

文章编号: 1001-098X(2003)06-0263-04

^{18}F -FDG 图像糖代谢定量分析中的输入函数及集总常数

耿建华, 陈英茂

摘要: LC(集总常数)是 FDG(氟代脱氧葡萄糖)与葡萄糖的代谢率之比。不仅在不同的组织中 LC 有不同的值, 而且在同一组织中, 生理状态的变化也会引起 LC 变化。重点介绍了几种组织中的 LC 值以及 LC 的计算方法。另外, 还介绍了几种获取输入函数的简化方法。

关键词: 葡萄糖代谢率; 输入函数; 集总常数; 正电子发射断层显像; ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖

中图分类号: R969.1 文献标识码: A

Lumped constant and input function in quantitative analysis of glucose metabolism ^{18}F -FDG image

GENG Jian-hua, CHEN Ying-mao

Abstract: Lumped constant (LC) is the ratio of FDG metabolism ratio to glucose metabolism ratio. There is different LC in the different tissue, and the different physiologic condition in a tissue can also result in the different LC. In this paper we summarize LC values in several tissue and the method to calculation them, and introduce several simple method to get input function.

Key words: glucose metabolism ratio; input function; lumped constant; positron emission tomography; ^{18}F -fluorodeoxyglucose

定量计算局部组织葡萄糖代谢率的方法已被广泛用于 ^{18}F -FDG (^{18}F -氟代脱氧葡萄糖)PET 成像的各个方面。获取数学模型的输入函数是这个方法中的一个重要环节。FDG 和葡萄糖在体内的代谢存在差异^[1], 这使得最终葡萄糖代谢率的计算需经 LC(集总常数)的校正, 而且确定 LC 是此法中的一个难点。本文介绍确定输入函数及 LC 的方法。

1 输入函数

目前公认确定输入函数的金标准是预置动脉插管, 在 ^{18}F -FDG 静脉“弹丸”注射后动脉血采样。前 9 次采样间隔 20 s, 10~13 次采样间隔 30

s, 14~16 次采样间隔 1min, 17~19 次采样间隔 2min, 20~21 次采样间隔 5min, 以后采样每 10min 一次; 血样离心后, 取整数量的血浆并由 γ 计数器测定活度, 衰变校正到静脉注射时刻, 并标准化为注射药量的百分数后即得到输入函数曲线(离散值)。采样间隔可有所不同, 但采样间隔过长将影响参数计算精度, 尤其在最初的 3min 内不应超过 20 s^[1]。金标准存在几个缺点: ①动脉取血难度大; ②在最初的几分钟内采样间隔时间短, 易造成采样点的时间不准和采样量的不足; ③频繁取血, 患者难以接受, 不易临床推广。

针对金标准方法存在的问题, 人们提出了一些其他方法:

①静脉动脉化法^[2]: 通过加温肢体使血管扩张, 血流加快, 从而使肢体静脉血中的 FDG 含量与动脉相同, 达到由静脉取血获取输入函数的目的。这种方法只是由较容易的静脉取血取代了动脉穿刺, 但其他问题仍然存在。

②PET 血池扫描法^[3]: 利用 PET 获得动脉或心

收稿日期: 2003-04-02

作者简介: ①耿建华(1963-), 女, 协和医科大学肿瘤医院核医学科(北京, 100021)副教授, 主要从事核医学影像的定量分析及质量控制。

②陈英茂(1960-), 男, 解放军总医院核医学科(北京, 100853)副教授, 主要从事 PET 影像的定量分析及核素内照射治疗的剂量学、放射生物效应和疗效预测研究。

审校者: 协和医科大学肿瘤医院核医学科 陈盛祖

脏血池中的活度-时间曲线,经过校正后即可做为输入函数。有两种情况:一是扫描视野中包含心脏或大的动脉血管,这时可同时得到输入和输出函数;二是扫描视野中无法包含心脏或大的动脉血管时,若输出函数只需要几个间断的值,可采用交替移动床位的方法:首先对准心脏连续动态采集输入函数,当需要采集输出函数时,移动床位到研究区域,完成后又回到心脏采集输入函数,这样交替进行直至完成。输入函数曲线的缺口部分可采用曲线拟合插值的方法补充。一般,输入函数曲线在几分钟后就变得平滑平坦了,输入函数的缺口部分一般落在平滑平坦区,这对曲线拟合插值很有利。

③标准输入函数法^[3,4]:利用多例由金标准法获取的输入函数,经某种标准归一化后平均得到通用标准输入函数。应用时,只需得到具体患者的归一化因子值,由此去定标标准输入函数,即得所需输入函数。

④拟合函数法^[5]:通过拟合输入函数曲线(金标准法获取)得到输入函数的数学表达式。应用时,只需几个点的动脉血样来确定输入函数表达式中的未知参数。这种方法不如标准输入函数法,因为较简单的表达式与实际曲线吻合较差,误差大,而复杂的表达式因含有较多的未知参数,不仅需要较多的动脉血样点,而且参数的精确确定也很困难。

2 LC 及其计算方法

葡萄糖通过细胞膜的转运机制有两种^[6]:一是Na⁺-糖交换。这种机制主要存在于小肠及肾小管的葡萄糖吸收中;二是易化扩散。易化扩散的载体蛋白有多种,分别存在于不同的组织中,是血糖进入细胞的主要机制。

虽然FDG和葡萄糖从血液输运到细胞内及在己糖激酶催化作用下的磷酸化过程是一样的,但是FDG与载体蛋白的亲合力高于葡萄糖,而与己糖激酶的亲合力低于葡萄糖。这些差异导致了FDG的摄取及磷酸化速率与葡萄糖不同,因此由FDG三室模型得到的各速率常数 K_1 、 K_2 、 K_3 、 K_4 并不能代表葡萄糖的实际情况。为了校正这些差异,在计算葡萄糖代谢率的公式中引入了LC,即FDG与葡萄糖的代谢率之比。由于不同组织对血

糖的依赖程度不同,载体蛋白不同,其LC也不同。

2.1 不同组织中的LC

在脑组织中,无糖原储备,血糖是能量的唯一来源,其转运葡萄糖的载体蛋白有2种:Glut-1和Glut-3,它们与葡萄糖的亲合力较高, K_m (米氏常数)约为1mmol/L,低于正常血糖水平(4~8mmol/L),因此在脑组织中葡萄糖的跨膜输运几乎是自由的^[6],而细胞内己糖激酶催化的磷酸化过程则成为主要的限速步骤。由于FDG与己糖激酶的亲合力低于葡萄糖,所以由FDG得到的代谢率低于葡萄糖的实际代谢率,LC小于1,典型的经验值为 0.52 ± 0.03 。但是,Graham MM等^[7]最近报道的值较高,在正常脑组织中LC为 0.89 ± 0.08 ,小脑组织中LC为 0.78 ± 0.11 ,这与Hasselbalch SG等^[8]的结果一致。然而在低血糖时,当葡萄糖的跨膜输运成为主要的限速步骤时,由于FDG与载体蛋白的亲合力高于葡萄糖,LC值将显著增加。另外,脑组织的葡萄糖代谢对胰岛素不敏感^[9],其LC值不受胰岛素水平的影响。

在心肌中,转运葡萄糖的载体蛋白是Glut-4,它与葡萄糖的亲合力居中, K_m 约为5mmol/L,比正常血糖水平(4~8mmol/L)稍低一些。这与脑组织中不同,葡萄糖的跨膜输运也成为糖代谢的限速步骤,它与磷酸化过程一起影响着LC值的大小。心肌中的糖原合成及分解,脂肪酸、乳酸、酮体等供能底物与葡萄糖的竞争,尤其对胰岛素的敏感^[6],使心肌中的葡萄糖代谢远比脑组织中复杂。Botker HE等^[10]发现,胰岛素引起LC值减小。胰岛素通过发出饱和状态信息,能使心肌细胞膜上的Glut-4数量快速增加^[6],从而促进葡萄糖的摄取,使跨膜输运限速作用减弱。这可能就是胰岛素使LC值减小的原因。可见,即使在生理状态下,心肌的LC值也不是一个常数,它受胰岛素、血糖、脂肪酸、酮体、乳酸等水平的影响而变化。Ng CK等^[10]通过测定FDG和葡萄糖经心脏后的摄取比得到的LC约为1.4。但是,在心肌缺血的患者中,正常心肌区、“不匹配”(mismatch)区和“匹配”(match)区的局部LC值分别为 0.78 ± 0.23 、 0.80 ± 0.24 和 0.72 ± 0.21 ,无统计学差异,而这三个局部心肌区中的LC值在不同患者间均表现出相当的离散性,这可能与患者间生理差异有关^[11]。这说明在心肌中用固定的LC值可能会引入较大的误差。

在骨骼肌中,虽然转运葡萄糖的载体蛋白与心肌相同(均为 Glut-4)^[6],但其代谢途径与心肌不同:心肌的收缩一刻也不能停止,其能量消耗持续而稳定,分解代谢以有氧氧化为主,代谢底物在餐后以血糖为主,饥饿时利用脂肪酸和酮体,运动后则利用乳酸;骨骼肌在静息时耗能极少,而运动时耗能增加几至几十倍,储备能量很快耗尽,并伴缺氧状态,代谢以无氧糖酵解为主。有关骨骼肌的 LC 研究较少,利用人的前臂和腿部实验测得的 LC 值约为 1.0^[12]和 1.2^[13,14]。虽然骨骼肌糖代谢也受胰岛素的调节^[6],但 LC 值似不受胰岛素变化的影响^[13]。

在肿瘤组织中,载体蛋白 Glut-1 和 Glut-3 的过度表达及己糖激酶的活性较高^[6]与其组织中葡萄糖的高耗低效(无氧糖酵解)相一致。肿瘤组织的 LC 值实验测定较难,目前未见报道。

2.2 LC 的计算方法

LC 值不仅在不同的组织中有不同的值,而且在同一组织中生理状态的变化也会引起 LC 变化。因此,只有计算具体情况下的 LC 值,才能精确计算其葡萄糖的代谢率。

通过建立脑组织 FDG 代谢三室模型,基于 FDG 和葡萄糖的跨膜运输及己糖激酶催化的磷酸化过程均遵从米氏 (Michaelis-Menten) 方程,得出了 $LC = \lambda V_{max}^* K_m / (\Phi V_{max} K_m^*)$ 。式中, λ 为 FDG 的分布容积与葡萄糖分布容积之比; V_{max}^* 为 FDG 代谢最大速度; V_{max} 为葡萄糖代谢最大速度; K_m 为葡萄糖代谢的米氏常数; K_m^* 为 FDG 代谢的米氏常数; Φ 为葡萄糖磷酸化后进一步糖分解的比率。

Kuwabara H 等^[10]为扩展这一模型用于预测变化的 LC, 导出了 LC 与 K^*/K_1^* 间的关系:

$$LC = R_p + (R_1 - R_p) K^*/K_1^*$$

式中, * 代表 FDG; $R_p = K_2^*/K_3$, 为 FDG 与葡萄糖的磷酸化速率比; $R_1 = K_1^*/K_1$, 为 FDG 与葡萄糖的跨膜运输速率比; $K^* = K_1^* K_2^*/(K_2^* + K_3^*)$ 。

R_p 和 R_1 代表 FDG 与葡萄糖在这两个过程中的比例关系,一般为固定常数。因 FDG 与载体蛋白的亲合力高于葡萄糖,而与己糖激酶的亲合力低于葡萄糖,故有 $R_p < 1$ 、 $R_1 > 1$ 。

K^*/K_1^* 取决于 FDG 的跨膜运输及磷酸化过程,可通过模型参数计算得到。理论上, K^*/K_1^* 的取值范围 0-1, 当磷酸化速率趋近于跨膜运输速率时,

净摄取取决于跨膜运输, k_2^* 趋于 0, K^*/K_1^* 趋于最大值 1; 当磷酸化速率下降趋于 0 时, K^*/K_1^* 减小趋于最小值 0。

LC 的取值范围从最小的 R_p 到最大的 R_1 , R_p 和 R_1 分别对应磷酸化为限速步骤和跨膜运输为限速步骤的两种极端情况。尽管 R_p 和 R_1 为固定常数,但不同组织中的 R_p 和 R_1 可能有不同的值。在已知 R_p 和 R_1 (通过实验或经验确定)的条件下,通过 FDG 三室模型就可得到 K^*/K_1^* , 进而得到 LC、葡萄糖代谢率。

Botker HE 等^[17]提出了一种从心肌 FDG 摄取-时间曲线上获取 K^* 和 K_1^* , 进而由上述公式计算心肌 LC 的方法。他们由离体鼠心及体外己糖激酶反应实验分别测得 $R_1 = 1.72$, $R_p = 0.15$ 。但在体心肌的 R_p 和 R_1 是难以用实验获得的, Wiggers H 等^[12]取 $R_1 = 2.26$, $R_p = 0.43$ 所得的心肌葡萄糖代谢率与 Fick 原理实验得到的全心肌葡萄糖代谢率很好吻合。

参考文献:

- [1] Reinhardt M, Beu M, Vosberg H, et al. Quantification of glucose transport and phosphorylation in human skeletal muscle using FDG PET[J]. J Nucl Med, 1999, 40: 977-985.
- [2] Wahl LM, Asselin MC, Nahmias C. Regions of interest in the venous sinuses as input functions for quantitative PET [J]. J Nucl Med, 1999, 40:1666-1675.
- [3] Wakita K, Imahori Y, Ido T, et al. Simplification for measuring input function of FDG PET: investigation of 1-point blood sampling method[J]. J Nucl Med, 2000, 41:1484-1490.
- [4] Shiozaki T, Sadato N, Senda M, et al. Noninvasive estimation of FDG input function for quantification of cerebral metabolic rate of glucose: optimization and multicenter evaluation[J]. J Nucl Med, 2000, 41:1612-1618.
- [5] Philips RL, Chen CY, Wong DF, et al. An improved method to calculate cerebral metabolic rates of glucose using PET [J]. J Nucl Med, 1995, 36:1668-1679.
- [6] Oehr P, Biersack HJ. PET in oncology: basics and clinical applications[M]. Berlin: Springer, 2000. 45-47.
- [7] Graham MM, Muzi M, Spence AM, et al. The FDG lumped constant in normal human brain[J]. J Nucl Med, 2002, 43: 1157-1166.
- [8] Hasselbalch SG, Holm S, Pedersen HS, et al. The (18)F-fluorodeoxyglucose lumped constant determined in human brain from extraction fractions of (18)F-fluorodeoxyglucose and glucose[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2001, 21: 995-1002.
- [9] Botker HE, Bottcher M, Schmitz O, et al. Glucose uptake and lumped constant variability in normal human hearts determined with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose[J]. J Nucl Cardiol, 1997, 4:125-132.

- [10] Ng CK, Soufer R, McNulty PH. Effect of hyperinsulinemia on myocardial fluore-18-FDG uptake[J]. J Nucl Med, 1998, 39: 379-383.
- [11] Wiggers H, Bottcher M, Nielsen TT, et al. Measurement of myocardial glucose uptake in patients with ischemic cardiomyopathy: application of a new quantitative method using regional tracer kinetic information[J]. J Nucl Med, 1999, 40: 1292-1300.
- [12] Nuutila P, Kinisto VA, Knwuti J, et al. Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skeletal muscle in vivo[J]. J Clin Invest, 1992, 89: 1767-1774.
- [13] Kelley DE, Williams KV, Price JC, et al. Determination of the lumped constant for [¹⁸F]fluorodeoxyglucose in human skeletal muscle[J]. J Nucl Med, 1999, 40:1798-1804.
- [14] Peltoniemi P, Lonroth P, Laine H, et al. Lumped constant for [(18)F]fluorodeoxyglucose in skeletal muscles of obese and nonobese humans[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2000, 279: E1122-E1130.
- [15] Kuwabara H, Evans AC, Gjedde A. Michaelis-Menten constraints improved cerebral glucose metabolism and regional lumped constant measurements with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose [J]. J Cereb Blood Flow Metab. 1990, 10: 180-189.
- [16] Botker HE, Goodwin GW, Holden JE, et al. Myocardial glucose uptake measured with fluorodeoxyglucose: a proposed method to account for variable lumped constants[J]. J Nucl Med, 1999, 40: 1186-1196.

文章编号: 1001-098X(2003)06-0266-03

核素肾皮质显像在急性肾盂肾炎中的作用

赵德善, 杨红

摘要: 急性肾盂肾炎是一种常见的泌尿系疾病, 可引起不可逆性肾实质损害——肾疤痕形成, 并导致一系列并发症, 如高血压、慢性肾功能衰竭等。若对其进行早期诊断和积极治疗, 可避免上述异常的出现。核素肾皮质显像是一种良好的显像方法, 它可用于急性肾盂肾炎的早期诊断和疗效评价。

关键词: 肾皮质显像; 急性肾盂肾炎; 肾疤痕

中图分类号: R817.4 文献标识码: A

The role of radionuclide renal cortical scintigraphy in acute pyelonephritis

ZHAO De-shan, YANG Hong

(Department of Nuclear Medicine, No.1 Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Acute pyelonephritis is a common disease in urinary system and can results in the irreversible renal parenchyma lesions-renal scarring and lead to a series of complications, such as hypertension, chronic renal failure and so on. Renal scarring can be prevented or diminished by early diagnosis and treatment of acute pyelonephritis. Radionuclide renal cortical scintigraphy is a good imaging method. Renal cortical scintigraphy can be used in early diagnosis and evaluation of therapy of acute pyelonephritis. This article reviews the role of renal cortical imaging in acute pyelonephritis.

Key words: renal cortical scintigraphy; acute pyelonephritis; renal scarring

收稿日期: 2002-11-02

作者简介: ①赵德善 (1967-), 男, 山西医科大学第一医院核医学科 (太原, 030001) 主治医师, 主要从事核肾脏病学、PET 临床应用及甲状腺疾病的研究。

②杨红 (1960-), 女, 山西医科大学第一医院精神内科 (太原, 030001) 教授, 主要从事核肾脏病学、甲状腺疾病及精神病的研 究。

审校者: 山西医科大学第一医院核医学科 张承刚

尿路感染(urinary tract infection, UTI)是一种泌尿系统常见疾病, 它可侵及膀胱、输尿管、肾盂, 甚至肾实质, 引起急性肾盂肾炎, 而急性肾盂肾炎引起的不可逆性肾实质损害——肾疤痕形成, 可导致一系列并发症, 如高血压、慢性肾功能衰竭等。临床和实验研究均证实, 经有效抗菌治疗后, 可预防肾疤痕的形成及使疤痕减小到最小程度^[1,2]。