

## <sup>18</sup>F-L-DOPA PET/CT 显像诊断先天性高胰岛素血症的研究进展

任静芸 杨吉刚

**【摘要】** 先天性高胰岛素血症(CHI)是由于胰腺β细胞分泌过多的胰岛素导致顽固性的低血糖及与血糖水平不相称的相对高胰岛素血症。CHI的治疗方法包括内科治疗和外科手术治疗,对于内科治疗无效或效果不佳的患者常需要外科手术治疗。CHI主要分为局灶型和弥漫型,局灶型CHI可通过外科手术切除病灶而治愈,弥漫型CHI需进行胰腺次全切除术治疗。因此,手术治疗前明确病理类型至关重要。CT、MRI及超声等影像学检查对于鉴别局灶型与弥漫型CHI具有一定的局限性,而<sup>18</sup>F-左旋多巴PET/CT显像具有一定优势。笔者对<sup>18</sup>F-左旋多巴PET/CT显像诊断CHI进行了综述,对临床实践具有一定的指导意义。

**【关键词】** 先天性高胰岛素血症;左旋多巴;正电子发射断层扫描术;体层摄影术,X线计算机

**Research progress of <sup>18</sup>F-L-DOPA PET/CT in the diagnosis of congenital hyperinsulinism** Ren Jingyun, Yang Jigang. Department of Nuclear Medicine, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Yang Jigang, Email: nmyangjigang@gmail.com

**【Abstract】** Congenital hyperinsulinism (CHI) is a condition leading to recurrent hypoglycemia due to an inappropriate insulin secretion by the pancreatic islet β cells. There are two main histologic subtypes: diffuse and focal, which may require different treatment strategies. Patients with diffuse CHI disease require a near-total pancreatectomy. However patients with focal CHI disease only require a limited pancreatectomy to remove only the focal lesion thus providing complete cure to the patient. Hence the pre-operative diagnosis of the histological subtypes of CHI becomes paramount during the management of CHI. There were no advantages of morphological imaging methods, such as CT and MRI, in the differential diagnosis of focal and diffuse CHI. The CHI patient should perform <sup>18</sup>Fluoride-L-dihydroxyphenylalanine (<sup>18</sup>F-L-DOPA) PET scan to differentiate focal from diffuse lesion, which can provide guidance for operation. This paper reviewed the research progress of <sup>18</sup>F-L-DOPA PET scan in the diagnosis of CHI in recent years.

**【Key words】** Congenital hyperinsulinism; Levodopa; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

先天性高胰岛素血症(congenital hyperinsulinism, CHI)是由于胰岛β细胞调节异常,分泌胰岛素所导致的一种先天性疾病,可引起婴幼儿严重的低血糖<sup>[1]</sup>。低血糖是CHI患儿的主要临床特征,低血糖也增加了癫痫发作和脑损伤的风险。低血糖引起的不同临床表现随低血糖的严重程度和患者的年龄而不同。因此,临床可表现为无症状低血糖到危及生命的低血糖昏迷等不同症状<sup>[1]</sup>。CHI有两个

典型特点:(1)需要持续输注葡萄糖来纠正低血糖状态;(2)对外源性胰高血糖素有较好反应<sup>[2]</sup>。在西方国家,55%~60%对二氮嗪无反应的CHI患儿是局灶型病灶,而40%~45%的CHI是弥漫型病灶<sup>[3]</sup>。局灶型病灶是由胰岛细胞局限性腺瘤样增生造成的,可通过胰腺部分切除术治愈。弥漫型CHI病变累及胰腺的所有细胞,需要行胰腺次全切除术。对药物治疗无效的CHI也需行胰腺次全切除术,但术后效果不可预测<sup>[1]</sup>。1岁以下患儿的临床表现为间歇性癫痫发作、困倦或易兴奋;1岁以上患儿则呈低血糖的典型症状,如面色苍白、昏迷、心动过速、多汗和癫痫<sup>[2]</sup>。对于药物治疗无效的CHI,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.014

基金项目:国家自然科学基金(81101069);2012年北京市卫生系统“十百千”卫生人才“百”层次人选(2013-3-066)

作者单位:100050,首都医科大学附属北京友谊医院核医学科

通信作者:杨吉刚(Email: nmyangjigang@gmail.com)

可行  $^{18}\text{F}$ -左旋多巴 ( $^{18}\text{F}$ Fluoride-L-dihydroxyphenylalanine,  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA) PET/CT 显像来确定病变是局灶型还是弥漫型病变<sup>[4]</sup>, 另外  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 显像对罕见的、异位局灶型 CHI 的诊断和定位很有帮助<sup>[5-7]</sup>。

## 1 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 诊断 CHI 的原理

神经内分泌细胞和胰岛  $\beta$  细胞可摄取 L-DOPA, 通过多巴胺脱羧酶使其转化为多巴胺<sup>[8]</sup>。多巴胺脱羧酶在弥漫型和局灶型 CHI 中都具有较高的活性。 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA 是多巴胺类似物的放射性示踪剂, 该示踪剂可被胰腺内分泌和外分泌细胞摄取、脱羧基并储存<sup>[9]</sup>。因此可以利用 L-DOPA 的放射性异构体  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA 进行 PET/CT 显像, 从而定位 CHI 病变<sup>[8,10]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA 主要经肾脏排泄, 因此 PET/CT 显像时可见双肾、输尿管和膀胱内有较多放射性分布, 胆囊和胆管也可见放射性分布, 而肝脏、心脏和基底节的  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA 摄取很低<sup>[11]</sup>。形态学成像如 CT 和 MRI 在定位局灶型病变中并无优势<sup>[8]</sup>。2005 年 Ribeiro 等<sup>[12]</sup>和 2006 年 Otonkoski 等<sup>[7]</sup>报道了  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 在定位局灶型 CHI 病变中的应用。

## 2 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 的检查方法

患者在  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 检查前至少禁食 6 h。使用或不使用奥曲肽和(或)二氮嗪对  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA 的摄取并无影响, 因此行  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET 检查前无需停用此类药物。相反, 胰高血糖素可能会影响到芳香氨基酸脱羧酶的活性, 进而影响胰岛  $\beta$  细胞的活性, 因此 PET 检查前 1 d 必须停用胰高血糖素。PET 图像的采集约需要 30 min, 因此应在镇静状态下行  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 显像。为确保最佳扫描范围和避免运动伪影, 图像采集时需要将患儿进行舒适的固定。注射放射性示踪剂 30~60 min 后开始行 PET/CT 显像(注射  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA 剂量为 3~4 MBq/kg 体重)。重建的图像应用三维模式, 包括轴位、冠状位和矢状位, 显示胰腺及病变, 胰腺通常呈  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA 高摄取, 可与周围其他腹部器官相区别<sup>[2]</sup>。

## 3 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 在诊断 CHI 中的价值

局灶型病灶在胰腺中的位置可通过  $^{18}\text{F}$ -L-

DOPA 在胰腺中的异常浓聚而确定, 也可结合 CT 图像对放射性异常浓聚的部位做出准确定位。有学者报道  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 可以精确区分局灶型与弥漫型病灶, 并且  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 与增强 CT 的结合可以更加精确定位局灶型病灶的部位<sup>[13]</sup>。在分析  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 图像时, 一些半定量的方法也用于 CHI 的诊断中, 如  $\text{SUV}_r$ (标准化摄取值比值), 当局部  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA 摄取与胰腺其余部位  $\text{SUV}_r > 1.5$  时, 则提示为局灶型病变, 但该作者也指出: 部分弥漫型病变的  $\text{SUV}_r$  约为 1.4, 在这种情况下就很难准确鉴别局灶型与弥漫型病变; 部分局灶型病变的  $\text{SUV}_r < 1.2$  或局灶型病变的  $\text{SUV}_r$  小于弥漫型病变的  $\text{SUV}_r$ <sup>[13]</sup>。有研究提示: 大多数的病例通过视觉分析即可做出准确的诊断, 并不需要借助上述这些半定量的方法<sup>[2]</sup>。Hardy 等<sup>[14]</sup>对 50 例药物治疗无效的 CHI 患者进行了  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET 扫描, 准确鉴别诊断出 75%(18/24)的局灶型病灶, 特异度为 100%, 阳性预测值为 100%, 阴性预测值为 81%。 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET 对于探测局灶型病变的灵敏度与病变大小直接相关。Otonkoski 等<sup>[7]</sup>提出,  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 可检出的最小局灶型病灶为 4~5 mm。而 Arnoux 等<sup>[1]</sup>报道  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 在诊断大小为 2~10 mm 的局灶型病灶中的灵敏度和特异度分别为 90%和 100%。Laje 等<sup>[15]</sup>发现局灶型病灶的真实位置与  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 的漏诊并无直接关系。他们认为, 若不仔细分析图像, 胰尾的病变、与左肾轮廓重叠的胰尾局灶型病灶可能被漏诊。在其研究的 53 例局灶型病灶的 CHI 患者中,  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 诊断病灶与手术中发现病灶的实际位置的一致性达到 100%。 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT 是对局灶型病灶的诊断和定位最灵敏的影像学检查方法, 也是当前 CHI 患者术前评估的重要组成部分。

然而, Capito 等<sup>[16]</sup>得出的结论与上述学者不尽相同。他们将  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET 的检查结果与术前胰腺静脉取样(pancreatic venous sampling, PVS)进行对比, 比较两种方法对弥漫型与局灶型病灶鉴别诊断的准确率以及这两种方法对局灶型病变定位的准确程度。该研究对 35 例进行了 PVS 和 16 例进行了 PET 检查的 CHI 患者分别评估, 得出 PVS 和  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET 鉴别局灶型与弥漫型病灶的准确率相似。然而, PVS 组中 2 例患者(6%)和  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA

PET组中的5例患者(31%)的术前定位评估出现了错误。该研究推断:与PVS相比, $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET在对局灶型与弥漫型CHI的定性诊断中的价值相仿,但对病灶的定位诊断不如PVS精确。Zani等<sup>[17]</sup>认为, $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT对于病灶定位的准确率约为71%,而对病灶大小评估的准确率约为86%,该研究发现,有2例患者 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT诊断的病变体积大于术中发现,导致这2例患者切除了更大范围的胰腺组织。

上述这些研究多数用SUV方法来分析PET图像。Masue等<sup>[18]</sup>使用了“胰腺百分比”这一客观指标来描述 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA的摄取,且研究了“胰腺百分比”在鉴别弥漫型与局灶型CHI中的价值。“胰腺百分比”是指将整个胰腺划分为3个ROI:胰头、胰体和胰尾,测量每个区域的SUV,将摄取最多的区域定义为100%,其余部分的摄取值与摄取最多的区域对比,并用百分数表示,称为“胰腺百分比”。当一个区域的“胰腺百分比” $>70\%$ 且局部的SUV $>2.5$ ,则该区域被认为是病变区。Masue等<sup>[18]</sup>研究了17例CHI患者的 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET结果,得出当综合运用SUV和“胰腺百分比”时,诊断准确率将大大提高的结论。Yang等<sup>[19]</sup>对 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET在诊断CHI中的价值进行了Meta分析后指出, $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET和PET/CT具有较高的灵敏度(88%)和特异度(79%)。该Meta分析也指出,目前分析 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET图像的标准也不完全相同。如一些作者使用SUV<sub>max</sub>和视觉分析方法来分析图像,而其他人使用SUV<sub>mean</sub>或SUV<sub>mean</sub>与视觉分析法联合应用来分析图像。另外,注射示踪剂与扫描之间的间隔时间也会造成结果的不同;患者基础状况的不同也可能对 $^{18}\text{F}$ -LDOPA PET/CT的结果造成一定的影响。

一些已发表的文章对 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT在局灶型CHI诊断和定位中的准确率得出了不同的结论。有些研究认为PET/CT诊断医师的经验、患者本身的因素,如胰腺组织对 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA的摄取不均匀等,均可影响 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT的诊断准确率,同时也可解释为何 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT的灵敏度达不到100%<sup>[19]</sup>。

#### 4 小结

尽管 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT对于CHI的诊断具有

一定价值,但是医师们(包括诊断医师和临床医师)必须认识到这种方法的局限性,局灶型CHI的确切位置和大小应以术中切除的组织为准。多个局灶型病灶对 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT诊断也是一种挑战:这种类型的病变在 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT显像时呈弥漫型 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA摄取特征,而这种病理类型是胰腺次全切的指征。胰头包含了大约50%的胰腺组织,导致胰头摄取 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA比胰体和胰尾更多。因此,弥漫型CHI中胰头有更多的病变细胞,也可能被误认为是局灶型CHI。具有弥漫型CHI特点的非典型病灶通常表现为:不相关区域的弥漫性 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA摄取<sup>[17]</sup>。胰尾的小体积、局灶型病灶因其接近肾脏系统, $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT所显示的病灶大小可能被高估;但这种类型的局灶型病变,在诊断明确后,可行经腹腔镜胰腺部分切除术。弥漫型CHI的评价指标是:胰腺区域的弥漫性 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA摄取<sup>[14]</sup>。目前,造成 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET或PET/CT假阴性的可能原因包括:胰腺不均匀(或不规则)的 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA摄取(如广泛摄取)或多个局灶型病灶、小病灶( $<1\text{ cm}$ )、病变形状(扁平病灶)、胰尾局灶型病灶(因其接近肾脏可能被忽略)、接近胆囊或十二指肠的病灶<sup>[20]</sup>。与单纯使用PET相比,PET/CT图像的灵敏度、特异度和对病变定位诊断的准确率通常更高。事实上,部分局灶型病变通常位于胰腺组织深处,就算使用高倍放大的腹腔镜检查也很难被肉眼看到。 $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET/CT对于弥漫型和局灶型CHI的鉴别是很准确的,因此在基因检测法无法做出确切诊断的婴幼儿CHI患者中应被考虑使用。相比之下, $^{18}\text{F}$ -L-DOPA PET或PET/CT的应用可使局灶型CHI的治疗方案和预后发生重大改善,因为在大多数患者中这种方法可准确定位局灶型病灶<sup>[17]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy[J]. Orphanet J Rare Dis, 2011, 6: 63.
- [2] Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro M J, et al. Congenital hyperinsulinism[J]. Early Hum Dev, 2010, 86(5): 287-294.
- [3] Bellanné-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro M J, et al. ABC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism[J]. J Med Genet, 2010, 47(11): 752-759.
- [4] Ismail D, Hussain K. Role of  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT imaging in con-

- genital hyperinsulinism[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010, 11(3): 165–169.
- [ 5 ] Hussain K, Seppänen M, Näntö-Salonen K, et al. The diagnosis of ectopic focal hyperinsulinism of infancy with [<sup>18</sup>F]-dopa positron emission tomography[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 2839–2842.
- [ 6 ] Peranteau WH, Bathai SM, Pawel B, et al. Multiple ectopic lesions of focal islet adenomatosis identified by positron emission tomography scan in an infant with congenital hyperinsulinism[J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42(1): 188–192.
- [ 7 ] Otonkoski T, Näntö-Salonen K, Seppänen M, et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [<sup>18</sup>F]-DOPA positron emission tomography[J]. *Diabetes*, 2006, 55(1): 13–18.
- [ 8 ] de Lonlay P, Simon-Carre A, Ribeiro M J, et al. Congenital hyperinsulinism: pancreatic [<sup>18</sup>F]fluoro-L-dihydroxyphenylalanine(DOPA) positron emission tomography and immunohistochemistry study of DOPA decarboxylase and insulin secretion[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(3): 933–940.
- [ 9 ] Meintjes M, Endozo R, Dickson J, et al. <sup>18</sup>F-DOPA PET and enhanced CT imaging for congenital hyperinsulinism: initial UK experience from a technologist's perspective[J]. *Nucl Med Commun*, 2013, 34(6): 601–608.
- [ 10 ] Koopmans KP, Neels ON, Kema IP, et al. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 71(3): 199–213.
- [ 11 ] Jager PL, Chirakal R, Marriott CJ, et al. 6-L-<sup>18</sup>F-fluorodihydroxyphenylalanine PET in neuroendocrine tumors: basic aspects and emerging clinical applications[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(4): 573–586.
- [ 12 ] Ribeiro MJ, De Lonlay P, Delzescaux T, et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and <sup>18</sup>F-fluoro-L-DOPA[J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(4): 560–566.
- [ 13 ] Mohnike K, Blankenstein O, Minn H, et al. [<sup>18</sup>F]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism[J]. *Horm Res*, 2008, 70(2): 65–72.
- [ 14 ] Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, et al. Accuracy of [<sup>18</sup>F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(12): 4706–4711.
- [ 15 ] Laje P, States LJ, Zhuang H, et al. Accuracy of PET/CT Scan in the diagnosis of the focal form of congenital hyperinsulinism[J]. *J Pediatr Surg*, 2013, 48(2): 388–393.
- [ 16 ] Capito C, Khen-Dunlop N, Ribeiro MJ, et al. Value of <sup>18</sup>F-fluoro-L-dopa PET in the preoperative localization of focal lesions in congenital hyperinsulinism[J]. *Radiology*, 2009, 253(1): 216–222.
- [ 17 ] Zani A, Nah SA, Ron O, et al. The predictive value of preoperative fluorine-18-L-3, 4-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography-computed tomography scans in children with congenital hyperinsulinism of infancy[J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46(1): 204–208.
- [ 18 ] Masue M, Nishibori H, Fukuyama S, et al. Diagnostic accuracy of [<sup>18</sup>F]-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2011, 75(3): 342–346.
- [ 19 ] Yang J, Hao R, Zhu X. Diagnostic role of <sup>18</sup>F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with congenital hyperinsulinism: a meta-analysis[J]. *Nucl Med Commun*, 2013, 34(4): 347–353.
- [ 20 ] Yang J, Yuan L, Meeks J K, et al. <sup>18</sup>F-DOPA positron emission tomography/computed tomography application in congenital hyperinsulinism[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25(7–8): 619–622.

(收稿日期: 2014–11–12)