

应用非线性混合效应建模法评估⁹⁹Tc^m-DMSA 用于儿童肾静态显像的量-效关系

谢力斯¹ 吴敏¹ 王朝阳¹ 方磊¹ 刘涛¹ 李梅¹ 李环¹ 王芳¹ 汪洋²

¹华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)核医学科,武汉 430016;

²华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)药物临床试验机构办公室,武汉 430016

通信作者:王芳, Email: wangfang@zghwfe.com; 汪洋, Email: wangyang@zghwfe.com

【摘要】 目的 分析⁹⁹Tc^m-二巯基丁二酸(DMSA)用于儿童肾静态显像的剂量-效应(量-效)关系。方法 回顾性收集 2022 年 1 月至 2023 年 11 月间于华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院接受⁹⁹Tc^m-DMSA 肾静态显像患儿的资料(模型组 199 例,男 81 例、女 118 例;验证组 30 例,男 13 例、女 17 例;年龄均为 1 个月~14 岁),记录每例患儿给药后双肾扫描放射计数及相关临床信息,采用视觉模拟评分(VAS)法对显像质量进行评价,采用 ROC 曲线分析探讨放射计数强度(RCI)与显像质量间的关系。采用非线性混合效应建模法建立⁹⁹Tc^m-DMSA 用于儿童肾静态显像的量-效关系模型,进行内外部验证,并基于最终模型,评价患儿的给药方案。结果 患儿体质量是影响⁹⁹Tc^m-DMSA 肾静态显像量-效关系的因素(χ^2 值:120.79 和 116.36, 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,当患儿肾前位 RCI ≥ 32.61 (界值)、肾后位 RCI ≥ 35.46 (界值)时图像质量满足诊断要求。内部和外部验证结果显示,建立的量-效模型预测性能较好。基于最终模型剂量折线图剂量给药,图像质量可以满足临床诊断要求。结论 成功建立⁹⁹Tc^m-DMSA 用于患儿肾静态显像的量-效关系模型,基于模型的患儿个体化给药剂量可为临床个体化给药剂量决策提供科学依据。

【关键词】 剂量效应关系, 辐射;放射性核素显像;^{99m} 锝二巯基丁二酸;儿童

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240124-00033

Nonlinear mixed-effects modeling method for evaluating dose-response relationship of ⁹⁹Tc^m-DMSA in pediatric renal static imaging

Xie Lisi¹, Wu Min¹, Wang Zhaoyang¹, Fang Lei¹, Liu Tao¹, Li Mei¹, Li Huan¹, Wang Fang¹, Wang Yang²

¹Department of Nuclear Medicine, Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China;

²Office of Clinical Trial Institution, Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China

Corresponding authors: Wang Fang, Email: wangfang@zghwfe.com; Wang Yang, Email: wangyang@zghwfe.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the dose-response relationship of ⁹⁹Tc^m-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in pediatric renal static imaging. **Methods** A retrospective analysis of children (model group: $n = 199$, 81 males, 118 females; validation group: $n = 30$, 13 males, 17 females; all age: 1 month–14 years) who underwent ⁹⁹Tc^m-DMSA renal static imaging from January 2022 to November 2023 in Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology were conducted. Post-administration radiation counts and related clinical data were collected. Imaging quality was evaluated using visual analogue scoring (VAS). ROC curve analysis was used to assess the relationship between radiation count intensity (RCI) and imaging quality. A nonlinear mixed-effects modeling method was employed to establish the dose-response relationship for ⁹⁹Tc^m-DMSA in pediatric renal static imaging. Internal and external validations of the model were performed. Final model was utilized to evaluate patient dosing protocols. **Results** Body weight was considered as a significant determinant of the dose-response relationship in ⁹⁹Tc^m-DMSA renal static imaging (χ^2 values: 120.79, 116.36, both $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the quality of diagnostic images was acceptable when the anterior renal RCI was ≥ 32.61 (cut-point) and the posterior renal RCI was ≥ 35.46 (cut-point). Both internal and external validation results demonstrated that the dose-response model established exhibited good prediction performance. Based on the final model graph, the image quality could meet the requirements for clinical diagnosis. **Conclusions** The ⁹⁹Tc^m-DMSA dose-response model for pediatric renal static imaging is successfully established. Individualized dosage based on the model

can provide a reference for clinical individualized dosing decision-making.

[Key words] Dose-response relationship, radiation; Radionuclide imaging; Technetium Tc 99m dimercaptosuccinic acid; Child

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240124-00033

⁹⁹Tc^m-二巯基丁二酸 (dimercaptosuccinic acid, DMSA) 肾静态显像是一种非侵入性、高精度和高灵敏度的显像技术, 可通过肾脏对显像剂的摄取率来反映肾脏的受损程度^[1], 是评估发热性尿路感染及肾脏皮质受累情况的“金标准”, 在校正肾积水小儿患肾的肾脏深度及 ROI 方面有一定优势^[2]。⁹⁹Tc^m-DMSA 是用于儿童肾静态显像的重要显像剂。个体化用药是保证其安全合理使用的重要措施。然而, 目前国内外关于⁹⁹Tc^m-DMSA 在患儿体内生物分布特征和剂量-效应(量-效)关系的研究报道较少, 这限制了个体化给药的实施^[3]。临床尚无统一的患儿⁹⁹Tc^m-DMSA 给药剂量标准, 因患儿个体差异造成的剂量不足, 有时会影响阅片质量。因此, 如何使用最低有效的放射性药物剂量以达到良好的显像质量是一个亟待解决的问题。为此, 本研究尝试采用非线性混合效应建模法评估⁹⁹Tc^m-DMSA 用于患儿肾静态显像检查的量-效关系, 并通过模拟试验推荐不同特征患儿的优化给药方案, 为⁹⁹Tc^m-DMSA 在儿科临床的个体化用药提供参考。

资料与方法

1. 患儿资料及分组。回顾性收集 2022 年 1 月至 2023 年 11 月华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院接受肾静态显像检查的患儿病历资料。纳入标准: (1) 年龄 0~14 岁; (2) 按医嘱使用⁹⁹Tc^m-DMSA 肾静态显像剂; (3) 病历资料完整。排除标准: (1) 有临床证据证实自身存在先天或后天性肾脏皮质功能受损(符合 Goldraich I~IV 级标准)而影响肾静态显像质量; (2) 检查过程中依从性差, 影响显像质量。本研究符合《赫尔辛基宣言》, 经华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院医学伦理委员会批准(批件号: 2022R065-E02), 患儿检查前监护人均签署知情同意书。

本研究采用简单随机抽样将患儿分为模型组和验证组。模型组共 199 例, 男 81 例、女 118 例, 年龄 1 个月~14 岁(中位年龄 9 个月), 数据用于建立模型; 验证组 30 例, 男 13 例、女 17 例, 年龄 1 个月~14 岁(中位年龄 9.5 个月), 数据用于外部验证。

2. 显像方法。采用美国 GE 公司 Discovery NM/CT 670pro SPECT/CT 双探头扫描仪显像, 配备低能

高分辨率准直器, 自制⁹⁹Tc^m-DMSA {高锝 [⁹⁹Tc^m] 酸钠注射液购自武汉原子高科医药有限公司; DMSA 粉剂来自北京欣科思达医药科技有限公司}, 放化纯>95%。本中心根据国内外临床指南和临床用药经验^[4-5], 受检者依据 2010 放射性药物儿科剂量北美共识指南^[4]中的体质量公式及 Webster 公式确定⁹⁹Tc^m-DMSA 剂量范围, 最小剂量为 55.5 MBq, 最大剂量为 148.0 MBq。药物经静脉注射后 1~3 h, 患儿取仰卧位进行检查。无法配合的患儿于检查前 15~30 min 予以质量分数 10% 水合氯醛口服溶液镇静, 按体质量为 0.4~0.5 ml/kg。SPECT 参数: 能峰 140 keV, 窗宽 20%。采集体位: 前位、后位、左前斜位、右前斜位。采集条件: 矩阵 256×256, 放大倍数 2.0。采集计数: 前位、后位为 4×10⁵, 左前斜位、右前斜位为 3×10⁵。采集完成后在 Xeleris2 工作站通过手动勾画双肾 ROI 及本底计算分肾功能。

3. 数学模型的建立。采用 Phoenix[®] NLME program 8.3 (美国 Pharsight 公司) 进行建模分析, R 软件 4.3.0 (<http://www.r-project.org>) 进行统计分析和图形绘制。建模数学算法选择一阶条件评估-扩展最小二乘法, 通过计算目标函数值 (objective function value, OFV) 和观察拟合优度 (goodness-of-fit, GOF) 诊断图进行模型筛选和优化^[6-7]。定义单位肾脏面积的放射计数为放射计数强度 (radiation count intensity, RCI), 计算公式为:

$$\text{放射计数强度 (RCI)} = \frac{\text{总放射计数 (Kcts)}}{\text{总肾脏面积 (Pixels)}} \dots\dots \text{公式(1)}$$

根据⁹⁹Tc^m-DMSA 的肾显像原理, 建立⁹⁹Tc^m-DMSA 剂量与生物效应 (E) 之间的定量关系 (公式 2~4)。

$$\frac{dE}{dt} = K_{in} \times \text{dose} \times F - K_{out} \times E \dots\dots \text{公式(2)}$$

经拉氏变换得到:

$$E = \frac{K_{in} \times \text{dose} \times F}{K_{in} - K_{out}} \times (e^{-K_{out} \times TAD} - e^{-K_{in} \times TAD}) \dots\dots \text{公式(3)}$$

$$K_{out} = K_0 + K_e \dots\dots \text{公式(4)}$$

其中 dose 为⁹⁹Tc^m-DMSA 剂量 (MBq); F 为转换系数, 定义为单位剂量显像剂在单位肾脏面积内产生的放射计数; K_{in} 为效应生成速率常数, K_{out} 为效应消除速率常数; E 为生物效应, 本研究 E=RCI。TAD 为给药后时间 (h); K₀ 为显像剂自然衰减速率常数, ⁹⁹Tc^m-DMSA 半衰期为 6.02 h, 因此 K₀ 固定为 0.12 (h⁻¹); K_e

为显像剂在肾皮质消除速率常数。

采用指数统计学模型表征上述各参数的个体间变异误差,由于每例患儿只有 1 个 RCI 观测值,因此不估算观测值个体内变异。采用逐步回归法分析患儿性别、年龄、体质量、病种、检查前肝肾功能等协变量对药效学参数的影响程度,本研究设定引入协变量的检验界值为 $\Delta OFV = -3.84 (P < 0.05)$,剔除协变量的检验界值定为 $\Delta OFV = 6.63 (P < 0.01)$ 。

4. 模型验证。通过绘制最终模型的 GOF 诊断图,运行自举法(bootstrap, $n = 1\ 000$)对模型进行内部验证。另收集 30 例(验证组)进行外部验证,计算平均预测误差(mean prediction error, MPE)、平均绝对预测误差(mean absolute error, MAE)、平均相对预测误差(mean relative error, MRE)、平均绝对百分比预测误差(mean absolute percentage error, MAPE)、相对预测误差在 $\pm 30%$ 和 $\pm 20%$ 数据比例(proportion of data within $\pm 30%$ and $\pm 20%$; F30, F20)。

5. 显像质量评价。由 2 名主治以上医师采用双盲法阅片,以视觉模拟评分(visual analogue scoring, VAS)法对模型组不同 RCI 值下的图像质量进行评分^[8]: 1 分,不能接受的图像质量,双肾计数密度及均匀性不佳,图像背景噪声十分明显,对正常阅片干扰极大; 2 分,图像质量欠佳,双肾计数密度及均匀性稍欠佳,图像背景噪声较明显,对正常阅片干扰较大; 3 分,可接受的图像质量,双肾计数密度及均匀性尚可,图像背景噪声可接受,不影响正常阅片; 4 分,图像质量良好,双肾计数密度及均匀性可,图像背景噪声低; 5 分,图像质量优秀,双肾计数密度及均匀性可,图像背景基本无噪声。当 2 名医师存在异议时,由第 3 名主任医师共同讨论后确定。采用 ROC 曲线分析 RCI 值对图像质量分类的诊断价值,同时确定可接受质量图像的 RCI 界值。

6. 模拟试验和剂量推荐。固定最终预测模型参数,应用蒙特卡罗模拟试验计算不同⁹⁹Tc^m-DMSA 给药剂量下患儿和 RCI 值的达峰时间(time to maximum, T_{max})及对应的最高 RCI 值(maximum RCI, RCI_{max}),每个剂量方案分别模拟 1 000 例虚拟患儿。同时统计各种给药方案下 $RCI_{max} \geq$ 界值的达标概率(probability of target attainment, PTA),以剂量较低且 $PTA \geq 90%$ 的给药方案为推荐方案。

7. 统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 软件进行统计学分析。应用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性检验,符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。采用

组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)对 2 名医师 VAS 结果进行一致性检验, $ICC > 0.75$ 为一致性良好。以 $P < 0.05$ 为差异或一致性有统计学意义。

结 果

1. 一般资料。模型组患儿 199 例,体质量 4.0~52.0 kg, ⁹⁹Tc^m-DMSA 给药剂量 55.5~148.0 MBq,中位给药剂量 92.5 MBq; 验证组 30 例,体质量 5.5~43.0 kg, ⁹⁹Tc^m-DMSA 给药剂量 66.6~140.6 MBq,中位给药剂量 81.4 MBq。

2. 预测模型。协变量筛选示,患儿体质量(weight)是影响参数转换系数 F 的因素(χ^2 值: 120.79 和 116.36, 均 $P < 0.05$); 同时,由于拟合得到的肾皮质消除速率常数 K_e 估算值极小(0.002), $K_{out} \approx K_0$, 故忽略 K_e 。⁹⁹Tc^m-DMSA 用于患儿前位及后位肾静态显像量-效关系预测模型表达式见公式 5 和 6,模型详细参数见表 1。

$$\text{肾前位:} \begin{cases} RCI = \frac{0.97 \times \text{dose} \times F}{0.97 - 0.12} \times (e^{-0.12 \times TAD} - e^{-0.97 \times TAD}) \\ F = 0.69 \times \left(\frac{\text{weight}}{9}\right)^{-0.53} \end{cases} \quad \dots \text{公式(5)}$$

$$\text{肾后位:} \begin{cases} RCI = \frac{0.99 \times \text{dose} \times F}{0.99 - 0.12} \times (e^{-0.12 \times TAD} - e^{-0.99 \times TAD}) \\ F = 0.93 \times \left(\frac{\text{weight}}{9}\right)^{-0.50} \end{cases} \quad \dots \text{公式(6)}$$

3. 模型评价。最终模型的 GOF 图见图 1,从图 1A 和 1C 可见模型预测值与实测值均匀分布于中线两侧,局部加权回归(locally weighted linear regression, LOESS)曲线与中线大致重合;从图 1B 和 1D 可以看出绝大多数预测值的条件权重残差(conditional weighted residuals, CWRES)在 ± 2 内, CWRES 的 LOESS 曲线与水平线大致平行,表明模型对高、低值的预测准确性均较好。1 000 次自举法验证结果(表 2)表明,采用有放回的重复抽样获得的新数据集建模后得到的模型参数,与最终模型参数十分接近,偏差在 $\pm 10%$ 内,提示模型结构参数稳定性较好。外部验证结果提示,肾前位和肾后位模型的 MPE 和 MAE 在 $\pm 10%$ 左右, MRE 约为 11%, MAPE 在 20% 以内,相对预测误差在 $\pm 30%$ 内的数据比例约占 80%~90%,相对预测误差在 $\pm 20%$ 内的数据比例约占 50%,模型预测准确性基本可以满足临床需求。

4. 显像质量评价结果。在 199 份后位显像中,1 分的图像 0 份(0%)、2 分 10 份(5%)、3 分 29 份(14.6%)、4 分 71 份(35.7%)、5 分 89 份(44.7%); 在 199 份前位

表 1 ⁹⁹Tc^m-二巯基丁二酸(DMSA)患儿肾静态显像量-效关系模型参数

参数	最终模型			自举验证结果		偏差 (%)
	估算值	RSE(CV%)	IIV(CV%)	中位数	95% CI	
肾前位						
F	0.69	2.87	15.56	0.68	0.64~0.74	-1.45
Kin	0.97	10.31	57.35	1.00	0.79~1.31	3.09
Kout	0.12(固定)	NA	NA	0.12(固定)	NA	NA
dFdweight	-0.53	6.50	NA	-0.53	-0.60~-0.45	0
肾后位						
F	0.93	3.31	11.27	0.93	0.87~1.00	0
Kin	0.99	11.71	42.74	1.01	0.78~1.32	2.02
Kout	0.12(固定)	NA	NA	0.12(固定)	NA	NA
dFdweight	-0.50	7.21	NA	-0.50	-0.58~-0.43	0

注:dFdWeight 代表体质量对转换系数(F)的固定效应值,IIV 代表模型参数个体间变异,Kin 代表效应生成速率常数,Kout 代表效应消除速率常数,NA 代表未估算,RSE 代表相对标准误差

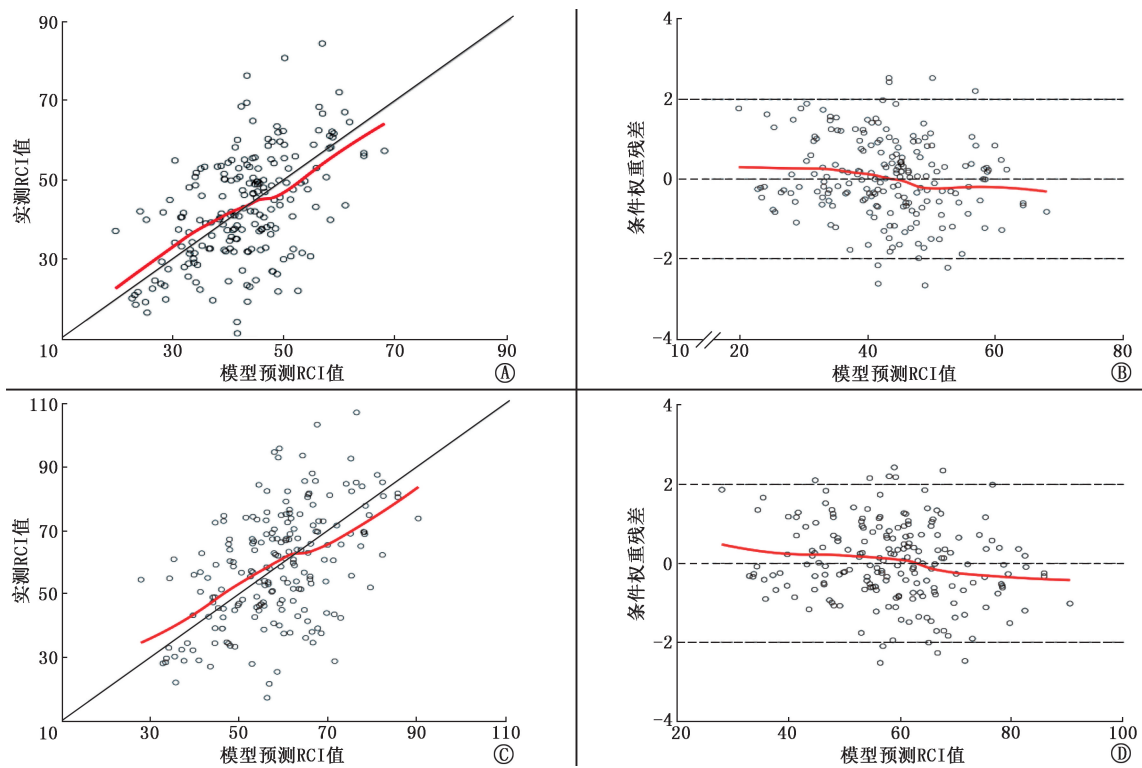


图 1 模型组 199 例接受肾静态显像的患儿肾前位(A,B)及肾后位(C,D)量-效关系预测模型拟合优度图。A,C.放射计数强度(RCI)预测值与实测值散点图,红色实线为局部加权回归(LOESS)曲线;B,D.RCI 预测值对应的条件权重残差(CWRES)分布图,红色实线为 CWRES 整体 LOESS 曲线

显像中,1 分的图像 5 份(2.5%)、2 分 49 份(24.6%)、3 分 70 份(35.2%)、4 分 73 份(36.7%)、5 分 2 份(1%)。199 例患儿图像质量评分整体评价一致性较好,前位显像评分 ICC = 0.863 (P < 0.001);后位显像评分 ICC = 0.773 (P < 0.001)。ROC 曲线分析(图 2)显示,肾前位 RCI 和肾后位 RCI 均可用于图像质量分类,区分判断 3 分以上临床可接受图像的 AUC 分别为 0.941 和 0.934;当肾前位 RCI ≥ 32.61(界值)时,出现 3 分以上质量图像的把握度较高,灵敏度为

94.5%(137/145),特异性为 77.8%(42/54);当肾后位 RCI ≥ 35.46(界值)时,出现 3 分以上质量图像的把握度较高,灵敏度为 92.6%(175/189),特异性为 9/10。

5.模拟试验和剂量推荐。以剂量较低且 PTA ≥ 90%作为优化剂量的模拟结果绘制的折线图(图 3)示,根据图中对应的剂量临床给药,能够得到较好质量图像的把握度更高。另外,相对于肾后位,肾前位达到目标显像质量需要更多剂量。

6.模型应用。在临床实际应用中,肾静态平面

表 2 验证组 30 例接受⁹⁹Tc^m-DMSA 肾静态显像的患儿数据用于 RCI 预测模型的外部验证结果

模型	MPE	MAE	MRE (%)	MAPE (%)	F30 (%)	F20 (%)
肾前位	-6.34	9.02	-11.18	19.35	83.33	46.67
肾后位	-8.30	11.27	-11.09	17.64	93.33	53.33

注:DMSA 为二巯基丁二酸,F30、F20 分别代表相对预测误差在 ±30%和±20%的数据比例,MAE 代表平均绝对预测误差,MAPE 代表平均绝对百分比预测误差,MPE 代表平均预测误差,MRE 代表平均相对预测误差,RCI 为放射计数强度

显像均以后位采集为主,前位图像仅做参考。根据患儿体质量和本研究推荐剂量折线图(图 3),可计算出可满足临床显像质量要求的个体化给药剂量。例如:某体质量为 20.00 kg 的待检患儿,可满足肾静态后位清晰显像的⁹⁹Tc^m-DMSA 剂量应为 96.20 (20.00 × 4.810) MBq。同理,按红色折线计算,可得到满足不同体质量分层患儿肾后位清晰显像的⁹⁹Tc^m-DMSA 推荐剂量为:5.00 ~ 10.00 kg:47.18 ~ 66.60 MBq;10.00 ~ 15.00 kg:66.60 ~ 83.25 MBq;15.00 ~ 20.00 kg:83.25 ~ 96.20 MBq;20.00 ~ 25.00 kg:96.20 ~ 106.38 MBq;25.00 ~ 30.00 kg:106.38 ~ 116.55 MBq;30.00 ~ 35.00 kg:116.55 ~ 123.03 MBq;35.00 ~ 40.00 kg:123.03 ~ 133.20 MBq;40.00 ~ 45.00 kg:133.20 ~ 141.53 MBq;45.00 ~ 50.00 kg:141.53 ~ 148.00 MBq。

讨论

目前,儿童核医学的给药剂量主要基于北美专家共识指南或欧洲核医学剂量卡协会的标准,但这些指南并没有严格评估基于给药剂量相对应的图像质量^[9]。目前尚没有患儿放射性药物给药剂量的普遍适用标准。联合国原子辐射影响科学委员会 2013 年报告显示,婴儿、儿童及青少年相比成人更易被辐射诱发癌症^[10],因此有必要优化患儿放射性药

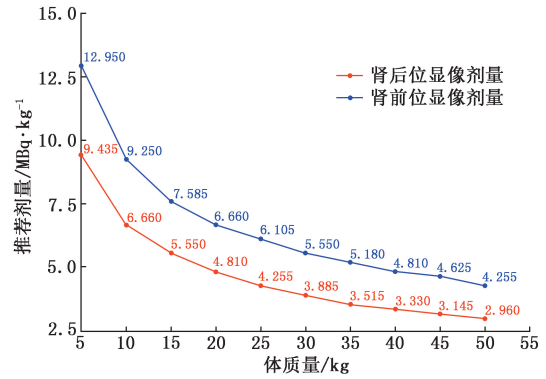


图 3 ⁹⁹Tc^m-DMSA 用于儿童肾静态显像的模拟推荐剂量。注:蓝色折线代表达到肾前位显像质量要求的推荐剂量,红色折线代表达到肾后位显像质量要求的推荐剂量

物给药剂量,以减少其患癌风险。

肾静态显像可用于儿童肾脏内科及泌尿外科多种肾脏疾病临床情况的初步评估与随访^[11],在肾脏疾病的早期诊断和随访中具有不可或缺的作用。儿童药代动力学与成人有较大差异^[11]。目前,有关⁹⁹Tc^m-DMSA 肾静态显像药物剂量的量-效关系的研究少见。本研究基于临床真实世界病例数据,通过建模和模拟试验结果推荐了可满足患儿肾静态不同体位清晰显像的⁹⁹Tc^m-DMSA 个体化剂量方案。本研究示,患儿体质量是影响药代动力学模型参数的显著因素,这与 Teles 等^[12]的研究结果类似,该研究发现体模的肾脏质量在剂量评估中具有重要意义,而国际辐射防护委员会根据年龄确定的剂量系数可能会低估患儿吸收剂量。本研究显示,随着患儿体质量的增加,所需的⁹⁹Tc^m-DMSA 体质量校正给药剂量下降。另外,相比于肾后位,肾前位要达到目标图像质量所需的显像剂剂量更高,这是由于肾脏属于腹膜后实质性脏器,更靠近后位探头,因此较低的显像剂剂量即可获得较好的后位图像质量。在临床应用中,肾静态前位采集仅作为参考,选择后位个体化剂

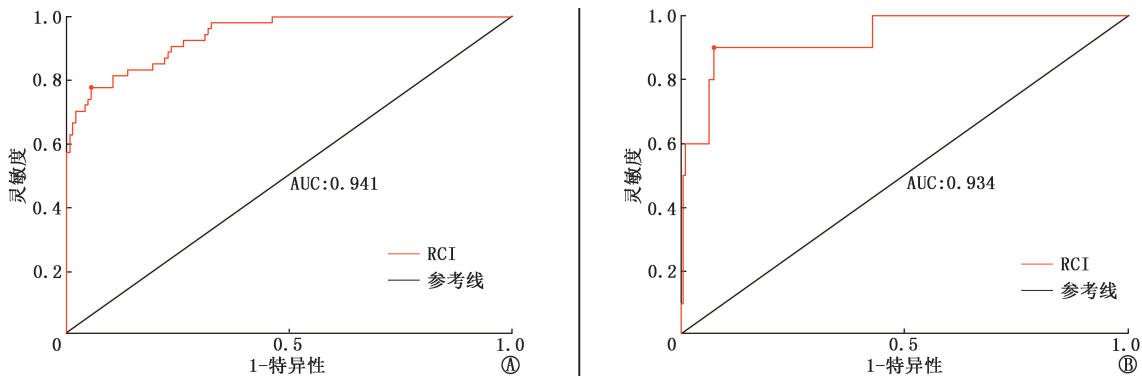


图 2 199 例接受⁹⁹Tc^m-二巯基丁二酸(DMSA)肾静态显像的患儿放射计数强度(RCI)用于判断 3 分以上显像质量图像的 ROC 曲线图。A.肾前位;B.肾后位

量方案即可基本满足临床诊断需求。与本研究结果不同, Li 等^[9]认为患儿给药时对腰围的考量优于体质量; 而 Brown 等^[13]在此基础上发现, 通过优化给药活性 ROI, 在基于体质量的剂量指导下, 有可能降低 1.5~3 倍的辐射剂量风险。此外, Ohashi 等^[14]发现, 可诊断^{99m}Tc^m-DMSA 肾静态显像图像质量的最小预设采集计数为 3×10^5 , 与本研究存在差异, 这可能是由于 SPECT 仪与扫描参数设置不同所致。

相较于既往的经验性用药和 2010 年北美放射性药物共识指南中推荐的儿科剂量决策方式^[4], 本研究推荐的剂量方案有以下优势: 一是模型引导的放射性药物剂量决策方式可以较好地控制因剂量不足影响显像质量的风险; 二是建模数据来源于中国儿童真实世界病例, 更能反映放射性药物在我国儿科人群中的药代动力学/药效动力学特征; 三是针对儿童不同发育成熟度的剂量推荐方案分层更细, 更加贴合儿童药物代谢的非线性异速增长特点。

本研究存在不足之处。(1) 未获得^{99m}Tc^m-DMSA 体内的本底药物浓度数据, 未能从药代动力学和药效动力学层面更精准地阐述^{99m}Tc^m-DMSA 的体内量-效关系; (2) 由于设备采集参数的限制, 未对图像质量进行定量评测, 可能存在一定的主观失真性; (3) 放射性计数的影响因素较多, 无法完全排除患儿肾脏病理性个体差异、体位差异等特殊混杂因素对显像质量的影响; (4) 虽然方案是基于真实世界观测数据的分析结果, 但药物代谢和肾静态显像质量存在较大的个体差异性, 结论仍待进一步验证。未来课题组将进一步开展多中心联合研究, 扩大样本量并采用更先进的评价手段, 以得到更具代表性的儿童^{99m}Tc^m-DMSA 肾静态显像量-效关系模型。

志谢 华中科技大学黄建耿教授团队为本研究提供软件和技术支持
利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 谢力斯: 研究实施、论文撰写; 吴敏、王朝阳、方磊、刘涛、李梅、李环: 研究实施; 王芳: 研究指导、论文修改; 汪洋: 研究指导、统计学分析、论文修改

参 考 文 献

- Rezaei M, Papie M, Cheki M, et al. The screening of renoprotective agents by ^{99m}Tc^m-DMSA: a review of preclinical studies[J]. *Curr Radiopharm*, 2019, 12(3): 211-219. DOI: 10.2174/1874471012666190717142316.
- 郭柯, 赵德善. ^{99m}Tc^m-DMSA 肾显像校正肾脏 ROI 及深度对先天性肾积水患儿肾 GFR 测定的影响[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(1): 20-24. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221024-00318. Guo K, Zhao DS. Effects of renal ROI and depth calibrated by ^{99m}Tc^m-DMSA renal imaging on GFR measurement of the injured-kidney in infants with congenital hydronephrosis[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(1): 20-24. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221024-00318.
- Bagheri M, DorriGiv M, Hejazi M, et al. Data on biodistribution and dose calculation of ^{99m}technetium-dimercaptosuccinic acid in pediatric patients using a hybrid planar/single emission computed tomography method[J]. *Data Brief*, 2020, 32: 106232. DOI:10.1016/j.dib.2020.106232.
- Gelfand MJ, Parisi MT, Treves ST, et al. Pediatric radiopharmaceutical administered doses: 2010 North American consensus guidelines[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(2): 318-322. DOI:10.2967/jnumed.110.084327.
- 李益卫, 钱蕾英, 赵瑞芳, 等. ^{99m}Tc^m-DMSA 肾皮质显像和肾超声检查在小儿急性肾盂肾炎中的对比研究[J]. *中华核医学杂志*, 2010, 30(5): 336-338. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2010.05.016. Li YW, Qian QY, Zhao RF, et al. Comparison of ^{99m}Tc^m-DMSA renal cortical scintigraphy and ultrasonography in diagnosing acute pyelonephritis in children[J]. *Chin J Nucl Med*, 2010, 30(5): 336-338. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2010.05.016.
- De Luca T, Stratford RE Jr, Edwards ME, et al. Novel quantification of extracellular vesicles with unaltered surface membranes using an internalized oligonucleotide tracer and applied pharmacokinetic multiple compartment modeling[J]. *Pharm Res*, 2021, 38(10): 1677-1695. DOI:10.1007/s11095-021-03102-z.
- Jansen KM, McLay SC, Barras MA, et al. Reporting a population pharmacokinetic-pharmacodynamic study: a journal's perspective [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(2): 111-122. DOI:10.1007/s40262-013-0114-1.
- Sibille L, Chambert B, Alonso S, et al. Impact of the adaptive statistical iterative reconstruction technique on radiation dose and image quality in bone SPECT/CT[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(7): 1091-1095. DOI:10.2967/jnumed.115.164772.
- Li Y, O'Reilly S, Plyku D, et al. Current pediatric administered activity guidelines for ^{99m}Tc-DMSA SPECT based on patient weight do not provide the same task-based image quality[J]. *Med Phys*, 2019, 46(11): 4847-4856. DOI:10.1002/mp.13787.
- UNSCEAR 2013 Report; Volume II: scientific annex B: effects of radiation exposure of children[R/OL]. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2013: 1-13. (2013-10) [2024-01-15]. http://saserad.de/data/documents/UNSCEAR_2013_Report_Annex_B_Children-excerpt.pdf.
- Paolino J, Treves ST. Availability of ^{99m}Tc-DMSA [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(11): 16N. DOI:10.2967/jnumed.117.198648.
- Teles P, Mendes M, Zankl M, et al. Assessment of the absorbed dose in the kidney of nuclear nephrology paediatric patients using ICRP biokinetic data and Monte Carlo simulations with mass-scaled paediatric voxel phantoms[J]. *Radiat Prot Dosimetry*, 2017, 174(1): 121-135. DOI:10.1093/rpd/ncw096.
- Brown JL, Sexton-Stallone B, Li Y, et al. Body morphometry appropriate computational phantoms for dose and risk optimization in pediatric renal imaging with Tc-99m DMSA and Tc-99m MAG3 [J]. *Phys Med Biol*, 2020, 65(23): 235026. DOI:10.1088/1361-6560/abb1da.
- Ohashi K, Iguchi H, Nagatani Y, et al. Usefulness of preset count acquisition in pediatric ^{99m}Tc-DMSA planar imaging[J]. *Ann Nucl Med*, 2023, 37(8): 470-477. DOI:10.1007/s12149-023-01849-6. (收稿日期:2024-01-24)