

小动物 PET 及 PET-CT 及其在分子影像学中的应用

李天然 田嘉禾

【摘要】 阐述小动物 PET 及 PET-CT 技术特点及在分子影像学中的应用。小动物 PET 及 PET-CT 采用多项新技术, 分辨率明显提高, 结合小动物 CT 实现了图像融合。小动物 PET 及 PET-CT 实现了在活体上非侵入性分子水平显像, 是研究分子影像的尖端设备。

【关键词】 体层摄影术, 发射型计算机; 体层摄影术, X 线计算机; 模型, 小动物; 分子诊断技术

【中图分类号】 R817.4, R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2008)01-0001-04

Small animal PET and PET-CT its application in molecular imaging

LI Tian-ran, TIAN Jia-he

(Department of Nuclear Medicine, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

【Abstract】 The review article introduce molecular imaging equipment small animal PET and PET-CT's philosophy and technique feature. small animal PET and PET-CT apply many new techniques and images resolution has obviously raising. as same time, small animal PET and small animal CT may come true image fusion. small animal PET and PET-CT permit us to engage molecular level imaging in vivo without invading. so small animal PET and PET-CT are good tool in medical molecular imaging.

【key words】 Tomography, emission-computed; Tomography, X-ray computed; Models, small animal; Molecular diagnostic technique

随着生命科学的进步和发展, 人们越来越强烈要求缩短生命医学课题的研究周期, 使之尽早应用于临床, 造福于人类。随着分子生物学的进步, 利用基因转染技术在哺乳动物身上建立与人类相似疾病模型已经获得成功。由于基因组测序工作的完成, 证实人类基因有 90% 以上与哺乳动物基因是相同的, 从而为开展活体分子生物学研究奠定了理论基础。小动物 PET 及 PET-CT 作为现代科技发展的手段, 可实现在活体状态下探测生命的本质。

1 小动物 PET 物理学设计及特点

小动物 PET, 又可称之为微 PET (micro PET), 是专门为研究人类疾病的小动物模型而设计的。其主要目标是能提供与人相似的活体分子影像学, 解决了进行模拟人的活体实验问题。Micro PET 将比临床 PET 缩小约 2000 倍, micro PET 的适应对象为大鼠。

最早期的动物 PET 是为非人类灵长目动物显像而设计的。20 世纪 90 年代初, 首次研制成功的

专用于灵长类动物的 PET 扫描仪, 包括日本 Hamamatsu 公司生产的 SHR-2000 型和美国 CTI 分子成像系统公司生产的 ECAT-713 型 PET 扫描仪, 它们适于猴类和犬齿类动物显像。20 世纪 80 年代中期, 美国哈佛大学 Massachusetts 总医院研制成功的 PCR-1 为最早 micro PET 扫描仪之一^[1]。Micro PET 的设计基本遵循临床 PET 的理念, 但也呈现出多元化的趋势。

1.1 探测器的形状

英国 Oxford Positron Systems 开发的高密度雪崩室动物 PET (high density avalanche chamber animal PET, HIDAC animal PET) 系统、双探头 HIDAC animal PET 系统由两个可旋转的探头组成, 探头间的距离可在 10-20cm 间调节; 而另一款四探头 HIDAC animal PET 系统由四个环绕探头组成, 其空间分辨率与双探头 HIDAC animal PET 相近, 但系统效率较前者提高了近 3 倍, 散射校正后的灵敏度为 12%^[2,3]。而大多数公司采用的是环状设计模式。

1.2 探测器环的直径和宽度

探测器环的直径与受检动物类型有关。除早期开发的适合于非人类的灵长类 PET 系统外, 目前

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院核医学科

通讯作者: 田嘉禾(E-mail: tianjh@sina.vip.com.cn)

开发的 micro PET 针对的多为实验鼠。美国洛杉矶加利福尼亚大学研制的 micro PET 系统探测环直径为 17.2 cm, 美国通用电器公司 Explore vista small animal PET 探测环直径为 11.8 cm, 美国的 Concorde micro PE-R4 主要用于啮齿类动物的显像, 探测环直径为 14.8 cm。探测器的宽度与采用步进式采集或整体采集有关。飞利浦公司的 MOSAIC™ animal PET, 轴向视野为 11.5 cm, 基本可覆盖小鼠的绝大部分^[4]。

1.3 探测器单元的构成

探测器单元是 PET 的核心部件, 直接与设备的敏感性和空间分辨率有关。探测器单元一般由两部分组成: 光电转换部分和电子信号接收、定位、放大部分, 前一部分多由晶体闪烁体和光电倍增管或光电二极管构成, 也有用气体化合物构成的, 后一部分多由放大电子线路构成。探测器可简单分为固体型和气体型, 探测器的选择以高敏感性、高分辨率和低噪声为基本标准。

1.4 影像采集和重建模式

影像采集多采用三维采集模式, 在 micro PET 已经放弃了二维采集模式。影像重建一般采用有序子集迭代法, 滤波反投影法仍是可选方法。

1.5 影像空间分辨率

影像的空间分辨率定义为能分清两点的最短距离(mm)。也有用像素颗粒的大小(mm^3)来表示的。早期美国 CTI 公司的 ECAT-713 重建空间分辨率为 $3.8 \text{ mm} \times 3.8 \text{ mm} \times 4.2 \text{ mm}$, 绝对灵敏度为 0.36%; SHR-2000 系统的重建空间分辨率为 $3.0 \text{ mm} \times 3.0 \text{ mm} \times 4.4 \text{ mm}$, 影像的空间分辨率较低, 像素颗粒粗糙, 加上小动物体积小, 影像显示模糊。飞利浦公司的 MOSAIC™ animal PET 的重建影像空间分辨率为 2.0 mm, 美国洛杉矶加利福尼亚大学研制的 micro PET I 系统^[5] 的重建影像空间分辨率为 $1.8 \text{ mm} \times 1.8 \text{ mm} \times 1.8 \text{ mm}$, 绝对灵敏度为 0.56%, 而研制的 micro PET II 重建影像分辨率已突破 1 mm, 达 0.85 mm。

2 Micro PET-CT 物理学设计及特点

2004 年, 美国核医学年会中已有 micro PET-CT 产品及其应用的报道。有报道飞利浦公司开发的 MOSAIC™ animal PET 有专门的医学数字成像和通信输入用于 CT、MRI 等数据的输入, 结合微

CT (micro CT) 可进行 PET-CT 融合显像。美国国立卫生研究院在 ATLAS micro PET 的基础上, 研制了可进行融合显像的 micro PET-CT 系统, 进行了小动物的氟脱氧葡萄糖显像, 图像质量有了明显的提高。

2.1 Micro CT 物理学原理

Micro CT 作为小动物 PET-CT 的重要组成部分, 已经应用于动物模型的实验中。micro CT 主要由五部分组成: ①微焦点的 X 射线; ②X 射线探测器; ③旋转载物台; ④影像采集和控制系统; ⑤影像重建系统。micro CT 组成部分与现代大型多层 CT 基本一致, 由于是 micro CT, 因此在设计上有其自己的特点: 微焦点的 X 射线采用锥形 X 射线束设计, 管电压在 4~50 kV、管电流在 0~1 mA 之间。探测器采用闪烁体-电荷耦合器件组成。载物台可作 360°旋转和直线运动。器官的运动与光子产率是影响图像质量的两个重要的因素, 系统的空间分辨率可以达到 $100 \mu\text{m} \times 100 \mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$ ^[5]。

2.2 Micro CT 对比剂的应用

由于 micro CT 扫描速度较慢, 整个小鼠影像采集约为 10 min, 用于人类大 CT 的造影剂其药物代谢动力学不适应 micro CT 的使用, 现在已经开发出了基于微脂体的小动物 CT 对比剂。这种对比剂在体内保留时间长, 清除缓慢, 适合小动物 CT 使用; 且有两种类型: 一种是保留在血管系统内的, 另一种是保留在肝、脾器官内的^[6]。

2.3 Micro CT 的应用

Micro CT 最早用于检测金属的张力缺陷, 其产生的三维图像, 空间分辨率是标准 CT 的 100 倍。在医学科研中, micro CT 主要应用于两个方面:

(1) 用于骨骼系统的研究, 可以清晰显示骨小梁的结构。美国加利福尼亚大学的科研小组对 20 例绝经后妇女在雌激素替代疗法前后拍摄的髌骨嵴的骨活组织样本的 micro CT 影像进行了对比研究, 结果表明, 雌激素替代疗法能使小梁骨密度相对稳定^[7]。

(2) 用于微细解剖结构的研究。有学者研究小鼠后肢缺血模型, 利用 micro CT 观察侧支循环血管发生过程, 表明小鼠后肢在缺血后 3 d 即可见小鼠后肢损伤处生成侧支循环血管, 与临近血管沟通, 通过对血管形态指标进行量化分析(血管体积、血管连接性、血管厚度、分布等)指出, micro CT

可以量化研究血管的生成,对研究其他模型的血管生成的机制具有重要的意义^[8]。

2.4 Micro PET-CT

Micro PET-CT 的物理学原理与临床型 PET-CT 原理一致,是 micro PET 和 micro CT 的完美结合。micro PET-CT 与临床 PET-CT 的设计基本一致,各自既相互独立又彼此协作,CT 为 PET 作衰减校正,所采集的数据经后处理软件处理可形成各轴位图像。值得一提的是,在 micro PET-CT 上已经实现了三维配准和图像融合^[9]。

3 Micro PET 及 PET-CT 的应用

Micro PET 及 PET-CT 应用十分广泛,主要有两大方面:一是对正常生物学过程的研究,主要有功能基因的探测、反义显像、蛋白质的表达、功能受体显像、药物代谢动力学以及细胞信号的转导等^[10,11];二是对疾病生物学过程的研究,主要有致病基因的筛选和表达、抗肿瘤免疫监视、抗肿瘤药物的筛选和疗效评估以及对肿瘤生物模型的观察等^[12,13]。Micro PET 及 PET-CT 应用方面的特点:①新的靶目标研究,如基因、蛋白质、酶、受体等;②多种探针的试用,寻找特异性探针,完成临床前期筛选;③多学科交叉,包括分子生物学、药理学、物理学、信息学及影像学等领域协同研究。

3.1 肿瘤治疗疗效及血管化评估

整合素为亲异性细胞黏附分子,介导细胞与细胞间的相互作用及细胞与细胞外基质间的相互作用。整合素是由 α 和 β 两个亚单位形成的二聚体。整合素受体 $\alpha_v\beta_3$ 在多种肿瘤细胞表面有高表达,且在肿瘤组织新生血管内皮细胞膜有强烈表达,但在成熟血管内皮细胞和绝大多数正常器官系统受体表达缺乏。整合素受体通过与细胞外基质蛋白的受体识别序列精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸 (Arg-Gly-Asp, RGD) 肽特异结合,介导肿瘤细胞黏附和移行,在肿瘤生长、局部浸润、转移,特别是肿瘤诱导的血管生成过程中发挥重要作用。通过肿瘤整合素受体显像可以评价血管化情况^[14]。目前,主要利用 micro PET 完成临床前 RGD 序列多肽显像的研究。RGD 环状二聚体肽及环状四聚体肽被 ^{18}F 标记,行多种荷瘤鼠模型活体 micro PET,通过组织学整合素受体确认。结果表明,在整合素受体 $\alpha_v\beta_3$ 高表达的组织中具有 ^{18}F 标记 RGD 序列多肽高摄

取,且肿瘤中滞留时间长,注射 1 h 后肿瘤摄取与对侧背景之比 9.5 ± 0.8 。同时研究表明,肿瘤 ^{18}F 标记的 RGD 环状四聚体肽摄取明显高于单聚体和 RGD 环状二聚肽。结论认为 ^{18}F 标记的 RGD 序列多肽可以作为肿瘤组织和其他器官组织整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达显像的示踪剂,进而可以特异评价癌症血管化^[15,16]。

3.2 受体显像

胃泌素释放肽受体 (gastrin-releasing peptide receptor, GRPR) 在人类各种肿瘤中都有过度表达的现象,Zhang 等^[17] 利用 micro PET 对大鼠前列腺癌模型上用 ^{18}F 标记的蛙皮素类似物 ^{18}F -氟苯甲酸赖氨酸蛙皮素 (N-succinimidyl-4- ^{18}F -fluorobenzoate-[Lys³] bombesin, ^{18}F -FB-[Lys³] BBN) 和 ^{18}F -氟苯甲酸氨基己酸蛙皮素 (N-succinimidyl-4- ^{18}F -fluorobenzoate-aminocaproic acid-bombesin(7-14), ^{18}F -FB-Aca-BBN) 研究两种示踪剂的生物学分布,进而研究肿瘤-靶效应和两种示踪剂在活体内的动力学。结果表明,放射性示踪剂在开始的 (150 \pm 20) min 内血液和肿瘤组织中基本保持稳定,然后在肝脏、肾脏和尿液中迅速降解;两种示踪剂迅速从血液中清除, ^{18}F -FB-Lys3-BBN 主要从肾脏排泄, ^{18}F -FB-Aca-BBN 从胆汁和肾脏排泄;动态 micro PET 显示在所有的时间点上,肿瘤摄取 ^{18}F -FB-Lys3-BBN 明显高于对 ^{18}F -FB-Aca-BBN 的摄取, ^{18}F -FB-Lys3-BBN 受体特异性由肿瘤细胞对该示踪剂摄取的封闭作用而得到证明,而肿瘤细胞对 ^{18}F -FB-Aca-BBN 没有封闭作用。最后结论指出, ^{18}F -FB-Lys3-BBN PET 适用于鉴别活体内 GRPR 阳性的前列腺癌患者。这项研究利用受体与示踪剂的特异性进行受体表达情况的研究,是一种在活体内、非创伤性显示受体最佳方法。

3.3 细胞凋亡显像

中风患者神经细胞的凋亡在神经细胞的损失中占有重要的地位,目前还没有一种使临床满意的显示脑细胞死亡的方法,分子影像学在中风后治疗及新治疗方法的筛选中具有重要的意义。这样的工具能够帮助临床医生对患者的选择,避免溶栓治疗造成的潜在危险性,同时可以评估神经保护治疗的效果。利用 ^{18}F -甲基-氟戊基-丙二酸盐 (^{18}F -methylfluoropentylmalonate, ^{18}F -ML-10) 在啮齿类鼠脑中风的活体模型中对死亡细胞进行显像,方法:先进行活体外实验,证明 ^3H 标记的 ML-10 能够进入因大脑

中动脉栓塞而造成的鼠脑缺血凋亡细胞；用 ^{18}F -ML-10 在脑缺血后 24 h 静脉注射后行 micro PET, 研究示踪剂的生物学分布, 同时对脑组织切片进行磷光显影和进行组织病理学分析。活体外实验显示, 凋亡的 Jurkat 细胞对 ^3H -ML-10 摄取显著, 同时也观察到这种摄取可以被半胱天冬酶所完全制止, 证明 ML-10 在细胞凋亡过程中具有很高的敏感性; PET 中风模型显像清楚显示了在缺血的脑半球摄取明显增加, 在对侧则相反; 生物学分布研究显示, 示踪剂集中在栓塞区域, 从血中被清除; 感兴趣区分析显示, 缺血区放射性浓聚程度是对侧的 6~10 倍, ^{18}F -ML-10 摄取与组织病理学具有很好的相关性。这是第一次利用 ^{18}F 标记的小分子探针进行活体内细胞凋亡的显像, micro PET 可以用来进行临床评估以确定治疗的方法^[18,19]。

4 结语

Weissleder^[20] 在“Science”杂志上指出: 在过去的数十年里, 医学影像技术经历了爆炸性增长, 在临床肿瘤中扮演着核心地位的角色。但是在肿瘤患者的管理方面, 影像学的真正作用在于治疗前阶段。分子靶向影像期待能扩展传统解剖影像, 不仅能让临床医生看见肿瘤所在的位置, 同时也能看见肿瘤特异性分子的表现和活性(如蛋白酶和蛋白激酶等)以及生物学过程(细胞的凋亡、血管化、转移等), 这些都影响肿瘤的行为和对治疗的反应, 同时这些信息对肿瘤的检出、个性化治疗、药物的研发以及对肿瘤发生的理解具有重要的意义。我国分子影像学专家田嘉禾教授^[21]也提出, 分子影像学的目的不仅仅是在于发现疾病, 而在于预测和预防疾病。作为分子影像学的小动物 PET-CT 将在由传统经典影像学向分子影像学过渡过程中起到重要的桥梁作用。

参 考 文 献

- [1] Myers R. The biological application of small animal PET imaging [J]. Nucl Med Biol, 2001, 28(3): 585-593.
- [2] Jeavons AP. Small-animal PET cameras [J]. J Nucl Med, 2000, 41(8):1442-1443.
- [3] Myers R, Hume S. Small animal PET [J]. Eur Neuropsychopharm, 2002, 12(6): 545-555.
- [4] 周伟, 尹端址, 汪勇先. 小动物 PET [J]. 核技术, 2006, 29(3): 207-213.
- [5] Badea C, Hedlund LW, Johnson GA. Micro-CT with respiratory and cardiac gating [J]. Med Phys, 2004, 31(12): 3324-3329.
- [6] Henning T, Weber AW, Bauer JS, et al. Imaging characteristics of DHOG, a hepatobiliary contrast agent for preclinical micro CT in mice [J]. Acad Radiol, 2008, 15(3): 342-349.
- [7] 赵静. 2002 年 RSNA 科学论文选刊. 中国医疗器械杂志 [J], 2003, 27(4): 231.
- [8] Duvall CL, Taylor WR, Weiss D, et al. Quantitative microcomputed tomography analysis of collateral vessel development after ischemic injury [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(1): H302-H310.
- [9] Liang H, Yang Y, Yang K, et al. A micro PET/CT system for in vivo small animal imaging [J]. Phys Med Biol, 2007, 52(13): 3881-3894.
- [10] Cai W, Zhang X, Wu Y, et al. A thiol-reactive ^{18}F -labeling agent, N-[2-(4- ^{18}F -Fluorobenzamido)Ethyl]maleimide, and synthesis of RGD peptide-based tracer for PET imaging of $\alpha_v\beta_3$ integrin expression [J]. Nucl Med, 2006, 47(7): 1172-1180.
- [11] Wang H, Cai W, Chen K, et al. A new PET tracer specific for vascular endothelial growth factor receptor2 [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34(12): 2001-2010.
- [12] Shu CJ, Guo S, Kim YJ, et al. Visualization of a primary anti-tumor immune response by positron emission tomography [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(48): 17412-17417.
- [13] Bérard V, Rousseau JA, Cadorette J, et al. Dynamic imaging of transient metabolic processes by small-animal PET for the evaluation of photosensitizers in photodynamic therapy of cancer [J]. J Nucl Med, 2006, 47(7): 1119-1126.
- [14] 李前伟. 肿瘤整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体显像的研究现状 [J]. 国外医学·放射医学核医学分册, 2003, 27(5): 198-200.
- [15] Chen X, Tohme M, Park R, et al. Micro-PET imaging of alpha-vbeta3-integrin expression with ^{18}F -labeled dimeric RGD peptide [J]. Mol Imaging, 2004, 3(2): 96-104.
- [16] Wu Z, Li ZB, Chen K, et al. microPET of tumor integrin alpha-vbeta3 expression using ^{18}F -labeled PEGylated tetrameric RGD peptide (^{18}F -FPRGD4) [J]. J Nucl Med, 2007, 48(9): 1536-1544.
- [17] Zhang X, Cai W, Cao F, et al. ^{18}F -Labeled bombesin analogs for targeting GRP receptor-expressing prostate cancer [J]. J Nucl Med, 2006, 47(3): 492-501.
- [18] Reshef A, Shirvan A, Grimberg H, et al. Novel molecular imaging of cell death in experimental cerebral stroke [J]. Brain Res, 2007, 1144(4): 156-164.
- [19] Aloya R, Shirvan A, Grimberg H, et al. Molecular imaging of cell death in vivo by a novel small molecule probe [J]. Apoptosis, 2006, 11(12): 2089-2101.
- [20] Weissleder R. Molecular imaging in cancer [J]. Science, 2006, 312(5777): 1168-1171.
- [21] 田嘉禾. 非 FDG PET 肿瘤显像技术 [J]. 中华核医学杂志, 2006, 26(1): 5-7.