

肺 PET 图像的定量分析:挑战和机遇

陈聪霞 李文婵 郭悦(译) 姚雅明(审校)

北京医院核医学科、国家老年医学中心 100730

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58(2): 201-207

Quantification of lung PET images: challenges and opportunities

Delphine L. Chen¹, Joseph Cheriyan^{2,3}, Edwin R. Chilvers², Gourab Choudhury⁴, Christopher Coello⁵, Martin Connell⁴, Marie Fisk², Ashley M. Groves⁶, Roger N. Gunn^{5,7}, Beverley F. Holman⁶, Brian F. Hutton⁶, Sarah Lee⁸, William MacNee⁴, Divya Mohan⁹, David Parr¹⁰, Deepak Subramanian¹¹, Ruth Tal-Singer⁹, Kris Thielemans⁶, Edwin J. R. van Beek⁴, Laurence Vass², Jeremy W. Wellen¹², Ian Wilkinson^{2,3}, Frederick J. Wilson¹³

¹Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri; ²Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; ³Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom; ⁴Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; ⁵Imanova Ltd., London, United Kingdom; ⁶Institute of Nuclear Medicine, University College London, London, United Kingdom; ⁷Department of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom; ⁸Medical Image Analysis Consultant, London, United Kingdom; ⁹Clinical Discovery, Respiratory Therapy Area Unit, GlaxoSmithKline R&D, King of Prussia, Pennsylvania; ¹⁰University Hospitals Coventry and Warwickshire, Coventry, United Kingdom; ¹¹Derby Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Derby, United Kingdom; ¹²Worldwide Research and Development, Pfizer, Inc., Cambridge, Massachusetts; ¹³Experimental Medicine Imaging, GlaxoSmithKline, Stevenage, United Kingdom
Corresponding author: Delphine L. Chen, Email: chend@wustl.edu

【摘要】 数百万人受呼吸系统疾病的影响,导致巨大的全球性健康困扰。由于目前对导致呼吸系统疾病发展和进展的潜在机制认识不足,治疗选择仍然有限。为克服此局限和理解相关分子变化,将无创影像技术如 PET 和 SPECT 用于探索生物标志物,其中¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)PET 显像的研究最多。由于肺内组织、气体、血液和水的构成比变异,定量分析肺的分子影像数据仍具挑战性。这些成分的比例随着肺部疾病的不同而不同,因此有不同的定量分析方法来显示这种变化,但迄今为止还没有开发出对数据标准化的方法。该文回顾了肺部疾病中¹⁸F-FDG PET 定量分析方法的数据,聚焦于解释肺内成分变化的方法,解读衍生参数。分析的疾病包括急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病、肺间质性疾病如特发性肺纤维化。基于对既往文献、进行中的研究以及作者间讨论的回顾,作者提出了建议性的注意事项,以协助解读从这些方法及未来研究设计中衍生的参数。

【关键词】 肺;肺部炎症;分子成像;正电子发射计算机断层显像

DOI:10.2967/jnumed.116.184796

呼吸系统疾病是一个重大的、影响数百万人的全球性疾病^[1-2]。但是由于对其病理机制知之甚少,治疗选择仍然有限。肺部疾病的临床表现和严重程度差异很大,可用于识别快速发展的侵袭性疾病表型的临床生物标志物数量有限;此外,50%的药物在Ⅲ期试验中失败,因为缺乏可证明的疗效,而呼吸系统药物开发成本往往很高^[1,3-4]。这些事实表明需要开发定量生物标志物,从而帮助选择合适的治疗药物及评价新治疗手段的疗效。

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)将生物标志物定义为:作为正常生物过程、致病性过程或对某种暴露或干预(包括治疗干预)的反应指标而被测量的一种特征^[5]。传统的临床评价方法,如总肺功能,反映疾病的严重程度而非疾病的活动性。因为炎症反应通常与呼吸系统疾病相关,因此,强大的肺部炎症反应生物标志物可通过多个途径帮助发展有效的治疗手段(包括抗炎治疗的早期临床药代动力学研究),可作为对可能受益于更深入

治疗或早期肺移植患者的结构成像和肺活量测定的补充,也可以作为促进对复杂肺部疾病发病机制的理解的工具。

分子显像手段,如 PET 和 SPECT 需要可无创评价肺部疾病的生物标志物^[6]。炎症细胞的聚集导致肺部葡萄糖消耗增多,因此,¹⁸F-脱氧葡萄糖(flurodeoxyglucose, FDG) PET 被广泛用作肺部炎症反应的生物标志物^[7-11],但缺乏标准的定量研究方法。由于不同肺疾病中气体、血液和水构成比差异巨大,为了区分肺实质细胞、免疫细胞或炎症细胞对¹⁸F-FDG 的摄取,提出了不同的研究手段。对这些变异的解释将同样适用于新型分子影像示踪剂,这些示踪剂能测量肺部炎症反应活性或纤维化、内皮细胞活性^[12-13]。

此研究领域的首要目标是对每种肺部情况的检测方法进行标准化。呼吸运动、不同重建方式和其他因素也会导致示踪剂摄取的变化,但对这些技术问题仅作简要讨论。之所以回顾¹⁸F-FDG PET 肺显像定量分析方法,是因为到目前为止,FDG 是最常用的 PET 示踪剂,充当了所有 PET 和 SPECT

肺显像示踪剂的模型。

一、¹⁸F-FDG PET 显像研究的临床应用

肺部炎症反应疾病包括肺炎、囊性纤维化、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、哮喘、间质性肺疾病如特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 等^[7-8, 10-11, 14-25]。因为 ARDS、COPD、IPF 可以导致肺部气体、血液和水的构成比显著改变 (图 1), 本文会聚焦于有关这些疾病的方法学讨论。ARDS 以持续性肺中性粒细胞炎性反应、水肿以及肺出血为特征, 这些会导致血液、水中游离的¹⁸F-FDG 增多以及被中性粒细胞特异性摄取^[26]。在 COPD 中, 中性粒细胞及巨噬细胞数量增多^[1, 27-30], 可望增加¹⁸F-FDG 信号, 尽管由于肺气肿造成更大空气分数和更低血容量会减少测到的¹⁸F-FDG^[31]。IPF 以间质性肺炎同时伴有特征性胸膜下分布的纤维化为特征, 病变导致气体减少, 纤维化成分增多以及不同纤维化发展阶段的血容量发生变化^[32]。这些病理生理的不同提示在解释肺¹⁸F-FDG 摄取增多时需要了解细胞和液体组成成分的改变。病情进展也是一种导致肺部炎症反应和¹⁸F-FDG 增多的复杂因素, 因此, 大多数研究是在临床稳定期进行的。

二、肺疾病的分析方法和应用

1. ¹⁸F-FDG 的定量分析。(1) 概况。每个 PET 体素或感兴趣区 (region of interest, ROI) 的¹⁸F-FDG 摄取信号代表实质细胞 (如肺泡)、气道、血管壁 (如内皮细胞) 和免疫细胞 (本文统称为肺细胞), 以及血液、水 (如细胞外液) 里的活性分布。一些因素, 包括正常的呼吸运动和由于气体导致的部分容积效应, 可降低每个体素里的信号; 而且非特异结合成分 (如血液和水) 的信号会降低信号的特异性。¹⁸F-FDG 定量分析的理想参数应仅反映引起肺疾病进展的细胞 (即肺细胞) 的代谢活性, 从而帮助分析这些细胞的致病作用。因此, 不同的研究方法都致力于分析血液和水的信号并且消除空气成分的影响, 以生成特异地反映肺细胞活性的结果。虽然区分特定细胞类型 (如实质细胞和气道细胞) 的代谢对肺疾病的机制研究有重要意义, 但是单靠这些定量方法不能提供这些信息。寻找特异的评估不同细胞代谢活性的方法, 可以促进更好地分析肺细胞在促进疾病发生发展中的作用。

本综述中提及的人体研究¹⁸F-FDG 摄取定量分析方法见表 1。在动态显像中, 用于量化¹⁸F-FDG 摄取的方法是房室模型和 Patlak 图形分析; 静态显像中使用的是标准摄取值 (standardized uptake value, SUV; 无论是否为双时相显像) 和组织/血液比值。为减少肺组织中血液和水对本底¹⁸F-FDG 信号的影响以及减少 ROI 中气体所致部分容积, 需要进一步采取方法。例如, 动态 PET 数据的动力学模型可以得出血液的容积分数 (V_B), PET 和 CT 图像可用来估算局部气体分数 (V_A)。使用 V_A 和 V_B 可以计算出所有非气体和血液组织 (如肺

细胞和水) 的¹⁸F-FDG 摄取。下面会回顾这些方法, 随后讨论其在 ARDS、COPD 和 IPF 中的具体应用。

(2) 动力学方法。Sokoloff 法是¹⁸F-FDG 摄取定量分析的基础, 现在用的许多动力学定量分析方法都是从其衍生而来^[33-34]。这个方法最初被用来测量脑实质的葡萄糖代谢, 其最关键的假设是, 相对于脑实质信号来说, 血容量的影响可以忽略不计。将该方法应用于脑肿瘤时, 有公认的局限性, 因为脑肿瘤较正常脑组织的 V_B 高, 因此需要在模型中加入血容量^[35]。正常肺组织的 V_B 估计值为 0.16, 无论从信号还是容积分数来说, 血液成分的影响更大 (图 1)。因此, 在肺组织的房室模型中将 V_B 考虑进去尤为重要。

此外, 肺与其他脏器不同, 含有气体。以下方程可将气体和血液成分从其他肺组织成分中分开 (图 2), 被应用在 IPF 和 COPD 中^[21, 36]:

$$C_M(t) = V_A C_A(t) + V_B C_B(t) + (1 - V_B - V_A) C_T(t) \dots\dots\dots \text{方程 1}$$

对于给出的 ROI 而言, $C_M(t)$ 为测量的放射性浓度, $C_A(t)$ 为气体浓度 (对静脉注射的示踪剂如¹⁸F-FDG 则可以忽略), $C_B(t)$ 为血液浓度 (通过动态显像或血液样本衍生而出), $C_T(t)$ 为肺细胞和水中的浓度 (即所有不是气体或血液的东西), V_B 可以从房室模型中估算出来, 缩减像素采样匹配 PET 分辨率后的衰减校正 CT 图可以确定 V_A ^[37-38]。因此, 这个模型能够将 ROI 内所有非气体和非血液的肺组织成分的信号 [即 $C_T(t)$] 分离出来; 但是当 $1 - V_B - V_A < 0.05$ 时 (如严重的肺气肿区域), 要注意这种校正方法的准确性^[21]。

Patlak 图形分析是从靶组织中不可逆摄取的示踪剂的通用房室模型中衍生出来的^[39-40]。这个分析方法提供了 2 个参数: 流率常数 K_i 的估计值 (测量¹⁸F-FDG 代谢) 和截距 (近似于可逆性房室中所有成分的分布容积)。这个方法不依赖于房室的数量, 经过截距标准化后的 K_i 在计算中可以用来分析气体的影响。但从方程 1 中可以看到, 截距标准化的 Patlak K_i (K_{iN}) 仍受到 V_A 和 V_B 的影响^[34]。

校正 V_A 和 V_B 之后, 通过这些方法就能得到肺细胞和水 (如所有非气体和血液成分) 的¹⁸F-FDG 摄取估计值。在间质性肺病和 COPD 中, 由于水分少, 该方法就足够了。但

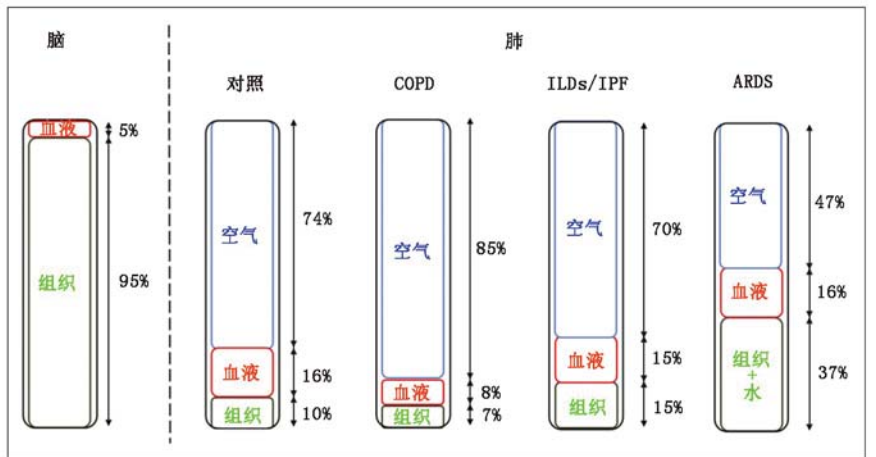


图 1 不同肺疾病中空气、血液、肺组织 (实质/气道和内皮细胞)、免疫细胞和水的相对含量差异。以脑组织中的血液和组织成分作为对比; ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, COPD 为慢性阻塞性肺疾病, ILDs 为间质性肺疾病, IPF 为特发性肺纤维化

表 1 评价肺¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)摄取定量分析参数的人体试验总结

病种	文献	样本量	PET 图像参数	相关数据
ARDS	Bellani 等 ^[19] , 2009	10	Patlak K_i	PFTs
ARDS	Bellani 等 ^[18] , 2011	13	Patlak K_i	PFTs
ARDS/HV	Grecchi 等 ^[20] , 2016	11/5	CM K_i , Patlak K_i , SUV	无
HV 中的 ARDS 模型	Chen 等 ^[57] , 2006	18	Patlak K_i	BAL 中性粒细胞 ³ H-脱氧葡萄糖摄取
HV 中的 ARDS 模型	Chen 等 ^[56] , 2009	18	Patlak K_i	BAL
哮喘-BC	Taylor 等 ^[24] , 1996	9	Patlak K_i	BAL
哮喘-BC	Harris 等 ^[8] , 2011	6	Patlak K_i	BAL
COPD/哮喘/HV	Jones 等 ^[10] , 2003	6/6/5	Patlak K_{iN}	¹¹ C-PBR28 摄取, PFT, 痰
COPD/HV/AATD COPD	Subramanian 等 ^[17] , 2012	10/10/10	Patlak K_{iN}	PFTs
COPD	Torigian 等 ^[39] , 2013	49	AFC SUV	无
囊性纤维化/对照	Labiris 等 ^[16] , 2003	8/3	Patlak K_i	痰
囊性纤维化/HV	Chen 等 ^[7] , 2006	20/7	Patlak K_i, K_{iN}	BAL 和 PFTs
囊性纤维化	Klein 等 ^[25] , 2009	20	SUV	PFTs, WBC, CRP
囊性纤维化/对照	Amin 等 ^[15] , 2012	20/10	SUV	PFTs, 痰, CT 参数
HV	Lambrou 等 ^[38] , 2011	12	AFC SUV	无
间质性肺疾病, 包括 IPF	Groves 等 ^[11] , 2009	18 IPF/18 其他 间质性肺疾病	SUV, TBR	PFTs
IPF	Umeda 等 ^[40] , 2015	50	双时相 SUV	CT 纤维化积分, PFTs
IPF	Holman 等 ^[21] , 2015	6	ABC Patlak K_i , ABC CM K_i	无
IPF	Win 等 ^[22] , 2012	13	AFC SUV	无
IPF/对照	Win 等 ^[23] , 2014	25/25	AFC SUV	无
肺炎/支气管扩张	Jones 等 ^[9] , 1997	5/5	K_{iN}	无

注: AATD=α1 抗胰蛋白酶缺乏症; ABC=气体和血液校正; AFC=气体分数校正; ARDS=急性呼吸窘迫综合征; BAL=支气管肺泡灌洗; BC=支气管镜; CM=房室模型; COPD=慢性阻塞性肺疾病; CRP=C 反应蛋白; HV=健康志愿者; IPF=特发性肺纤维化; K_{iN} =截距校正 K_i ; PFT=肺功能试验; SUV=标准摄取值; TBR=靶/背景比值

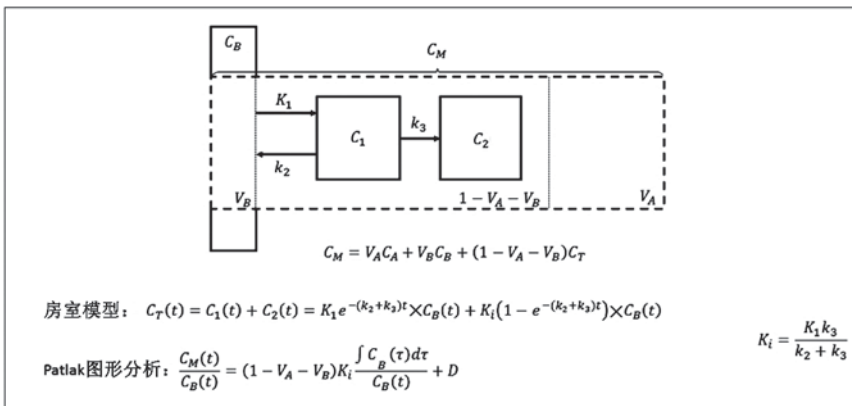


图 2 描述肺组织内示踪剂动力学的三房室模型示意图。 C_B 是在血液中的浓度, C_1 是在可逆性房室中的浓度, C_2 是非可逆性(摄取)房室中的浓度, C_T 是示踪剂在组织中的总浓度, C_M 是在体素或区域内的测量浓度, C_A 是气体中的浓度, V_A 是气体容积分数, V_B 是血液容积分数, K_i 是脱氧葡萄糖(FDG)代谢率常数。率常数用 K_1, k_2, k_3 表示。完整的引文在之前已经发表^[34]

是,在某些水肿增加的病理状况下,如 ARDS,水所占比重非常显著,使用独立的组织分数的测量方法(V_B)及液体/非液体比例(作为水的测量方法),通过 Sokoloff 模型或改良 4 房室模型(包括非特异性摄取的模型)得到的标准化 K_i ,从而可以将肺细胞的代谢活性区分出来^[41-43]。这些研究表明,进一步的评估模型方法能够将气体、血液和水产生的效应共同计算出来,得到肺细胞¹⁸F-FDG 的特异性信号。

(3) 静态显像定量方法。SUV 是在一定区域或体素内(经过患者体质量和注射剂量归一化之后)的浓度。由于其简便易行,已成为 PET 临床使用最常用的参数,尽管其还受其他器官代谢、体质量和别的混淆因素的影响^[44-45]。SUV 也受 ROI 内气体的影响,经过气体分数的标准化后, SUV 能更加准确地反映肺细胞的代谢活性^[38]。经血液成分标准化后(如在犬 ARDS 模型中探讨的组织/血液比值^[46]) V_B 的准确性能得到进一步的提高。但通过这种方法测得的 V_B 与经过动力学分析或其他影像学方法(如¹⁵O-CO 扫描)校正的 V_B 是否有可比性,还有待观察。

(4) 其他导致肺组织¹⁸F-FDG 定量分析误差的因素。PET 图像的重建算法对于定量分析准确性有很大影响,包括使用迭代算法时的非线性和欠收敛问题^[45]。大部分有关于这方面的研究都集中在肺癌上,而肺癌组织相对于正常肺组织信号很高。因此,要找到一种适合于肺组织的典型弥漫分布低计数活性的重建方法,还需进一步的研究。

PET 和 CT 图像的组织密度准确匹配对于 PET 图像的衰减校正和 V_A 校正的精确性十分必要。膈肌附近常常发生

PET 活性分布与衰减校正图像之间的大体空间不匹配,这会导致衰减校正伪影^[47-48]。另外,由于正常呼吸运动引起的 PET 和 CT 采集之间肺组织密度的变化也会导致衰减校正和 V_A 校正的误差,这给一系列的测量方法带来了新的可变性,也影响了全肺容积测量的准确性^[49]。为提高肺疾病 PET/CT 定量分析的准确性,需要进一步研究测量肺密度变化的改良方法,以及减少呼吸运动影响的重建方法^[50-51]。

2. ARDS。Patlak 图形分析和房室模型对肺¹⁸F-FDG 摄取的定量评价在动物和人类的 ARDS 模型中得到广泛验证^[41,46,52-57]。在 ARDS 动物模型中,Patlak K_i 与支气管肺泡灌洗得到的气道细胞中³H-脱氧葡萄糖的摄取相关^[52],而 K_i 归一化组织分数(由¹³N- N_2 扫描独立决定)与肺中性粒细胞数量有关^[53]。 K_i 由 Sokoloff 模型和包含 1 个水区的 4 室模型所决定,当单独测定归一化组织分数、血分数和湿干比时,进一步显示了相关区域与肺中性粒细胞数量有关的炎症反应的局部差异^[42-43]。在内毒素诱发急性肺部炎症反应的健康志愿者模型中, K_i 和 K_{iV} 都增加了,两者都与中性粒细胞数量相关^[57]。如小鼠模型所示,其他肺细胞在内毒素滴注后也有可能增加对¹⁸F-FDG 的摄取^[58-59]。这些数据表明,¹⁸F-FDG 摄取增加可被 K_i 和 K_{iV} 量化,与这些模型中的中性粒细胞炎症反应有关。

在 ARDS 动物模型中进一步验证了房室建模。依据¹⁵O-CO 和¹⁵O- H_2O PET 图像独立测得的血液分数和血管外肺水与从犬模型¹⁸F-FDG 数据估算的 3 室模型推导结果高度相关^[46]。房室模型估计的 Patlak K_i 与 Patlak 图形分析决定的 K_i 高度相关。为血管外肺水增加的另一个房室改善了适合估算羊模型肺¹⁸F-FDG 摄取的模型,提示这种方法适用于 ARDS^[41]。在 ARDS 患者的人体研究中没有对肺密度或血分数进行校正,而是简单地将正常的 K_i 和致密的组织进行比较^[19-20]。

3. COPD。假设 CT 对肺气肿的定量分析有效^[60],¹⁸F-FDG 显像在提供更多炎症反应特异性信息方面具有巨大的潜力。在 COPD 和哮喘患者中, K_{iV} 是量化¹⁸F-FDG 摄取的主要指标^[10,17]。上肺区域的 K_{iV} 与肺功能呈负相关,与 CT 显示的肺气肿严重程度呈正相关(图 3)^[17]。 K_{iV} 也可能与慢性支气管炎表型相关^[61],提示该参数的临床相关性。然而,与健康志愿者相比,稳定哮喘患者 K_{iV} 并不会增加^[10],而且在使用房室模型时考虑 V_A 和 V_B 后^[36],并没有发现 COPD 患者和健康志愿者之间全肺 K_{iV} 的差异。按 CT 所测空气分数进行归一化的全肺 SUV 已被用于探索 COPD 肺气肿患者,但是还没有和以组织为基础或临床结局的测量结果相比较^[39]。最后,感染和过敏原经常引发哮喘和 COPD 加重。 K_{iV} 可能会因这两点而增加,正如肺移植患者感染^[62]和哮喘患者遇到过敏原时所显示的那样^[8,24]。因此,

需要在临床稳定期进行¹⁸F-FDG 显像,以研究不同定量参数对评估肺部疾病特异性炎症反应的准确性。这些研究共同显示,需要继续确定不同¹⁸F-FDG 定量参数的关系,以确定哪些指标是最好的炎症反应替代指标。

4. 间质性肺疾病/IPF。有报道在 IPF 患者中,不管最大 SUV(maximum SUV, SUV_{max}) 是否由经 CT 测量的空气成分进行校正,反映肺¹⁸F-FDG 摄取的 SUV_{max} 都会增加^[11,22-23,38]。一项双时相研究进一步表明,IPF 患者¹⁸F-FDG 摄取的持续增加预示着肺功能的急剧下降和更高的死亡率^[40]。在 IPF 患者肺切片中葡萄糖转运蛋白 1 是由红细胞和炎症细胞表达的,但是在血管生成部位有阳性红细胞,没有炎症细胞染色^[63]。对人类 IPF 样本的微阵列分析示,与葡萄糖代谢增加相关的分解代谢基因的表达增加^[64]。这些数据都支持评估这种疾病¹⁸F-FDG 摄取的潜在临床价值。然而,一项利用方程 1 的模型分析显示,当考虑 V_A 和 V_B 时,肺纤维化区域¹⁸F-FDG 摄取下降,但其在 CT 图像上看起来是正常区域(图 4)^[21]。虽然这些结果还需要与健康肺的类似分析结果比较,但其显示了这些模型方法如何改变对 IPF 患者¹⁸F-FDG 摄取的解释。此外,还需要改进配准方法,以便准确地校正外周肺(纤维化发生的典型区域)的衰减变化。总之,这些结果表明需要一个验证 IPF 患者最相关的¹⁸F-FDG 摄取参数的“金标准”。

三、争议点与注意事项

上面讨论的方法学问题强调需要进一步研究来确定和验证最合适的肺显像方法。根据这些讨论总结了以下需要在未来研究中考虑的关键方面。

PET 测量肺¹⁸F-FDG 摄取浓度受肺细胞、空气、血液和水的相对体积影响。

在分析 PET 数据以获得肺¹⁸F-FDG 摄取浓度或者动力学参数时,必须了解不同方法是如何计算空气、血液和水的相对体积的。

肺内相对空气、血液和水含量因不同呼吸系统疾病而不同,且可能取决于病情严重程度。没有校正,这些偏差会导致量化¹⁸F-FDG PET 信号的明显变异。

尽管在很多既往发表的肺¹⁸F-FDG 摄取文献中 K_{iV} 已经被用作终结点,但该指标并没有恰当考虑空气和血液的影响。

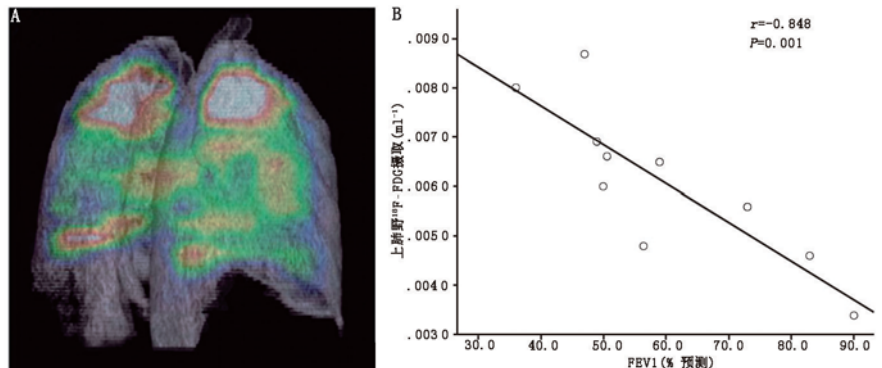


图 3 慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺上叶内增加的截距归一化 Patlak K_i 与肺功能检测呈负相关。A. COPD 患者¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)摄取的三维影像图显示肺尖的摄取最多,摄取最高的用白色表示,最低的用黑色表示;B. 10 例 COPD 患者上肺¹⁸F-FDG 摄取与 1 s 内用力呼气容积(FEV1;百分比预测值)之间的关系, P 值为单侧 P 值^[17]

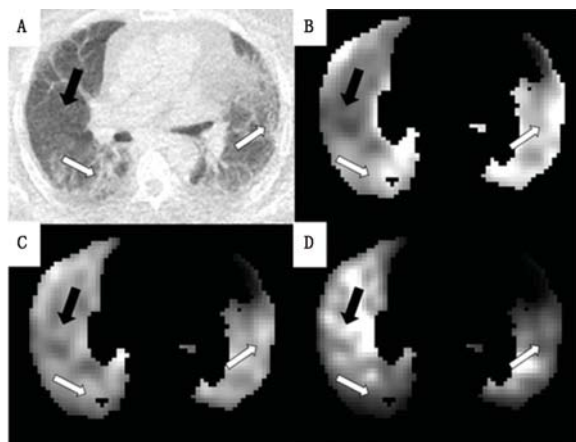


图 4 特发性肺纤维化(IPF)患者 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)动态显像的 Patlak K_i 参数图像。A. CT 示明显的纤维化(白箭头示)和正常组织(黑箭头示); B~D. 在空气和血液校正前的 Patlak 参数图像(B), 空气成分校正后图像(C), 空气和血液成分校正后图像(D), 所有图像都已归一化, 以在任意灰度上显示, 其他部位图像被遮挡, 只清晰显示肺^[21]

房室模型是一种标准的 PET 图像分析方法, 可用于肺 ^{18}F -FDG 数据分析。利用 CT 数据评估空气分数以及用一种动力学模型对血液分数进行解释, 就可能用 ^{18}F -FDG 量化所有的剩余肺成分(比如肺细胞和水)的葡萄糖代谢率。由于水的含量增加(比如在 ARDS 患者中), 房室模型可能需要修改。然而, 至今还没有测试包括空气、血液和水成分校正在内的完整建模方案。

四、结论

弥漫性肺部疾病的 ^{18}F -FDG 摄取和动力学研究越来越普遍, 主要目的是分析表型、监测疾病进展和评估新靶向治疗的疗效。为了达到上述目的, 理想的 ^{18}F -FDG 摄取是能特异地与疾病发病机制相关的肺细胞中被检测到的摄取。然而, 空气、血液和水的区域差异会导致对肺细胞摄取的不准确评估。如果不考虑这些因素, 会影响 PET 定量的准确性, 并且可能混淆在已知生物学背景的情况下对 PET 参数的正确解释。

为提高 PET 定量测量的信心, 以独立技术确立处理空气、血液和水成分的方法将是可取的。比如, 由系列 ^{15}O -CO, ^{15}O -H₂O 显像提供的数据, 同一图像片段中动态 ^{18}F -FDG 显像将为估计血液和水的容积提供更多信心^[37]。这些结果的可重复性和可靠性需要在一系列肺弥漫性疾病患者和健康人身上验证。最后, 与 CT、肺组织取样或肺功能测试等临床资料比较, 可以为正确解释 PET 定量参数提供额外的信息。以上建议可作为未来工作的参考, 以促进肺 PET 显像分析方法的标准化。

本文陈列的结论表明需要一种鼓励数据和协议共享的肺显像协作。这将允许对肺部疾病范围的验证进行研究, 最终产生一种标准化的采集和处理方法。虽然没有作为本综述的重点进行讨论, 但这些协作努力也将有助于评价最合适的重建、运动校正算法和成像协议以优化肺 PET 显像。这些努力将确保准确的、可重复的、临床可解释的图像, 估算参数可以与必要的临床验证一起产生, 在建立疗法或新疗法的临

床试验中使用。

参 考 文 献

- [1] Martinez FJ, Donohue JF, Rennard SI. The future of chronic obstructive pulmonary disease treatment: difficulties of and barriers to drug development. *Lancet*. 2011;378:1027-1037.
- [2] *Morbidity and Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
- [3] Arrowsmith J. Trial watch: phase III and submission failures; 2007-2010. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:87.
- [4] Adams CP, Brantner VV. Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars? *Health Aff (Millwood)*. 2006;25:420-428.
- [5] Biomarker qualification program. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/ucm284076.htm>. U.S. Food and Drug Administration website. Accessed January 11, 2017.
- [6] Chen DL, Kinahan PE. Multimodality molecular imaging of the lung. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32:1409-1420.
- [7] Chen DL, Ferkol TW, Mintun MA, Pittman JE, Rosenbluth DB, Schuster DP. Quantifying pulmonary inflammation in cystic fibrosis with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1363-1369.
- [8] Harris RS, Venegas JG, Wongviriyawong C, et al. ^{18}F -FDG uptake rate is a biomarker of eosinophilic inflammation and airway response in asthma. *J Nucl Med*. 2011;52:1713-1720.
- [9] Jones HA, Sriskandan S, Peters A, et al. Dissociation of neutrophil emigration and metabolic activity in lobar pneumonia and bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1997;10:795-803.
- [10] Jones HA, Marino PS, Shakur BH, Morrell NW. *In vivo* assessment of lung inflammatory cell activity in patients with COPD and asthma. *Eur Respir J*. 2003;21:567-573.
- [11] Groves AM, Win T, Sreanot NJ, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and diffuse parenchymal lung disease: implications from initial experience with ^{18}F -FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2009;50:538-545.
- [12] Scherer PM, Chen DL. Imaging pulmonary inflammation. *J Nucl Med*. 2016;57:1764-1770.
- [13] Chen DL, Schiebler ML, Goo JM, van Beek EJ. PET imaging approaches for inflammatory lung diseases: current concepts and future directions. *Eur J Radiol*. 2017;86:371-376.
- [14] Jones HA, Clark R, Rhodes C, Schofield J, Krausz T, Haslett C. *In vivo* measurement of neutrophil activity in experimental lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1635-1639.
- [15] Amin R, Charron M, Grinblat L, et al. Cystic fibrosis: detecting changes in airway inflammation with FDG PET/CT. *Radiology*. 2012;264:868-875.
- [16] Labiris NR, Nahmias C, Freitag AP, Thompson ML, Dolovich MB. Uptake of ^{18}F Fluorodeoxyglucose in the cystic fibrosis lung: a measure of lung inflammation? *Eur Respir J*. 2003;21:848-854.
- [17] Subramanian DR, Jenkins L, Edgar R, Quraishi N, Stockley RA, Parr DG. Assessment of pulmonary neutrophilic inflammation in emphysema by quantitative positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:1125-1132.
- [18] Bellani G, Guerra L, Musch G, et al. Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:

- 1193-1199.
- [19] Bellani G, Messa C, Guerra L, et al. Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: a [^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study. *Crit Care Med*. 2009;37:2216-2222.
- [20] Grecchi E, Veronese M, Moresco RM, et al. Quantification of dynamic [^{18}F] FDG PET studies in acute lung injury. *Mol Imaging Biol*. 2016;18:143-152.
- [21] Holman BF, Cuplov V, Millner L, et al. Improved correction for the tissue fraction effect in lung PET/CT imaging. *Phys Med Biol*. 2015;60:7387-7402.
- [22] Win T, Lambrou T, Hutton BF, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography pulmonary imaging in idiopathic pulmonary fibrosis is reproducible: implications for future clinical trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:521-528.
- [23] Win T, Thomas BA, Lambrou T, et al. Areas of normal pulmonary parenchyma on HRCT exhibit increased FDG PET signal in IPF patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:337-342.
- [24] Taylor IK, Hill AA, Hayes M, et al. Imaging allergen-invoked airway inflammation in atopic asthma with [^{18}F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Lancet*. 1996;347:937-940.
- [25] Klein M, Cohen-Cymberek M, Armoni S, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose-PET/CT imaging of lungs in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2009;136:1220-1228.
- [26] Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute lung injury: a clinical and molecular review. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:345-350.
- [27] Barnes PJ. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. *COPD*. 2004;1:59-70.
- [28] Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:183-192.
- [29] Faner R, Cruz T, Agusti A. Immune response in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:821-833.
- [30] Gutierrez P, Closa D, Piner R, Bulbena O, Menendez R, Torres A. Macrophage activation in exacerbated COPD with and without community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2010;36:285-291.
- [31] Jörgensen K, Muller MF, Nel J, Upton RN, Hoults E, Ricksten SE. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema; an MRI study. *Chest*. 2007;131:1050-1057.
- [32] Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:8.
- [33] Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The [^{14}C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem*. 1977;28:897-916.
- [34] Gunn RN, Gunn SR, Cunningham VJ. Positron emission tomography compartmental models. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21:635-652.
- [35] Hawkins RA, Phelps ME, Huang SC. Effects of temporal sampling, glucose metabolic rates, and disruptions of the blood-brain barrier on the FDG model with and without a vascular compartment: studies in human brain tumors with PET. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1986;6:170-183.
- [36] Coello C, Fisk M, Wilson F, et al. Quantitative analysis of dynamic ^{18}F -FDG in lungs of HV and COPD subjects [abstract]. *J Nucl Med*. 2016;57(suppl 2):482.
- [37] Rhodes CG, Hughes JM. Pulmonary studies using positron emission tomography. *Eur Respir J*. 1995;8:1001-1017.
- [38] Lambrou T, Groves AM, Erlandsson K, et al. The importance of correction for tissue fraction effects in lung PET: preliminary findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:2238-2246.
- [39] Torigian DA, Dam V, Chen X, et al. *In vivo* quantification of pulmonary inflammation in relation to emphysema severity via partial volume corrected ^{18}F -FDG-PET using computer-assisted analysis of diagnostic chest CT. *Hell J Nucl Med*. 2013;16:12-18.
- [40] Umeda Y, Demura Y, Morikawa M, et al. Prognostic value of dual-time-point ^{18}F -FDG PET for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Nucl Med*. 2015;56:1869-1875.
- [41] Schroeder T, Vidal Melo MF, Musch G, Harris RS, Venegas JG, Winkler T. Modeling pulmonary kinetics of 2-deoxy-2- [^{18}F] fluoro-D-glucose during acute lung injury. *Acad Radiol*. 2008;15:763-775.
- [42] de Prost N, Costa EL, Wellman T, et al. Effects of surfactant depletion on regional pulmonary metabolic activity during mechanical ventilation. *J Appl Physiol*. 2011;111:1249-1258.
- [43] de Prost N, Feng Y, Wellman T, et al. ^{18}F -FDG kinetics parameters depend on the mechanism of injury in early experimental acute respiratory distress syndrome. *J Nucl Med*. 2014;55:1871-1877.
- [44] Carlier T, Bailly C. State-of-the-art and recent advances in quantification for therapeutic follow-up in oncology using PET. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:18.
- [45] Gámez-Cenzano C, Pino-Sorroche F. Standardization and quantification in FDG PET/CT imaging for staging and restaging of malignant disease. *PET Clin*. 2014;9:117-127.
- [46] Chen DL, Mintun MA, Schuster DP. Comparison of methods to quantitate ^{18}F -FDG uptake with PET during experimental acute lung injury. *J Nucl Med*. 2004;45:1583-1590.
- [47] Gilman MD, Fischman AJ, Krishnasetty V, Halpern EF, Aquino SL. Optimal CT breathing protocol for combined thoracic PET/CT. *AJR*. 2006;187:1357-1360.
- [48] Goerres GW, Kamel E, Heidelberg TN, Schwitler MR, Burger C, von Schulthess GK. PET-CT image co-registration in the thorax; influence of respiration. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:351-360.
- [49] Holman BF, Cuplov V, Hutton BF, Groves AM, Thielemans K. The effect of respiratory induced density variations on non-TOF PET quantitation in the lung. *Phys Med Biol*. 2016;61:3148-3163.
- [50] Prior JO, Peguret N, Pomoni A, et al. Reduction of respiratory motion during PET/CT by pulsatile-flow ventilation; a first clinical evaluation. *J Nucl Med*. 2016;57:416-419.
- [51] Grootjans W, Tixier F, van der Vos CS, et al. The impact of optimal respiratory gating and image noise on evaluation of intratumor heterogeneity on ^{18}F -FDG PET imaging of lung cancer. *J Nucl Med*. 2016;57:1692-1698.
- [52] Chen DL, Schuster DP. Positron emission tomography with [^{18}F] fluorodeoxyglucose to evaluate neutrophil kinetics during acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286:L834-L840.
- [53] Musch G, Venegas JG, Bellani G, et al. Regional gas exchange and cellular metabolic activity in ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2007;106:723-735.
- [54] Costa EL, Musch G, Winkler T, et al. Mild endotoxemia during mechanical ventilation produces spatially heterogeneous pulmonary neutrophilic inflammation in sheep. *Anesthesiology*. 2010;112:658-669.
- [55] Schroeder T, Vidal Melo MF, Musch G, Harris RS, Venegas JG,

- Winkler T. Image-derived input function for assessment of ^{18}F -FDG uptake by the inflamed lung. *J Nucl Med.* 2007;48:1889-1896.
- [56] Chen DL, Bedient TJ, Kozlowski J, et al. [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for lung antiinflammatory response evaluation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:533-539.
- [57] Chen DL, Rosenbluth DB, Mintun MA, Schuster DP. FDG-PET imaging of pulmonary inflammation in healthy volunteers after airway instillation of endotoxin. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100:1602-1609.
- [58] Zhou Z, Kozlowski J, Goodrich AL, Markman N, Chen DL, Schuster DP. Molecular imaging of lung glucose uptake after endotoxin in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;289:L760-L768.
- [59] Saha D, Takahashi K, de Prost N, et al. Micro-autoradiographic assessment of cell types contributing to 2-deoxy-2- [^{18}F] fluoro-*D*-glucose uptake during ventilator-induced and endotoxemic lung injury. *Mol Imaging Biol.* 2013;15:19-27.
- [60] Nambu A, Zach J, Schroeder J, et al. Quantitative computed tomography measurements to evaluate airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: relationship to physiological measurements, clinical index and visual assessment of airway disease. *Eur J Radiol.* 2016;85:2144-2151.
- [61] Chen DL, Azulay D-O, Atkinson JJ, et al. Reproducibility of positron emission tomography (PET)-measured [^{18}F] fluorodeoxyglucose ([^{18}F] FDG) uptake as a marker of lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:A6449.
- [62] Jones HA, Donovan T, Goddard MJ, et al. Use of ^{18}F -FDG-pet to discriminate between infection and rejection in lung transplant recipients. *Transplantation.* 2004;77:1462-1464.
- [63] El-Chemaly S, Malide D, Yao J, et al. Glucose transporter-1 distribution in fibrotic lung disease: association with [^{18}F]-2-fluoro-2-deoxyglucose-PET scan uptake, inflammation, and neovascularization. *Chest.* 2013;143:1685-1691.
- [64] Kaminski N, Rosas IO. Gene expression profiling as a window into idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis; can we identify the right target genes? *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:339-344.

(收稿日期:2019-10-10)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊关于建立“快速通道”的有关规定

为了保证优秀的医学科研成果能够在本刊尽快发表,根据中华医学会杂志社有关要求,本刊建立优秀论文发表的“快速通道”。现将有关事宜规定如下。

1.“快速通道”论文必须具备创新性、重要性和科学性,该论文的早日公布将对临床和科研工作产生重大影响。

2.“快速通道”论文投稿要求:(1)作者在投稿前应编辑部联系,说明研究的具体情况。在得到编辑部认可的情况下,将论文发送到指定的电子邮箱或通过特快专递将一式三份稿件送抵编辑部。(2)稿件应符合相关杂志稿约的要求,并附单位介绍信。(3)应提供说明论文需要通过“快速通道”发表理由的书面材料,同时提供省级及以上图书馆或医学信息研究所等单位出具的“查新报告”。(4)作者可推荐 3~5 名审稿专家(需注明其详细联系方式,包括 Email)供编辑部参考。

3.“快速通道”的审稿流程:(1)收稿后 2 天内由编辑部集体讨论做出进入“快速通道”、按普通来稿处理或退稿的决定。编辑部的意见应在 1 周内通知作者。对于同意进入“快速通道”的稿件,应同时向作者说明进入“快速通道”并不意味着该稿件能够最终被发表。(2)对编辑部决定进入“快速通道”的稿件,主管编辑应立即通过电话或 Email 与有关审稿专家联系,确定专家可以承担审稿任务后,立即将稿件从网上送出。应至少请 2 名具有权威性的专家审阅,必要时同时请统计学方面的专家审阅,然后将审稿意见交给总编辑或副总编辑,由其做出通过“快速通道”发表、退修、按普通稿件处理或退稿的决定。该过程应在 1 个月内完成并通知作者。(3)需要退修的稿件,主管编辑应在 2 天内将审稿意见通过 Email 反馈给作者,作者应在 1 周内完成修改并将修改稿通过特快专递寄给主管编辑。如果通过 Email 发送修改稿,必须同时邮寄纸稿。(4)对于最终决定通过“快速通道”发表的稿件,由编辑部主任安排在最近的一期发表。

4.“快速通道”稿件处理费每篇不超过 400 元。

本刊编辑部