

分子影像从静态到动态:开创全身四维时空分子影像时代

陈若华 刘建军 黄钢

上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科,上海 200127

通信作者:黄钢, Email: huang2802@163.com

基金项目:国家重点研发计划(2021YFA0910004);国家自然科学基金(82127807, 81830052, 82171972)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221101-00328

From static to dynamic molecular imaging: inaugurating the era of total-body molecular imaging with four-dimensional spatiotemporal

Chen Ruohua, Liu Jianjun, Huang Gang

Department of Nuclear Medicine, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Huang Gang, Email: huang2802@163.com

Fund program: National Key R&D Program of China (2021YFA0910004); National Natural Science Foundation of China (82127807, 81830052, 82171972)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221101-00328

2019年6月, *Nature* 报道了全球首台长轴视野 PET/CT (uEXPLORER), 其被认为是医学影像技术的又一次飞跃^[1]。长轴视野 PET/CT 开创了真正意义上全身各脏器动态定量与时空分子影像的新时代, 由此也将分子影像带入了全身四维时空分子影像的新时代。全身四维时空分子影像是指在三维静态断层影像模式基础上, 加上长轴视野 PET/CT 动态扫描所获全身各脏器信息和时间信息所形成的影像。长轴视野 PET/CT 全身覆盖所获得的全身动态分子影像, 能灵敏且量化描述过去无法观察的各脏器显像剂的动力学及分布的变化, 尤其是脏器间特定显像剂分布的相互关系及生理与病理影响, 塑造全新的精准诊疗格局, 开启四维时空分子影像新时代。全身四维时空动态影像不仅是从三维静态断层影像模式跃迁至四维时空动态分子影像的新模式, 更重要的是在加入时间的演进变化后, 分子影像内所固有的独特优势将全面彰显, 能动态客观地定量描述疾病发生的分子作用及其相互联系^[2], 真正实现放射性核素探针在人体内的分布及代谢动态过程的瞬时、全身可视化, 对深刻理解各种环境因素下人体的正常生理生化状态及适应性变化、关键分子在重大疾病的病理生理变化中的作用具有重要意义。全身四维时空分子影像将成为一类全新的分子显像模式。

一、高灵敏计数是实现四维时空分子影像的关键
PET/CT 技术发展及其临床应用迄今超过 20 年。

晶体材料的不断发明、增益技术的持续创新、探测器的更新迭代, 使 PET/CT 探测技术的灵敏度越来越高。高灵敏计数是实现四维时空分子影像的关键。国产全球首台长轴视野 PET/CT (uEXPLORER) 将 8 个 PET 扫描探测器环集成为 1 个 194 cm 长的检查通道, 其探测灵敏度较常规 PET/CT 高达 40 倍, 单次显像采集时间只需传统扫描仪的 1/40, 仅需使用 1/40 的放射性药物剂量就可以完成^[3]。长轴视野 PET/CT 超高探测计数率给分子影像带来更快、更低辐射剂量的同时, 也为分子影像进入四维时空分子影像奠定了关键技术。Zhang 等^[4]利用长轴视野 PET/CT (uEXPLORER) 首次实现了 0.1 s/帧的超精细人体全身动态显像, 开启了在体可视化瞬时分子相互作用和生理生化动态反应等生命现象研究的先河。上海中山医院核医学研究团队应用长轴视野 PET/CT (uEXPLORER) 证实了临床应用常规剂量的 1/10 (按体质量注射 0.37 MBq/kg)、30 s 快速采集可获得近似常规 PET/CT 的图像质量和临床诊断效果^[5]。中山大学肿瘤防治中心核医学研究团队在儿童的应用研究中, 证实了长轴视野 PET/CT 的高灵敏优势对于拓展分子影像技术在儿童、孕妇等特殊人群以及不能耐受长时间扫描患者的临床应用价值^[6]。本期重点号中, 冯莉娟等^[7]发现基于生成对抗网络的深度学习条件下, 20 s 快速扫描的图像质量较高且能达到临床诊断要求; 赵敏捷等^[8]发现

肺部采集时间为 30 s 及实质脏器采集时间为 120 s 的全身 PET/CT 图像可以同时保持图像质量和病变可检测性。

二、长轴视野是实现全身四维时空分子影像的关键

目前,最常使用的 PET 仪器为短轴 PET(15~30 cm),所谓的“全身”PET 扫描实际是由多个局部断层扫描拼接而成,1 次扫描只能捕捉到显像剂在身体某一特定部位的生物分布^[9]。长轴视野 PET/CT 可以覆盖全身大部分重要器官,1 次显像不仅可以了解靶病灶中靶分子随时间变化的动态信息,而且还可以了解全身所有重要器官中靶分子随时间变化的动态信息,为系统研究和观察重大疾病的病理生理学演变和(或)对全身系统生理生化改变的相互逻辑联系(如脑肠轴、心脑轴等)提供了方法学基础。Mei 等^[10]利用 uEXPLORER PET/CT 观察到¹¹C-2-β-甲基酯-3β-(4-氟苯基)托烷[2-beta-carbomethoxy-3-beta-(4-fluorophenyl) tropane, CFT]在脑和胰腺中的交互作用关系,为进一步在体研究脑肠轴功能变化提供了参考依据;该研究在 2022 年北美核医学与分子影像学会年会报道后,立刻引起了国际和国内同行的高度关注。本次重点号中,莫奕文等^[11]利用 uEXPLORER PET/CT 动态显像观察了 16 例肺癌患者在化疗联合免疫治疗后,相关重要脏器(包括肝脏、脾脏、骨髓等)中葡萄糖代谢的适应性变化,揭示了肿瘤患者综合治疗后敏感器官的毒性及不良反应可能的内在分子联系。另外,基于长轴视野 PET/CT 能够在时间和空间上同步示踪显像剂的代谢过程,在开发新药以及新型探针的安全性、生物分布评估中将起重要作用^[12]。Wen 等^[13]利用 uEXPLORER PET/CT 对前列腺癌患者进行了全身⁶⁸Ga-前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)动态分析,对注射⁶⁸Ga-PSMA-11 后 0~60 min 前列腺癌病灶和全身器官的⁶⁸Ga-PSMA-11 摄取特点进行了系统阐述,发现将早期动态⁶⁸Ga-PSMA-11 PET(75~360 s)与常规静态显像相结合,可以避免膀胱生理性⁶⁸Ga-PSMA-11 的干扰,因此能够更好地检出⁶⁸Ga-PSMA-11 摄取相对较低的病理性病变。

三、参数显像技术的发展是全身四维时空分子影像进入临床实践的关键

动态采集和定量分析是核医学分子影像技术的独特优势。利用 PET/CT 动态采集信息建立的动力学模型获得的系列参数可以对靶分子进行定量分析,不仅可以直观地获取受体结合率、葡萄糖绝对摄

取率等绝对定量值,来反映正常机体的生理或病理过程关键分子的变化;还可以通过数学模型中不同参数的生物学意义,来反映正常机体的生理或病理过程中关键分子的代谢过程和作用方式。动态采集和定量分析一直被认为是分子影像技术中更可靠和准确的分析方法^[14]。基于长轴视野 PET/CT 的高灵敏度优势和全身动态采集模式的实现,显像剂在体内生物分布的定量速率常数并使之可视化形成多参数图像已经成为现实,这也是全身四维时空分子影像进入临床实践的关键。基于长轴视野 PET/CT 生成的参数图质量较高,能够直接用于图像分析和诊断^[15]。PET/CT 显像由传统的单参数显像向多参数显像转变,大大提高了 PET 的疾病检测能力^[15-16]。Fu 等^[16]对肺癌患者进行动态长轴视野 PET 扫描后进行了净流向速率(net influx rate, K_i)显像,结果发现肺癌患者的微小淋巴结转移灶在 K_i 显像中较 SUV 显像有更高的靶本比(target-to-background ratio, TBR)和信噪比,因此 K_i 显像对肺癌微小淋巴结转移灶的检出更为灵敏。本期重点号中,迪丽比热·阿迪力等^[17]探讨了¹⁸F-FDG 长轴视野 PET/CT 动态采集获得的时间-活度曲线(time-activity curve, TAC)对肝脏恶性肿瘤诊断的增益价值,结果发现长轴视野 PET/CT 动态显像获得的 TAC 结合 30 min 与 60 min 的 TBR 比值($TBR_{30/60}$)可以为肝肿瘤鉴别诊断提供增益价值;陈若华等^[18]应用长轴视野 PET/CT 对胰腺癌患者⁶⁸Ga-成纤维细胞激活蛋白抑制剂(fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)的动力学参数进行了阐述,结果发现⁶⁸Ga-FAPI-04 的速率常数以及总分布体积在不同部位的变异程度较大,该研究描述的部分正常器官和病变中⁶⁸Ga-FAPI-04 的动力学参数可作为将来动力学分析的重要参考依据。这些初步研究为全身四维时空分子影像进入临床实践提供了潜在应用场景。

四、机遇和挑战

长轴视野 PET/CT 因更高的灵敏度、分辨率及全身各脏器的完整覆盖,不但能产生更好的图像质量、减少辐射剂量和扫描时间,而且使 PET 由传统的单参数显像向多参数显像模式转变,并量化描述过去无法同时观察的各脏器显像剂的动力学及分布的变化,尤其是脏器间特定显像剂分布的相互关系及生理与病理影响,大大拓展了分子影像研究与应用领域。

然而,长轴视野 PET 的广泛应用仍面临着诸多挑战。如虽然长轴视野 PET 可显著减小辐射剂量

和扫描时间,但长轴视野 PET 用于临床诊断的最佳剂量和扫描时间尚未形成共识,各脏器量化分析及复杂的彼此影响尚有待于系统研究;¹⁸F-FDG 及非¹⁸F-FDG 显像剂的研究仍需进一步扩展;通过全身动态 PET 扫描生成多参数图像的扫描步骤、拟合模型等仍缺乏统一的标准;多参数显像的临床意义尚未被充分挖掘;同时,目前生成多参数图像所需动态扫描时间较长,也是限制其在临床广泛应用的重要因素。然而,随着长轴视野 PET 在临床及科研机构应用越来越多,其诸多优势必将得到充分发挥,全身四维时空分子影像将为核医学的蓬勃发展提供更广阔的空间。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈若华:论文撰写;刘建军:论文撰写、经费支持;黄钢:论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Reardon S. Whole-body PET scanner produces 3D images in seconds[J]. *Nature*, 2019, 570(7761): 285-286. DOI:10.1038/d41586-019-01833-z.
- [2] Cherry SR, Badawi RD, Karp JS, et al. Total-body imaging: transforming the role of positron emission tomography[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(381): eaaf6169. DOI:10.1126/scitranslmed.aaf6169.
- [3] Badawi RD, Shi H, Hu P, et al. First human imaging studies with the EXPLORER total-body PET scanner[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(3): 299-303. DOI:10.2967/jnumed.119.226498.
- [4] Zhang X, Cherry SR, Xie Z, et al. Subsecond total-body imaging using ultrasensitive positron emission tomography[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(5): 2265-2267. DOI:10.1073/pnas.1917379117.
- [5] Liu G, Hu P, Yu H, et al. Ultra-low-activity total-body dynamic PET imaging allows equal performance to full-activity PET imaging for investigating kinetic metrics of ¹⁸F-FDG in healthy volunteers[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(8): 2373-2383. DOI:10.1007/s00259-020-05173-3.
- [6] Chen W, Liu L, Li Y, et al. Evaluation of pediatric malignancies using total-body PET/CT with half-dose [¹⁸F]-FDG[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(12): 4145-4155. DOI:10.1007/s00259-022-05893-8.
- [7] 冯莉娟,马欢,鲁霞,等.基于生成对抗网络改善儿童低剂量 PET 图像质量的研究[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(12): 708-712. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220705-00212.
Feng LJ, Ma H, Lu X, et al. Study on improving the quality of low-dose PET images of children based on generative adversarial networks[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(12): 708-712. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220705-00212.
- [8] 赵敏捷,咎柯宇,程召平,等.短采集时间全身 PET/CT 显像在肺部及实质脏器中的临床应用可行性分析[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(12): 713-718. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220714-00228.
Zhao MJ, Zan KY, Cheng ZP, et al. Evaluation on the feasibility of total-body PET/CT imaging with short acquisition time in lungs and parenchymal organs[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(12): 713-718. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220714-00228.
- [9] Rahmim A, Lodge MA, Karakatsanis NA, et al. Dynamic whole-body PET imaging: principles, potentials and applications[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(2): 501-518. DOI:10.1007/s00259-018-4153-6.
- [10] Mei X, Lianghua L, Cheng W, et al. An investigation of the "brain-GI" relationships in Parkinson's disease by imaging dopamine transporter in dynamic ¹¹C-CFT total-body PET/CT[C]. SNMMI, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Vancouver, Canada, 2022.
- [11] 莫奕文,刘慧,魏园,等.全身 PET/CT 动态显像评估局部晚期非小细胞肺癌患者化疗联合免疫治疗后关键脏器的 FDG 动力学变化[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(12): 719-723. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221017-00310.
Mo YW, Liu H, Wei Y, et al. Kinetic metrics changes of FDG in key organs after chemo-immunotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer identified by total-body PET/CT dynamic imaging[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(12): 719-723. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221017-00310.
- [12] Matthews PM, Rabiner EA, Passchier J, et al. Positron emission tomography molecular imaging for drug development[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(2): 175-186. DOI:10.1111/j.1365-2125.2011.04085.x.
- [13] Wen J, Zhu Y, Li L, et al. Determination of optimal ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT imaging time in prostate cancers by total-body dynamic PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(6): 2086-2095. DOI:10.1007/s00259-021-05659-8.
- [14] Gunn RN, Gunn SR, Cunningham VJ. Positron emission tomography compartmental models[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(6): 635-652. DOI:10.1097/00004647-200106000-00002.
- [15] Sari H, Mingels C, Alberts I, et al. First results on kinetic modeling and parametric imaging of dynamic ¹⁸F-FDG datasets from a long axial FOV PET scanner in oncological patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(6): 1997-2009. DOI:10.1007/s00259-021-05623-6.
- [16] Fu F, Li X, Wu Y, et al. Total-body dynamic PET/CT of micro-metastatic lymph node in a patient with lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1678-1679. DOI:10.1007/s00259-020-05121-1.
- [17] 迪丽比热·阿迪力,蔡丹杰,曹炎焱,等.¹⁸F-FDG 全身 PET/CT 动态采集对肝脏恶性肿瘤诊断的增益价值[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(12): 724-728. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220930-00298.
Adili D, Cai DJ, Cao YY, et al. Added value of ¹⁸F-FDG total-body PET/CT dynamic imaging in the diagnosis of liver malignant tumors[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(12): 724-728. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220930-00298.
- [18] 陈若华,杨昕岚,霍砚森,等.全身 PET/CT 动态显像评估胰腺癌患者⁶⁸Ga-FAPI-04 的动力学参数[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(12): 729-733. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221028-00323.
Chen RH, Yang XL, Huo YM, et al. Kinetic metrics of ⁶⁸Ga-FAPI-04 in patients with pancreatic cancer identified by total-body PET/CT dynamic imaging[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(12): 729-733. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221028-00323.

(收稿日期:2022-11-01)