At present, multi-modal molecular imaging that integrates multiple imaging methods to achieve complementary advantages and multi-functional nanoplatfoms with integrated diagnosis and treatment functions have become research hotspots in the field of molecular imaging. A variety of magnetic-optical multimodality molecular imaging probes and their derived

multi-functional nanoplatfoms have made remarkable progress in preclinical research, providing new ideas for early detection, accurate treatment and efficacy evaluation of pancreatic cancer.

【Key words】 pancreatic cancer; multimodality molecular imaging; theranostics; accurate treatment

Funding: National Natural Science Foundation of China (82372051, 82071896); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-069)

Med J PUMCH

胰腺癌是世界上最致命的癌症之一,全球胰腺癌年龄标准化发病率已由 1990 年的 5.0/10 万人上升至 2017 年的 5.7/10 万人,胰腺癌死亡人数也相应从 19.6 万人上升至 44.1 万人。我国流行病学调查数据显示,胰腺癌发病率位列恶性肿瘤的第 10 位,死亡率位列第 6 位^[1-3]。胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是胰腺癌最常见的病理类型,占有胰腺肿瘤的 90%以上^[4]。由于胰腺癌早期临床表现不典型、缺乏敏感和特异的肿瘤标志物,加之胰腺癌早诊体系尚不健全,早期诊断率不足 5%,且约 30%的患者在首诊时已处于局部进展期,约 60%的患者在首诊时已出现转移,失去手术机会,导致胰腺癌整体预后极差,5 年生存率不足 10%^[5-8]。因此,早期发现和有效治疗是改善胰腺癌患者预后,提高其生存率的关键。

超声、CT、MRI 等传统影像学检查是临床常用的无创评估手段,在胰腺癌诊断、可切除性评估、疗效评价及预后预测等方面发挥了重要作用,但此类影像学检查只能提供解剖形态方面的信息,无法反映肿瘤的生物行为,诊断准确性尚待提高^[9-11]。分子影像具有创伤小、实时、灵敏度高优点,可在活体内识别特定的分子和细胞事件,表征和量化微观水平的分子生物学过程^[12];此外,通过对分子探针进行靶向修饰,能够在胰腺癌发生的早期阶段(尤其是在宏观解剖学发生变化之前)实现对活体病灶的微创甚至无创精准成像,为胰腺癌的早期诊断提供了新思路^[13]。分子影像探针还可作为多功能纳米平台装载多种治疗剂实现精准治疗,并通过影像动态监测治疗反应,及时评估疗效^[14]。本文将聚焦磁-光多模态分子影像在胰腺癌精准诊疗中的应用进展,探讨其现状并展望未来发展方向。

1 磁-光多模态分子影像实现胰腺癌精准成像

每种成像方式都有其特有的优势和局限性,仅凭某一种成像方式很难同时满足诊断疾病的多方面需要^[15]。而多模态成像可联合应用 2 种及以上成像方式对活体进行成像,在不同成像模态间取长补短,实现优势互补,已成为生物医学基础研究和临床诊断的有力工具。

MRI 和近红外荧光成像(near-infrared fluorescence, NIRF)是当前生物医学领域 2 种强大的非侵入性分子成像方式。MRI 利用磁共振原理进行成像,可在不产生电离辐射的情况下提供高穿透深度、软组织对比良好的解剖图像和多种参数成像,但也具有扫描时间长、无法实时成像、对胰腺癌的检测灵敏度仍较低等缺点^[16]。NIRF 是一种颇有前景的光学成像方式,主要利用波长 600~1000 nm 的近红外光谱进行成像,生物组织在此范围内的光散射和自发荧光较少,能够对胰腺癌实现高灵敏度、高空间分辨率的实时成像,但其组织穿透深度仍受限^[17-18]。

基于 MRI 与 NIRF 所开发的磁-光多模态分子影像不仅能够有效融合二者优势、弥补缺点,还能通过对分子探针进行靶向修饰,识别并结合胰腺癌特异性生物标志物,从而有望实现对早期胰腺癌的微创、活体、高灵敏度和高特异度诊断^[19]。

磁-光多模态分子影像探针多以 MRI 对比剂(根据增强图像对比的方式不同,分为阳性对比剂和阴性对比剂)作为载体,其中,钆基对比剂是应用最为广泛的阳性对比剂,通过利用低浓度的钆(gadolinium, Gd)缩短 T1 弛豫时间增强的 T1 信号,使得 T1 加权图像上强化组织的亮度增加,实现阳性对比;与之相反,超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)常用作阴性对比剂,通过缩短 T2 时间降低 T2 信号,使强化组织在 T2 加权图像上的亮度变暗,实现阴性对比^[20]。

目前, 已有尿激酶型纤溶酶原激活剂受体 (urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)、Plectin-1、整合素 $\beta 4$ (integrin subunit beta 4, ITGB4) 等多种胰腺癌特异性生物标志物已被成功探索并应用于胰腺癌的靶向成像, 为实现胰腺癌的早期诊断带来了希望。

1.1 靶向 uPAR 的磁-光多模态分子影像探针

uPAR, 又称 CD87, 是一种在胰腺癌组织中特异性高表达, 而在正常胰腺中几乎不表达的细胞膜表面糖蛋白, 现已成为利用多模态分子探针对胰腺癌进行靶向成像的理想靶标^[21]。Yang 等^[22]利用尿激酶型纤溶酶原激活物 (urokinase-type plasminogen activator, uPA) 氨基末端片段 (amino-terminal fragment, ATF) 实现对胰腺癌组织的精准靶向, 以 MRI 阴性对比剂 SPIO 作为载体, 在此基础上偶联近红外荧光染料 Cy5.5 标记的 ATF, 制备得到了靶向胰腺癌表面 uPAR 分子探针 Cy5.5-ATF-IO, 通过尾静脉注射后观察到探针在小鼠胰腺癌肿瘤内选择性积聚, 实现了对原发灶及腹膜转移灶的 MRI/NIRF 双模态成像, 利用磁场强度为 3T 的 MRI 可检测到的最小肿瘤病灶为 1 mm³, 而利用 NIRF 可检测到的最小肿瘤病灶为 0.5 mm³。该研究可在术前通过 MRI 检出和定位胰腺癌病灶, 在术中通过 NIRF 勾画肿瘤边缘实现精准切除, 具有潜在的临床应用前景。

随后, 研究人员进一步发现在胰腺癌癌前病变——胰腺上皮内瘤变 (pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN) 中也存在 uPAR 的过表达^[23]。PanIN 根据病理特征可分为 3 级 (PanIN-1、PanIN-2、PanIN-3), 其中, 高级别 PanIN (即 PanIN-3) 和相当比例的 PanIN-2 均过表达 uPAR, 而 PanIN-1 和非肿瘤组织中不表达 uPAR, 提示 uPAR 具有成为胰腺癌癌前病变超早期检测靶点的潜力^[24]。为此, Li 等^[24]利用树枝状聚赖氨酸 (dendron-grafted polylysine, DGL) 作为平台, 搭载 uPAR 靶向肽 U11、MRI 阳性对比剂钆喷酸 (gadopentetic acid, Gd-DTPA) 及近红外荧光染料 Cy5.5, 构建了靶向 uPAR 的 MRI/NIRF 双模态纳米探针 DGL-U11, 在化学致癌剂二甲基苯并蒽诱导的 Sprague-Dawley (SD) 大鼠原位胰腺癌模型中实现了对胰腺癌及其癌前病变的超早期检测。该探针具有极高的灵敏度和空间分辨率, 通过使用不同成像模式进行显像, 发现最早可显示 PanIN-II 的胰腺病变, 实现了对胰腺癌及其癌前病变的超早期精准检测。

1.2 靶向 Plectin-1 的磁-光多模态分子影像探针

Plectin-1 是一种细胞骨架连接蛋白, 已有研究发现 Plectin-1 在所有 PDAC、60% 的 PanIN-3 和 3.85% 的 PanIN-2 中表达, 而在 PanIN-1 和正常胰腺组织中不表达, 是一种颇具前景的 PDAC 特异性成像靶点^[25]。为此, Chen 等^[26]利用 MRI 阴性对比剂超顺磁性氧化铁纳米颗粒 (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPION) 作为载体, 偶联近红外荧光染料 Cy7 修饰的 plectin-1 抗体, 制得了 MRI/NIRF 双模态纳米探针 Plectin-SPION-Cy7。研究人员通过体外和体内实验观察到探针在胰腺癌组织中高度累积, 而在正常胰腺组织中不累积, 证明该磁-光双模态分子影像探针具有可靶向 plectin-1 实现精准检测胰腺癌的潜力。

磁粒子成像 (magnetic particle imaging, MPI) 是一种基于示踪剂的前沿成像方式, 能够利用 SPION 产生的非线性磁化强度进行实时三维成像^[27]。与 T2 加权 MRI 不同, MPI 能够直接检测 SPION 并生成具有阳性对比的图像, 与 7T MRI 条件下的水中质子相比, MPI 的磁化强度高出 2200 万倍^[28]。此外, MPI 还具有线性定量、无限穿透深度、无电离辐射、无背景信号干扰等特点, 是一种颇具前景的诊断工具, 在肿瘤靶向成像方面具有重要价值^[29]。Zhang 等^[30]利用 Plectin-1 靶向肽 (plectin-1 targeted peptide, PTP)、近红外荧光染料 IRDye800CW 和 MRI 阴性对比剂 Fe₃O₄ 创新性构建了一种新型多模态成像分子探针 PTP-Fe₃O₄-IRDye800CW, 用于胰腺癌的 MRI/NIRF/MPI 多模态成像, 其中 Fe₃O₄ 可同时用于 MRI 和 MPI。该研究首次将 MPI 引入胰腺癌成像, 在活体 PDAC 模型小鼠的瘤内注射分子探针后成功实现了对 PDAC 的精准检测与成像, 且通过 MPI 能够在活体 PDAC 模型小鼠内持续跟踪分子探针长达 7 d, 有利于长期追踪 PDAC 的体内成像。

1.3 靶向 ITGB4 和 Plectin-1 的磁-光多模态分子影像探针

以上几种生物标志物已成功实现对胰腺癌的靶向成像且均取得了良好效果, 然而, 胰腺癌具有高度异质性, 肿瘤标志物在不同胰腺癌患者中的表达亦存在差异^[31]。因此, 为有效实现肿瘤靶向, 可能需同时靶向多个目标^[32]。

整合素是一类与肿瘤发生发展相关的细胞粘附分子, 也是一种检测 PDAC 的肿瘤特异生物标志物, 目前已有

研究证实 ITGB4 与 Plectin-1 关系密切,二者共同在 PDAC 的增殖和迁移中发挥重要作用,且在 PDAC 的不同区域中过表达^[33]。

Wang 等^[34]利用 MRI 阳性对比剂 Gd 设计了一种新型双特异性分子探针 Gd-Cy7-PTP/RGD (arginine-glycine-aspartate),通过同时靶向 ITGB4 与 Plectin-1 实现对胰腺癌的磁-光双模态精准成像和手术导航。该双特异探针使用 PTP 与 RGD 两种靶向肽分别靶向胰腺癌中的不同成分:PTP 用于靶向高表达 Plectin-1 的胰腺癌细胞,RGD 用于靶向高表达整合素的胰腺癌细胞和肿瘤新生血管,经体内外实验证实,这一策略有效提高了探针与靶点结合的效率,使得双模态成像更具特异性,肿瘤/背景比 (tumor to background ratio, TBR) 最高可达 9.46,不仅可实现对原位胰腺癌病灶高灵敏、高特异的 MR/NIRF 精准成像,还能在原位胰腺癌小鼠模型中利用 NIRF 实时划定手术切缘,实现肿瘤完整切除。

2 磁-光多模态诊疗平台实现胰腺癌精准治疗及疗效评估

有限的治疗方案和治疗效果是导致胰腺癌预后差的主要原因,亟需针对胰腺癌细胞的高度异质性和复杂的肿瘤微环境开发有效的治疗策略^[35]。近年来,已有多种磁-光多模态分子探针衍生的多功能纳米平台在胰腺癌的精准药物递送、治疗反应监测及图像引导治疗等方面取得显著进展,为胰腺癌诊疗带来了新希望^[36]。

2.1 基于金纳米笼的磁-光多模态诊疗平台实现精准药物递送

金纳米笼 (gold nanocages, AuNC) 具有结构稳定性强、负载量高、易于表面功能化等优点,能够有效装载药物进行递送以及偶联各种生物分子 (如显像剂、抗体等),是颇具前途的多模态诊疗平台^[37]。磷脂球蛋白聚糖 1 (Glypican-1, GPC1) 作为一种跨膜硫酸肝素蛋白多糖,在肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移中发挥着重要作用,且在胰腺癌组织中选择性表达,但其在良性胰腺肿瘤、胰腺炎和正常胰腺组织中不表达,可作为胰腺癌生物标志物^[38]。Qiu 等^[39]采用装载胰腺癌化疗药物吉西他滨 (gemcitabine, GEM) 的 AuNC、抗 GPC1 抗体、MRI 阳性对比剂 Gd 和近红外荧光染料 Cy7 开发了靶向 GPC1 和负载 GEM 的用于胰腺癌多模态成像和治疗的纳米平台 GPC1-GEM@HAuNCs-Cy7/Gd NPs (GPC1-GEM-NPs)。结果显示,通过对 BxPC-3 胰腺癌原位模型裸鼠静脉注射探针后进行 MRI/NIRF 成像,可观察到探针优先在肿瘤部位累积,浓度于注射后 24 h 达到峰值,且能够在肿瘤部位有效滞留,注射 48 h 后仍有明显残留,且 GPC1-GEM-NPs 的治疗效果明显优于其他治疗方法 (包括空白对照组、GEM 组和 GEM-NPs 组),成功实现了对胰腺癌的多模态成像与精准药物递送,是颇具潜力的胰腺癌诊疗一体化平台。

2.2 基于钆的磁-光多模态诊疗平台监测化疗疗效

白蛋白结合紫杉醇联合吉西他滨 (nab-paclitaxel combined with gemcitabine, AG) 化疗方案是局部晚期胰腺和转移性疾病的一线治疗方法,显著提高了胰腺癌患者的生存率^[40]。PDAC 患者化疗后的肿瘤纤维化与患者总生存期 (overall survival, OS) 及无病生存期 (disease free survival, DFS) 延长有关,因此,纤维化是监测 PDAC 对化疗反应和预后管理的重要指标^[41]。纤维连接蛋白 B 结构域 (Extra-domain B of fibronectin, EDB-FN) 在 PDAC 的纤维化细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 中特异性高表达,而在正常组织中不存在,已有研究表明其在体内和体外均具有出色的 PDAC 靶向性能,可作为 PDAC 成像及化疗后纤维化评估的特异性生物标志物^[42]。Zhang 等^[43]将 MRI 阳性对比剂钆特酸 (Gadoteric acid, Gd-DOTA) 和近红外荧光染料 Cy7 偶联至多肽 ZD2 (Cys-TVRTSAD) 上,制备得到了 EDB-FN 靶向分子探针 ZD2-Gd-DOTA-Cy7,用于 PDAC 的 MRI/FMI 双模态成像。该研究通过对皮下和原位 PDAC 小鼠模型联合注射 PDAC 肿瘤细胞 (BxPC-3) 和胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cells, PSCs) 来模拟 PDAC 组织高度纤维化的病理特征,结果显示 ZD2-Gd-DOTA-Cy7 对 PDAC 成像具有较高的体内特异度和灵敏度,即使是直径 ≤ 2 mm 的小肿瘤也可被 INRF 检出,提示可在早期即可敏感地发现 PDAC,此外,靶向探针在肿瘤中的积累和滞留时间更长,且使用 Gd 剂量仅为临床用量的 50%,能够从分子水平活体、定量监测 AG 化疗期间 PDAC 纤维化成分的变化,具有评估化疗疗效、判断预后和为患者制定个性化治疗计划等重要价值。

2.3 搭载光热剂的磁-光多模态诊疗平台实现成像引导光热治疗

免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 疗法是一种在多种肿瘤治疗中取得突破性进展的免疫治疗方法, 然而在对胰腺癌的治疗中却仍面临挑战, 主要因为胰腺癌具有致密的肿瘤间质和免疫抑制肿瘤微环境 (immunosuppressive tumor microenvironment, ITME)^[44]。因此, 不仅需穿透肿瘤间质实现药物的高效递送, 往往还需要进一步联合化疗、放疗、光热治疗等多种治疗策略来对抗肿瘤免疫原性不足和 ITME^[45]。最近, 以有机硅纳米粒子为代表的多功能纳米平台有效集成了药物递送、光热联合免疫治疗和多模态成像, 显著增强了癌症免疫治疗效果并实现了活体评估疗效, 为 ICB 在胰腺癌中的应用提供了新思路。Zhang 等^[46]利用可变形介孔有机硅纳米颗粒 (deformable mesoporous organosilica nanoparticles, DMONs) 为载体, 负载光热剂硫化铜纳米颗粒 (copper sulfide nanoparticles, CuS NPs)、近红外荧光染料 Cy5.5、MRI 阳性对比剂 Gd 和免疫检查点抑制剂抗 PD-L1 抗体制备得到用于多模态引导下的胰腺癌光热联合免疫治疗纳米药物 DMONs-CuS-Cy5.5-Gd- α PD-L1 (DCCGP)。该研究利用高渗透长滞留效应 (enhanced permeability and retention effect, EPR) 实现了 DCCGP 在肿瘤部位的有效累积, 之后通过光热治疗诱导免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD), 缓解 ITME 并实现协同增强免疫治疗效果, 还使用 MRI/INRF 和实时近红外热成像实现了对治疗效果的多模态活体评估, 是实现胰腺癌精准免疫治疗及疗效评估的一次重要尝试。

淋巴结转移是胰腺癌的主要转移方式, 也是影响胰腺癌预后的独立因素。虽然区域淋巴结 (regional lymph node, RLN) 清扫仍然是患者获得长期生存的唯一选择, 但也面临着手术并发症和转移性 RLN 定位困难所导致的低切除率等挑战。光热疗法被认为是淋巴结转移的一种新型治疗方法, 集成显像剂和光热剂的多功能纳米平台为转移性淋巴结的定位和光热治疗开辟了道路^[47]。Wang 等^[48]利用 MRI 阴性对比剂氧化铁纳米粒子 (iron oxide nanoparticle, IONP)、氧化石墨烯 (graphene oxide, GO) 和聚乙二醇 (Polyethylene glycol 5000, PEG 5000) 开发了一种氧化铁纳米粒子修饰的氧化石墨烯 GO-IONP-PEG, 用于胰腺癌 RLN 转移的成像和光热治疗。研究人员将 GO-IONP-PEG 直接注射至肿瘤中, 并经淋巴管转运至 RLN, 能够通过 MRI 观察并制定术前计划, 此外, 由于 GO-IONP-PEG 兼具染料功能, 在可见光下显示为黑色, 外科医生能够通过直接通过观察颜色在术中区分 RLN 与周围组织。通过近红外激光照射转移性淋巴结进行局部光热治疗, 不仅消融效率高, 且安全性好, 为转移性 RLN 的定位和光热治疗提供了思路, 有望作为术中淋巴结清扫的替代方法。

3 小结与展望

胰腺癌作为一种预后极差的消化系统恶性肿瘤, 其早期诊断和有效治疗一直是医学领域的重大挑战。近年来, 多模态分子影像技术, 特别是整合了 MRI 和 NIRF 的磁-光多模态分子影像探针及其衍生的多功能诊疗平台, 已成为胰腺癌精准诊断和治疗、疗效评估乃至诊疗一体化的重要手段。其中, 靶向胰腺癌生物标志物的 MRI/NIRF 融合成像策略不仅能在微观层面高度灵敏和高特异地反映肿瘤功能、代谢等生物学行为, 为研究肿瘤微环境的相互机制提供必要信息, 还可在宏观层面提供肿瘤的形态、大小及空间位置信息, 实现胰腺癌早期定位检出并精确规划切除范围, 提高治疗成功率。此外, 搭载治疗剂的多功能诊疗平台也为胰腺癌的全流程诊疗提供了新思路、新策略, 在药物递送、疗效监测与评估、图像引导治疗等方面具有十分广阔的应用前景。

未来, 随着越来越多胰腺癌分子标志物的发现和验证、更加安全高效的对比剂的研制和改良、更多分子成像技术的不断创新与集成, 将会有更多的胰腺癌靶向性分子探针和多功能分子影像平台得以开发并最终走向临床, 从而有望利用深度学习等人工智能手段提高分子影像的诊断精度和工作效率^[49], 并实现不同模态图像配准, 完成多模态图像融合, 使解剖信息和分子功能信息有机结合^[50], 最终达到及时高效地诊断疾病和制定合适的治疗计划的目标。此外, 分子影像还可结合生物信息学手段整合基因组和蛋白组学数据, 为患者量身设计出最佳治疗方案, 进一步推动个性化医疗的发展^[51-52]。总之, 通过技术革新和跨学科合作, 多模态分子影像将在胰腺癌的精准诊疗全过程中发挥更加关键的作用, 为胰腺癌患者的管理打开新局面。

作者贡献: 吴俊承负责查阅文献、撰写及修订论文; 薛华丹负责选题设计、审校论文。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] 张浩, 洪夏飞, 吴文铭. 胰腺癌筛查与早期诊断的现状、挑战与展望[J]. *中华胰腺病杂志*, 2024, 24(1): 1-4.
Zhang H, Hong X F, Wu W M. Current status, challenges and prospects of pancreatic cancer screening and early diagnosis[J]. *Chin J Pancreatol*, 2024, 24(1): 1-4.
- [3] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(3): 212-220.
Zheng R S, Zhang S W, Sun K X, et al. Cancer statistics in China, 2016[J]. *Chin J Oncol*, 2023, 45(3): 212-220.
- [4] Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes[J]. *Pancreatology*, 2015, 15(1): 8-18.
- [5] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [6] Mizrahi J D, Surana R, Valle J W, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2020, 395(10242): 2008-2020.
- [7] Zeng H M, Chen W Q, Zheng R S, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567.
- [8] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中华医学会肿瘤学分会胰腺癌早诊早治专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(12): 2675-2680.
Early Diagnosis and Treatment Group, the Oncology Committee of Chinese Medical Association. Expert consensus of Oncology Committee of Chinese Medical Association in early diagnosis and treatment of pancreatic cancer[J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(12): 2675-2680.
- [9] Pereira S P, Oldfield L, Ney A, et al. Early detection of pancreatic cancer[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(7): 698-710.
- [10] Noda Y, Ando T, Kaga T, et al. Pancreatic cancer detection with dual-energy CT: diagnostic performance of 40 keV and 70 keV virtual monoenergetic images[J]. *Radiol Med*, 2024, 129(5): 677-686.
- [11] Park W, Chawla A, O'Reilly E M. Pancreatic cancer: a review[J]. *JAMA*, 2021, 326(9): 851-862.
- [12] 柳梅, 冷德文, 范学朋. 多模态分子影像的研究进展[J]. *中国医学影像学杂志*, 2018, 26(6): 471-475.
Liu M, Leng D W, Fan X P. Research progress in multimodal molecular imaging[J]. *Chin J Med Imaging*, 2018, 26(6): 471-475.
- [13] 姜杨宏岩, 冯蓓, 于亚萍, 等. 靶向肿瘤微环境标志物及其分子影像学应用进展[J]. *中国医学影像学杂志*, 2022, 30(12): 1309-1313.
Jiang Y H Y, Feng B, Yu Y P, et al. Targeting tumor microenvironmental markers and application progress in molecular imaging[J]. *Chin J Med Imaging*, 2022, 30(12): 1309-1313.
- [14] Li S T, Ma Z Y, Zhang K, et al. A two-pronged strategy for enhanced deep-tumor penetration and NIR-II multimodal imaging-monitored photothermal therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(37): 41684-41694.
- [15] LI B, WANG W, ZHAO L, et al. Multifunctional AIE nanosphere-based "nanobomb" for trimodal imaging-guided photothermal/photodynamic/pharmacological therapy of drug-resistant bacterial infections[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(5): 4601-4618.
- [16] Harinck F, Konings I C A W, Kluijdt I, et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals[J]. *Gut*, 2016, 65(9): 1505-1513.
- [17] YANG Y, JIANG Q Y, ZHANG F. Nanocrystals for deep-tissue *in vivo* luminescence imaging in the near-infrared region[J]. *Chem Rev*, 2024, 124(2): 554-628.
- [18] Li Z Q, Li Z, Ramos A, et al. Detection of pancreatic cancer by indocyanine green-assisted fluorescence imaging in the first and second near-infrared Windows[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(12): 1431-1434.
- [19] Zhang X, Zeng Z M, Liu H Y, et al. Recent development of a magneto-optical nanoplatfor for multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Nanoscale*, 2022, 14(9): 3306-3323.

- [20] Shuvaev S, Akam E, Caravan P. Molecular MR contrast agents[J]. *Invest Radiol*, 2021, 56(1): 20-34.
- [21] Peng L G, Li Y C, Yao S, et al. Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) cooperates with mutated KRAS in regulating cellular plasticity and gemcitabine response in pancreatic adenocarcinomas[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(5): 1587.
- [22] Yang L, Mao H, Cao Z H, et al. Molecular imaging of pancreatic cancer in an animal model using targeted multifunctional nanoparticles[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 1514-1525.e2.
- [23] Hildenbrand R, Niedergethmann M, Marx A, et al. Amplification of the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) gene in ductal pancreatic carcinomas identifies a clinically high-risk group[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(6): 2246-2253.
- [24] Li H, Wang P, Gong W Y, et al. Dendron-grafted polylysine-based dual-modal nanoprobe for ultra-early diagnosis of pancreatic precancerosis via targeting a urokinase-type plasminogen activator receptor[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(5): 1700912.
- [25] Bausch D, Thomas S, Mino-Kenudson M, et al. Plectin-1 as a novel biomarker for pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(2): 302-309.
- [26] Chen X, Zhou H, Li X S, et al. Plectin-1 targeted dual-modality nanoparticles for pancreatic cancer imaging[J]. *EBioMedicine*, 2018, 30: 129-137.
- [27] Harvell-Smith S, Tung L D, Thanh N T K. Magnetic particle imaging: tracer development and the biomedical applications of a radiation-free, sensitive, and quantitative imaging modality[J]. *Nanoscale*, 2022, 14(10): 3658-3697.
- [28] Smith B R, Gambhir S S. Nanomaterials for *in vivo* imaging[J]. *Chem Rev*, 2017, 117(3): 901-986.
- [29] Han X, Li Y, Liu W F, et al. The applications of magnetic particle imaging: from cell to body[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(10): 800.
- [30] Zhang W J, Liang X L, Zhu L, et al. Optical magnetic multimodality imaging of plectin-1-targeted imaging agent for the precise detection of orthotopic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice[J]. *EBioMedicine*, 2022, 80: 104040.
- [31] Connor A A, Gallinger S. Pancreatic cancer evolution and heterogeneity: integrating omics and clinical data[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(3): 131-142.
- [32] Yao H J, Song W P, Cao R, et al. An EGFR/HER2-targeted conjugate sensitizes gemcitabine-sensitive and resistant pancreatic cancer through different SMAD4-mediated mechanisms[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5506.
- [33] Shin S J, Smith J A, Reznicek G A, et al. Unexpected gain of function for the scaffolding protein plectin due to mislocalization in pancreatic cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(48): 19414-19419.
- [34] Wang Q, Yan H, Jin Y S, et al. A novel plectin/integrin-targeted bispecific molecular probe for magnetic resonance/near-infrared imaging of pancreatic cancer[J]. *Biomaterials*, 2018, 183: 173-184.
- [35] Chen Y L, Yin B, Liu Z, et al. Dual-modality magnetic resonance/optical imaging-guided sonodynamic therapy of pancreatic cancer with metal—organic nanosonosensitizer[J]. *Nano Res*, 2022, 15(7): 6340-6347.
- [36] Wang M Z, Wang Y, Fu Q R. Magneto-optical nanosystems for tumor multimodal imaging and therapy *in-vivo*[J]. *Mater Today Bio*, 2024, 26: 101027.
- [37] Zhou G Y, Xiao H, Li X X, et al. Gold nanocage decorated pH-sensitive micelle for highly effective photothermo-chemotherapy and photoacoustic imaging[J]. *Acta Biomater*, 2017, 64: 223-236.
- [38] Li C M, Zhao T Y, Li L X, et al. Stimuli-responsive gold nanocages for cancer diagnosis and treatment[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(7): 1321.
- [39] Qiu W L, Zhang H F, Chen X, et al. A GPC1-targeted and gemcitabine-loaded biocompatible nanoplatform for pancreatic cancer multimodal imaging and therapy[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2019, 14(17): 2339-2353.
- [40] 国家卫生健康委办公厅. 胰腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5): 1006-1015.
General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2022 edition)[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(5): 1006-1015.
- [41] Erstad D J, Sojoodi M, Taylor M S, et al. Fibrotic response to neoadjuvant therapy predicts survival in pancreatic cancer and is measurable

- with collagen-targeted molecular MRI[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(18): 5007-5018.
- [42] Han Z, Zhang S X, Fujiwara K, et al. Extradomain-B fibronectin-targeted dextran-based chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging probe for detecting pancreatic cancer[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(5): 1425-1433.
- [43] Zhang W J, Liang X L, Zhang X Y, et al. Magnetic-optical dual-modality imaging monitoring chemotherapy efficacy of pancreatic ductal adenocarcinoma with a low-dose fibronectin-targeting Gd-based contrast agent[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(7): 1841-1855.
- [44] Bear A S, Vonderheide R H, O'Hara M H. Challenges and opportunities for pancreatic cancer immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(6): 788-802.
- [45] Schizas D, Charalampakis N, Kole C, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: a 2020 update[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102016.
- [46] ZHANG H F, CHEN K, GUO K, et al. Multimodal imaging-guided photoimmunotherapy of pancreatic cancer by organosilica nanomedicine[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(2): e2302195.
- [47] Okuno T, Kato S, Hatakeyama Y, et al. Photothermal therapy of tumors in lymph nodes using gold nanorods and near-infrared laser light[J]. *J Control Release*, 2013, 172(3): 879-884.
- [48] Wang S, Zhang Q, Luo X F, et al. Magnetic graphene-based nanotheranostic agent for dual-modality mapping guided photothermal therapy in regional lymph nodal metastasis of pancreatic cancer[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(35): 9473-9483.
- [49] Herskovits E H. Artificial intelligence in molecular imaging[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(9): 824.
- [50] Xu H, Yuan J T, Ma J Y. MURF: mutually reinforcing multi-modal image registration and fusion[J]. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 2023, 45(10): 12148-12166.
- [51] Wahl R L. The interaction of genomics, molecular imaging, and therapy in gastrointestinal tumors[J]. *Semin Nucl Med*, 2020, 50(5): 471-483.
- [52] LIU Y, CHEN Y M, HAN L. Bioinformatics: advancing biomedical discovery and innovation in the era of big data and artificial intelligence[J]. *Innov Med*, 2023, 1(1): 100012.

(收稿: 2024-03-27 录用: 2024-05-30)

(本文编辑: 李 娜)