

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.02.039

• 专论与综述 •

PET 脑血流量测量方法和临床应用进展 *

徐 浩¹ 赵周社² 李 红² 凌雪英¹ 唐勇进¹ 弓 健¹ 郭 斌¹

(1 暨南大学附属第一医院核医学科 广东 广州 510630; 2 美国通用电气医疗集团(中国) 北京 100176)

摘要: 脑血流量测量对于脑血管疾病、脑肿瘤诊断和疗效评估具有重要的临床价值。PET 是基于正电子示剂技术无创性、精确测量脑血流量的方法,正日益广泛地应用于临床。按照 PET 测量脑血流量的方法和使用的正电子示踪剂不同,其测量方法分为平衡法、放射自显影法和动力学方法三种。¹⁸O-H₂O 示踪剂 PET 测量脑血流量被认为测量脑血流方法的“金标准”。随着 PET 设备分辨率提高、新的图像重建方法使用和 PET 与 MRI 图像融合技术不断成熟,¹⁸F-FDG 首次通过、采用图像衍生动脉输入函数(image-derived arterial input function, IDAIF)替代动脉抽血样精确测量脑血流量方法受到广泛重视,有可能逐步取代高成本的 ¹⁸O-H₂O 测量脑血流量。PET 无创、方便和精确测量脑血流量的方法在临床应使用有助于脑血管性疾病、脑肿瘤和脑退行性病变早期诊断、鉴别诊断和个性化医疗。本文介绍 PET 脑血流量测量原理、方法和临床应用进展。

关键词: PET; 脑血流量; IDAIF; 个性化医疗

中图分类号: R817.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)02-355-04

Progress and Clinical Application of PET Cerebral Blood Flow Measurement Method*

XU Hao¹, ZHAO Zhou-she², LI Hong², LING Xue-ying¹, TANG Yong-jin¹, GONG Jian¹, GUO Bin¹

(1 Nuclear Medicine Department of the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong, 510630, China;

2 GE Healthcare (China), Beijing, 100176, China)

ABSTRACT: Cerebral blood flow measurement for cerebrovascular disease, brain tumor diagnosis and therapeutic effect evaluation has important clinical value. PET is based on positron tracer technique for noninvasive, accurate measurement of cerebral blood flow is increasingly widely used in clinical. PET measurement of cerebral blood flow in accordance with the methods and use of positron tracer is different, and the measurement methods are divided into equilibrium method, autoradiographic method and dynamic method. ¹⁸O-H₂O tracer PET measurement of cerebral blood flow is considered to be the "gold standard" method of cerebral blood flow measurement. As the PET equipment resolution improving, the new image reconstruction method using PET and MRI image fusion technology continues to mature, the ¹⁸F-FDG first pass image using derivative arterial input function (IDAIF) replace artery blood sample accurate measurement of cerebral blood volume method has been paid attention to, may gradually replace the high cost of ¹⁸O-H₂O measurement of cerebral blood flow. PET is noninvasive, convenient and accurate measurement of cerebral blood flow in clinical use will greatly promote cerebral vascular disease, brain tumor and brain degenerative disease early diagnosis, differential diagnosis and personalized medicine. This paper introduced PET cerebral blood flow measurement principle, methods and progress in clinical application.

Key words: PET; Cerebral blood flow; IDAIF; Personalized medicine

Chinese Library Classification(CLC): R817.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)02-355-04

脑血流量(cerebral blood flow, CBF)的精确测量对于缺血性脑血管病、脑肿瘤的诊断和治疗方案制定,以及治疗效果的评估均具有重要的临床价值^[1,2]。脑的血液循环正常与否决定着脑组织的日常功能维持和代谢平衡,脑血流量减少或中断会导致脑神经细胞的缺氧甚至坏死,造成严重的神经精神障碍。脑肿瘤的组织细胞对于血供具有依赖性,对肿瘤组织血供监测已经成为对脑肿瘤治疗方案制定和疗效评价的指标之一。正电子发射型计算机断层仪(positron emission computed tomography,

PET)是基于无创性、超高灵敏的示踪技术测量脑血流量的方法,因而被视作影像技术测量脑血流量的“金标准”。本资料重点介绍采用 PET 测量脑血流量原理、方法和临床应用进展。

1 放射性示踪技术介绍

放射性示踪技术(radioactive tracer technique)是由于放射性核素或标记的化合物(示踪剂)不断发出辐射,无论它运动到哪里,都很容易用探测器探测它的位置。因此,可以用作示踪物

* 基金项目:广东省普通高校人文社会科学规划研究项目重点课题(06ZD74001);广东省哲学社会科学规划心理学研究项目(06SXY005)

作者简介:徐浩(1963-),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:分子核医学,电话:020-38688405, E-mail:txh@jnu.edu.cn

(收稿日期:2014-05-16 接受日期:2014-06-12)

来辨别其他物质的运动情况和变化规律。这种放射性示踪物称为示踪原子或示踪剂。放射性示踪法具有三个特点:一是放射性核素或标记的化合物和它的稳定同位素或未标记的化学性质相同;二是研究对象的化学特性不受放射性衰变的影响;三是采用的示踪剂的剂量是超微量,并不影响体内原有的生理、生化过程。在核医学领域一般将已经获得美国食品及药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)或中国国家食品及药物管理局(The State Food and Drug Administration, SFDA)批准用于临床成像的放射性示踪剂称为放射性药物。

测量脑血流量既可以使用单光子核素标记的示踪剂用单

光子发射型计算机断层仪(single photon emission computed tomography, SPECT)进行脑成像,也可以使用正电子核素标记的正电子示踪剂用 PET 进行脑成像。最新一代的 PET 具有好的分辨率(最新的设备可以达到 1.6 毫米)、高的灵敏度和快速扫描的特点外,使用的正电子核素比 SPECT 也更丰富,这就使得 PET 已经成为测量脑血流量最常用的设备。

常用的脑血流量测量的正电子核素和标记的化合物见表 1。从表 1 可以看出不同正电子核素标记的示踪剂不同,其临床应用也不同。比如: ^{18}F -FDG 在早期成像可以测量脑组织血流灌注,而注射后 1 小时的图像用于检测脑神经元代谢。

表 1 常用脑血流量测量的正电子核素和示踪剂

Table 1 The cerebral blood flow measurements of positron radionuclide tracer

Positron radionuclide	Half life	Tracer and specification	Research and clinical application
^{15}O	123 s	$^{15}\text{O}-\text{CO}_2$, $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$	CBF
^{13}N	9.96 min	$^{13}\text{N}-\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	CBF
^{11}C	20.3min	$^{11}\text{C}-\text{FMZ}$	CBF, receptor imaging
^{18}F	109.8min	$^{18}\text{F}-\text{FDG}$	CBF and metabolism

2 PET 脑血流量测量的原理

根据 Fick 原理,将正电子示踪剂(常使用 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$)引入人体后,其在脑组织内的浓度变化可以由下式来描述^[2-4]:

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = fC_a(t) - fC_v(t) \quad \text{公式 1}$$

公式 1 中, C_t 为脑组织内正电子示踪剂的放射性浓度(counts/s/g, 计数/秒/克), f 为脑组织血流量(ml/g/min, 毫升/克/分钟), C_a 和 C_v 分别为脑组织输入动脉和引流静脉放射性浓度(counts/s/ml, 计数/秒/毫升)。

由于局部 C_v 测定很困难, 可以采用放射性示踪剂在脑组织与血液平衡分配系数来替代。P 为放射性示踪剂在脑组织和血液分配比值, 见下式:

$$C_v = \frac{C_t}{P} \quad \text{公式 2}$$

有报道用如果用 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 为示踪剂时脑组织 P 值为 0.90 ml/g。将公式 2 带入公式 1 可以得到下式:

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = f \left[C_a(t) - \frac{C_t(t)}{P} \right] \quad \text{公式 3}$$

对公式 3 求解一次线性微分方程式, 就得到公式 4。

$$C_t(t) = fC_a(t) \otimes e^{-\left(\frac{f}{P}\right)t} \quad \text{公式 4}$$

如果采用 PET 获得 C_t , 通过抽取动脉血方法或用 PET 图像获得 $C_a(t)$, 那么就可以获得全脑血流量 f , 或脑局部血流量。

3 PET 脑血流量测量方法、使用的示踪剂和影响因素

采用 PET 成像技术测量脑血流量的方法可以分为平衡法(equilibrium method)、放射自显影法(autoradiographic method)和动力学方法(dynamic method)三种。这三种方法对使用的正电子示踪剂、PET 扫描时间和扫描模式均具有不同的要求。

3.1 平衡法

平衡法是指将放射性示踪剂引入体内后, 等待放射性示踪剂在人体分布达到平衡, 即此时从动脉血输入到局部脑组织的放射性示踪剂等于从静脉带走的和由放射性核素物理衰变的之和。

平衡法要求使用的放射性示踪剂能够自由从脑毛细血管弥散到脑组织间隙, 能够自由进出脑神经元细胞, 而并不被神经元细胞特异性摄取。目前, 基础研究、临床研究和临床诊断中最常使用的 $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ 、 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 和 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。受检者吸入 $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ 后, $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ 在肺内经过碳酸酐酶的作用下生成 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 。大约 10 min 后 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 在体内分布均匀。 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 与体内水分子一样可以自由在血管和组织间隙, 细胞膜内外进行弥散。 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 也能够自由在血管和组织间隙自由弥散。 $^{18}\text{F}-\text{FDG}$ 由于能够被神经元细胞摄取, 所以平衡法测量脑血流量时不能使用 $^{18}\text{F}-\text{FDG}$ 作为示踪剂。表 2 是采用平衡法测量脑组织血流灌注时使用的不同示踪剂。可以看出使用的示踪剂不同, PET 开始扫描的时间以及扫描持续的时间也明显不同。

$^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 和 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 在脑组织达到平衡后, 抽取动脉血液获得 C_a 值, 再从 PET 图像获得 C_t 值。将这些数据带入公式 4, 就可以获得脑血流量和脑局部血流量。

表 2 采用平衡法不同示踪剂测量脑血流量方法比较

Table 2 Comparison of different tracer equilibrium method was used to measure cerebral blood flow method

Tracer	The mode of administration	Time of PET acquisition	Data
$^{15}\text{O}-\text{CO}_2$	Inhalation	10 min	Arterial blood and counts of brain
$^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$	"Bolus" injection of vein	3 min	Arterial blood and counts of brain
$^{13}\text{N}-\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	"Bolus" injection of vein	5 min	Arterial blood and counts of brain

3.2 放射自显影法

采用“弹丸”式静脉注射放射性示踪剂,或吸入方式引入放射性示踪剂,放射性示踪剂到达脑后采集 1 min 获得一幅图像。抽取动脉血测量动脉血液放射性计数,并从 PET 图像获得脑组织的放射性计数。将获得数据带入公式 4,就可以获得脑、以及脑组织局部的血流量。

放射自显影法对使用的正电子示踪剂并无严格的要求,因为示踪剂引入体内在 1min 内并没有开始被组织细胞特异性摄取和代谢,引入体内的放射性示踪剂主要分布在血管、组织间隙,仅极少量的放射性示踪剂被神经元摄取。现可以用于放射自显影法的正电子示踪剂有 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}-\text{FDG}$ 、 $^{18}\text{F}-\text{NaF}$ 、 ^{11}C - 蛋氨酸、 ^{11}C - 胆碱、 ^{11}C - 雷比利、 ^{11}C - FMZ 等。

3.3 动力学法

采用“弹丸”式静脉注射放射性示踪剂,或吸入方式引入放射性示踪剂^[9],放射性示踪剂到达脑后开始动态采集 5-10 min。一般在开始按照 5-10 s 采集一幅,共采集 2 分钟。然后,1 min 一幅采集 5-10 min。

动力学方法与自显影法注射方式类似,均需要按照“弹丸”式注射放射性示踪剂。从理论上讲,动力学方法对使用的正电子示踪剂并没有特殊的要求。用于放射自显影的正电子示踪剂均可以用于动力学方法中。另外,动力学方法需要获得动脉血和脑组织的时间-放射性曲线(time-activity curve, TAC)数据,前者需要连续动脉采集血样,并测量其放射性计数,后者可以从 PET 图像直接获得。

将 PET 从颈部动脉和脑皮质组织获得的 TAC 带入公式 4,就可以获得脑血流量。该方法需要连续抽取动脉血,获得动脉血 TAC 数据,这限制了该方法的临床使用。为此,已经很多学者通过模型和临床研究采用动力学方法时只抽一次动脉血,或不抽血方法而获得脑血流量。在这些方法中,采用图像衍生动脉输入函数(imaged-derived arterial input function, IDAIF)替代从抽取动脉血样后产生这些的动脉血 TAC 方法已经受到高度重视^[4,5]。IDAIF 方法无需抽取动脉血液,可以精确、快速、方便获得脑血流量。

3.4 IDAIF 方法对脑血流影响

IDAIF 方法要求采用迭代图像重建方法重建 PET 图像,并对 PET 图像进行部分容积效应校正,然后通过解剖图像(如

MRI 图像)协助获取颈动脉、脑皮质准确的解剖位置,再将感兴趣区(region of interest, ROI)放在颈动脉和脑皮质获得颈动脉、脑皮质的 TAC。IDAIF 方法中必须获得准确的颈动脉位置,这样才能得到真实的颈动脉 TAC。另外,IDAIF 时间窗、PET 分辨率等均明显影响 IDAIF 的结果。Su 等选择 MRI 引导方法确定颈动脉方法的影响因素、重复性进行研究,结果表明在 MRI 影响辅助下 IDAIF 方法明显提高了测量脑血流量的精确性^[9]。也有报道采用正常人群动脉 IDAIF 来替代抽血或测量颈部动脉 TAC 的方法测量脑血流量,其结果具有很好的重复性和准确性。从临床实用性的角度出发,不抽血获得 TAC 和脑血流灌注量的方法更容易被临床所接受。

3.5 采用 $^{18}\text{F}-\text{FDG}$ 替代 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 首次通过测量脑血流量

Mullani 等报道对比采用 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 和 $^{18}\text{F}-\text{FDG}$ 首次通过(动力学法)测量肿瘤局部血流量, $^{18}\text{F}-\text{FDG}$ 获得结果与 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 具有很好的相关性($r=0.86$),提示采用 $^{18}\text{F}-\text{FDG}$ 首次通过测量的脑血流量方法可以替代成本极高的 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 测量脑血流量的方法^[9]。Cochet 等采用 $^{18}\text{F}-\text{FDG}$ 首次通过测量乳腺癌血流量,并监测肿瘤治疗效果,结果表明 $^{18}\text{F}-\text{FDG}$ 首次通过方法能够准确获得肿瘤动脉血供^[7]。

4 PET 与 CT、MRI 测量脑血流量方法比较

计算机断层成像(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)通常采用首次通过方法获得脑血流灌注信息后,计算出脑、局部脑组织的血流量,或与血流量相关的参数。表 3 是不同影像技术测量脑血流量方法比较。CT 灌注(CT perfusion, CTP)成像能快速提供脑血流动力学信息。MRI 可以采用灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)或不用造影剂的动脉自旋标记技术(arterial spin labeling, ASL)获得脑血流量、脑组织局部血流量结果^[8-10]。从表 3 可以看出 MRI 领域最新推出的 3D ASL 无需注射造影剂测量脑血流量方法备受关注,因为该方法可以简单、快速获得脑血流量。PET 测量脑组织血流量方法的优势和局限性均非常明显,这就是具有高度精确性和重复性,是所有无创影像技术测量脑血流量的“金标准”。但是,PET 对示踪剂完全依赖性和高成本明显限制临床应用。

5 PET 脑血流量测量方法在临床应用

表 3 不同影像技术测量脑血流量方法比较

Table 3 Comparison of different imaging techniques for the measurement of cerebral blood flow method

CT		MRI	PET
Scanning mode	Dynamic method	Dynamic method, equilibrium method	Dynamic method, autoradiographic method and equilibrium method
Contrast or tracer	Contrast	Both	Tracer
Clinical application	CTA	PWI, 3D ASL	Dynamic Scanning
Advantage and limitation	Simple, easy and lower cost. Radiation	Simple, easy and lower cost. No radiation	Accurate, good reproducibility. High cost

PET 脑血流量测量方法在基础研究、临床前期研究和临床应用均具有重要的价值。以下重点介绍 PET 脑血流量测量方法在缺血性脑血管病、脑痴呆和脑肿瘤的临床应用。

5.1 缺血性脑血管病临床应用

PET 脑血流量测量在脑缺血性脑血管病临床应用主要集中在判断脑缺血半暗带是否存在,协助临床制定最佳的治疗方

案;监测脑缺血治疗临床疗效;评价治疗缺血性脑血管病新药的临床疗效。

5.1.1 判断脑缺血半暗带是否存在,协助制定治疗方法 脑缺血半暗带是指由于脑血流量降低而功能受影响,但是在重新供血后又能够恢复其功能的脑组织。一般认为脑血供在 12-20 (ml/100 g/min)区域是脑缺血半暗带。临床认为只有在卒中超急性期存在明显的缺血半暗带。但是,最近一些实验和临床研究表明,即使在亚急性期也同样存在脑缺血半暗带。将 PET 测量脑血流量与 FDG 脑代谢图像结合起来就能够很容易的确定脑低灌注区、但是脑神经元具有活性的区域,也即缺血半暗带。确定脑缺血半暗带对于该类患者治疗防范的制定和疗效评价均具有重要的价值。

5.1.2 发现脑缺血高危患者,达到早期诊断,早治疗目的 一些脑缺血患者脑组织处于低灌注状态,但是并没有明显的临床症状。有报道在患者没有症状情况下采用药物负荷方法诱导脑缺血发作,以便早期诊断患者脑缺血部位和判断严重程度。如果能够对该类患者进行早期筛查,早期发现、早期治疗,就能够降低脑梗塞的发生。

5.1.3 评价治疗脑缺血疾病新药临床疗效 新开发的治疗缺血性脑血管疾病药物在进行临床实验阶段需要具有准确性高、重复性好的测量脑血流量的无创性影像技术客观评价其疗效。PET 是最佳测量脑血流量方法和客观评价其疗效手段。

5.2 脑痴呆 (Alzheimer disease, AD) 诊断

脑痴呆是神经系统退行性病变。痴呆按照发病特征分为皮质性特征和皮质下性特征^[1]。前者主要是由 样淀粉沉积所致造成痴呆,而后者一部分患者是由脑卒、脑腔隙性脑梗塞引起。皮质性特征痴呆患者脑局部血流量和神经元代谢同时降低,其病变程度与血流量降低和代谢具有明显的相关性。而皮质下性特征的痴呆脑血流量和脑皮质神经元代谢的变化并不一致,一般是脑血流量降低明显。所以,测量脑血流量和局部脑血流量对痴呆诊断、鉴别诊断,以及治疗方案的制定具有很大的帮助。

5.3 脑肿瘤临床应用

肿瘤的发生、发展过程均离不开动脉血供。为此,PET 很早就被用于测量脑肿瘤血流量,并评估肿瘤治疗的疗效。

5.3.1 用于对肿瘤诊断 肿瘤血供程度与其发生、发展具有密切的关系。与良性结节相比较,恶性肿瘤具有丰富的血供。测量脑肿瘤血流量可以辅助其他影像资料对脑肿瘤的诊断和鉴别诊断。

5.3.2 评价肿瘤治疗效果 无论是对肿瘤放疗还是化疗,其主要的目的是在杀死肿瘤细胞的同时,阻止肿瘤新生血管的发生、发展。由此可见,监测肿瘤血供就可以间接观测到肿瘤的生长过程。目前,已经有很多报道将反映肿瘤血供情况作为评估疗效指标之一。

5.3.3 评价脑肿瘤化疗新药临床疗效 一些针对肿瘤新生血

管的新药,直接影响肿瘤新生血管的生成和肿瘤血供。客观评价肿瘤血供变化就可以间接反映出肿瘤是否有进展,反映出新的药物是否具有临床疗效。

综上所述,我们可以看出随着 PET 成像技术不断提高和正电子示踪剂的普及化实用。简单、实用性的 PET 脑血流量测量方法正在被逐步临床所接受。

参考文献(References)

- [1] 罗祖明,丁新生. 缺血性脑血管病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011: 30-37
- [2] Luo Zu-ming, Ding Xin-sheng. Ischemic cerebral vascular disease [M]. Beijing:People's Health Publishing House, 2011: 30-37
- [3] Mankoff DA, Dunnwald LK, Partridge SC, et al. Blood flow-metabolism mismatch: good for tumor, bad for the patient[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(17): 5294-5296
- [4] Mullani NA, Gould KL. First-pass measurements of regional blood flow with external detectors[J]. Nucl Med, 1983, 24(7): 577-581.
- [5] Mullani NA, Herbst RS, O'Neil RG, et al. Tumor blood flow measured by PET dynamic imaging of first-pass ¹⁸F-FDG uptake: a comparison with ¹⁵O-labeled water-measured blood flow [J]. Nucl Med, 2008, 49(4): 517-523
- [6] Zanutti-Fregonara P, Chen K, Liow JS, et al. Image-derived input function for brain PET studies: many challenges and few opportunities[J]. Cerebral Blood Flow Metab, 2011, 31(10): 1986-1998
- [7] Su Y, Arbelaez AM, Snyder AZ, et al. Noninvasive estimation of the atrial input function in positron emission tomography imaging of cerebral blood flow[J]. Cerebral Blood Flow Metab, 2013, 33: 115-121
- [8] Cochet A, Pigeonnet S, Khoury B, et al. Evaluation of breast tumor blood flow with dynamic first-pass ¹⁸F-FDG PET/CT: comparison with Angiogenesis markers and prognostic factors [J]. Nucl Med, 2012, 53(4): 512-520
- [9] Zappe AC, Reichold J, Burger C, et al. Quantification of cerebral blood flow in nonhuman primates using arterial spin labeling and two-compartment model[J]. Magn Res Imag, 2007, 25(6): 775-783
- [10] Liu HL, Kochunov P, Hou J, et al. Perfusion-weighted imaging of interictal hypoperfusion in temporal lobe epilepsy using FAIR-HASTE: comparison with H215O PET measurements [J]. Magn Res Med, 2001, 45(3): 431-435
- [11] Bos A, Bergmann R, Strobel K, et al. Cerebral blood flow quantification in the rat: a direct comparison of arterial spin labeling MRI with radioactive microsphere PET [J]. ENMMI Res, 2012, 2(1): 47-54
- [12] 王东臣,邢涛,祝子鹏. 脑痴呆的临床治疗[M]. 北京:人民军医出版社, 2012: 93-100
- [13] Wang Dong-cheng, Xing Tao, Zhu Zi-peng. Clinical treatment of cerebral dementia[M]. Beijing:People's Military Medical Press, 2012: 93-100