

基于 PET/CT 图像的动物尾静脉渗漏校正方法

闫宇昊 杨治平 全志永 高玉花 康飞 汪静

空军军医大学第一附属医院核医学科, 西安 710032

通信作者: 汪静, Email: 13909245902@163.com

【摘要】目的 建立一种将 PET 图像活度转换为实际活度的尾静脉渗漏校正方法, 以提高 SUV 计算的准确性。**方法** 使用 Nano PET/CT 进行模体显像, 采用有序子集最大期望值迭代法对图像进行三维重建, 使用仪器自带软件分析 PET 图像, 确定最佳扫描时间和 ROI 自动勾画阈值。通过对比模拟公式计算的模拟活度和直接用活度计测量鼠尾的标准活度, 在雄性昆明小鼠 ($n=11$) 上验证模拟方法的准确性, 并探究尾静脉渗漏对 SUV 的影响。采用两独立样本 t 检验分析数据。**结果** 最佳扫描时间为 10 min, 以 SUV_{max} 42% 为阈值进行 ROI 自动勾画。校正公式为: 当 $0.3 \text{ MBq/ml} \leq \text{渗漏浓度} < 6.5 \text{ MBq/ml}$ 时, 实际活度 (MBq) = 图像活度 (MBq) / $(4.48 \times V + 77.05) \times 100$; 当 $6.5 \text{ MBq/ml} \leq \text{渗漏浓度} < 14.8 \text{ MBq/ml}$ 时, 实际活度 (MBq) = 图像活度 (MBq) / $(6.65 \times V + 71.10) \times 100$ 。模拟方法与活度计测量的差异率为 $(6.10 \pm 2.43)\%$ 。在实际操作验证中, SUV 被低估了 $(6.07 \pm 2.67)\%$, 校正后 SUV (0.276 ± 0.078) 与标准 SUV (0.277 ± 0.078) 差异无统计学意义 ($t=0.99, P=0.353$), 而未校正的 SUV (0.264 ± 0.078) 显著低于标准 SUV ($t=7.02, P<0.001$)。**结论** 基于 PET 图像的校正计算方法可实现尾静脉渗漏活度和动物显像 SUV 结果的准确校正。

【关键词】 诊断和治疗物质外渗; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 小鼠

基金项目: 国家自然科学基金 (91959208, 81871379)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220318-00079

Simulation method based on PET image for tail vein extravasation correction

Yan Yuhao, Yang Zhiping, Quan Zhiyong, Gao Yuhua, Kang Fei, Wang Jing

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Wang Jing, Email: 13909245902@163.com

【Abstract】Objective To establish a method for correction of tail vein extravasation based on PET images and to improve the accuracy of SUV. **Methods** The simulation method was established by phantom on Nano PET/CT and images were reconstructed by a three-dimensional ordered-subsets exception maximum algorithm. PET images were analyzed by using the Interview Fusion 1.0 software. The optimal scanning time and the ROI delineated method were found. The accuracy of the simulation method was verified by comparing the activity of simulation method with the mice tail activity measured by the dose calibrator directly on Kunming (KM) mouse ($n=11$). Using the simulation method, the impact of extravasation on SUV was proved. Independent-sample t test was used to analyze data. **Results** Ten minutes was selected as the optimal scanning time and SUV_{max} 42% threshold was selected as the ROI delineated method. The specific correction formula was as follows: actual activity = image activity / $(4.48 \times V + 77.05) \times 100$ ($0.3 \text{ MBq/ml} \leq \text{leakage concentration} < 6.5 \text{ MBq/ml}$); actual activity = image activity / $(6.65 \times V + 71.10) \times 100$ ($6.5 \text{ MBq/ml} < \text{leakage concentration} \leq 14.8 \text{ MBq/ml}$). In the verification experiment, the difference rate between simulated and standard activity was $(6.10 \pm 2.43)\%$. In actual operation verification, SUV was underestimated by $(6.07 \pm 2.67)\%$. The corrected SUV (0.276 ± 0.078) was not significantly different from the standard SUV (0.277 ± 0.078 ; $t=0.99, P=0.353$), while the uncorrected SUV (0.264 ± 0.078) was significantly lower than the standard SUV ($t=7.02, P<0.001$). **Conclusion** The correction calculation method based on PET images can realize the accurate correction of tail vein leakage activity and the SUV results of animal imaging.

【Key words】 Extravasation of diagnostic and therapeutic materials; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Mice

Fund program: National Natural Science Foundation of China (91959208, 81871379)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220318-00079

SUV 是 PET/CT 中应用最广泛的定量参数^[1]。SUV 是区域组织放射性浓度 (Bq/ml) 与注射活度 (Bq) 和体质量 (g) 的比值, 能够反映局部组织摄取

显像剂的能力。通过对比治疗前后的 SUV 变化, 可以早期监测肿瘤对治疗的反应^[2]、评估治疗效果^[3-4], 在肿瘤治疗的临床前研究中具有重要价值。

SUV 受注射活度的影响,在动物实验中,由于操作者熟练度以及动物尾部血管等原因,经常会造成尾静脉渗漏^[5],其发生率为 10%~50%^[6-7],但目前没有精准计算渗漏活度的方法。虽然静脉渗漏可以从图像上观察到,但由于图像显示的活度与真实的活度不相符,需要将图像活度转换为实际活度。本研究通过模体实验,探究多种因素对于转换系数(relative value, RV; 图像活度/实际活度)的影响,建立了一种基于图像活度计算实际活度的模拟方法,并将该方法应用于昆明小鼠尾静脉注射中验证其准确性。

材料与方 法

一、材料与仪器

1. 试剂与仪器。¹⁸F-FDG 由西安江原安迪科正电子技术有限公司提供(放化纯>95%), Nano PET/CT 仪购自匈牙利 Mediso 公司。自制模体(将 5 个 EP 管固定在 15 ml 大试管上)。

2. 实验动物。正常雄性无特殊病原体级昆明小鼠 11 只,4~6 周龄,体质量 20~25 g,由空军军医大学实验动物中心提供。本研究得到空军军医大学实验动物中心福利与伦理委员会批准(批件号: IACUC-20210156)。

二、方法

1. 显像方法。PET 和 CT 图像用 Mediso 图像自动融合软件进行融合,采用有序子集最大期望值迭代法对图像进行三维重建,使用仪器自带 Interview Fusion 1.0 软件分析 PET 图像。

2. 确定最佳扫描时间。在 EP 管中加入 1.0 ml 14.8 MBq ¹⁸F-FDG 溶液,之后行静态扫描,扫描时间分别为 1、3、5、10 和 15 min。

3. 确定 ROI 自动勾画阈值。通过使用不同的 SUV_{max} 百分阈值来确定合适的 ROI 勾画方法,使得 ROI 的体积与溶液的实际体积一致。

4. 渗漏浓度和体积对 RV 的影响。向自制模体中分别加入 1.5、1.0、0.5、0.3 和 0.1 ml 的¹⁸F-FDG 溶液(51.6 MBq/ml),通过自然衰变获得 25.8、14.8、6.5、3.2、1.1 和 0.3 MBq/ml 的¹⁸F-FDG 溶液。绘制不同浓度条件下的 RV-渗漏体积(V)曲线,通过线性拟合的方法,获得不同浓度范围下具体的模拟校正公式。

5. 昆明小鼠尾静脉验证实验。小鼠禁食 6 h,在全身麻醉下使用 30 号针头通过尾静脉进行静脉注射。注射体积保持在 0.1 ml 以下,注射活度为(7.6±0.7) MBq,注射 20 min 后在体积分数 2% 异氟烷持

续麻醉下进行静态扫描,扫描时间和勾画方法由模体实验获得。扫描完成后立即实施安乐死,获得鼠尾。标准渗漏活度由活度计直接测量鼠尾得到。通过图像获得渗漏体积和渗漏浓度,带入校正公式校正后获得模拟活度。将图像的模拟活度与实际活度进行比较,以评估模拟方法的准确性。

6. 渗漏对 SUV 的影响。使用模拟方法校正注射活度,探究尾静脉渗漏对 SUV 的影响。标准 SUV=区域组织放射性浓度×体质量/(总注射活度-活度计测量鼠尾活度);校正 SUV=区域组织放射性浓度×体质量/(总注射活度-模拟校正公式计算鼠尾活度);未校正 SUV=区域组织放射性浓度×体质量/总注射活度。SUV 低估率=(校正 SUV-未校正 SUV)/校正 SUV×100%。

7. 统计学处理。使用 GraphPad Prism 8.0 软件分析数据。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。2 组间比较采用两独立样本 *t* 检验,校正前后比较采用配对样本 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 最佳扫描时间(图 1)。在 1~10 min 范围内,随着扫描时间的增加,RV 逐渐增加。当扫描时间达到 10 min 时,达到平台期。10 和 15 min 扫描下的 RV 分别是(80.53±0.33)%和(80.45±0.28)%,差异无统计学意义(*t*=-0.66,*P*=0.773)。为了保证机器有足够的计数且不浪费时间,选择 10 min 作为扫描时间。

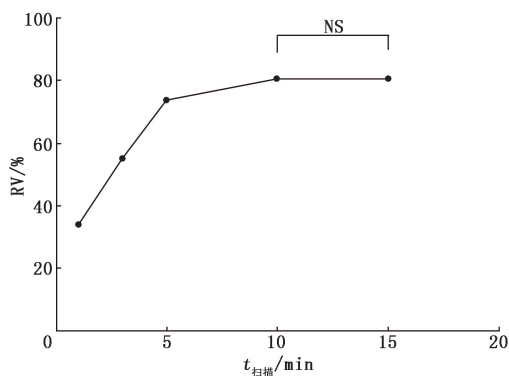


图 1 扫描时间对转换系数(RV)的影响。NS 为差异无统计学意义

2. ROI 勾画方法(图 2)。随着 SUV_{max} 百分阈值的增加,ROI 体积逐渐减小。在 SUV_{max} 42% 时,ROI 体积与实际溶液体积最接近,因此选择 SUV_{max} 42% 阈值作为 ROI 勾画方法。

3. 渗漏浓度和体积对 RV 的影响。当渗漏浓度>14.8 MBq/ml 时,由于仪器计数问题,图像模拟活度准

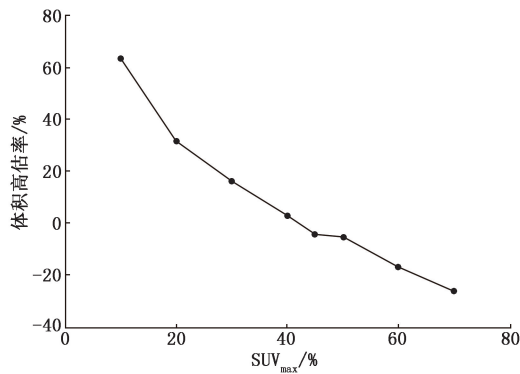


图 2 SUV_{max} 百分阈值对 ROI 体积的影响

准确性不足,无法进行模拟方法;当渗漏浓度 <6.5 MBq/ml 时,不同渗漏浓度组的 RV-V 关系大致相同,渗漏浓度对 RV 影响不大。在同一渗漏浓度下,随着体积的增加,RV 逐渐增加(图 3)。当 0.3 MBq/ml \leq 渗漏浓度 <6.5 MBq/ml 时,RV-V 线性回归方程为 $Y=4.58X+77.05$ (图 4A),实际活度(MBq)=图像活度(MBq)/(4.48 \times V+77.05) \times 100;当 6.5 MBq/ml \leq 渗漏浓度 <14.8 MBq/ml 时,RV-V 线性回归方程为 $Y=6.65X+71.10$ (图 4B),实际活度(MBq)=图像活度(MBq)/(6.65 \times V+71.10) \times 100。

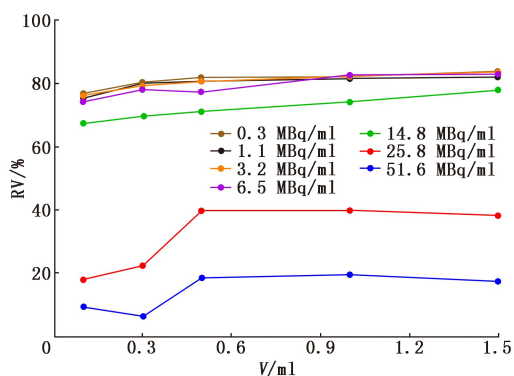


图 3 不同渗漏浓度条件下,转换系数(RV)与体积的关系

4. 模拟公式尾静脉渗漏验证。渗漏浓度范围为 $0.37\sim 2.18$ MBq/ml,通过图像和校正公式模拟计算出的尾静脉渗漏的活度为 (0.48 ± 0.21) MBq,标准活度与模拟活度的差异率为 $(6.10\pm 2.43)\%$ 。

5. 尾静脉渗漏对于 SUV 的影响。正常情况下,尾静脉渗漏活度不高,大部分在注射活度的 5% 左右,尾静脉外渗对 SUV 的影响较小,SUV 低估率为 $(6.07\pm 2.67)\%$;最大渗漏活度是注射活度的 12% ,SUV 低估率为 12.03% 。未校正 SUV (0.264 ± 0.078) 显著低于标准 SUV $(0.277\pm 0.078; t=7.02, P<0.001)$,校正后 SUV (0.276 ± 0.078) 与标准 SUV 差异没有统计学意义 $(t=0.99, P=0.353)$,结果表明渗

漏活度越大,对 SUV 的影响越大。

讨 论

本研究通过体外的模体实验,建立了一种基于图像的活度计算方法。由于过短的扫描时间可能导致仪器计数不足,影响图像模拟活度的准确性,而过长的扫描时间会导致浪费,因此首先确立了扫描时间。为了避免不同操作者勾画造成的差异,选择了阈值勾画方法。由于部分容积效应,选择不同的 SUV_{max} 百分阈值可能会导致体积的高估和低估,本研究组通过实验找到了与标准体积相近的百分比阈值(SUV_{max} 42%)。在动物实验中,尾静脉渗漏的放射性浓度是未知的,不能用放射性浓度作为变量。但是,实际体积可以通过 ROI 体积获得。因此体积被确定为变量。最高浓度设置为动物实验的注射浓度,为 51.6 MBq/ml;选择 0.3 MBq/ml 作为最低浓度,当发生尾静脉外渗时,影响可以忽略不计。最终得到了在 2 种渗漏浓度范围内,以体积为变量的 RV-V 校正公式。该方法可用于动物尾静脉渗漏的校正,且通过昆明小鼠尾静脉注射实验验证出该模拟方法的准确性较好。

通过小鼠尾部图像可以发现,所有小鼠均有不同程度的静脉渗漏,均会对 SUV 造成不同程度的低估,最大低估率为 12.03% ,通过模拟校正方法校正后的 SUV 与标准 SUV 差异没有统计学意义,而未校正的 SUV 显著低于标准 SUV。

尾静脉注射是动物实验中最常用的注射方法,一方面可以用于动态显像,另一方面可以在动物清醒时操作^[8]。传统检查渗漏的方法主要依赖主观判断,如血管变化、注射阻力、是否出现皮丘等,这种方法虽然可以发现渗漏,但无法准确获得渗漏活度,对 SUV 进行校正。有研究指出,可以在发生较大渗漏时,在扫描结束后将鼠尾取下,测量鼠尾活度并进行校正,但该方法局限性较大,无法持续追踪动物状态的变化,还可能造成动物的浪费^[7]。本研究通过图像模拟计算渗漏活度,进而准确地校正 SUV。

本研究方法需要对动物尾部注射点进行扫描,然而并非所有动物实验都会囊括鼠尾;此外,采集鼠尾可能会导致扫描床位的增加,延长扫描时间,对此可以采取以下 2 种方法:(1)可以将鼠尾放于老鼠的身侧,在扫描躯干时可以扫描到鼠尾;(2)在标准扫描前或扫描完成后,对鼠尾进行一次额外的扫描。本研究方法可以作为一种小动物 PET/CT 扫描的质量控制流程,以提高 SUV 的准确性。

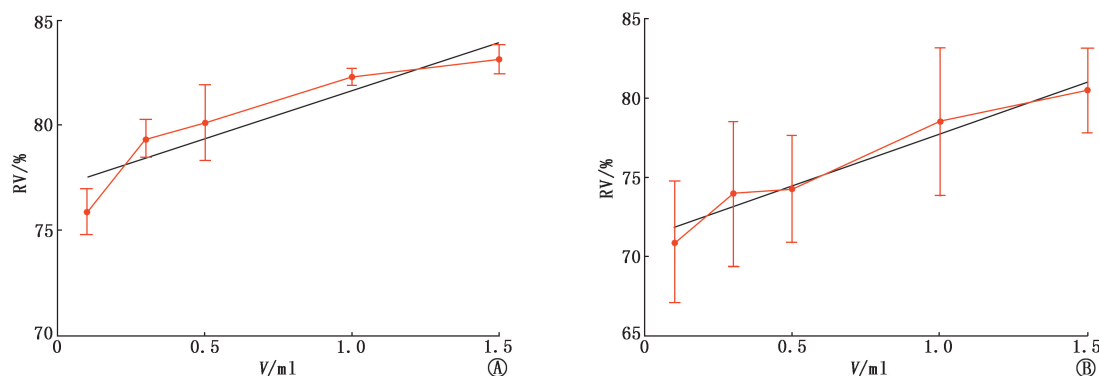


图4 不同浓度条件下转换系数(RV)-渗漏体积(V)线性拟合图。A.当0.3 MBq/ml ≤ 渗漏浓度 < 6.5 MBq/ml 时,RV-V 大致满足线性关系,线性回归方程为 $Y=4.58X+77.05$; B.当6.5 MBq/ml ≤ 渗漏浓度 < 14.8 MBq/ml 时,RV-V 大致满足线性关系,线性回归方程为 $Y=6.65X+71.10$

本研究也有一定的局限性,本次实验采用麻醉条件下注射的方法,因此渗漏程度较低。但部分动物实验需要在动物清醒的条件下注射,可能会发生较大渗漏。在这种极端条件下,即使进行了校正,由于实际注射活度过低,探针的分布和结合也可能与正常不同,并且会影响图像的质量和信噪,这种类似于低剂量 PET 图像,可通过深度学习等方法来提高图像质量^[9-10]。如果实在无法提高图像质量或由于“低剂量”导致数据结果异常,也可通过计算渗漏活度,有理有据地将这类数据剔除。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 闫宇昊:研究实施、数据分析、论文撰写;杨治平、全志永、高玉花:数据采集;康飞:论文修改、研究指导;汪静:研究指导、经费支持

参 考 文 献

- [1] Lucignani G, Paganelli G, Bombardieri E. The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective[J]. Nucl Med Commun, 2004, 25(7): 651-656. DOI:10.1097/01.mnm.0000134329.30912.49.
- [2] Liu H, Sun H, Zhang B, et al. ¹⁸F-FDG PET imaging for monitoring the early anti-tumor effect of albendazole on triple-negative breast cancer[J]. Breast Cancer, 2020, 27(3): 372-380. DOI: 10.1007/s12282-019-01027-5.
- [3] 乔文礼,陈香,刘长存,等. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在原发性胃肠道淋巴瘤中期疗效与预后评估中的价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(4): 202-208. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220209-00036. Qiao WL, Chen X, Liu CC, et al. Value of ¹⁸F-FDG PET/CT in
- the interim therapeutic and prognostic evaluation of primary gastrointestinal lymphoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(4): 202-208. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220209-00036.
- [4] Van Simaey G, Doumont G, De Maeseneire C, et al. [¹⁸F]-JK-PSMA-7 and [¹⁸F]-FDG tumour PET uptake in treated xenograft human prostate cancer model in mice[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(6): 1773-1784. DOI: 10.1007/s00259-020-05169-z.
- [5] Nanni C, Pettinato C, Ambrosini V, et al. Retro-orbital injection is an effective route for radiopharmaceutical administration in mice during small-animal PET studies[J]. Nucl Med Commun, 2007, 28(7): 547-553. DOI:10.1097/MNM.0b013e3281fbd42b.
- [6] Lasnon C, Dugué AE, Briand M, et al. Quantifying and correcting for tail vein extravasation in small animal PET scans in cancer research: is there an impact on therapy assessment? [J]. EJNMMI Res, 2015, 5(1): 61. DOI:10.1186/s13550-015-0141-z.
- [7] Vines DC, Green DE, Kudo G, et al. Evaluation of mouse tail-vein injections both qualitatively and quantitatively on small-animal PET tail scans[J]. J Nucl Med Technol, 2011, 39(4): 264-270. DOI: 10.2967/jnmt.111.090951.
- [8] Steel CD, Stephens AL, Hahto SM, et al. Comparison of the lateral tail vein and the retro-orbital venous sinus as routes of intravenous drug delivery in a transgenic mouse model[J]. Lab Anim (NY), 2008, 37(1): 26-32. DOI:10.1038/labani0108-26.
- [9] Machado M, Menezes VO, Namias M, et al. Protocols for harmonized quantification and noise reduction in low-dose oncologic ¹⁸F-FDG PET/CT imaging[J]. J Nucl Med Technol, 2019, 47(1): 47-54. DOI:10.2967/jnmt.118.213405.
- [10] Zhou L, Schaefferkoetter JD, Tham I, et al. Supervised learning with cyclegan for low-dose FDG PET image denoising[J]. Med Image Anal, 2020, 65: 101770. DOI: 10.1016/j.media.2020.101770.

(收稿日期:2022-03-18)