

文章编号: 1001-098X(2005)04-0145-03

·核医学·

核医学的发展前景和挑战

——参加第52届美国核医学年会后的思考和体会

陈绍亮¹ 李蓓蕾¹ 李彪² 李林法³ 罗全勇⁴ 石洪成¹ 吴翼伟⁵ 章斌⁵ 赵晋华⁶ 左传涛⁷

摘要 第52届美国核医学年会于2005年6月18日至6月22日在加拿大多伦多举行。我们在这里共同讨论了①核医学靠什么增加与临床学科之间的协作和在世界范围内发展壮大;②分子显像的迅速发展;③药物设计和开发的重要性;④新仪器推动核医学的发展;⑤正日益受到重视的核医学经济价值等问题。

关键词 美国核医学年会;发展前景;分子显像;药物开发;核医学经济价值

中图分类号 R817 **文献标识码** D

The development prospect and challenge of nuclear medicine

—thinking and realization after the 2005 52nd SNM annual meeting

CHEN Shao-liang¹, LI Bei-lei¹, LI Biao², LI Lin-fa³, LUO Quan-yong⁴, SHI Hong-cheng¹, WU Yi-wei⁵, ZHANG Bin⁵, ZHAO Jin-hua⁶, ZUO Chuan-tao⁷

Abstract The 2005 52nd Society of Nuclear Medicine (SNM) Annual Meeting was held June 18-22, 2005 in Toronto, Canada. We've discussed five issues as follows: ① What can we depend on to boost the collaboration with clinic subjects and make nuclear medicine thrive and grow internationally? ② The rapid development of molecular imaging. ③ The importance of radiopharmaceutical design and development. ④ The new instruments propel nuclear medicine forward. ⑤ The economic value of nuclear medicine is now being recognized.

Key Words Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, development prospect, molecular imaging, radiopharmaceutical development, economic value of nuclear medicine

一年前, Wagner 在第51届美国核医学年会总结报告^[1]中提问:当我们在多伦多重逢时,与临床学科之间的协作会增加吗?核医学会继续在世界范围内发展壮大吗?分子显像会成为药物设计和开发的重要组成部分吗?是否会出现新的、广泛应用的临床型 PET 和 SPECT 程序来扩展 ¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖 (¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG) PET 应用?放射性核素治疗是否会发挥更大的作用?我们是否会构造一个分子影像的国际信息库?时隔一年,第52届美国核医学年会于2005年6月18日至6月22日在加拿大多伦多举行。

1 靠什么增加与临床学科之间的协作和在世界范围内发展壮大

2004年一年间,美国2000余机构完成100万人次的PET显像。¹⁸F-FDG PET的临床应用保持持续增长趋势。但是,同期美国7000余机构SPECT人次为1800百万!维系核医学与临床学科间的联系和协作需要同时伸出PET和SPECT两只手。

从论文数量看,PET继续持续增长,远远超过SPECT,为后者的2倍。使用的正电子药物以¹⁸F为主(638篇),其中¹⁸F-FDG 490篇。SPECT论文中⁹⁹Tc^m占绝大多数,其他包括¹³¹I、¹²³I、¹²⁵I、¹¹¹In等。

提高核医学工作的质量应该是吸引临床学科的一个重要方面。用全身显像的例子来说明,Nguyen等认为“真正的”全身显像范围应该从颅顶到脚底。他们对300例确诊或怀疑肿瘤的患者进行了从颅顶到脚底的真正的¹⁸F-FDG PET-CT全身显像

作者单位: 1. 200233 上海, 复旦大学核医学研究所中山医院, 复旦大学上海医学院; 2. 200025 上海, 交通大学医学院附属瑞金医院; 3. 310003 杭州, 浙江大学医学院附属第一医院; 4. 200233 上海, 交通大学附属上海第六人民医院; 5. 215006, 苏州大学附属第一医院; 6. 200080 上海, 交通大学附属上海第一人民医院; 7. 200040 上海, 复旦大学附属华山医院

(true whole body, TWB), 结果其中 8 例确认为软组织转移(2.7%), 共有 31 个软组织转移病灶, 其中 25 个病灶在下肢、上肢、头皮。换言之, 81% 的软组织转移病灶在既往显像方案视野之外。

如何充分利用影像资料以更大发挥核医学作用, 如在核医学脑图像上获得有价值的分析信息是脑功能影像研究的重点, 英国 Friston KJ 等开发的统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)已成为脑功能影像学研究的公认方法。本届会议有 48 篇入选论文涉及 SPM 的应用。国内开展 SPM 工作应该注意: ① 明确 SPM 的概念及价值。SPM 是针对于图像的统计分析, 国内目前相关的 SPM 应用研究多局限于 PET 图像间的 t 检验, 很少涉及一些较为复杂的统计矩阵, 而本届年会中的论文往往都涉及图像与临床指标的相关回归分析, 如 Henze M 对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者脑内葡萄糖代谢与认知异常进行相关分析, 认为 AD 患者的言语流畅和命名能力与脑内特定的脑区相关; Schreckenberger H 对甲亢患者情绪变化与脑内葡萄糖代谢的相关研究中发现, 后扣带回葡萄糖代谢的增加与甲亢患者焦虑抑郁症状有明显的相关。因此有必要扩大 SPM 分析的统计角度。② 拓展 SPM 的应用范围。SPM 最早应用于 SPECT 和 PET 的脑血流显像, 继而扩展到 PET 的脑葡萄糖显像, 目前应当拓展 SPM 在受体和转运体 PET 中的应用, 如 Ismail A 对神经性贪食症患者进行 Mu-鸦片受体 PET 研究。③ 需要建立国人的脑标准模板。

2 分子显像发展迅速, 成为本届年会关注焦点

开幕式上, Stanford 大学 Gambhir 教授作了“分子影像学发展的进一步策略”主题报告, 进一步阐明了 MRI、超声、光显像和核医学在分子显像剂和显像设备方面的最新进展。MRI 方面, 最新的分子造影剂 Avidin-Gd DTPA 的采用可进一步提高肿瘤诊断分辨率。超声医学可通过采用具有微泡靶向的表面配体显像剂 (microbubble targeting by surface ligand) 来定位诊断缺血引起的组织损伤和大血管粥样斑块等。核医学方面, 近年来由于干细胞移植治疗技术的发展(如心肌梗死后干细胞移植), 通过核素标记和报告基因技术的运用, 可用来定位移植细胞, 判断移植部位是否成活和是否分化成正常的组织; 此外还有 PET-CT 可用于观察人体基因治

疗的疗效(如帕金森病的治疗)等。Gambhir 教授指出, 分子影像学中非核素标记技术(如 MRI、超声和光显像)在某些特殊疾病的临床应用会逐渐发展, 但是拥有 PET 和 SPECT 的核医学能在分子细胞水平揭示病变发展和转归, 在疾病诊断方面具有独特的优势; 核医学在未来的分子影像学发展中占有主导地位, 同时这也将进一步促进用于 PET 或 SPECT 的新的细胞靶点示踪剂和分子探针的研究。Wagner 教授在会议结束的 highlights 中也进一步强调了分子影像学 and 核医学的重要性, 甚至提出“是否将核医学会更名为分子医学会”的大胆设想。他指出, 我们不仅要发现疾病的病因, 还要从病变部位、结构、功能和生化特性方面来找出该疾病中可被调节的分子表型(modifiable molecular manifestation, 既 3M)。每个患者的最终诊断都将反映出该疾病的分子表型, 包括病变部位的分子浓度、相互作用和自身改变等。分子影像学可直接发现、定位、定量正常和异常的分子过程, 并将这些过程与基因型、组织病理学和临床表现(显型)联系起来。他同时指出, 分子影像学不仅包括体外显像, 也包括体内显像。

3 药物设计和开发显得越发重要

食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)是核医学药物研究方面的重要和有益的合作伙伴。Suleiman OH 等^[2]报道了 2003 年在美国的放射性药物研究委员会(Radioactive Drug Research Committee, RDRC)许可下进行了 120 多个不同化合物的 284 项 2 797 例人体基础临床研究(见表 1)。

表 1 2003 年 RDRC 许可基础临床研究的放射性核素与百分比 (%)

显像类核素		非显像类核素
正电子类(77.1%)	γ 类(4.5%)	β 类(18.4%)
^{11}C (36.6%)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (2.5%)	^3H (12.4%)
^{18}F (19.0%)	^{125}I (1.3%)	^{14}C (4.0%)
^{15}O (17.5%)	^{131}I (0.3%)	^{59}Fe (0.7%)
^{13}N (2.6%)	^{133}Xe (0.3%)	^{45}Ca (0.3%)
^{60}Cu (0.7%)	^{111}In (0.2%)	^{55}Fe (0.3%)
^{17}F (0.5%)	“White” >1.0%	^{125}I (0.3%)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (0.2%)		^{47}Ca (0.2%)
“Gold” <1.0%		^{65}Zn (0.2%)

新的示踪剂很多, 关键是要获得 FDA 的批准, 核医学界必须继续与 FDA 紧密合作。目前获得美国 FDA 批准的生产 ^{18}F -FDG 的单位已超过了 100 家, 2004 年美国药典批准的 PET 示踪剂包括: 可

临床使用并收费的 ^{18}F -FDG、 ^{18}F -氟化钠、 ^{13}N -氨水和 ^{82}Rb -氯化铷,可临床使用但不收费的 ^{11}C -一氧化碳、 ^{11}C -甲硫氨酸、 ^{11}C -乙酸钠、 ^{15}O -水、 ^{18}F -氟多巴等药物。接下来要考虑的问题是这些正电子药物中,哪个能像 ^{18}F -FDG一样获得广泛应用。

药物研究中另一个感兴趣的问题是 ^{18}F -FDG是否能取代某些常规使用的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 示踪剂? Leblond等比较了 ^{18}F -FDG PET和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚甲基二磷酸盐($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphate, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP)对肺癌骨转移的诊断,结果:结论不确定的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP骨显像占16%,而 ^{18}F -FDG PET只有2%; ^{18}F -FDG PET和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP骨显像的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为81%、99%、93%、97%和75%、82%、44%、95%,两种检查的准确度有统计学差异(^{18}F -FDG PET为96%, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP骨显像为81%, $P=0.001$);在探测肺癌骨转移方面, ^{18}F -FDG PET比 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP骨显像更准确、阳性预测值更高,并发现更多骨转移病灶,在38%骨转移的患者中, ^{18}F -FDG PET优于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP骨显像。

相对于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的双膦酸盐骨扫描, ^{18}F -氟化钠骨PET具有更高空间分辨率的潜在优势。美国波士顿儿童医院在59名6~26岁、有背痛的年青运动员中行 ^{18}F -氟化钠骨PET,显示54%有不同部位的放射性浓聚。

正电子药物的快速质控日益受到重视。Schwarz SW等报道了毒素检测仪ET-2000在正电子放射性药物的细菌内毒素检测中的应用价值,认为ET-2000能符合美国药典的要求,在12min内完成包括 ^{11}C 药物在内的PET示踪剂的释放前细菌内毒素检测。Dragotakes SC等报道了快速测定正电子放射性药物内毒素的手提式测试系统, ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{18}F 等标记的PET药物和 ^{123}I -间碘苄胍可在15min内进行有效的内毒素检测,有效的检测参数比内毒素限值要灵敏10倍以上,由于手提式测试系统快速、简便、灵敏、有效,是测定短半衰期的PET示踪剂内毒素的良好选择。

新药研制面临的挑战是:安全性试验的成本,新药认证的成本必须降低。我们要做的是强调示踪剂是正常机体的组成要素,以此来简化和加速新药的认证过程,简化示踪剂毒性测试用量(一次毒性试验药量为诊断剂量的10或100倍),缩短等待检查的时间。

4 新的核仪器推动了核医学的发展

PET-CT、SPECT-CT的产生对核医学发展的推动作用是显而易见的,图像融合的应用,包括硬件(同机)融合和软件(异机)融合,增长迅猛,并显示出独特的临床价值。融合方式包括PET和CT、SPECT和CT、PET和MRI、SPECT和MRI的融合,尤其以SPECT和CT融合的增长速度为最快。

Wagner教授提出是否需要研发新的具有专门用途的单光子成像设备。Liu C等对旋转斜孔SPECT乳腺显像与传统的平行孔SPECT乳腺平面显像进行了比较,结果发现,同样采集10min,旋转斜孔SPECT对位于乳腺中央和内侧区域的病灶具有更高的探测能力,而对位于乳腺外侧区域的病灶,二者具有同样的探测能力,但是平面显像仍具有容易操作、探头能贴近乳房和对于乳腺外侧病灶具有很高的空间分辨力等优点。多针孔SPECT虽在以前的美国年会就已有报道,但主要是用于小动物显像研究,其具有很高的灵敏度和分辨力,针孔可更换。以往多针孔SPECT的重建方法基本都是应用有序子集最大期望值法进行重建,本届年会中Izaguirre EW等报道为多针孔SPECT研发了一种叫作Overlapping Radon Projection的重建方法,并有应用9针孔SPECT对手骨关节炎显像的临床应用报道,图像质量很高。

Ugur O等应用 γ 探测器对甲状旁腺病灶进行定性研究,并与病灶体外计数法和冰冻切片结果比较,结果,应用放射性探测器在体内与体外探测甲状旁腺腺瘤与甲状旁腺增生病灶的放射性计数/本底具有显著差异,但体外测量方法的准确性更高。因此认为,应用探测器术中监测病灶的放射性,能帮助外科医生鉴别甲状旁腺腺瘤与增生,如果结合体外探测方法,则能更为准确地确定甲状旁腺病灶的性质。另外,Ishimori T等报道了便携式正电子探测器进行术中探测的研究,探测大鼠乳腺癌对 ^{18}F -FDG的摄取,结果表明,正电子探测器灵敏度很高,与放射性活度的线性关系很好,其测量结果与体外 γ 计数器的测量结果一致,具有术中应用前景。

5 核医学的经济价值正日益受到重视

从公司的运作来反映:2004年CT分子显像

- Neurol, 2000, 83: 1-9.
- 2 Constantinidis I. MRS methodology[J]. Adv Neurol, 2000, 83: 235-246.
 - 3 Maton BM, Kuzniecky RI. Proton MRS: N-acetylaspartate, creatine, and choline[J]. Adv Neuro, 2000, 83: 253-259.
 - 4 Spencer SS, Bautista RE. Functional neuroimaging in localization of the ictal onset zone[J]. Adv Neurol, 2000, 83: 285-296.
 - 5 Cendes F, Caramanos Z, Andermann F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients[J]. Ann Neurol, 1997, 42(5): 737-746.
 - 6 Cendes F, Andermann F, Dubeau F, et al. Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy. Evidence from proton MR spectroscopic imaging[J]. Neurology, 1997, 49(6): 1525-1533.
 - 7 Laxer KD. Phosphorus MRS: pH, ATP, PCr[J]. Adv Neurol, 2000, 83: 273-277.
 - 8 Theodore WH. PET: cerebral blood flow and glucose metabolism-pathophysiology and drug effects[J]. Adv Neuro, 2000, 83: 121-130.
 - 9 O'Brien TJ, Newton MR, Cook MJ, et al. Hippocampal atrophy is not a major determinant of regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsia, 1997, 38: 74-80.
 - 10 Theodore WH, Gaillard WD. Positron emission tomography in neocortical epilepsies[J]. Adv Neuro, 2000, 84: 435-446.
 - 11 Alexander H, Matthias J, Koeppe, et al. Grey and white matter flumazenil binding in neocortical epilepsy with normal MRI. A PET study of 44 patients[J]. Brain, 2003, 126(pt6): 1300-1318.
 - 12 Anny S, Paul D, Violina L, et al. Increased expression of "peripheral-type" benzodiazepine receptors in human temporal lobe epilepsy: implications for PET imaging of hippocampal sclerosis [J]. Metab Brain Dis, 2002, 17(1): 3-11.
 - 13 Hammers A, Koeppe MJ, Richardson MP, et al. Central benzodiazepine receptors in malformations of cortical development: a quantitative study[J]. Brain, 2001, 124(pt8): 1555-1565.
 - 14 Richardson MP, Koeppe MJ, Brooks DJ, et al. 11C-flumazenil PET in neocortical epilepsy[J]. Neurology, 1998, 51(2): 485-492.
 - 15 Muzik O, da Silva EA, Juhasz C, et al. Intracranial EEG versus flumazenil and glucose PET in children with extratemporal lobe epilepsy[J]. Neurology, 2000, 54(1): 171-179.
 - 16 Lewis PJ, Siegel A, Siegel AM, et al. Does performing image registration and subtraction in ictal brain SPECT help localize neocortical seizures?[J]. J Nucl Med, 2000, 41(10): 1619-1626.
 - 17 Stefan H, Hopp P, Platsch G, et al. SPECT: ictal perfusion in localization-related epilepsies[J]. Adv Neurol, 2000, 83: 41-50.
 - 18 Lancman ME, Morris HH III, Raja S, et al. Usefulness of ictal and interictal ^{99m}Tc ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography in patients with refractory partial epilepsy[J]. Epilepsia, 1997, 38(4): 466-471.
 - 19 O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus[J]. Neurology, 1998, 50(2): 445-454.
 - 20 Cascino GD. Advances in neuroimaging: surgical localization [J]. Epilepsia, 2001, 42(1): 3-12.
 - 21 So EL. Integration of EEG, MRI, and SPECT in localizing the seizure focus for epilepsy surgery[J]. Epilepsia, 2000, 41 (Suppl 3): S48-S54.
 - 22 Viviane B, Paola V, Edouard H, et al. Correlation between PET and SISCOM in temporal lobe epilepsy[J]. J Nucl Med, 2002, 43(8): 991-998.

(收稿日期: 2004-11-24)

(上接第 147 页)

(CTMI 公司) 销售额 4 亿 2 千万美元, 利润 5 千 8 百万美元。2005 年 3 月, Siemens 公司以 10 亿美元收购 CTMI 公司。GE 公司以 95 亿美元收购 Amersham 公司。Phillips 公司则合并了 Berlex、Marconi 和 ADAC 公司。以上医疗系统都在分子影像领域起到越来越重要的作用, 包括放射性药物开发、认证以及推向市场。其中一家对核医学做出主要贡献的公司陈述: “我们已经将分子技术和生物分子生产体系结合在一起。于是, 我们将创造出革命性的新方法, 在某一医学情况发生之前便预测它的存在。”

如今我们生活在四维空间世界, 核医学影像也进入四维时代。Wagner 展望今后正电子示踪剂的

研制将继续占据优势, 由医院回旋加速器中心生产的 PET 示踪剂, 如 ¹¹C 等将不断增加。30 年后, 每一家大型医院都将会拥有一台回旋加速器。医院将拥有整合的图像/信息/健康系统, 该系统包括图像, 但不仅限于图像。现在的图像融合公司将继续发展, 提供全方位的健康服务系统。整个健康保障系统产业的垂直统一管理将继续发展。

参 考 文 献

- 1 陈绍亮, 赵军, 石洪成, 等. 第 51 届美国核医学概况[J]. 中华核医学杂志, 2004, 24(6): 382-383.
- 2 Suleiman OH, Fejka R, Walsh MR, et al. The radioactive drug research committee: a 2005 update[J]. J Nucl Med, 2005, 46(S2): 28P-29P.

(收稿日期: 2005-07-08)