

- myopathy[J]. Radiology, 2023, 306(2): e221052. DOI: 10.1148/radiol.221052.
- [38] Shi X, Lin X, Huo L, et al. Cardiac fibroblast activation in dilated cardiomyopathy detected by positron emission tomography[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(2): 881-884. DOI:10.1007/s12350-020-02315-w.
- [39] Lin K, Chen X, Xue Q, et al. Diffuse uptake of [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI in the left heart in a patient with hypertensive heart disease by PET/CT[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(6): 3596-3598. DOI:10.1007/s12350-021-02646-2.
- [40] Wang G, Yang Q, Wu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity in pressure overload heart failure using [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(2): 465-474. DOI:10.1007/s00259-022-05984-6.
- [41] Song W, Zhang X, He S, et al. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET visualize heart failure: from mechanism to clinic[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(2): 475-485. DOI:10.1007/s00259-022-05994-4.
- [42] Xi XY, Wang L, Liu A, et al. Myocardial fibroblast activation imaging in light chain cardiac amyloidosis[J]. J Nucl Cardiol, 2023, 30(4): 1690-1692. DOI:10.1007/s12350-022-02963-0.
- [43] Wu S, Pang Y, Zhao L, et al. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT versus <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for the evaluation of disease activity in Takayasu arteritis[J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(10): 847-849. DOI:10.1097/RLU.0000000000003692.
- [44] Wang YL, Wang L, Dong Z, et al. Cardiac fibroblast activation in Fabry disease on <sup>18</sup>F-fibroblast activation protein inhibitor positron emission tomography/computed tomography imaging[J]. Eur Heart J Case Rep, 2022, 6(11): ytac419. DOI:10.1093/ehjcr/ytac419. (收稿日期:2022-12-05)

## PET 双显像剂分离方法研究进展

龚坦<sup>1</sup> 尚斐<sup>1</sup> 刘帅<sup>1</sup> 霍力<sup>2</sup>

<sup>1</sup>北京理工大学医学技术学院,北京 100081;<sup>2</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730

通信作者:霍力, Email: huoli@pumch.cn

**【摘要】** 双显像剂 PET 显像能够为疾病诊断提供更为全面的临床信息。如何通过单次显像实现双显像剂显像是当前核医学领域研究热点,其核心技术问题是在混合显像剂信号中准确分离出单一显像剂信息。近 20 年来,不同显像剂的分离方法不断被提出,2 种显像剂之间的注射间隔也在不断缩短。该文对近年来提出的双显像剂分离技术进行汇总,介绍了代表性技术的实现手段,总结了各种方法的优势,并展望其发展方向。

**【关键词】** 正电子发射断层显像术;图像处理;计算机辅助;发展趋势

**基金项目:**国家自然科学基金(82102136)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230307-00052

### Research progress on PET dual-tracer separation methods

Gong Tan<sup>1</sup>, Shang Fei<sup>1</sup>, Liu Shuai<sup>1</sup>, Huo Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Medical Technology, Beijing Institution of Technology, Beijing 100081, China; <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

Corresponding author: Huo Li, Email: huoli@pumch.cn

**【Abstract】** Dual-tracer PET imaging can provide more comprehensive clinical information for disease diagnosis. How to achieve dual-tracer imaging through single imaging session is one of the hot topics in the field of nuclear medicine. The key issues in achieving dual-tracer imaging with a single scan is the accurate separation of single-tracer information from the mixed tracer signal. In the last two decades, separation methods for different tracers have been proposed, and the injection interval between two tracers was reduced. This paper summarizes recent dual-tracer separation methods. The basic principles, features and advantages of separation methods are analyzed. Besides, the outlook on the future development of dual-tracer separation is also discussed in the present review.

**【Key words】** Positron-emission tomography; Image processing, computer-assisted; Trends

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82102136)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230307-00052

PET 显像已成为肿瘤诊疗中不可或缺的显像技术,双显像剂显像可为疾病诊断提供更全面的信息<sup>[1-4]</sup>。目前,临床中双显像剂显像是通过 2 次单一显像剂显像来实现,患者需进行 2 次 PET 显像。该种方式耗时长、检查成本高,如何通

过单次显像实现双显像剂显像已成为临床中亟待解决的问题。双显像剂单次 PET 显像的核心问题是在混合图像上实现 2 种显像剂信号的分离。目前有 2 种方法:基于前端物理层面和基于数据后处理。本文对近年来的双显像剂分离技

术进行汇总,介绍了代表性技术的实现手段,总结方法优势并展望发展方向。

一、基于前端物理层面的 PET 双显像剂信号分离

该法是在设备和放射性核素的选择上进行调整,从而在物理层面实现不同显像剂信号分离<sup>[5-8]</sup>。常见放射性核素<sup>18</sup>F、<sup>11</sup>C 和<sup>15</sup>O 均为纯正电子发射核素,在发生正电子衰变时仅发射 1 个正电子。该正电子与组织中电子发生湮灭反应,所产生的成对湮灭光子被 PET 探测器检测而实现显像。而<sup>60</sup>Cu 以及<sup>38</sup>K 等一些非纯正电子发射核素在发生正电子衰变时会产生 1 个额外的高能瞬发  $\gamma$  光子。基于前端物理层面的双显像信号分离方法利用这一特性实现 2 种信号的分离;双显像剂由 1 种纯正电子发射核素以及 1 种非纯正电子发射核素组成,通过由瞬发  $\gamma$  光子和湮灭光子组成的三重符合事件计算得到非纯正电子发射核素占比<sup>[5-6]</sup>。部分研究则是通过改进探测器直接实现对瞬发  $\gamma$  光子的检测区分<sup>[7-8]</sup>。然而,基于前端物理层面的双显像剂信号分离方法限制了显像剂的选择,适用性有限。

二、基于数据后处理的双显像剂信号分离

基于数据后处理的方法通过对合成信号组成成分求解来

实现 PET 双显像剂信号的分离。该法可分为 2 类:基于传统方法和基于神经网络与树模型。表 1 列出了 2001 年以来基于数据后处理方法在活体上进行双显像剂分离的相关研究。

1.基于传统方法的 PET 双显像剂信号分离。(1)该方法的数学描述。传统方法的流程如图 1 所示。已知混合显像剂信号、显像剂的半衰期和显像剂在体内的衰减模型求解过程如下: $A_{\alpha}(t)=f(t;\theta_{\alpha})$  ..... (1)  
 $A_{\beta}(t)=f(t;\theta_{\beta})$  ..... (2)  
 $A_{dual}(t)=A_{\alpha}(t)+A_{\beta}(t)$  ..... (3)  
 其中, $A_{\alpha}(t)$ 与 $A_{\beta}(t)$ 分别为显像剂 $\alpha$ 与显像剂 $\beta$ 在体内的时间活度曲线(time-activity curve, TAC)。 $\hat{A}(t)$ 为图像测量的显像剂总活度,随后通过最小化目标函数,求解目标参数 $\theta=\{\theta_{\alpha},\theta_{\beta}\}$ ,进而得到 $A_{\alpha}(t)$ 与 $A_{\beta}(t)$ 。目标参数求解如下:  
 $\theta=arg\,min\sum_i|\hat{A}_{dual}(t_i)-A_{dual}(t_i)|^2$  ..... (4)

TAC 的建模主要分为 2 种:①忽略显像剂在体内的动力学效应,仅考虑显像剂放射性衰变的简易模型;②反映药代动力学的平行房室模型。简易模型以指数衰减模型为例,假设显像剂在体内组织间交换已经达到平衡,仅考虑衰变引起的活度减少,单一显像剂 TAC 建模如下:

表 1 2001 年以来 PET 双显像剂分离的相关研究

研究目标	研究对象	显像剂名称及剂量	信号获取方式	方法	有效分离最小时间间隔	参考文献
脑缺血代谢与血流	大鼠	<sup>18</sup> F-FDG(18.5~37.0 MBq)+ <sup>13</sup> N-ammonia(74~222 MBq)	单次显像 <sup>a</sup>	指数衰减模型	60 min	[9]
帕金森病早期鉴别诊断	恒河猴	<sup>18</sup> F-FDG(74 MBq)+ <sup>11</sup> C-raclopride(148 MBq)	单次显像 <sup>a</sup>	动态序列广义因子分析	58 min	[10]
分离方法研究	小鼠	<sup>18</sup> F-FDG(2.75 MBq)+ <sup>18</sup> F-FDOPA(1.73 MBq)	单次显像 <sup>a</sup>	基追踪	20 min	[11]
心肌血流测量	健康受试者	静息 <sup>13</sup> N-ammonia(699.3 MBq)+腺苷负荷 <sup>13</sup> N-ammonia(691.9 MBq)	单次显像 <sup>a</sup>	外推法	10 min	[12]
监测肿瘤治疗反应	小鼠	<sup>18</sup> F-Alfatide II+ <sup>18</sup> F-FDG(均 3.7 MBq)	单次显像 <sup>a</sup>	外推法	40 min	[13]
多巴胺系统	健康受试者	<sup>11</sup> C-FMZ+ <sup>11</sup> C-DTBZ 或 <sup>11</sup> C-FMZ+ <sup>11</sup> C-PMP(均 333~555 MBq)	单次显像 <sup>a</sup>	平行房室模型	15 min	[14]
肿瘤血流及缺氧	健康受试者与犬	<sup>62</sup> Cu-PTSM+ <sup>62</sup> Cu-ATSM(均 259~370 MBq)	2 次显像叠加模拟 <sup>b</sup>	平行房室模型	10 min	[15]
分离方法研究	肿瘤犬	<sup>18</sup> F-FDG(188.7 MBq)+ <sup>62</sup> Cu-PTSM(173.9 MBq)+ <sup>62</sup> Cu-ATSM(188.7 MBq)	2 次显像叠加模拟 <sup>b</sup>	平行房室模型	10 min	[16]
肿瘤代谢及增殖活性	原发性脑肿瘤患者	<sup>18</sup> F-FDG(288.6 MBq)+ <sup>18</sup> F-FLT(181.3 MBq)	2 次显像叠加模拟 <sup>b</sup>	平行房室模型	30 min	[17]
分离方法研究	小鼠	<sup>18</sup> F-FLT+ <sup>18</sup> F-FDG(均 10~15 MBq)	2 次显像叠加模拟 <sup>b</sup>	平行房室模型	15 min	[18]
分离方法研究	非小细胞肺癌患者	<sup>18</sup> F-FLT(185 MBq)+ <sup>18</sup> F-FDG(555 MBq)	单次显像 <sup>a</sup>	平行房室模型	16 min	[19]
分离方法研究	健康受试者	<sup>11</sup> C-FMZ+ <sup>11</sup> C-DTBZ 或 <sup>11</sup> C-FMZ+ <sup>11</sup> C-PMP(均 444 MBq)	单次显像 <sup>a</sup>	平行房室模型	20 min	[20]
分离方法研究	恒河猴	<sup>18</sup> F-FDG(150 MBq)+ <sup>18</sup> F-BCPP-EF(240 MBq)	2 次显像叠加模拟 <sup>b</sup>	深度学习	无间隔	[21]
神经内分泌肿瘤 SSTR2 显像	神经内分泌肿瘤患者	<sup>18</sup> F-FDG(236~334 MBq)+ <sup>68</sup> Ga-DOTATATE(119~196 MBq)	2 次显像叠加模拟 <sup>b</sup>	机器学习(XGBoost)	5 min	[22]

注:<sup>a</sup>为双显像剂注射,<sup>b</sup>为单一显像剂注射;<sup>11</sup>C-PMP 为 N-<sup>11</sup>C-甲基哌啶基丙酸酯,<sup>18</sup>F-BCPP-EF 为 2-叔丁基-4-氯-5-[6-[2-(2-[<sup>18</sup>F]氟乙氧基)-乙氧基]-吡啶-3-基甲氧基]-2H-吡嗪-3-酮,<sup>18</sup>F-FDOPA 为 L-3, 4-二羟基-6-[<sup>18</sup>F]氟-苯丙氨酸,Alfatide 为阿法肽,ammonia 为氨,ATSM 为二乙酰-双(N<sup>4</sup>-甲基氨基硫脲),DOTATATE 为 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽,DTBZ 为二氢丁苯那嗪,FLT 为氟脱氧胸苷,FMZ 为氟马西尼,PTSM 为丙酮醛-双(N<sup>4</sup>-甲基氨基硫脲),raclopride 为雷氯必利,SSTR2 为生长抑素受体亚型 2,XGBoost 为极端梯度提升

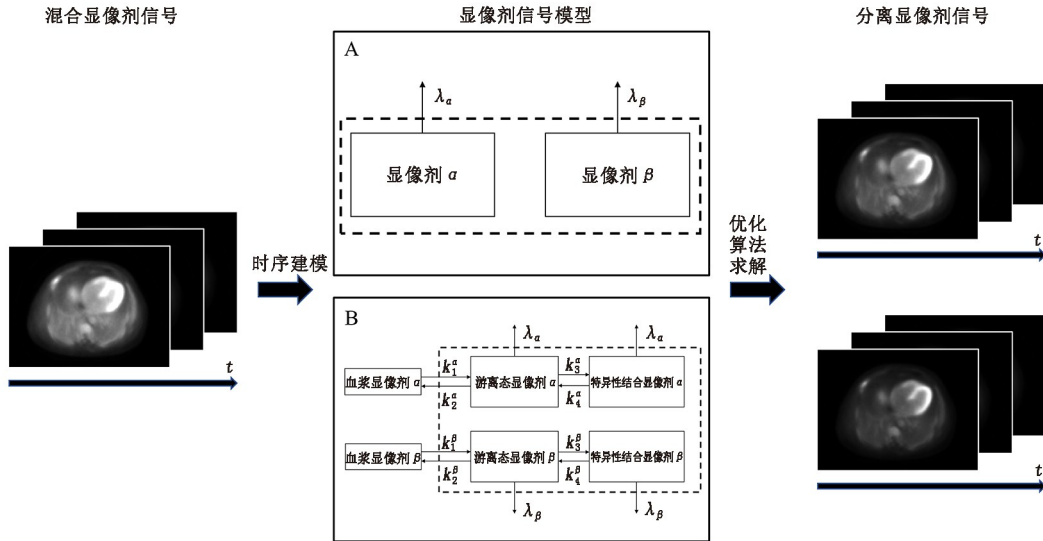


图 1 传统双显像剂信号分离流程图。A.指数衰减模型;B.平行双显像剂房室模型。其中  $\lambda$  表示显像剂放射性核素衰变速率,  $\{k_1, k_2, k_3\}$  表示显像剂动力学参数

$A(t) = m \times e^{-\lambda t}$  ..... (5)  
 其中,核素衰变速率  $\lambda$  为已知量,初始活度  $m$  为求解目标。

平行双显像剂房室模型将显像剂在组织间的摄取、交换与清除纳入到模型中,可更准确地反映药物在体内的代谢过程。以不可逆双组织室模型为例,单一显像剂 TAC 建模如下:

$$A(t) = \left\{ \frac{k_1}{k_2 + k_3} [k_3 e^{-\lambda t} + k_2^{- (k_2 + k_3 + \lambda) t}] \right\} \otimes b(t) \dots\dots\dots (6)$$

其中,核素衰变速率  $\lambda$  与动脉输入函数(arterial input function, AIF)  $b(t)$  为已知量,  $\{k_1, k_2, k_3\}$  为需求解的动力学参数。

(2) 基于简易模型的 PET 双显像剂信号分离。1982 年, Huang 等<sup>[23]</sup> 第 1 次利用指数衰减模型实现双显像剂的信号分离, 分别实现了 <sup>13</sup>N-氨(ammonia) 与 <sup>18</sup>F-FDG、<sup>68</sup>Ga] Ga (III) 溶液与 <sup>64</sup>Cu] Cu (II) 溶液、<sup>13</sup>N-ammonia 与 <sup>68</sup>Ga] Ga (III) 溶液的信号分离。2005 年, 研究者尝试使用主成分分析法对 <sup>18</sup>F-FDG、<sup>11</sup>C-乙酸盐 (acetate)、<sup>62</sup>Cu-二乙酰-双(N<sup>4</sup>-甲基氨基硫脲) [diacetyl-bis (N<sup>4</sup>-methylthiosemicarbazone), ATSM]、<sup>62</sup>Cu-丙酮醛-双(N<sup>4</sup>-甲基氨基硫脲) [pyruvaldehyde-bis (N<sup>4</sup>-methylthiosemicarbazone), PTSM] 4 种显像剂之间不同组合的双显像信号进行分离, 但该方法十分依赖于显像剂的注射间隔及注射顺序<sup>[24]</sup>。2007 年, Kudomi 等<sup>[25]</sup> 分别通过线性模型以及指数模型实现对 <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 和 <sup>15</sup>O-O<sub>2</sub> 的 AIF 分离。2011 年, Figueiras 等<sup>[9]</sup> 使用指数衰减模型在大鼠上实现了 <sup>13</sup>N-ammonia 与 <sup>18</sup>F-FDG 的分离。2013 年, El Fakhri 等<sup>[10]</sup> 使用动态序列广义因子分析实现了 <sup>18</sup>F-FDG 和 <sup>11</sup>C-雷氯必利 (raclopride) 的分离, 研究结果表明: 当 2 种显像剂半衰期存在显著差异时, 2 种显像剂的注射间隔可缩短至 1~2 min。2017 年, Bell 等<sup>[11]</sup> 使用显像剂 AIF 构建基函数, 利用基追踪方法实现 L-3, 4-二羟基-6-[<sup>18</sup>F] 氟-苯丙氨酸 (L-3, 4-dihydroxy-6-[<sup>18</sup>F] fluorophenylalanine, <sup>18</sup>F-FDOPA) 和 <sup>18</sup>F-FDG 的分离。

在 2 种显像剂注射间隔期间获得第 1 种显像剂的 AIF 进行单一显像剂动力学参数拟合, 外推得到 TAC, 再使用整体 TAC 减去第 1 种显像剂的 TAC 实现 2 种信号分离的思路

同样可行, 这一类方法被称为外推法或是背景减法<sup>[12-13, 26]</sup>, 该方法是对未混合部分的显像剂信号进行建模, 本质是利用时间差进行解耦。虽然外推法分离双显像剂信号更加简便, 但 2 种显像剂注射必须要有一定的时间间隔, 以保证先注射显像剂动力学参数拟合的准确性。

(3) 基于平行房室模型的 PET 双显像信号分离。基于衰减特性构建的模型不能够反映显像剂在体内的代谢过程, 因此有研究者采用平行房室模型实现双显像剂信号的分离。该方法先获得单一显像剂的 AIF, 随后在 2 种显像剂结合的模型上实现双显像剂信号的分离。Koeppel 等<sup>[14]</sup> 在模拟实验、霍夫曼脑部模型和 32 名健康受试者上分别进行了 <sup>N-11</sup>C-甲基哌啶基丙酸酯 (<sup>N-11</sup>C-methylpiperidinyl propionate, <sup>11</sup>C-PMP) 和 <sup>11</sup>C-氟马西尼 (flumazenil, FMZ)、<sup>11</sup>C-二氢丁苯那嗪 (dihydrotrabenazine, DTBZ) 和 <sup>11</sup>C-FMZ 的分离, 证明了平行双显像剂房室模型在双显像剂信号分离中的可行性。该研究还表明, 随着注射间隔 (10、15 及 20 min) 的缩短, 双显像剂信号分离质量明显降低。2006 年, 研究者利用平行双显像剂房室模型对 <sup>62</sup>Cu-PTSM 和 <sup>62</sup>Cu-ATSM 进行分离, 注射间隔 10 min 情况下分离得到的图像与单一显像剂显像的结果相近<sup>[15]</sup>。2009 年, Black 等<sup>[16]</sup> 使用 <sup>18</sup>F-FDG、<sup>62</sup>Cu-PTSM、<sup>62</sup>Cu-ATSM 对肿瘤犬进行 3 次 PET 显像, 将获得的 3 组单一显像剂信号以 10 min 时间间隔相加来模拟 3 种显像剂混合信号, 采用平行多显像剂房室模型对混合信号实现分离。2013 年, Kadmas 等<sup>[17]</sup> 使用平行双显像剂房室模型对 <sup>18</sup>F-氟脱氧胸苷 (fluorothymidine, FLT) 与 <sup>18</sup>F-FDG 进行了分离, 结果显示两者在 30 min 间隔注射时可行分离。

平行双显像剂房室模型需要求解 2 种显像剂的动力学参数, 参数繁多, 求解困难。Cheng 等<sup>[18]</sup> 和 Zhang 等<sup>[19]</sup> 分别提出了减少参数的方法对模型进行优化, 均取得了较好的效果。

在采用平行双显像剂房室模型进行信号分离时, 需要先进行动脉采血, 使用固相萃取柱或是辛醇萃取法进行分离, 再通过井式计数器获得 2 个显像剂的 AIF<sup>[14-16]</sup>。该流程较为复杂, 难以在临床中推广使用。Joshi 等<sup>[20]</sup> 利用局部组织

区域显像剂的积累速率乘以比例系数替代 AIF,并成功实现了无创的<sup>11</sup>C-FMZ 和<sup>11</sup>C-DTBZ、<sup>11</sup>C-FMZ 和<sup>11</sup>C-PMP 的分离,在一定区域中 TAC 的误差小于 10%。

2.基于神经网络与树模型的 PET 双显像信号分离方法。传统的双显像剂信号分离方法需要足够的注射间隔,限制了其在临床中的应用。近些年,以神经网络与树模型为代表的机器学习方法,因具有较强的特征提取能力,被广泛应用于双显像剂信号分离中。深度神经网络通常使用测量得到的混合双显像剂图像作为网络输入,以单一显像剂图像作为“金标准”对网络进行监督学习,利用训练后的网络实现双显像剂信号分离。2017 年,Ruan 和 Liu<sup>[27]</sup>提出了堆叠自动编码器(stacked autoencoder, SAE)分离双显像剂信号,网络由多层全连接层组成,其模拟生成了双显像剂同时注射的图像,并通过 SAE 实现了双显像剂信号的分离。随后,研究者受到语音信号分离的启发,使用由堆叠的受限玻尔兹曼机组成的深度置信网络(deep belief networks, DBNs)对相同半衰期的 2 种显像剂信号实现了分离<sup>[28-29]</sup>。2019 年,Xu 和 Liu<sup>[30]</sup>使用三维卷积神经网络,同时实现了图像重建与双显像剂信号分离任务,对模拟的<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>18</sup>F-FLT 双显像剂信号分离,在手工勾画的 ROI 上平均相对误差在 12% 以内,而对模拟的<sup>62</sup>Cu-ATSM 与<sup>62</sup>Cu-PTSM 双显像剂信号实现分离后,在手工勾画的 ROI 上平均相对误差在 6% 以内。2022 年,Tong 等<sup>[21]</sup>提出基于门控循环单元(gated recurrent unit, GRU)的深度神经网络分离方法,对模拟的<sup>18</sup>F-FDG 和 2-叔丁基-4-氯-5-[6-[2-(<sup>18</sup>F)氟乙氧基]-乙氧基]-吡啶-3-基甲氧基]-2H-咪唑-3-酮}2-tert-butyl-4-chloro-5-[6-[2-(<sup>18</sup>F-fluoroethoxy)-ethoxy]-pyridin-3-ylmethoxy]-2H-pyridazin-3-one, <sup>18</sup>F-BCPP-EF 双显像剂信号实现分离,平均相对误差均在 6% 以内,优于 SAE 网络和传统外推法。此外,2022 年,Ding 等<sup>[22]</sup>使用极端梯度提升(extreme gradient boosting, XGBoost)框架,利用动态 PET 图像中的时序信息,实现了 5 min 注射间隔的<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>68</sup>Ga-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE)的信号分离。以上研究中,混合信号均是由单一显像剂信号直接叠加模拟生成。上述研究提示设计合适的网络框架和损失函数对双显像剂分离的精度尤为重要。

### 三、总结与展望

目前,有许多显像剂应用于常规临床诊断,将 2 种不同的显像剂结合起来可以为诊断和预后评估提供增益价值<sup>[31-33]</sup>。双显像剂显像已在临床诊疗中展现出实用性,亟需效果优异的分离技术进一步支撑其在临床推广使用。

在传统的显像剂分离方法中,平行多显像剂模型方法需要提供 2 种显像剂的 AIF,因此需在患者进行 PET 显像时接受有创的动脉血采集。如何无创地获取双显像剂的 AIF 将是后续研究的重点。混合的语音信号分离技术和双显像剂信号分离均需要从时序信息中提取分离信号的特征,或可借鉴语音信号分离方法来分离双显像剂。未来深度学习方法或将成为双显像剂分离的主流工具,如何调整网络框架或损失函数来提升双显像剂信号分离效果也将成为研究重点。

迄今为止,针对双显像剂分离的研究均展现出较为理想的结果。然而,各个研究中模拟数据所用的模型、药物组合和药物间注射间隔等均存在差异,所用的评价方法也各不相同,导致方法之间很难进行比较。混合药物在体内的代谢和运输中产生的相互影响未知,将双显像剂检查实际应用到临床时需考虑到药物毒性、作用机制和相互间的影响。同时,2 种显像剂的注射剂量不同,剂量较小的显像剂其信号易被剂量较大的显像剂所覆盖,增加了双显像剂分离的难度。

在未来双显像剂分离问题的研究中,仍需要继续进行技术突破的方向包括:相对短时间注射间隔或无注射间隔的双显像剂信号分离;半衰期相近或相同放射性核素的双显像剂信号分离;剂量不同的双显像剂信号分离。目前,已有的显像剂分离方法几乎都局限于模拟实验或是动物实验,虽然已经有在真实患者中使用双显像剂显像进行疾病诊断的研究,要拓展到临床研究中还有很多伦理和技术上的问题需要解决。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突  
作者贡献声明 龚坦:研究实施、论文撰写;尚斐、刘帅、霍力:研究指导、论文修改、经费支持

### 参 考 文 献

- [1] 潘智伟,肖见飞,黄琪,等. 躯体形式障碍患者脑葡萄糖代谢功能网络研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(1): 6-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.002.  
Pan ZW, Xiao JF, Huang Q, et al. Brain glucose metabolism network and connectivity in patients with somatoform disorders [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(1): 6-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.002.
- [2] 汪娇,李剑明,李帅. <sup>18</sup>F-Flurpiridaz PET 心肌血流灌注显像的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(9): 557-559. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.013.  
Wang J, Li JM, Li S. Research progress of <sup>18</sup>F-Flurpiridaz PET myocardial perfusion imaging [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(9): 557-559. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.013.
- [3] 刘明玉,麻宁一,陈剑,等. <sup>18</sup>F-FMISO PET/CT 乏氧显像用于非小细胞肺癌患者重离子治疗响应的差异分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(1): 11-15. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210712-00230.  
Liu MY, Ma NY, Chen J, et al. Difference analysis of <sup>18</sup>F-FMISO PET/CT hypoxia imaging in response to heavy ion radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(1): 11-15. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210712-00230.
- [4] 谭业颖,田嘉禾,张锦明,等. <sup>18</sup>F-FLT PET 显像诊断肺单发结节及评价细胞增殖的价值[J]. 中华核医学杂志, 2007, 27(2): 65-67.  
Tan YY, Tian JH, Zhang JM, et al. The value of <sup>18</sup>F-FLT PET in the diagnosis and clinical evaluation of lung cancer [J]. Chin J Nucl Med, 2007, 27(2): 65-67.
- [5] Andreyev A, Celler A. Feasibility study of dual isotope PET [C]. IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference, IEEE, 2010; 2108-2111. DOI: 10.1109/NSSMIC.2010.5874150.
- [6] Andreyev A, Sitek A, Celler A. EM reconstruction of dual isotope PET using staggered injections and prompt gamma positron emitters [J]. Med Phys, 2014, 41(2): 022501. DOI: 10.1118/1.

- 4861714.
- [7] Velasco C, Mota-Cobián A, Mateo J, et al. Development of a blood sample detector for multi-tracer positron emission tomography using gamma spectroscopy[J]. *EJNMMI Phys*, 2019, 6(1): 25. DOI: 10.1186/s40658-019-0263-x.
- [8] Fukuchi T, Okauchi T, Shigeta M, et al. Positron emission tomography with additional  $\gamma$ -ray detectors for multiple-tracer imaging [J]. *Med Phys*, 2017, 44(6): 2257-2266. DOI: 10.1002/mp.12149.
- [9] Figueiras FP, Jiménez X, Pareto D, et al. Simultaneous dual-tracer PET imaging of the rat brain and its application in the study of cerebral ischemia [J]. *Mol Imaging Biol*, 2011, 13(3): 500-510. DOI: 10.1007/s11307-010-0370-5.
- [10] El Fakhri G, Trott CM, Sitek A, et al. Dual-tracer PET using generalized factor analysis of dynamic sequences[J]. *Mol Imaging Biol*, 2013, 15(6): 666-674. DOI: 10.1007/s11307-013-0631-1.
- [11] Bell C, Puttick S, Rose S, et al. Design and utilisation of protocols to characterise dynamic PET uptake of two tracers using basis pursuit[J]. *Phys Med Biol*, 2017, 62(12): 4897-4916. DOI: 10.1088/1361-6560/aa6b44.
- [12] Rust TC, DiBella EV, McGann CJ, et al. Rapid dual-injection single-scan  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET for quantification of rest and stress myocardial blood flows [J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51(20): 5347-5362. DOI: 10.1088/0031-9155/51/20/018.
- [13] Guo J, Guo N, Lang L, et al.  $^{18}\text{F}$ -Alfatide II and  $^{18}\text{F}$ -FDG dual-tracer dynamic PET for parametric, early prediction of tumor response to therapy[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(1): 154-160. DOI: 10.2967/jnumed.113.122069.
- [14] Koeppe RA, Raffel DM, Snyder SE, et al. Dual- $^{11}\text{C}$  tracer single-acquisition positron emission tomography studies [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(12): 1480-1492. DOI: 10.1097/00004647-200112000-00013.
- [15] Rust TC, Kadrmas DJ. Rapid dual-tracer PTSM+ATSM PET imaging of tumour blood flow and hypoxia; a simulation study[J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51(1): 61-75. DOI: 10.1088/0031-9155/51/1/005.
- [16] Black NF, McJames S, Kadrmas DJ. Rapid multi-tracer PET tumor imaging with  $^{18}\text{F}$ -FDG and secondary shorter-lived tracers [J]. *IEEE Trans Nucl Sci*, 2009, 56(5): 2750-2758. DOI: 10.1109/TNS.2009.2026417.
- [17] Kadrmas DJ, Rust TC, Hoffman JM. Single-scan dual-tracer FLT+FDG PET tumor characterization [J]. *Phys Med Biol*, 2013, 58(3): 429-449. DOI: 10.1088/0031-9155/58/3/429.
- [18] Cheng X, Li Z, Liu Z, et al. Direct parametric image reconstruction in reduced parameter space for rapid multi-tracer PET imaging [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2015, 34(7): 1498-1512. DOI: 10.1109/TMI.2015.2403300.
- [19] Zhang JL, Michael Morey A, Kadrmas DJ. Application of separable parameter space techniques to multi-tracer PET compartment modeling [J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(3): 1238-1258. DOI: 10.1088/0031-9155/61/3/1238.
- [20] Joshi AD, Koeppe RA, Fessler JA, et al. Signal separation and parameter estimation in noninvasive dual-tracer PET scans using reference-region approaches [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(7): 1346-1357. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.53.
- [21] Tong J, Wang C, Liu H. Temporal information-guided dynamic dual-tracer PET signal separation network [J]. *Med Phys*, 2022, 49(7): 4585-4598. DOI: 10.1002/mp.15566.
- [22] Ding W, Yu J, Zheng C, et al. Machine learning-based noninvasive quantification of single-imaging session dual-tracer  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE dynamic PET-CT in oncology [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2022, 41(2): 347-359. DOI: 10.1109/TMI.2021.3112783.
- [23] Huang SC, Carson RE, Hoffman EJ, et al. An investigation of a double-tracer technique for positron computerized tomography [J]. *J Nucl Med*, 1982, 23(9): 816-822.
- [24] Kadrmas DJ, Rust TC. Feasibility of rapid multitracers PET tumor imaging [J]. *IEEE Trans Nucl Sci*, 2005, 52(5): 1341-1347. DOI: 10.1109/TNS.2005.858230.
- [25] Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, et al. Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO2 and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method [J]. *Phys Med Biol*, 2007, 52(7): 1893-1908. DOI: 10.1088/0031-9155/52/7/009.
- [26] Verhaeghe J, Reader AJ. Accelerated PET water activation acquisition with signal separation methodology [J]. *Med Phys*, 2013, 40(3): 031909. DOI: 10.1118/1.4789483.
- [27] Ruan D, Liu H. Separation of a mixture of simultaneous dual-tracer PET signals; a data-driven approach [J]. *IEEE Trans Nucl Sci*, 2017, 64(9): 2588-2597. DOI: 10.1109/TNS.2017.2736644.
- [28] Xu J, Liu H. Deep-learning-based separation of a mixture of dual-tracer single-acquisition PET signals with equal half-lives; a simulation study [J]. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*, 2019, 3(6): 649-659. DOI: 10.1109/TRPMS.2019.2897120.
- [29] Prasetio MD, Hayashida T, Nishizaki I, et al. Deep belief network optimization in speech recognition [C]. 2017 International Conference on Sustainable Information Engineering and Technology (SIET), IEEE, 2017: 138-143. DOI: 10.1109/SIET.2017.8304124.
- [30] Xu J, Liu H. Three-dimensional convolutional neural networks for simultaneous dual-tracer PET imaging [J]. *Phys Med Biol*, 2019, 64(18): 185016. DOI: 10.1088/1361-6560/ab3103.
- [31] Halter G, Buck AK, Schirmer H, et al. [ $^{18}\text{F}$ ] 3-deoxy-3'-fluorothymidine positron emission tomography; alternative or diagnostic adjunct to 2- [ $^{18}\text{F}$ ] -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the workup of suspicious central focal lesions? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(4): 1093-1099. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.09.003.
- [32] Ho CL, Chen S, Ho KMT, et al. Dual-tracer PET/CT in renal angiolipoma and subtypes of renal cell carcinoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(11): 1075-1082. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318266cde2.
- [33] Ho CL, Chen S, Yeung DW, et al. Dual-tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma [J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(6): 902-909. DOI: 10.2967/jnumed.106.036673.

(收稿日期: 2023-03-07)