

文章编号: 1001-098X(2000)06-0241-05

当代临床 PET热点与最新发展动态

王淑侠, 裴著果

(中国医科大学附属第二临床学院核医学科, 辽宁沈阳 110003)

摘要: 作为功能代谢影像的 PET,近年来,在临床研究与应用中引起了全球广泛的关注。临床 PET主要集中在神经病学、精神病学、肿瘤学和心脏病学等领域。本文利用 Internet网获取最新资讯,以克服出版时滞,追踪当今临床 PET的热点与最新进展。

关键词: 正电子发射断层显像; 神经病学; 精神病学; 肿瘤学; 心脏病学; Internet

中图分类号: R817.4

文献标识码: A

PET(positron emission tomography)采用正电子标记的模拟生理代谢物的放射性药物,在生理条件下追踪人体活细胞内的生物化学反应,形成功能代谢影像。在医学影像技术日臻完善的当今,其与反映形态结构改变为主的 CT、MRI、超声并驾齐驱,互为补充,在临床研究与疾病诊断上越来越显示出无可比拟与替代的优势。随着对 PET显像时间、影像分辨率及操作技术复杂性的改进,全球越来越多的医院、医疗研究机构接受并拥有了 PET,全球 PET热方兴未艾。对 PET成本效益的综合评定,使越来越多的医疗保险机构认识到 PET显像的综合效益。全球最大的临床 PET研究所(The Institute of Clinical PET, ICP)^[1]公布的资料表明, PET在各医疗保险机构支付接受率近年来持续增长,适用范围不断扩大,促进了 PET研究与临床应用。目前,我国的 PET热正逐渐形成。

Internet网络的普及及网上文献的迅猛发展,为人们提供了更快捷地获取信息的途径。鉴于印刷体出版物的时滞,本文直接利用 Internet网收集最新资讯,结合临床 PET研究与应用的状况及地域分布,分北美、欧洲、日本及澳大利亚三部分综述临床 PET的热点及最新发展动态。

1 北美

1.1 美国

美国是 PET的发源地。目前,几乎各州都拥有

自己的 PET中心。多数 PET中心从事临床 PET研究与临床应用。许多 PET中心在 PET临床研究与应用上居世界领先地位,主导着当代 PET的潮流与趋向。John Hopkin's大学在鸦片类受体研究上,首次确定了海洛因和其它鸦片类在脑内的作用部位,并确定了脑内的可卡因受体,开展了对戒断前后受体水平的研究,为成瘾的治疗和发展新的非成瘾类止痛药开辟了新的方向。麻省总医院(Massachusetts General Hospital)在新配体影像制剂的研制、Parkinson's病与 Huntington's病的研究上成绩卓著。德克萨斯大学医学院(University of Texas Medical School at Houston)对 CAD(冠状动脉疾病)病人全面管理、逆转治疗,尤其是弥漫性冠状动脉硬化及早期内皮功能不良 PET检测颇有建树。Duke大学对肿瘤诊断,尤其是肺癌、肺内单发结节(solitary pulmonary nodules)性质判定上积累了丰富的经验。目前正研究利用¹⁸F标记的脂肪酸类似物无损伤检测肝脏线粒体功能及心肌脂肪酸氧化改变。因篇幅所限,本文仅以华盛顿大学为例,介绍其最新进展。

华盛顿大学 Mallinckrodt放射学研究所(Edward Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO)^[2]创建于1910年,是全球最大、装备最先进的放射学专业研究机构之一,拥有3台加速器,5台 PET。在 PET之父 Michel M. Ter-Pogossian领导下,该所诞生了世界第一台真正三维影像的 PET扫描仪,第一台多层 PET(multislice PET),第一台 TOF PET(time-of flight PET)。自 PET诞生之日起,该研究所就一直主导着世界 PET技术的潮流,在发展新的医用同位素、制定放射治疗计划、三

收稿日期: 2000-10-31

作者简介: ①王淑侠(1965-),女,山东高青人,中国医科大学核医学科博士研究生,主要从事心脏核医学显像技术的研究。

②裴著果(1935-),男,中国医科大学核医学科教授,博士生导师,主要从事临床核医学研究。

维影像重建 PET肿瘤分期 疗效评价 中风治疗 脑功能研究 受体影像等诸多方面走在世界的前列,其 PET研究几乎覆盖了世界 PET研究的方方面面。以下分肿瘤学、心脏病学、神经病学三方面,介绍该所核医学部目前正在进行的临床 PET研究计划

(1) 肿瘤学

① 乳腺癌: 分为三个研究组

(a) 乳腺癌的 PET分期 对新近诊断的乳腺癌开展 ^{18}F -FDG PET确定有无淋巴结转移的准确性的多中心研究。

(b) 转移性乳腺癌 PET活体内评价肿瘤受体水平。PET早期预测 ER⁺ 转移性乳腺癌激素治疗(三苯氧胺, tamoxifen)的效果。用该所研制的 ^{18}F -FES(16α [^{18}F]fluoro- 17β -estradiol)判定肿瘤受体水平。 ^{18}F -FDG(^{18}F 氟代脱氧葡萄糖)PET定量肿瘤代谢。

(c) 局部浸润型乳腺癌 (locally advanced breast cancer) PET活体内评价肿瘤受体水平。

② 肺癌: 用该所开发的 ^{60}Cu -ATSM (diacetyl-bis-N 4-methylthiosemicarbazone)显示非小细胞肺癌内乏氧的肿瘤细胞, 目的为 (a)研究肺癌组织的 ^{60}Cu -ATSM 代谢 摄取及滞留情况; (b)肺癌放疗后的 ^{60}Cu -ATSM 摄取、滞留变化,对乏氧区的 PET显像研究将影响病人的治疗计划及药物选择; (c)利用 PET进行内照射物放疗剂量的确定。

主要利用 ^{64}Cu ^{67}Cu 标记的单克隆抗体 1A3确定正常与肿瘤组织的吸收剂量。

(2) 神经病学

① 用高选择性的放射性配体 ^{18}F -altanserin显示三种不同抗抑郁治疗对 5-HT-2A(5羟色胺-2A)的影响,研究药物治疗效果,抑郁病人血清素源性异常对内源性多巴胺功能的潜在影响

② PET辅助确定顽固性癫痫手术治疗方案

(3) 心脏病学

① 用 PET测量心脏的作功效率,研究冠状动脉疾病左心室功能不良病人心肌灌注、代谢改变与心脏作功的关系。分为二个独立的项目: (a) CAD病人存活心肌的局部心肌灌注、氧代谢和葡萄糖代谢改变,再血管化 (revascularization)前后灌注、代谢改变与机械功的关系; (b)利用超声心动图、MRI和PET建立测量局部心脏作功能力的方法,并将该方法用于缺血后心肌能量传导的研究

② 糖尿病的心脏改变

③ PET评价衰老对人心脏的影响

1.2 加拿大

加拿大在 PET研究与应用上拥有自己的特色。各 PET中心通过加拿大优秀 PET中心网 (Canadian Network of Centers of Excellence for Positron Emission Tomography, CNCE-PET)组织起来,开展学术探讨与交流。目前有 7个 PET中心入网,各 PET中心拥有鲜明的专业特色。

由加拿大国立原子核与粒子物理实验室 (TRIUMF) 与 University of British Columbia (UBC)共建的 TRIUMF PET Centre^[3]是加拿大的第一个 PET中心,建于 1980年。该中心拥有高分辨率的 PET扫描仪 Siemens ECAT 953B Scanner及世界上最长的气动输送管,连接 TRIUMF与 UBC医学科学中心医院,以综合发挥 TRIUMF在放射性制剂研制与 UBC专业研究力量两方面的优势,开展神经病学与精神病学 PET临床研究与应用。

(1) 神经病学

与 UBC的神经变性失调中心 (Neurodegenerative Disorder Centre)联合,研究运动失调的发生及药物治疗机理,重点在多巴胺能神经元 PET影像与帕金森病的联系,设有运动失调诊所。利用 PET探索突触前后多巴胺能系统改变,并进行帕金森病临床试验治疗。

(2) 精神病学

与 UBC精神病学系共同开展对精神分裂症与情绪失调的研究。利用 FDG及一系列 5-HT(5羟色胺)受体拮抗剂研究抗精神分裂症药物干预效果。

另外,该中心与 Lions Gate Hospital合作,进行新 PET硬件与方法学的临床评价。The Clark Institute of Psychiatry PET Centre主要从事多学科脑 PET研究,当前临床研究重点在利用 PET研究运动失调 [Parkinson's病、Huntington's病和精神病(抑郁与精神分裂症)新治疗方案评价。

位于魁北克省的 CIMF PET Centre拥有一台高分辨率的全身 PET扫描仪 (Siemens ECAT HR+)和一台专用于小动物的 PET扫描仪,重点在癌症治疗效果的早期评价,研究活体内乳腺癌药物耐受的产生,及利用 PET开展抗肿瘤新药开发与评价。

The University of Ottawa Heart Institute PET Centre是加拿大惟一一个专门研究心血管病的 PET中心。目前的研究项目有:① 利用 ^{18}F -FDG

PET存活心肌影像预测心功能恢复;②研究 β 阻滞剂(metoprolol)对缺血存活心肌效果;③动态PET显像评价心脏病新治疗方案。

麦吉尔大学 McConnell Brain Imaging Centre (BIC) PET中心主要与其他成像方式 MRS fMRI aMRI结合,专门研究人脑影像。

多伦多大学 CAMF(Centre For Addiction and Mental Health) PET中心^[4]主要在以下3个方面研究神经精神疾病:

①精神分裂症。运用神经受体影像(多巴胺 D₁、多巴胺 D₂、5-HT-2A受体)理解精神分裂症病理生理改变及建立新的更有效的治疗。目前研究项目有(a)利用多巴胺 D₂受体 PET影像确定临床精神药物剂量;(b)利用5-HT-2A及多巴胺 D₂受体影像研究新的抗精神病药 Risperidone 和 Olanzapine 药物作用机理;(c)利用5-HT-2A及多巴胺 D₂受体影像研究新的综合药物治疗方案的效果;(d)利用受体影像进行精神分裂症及其相关疾病 I 期、II 期新药开发。

②情绪失调与焦虑。理解抑郁与恐慌的病理生理过程,确立情感性疾病与预后有关的影像特征。

③运动失调。利用多巴胺转运体¹¹C-RTI32定量帕金森病突触前黑质纹状体多巴胺神经末梢的丧失,评价神经保护药的效果。

2 欧洲

欧洲目前有近百个 PET中心,由欧洲经济委员会(European Economic Community, EEC)发起并资助各 PET中心之间进行交流,每年定期举行几次会议,供来自全欧洲各国的专家交流 PET研究与应用的最新进展。以下选取几个有代表的国家介绍临床 PET在欧洲的发展情况。

2.1 英国

英国在 PET研究与应用上起步较早。最早的 PET中心建在 The Medical Research Council's (MRC) Cyclotron Unit, Hammersmith Hospital, London,该中心于1979年正式运行,目前有2台加速器,4台 PET扫描仪。该中心研究力量庞大,研究范围囊括人体疾病的分子机制,药物治疗的有效性、作用机理和新药开发。位于剑桥的 Wolfson Brain Imaging Centre^[5]是目前世界上惟一能在重症监护病房进行 PET与 MRI成像的医院,主要研究急性脑损伤。英国第一个专门用于临床研究与应用的

PET中心 Guy's and St Thomas' Clinical PET Centre^[6]建于1992年,目前正在进行的有以下几个项目:

(1)糖尿病脑血流与葡萄糖代谢。确定糖尿病引起的代谢紊乱对脑功能的影响。

¹⁸F-FDG显示了无症状低血糖对脑特定区域(腹内侧丘脑)功能的损害。目前正在进一步用¹¹C-methyl Glucose确定这种损害的性质。

(2)器质性遗忘的神经心理和神经影像。

(3)¹⁸F-FDG PET判定良恶性软组织肿物及 I 型神经纤维瘤病丛状神经纤维瘤的恶性变。

(4)黑色素瘤 PET分期与前哨淋巴结活检(Sentinel Lymph Node Biopsy)准确性的比较及 PET检测亚临床转移。

(5)用¹⁸F-FDG PET进行淋巴瘤分期、残存病灶确定、判定治疗反应及预后估计。

(6)局部骨骼动力学测量。

(7)MRI与 PET定量脑血流的对比研究。

(8)¹⁸F标记肽的肿瘤 PET成像。开发¹⁸F标记肽,以监测和评价抗血管生成药的治疗效果。

2.2 瑞典

Uppsala大学在1982年安装了第一台 PET并于1991年成立了 PET中心(UUPC PET Centre)^[7]。该中心所有活动经费来自其研究项目。中心重点在发展正电子示踪技术而不仅仅将 PET视为一种成像方式,强调发展能追踪和定量体内特定生物学过程的放射性示踪剂,如离子通道的开关、蛋白磷酸化、基因表达、DNA蛋白相互作用、外置型蛋白激酶与核糖酶的功能等,以探讨分子事件与生物学功能间的关系。由日本资助,开展了低于 10^{-15} 克分子浓度水平的生物认知计划(subfemtomole biorecognition project),旨在建立分子水平影像与细胞组织和器官功能的联系。其与临床有关的研究讨论有:

(1)神经科学

神经元的可塑性。重点在突触前调节,以提高对人体正常功能与疾病的理解,研究神经元的相互作用。进行多学科合作研究痴呆与 Alzheimer's病。

(2)心脏病学

研制新的示踪剂,进行 PET心肌代谢的研究。目前在示踪剂开发上有新的突破。

(3)肿瘤学

建立特异性肿瘤显像标记物,进行肿瘤的诊断。

和随访;在细胞水平上用正电子标记的探针进行原位杂交,以研究肿瘤生理和基因表达。

(4)精神病学

^{18}F -阿坦色林显示抗抑郁药物对脑受体 5-HT-2A功能的改变。研究抑郁症血清素异常对内源性多巴胺功能的影响。

该中心称,其未来的发展方向是发展 PET示踪剂技术来定量生物学功能。

2.3 德国

德国最早的 PET中心建在德国癌症研究中心(The Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ, in Heidelberg)^[8]。该中心主要研究方向为肿瘤,包括诊断、分期、复发的判定、化疗效果评价及肿瘤生物学行为等。目前正在进行的研究有:

(1)肿瘤诊断。胰腺癌及再发性结直肠癌鉴别诊断。

(2)肿瘤转移。 ^{18}F -FDG ^{11}C -aminoisobutyric acid及谷氨酸盐判定肿瘤肝转移。

(3)给药途径。 ^{18}F -氟尿嘧啶(flourouracil, FU) PET确定抗肿瘤化疗的最佳给药途径。

2.4 比利时

核医学在比利时非常普及,据统计,欧洲国家平均的心肌灌注显像量为每千人年 2.6次,比利时为每千人年 7次,远超过平均水平。Louvain La Neuve PET中心^[9]临床研究主要集中在:

(1)神经病学

^{18}F -FDG PET研究神经变性性疾病如 Huntington's病, Wilson's病, Parkinson's病,运动失调,缺氧后综合征和昏迷。

(2)心脏病学

重点理解心脏病的病理生理过程。分以下三方面:①缺血性心肌病变心脏功能不良的机理,判定冬眠与重复顿抑;②判定存活心肌,比较 ^{201}Tl 闪烁显像、多巴酚丁胺超声心动图和 PET判定存活心肌的准确性及这三种方法依序使用用于临床试验的可行性;③冠脉狭窄程度与血流储备的关系,并探讨 PET评价心导管插入术中用压力测量冠脉血流储备的合理性。

(3)肿瘤学

用 ^{11}C 标记的 2-c-thymidine和 ^{18}F -FDG PET研究结直肠癌、乳腺癌、头颈部癌、小细胞和非小细胞肺癌,目的在于:①肿瘤分期;②评价肿瘤增殖;③评价治疗反应,并研究肿瘤增殖与肽(胃泌素、生长抑

素)表达规律间的关系。

2.5 意大利

南部欧洲 PET研究主要来自意大利。意大利政府高度重视 PET研究,政府卫生部门出资设立 PET中心,负担研究经费。临床生理学研究所, CNR Istituto di Fisiologia Clinica, Pisa^[10]为意大利最早的 PET中心,建于 1985年。作为多学科的研究中心,主要致力于心脏、呼吸、代谢和内分泌性疾病的研究。如 PTCA术(经皮冠状动脉腔内成形术)前后心肌代谢、心肌存活的评价,影像重建、药理和衰老的研究。

3 日本和澳大利亚

3.1 日本

日本政府把 PET视为高科技诊断方法,从政策上予以扶持,国家厚生部赞助支付绝大多数用于 PET的费用。日本目前有 PET中心 33个,分布在大型医院和科研机构。绝大多数 PET中心与大学医院联合, PET中心工作人员多来自这些研究机构。

目前,Internet网上能检索到的日本 PET中心很少,有英文版面的只有 2个,现逐一介绍如下。

Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology PET Center^[11]主要研究衰老及与衰老有关的问题,神经病学方面:研究脑血管疾病、神经变性性疾病的病理生理,脑失调与认知功能间的关系,包括 Alzheimer's病、Pick's病、Parkinson's病、纹黑突变性及颞叶癫痫;肿瘤学方面:星形细胞瘤、放射性坏死 PET诊断。

Cyclotron and Radioisotope Center, CYRIC, Tohoku University PET Center^[12]与 PET研究有关的主要有:

(1)用医用内照射剂量及热释光剂量测定方法定量 PET成像时人体的内部吸收剂量(internal absorbed dose)。通过全身 PET扫描,研究不同器官的放射性分布。

(2)研制用于 PET的非损伤性动脉血流的放射性活度检测系统,通过腕动脉监测动脉中的放射性活度。用 ^{15}O -H₂O进行模型试验及临床跟踪,鉴别该系统与传统监测器的区别,及该系统的基本特性。

(3)用 Monte Carlo模拟建立新的三维 PET成像系统散射校正方法。

(4)研制微型探针,进行体内肿瘤定位。

3.2 澳大利亚

澳大利亚 PET起步于 90年代,1992年澳州第一个 PET中心 Austin Hospital PET Center^[13]正式运行,目前有 PET中心 3个。主要研究计划有:

(1)精神病学

① 利用 PET检查皮质血流的改变来研究精神分裂症病人脑功能的变化 研究精神分裂症的神经病理生理

② 研究有无语言性幻听的精神分裂症病人脑活动方式的差异。

③ 研究创伤对记忆力和精力集中程度的影响

④ 通对苯二氮₇受体密度、K_d值变化研究 paroxetine治疗慢性恐惧症病人的疗效

⑤ 忧郁症抑郁大发作病人特定皮质区功能改变与疾病及相应精神症状间的关系。

(2)神经病学

① 用¹¹C-flumazonil PET定位癫痫灶。

② 中风后运动和躯体感觉恢复与皮层再机化关系,了解中风康复过程中脑机制的变化,以建立新的康复疗法,准确判断愈后。

③ 用神经病学语言进行阅读机理的功能定位,了解大脑如何处理语言的机理及脑损伤,如中风后这些机理是怎样被破坏的。

④ 研究早期 Parkinson's病运动失调

(3)肿瘤学

① 用¹⁸F-FDG PET进行肺癌分期,手术适应征筛选

② 用¹⁸F-fluoromisoizazole PET检测癌灶中的乏氧组织

(4)心脏病学

CAD病人心肌活力判定。

Royal Prince Alfred (RPA)医院 PET中心^[14]

目前进行的主要项目有:

(1)¹⁸F-FDG PET早期评价治疗反应 主要对

象是局部浸润型非小细胞肺癌和脑肿瘤。

(2)¹⁸F-FDG PET评价治疗反应的方法。

参考文献:

- [1] Lowe V L. ICP PET Costeffective Analysis. <http://www.icppet.org/costeffect.html>, [EB/OL], 1999-10-15.
- [2] Dehdashti FM D. MIR Department of Nuclear Medicine Current Research Project. <http://gamma.wustl.edu/division/research-projects.html#anchor22345451>, [EB/OL], 2000-10-10.
- [3] Webmaster. TRIUMF Research. <http://www.triumf.ca/welcome/petscan.html>, [EB/OL], 1999-11-16.
- [4] Webmaster. CAMFR esearch Programmes. http://www.camhpet.ca/html/research_programmes#Anchor-Radiochemistr-31586, [EB/OL], 2000-11-08.
- [5] Webmaster. WBICPET Current Studies. <http://echo.wbic.cam.ac.uk/8080/studies>, [EB/OL], 2000-02-03.
- [6] Maisey MN. Guys' and St Thomas' Clinical PET Research Project. <http://www-1pg.umds.ac.uk>, [EB/OL], 2000-02-15.
- [7] Webmaster. UUPC PET Current Research. <http://www.pet.uu.se/UUPC/uupc.html>, [EB/OL], 1999-08-13.
- [8] Webmaster. DKFZ PET Research Project. <http://www.dkfz-heidelberg.de>, [EB/OL], 2000-02-10.
- [9] DeVolder A. LouvainLa Neuve PET Clinical Research. <http://topo.topo.ucl.ac.be/clinical.html>, [EB/OL], 1998-09-17.
- [10] Webmaster. CNR PET. <http://www.ifc.pi.cnr.it>, [EB/OL], 1999-12-05.
- [11] Ando S. M. D. Ph. D. TMIG PET. <http://www.tmig.or.jp>, [EB/OL], 2000-02-22.
- [12] Webmaster. CYRIC PET. <http://www.risunl.cyric.tohoku.ac.jp>, [EB/OL], 1999-03-15.
- [13] Scott A. AU STIN PET. <http://www.austin.unimelb.edu.au/dept/nmpet/pet/index.html>, [EB/OL], 2000-10-30.
- [14] Curry V, Reu T. RPA PET Research. <http://www.cs.nsw.gov.au/rpa/pet/research.html>, [EB/OL], 2000-11-31.

Current clinical PET status and it's most recent advances in the globe

WANG Shu-xia, PEI Zhu-gou

(Department of Nuclear Medicine, No. 2 Affiliated Hospital China Medical University, Shenyang 110003, China)

Abstract As uninvase functional imaging technique in vivo, PET was widely used in the field of clinical research and clinical application. Currently, PET was getting more and more attention all over the world. To locate the hot spots and most dynamic advances of PET, we retrieved all the material from internet and gave a global review. Focusing mainly on the clinical research and its application, such as neurology, psychiatry, oncology and cardiology.

Key word neurology; psychology; oncology; cardiology; Internet