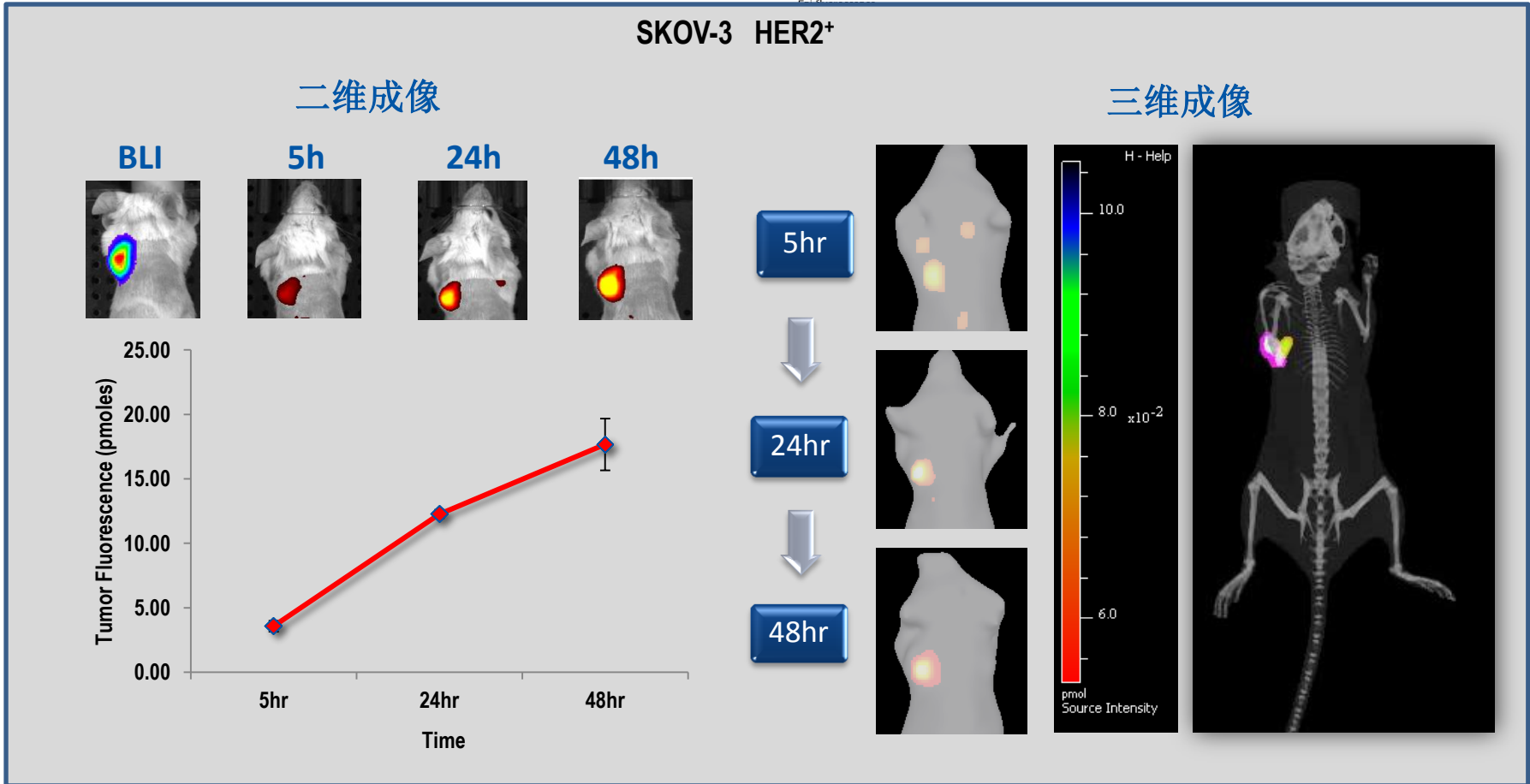


# 应用小动物活体成像技术研究 生物药剂学和药代动力学

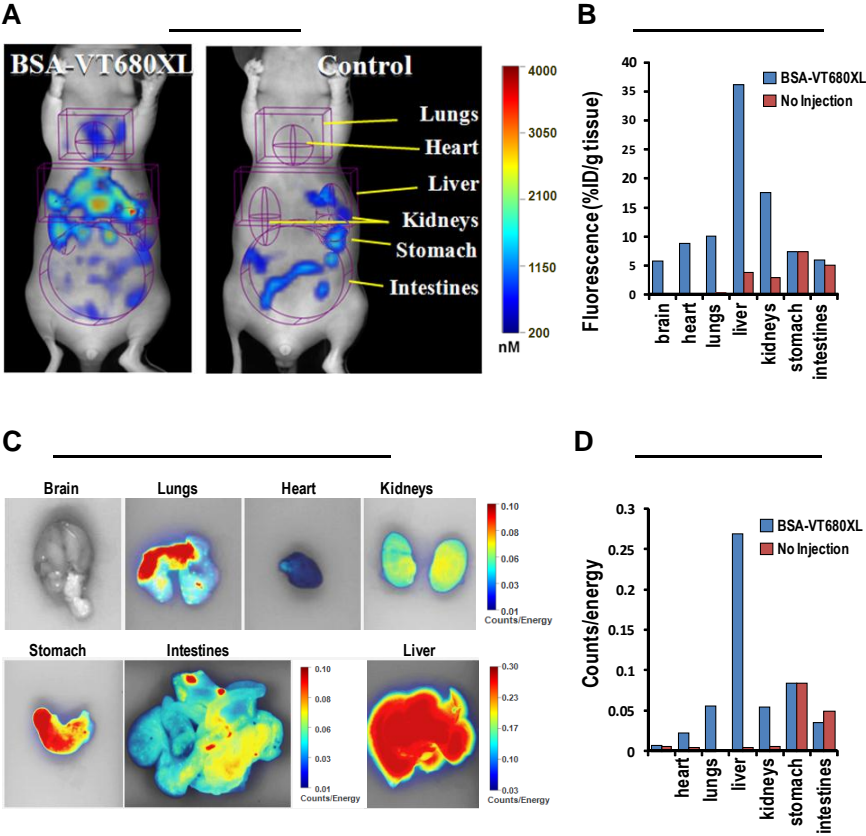
小动物活体光学成像技术是将分子及细胞生物学技术从体外研究水平发展到活体动物研究水平的前沿性临床前分子影像技术，该技术通过采用生物发光与荧光探针标记研究对象，借助灵敏的光学检测仪器，直接在活体动物水平监测疾病的发展变化并开展相关药物的临床前研发。

小动物活体光学成像目前已广泛应用于生物药剂学及药物动力学相关研究：以药物为直接观测对象，借助荧光探针直接标记药物本身，通过追踪荧光信号而反映药物在体内的分布、靶向及代谢情况。如在研究抗体或多肽类药物是否能够有效靶向肿瘤的实验中，可以利用荧光染料通过化学键的结合标记目标抗体或多肽，经尾静脉注射后，利用小动物活体光学成像系统观测药物的肿瘤靶向性，举例如下：

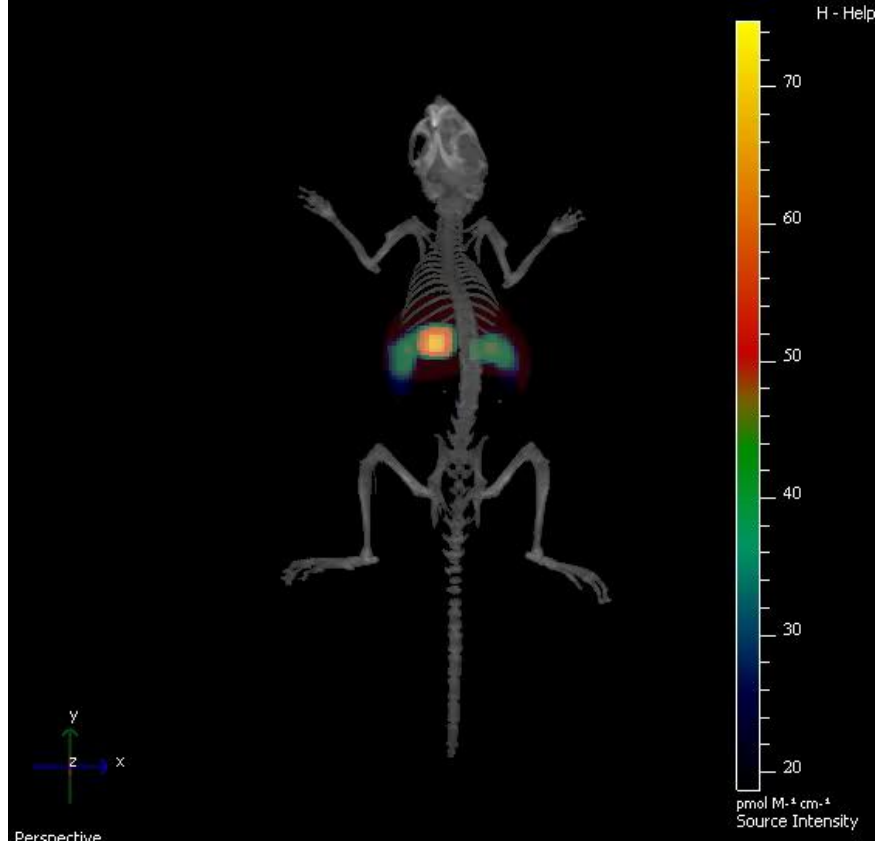


上图：利用VivoTag 645荧光染料标记抗癌药物曲妥珠单抗 (Trastuzumab)，尾静脉注入HER2阳性的人卵巢癌SKOV3的SCID小鼠体内，肿瘤本身已通过荧光素酶标记，通过活体生物发光成像可以对肿瘤进行定位，通过活体荧光成像技术可以观测不同时间点药物对肿瘤的靶向情况，借助荧光三维成像还可以对肿瘤内药物荧光信号进行精确定量分析，实验表明曲妥珠单抗对HER2阳性的人卵巢癌SKOV3具有良好靶向性。

在研究药物靶向的同时，了解不同时间点药物在动物体各个器官的分布及最终代谢情况同样必不可少，借助最新的小动物活体荧光断层成像技术可以很好地满足此类应用需求。RevvityIVIS Spectrum或FMT活体成像系统，能够对荧光标记的药物在深层器官的分布进行断层扫描及三维重建，获得真实准确的三维定量数据，进而对药物的体内分布代谢情况作出正确分析。举例如下：

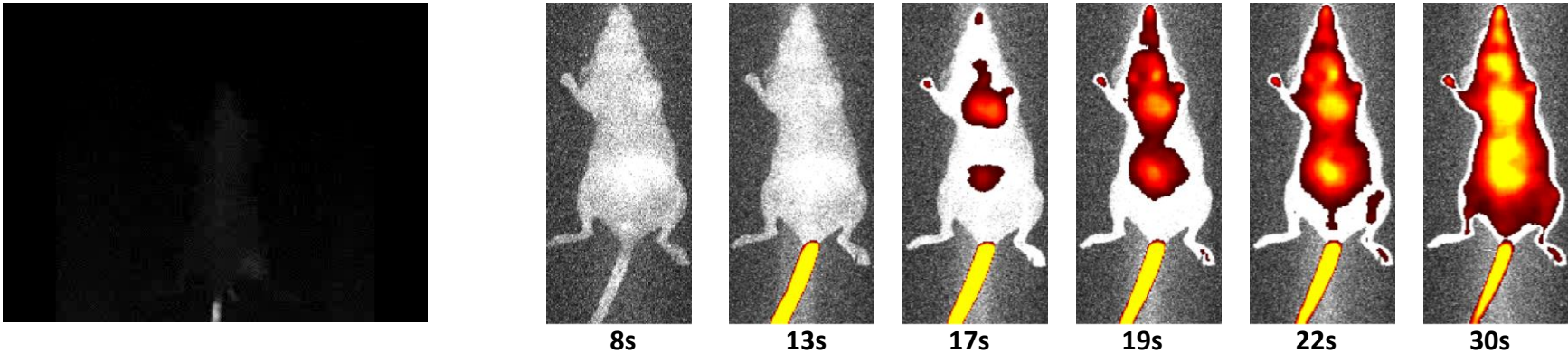


上图：利用FMT成像系统观测荧光染料VivioTag 680标记的BSA在小鼠体内不同器官的分布进行定性和精确定量分析，器官离体成像结果与活体成像结果一致。



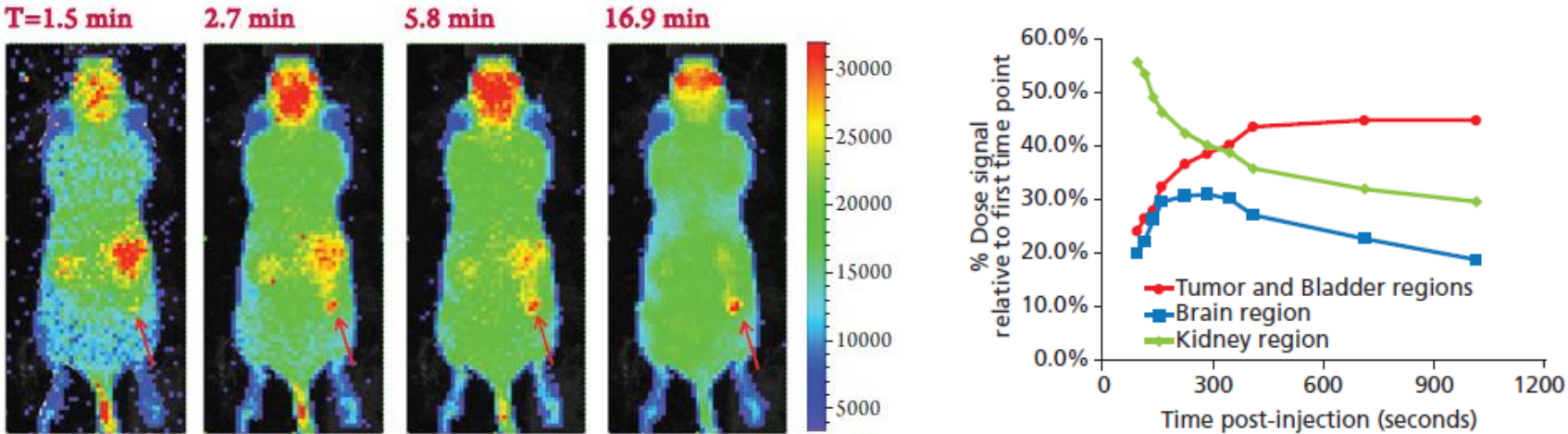
上图：利用RevvityIVIS Spectrum三维小动物活体成像系统观察尾静脉注射的近红外荧光探针ICG对小鼠肝脏的靶向作用。

借助极高灵敏度的EMCCD相机对微弱信号进行增益放大，可缩短成像曝光时间并实现快速动态成像，该技术可用于对药物的在体分布进行实时成像观测。举例如下：



上图：使用Revvity IVIS Lumina K系统实时监测尾静脉注射的荧光染料AF680的在体分布和代谢情况。

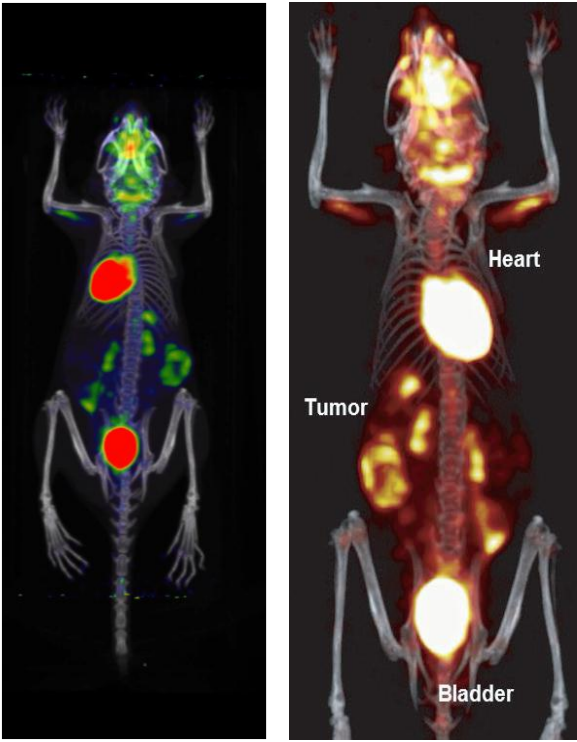
在对小分子药物进行在体分布研究时，同位素标记被视为金标准。原因是用相对大分子量的荧光染料标记小分子药物时，荧光染料本身可能会对小分子药物在体内的分布和代谢产生影响。借助高灵敏度的小动物活体成像系统，可采集放射性同位素产生的切伦科夫（Cerenkov）光信号，即带电粒子在某特定介质中以超过光在该介质中的相速度运动时产生蓝光的现象，通过放射性同位素标记的药物产生的切伦科夫光信号可以对药物的在体分布进行观测。举例如下：



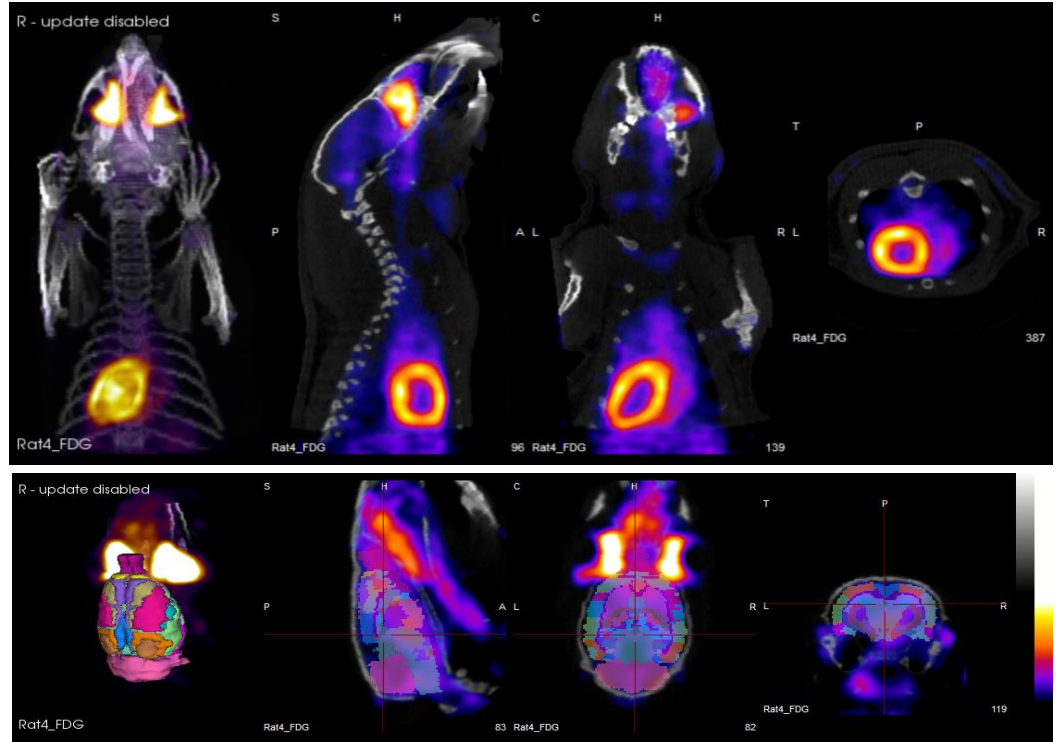
上图基于切伦科夫成像原理，利用Revvity IVIS成像系统结合<sup>18</sup>F-FDG放射性探针观测肿瘤，同时对探针的在体分布进行连续监测和定量。

正电子发射断层显像（Positron Emission Tomography, PET）技术是近年来核医学诊断技术和医学影像技术的重大突破，该技术利用正电子核素标记的放射性药物，在生理条件下检测标记药物及其代谢物在活体内的空间分布、含量及其时间变化，从而在分子水平上反映活体内的病理生理变化。小动物PET是进行动物模型研究的强有力工具，可提供生物分布、药代动力学等多方面的丰富信息。小动物PET成像系统已经成为转化医学和药物研究的的重要工具。

$^{18}\text{F}$ -FDG是最常见的研究肿瘤发生发展的一种可靠、有效的放射性探针。通过利用  $^{18}\text{F}$ -FDG 及小动物PET成像系统，能够快速检测肿瘤中葡萄糖代谢水平的变化，从而了解肿瘤的发生发展及治疗效果。这种成像及分析技术是进行临床前肿瘤研究及新药研发的有利工具。举例如下：

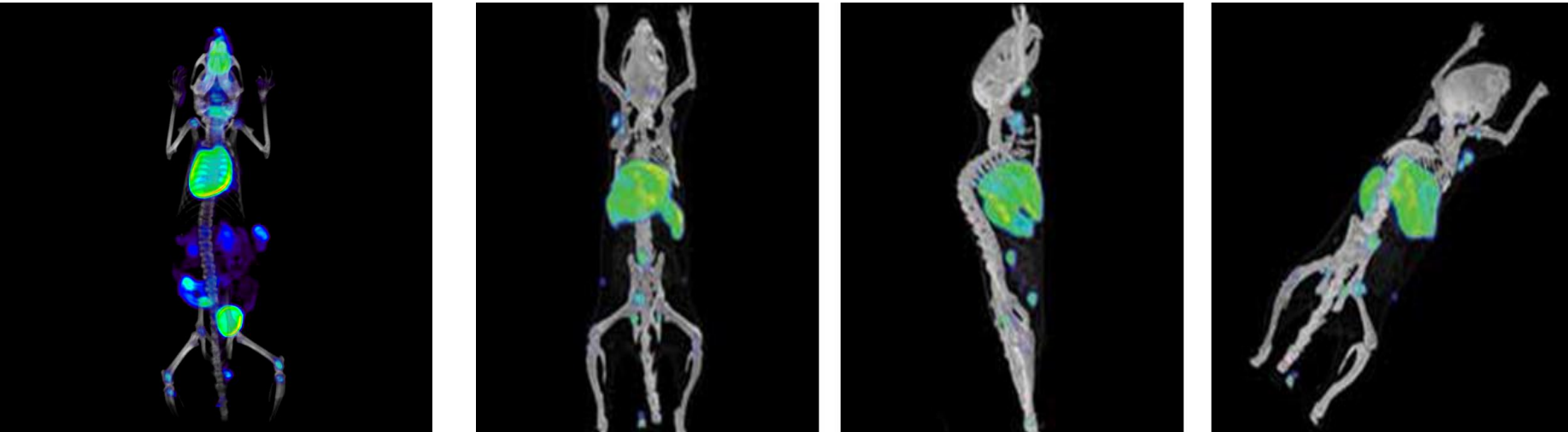


上图：利用  $^{18}\text{F}$ -FDG 及RevvityG8 PET/CT系统进行小鼠皮下移植瘤的成像，结果显示了该探针被肿瘤及心脏大量吸收，并经膀胱进行代谢。



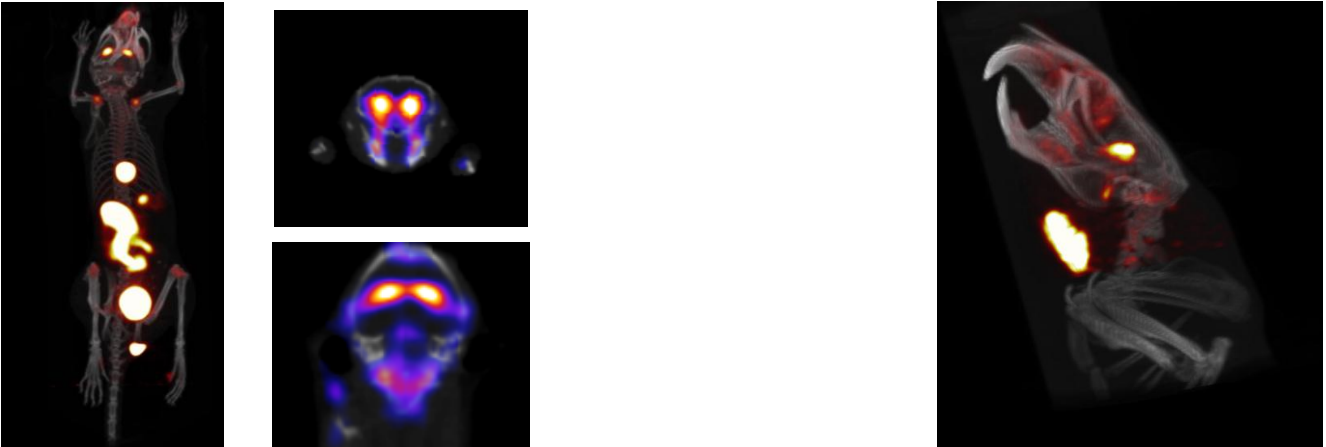
上图：对Sprague Dawley大鼠尾静脉注射 $^{18}\text{F}$ -FDG探针1小时后，借助RevvityG4 PET/X Ray系统进行PET成像， $^{18}\text{F}$ -FDG探针信号可以为解析心脏生理学和心脏相关疾病提供重要信息。

治疗性抗体作为一种具有独特优势的生物靶向治疗药物，已成为目前全球药物研发的热点。截止到2013年2月，已有34个治疗性抗体获得美国FDA批准上市，用于各种疾病的治疗。抗体免疫PET成像是一种灵敏、非侵入性的分子表征方法，可用于指导诊断、预后、治疗方案的选择和癌症治疗的监测。此类放射性标记的抗体、双抗体和微抗体通常用 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Zr}$  和 $^{124}\text{I}$ 标记。小动物PET成像系统能非常便捷地应用于抗体药物在体内的靶向、分布及代谢研究。举例如下：



上图：利用小动物PET成像系统研究小鼠肝脏对 $^{64}\text{Cu}$ 标记的微抗体摄入4小时后的吸收情况。

小动物PET成像技术在神经疾病相关的药物代谢动力学的研究过程中发挥着重要的作用。例如 $^{18}\text{F}$ -Fallypride 可用于进行多巴胺 D2/3 受体的非侵入活体成像，反映多巴胺 D2/3受体的含量。这类成像可为研究神经退行性疾病和相关药物研发提供重要的信息。



www.wei-chi-lab.com | 400-820-3556  
上图：利用小动物PET成像系统系统对小鼠体内的 $^{18}\text{F}$ -Fallypride的在体分布进行研究。

上图：利用 $^{18}\text{F}$ -Fallypride和小动物PET成像系统系统对大鼠脑内的多巴胺 D2/3 受体进行研究。