

# $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{11}\text{C-MET}$ 及 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT 显像在脑胶质瘤诊断与评估中的对比研究

龙亚丽 何巧 张冰 史新冲 易畅 张祥松

中山大学附属第一医院核医学科, 广州 510080

通信作者: 张祥松, Email: sd\_zh@163.net

**【摘要】 目的** 比较 $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{11}\text{C-蛋氨酸(MET)}$ 及 $^{18}\text{F-脱氧葡萄糖(FDG)}$ PET/CT显像在疑似脑胶质瘤患者诊断与评估中的应用价值。**方法** 纳入2010年9月至2017年12月间中山大学附属第一医院的90例临床怀疑脑胶质瘤患者[男54例,女36例;年龄(40.0±14.0)岁],均行 $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{11}\text{C-MET}$ 及 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT显像。所有患者经组织病理或随访确诊。对获得的图像进行视觉分析[病灶放射性摄取高于对侧正常脑实质为阳性(+),等于/低于对侧正常脑实质为阴性(-)]和半定量分析[以病灶(L)最大标准摄取值(SUV)除以对侧白质(WM)平均SUV,得到L/WM比值为指标]。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析,计算曲线下面积(AUC),比较3种显像方法及三者联合应用对脑肿瘤的诊断效能和区分高低级别胶质瘤的能力。**结果** 90例患者中,高级别胶质瘤30例、低级别胶质瘤27例、非胶质瘤脑肿瘤10例、非肿瘤性病变(NNL)23例。视觉分析中, $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{11}\text{C-MET}$ 及 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT显像诊断脑肿瘤的灵敏度分别为62.7%(42/67)、94.0%(63/67)和35.8%(24/67),特异性分别为95.7%(22/23)、56.5%(13/23)和65.2%(15/23),准确性分别为71.1%(64/90)、84.4%(76/90)和43.3%(39/90);三者联合使用时,以 $^{11}\text{C-MET}/^{13}\text{N-NH}_3/^{18}\text{F-FDG}$ 的+/+/+、+/-和+/-/-代谢模式为肿瘤病变诊断标准,特异性和准确性分别提高至73.9%(17/23)和88.9%(80/90),灵敏度仍为94.0%(63/67)。半定量分析中,L/WM比值ROC曲线分析示, $^{13}\text{N-NH}_3$ 和 $^{11}\text{C-MET}$ PET/CT显像诊断脑肿瘤的灵敏度分别为64.2%(43/67)和89.6%(60/67),特异性分别为100%(23/23)和69.6%(16/23),AUC分别为0.819和0.840( $z=-0.316, P>0.05$ )。 $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{11}\text{C-MET}$ 及 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT显像鉴别高低级别胶质瘤的准确性分别为86.0%(49/57)、87.7%(50/57)和93.0%(53/57),AUC分别为0.896、0.928和0.964( $z$ 值:  $-0.554\sim 1.334$ , 均 $P>0.05$ )。**结论**  $^{13}\text{N-NH}_3$ PET/CT显像鉴别脑肿瘤与NNL特异性高,但灵敏度较低; $^{11}\text{C-MET}$ 检测脑胶质瘤的灵敏度最高,但与 $^{18}\text{F-FDG}$ 一样,在NNL中有摄取。 $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{11}\text{C-MET}$ 及 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT显像均可用于脑胶质瘤的分级评估,联合使用有助于脑胶质瘤的准确诊断。

**【关键词】** 神经胶质瘤;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X线计算机; $\text{NH}_3$ ;甲硫氨酸;脱氧葡萄糖

**基金项目:** 广东省医学科学技术研究基金项目(A2019516);广东省科技计划项目(2017B020210001)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190724-00141

## Comparison of $^{13}\text{N-NH}_3$ , $^{11}\text{C-MET}$ and $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT imaging in the diagnosis and evaluation of cerebral glioma

Long Yali, He Qiao, Zhang Bing, Shi Xinchong, Yi Chang, Zhang Xiangsong

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Zhang Xiangsong, Email: sd\_zh@163.net

**【Abstract】 Objective** To compare the application of  $^{13}\text{N-NH}_3$ ,  $^{11}\text{C-methionine (MET)}$  and  $^{18}\text{F-fluorodeoxyglucose (FDG)}$  PET/CT imaging in the diagnosis and evaluation of suspected cerebral glioma. **Methods** From September 2010 to December 2017, ninety patients (54 males, 36 females; age: (40.0±14.0) years) in the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University with suspected glioma based on clinical diagnosis, who underwent  $^{13}\text{N-NH}_3$ ,  $^{11}\text{C-MET}$  and  $^{18}\text{F-FDG}$  PET/CT imaging, were prospectively enrolled in the study. All patients were confirmed by histology or clinical and radiological follow-up. Images were interpreted by visual evaluation (higher radioactive uptake in lesions than that in the contralateral normal brain parenchyma was considered as positive (+), equal/lower were considered as negative (-)) and semi-quantitative analysis (the maximum standardized uptake value (SUV) of lesion (L) to the mean SUV

of normal white matter (WM) (L/WM ratio)). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used and the area under curves (AUCs) were calculated and compared. The diagnostic efficacies of 3 imaging methods and the combination for diagnosing gliomas and the abilities to differentiating high-grade gliomas (HGG) and low-grade gliomas (LGG) were compared. **Results** In 90 patients, 30 HGG, 27 LGG, 10 non-glioma brain tumors and 23 non-neoplastic lesions (NNL) were diagnosed. On visual evaluation, the sensitivities for differentiating tumors from NNL were 62.7% (42/67), 94.0% (63/67) and 35.8% (24/67) for  $^{13}\text{N-NH}_3$ ,  $^{11}\text{C-MET}$  and  $^{18}\text{F-FDG}$  PET/CT respectively, while the specificities were 95.7% (22/23), 56.5% (13/23) and 65.2% (15/23), and the accuracies were 71.1% (64/90), 84.4% (76/90) and 43.3% (39/90). Taking the metabolic patterns of +/+/+, +/+/- and +/-/- ( $^{11}\text{C-MET}/^{13}\text{N-NH}_3/^{18}\text{F-FDG}$ ) as the diagnosis standard of tumor lesions, the specificity and accuracy of the combined method increased to 73.9% (17/23) and 88.9% (80/90) with the sensitivity remaining the same (94.0%, 63/67). ROC curve analysis (L/WM) showed that the sensitivity, specificity and AUC were 64.2% (43/67), 100% (23/23) and 0.819 for  $^{13}\text{N-NH}_3$  PET/CT, and 89.6% (60/67), 69.6% (16/23) and 0.840 for  $^{11}\text{C-MET}$  PET/CT ( $z = -0.316$ ,  $P > 0.05$ ). The accuracy for differentiating high and low grade glioma were 86.0% (49/57), 87.7% (50/57) and 93.0% (53/57) for  $^{13}\text{N-NH}_3$ ,  $^{11}\text{C-MET}$  and  $^{18}\text{F-FDG}$  PET/CT, with the AUC of 0.896, 0.928 and 0.964, respectively ( $z$  values:  $-0.554$  to  $1.334$ , all  $P > 0.05$ ). **Conclusions**  $^{13}\text{N-NH}_3$  PET/CT imaging has remarkably high specificity but low sensitivity for the differentiation of brain tumors from NNL.  $^{11}\text{C-MET}$  PET/CT imaging was found to be highly useful for detection of brain tumors. However, like  $^{18}\text{F-FDG}$ , high MET uptake is frequently observed in some NNL.  $^{13}\text{N-NH}_3$ ,  $^{11}\text{C-MET}$  and  $^{18}\text{F-FDG}$  PET/CT imaging all appear to be valuable for evaluating the histological grade of gliomas, and the combination of them is more useful for the accurate diagnosis of glioma.

**【Key words】** Glioma; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed;  $\text{NH}_3$ ; Methionine; Deoxyglucose

**Fund program:** Medical Science and Technique Research Foundation Project of Guangdong Province (A2019516); Science and Technology Planning Projects of Guangdong Province (2017B020210001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190724-00141

胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤,约占原发性中枢神经系统恶性肿瘤的 81%,复发率和死亡率都很高<sup>[1-2]</sup>。胶质瘤的治疗取决于病灶部位、大小和治疗前肿瘤分级。CT 和 MRI 有助于显示病变的解剖学信息,但对胶质瘤的诊断和分级评估存在一定的局限性,往往难以做出准确诊断<sup>[3-4]</sup>。PET 是一种无创性、能根据功能及生物学特征来定性分析病变的分子影像技术,有助于胶质瘤的诊断和分级评估<sup>[5]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 已被广泛应用于肿瘤检测、恶性程度预测、疗效评估、放射性坏死与肿瘤复发及良恶性病变鉴别诊断等方面<sup>[6-7]</sup>。但是,由于正常脑实质的高糖代谢和非肿瘤性病变 (non-neoplastic lesion, NNL) 的非特异性摄取, $^{18}\text{F-FDG}$  在脑肿瘤方面的应用存在局限性。 $^{11}\text{C}$ -蛋氨酸 (methionine, MET) 是一种反映肿瘤氨基酸代谢的常用探针,其检测胶质瘤较 $^{18}\text{F-FDG}$  灵敏<sup>[8]</sup>。然而,越来越多的报道显示 $^{11}\text{C-MET}$  在许多良性病变中也有摄取<sup>[9-10]</sup>。既往研究显示, $^{13}\text{N-NH}_3$  PET/CT 显像在鉴别脑胶质瘤与 NNL 以及评估胶质瘤的恶性程度方面具有重要价值<sup>[11-12]</sup>。本研究拟探讨 $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{11}\text{C-MET}$  和 $^{18}\text{F-FDG}$  PET/CT 显像在脑胶质瘤诊断及评估中的临床应用价值。

## 资料与方法

1. 一般资料。采用横断面研究,纳入 2010 年 9 月

至 2017 年 12 月间中山大学附属第一医院 90 例疑似脑胶质瘤患者,其中男 54 例、女 36 例,年龄 (40.0±14.0) 岁。所有患者既往临床及常规影像学 (CT/MRI) 诊断不明确,行 PET 检查进一步明确诊断及指导治疗。所有患者在 1 周内完成 $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{18}\text{F-FDG}$ 、 $^{11}\text{C-MET}$  PET/CT 显像,且在 PET 检查前及检查期间均未接受任何治疗。最终诊断由组织学或临床和放射学随访 (至少 1 年) 确定。根据 2016 年 WHO 的分类<sup>[13]</sup>,通过手术或立体定向脑活组织检查 (简称活检) 获得组织病理学诊断。将 III 级和 IV 级胶质瘤归为高级别胶质瘤 (high-grade gliomas, HGG), II 级和 I 级胶质瘤归为低级别胶质瘤 (low-grade gliomas, LGG)。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2. PET/CT 显像。 $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{11}\text{C-MET}$  及 $^{18}\text{F-FDG}$  由本院核医学科自制, $^{13}\text{N-NH}_3$  和 $^{11}\text{C-MET}$  放化纯 > 99%, $^{18}\text{F-FDG}$  > 95%。所有患者血糖均正常, $^{18}\text{F-FDG}$  PET 检查前禁食至少 6 h。PET/CT 显像采用 Gemini GXL 16 扫描仪 (荷兰 Philips 公司) 三维采集模式。按患者体质量静脉注射 $^{18}\text{F-FDG}$  5.18 MBq/kg 后 30 min,注射 $^{13}\text{N-NH}_3$  和 $^{11}\text{C-MET}$  7.4 MBq/kg 后 5 min 开始脑部 PET 图像采集,采集时间均为 10 min。采用响应线-行处理最大似然算法 (line of response-row action maximum likelihood algorithm, LOR-RAMLA) 算法重建图像,用低剂量 CT 图像进行衰减校正,得

到分辨率为 2 mm×2 mm×2 mm 的 PET 图像。

3. 图像分析。PET 图像由 2 名经验丰富的核医学科医师独立阅片并达共识。(1) 视觉分析。病灶放射性摄取高于对侧或周围正常脑实质为阳性 (+), 等于/低于对侧或周围正常脑实质为阴性 (-)。(2) 半定量分析。在放射性摄取最浓的病灶层面勾画直径 10 mm 的感兴趣区域 (region of interest, ROI), 计算标准摄取值 (standardized uptake value, SUV)。对于显像剂摄取减少或相似的病灶, 参照 MRI/CT 图像显示的病变位置勾画 ROI, 白质 (white matter, WM) ROI 勾画于肿瘤对侧。以病灶 (lesion, L) 最大 SUV 除以对侧 WM 平均 SUV, 得到 L/WM 比值作为半定量分析指标。

4. 统计学处理。采用 PASW 17.0 软件和 MedCalc 软件分析数据。符合正态分布的定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 定性资料以例数和百分比表示。计算  $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{11}\text{C-MET}$ 、 $^{18}\text{F-FDG}$  PET/CT 显像诊断脑肿瘤的灵敏度、特异性和准确性。灵敏度、特异性、准确性比较采用配对  $\chi^2$  检验进行分析。采用两独立样本  $t$  检验比较  $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{11}\text{C-MET}$ 、 $^{18}\text{F-FDG}$  在脑肿瘤与 NNL 的 L/WM 比值的差异。采用单因素方差分析比较  $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{11}\text{C-MET}$ 、 $^{18}\text{F-FDG}$  的 L/WM 比值在 HGG、LGG 和非胶质瘤肿瘤中的差异, 两两比较采用最小显著差异  $t$  检验。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 L/WM 比值在不同组间鉴别诊断中的有效性。采用 MedCalc 软件对 ROC 曲线进行差异检验。采用 Spearman 秩相关判断  $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{18}\text{F-FDG}$  和  $^{11}\text{C-MET}$  的摄取是否存在相关性。 $P < 0.05$  为差异或相关性有统计学意义。

## 结 果

1. 最终诊断。90 例患者中, 脑肿瘤 67 例 (手术病理证实 43 例, 立体定向脑活检证实 24 例)、NNL 23 例 [手术病理证实 3 例, 立体定向脑活检证实 7 例, 余 13 例经临床及影像学随访 (15~47 个月) 证实]。67 例脑肿瘤患者中, LGG 27 例 (WHO I 级 4 例, II 级 23 例)、HGG 30 例 (WHO III 级 19 例, IV 级 11 例)、非胶质瘤脑肿瘤 10 例。23 例 NNL 患者中, 炎性病变 8 例、脱髓鞘或多发性硬化 7 例、脑脓肿 4 例、梗死 3 例、出血 1 例; 其中 13 例随访期间神经症状及 MRI 表现均有改善。

2. 对脑肿瘤与 NNL 的区分。(1) 视觉分析。对于 90 例患者,  $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{11}\text{C-MET}$  和  $^{18}\text{F-FDG}$  PET/CT 显像的诊断效能见表 1; 以 +/+、+/- 和 +/-/-

( $^{11}\text{C-MET}/^{13}\text{N-NH}_3/^{18}\text{F-FDG}$ ) 代谢模式为肿瘤病变的诊断标准, 三者联合的诊断效能亦见表 1。三者联合与  $^{13}\text{N-NH}_3$  相比, 灵敏度和准确性提高 ( $\chi^2$  值: 19.048 和 14.062, 均  $P < 0.05$ ), 而特异性无明显差异 ( $\chi^2 = 3.200, P > 0.05$ ); 与  $^{11}\text{C-MET}$  相比, 灵敏度、特异性和准确性差异均无统计学意义 ( $\chi^2$  值: 0.000、2.250 和 2.250, 均  $P > 0.05$ ); 与  $^{18}\text{F-FDG}$  相比, 灵敏度和准确性提高 ( $\chi^2$  值: 37.026 和 39.024, 均  $P < 0.05$ ), 特异性无明显差异 ( $\chi^2 = 0.500, P > 0.05$ )。典型患者显像图见图 1~5。

表 1 3 种显像剂及联合使用对脑肿瘤与非肿瘤性病变 (NNL) 的诊断效能 ( $n = 90$ )

显像剂	灵敏度	特异性	准确性
$^{13}\text{N-NH}_3$	62.7% (42/67)	95.7% (22/23)	71.1% (64/90)
$^{11}\text{C-MET}$	94.0% (63/67)	56.5% (13/23)	84.4% (76/90)
$^{18}\text{F-FDG}$	35.8% (24/67)	65.2% (15/23)	43.3% (39/90)
$^{13}\text{N-NH}_3/^{11}\text{C-MET}/^{18}\text{F-FDG}$	94.0% (63/67)	73.9% (17/23)	88.9% (80/90)

注: FDG 为脱氧葡萄糖, MET 为蛋氨酸; 括号内为例数比

(2) 半定量分析。 $^{13}\text{N-NH}_3$  PET/CT 显像中, 脑肿瘤平均 L/WM 比值明显高于 NNL ( $2.25 \pm 0.69$  与  $1.50 \pm 0.27$ ;  $t = 5.061, P < 0.05$ );  $^{11}\text{C-MET}$  PET/CT 显像亦是如此 ( $2.96 \pm 0.95$  与  $1.88 \pm 0.63$ ;  $t = 5.028, P < 0.05$ );  $^{18}\text{F-FDG}$  显像中两者 L/WM 比值无明显差异 ( $2.00 \pm 0.86$  与  $2.07 \pm 0.71$ ;  $t = -0.342, P > 0.05$ )。ROC 曲线分析示,  $^{13}\text{N-NH}_3$  和  $^{11}\text{C-MET}$  PET/CT 显像 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 差异无统计学意义 (0.819 和 0.840;  $z = -0.316, P > 0.05$ )。进一步的 ROC 曲线分析结果见表 2。

3. 对高低级别胶质瘤的区分 (表 3)。67 例脑肿瘤患者中, 27 例 LGG, 30 例 HGG, 10 例非胶质瘤脑肿瘤。 $^{13}\text{N-NH}_3$  显像中, HGG 组、LGG 组和非胶质瘤脑肿瘤组的 L/WM 比值分别为  $2.59 \pm 0.54$ 、 $1.76 \pm 0.51$  和  $2.56 \pm 0.74$  ( $F = 17.32, P < 0.05$ ), HGG 组与 LGG 组、LGG 组与非胶质瘤脑肿瘤组间差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 但 HGG 组与非胶质瘤脑肿瘤组摄取无明显差异 ( $P > 0.05$ )。 $^{11}\text{C-MET}$  显像中, HGG 组、LGG 组和非胶质瘤脑肿瘤组的 L/WM 比值分别为  $3.64 \pm 0.90$ 、 $2.34 \pm 0.56$  和  $2.60 \pm 0.58$  ( $F = 23.69, P < 0.05$ ), HGG 组与 LGG 组、HGG 组与非胶质瘤脑肿瘤组间差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 但 LGG 组与非胶质瘤脑肿瘤组未见明显差异 ( $P > 0.05$ )。 $^{18}\text{F-FDG}$  显像中, HGG 组、LGG 组和非胶质瘤脑肿瘤组的 L/WM 比值分别为  $2.59 \pm 0.75$ 、 $1.36 \pm$

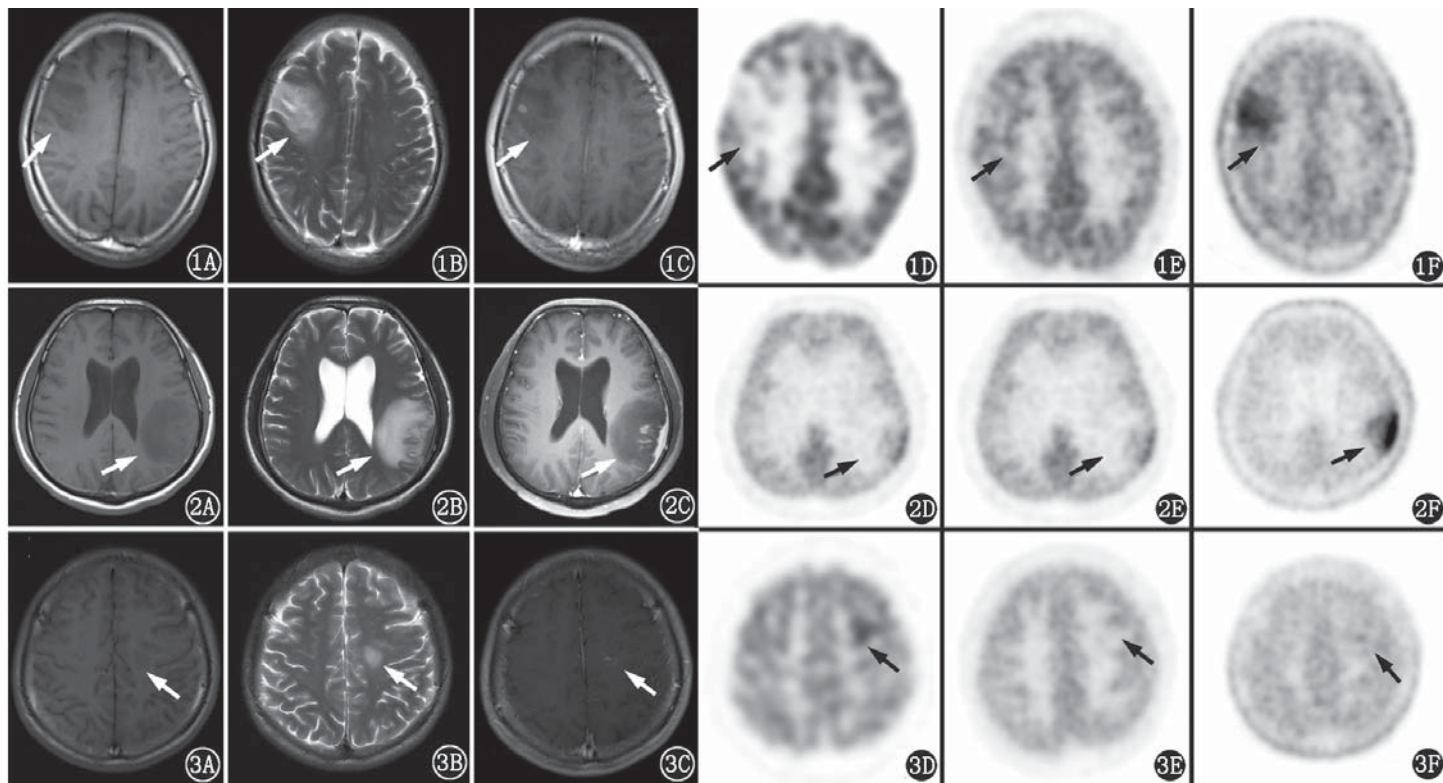


图 1 II 级胶质瘤患者(男,34 岁)影像学检查图(箭头示病灶)。1A~1C. MRI 示右侧额叶病变,大小约 3.5 cm×2.4 cm(前后径×左右径); T<sub>1</sub> 加权成像(WI;1A)呈稍低信号,T<sub>2</sub>WI 呈稍高信号(1B),增强扫描示不均匀强化(1C);1D. <sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG)PET 显像示代谢明显减低;1E. <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> PET 显像呈等代谢;1F. <sup>11</sup>C-蛋氨酸(MET)PET 显像示代谢升高

图 2 大脑炎性病变患者(男,41 岁)影像学检查图(箭头示病灶)。2A~2C. MRI 示左侧额顶叶及邻近脑膜病变,大小约 3.8 cm×3.0 cm(前后径×左右径);T<sub>1</sub>WI(2A)呈稍低信号,T<sub>2</sub>WI 呈稍高信号(2B),增强扫描示明显不均匀强化(2C);2D. <sup>18</sup>F-FDG PET 显像示代谢轻度升高;2E. <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> PET 显像示代谢轻度升高;2F. <sup>11</sup>C-MET PET 显像示代谢明显升高

图 3 大脑炎性病变患者(男,24 岁)影像学检查图(箭头示病灶)。3A~3C. MRI 示左侧额叶病变,大小约 2.0 cm×1.7 cm(前后径×左右径);T<sub>1</sub>WI(3A)呈低信号,T<sub>2</sub>WI 呈稍高信号(3B),增强扫描示不均匀强化(3C);3D. <sup>18</sup>F-FDG PET 显像示代谢增高;3E. <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> PET 显像呈等代谢;3F. <sup>11</sup>C-MET PET 显像呈等代谢

0.35 和  $1.98 \pm 0.92$  ( $F = 25.39, P < 0.05$ ), HGG 组与 LGG 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但 HGG 组与非胶质瘤脑肿瘤组、LGG 组与非胶质瘤脑肿瘤组无明显差异 (均  $P > 0.05$ )。ROC 曲线分析示,三者 AUC 差异无统计学意义 ( $z$  值:  $-0.554 \sim 1.334$ , 均  $P > 0.05$ )。胶质瘤中 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub>、<sup>11</sup>C-MET 与 <sup>18</sup>F-FDG 摄取有相关性 (<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 与 <sup>18</sup>F-FDG:  $r = 0.726$ , <sup>11</sup>C-MET 与 <sup>18</sup>F-FDG:  $r = 0.762$ , <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 与 <sup>11</sup>C-MET:  $r = 0.776$ ; 均  $P < 0.05$ )。

### 讨 论

既往本课题组报道了 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> PET/CT 显像在脑肿瘤,尤其是在胶质瘤中的临床应用价值<sup>[14-15]</sup>。本研究进一步对 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub>、<sup>11</sup>C-MET、<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像对脑胶质瘤患者的价值进行了综合比较。本研究的主要发现:与 <sup>11</sup>C-MET、<sup>18</sup>F-FDG 相比, <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> PET/CT 显像鉴别脑肿瘤与 NNL 的特异性 (95.7%) 最高;23 例 NNL 患者中仅 1 例 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 摄取略高,这提示 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 具有区分肿瘤病变和 NNL

的潜力;而 <sup>11</sup>C-MET 检出肿瘤病变的灵敏度优于 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 和 <sup>18</sup>F-FDG (94.0%、62.7% 和 35.8%)。

<sup>18</sup>F-FDG 是目前应用最广泛的显像剂,可反映组织葡萄糖代谢水平<sup>[7]</sup>,但正常脑实质的高葡萄糖代谢和 NNL 的非特异性摄取使 <sup>18</sup>F-FDG 在脑肿瘤诊断方面存在局限性。本研究显示, <sup>18</sup>F-FDG 诊断胶质瘤的灵敏度与准确性均低于 <sup>11</sup>C-MET 和 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub>。

<sup>11</sup>C-MET 是反映氨基酸活性转运和蛋白质合成的正电子显像剂,在正常脑组织中摄取较低,而肿瘤细胞增殖迅速,对氨基酸的需求旺盛,对 <sup>11</sup>C-MET 的摄取明显增加<sup>[16-17]</sup>。本研究中 <sup>11</sup>C-MET 检测脑肿瘤的灵敏度 (94.0%) 与准确性 (84.4%) 较高,但特异性 (56.5%) 较低;23 例 NNL 中有 10 例 (炎性病变 6 例,脱髓鞘 1 例,梗死 2 例,出血 1 例) 呈 <sup>11</sup>C-MET 摄取阳性。炎性病变中 <sup>11</sup>C-MET 的摄取机制尚不清楚,血-脑屏障的破坏和炎性细胞密度的增加或可解释这种现象<sup>[11]</sup>。氨基酸摄取增加为非特异性,NNL 亦常有摄取,如颅内出血、脑梗死、多发性硬化和脑脓

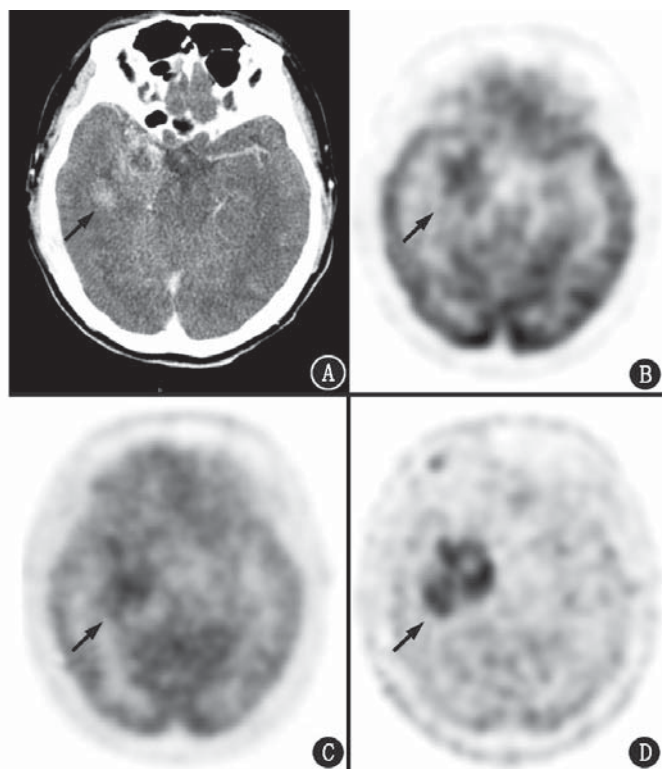


图 4 胶质母细胞瘤患者(男,45岁)影像学检查图(箭头示病灶)。A.增强 CT 示右侧颞叶病变,大小约 5.2 cm×4.6 cm(前后径×左右径),中度强化;B.  $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖(FDG) PET 显像示代谢增高;C.  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$  PET 显像示代谢增高;D.  $^{11}\text{C}$ -蛋氨酸(MET) PET 显像示代谢增高,显像剂积累量最高

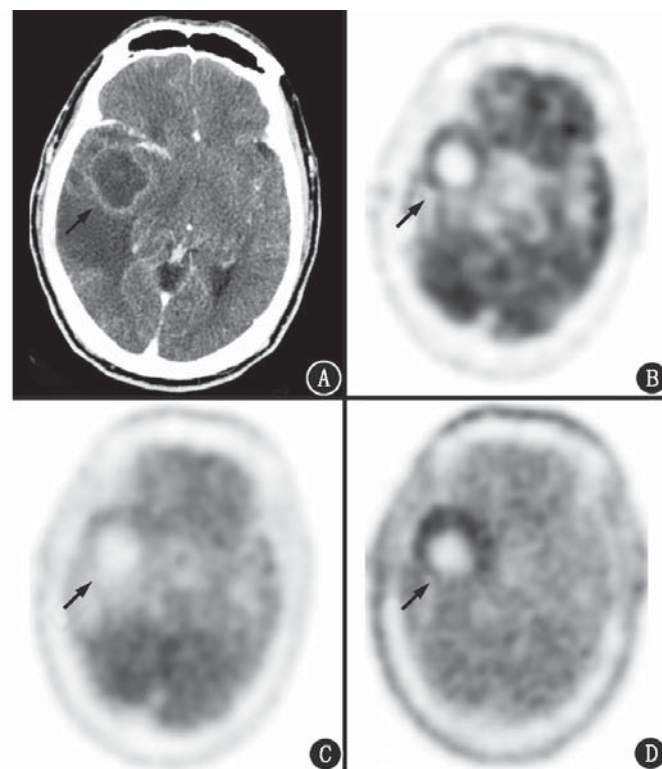


图 5 脑脓肿患者(男,55岁)影像学检查图(箭头示病灶)。A.增强 CT 示右侧颞叶病变,大小约 5.3 cm×3.0 cm(前后径×左右径),环形增强;B.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 显像示代谢轻度升高;C.  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$  PET 显像示代谢较低;D.  $^{11}\text{C}$ -MET PET 显像示代谢明显升高

肿<sup>[11,18-19]</sup>。

脑组织对 $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ 的摄取机制比较复杂,其影响因素包括血-脑屏障、脑血流量、谷氨酸脱氢酶表达及谷氨酰胺合成酶活性等<sup>[20]</sup>。 $\text{NH}_4^+$ 与 $\text{K}^+$ 水合半径相近,一些情况下可替代 $\text{K}^+$ 通过血-脑屏障。 $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ 以水结合的形式存在,其通过量取决于脑血流量及毛细血管表面积和通透率。 $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ 直径小于碘剂或Gd-二乙撑三胺五乙酸,故对血-脑屏障的破坏更为敏感; $\text{NH}_3$ 进入血-脑屏障后,在脑组织内通过谷氨酰胺合成酶与谷氨酸合成谷氨酰胺滞留在细胞内,这是 $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ 显像的独特优势<sup>[21-23]</sup>。本研究视觉分析中,23例NNL患者中有22例 $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ 摄取阴性,显像特异性高达95.7%(22/23),提示 $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ 有助于脑肿瘤与NNL的鉴别;但有77.8%(21/27)的LGG患者摄取阴性,表明 $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ 难以区分LGG和NNL。感染、缺血或坏死等改变可使血流灌注减少或谷氨酰胺合成酶活性降低,部分炎性病变可能会有血流增加,但活跃的巨噬细胞释放活性氧可抑制 $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ 的摄取<sup>[15]</sup>。

根据组织学分级,本研究将Ⅲ级和Ⅳ级胶质瘤归为HGG,Ⅱ级和Ⅰ级胶质瘤归为LGG。 $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ 、 $^{11}\text{C}$ -MET和 $^{18}\text{F}$ -FDG在HGG( $n=30$ )中的摄取均明显高

于LGG( $n=27$ ),表明三者均有反映胶质瘤分化程度的潜力。虽然 $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ 和 $^{11}\text{C}$ -MET PET/CT显像评价肿瘤组织学分级有一定价值,但肿瘤对氨基酸的摄取与组织学分级间的关系仍存争议。Singhal等<sup>[24]</sup>报道 $^{11}\text{C}$ -MET在HGG中的摄取明显高于LGG,本研究与其结论一致。3种显像剂在胶质瘤中的摄取存在差异,可能与其在肿瘤细胞中的积累机制不同有关。

本研究结果显示,+/+/+、+/+/-和+/-/-( $^{11}\text{C}$ -MET/ $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ / $^{18}\text{F}$ -FDG)3种显像剂联合应用的准确性均优于单独使用。 $^{11}\text{C}$ -MET(-)/ $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ (-)/ $^{18}\text{F}$ -FDG(+)和 $^{11}\text{C}$ -MET(+)/ $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ (-)/ $^{18}\text{F}$ -FDG(+)的代谢模式仅在NNL中出现(分别为3例和4例),而 $^{11}\text{C}$ -MET(+)/ $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ (+)/ $^{18}\text{F}$ -FDG(+)和 $^{11}\text{C}$ -MET(+)/ $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ (+)/ $^{18}\text{F}$ -FDG(-)代谢模式几乎只在肿瘤病变中出现(肿瘤病变:24例和18例;NNL:1例和0例),表明3种显像剂可相互补充,有利于肿瘤病变与NNL的鉴别。本研究中有66.7%(18/27)的LGG表现为 $^{11}\text{C}$ -MET(+)/ $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ (-)/ $^{18}\text{F}$ -FDG(-),60.0%(18/30)的HGG表现为 $^{11}\text{C}$ -MET(+)/ $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ (+)/ $^{18}\text{F}$ -FDG(+),提示三者联合有利于HGG和LGG的鉴别。

**表 2** 2 种显像剂 PET/CT 显像病灶/对侧正常脑白质(L/WM)比值诊断脑肿瘤的 ROC 曲线分析结果( $n=90$ )

显像剂	最佳阈值	灵敏度	特异性	准确性	AUC(95% CI)
$^{13}\text{N-NH}_3$	1.92	64.2%(43/67)	100%(23/23)	73.3%(66/90)	0.819(0.734~0.904)
$^{11}\text{C-MET}$	1.97	89.6%(60/67)	69.6%(16/23)	84.4%(76/90)	0.840(0.743~0.937)

注:括号内为例数比;AUC 为曲线下面积,MET 为蛋氨酸,ROC 为受试者工作特征

**表 3** 3 种显像剂 PET/CT 显像 L/WM 比值区分 HGG 与 LGG 的 ROC 曲线分析结果( $n=57$ )

显像剂	最佳阈值	灵敏度	特异性	准确性	AUC(95% CI)
$^{13}\text{N-NH}_3$	2.01	93.3%(28/30)	77.8%(21/27)	86.0%(49/57)	0.896(0.734~0.904)
$^{11}\text{C-MET}$	2.74	93.3%(28/30)	81.5%(22/27)	87.7%(50/57)	0.928(0.743~0.937)
$^{18}\text{F-FDG}$	1.65	93.3%(28/30)	92.6%(25/27)	93.0%(53/57)	0.964(0.920~1.000)

注:括号内为例数比;FDG 为脱氧葡萄糖,HGG 为高级别胶质瘤,LGG 为低级别胶质瘤

综上,本研究结果表明, $^{13}\text{N-NH}_3$  PET/CT 显像对脑肿瘤和 NNL 鉴别具有高特异性,但灵敏度较低。 $^{11}\text{C-MET}$  对胶质瘤的检出很有价值,但同 $^{18}\text{F-FDG}$  一样,其在某些 NNL 中也会出现高摄取,结合 $^{13}\text{N-NH}_3$  有助于进一步诊断。 $^{13}\text{N-NH}_3$ 、 $^{11}\text{C-MET}$  和 $^{18}\text{F-FDG}$  PET/CT 显像联合应用有助于反映脑病变的代谢特点,对胶质瘤的诊断和分级评估具有重要意义。本研究也存在一些不足之处:(1)3 种显像剂联合使用在临床上困难较大,实际应用时应根据患者的具体情况合理选择;(2) $^{11}\text{C-MET}$  和 $^{13}\text{N-NH}_3$  的半衰期短,因此临床应用和推广较为受限;(3)NNL 患者相对较少,有待扩大样本量行进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012[J]. Neuro Oncol, 2015, 17 Suppl 4: iv1-iv62. DOI:10.1093/neuonc/nov189.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29. DOI:10.3322/caac.21254.
- [3] Direksunthorn T, Chawalparit O, Sangruchi T, et al. Diagnostic performance of perfusion MRI in differentiating low-grade and high-grade gliomas: advanced MRI in glioma, a Siriraj project[J]. J Med Assoc Thai, 2013, 96(9): 1183-1190.
- [4] Filss CP, Galldiks N, Stoffels G, et al. Comparison of  $^{18}\text{F-FET}$  PET and perfusion-weighted MR imaging: a PET/MR imaging hybrid study in patients with brain tumors[J]. J Nucl Med, 2014, 55(4): 540-545. DOI:10.2967/jnumed.113.129007.
- [5] Schaller B. Usefulness of positron emission tomography in diagnosis and treatment follow-up of brain tumors[J]. Neurobiol Dis, 2004, 15(3): 437-448. DOI:10.1016/j.nbd.2003.11.023.
- [6] Singhal T. Positron emission tomography applications in clinical neurology[J]. Semin Neurol, 2012, 32(4): 421-431. DOI:10.1055/s-0032-1331813.
- [7] Kim D, Kim S, Kim SH, et al. Prediction of overall survival based on isocitrate dehydrogenase 1 mutation and  $^{18}\text{F-FDG}$  uptake on PET/CT in patients with cerebral gliomas[J]. Clin Nucl Med, 2018, 43(5): 311-316. DOI:10.1097/RLU.0000000000002006.
- [8] Miyake K, Shinomiya A, Okada M, et al. Usefulness of FDG, MET and FLT-PET studies for the management of human gliomas[J]. J Biomed Biotechnol, 2012, 2012: 205818. DOI:10.1155/2012/205818.
- [9] Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, et al. A comparative study of thallium-201 SPET, carbon-11 methionine PET and fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the differentiation of astrocytic tumours[J]. Eur J Nucl Med, 1998, 25(9): 1261-1269. DOI:10.1007/s002590050294.
- [10] Kato T, Shinoda J, Nakayama N, et al. Metabolic assessment of gliomas using  $^{11}\text{C-methionine}$ , [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodeoxyglucose, and  $^{11}\text{C-choline}$  positron-emission tomography[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29(6): 1176-1182. DOI:10.3174/ajnr.A1008.
- [11] Kawai N, Okauchi M, Miyake K, et al.  $^{11}\text{C-methionine}$  positron emission tomography in nontumorous brain lesions[J]. No Shinkei Geka, 2010, 38(11): 985-995.
- [12] Nakajima R, Kimura K, Abe K, et al.  $^{11}\text{C-methionine}$  PET/CT findings in benign brain disease[J]. Jpn J Radiol, 2017, 35(6): 279-288. DOI:10.1007/s11604-017-0638-7.
- [13] Wen PY, Huse JT. 2016 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors[J]. Continuum (Minneapolis), 2017, 23(6, Neuro-oncology): 1531-1547. DOI:10.1212/CON.0000000000000536.
- [14] Xiangsong Z, Weian C, Dianchao Y, et al. Usefulness of  $^{13}\text{N-NH}_3$  PET in the evaluation of brain lesions that are hypometabolic on  $^{18}\text{F-FDG}$  PET[J]. J Neurooncol, 2011, 105(1): 103-107. DOI:10.1007/s11060-011-0570-0.
- [15] Shi X, Yi C, Wang X, et al.  $^{13}\text{N-ammonia}$  combined with  $^{18}\text{F-FDG}$  could discriminate between necrotic high-grade gliomas and brain abscess[J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(3): 195-199. DOI:10.1097/RLU.0000000000000649.
- [16] Chung JK, Kim YK, Kim SK, et al. Usefulness of  $^{11}\text{C-methionine}$  PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on  $^{18}\text{F-FDG}$  PET[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29(2): 176-182. DOI:10.1007/s00259-001-0690-4.
- [17] 党浩丹,刘长滨,王瑞民,等.  $^{11}\text{C-MET}$  PET 结合功能 MRI 多模态显像诊断脑肿瘤的价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(9): 527-531. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.002.
- Dang HD, Liu CB, Wang RM, et al. Diagnosis of brain tumor with multi-modality imaging of  $^{11}\text{C-MET}$  PET combined with functional MRI[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(9): 527-531.

- DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.002.
- [18] Shirai S, Yabe I, Kano T, et al. Usefulness of  $^{11}\text{C}$ -methionine-positron emission tomography for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy[J]. J Neurol, 2014, 261(12): 2314-2318. DOI:10.1007/s00415-014-7500-y.
- [19] Jacobs A. Amino acid uptake in ischemically compromised brain tissue[J]. Stroke, 1995, 26(10): 1859-1866. DOI:10.1161/01.str.26.10.1859.
- [20] Momosaki S, Ito M, Tonomura M, et al. Assessment of glutamine synthetase activity by [ $^{13}\text{N}$ ] ammonia uptake in living rat brain[J]. Synapse, 2015, 69(1): 26-32. DOI:10.1002/syn.21781.
- [21] 饶良俊,张祥松,王晓燕,等. PET-CT 多种显像剂的应用与 MRI 对胶质瘤诊断价值对比分析[J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29(10): 1009-1012. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2013.10.012.
- Rao LJ, Zhang XS, Wang XY, et al. Comparison of PET-CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ / $^{11}\text{C}$ -MET and MRI in diagnoses of gliomas [J]. Chin J Neurosurg, 2013, 29(10): 1009-1012. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2013.10.012.
- [22] 刘玉博,史新冲,易畅,等.  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  联合  $^{18}\text{F}$ -FDG 显像鉴别诊断原发性中枢神经系统淋巴瘤和胶质瘤[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(3): 175-178. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.03.004.
- Liu YB, Shi XC, Yi C, et al. Combination of  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in differentiation of primary central nervous system lymphoma from glioma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(3): 175-178. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.03.004.
- [23] Xiangsong Z, Weian C. Differentiation of recurrent astrocytoma from radiation necrosis: a pilot study with  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$  PET [J]. J Neurooncol, 2007, 82(3): 305-311. DOI:10.1007/s11060-006-9286-y.
- [24] Singhal T, Narayanan TK, Jacobs MP, et al.  $^{11}\text{C}$ -methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and contrast enhancement on MRI [J]. J Nucl Med, 2012, 53(11): 1709-1715. DOI:10.2967/jnumed.111.102533.
- (收稿日期:2019-07-24)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 关于论著文稿中中、英文摘要的书写要求

根据 GB6447-86 的定义,文摘是以提供文献内容梗概为目的,不加评价和解释,简明确切地记述文献重要内容的短文。摘要应具有自明性和独立性,并拥有与一次文献同等量的主要信息。即不阅读全文就能获得必要的信息。它的详简程度取决于文献的内容,通常中文文摘以不超过 400 字为宜。应以第三人称的语气书写。不要使用“本人”、“作者”、“我们”等作为陈述的主语。

摘要的内容应包括四个要素,即目的、方法、结果、结论。(1)目的:指研究的前提和缘起,即为什么要作此项研究,可以有简单的背景材料。(2)方法:指研究所用的原理、对象、观察和实验的具体方法等。(3)结果:指研究的结果、效果、数据等,着重反映创新性的、切实可行的成果,包括本组研究中的重要数据。(4)结论:指对结果进行综合分析,逻辑推理得出的判断。有的可指出实用价值和推广价值;如有特殊例外的发现或难以解决的问题,可以提出留待今后深入探讨。英文摘要的内容与中文摘要的内容要求大体一致。

英文摘要要求做到语法正确,用词准确,与中文摘要对应,方法、结果可略详于中文摘要。必要时,作者在投稿前请英文书写水平高的人员帮助修改。英文文题后列出全部作者及其单位、科室(包括城市、邮编)的英文规范表达。要求使用 A4 纸打印,行间距为 2 行,纸边距两边各留 2~3 cm。

敬请广大读者、作者周知,并遵照此要求投稿。

本刊编辑部