· 综述 ·

分子影像技术在蒙药治疗研究中的应用前景

陈娜[1]　王雅倩[1]　常培叶[2]　李剑波[2]
[1]内蒙古医科大学第一临床医学院,呼和浩特　010050;[2]内蒙古医科大学附属医院核医学科,呼和浩特　010050
通信作者:李剑波, Email: lijianbo_1235@163.com

【摘要】 长期临床实践表明,蒙药不仅对多发病、常见病疗效独特,对心血管疾病和癌症等疑难病症也有十分显著的效果。分子影像技术以影像学技术为基础,可显示组织、细胞、亚细胞水平的特殊分子,通过反映活体状态下的分子水平变化,对病灶进行定位、定量、定性显像分析。无创性和活体显像是该技术的最大特点。将分子影像技术应用于蒙药治疗的研究中,可活体、实时呈现治疗前后的病灶特点,动态评价药物疗效,从而为探究蒙药疗效和研制新药方面提供新思路。

【关键词】 分子显像;医学,蒙古传统;药物疗法;发展趋势
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211026-00371

Application prospect of molecular imaging technology in Mongolian medicine treatment research

Chen Na[1], *Wang Yaqian*[1], *Chang Peiye*[2], *Li Jianbo*[2]
[1]*First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China*; [2]*Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China*
Corresponding author: Li Jianbo, Email: lijianbo_1235@163.com

【**Abstract**】 Long-term clinical practice shows that Mongolian medicine not only has a unique effect on frequently-occurring and common diseases, but also has particularly remarkable effects on difficult diseases such as cardiovascular diseases, cancer, etc. Molecular imaging technology, which based on imaging technology, displays special molecules on the tissue, cell, and subcellular level. By reflecting the changes on molecular level *in vivo*, lesions can be located, quantitatively and qualitatively imaged and analyzed. Non-invasive imaging *in vivo* is the most significant feature of molecular imaging technology. In the research of Mongolian medicine treatment, molecular imaging technology can present the characteristics of the lesions before and after treatment *in vivo* and in real time, dynamically evaluate the effect of drug treatment, and provide new ideas for exploring the efficacy of Mongolian medicine and developing new drugs.

【**Key words**】 Molecular imaging; Medicine, Mongolian traditional; Drug therapy; Trends
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211026-00371

传统蒙医药学是我国四大少数民族医学之一,也是世界传统医学的重要组成,已有 2 700 余年的历史[1]。蒙医药具有“纯天然、药效好、制作简、价格廉”的特点,对于常见病、多发病和一些疑难杂症疗效显著,且治疗方法不易受环境所限[2-3]。据统计,蒙药方已有几千种,但仅有百种左右用于临床,且绝大多数蒙药方配伍复杂、有效成分不明确,作用机制有待进一步探索[4-5]。目前,在蒙药疗效临床前研究中常用的方法,如 Western blot、PCR 定量检测等均有创,部分需处死实验对象以获取相应数据。实验动物的个体差异造成的误差难以避免,而分子影像技术的出现打破了这一局限。

分子影像技术,即应用影像学方法对活体生物过程进行细胞、分子水平的定性、定量研究,直接观察疾病发生、发展等一系列的病理生理变化,可迅速、实时、动态地评估药效,高效指导新药研发[6]。目前,分子影像技术在蒙药疾病治疗方面的报道少见。本文就分子影像技术在蒙药治疗心血管疾病、类风湿疾病、肿瘤疾病中的应用进行综述。

一、在心血管疾病蒙药治疗研究中的应用

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是临床常见的中老年心血管疾病之一,其主要机制为冠状动脉狭窄或阻塞引起心肌缺血、缺氧,以致心肌细胞死亡。冠状动脉血管再通会发生心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia re-perfusion injury, MIRI),即再灌注降低心肌壁坏死程度的同时,也会诱发比再灌注前更为严重的心肌损伤[7]。

多项研究表明,一些常见蒙药可改善 MIRI。绍沙-7 味丸可通过抑制核因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)蛋白活化,一定程度上抑制炎性反应,改善大鼠 MIRI[8]。额尼日勒[9]发现蒙药匝迪-5 可在分子水平上提高 MIRI 模型鼠心肌细胞中 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白的表达,降低 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)的表达,使 miRNA30a 表达增加,减少细胞凋亡,从而保护心肌。Lu 等[10]利用 Western blot、实时 PCR 定量检测结合病理分析等证实,广枣与肉豆蔻联合可通过调节心肌细胞反应能力抑制模型鼠心肌缺血,进而抑制心肌细胞凋亡和炎性反应,改善冠心病所致的心肌损伤。但上述研究采用的 Western blot、PCR 检测等方法均有创,有的需处死实验动物进行细胞和蛋白质水平的定量分析来反映蒙药疗效。

^{13}N-NH_3 · H_2O 是 1 种理想血流灌注显像剂，主要分布于脑、心、肝、肺、肾等血供丰富的器官，其他组织相对较低。PET 显像时，其在心肌细胞中摄取快而廓清慢，在血液、肝和肺的本底清除快，有较高的心/肝和心/肺比值，心脏显影清晰，可无创评估心肌局部血流量[11]。张国建等[12]对模型鼠行^{13}N-NH_3 · H_2O microPET/CT 显像，根据不同时间及各组间显像剂摄取差异对比，早期评估心肌灌注损伤程度及动态发展情况，该研究结合相关血清学指标、病理分析等证实，广枣总黄酮（total flavones of fructus chorspondiatis, TFFC）通过清除自由基、减少氧化应激损伤、抑制凋亡、影响相关酶活性等作用抗 MIRI，保护受损心肌。与传统检测手段相比，分子影像技术通过评估 MIRI 模型鼠心脏显像剂摄取情况，可迅速直观检测建模是否成功，还能动态实时观察受损心肌细胞治疗前后的显像剂摄取变化情况，为蒙药治疗研究提供了新的检测手段。

二、在类风湿疾病蒙药治疗研究中的应用

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）是 1 种以炎性滑膜炎为主要表现的慢性自身免疫性疾病，多对称性侵袭手足小关节，可造成多关节破坏，导致关节畸形、功能丧失，致残率较高。RA 最基本病理改变是滑膜血管翳的生成，而滑膜血管翳发生发展的关键是新生血管的形成，该过程是 RA 早期诊疗及判断预后的重要依据[13]。

目前已发现多种蒙药可有效改善 RA 对人体的损伤。王桂芝[14]以蒙药森登-4 味汤为药引，利用蒙药那如-3 味丸对 132 例 RA 患者进行治疗，结果表明那如-3 味丸临床疗效显著，且不良反应少。Yang 等[15]发现蒙药方剂忠伦阿汤可提高 Bax、半胱氨酸蛋白酶 3 的表达，降低 Bcl-2 的表达，并可能通过调节凋亡相关因子的表达而诱导滑膜细胞凋亡，进而治疗 RA。赵巴根那等[16]结合病理分析和 Western blot 发现森登-4 味汤可能通过抑制组织基质金属蛋白酶抑制剂（tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP）-1、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）-1 的表达保护关节，发挥治疗作用。

$^{99}Tc^m$-联肼尼克酰胺-3 聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体｛hydrazinonicotinamide-(poly-(ethylene glycol))$_4$-E((poly-(ethylene glycol))$_4$-c((Arg-Gly-Asp)fK))$_2$，HYNIC-3PEG$_4$-E[c(RGDfK)$_2$]，简称 3PRGD$_2$｝是 1 种$^{99}Tc^m$标记精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸（Arg-Gly-Asp，RGD）多肽的分子显像剂，能与 RA 新生血管细胞表面高表达的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体快速、稳定、特异结合，通过 SPECT 显像的靶组织/非靶组织的摄取比值来反映 RA 血管形成情况，从而评价 RA 的滑膜血管翳形成，用于 RA 的早期诊断[17]。曲宏等[18]利用$^{99}Tc^m$-3PRGD$_2$ SPECT/CT 对同一批 RA 模型鼠行森登-4 汤治疗前后显像，对比治疗前后同一关节显像剂摄取，发现治疗后大鼠病变关节处显像剂浓聚程度较治疗前明显下降，表明蒙药森登-4 汤治疗后炎性反应较治疗前明显改善，提示该药对 RA 有很好的疗效。

三、在肿瘤疾病中的应用前景

作为严重危害人类生命健康的疾病，恶性肿瘤一直是医学领域研究的热点和难点。肿瘤被蒙医划归于痞块症范畴，即恶血、黄水等凝聚于人体某部位形成的痞块的总称，可发生于人体各个器官，包括食痞、血痞等[19]。目前，肿瘤的治疗方式主要是手术和放化疗，而蒙药以其天然、低毒、成分多样等特点，为肿瘤的治疗提供新的思路。

已有多项研究证实，一些常见蒙药的主要化学成分对各类肿瘤细胞有不同程度的抑制作用[20-22]。梅花草所含的石油醚和二氯甲烷对人宫颈癌细胞、人胃癌细胞均有抑制作用[20]；金诃子不同部位提取物可加速神经胶质瘤 C6 细胞的凋亡，Kumar 等[21]研究发现金诃子的主要成分诃黎勒酸可以通过调节 MMP 表达抑制 NF-κB 活性，抗视网膜母细胞瘤血管新生并诱导细胞凋亡；蒙药特木日-敖日秧古所含的黄酮类化合物对消化系统肿瘤有明显的抑制作用[22]。但上述研究仅停留在体外实验阶段，利用分子影像技术结合 Western blot 等传统检测方法可行进一步探索。本课题组近期采用结肠癌模型鼠进行了蒙药治疗的初步研究，前期已完成偶氮甲烷（azoxymethane, AOM）/葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium, DSS）诱导结肠癌模型小鼠建模条件的摸索，并经 PET/CT 显像验证造模成功，动物模型可直接用于后续的实验研究。

非侵入性、高特异性的分子影像技术既能实时观察肿瘤的生长情况，评估肿瘤模型成功与否，又能动态评价蒙药对肿瘤的疗效，为蒙药研究开辟了新的道路。

四、小结

作为我国民族特色医药之一，蒙药历史悠久，但其原料多样、配伍复杂，绝大多数蒙药的有效成分和作用机制尚不明确。分子影像技术在蒙药治疗心血管疾病、类风湿疾病的研究中展现出明显优势，可检测建模有效性，动态观察动物治疗前后的病理改变，无创评估药物在体内的作用，从分子水平探索药物药理和治疗机制，为今后蒙药治疗研究的发展提供了新的评估方法。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　陈娜：研究实施、论文撰写；王雅倩、常培叶：数据采集、文献整理；李剑波：研究指导、论文修改、经费支持

参　考　文　献

[1] 图门乌力吉.蒙医药学发展史概述[J].中国民族医药杂志，2018，24(12)：43-47. DOI：10.3969/j.issn.1006-6810.2018.12.024.
Tumen WLJ. Summary of Mongolian medical development history [J]. J Med Pharm Chin Minorities, 2018, 24(12): 43-47. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6810.2018.12.024.

[2] Zhang CH, Zhao ZY, Hasi BT, et al. Mongolian folk medicine—from traditional practice to scientific development[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2015, 40(13): 2492-2495.

[3] Narangerel T, Bonikowski R, Jastrzębek K, et al. Chemical and biological characteristics of oxytropis pseudoglandulosa plant of Mongolian origin[J]. Molecules, 2021, 26(24): 7573. DOI: 10.3390/molecules26247573.

[4] Zhu XH, Yi LT, Li MH. Status analysis and strategic thinking on Mongolian medicine standardization[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2018, 43(16): 3412-3416. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20180425.001.

[5] Menghe BL, Ao WLJ, Wang XL, et al. Textual research on classical prescriptions in Mongolian medicine[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2021, 46(19): 5137-5143. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210427.501.

[6] Massoud TF, Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects:

seeing fundamental biological processes in a new light[J]. Genes Dev, 2003, 17(5): 545-580. DOI:10.1101/gad.1047403.

[7] Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge[J]. Eur Heart J, 2017, 38(11): 774-784. DOI:10.1093/eurheartj/ehw224.

[8] Yang XJ, Wang Y, E B, et al. Effects of Mongolian medicine Shaosha-7 on myocardial ischemia/reperfusion injury of rats[J]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi, 2021, 37(4): 380-384. DOI:10.12047/j.cjap.6114.2021.029.

[9] 额尼日勒.蒙药匝迪-5 对缺血再灌注损伤模型大鼠的心肌保护作用机制研究[D].北京:北京中医药大学, 2020. DOI:10.26973/d.cnki.gbjzu.2020.000059.
Erniger. Myocardial protection mechanism of Mongolian drug Zaidi-5 on ischemia-reperfusion injury model rats[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2020. DOI:10.26973/d.cnki.gbjzu.2020.000059.

[10] Lu J, Hu Y, Wang L, et al. Understanding the multitarget pharmacological mechanism of the traditional Mongolian common herb pair GuangZao-RouDouKou acting on coronary heart disease based on a bioinformatics approach[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 7956503. DOI:10.1155/2018/7956503.

[11] Hickey KT, Sciacca RR, Bokhari S, et al. Assessment of cardiac wall motion and ejection fraction with gated PET using N-13 ammonia[J]. Clin Nucl Med, 2004, 29(4): 243-248. DOI:10.1097/01.rlu.0000118001.14457.c3.

[12] 张国建,韦丽虹,肖云峰,等. MicroPET/CT 分子显像观察广枣-7 味丸抗缺血/再灌注损伤作用机制[J].中国医学影像技术, 2020, 36(7): 966-970. DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.07.002.
Zhang GJ, Wei LH, Xiao YF, et al. MicroPET/CT molecular imaging observation on mechanism of anti-myocardial ischemia/reperfusion injury action of Guangzao Qiwei pills[J]. Chin J Med Imaging Technol, 2020, 36(7): 966-970. DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.07.002.

[13] 苏云龙,王雪梅,赵爱玲,等.类风湿关节炎早期诊断的影像学方法研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(2): 157-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.016.
Su YL, Wang XM, Zhao AL, et al. Advances in imaging methods for early diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 33(2): 157-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.016.

[14] 王桂芝.蒙药那如-3 味丸治疗类风湿性关节炎的临床疗效及安全性分析[J].临床医药文献电子杂志, 2018, 5(67): 166, 168. DOI:10.3877/j.issn.2095-8242.2018.67.092.
Wang GZ. Clinical efficacy and safety analysis of Mongolian medicine Naru-3 Wei pill in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Electronic J Clin Med Literature, 2018, 5(67): 166, 168. DOI:10.3877/j.issn.2095-8242.2018.67.092.

[15] Yang Y, Dong Q, Ma C, et al. Efficacy of Zhonglun′a-decoction-containing serum on fibroblast-like synoviocyte apoptosis in rats with collagen-induced arthritis via inhibiting Janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling pathway[J]. J Tradit Chin Med, 2019, 39(2): 181-190.

[16] 赵巴根那,乌云高娃,金刚,等.森登-4 味汤对膝骨性关节炎家兔关节软骨组织 MMP-1、TIMP-1 表达的影响[J].中国中医药科技, 2021, 28(1): 27-30.
Zhao BGN, Wu YGW, Jin G, et al. Effects of Sendeng-4-Wei decoction on expressions of MMP-1 and TIMP-1 in articular cartilage of rabbit with knee osteoarthritis[J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2021, 28(1): 27-30.

[17] Huang C, Zheng Q, Miao W. Study of novel molecular probe ^{99m}Tc-3PRGD$_2$ in the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Nucl Med Commun, 2015, 36(12): 1208-1214. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000375.

[18] 曲宏,武瑜,张国建,等.应用^{99}Tc^{m}-3PRGD$_2$ 显像验证蒙药森登-4 汤抗类风湿关节炎血管形成机制及观察疗效[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(5): 289-293. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201120-00421.
Qu H, Wu Y, Zhang GJ, et al. Preliminary study on ^{99}Tc^{m}-3PRGD$_2$ imaging to verify the anti-angiogenesis mechanism and efficacy of Mongolian medicine Sendeng-4 decoction for rheumatoid arthritis[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(5): 289-293. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201120-00421.

[19] 王芳,王辛宇,杨敏.蒙古族药抗肿瘤作用机制的研究进展[J].中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 244-250. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20202462.
Wang F, Wang XY, Yang M. Study progress in anti-tumor mechanism of Mongolian medicine[J]. Chin J Exp Trad Med Formulae, 2021, 27(7): 244-250. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20202462.

[20] 春玲,达拉胡,文花,等.蒙药梅花草不同提取部位体外抑制肿瘤细胞增殖的作用研究[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2018, 18(16): 21-22, 27. DOI:10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.16.010.
Chun L, Da LH, Wen H, et al. Study on the inhibition of tumor cell proliferation by different extracted parts of the Mongolian medicine Meihuacao[J]. World Latest Med Inform, 2018, 18(16): 21-22, 27. DOI:10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.16.010.

[21] Kumar N, Gangappa D, Gupta G, et al. Chebulagic acid from Terminalia chebula causes G1 arrest, inhibits NF-κB and induces apoptosis in retinoblastoma cells[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 319. DOI:10.1186/1472-6882-14-319.

[22] Chang Y, Zhang P, Zhang X, et al. Cytotoxic activities of flavonoids from a traditional Mongolian medicinal herb Clematis aethusifolia Turcz[J]. Nat Prod Res, 2017, 31(10): 1223-1227. DOI:10.1080/14786419.2016.1230112.

(收稿日期:2021-10-26)