

文章编号: 1001-098X(2000)02-0055-04

能量底物环境对¹⁸F-FDG显像的影响

付占立, 王荣福

(北京大学第一医院核医学科, 北京 100034)

摘要: ¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)显像时的体内能量底物环境(血浆葡萄糖、游离脂肪酸等的水平)显著影响肿瘤、心肌及脑等组织对¹⁸F-FDG的摄取, 从而影响影像质量及临床对影像的分析判断。因此, 根据不同的检查目的, 合理控制¹⁸F-FDG显像时的能量底物环境, 是提高影像质量及实现正确影像分析的基础。

关键词: ¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖; 代谢显像; 能量底物环境

中图分类号: R817.4

文献标识码: A

¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)作为揭示体内葡萄糖代谢情况的显像剂, 其影像不仅反映组织、器官的形态解剖学结构, 更重要的是反映其摄取利用葡萄糖的功能状况。由于肿瘤、心肌及脑等组织对¹⁸F-FDG的摄取情况不仅取决于正常及病变部位的组织细胞学特性, 还可能受到显像时体内血糖、游离脂肪酸等能量底物环境以及体内某些激素水平的影响, 因此, 研究这些影响因素, 并根据不同显像目的对其进行合理控制, 是提高¹⁸F-FDG显像的影像质量, 实现正确影像分析并最终作出正确诊断的基础。

1 ¹⁸F-FDG的显像原理及其影像分析

¹⁸F-FDG是葡萄糖的类似物, 与葡萄糖的差别仅在于第二位碳原子上的羟基被¹⁸F取代。¹⁸F-FDG在血及组织中的转运与葡萄糖相似, 二者都通过相同的转运载体进入细胞, 进入细胞内的¹⁸F-FDG被己糖激酶催化变成6-P-¹⁸F-FDG, 但由于结构上的差异, 6-P-¹⁸F-FDG不能继续沿葡萄糖途径向下代谢, 同时由于6-P-¹⁸F-FDG带负电荷, 不能自由通过细胞膜, 加之肿瘤、心肌以及脑等组织细胞内的葡萄糖-6磷酸酶活性很低, 对6-P-¹⁸F-FDG的脱磷酸作用微弱, 因此, 静脉注射的¹⁸F-FDG一旦进入到这些组织的细胞内即以6-P-¹⁸F-FDG的形式滞留, 通过探测¹⁸Fβ⁺衰变后湮灭辐射发出的一对γ光子, 即可知6-P-¹⁸F-FDG所在位置与数量, 获得局部组

织的葡萄糖代谢影像。

对¹⁸F-FDG影像分析可用以下三种方法:

(1)定性分析: 在组织¹⁸F-FDG达到最大摄取时静态采集成像, 目测分析¹⁸F-FDG的分布以了解组织葡萄糖代谢情况。

(2)半定量分析: 在静态断层影像上利用感兴趣区技术计算单位组织重量中¹⁸F-FDG的量(MBq/g)与单位体重¹⁸F-FDG的注射量(MBq/g)之比, 得到组织¹⁸F-FDG的标准摄取值(standardized uptake value, SUV), 又称微分摄取率(DUR)或差示吸收比(DAR); 或计算病变组织与正常组织¹⁸F-FDG的摄取比值。

(3)定量分析: 根据示踪动力学原理建立生理数学模型, 计算局部组织的葡萄糖代谢率[metabolic rate of glucose, MRGlc, 单位: μmol/(100g·min)]。

①放射自显影法: 稳态条件下, 静态一次采集成像, 利用人群中估测的模型参数计算MRGlc, 目前该方法仅限于脑MRGlc的计算。

②动态法: 从动态采集的序列影像信息中, 利用非线性回归或Patlak作图法计算出反映¹⁸F-FDG摄取速率参数(influx rate constant)K_i, 再用下式求得MRGlc

$$\text{MRGlc} = \frac{C_p}{LC} \cdot K_i$$

式中, C_p为血糖浓度, LC(lumped constant)为集总常数, 即组织摄取¹⁸F-FDG与摄取葡萄糖比值。

2 能量底物环境对肿瘤¹⁸F-FDG显像的影响

肿瘤细胞增强的葡萄糖酵解活动是¹⁸F-FDG显像应用于肿瘤研究及监测的基础。该现象可能与某些激活的癌基因使葡萄糖转运载体过度表达以及肿

收稿日期: 1999-12-06

作者简介: ①付占立(1967-), 男, 河北保定博野人, 北京大学第一医院核医学科医师, 硕士, 主要研究方向: 心脏核医学。

②王荣福(1955-), 男, 福建南平浦城人, 北京大学第一医院核医学科副教授, 博士, 主要研究方向: 神经受体显像、正电子显像。

基金项目: 卫生部科学研究基金资助项目(96-1-289)

审校者: 北京大学第一医院核医学科 潘中允 林景辉

瘤细胞内增强的己糖激酶、磷酸果糖激酶及丙酮酸脱氢酶活性有关^[1]。根据这一现象,目前¹⁸F-FDG显像在肿瘤领域的主要应用有:良、恶性肿瘤的鉴别及肿瘤分级,肿瘤的分期,评价治疗反应,识别残留及复发肿瘤,判断预后^[2]。由于¹⁸F-FDG显像在肿瘤方面的这些应用最终都是依据组织对¹⁸F-FDG的摄取程度来作出判断,因此,除了肿瘤的自身因素,能量底物环境也影响肿瘤对¹⁸F-FDG的摄取,就必然影响根据¹⁸F-FDG影像对肿瘤作出的各种分析和判断。

底物环境因素中影响肿瘤¹⁸F-FDG摄取的最直接而又最经常的因素是显像时受试者的血糖水平。Lindholm P等在1993年对5例头颈部鳞癌伴局部转移的病人通过禁食过夜以及口服葡萄糖(糖负荷)两次自身对照显像研究发现,糖负荷后,血糖及血浆胰岛素水平较禁食状态显著升高,而肿瘤的SUV和 K_i 则明显下降,表明糖负荷使肿瘤¹⁸F-FDG摄取减少;在假定禁食和糖负荷后肿瘤的LC相同时,计算得到的肿瘤MRGlc在禁食与糖负荷条件下无明显差异,表明糖负荷后的高胰岛素未能增加肿瘤的MRGlc,因而此类肿瘤为非胰岛素敏感组织。糖负荷后肿瘤SUV及 K_i 的下降,一方面是由于血糖增高后,体内葡萄糖与¹⁸F-FDG竞争转运载体和己糖激酶,使¹⁸F-FDG进入肿瘤细胞及磷酸化减少;另一方面,糖负荷后的高胰岛素造成体内葡萄糖代谢加快,血浆¹⁸F-FDG消除加速,使血浆中可供肿瘤摄取的¹⁸F-FDG减少。该研究还发现,患者头颈部肌肉组织在糖负荷后SUV及 K_i 均增加,MRGlc明显增高,表明肌肉组织在高胰岛素的作用下增加了对葡萄糖的摄取利用,并且由于这种作用大于血糖升高后葡萄糖与¹⁸F-FDG的竞争作用以及高胰岛素所引起的血浆¹⁸F-FDG清除加速,从而糖负荷后,在肌肉组织MRGlc增高的同时,其对¹⁸F-FDG的摄取也明显增加,表现为SUV及 K_i 均增高。糖负荷后总的结果是使肿瘤的¹⁸F-FDG摄取下降,而使肌肉组织的¹⁸F-FDG摄取增加,造成肿瘤及转移灶与肌肉的对比度降低,影像质量下降,从而影响肿瘤的检出率。

血糖水平对肿瘤¹⁸F-FDG摄取的类似影响,以后又为许多临床研究、动物以及体外实验所证实。Langen KJ等在1993年对15例肺癌患者的研究表明,糖负荷使肿瘤的¹⁸F-FDG摄取下降,而MRGlc不受血糖水平影响。1992年,Wahl RL等用大鼠乳

腺瘤和人腺癌(HTB771P3)细胞体外培养,在培养液中分别给予不同浓度的葡萄糖及胰岛素,加入¹⁸F-FDG孵育1h后,测量肿瘤细胞内¹⁸F-FDG的聚集量,发现肿瘤细胞对¹⁸F-FDG的摄取与培养液中葡萄糖浓度呈负相关,而与胰岛素水平无关,进一步证明肿瘤对¹⁸F-FDG摄取的下降是葡萄糖增高的直接作用,而非胰岛素增高的结果,也证明了肿瘤细胞的非胰岛素敏感性。

血糖变化对颅内肿瘤显像的影响可能有所不同。1994年,Ishizu K等在研究血糖水平对人脑胶质瘤¹⁸F-FDG摄取的影响时发现,糖负荷后的高血糖在使肿瘤¹⁸F-FDG摄取下降的同时,正常脑组织¹⁸F-FDG摄取下降更显著,使肿瘤与脑皮质的¹⁸F-FDG摄取比值增高,从而有利于颅内复发及残余肿瘤的检出。但由于肿瘤及正常脑组织的¹⁸F-FDG摄取均下降,这时要得到高质量影像需增加采集时间或增加¹⁸F-FDG注射剂量。高血糖造成皮质、肿瘤¹⁸F-FDG摄取均减少,而以皮质下降更为明显的原因可能与肿瘤组织的LC大于正常脑皮质有关。

血糖对肿瘤¹⁸F-FDG摄取的影响亦有不同报道。Yamada K等(1985年)的荷瘤大鼠实验发现血糖变化对肿瘤的¹⁸F-FDG摄取无影响,这可能与其所使用的实验方法不同有关,因为他们研究的是血糖浓度对¹⁸F-FDG注射后10min肿瘤¹⁸F-FDG摄取的影响,其结果并不能完全反映注射后1h肿瘤¹⁸F-FDG的摄取情况,而体外肿瘤细胞培养表明(Wahl RL et al, 1992年),已经摄取¹⁸F-FDG的肿瘤细胞,在高糖培养液中¹⁸F-FDG的丢失速度明显大于低糖培养液,且¹⁸F-FDG的丢失量与肿瘤在高糖培养液中的时间呈正相关。

综上所述,大多数学者的研究表明,血糖升高使肿瘤¹⁸F-FDG摄取减少,但可能对肿瘤的MRGlc无显著影响,同时对肿瘤周围正常组织(如肌肉或脑组织)的¹⁸F-FDG摄取也有不同影响,因此,在定性或半定量分析肿瘤¹⁸F-FDG影像时,一定要考虑血糖水平对影像的多方面影响。

3 能量底物环境对心肌¹⁸F-FDG显像的影响

心肌代谢活动的存在是心肌存活的重要标志之一,¹⁸F-FDG心肌代谢显像对心肌活力的估测有很高的灵敏度和特异性,对指导冠心病的临床治疗,预测冠脉再通术后的效果有很高的价值^[3-5]。

正常心肌代谢的能量底物来源广泛,游离脂肪

酸(FFA)、葡萄糖、乳酸、酮体都可作为心肌代谢的能量底物,但心肌最终的能量底物选择则有赖于它们各自在血中的浓度以及当时的生理状态^[6]。

生理情况下,酮体在血中浓度很低,作为心肌能量代谢的底物不起重要作用。在静息和禁食状态下,乳酸只占心肌氧化供能的10%,但在运动时则高达60%,成为心肌重要的能量代谢底物。

FFA是正常心肌在禁食状态下的主要能量底物,通过 β 氧化为心肌提供能量。进餐后,由于血糖增高刺激胰岛素的分泌,促进了心肌对葡萄糖的摄取利用;同时胰岛素还能抑制心肌对FFA的 β 氧化,抑制体内脂肪的分解,并促进血中FFA以甘油三酯的形式沉积于脂肪细胞,从而降低了血中FFA的浓度,几方面综合作用的结果,使葡萄糖成为进餐后心肌的主要能量底物。对于缺血心肌,禁食状态下FFA的 β 氧化受抑制,ATP水平下降,AMP水平增高,以及肌酐水解释放出的无机磷酸增加,增强了磷酸果糖激酶的活性,因此使这部分心肌的葡萄糖代谢活动增强,与禁食状态下正常心肌以FFA为主要能量底物形成反差。

由上述正常及缺血心肌的代谢特点可以看出,禁食状态下¹⁸F-FDG心肌显像有利于缺血心肌的识别。Tamak N在1989年对22例冠心病患者在禁食状态下进行¹⁸F-FDG心肌显像研究发现,在室壁运动异常节段中,糖代谢旺盛的节段在冠脉搭桥(CABG)术后78%的节段运动有改善,而显示糖代谢不活跃的节段,CABG术后只有22%的节段运动有改善。但是,由于禁食状态下,FFA是正常心肌的主要能量底物,正常心肌¹⁸F-FDG的摄取率低,个体差异大,且血浆¹⁸F-FDG清除缓慢,因此使心肌¹⁸F-FDG的影像质量差且不稳定,从而影响缺血心肌的观察、定位和识别。Berry J等在1991年的研究表明,禁食状态下心肌¹⁸F-FDG显像只有56%的病人和41%的正常志愿者可以得到临床能作出诊断的影像。Gropler等在1990年的研究还发现,正常人的心肌存在着生理性的¹⁸F-FDG摄取不均一,表现为后壁及侧壁心肌对¹⁸F-FDG的摄取大于前壁和间壁。由于上述原因,使禁食状态¹⁸F-FDG显像诊断心肌缺血和存活受到一定限制。

目前,心肌¹⁸F-FDG显像研究心肌活力多采用改变心肌能量底物环境的各种手段来提高心肌对¹⁸F-FDG的摄取,然后根据相应节段心肌的灌注显像与代谢显像的不匹配现象来判断心肌存活,即在

心肌灌注显像上表现为灌注下降的心肌节段,在代谢显像上表现为¹⁸F-FDG摄取正常或增高。

葡萄糖负荷是最常使用的提高心肌¹⁸F-FDG摄取的方法,多采用¹⁸F-FDG注射前1h于禁食状态下口服葡萄糖50~100g,使心肌的主要能量底物由禁食状态的FFA转为葡萄糖。Choi Y等在1993年的研究表明,糖负荷后正常人的心肌MRGlc增加2.9倍,心肌¹⁸F-FDG摄取增加,血¹⁸F-FDG清除加速,影像质量较禁食状态明显提高。Berry J等在1991年的研究表明,糖负荷后可使85%的病人及正常人得到可用于临床诊断的心肌影像。葡萄糖负荷法也有其不足之处,由于糖负荷后的血糖波动,会使Patlak法计算出的心肌MRGlc发生误差;同时许多在临床不表现为糖尿病但糖耐量明显异常的病人,在糖负荷后血糖过度升高,过高的血糖在通过胰岛素刺激心肌对¹⁸F-FDG摄取的同时,也会与¹⁸F-FDG发生竞争,从而减少心肌¹⁸F-FDG的摄取,使这部分病人的影像质量下降。

正常血糖-高胰岛素钳技术是目前提高心肌¹⁸F-FDG摄取、改善影像质量最有效的手段,该方法通过调整胰岛素与葡萄糖静脉输入速度从而将血糖控制在一稳定的水平(5mmol/L左右)。研究表明,该方法可较糖负荷法进一步提高心肌的¹⁸F-FDG摄取, K_i 提高近2倍,因而影像质量进一步提高。正常血糖-高胰岛素钳技术在实施过程中,病人血糖稳定,因此不影响Patlak法心肌MRGlc的计算;同时可显著缩小正常心肌MRGlc在个体间的差异,使心肌存活的定量研究成为可能;还可使糖耐量异常甚至糖尿病病人也得到高质量的影像;并可降低¹⁸F-FDG的注射剂量或减少影像采集时间。此法的惟一缺点就是操作复杂,耗时费力,不适于临床常规检查使用。

生理状态下,血浆FFA浓度总是跟血糖和胰岛素呈负相关,因此显示不出其对心肌¹⁸F-FDG摄取的直接影响。乐脂平(acipimox)是烟酸衍生物类药,在体内具有很强抑制脂解、降低血浆FFA浓度的功能。Knuuti M等在1994年的研究发现,禁食状态下口服乐脂平后1.5h,在血糖无明显变化的情况下血浆FFA浓度显著降低,此时心肌¹⁸F-FDG显像的影像质量与使用高胰岛素钳基本相同,绝大多数的II型糖尿病患者应用乐脂平进行心肌¹⁸F-FDG显像也能获得与使用高胰岛素钳相一致的影像质量。Bax等^[7]的研究也表明,使用乐脂平进行心肌¹⁸F-FDG

显像的影像质量与使用高胰岛素钳基本相同,二者的影像质量均明显高于糖负荷法心肌显像。以上两项研究表明,血浆 FFA是影响心肌葡萄糖代谢的一个独立因素,也表明这种通过药物降低血浆 FFA来增加心肌 ^{18}F -FDG摄取的方法在临床心肌 ^{18}F -FDG显像中是可行的。

综上所述,在心肌存活的研究中,人们总是设法提高心肌 ^{18}F -FDG的摄取以增强心肌影像,但在应用 ^{18}F -FDG显像检查有无肿瘤纵隔淋巴结转移时,人们又希望心肌最好不显影,以减少对纵隔的干扰。禁食状态下进行肿瘤 ^{18}F -FDG显像可减少心肌 ^{18}F -FDG的摄取,但尚不能完全消除心影的干扰,其它在不影响肿瘤摄取 ^{18}F -FDG的情况下进一步减少心肌摄取的更有效措施未见文献报道。

4 能量底物环境对脑 ^{18}F -FDG显像的影响

生理情况下,葡萄糖是脑的唯一能量底物,并且不受激素水平的影响;严重饥饿时,随着体内酮体的增加,脑组织也能逐渐利用酮体作为部分能量底物。由此可以看出,血糖浓度是影响生理状态下正常脑组织 ^{18}F -FDG摄取的重要因素。临床及动物实验均表明,高血糖可使正常脑组织 ^{18}F -FDG摄取下降,但是血糖水平对脑 ^{18}F -FDG显像影响的利弊,则可因检查目的不同而异,在以检查颅内胶质瘤为目的时,高血糖可提高肿瘤与正常脑皮质 ^{18}F -FDG摄取的比值,因此有利于残余及复发肿瘤的检出。Cremerius等^[8]的研究表明,由于肿瘤皮质 ^{18}F -FDG摄取比值受血糖浓度影响,血糖变化会使利用肿瘤皮质 ^{18}F -FDG摄取比值对脑膜瘤进行分级的准确性降低。血糖浓度对其它颅内病变 ^{18}F -FDG显像及正常脑组织生理研究的利弊未见更多临床报道,但高血糖对脑 ^{18}F -FDG显像的共同不利之处在于此时要得到高质量影像需增加采集时间或增加 ^{18}F -FDG注射剂量。

总之,能量底物环境因素明显影响肿瘤、心肌以及脑等组织的 ^{18}F -FDG摄取,从而影响影像质量和影像分析。因此,进一步深入研究这些影响因素,寻找并制定临床上简便易行且行之有效的控制方法,实现 ^{18}F -FDG显像的能量底物环境标准化是提高影像质量,实现正确影像分析以及进行横向交流和多中心研究的基础,在 ^{18}F -FDG代谢显像即将大规模应用于临床之际,此研究无疑具有很高的临床实用价值。

参考文献:

- [1] O Doherty M J. PET in oncology I—lung, breast, soft tissue sarcoma [J]. Nucl Med Commun, 2000, 21: 224~ 229.
- [2] Brock CS, Meickle SR, Price P. Dose fluorine-18 fluorodeoxyglucose metabolic imaging of tumor benefit oncology [J]. Eur J Nucl Med, 1997, 24: 691~ 750.
- [3] Tamaki N, Tadamura E, Kudoh T, et al. Recent advances in nuclear cardiology in the study of coronary artery disease [J]. Ann Nucl Med, 1997, 11: 55~ 66.
- [4] Beanlands R, deKemp R, Smith S, et al. F-18-FDG PET imaging alters clinical decision making in patients with impaired ventricular function [J]. Am J Cardio, 1997, 79: 1092~ 1095.
- [5] Maes A, Mortelmans L, Nuyts J, et al. Importance of flow / metabolism studies in predicting late recovery of function following reperfusion in patients with acute myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 1997, 18: 954~ 962.
- [6] Saha GB, MacIntyre W J, Brunken RC, et al. Present Assessment of Myocardial Viability by Nuclear Imaging [J]. Semin Nucl Med, 1996, 26: 315~ 335.
- [7] Bax J, Veening M, Visser F, et al. Optimal metabolic conditions during fluorine-18 fluorodeoxyglucose imaging: a comparative study using different protocols [J]. Eur J Nucl Med, 1997, 24: 35~ 41.
- [8] Cremerius U, Bares R, Weis J, et al. Fasting improves discrimination of grading I and atypical or malignant meningioma in FDG-PET [J]. J Nucl Med, 1997, 38: 26~ 30.

The influence of energy substrate environment on ^{18}F -FDG imaging

FU Zhan-li, WANG Rong-fu

(Department of Nuclear Medicine, The First Hospital of Beijing University, Beijing 100034, China)

Abstract The energy substrate environment in body (the level of plasma glucose and free fat acid et al) during the ^{18}F -FDG imaging significantly affects the uptake of ^{18}F -FDG in the tissues of tumor, myocardium and brain. It will further influence the quality of image, the clinical analysis of the image and the clinical judgement based on the ^{18}F -FDG imaging. So during the ^{18}F -FDG study, reasonably controlling of energy substrate environment according to the clinical study purpose is the basis of improving the quality of image and making correct analysis of the image.

Key words ^{18}F -fluorodeoxyglucose; metabolic imaging; energy substrate environment