

正电子计算机断层图的原理及其在现代医学中的应用

陈 惟 昌

(中日友好医院临床医学研究所)

正电子计算机断层图 (positron computed tomography, PCT) 是电子计算机图象处理、核医学和示踪动力学等相关学科综合产生的医学图象处理的新技术。由于 PCT 能够动态地显示人体各部位的生理功能活动和代谢动力学的过程,所以在现代医学的理论研究和临床诊断等方面,已有广泛的应用。

1975年, Ter-Pogossian^[1] 和 Phelps^[2] 首次应用电子计算机的图象处理技术,处理脑的正电子发射断层图的数据,第一次得到 PCT 的图象,为 PCT 的发展,奠定了基础。1980年,国内对 PCT 的原理,首次进行报道^[3],我们曾预言,这种新的技术方法将有很大的发展前途。从那时候起, PCT 又经历了一个不断完善和发展的过程,它的技术愈来愈精密,分辨率愈来愈高,应用的范围也愈来愈广。

正电子断层图的最大优点是,能对人体进行无损伤性的活体动态图象显示。将示踪核素标记的各种化合物注入体内,这些标记的具有生物活性的物质,如酶的作用底物、代谢中间产物、药物、神经递质以及受体结合物等,可以直接参与体内的生物化学和生理活动过程。通过测定人体不同部位示踪核素浓度的差异,再结合各种动力学模型的系统辨识,就能够定量地显示人体各部位的生理机能和代谢动力学过程的图象,从而为研究人体正常的生理活动和临床疾病的诊断,提供新的信息和依据。

一、检测装置

最早的正电子断层图应用的检测器是用碘化钠 (NaI) 检测器。将多个 NaI 检测器组成一个六角形的阵列,对正电子湮灭后形成的一

物理

对 γ 光子进行湮没符合检测。正电子湮没后,即产生一对能量为 511keV 的 γ 光子,呈 180° 方向发射。应用方向相反的一对检测器可以检测和记录到这一对 γ 光子。根据 γ 光子的飞行时间差,即可确定正电子发射的位置。湮没符合检测法的优点是空间分辨率较高,具有高的检出率,能同时收集线性和角度的数据。湮没符合检测法还能对光子的衰减提供校正的方法,消除杂散漫射,减少伪迹形成,改善图象质量。Ter-Pogossian^[4] 于 1981 年研制出用氟化铯 (CsF) 作检测器的多层平面环形排列的 PCT 系统,可以一次作七个断层平面的采样扫描。使用氟化铯检测器的优点是可以测量很短的时间间隔,用来测定成对 γ 光子的飞行时间差比较精确,从而减少图象的噪声。Hoffman 等人于 1981 年^[5] 研制的 Neuro ECAT (神经-发射电子计算机辅助断层图) 系统是使用锗酸铋检测器排成三个八角形的检测器阵列,可以提供五个正电子断层图的横断面图象。目前普遍认为,锗酸铋晶体检测器性能最好,这是因为它的原子序数较大,具有较高的密度,容易造成小型紧密排列的检测器,提高图象的精度,而且其相邻检测器之间的“串音”(crosstalk) 现象也比 NaI 和 CsF 检测器要小。图 1 为洛杉矶加州大学使用的一组 PCT 检测装置示意图。检测器

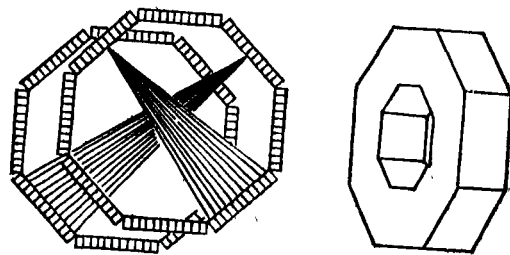


图 1 多层八角形 PCT 检测器阵列图

相邻之间的距离为 0.4mm, 采样角度为 0.6° , 检测器固有的分辨率为 3—4mm.

二、标记化合物

在生物医学研究中常用的发射正电子的核素是 ^{15}O (半衰期 $t_{1/2} = 2\text{min}$), ^{13}N ($t_{1/2} = 10\text{min}$), ^{11}C ($t_{1/2} = 20\text{min}$) 和 ^{18}F ($t_{1/2} = 1.7\text{h}$). 其他还有一些可以发射正电子的核素如氟、镓、铷、溴、磷、铁、铜等. 已经合成的标记化合物和它们的适用范围是:

(1) 局部血流量测定: H_2^{15}O , C^{15}O_2 , $^{13}\text{NH}_3$ 等;

(2) 血液容量测定: ^{14}CO , C^{15}O , $^{68}\text{Ga-EDTA}$ (镓-乙二胺四乙酸) 等;

(3) 氧代谢率测定: $^{15}\text{O}_2$;

(4) 糖代谢率测定: ^{18}F 脱氧葡萄糖 (FDG), 2- ^{11}C -脱氧葡萄糖, ^{11}C -乳酸, ^{11}C -丙酮酸等;

(5) 氨基酸和蛋白质代谢: 用 ^{15}N 或 ^{14}C 标记的谷氨酸、亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸等;

(6) 神经递质受体标记: 如用 ^{14}C -L-多巴研究多巴胺受体的分布和结合动力学, 用 ^{14}C -内啡肽研究阿片受体的动力学等.

由于发射正电子核素的半衰期都相当短, 所以标记化合物的制备、提纯、活性和纯度测定等方面, 都要求使用特殊的技术在超微量的水平上快速完成. 标记化合物的质量在一定程度上决定 PCT 图象的质量^[6]. 这是一项复杂而高超的技术, 需要各方面的专家通力协作, 才能完成.

三、图象处理技术

PCT 和 X 射线 CT 相似, 都是应用电子计算机断层技术, 对相应截面的结构进行图象重构. 因为人体是三维结构, 所以图象处理的第一步就是将三维结构变成二维截面, 再应用线性扫描方法, 将二维截面化为一维直线的投影. 应用点阵排列的检测器收集不同角度和不同位

移的线性扫描数据, 根据线性扫描数据重构二维截面的影象, 再由重叠的二维影象重建三维的立体结构^[7].

目前 PCT 截面图象重建多数采用傅里叶变换方法. 其基本原理是: 设 $f(x, y)$ 是空间频率有限的二维分布函数, 若 $f(x, y)$ 在不同角度的投影已知, 则 $f(x, y)$ 在平面的分布可以单值重建 (unique reconstruction)^[8]. 令 $p(r, \theta)$ 为 $f(x, y)$ 沿直线 $l(r, \theta)$ 的投影, 则

$$p(r, \theta) = \int_{l(r, \theta)} f(x, y) ds,$$

$l(r, \theta)$ 为一直线, 它与原点的垂直距离为 r , 与 x 轴的夹角为 θ . 二维分布 $f(x, y)$ 可按下式由 $P(r, \theta)$ 算出:

$$f(x, y) = \int_0^{\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} p(r', \theta) g(r - r') dr' d\theta,$$

其中 $r = x \cos \theta + y \sin \theta$,

$$g(r) = F^2 \left[\frac{\sin(2\pi Fr)}{\pi Fr} - \frac{\sin^2(\pi Fr)}{(\pi Fr)^2} \right],$$

F 是 $f(x, y)$ 中最大截止频率. 在 PCT 中, F 值在 $\frac{1}{1.14} \text{cm}^{-1}$ 至 $\frac{1}{2.28} \text{cm}^{-1}$ 之间^[9].

影响 PCT 图象精度的因素较多, 其中以检测器的大小比较重要^[10]. 一般认为 PCT 的分辨率大约为检测器直径的 40—45%.

下面介绍示踪动力学模型. PCT 最突出的优点是能定位和定量地显示人体各部位的生理和代谢的动态过程. 这些动力学参数的计算都需要应用示踪动力学模型 (tracer kinetic models). 示踪化合物在体内的传输和清除, 可以用一系列的房室模型 (compartment models) 来表示. 现以局部血流测量为例, 对这种方法的原理进行说明. 图 2 是局部血流测量的单房室模型.

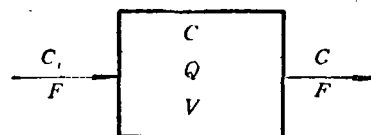


图 2 局部血流测量单房室模型

假定在这一小块组织内的血流量 $F(\text{ml}/$

g · min), 即每分钟流经每克组织血液的毫升数是均匀而稳定的。令 $Q(t)$ 为小块组织内的核素量, 根据质量守恒, 可以写出局部组织放射性变化的微分方程:

$$\dot{Q}(t) = FC_i(t) - FC(t) - \lambda Q(t), \quad (1)$$

$C(t)$ 和 $C_i(t)$ 为组织和动脉血的放射性浓度, 以 $\mu\text{Ci/ml}$ 表示; λ 是核素的衰变率。进行衰变校正之后, (1) 式变为

$$\dot{Q}^*(t) = FC_i^*(t) - FC^*(t), \quad (2)$$

号表示经过自然衰减校正后之值, 即 $C^(t) = C(t)e^{\lambda t}$, $C_i^*(t) = C_i(t)e^{\lambda t}$, $Q^*(t) = Q(t)e^{\lambda t}$ 。对(2)式自 $t = 0$ 到 T 进行积分, 并假设初值为 0, 则

$$Q^*(T) = F \int C_i^*(t) dt - \frac{F}{V} \int Q^*(t) dt, \quad (3)$$

$V(\text{ml/g})$ 称为分布容积。假定在该容积内核素浓度呈均匀分布, 即 $Q^*(t) = C^*(t)V$ 。同样对(1)式进行积分, 可得

$$Q(T) = F \int C_i(t) dt - \frac{F}{V} \int Q(t) dt - \lambda \int Q(t) dt. \quad (4)$$

将(3)式和(4)式联立求解, 可求得 F 和 V , 即

$$F = \left\{ \int Q^* dt \left[\lambda \int Q dt + Q(T) \right] - Q^*(T) \times \int Q dt \right\} / \left\{ \int C_i dt \cdot \int Q^* dt - \int Q dt \int C_i^* dt \right\}, \quad (5)$$

$$V = \left\{ \int Q^* dt \left[\lambda \int Q dt + Q(T) \right] - Q^*(T) \times \int Q dt \right\} / \left\{ \int C_i^* dt \left[\lambda \int Q dt + Q(T) \right] - Q^*(T) \int C_i dt \right\}, \quad (6)$$

C_i 和 C_i^* 可通过测定动脉血在不同时期的放射性求出。 $Q(t)$ 和 $Q^*(t)$ 可通过 PCT 扫描求出。 根据 (5), (6) 式可以计算出局部流量 $F(x, y)$ 在截面上的分布^[11]。

应用类似的方法, Sokoloff 用 ^{18}F 标记的脱氧葡萄糖测定组织的葡萄糖代谢速率^[12], Phelps^[13] 用 $^{15}\text{O}_2$ 测定各部组织的氧代谢速率,

Grubb^[14] 用 ^{14}CO 测定各部位的血容量; Smith^[15] 提出了局部脑组织蛋白质合成速率的模型以及 Goldstein 的测定心肌游离脂肪酸代谢过程的模型等。 这些过程都比较复杂, 是多房室的动力系统, 其具体计算不作详细介绍。

四、PCT 在现代医学中的应用

1. PCT 在心肌代谢研究中的应用

目前虽然已经有各种图象的检查方法来诊断心脏疾病, 例如冠状动脉造影、超声心动图、心脏 ν 摄像图等。 这些方法都只能提供形态学变化的情况, 而 PCT 除能显示心脏疾病形态的变化外, 还能同时显示病变心肌的血流量改变和代谢过程的变化。 Budinger^[16] 等测定人体在安静时, 心肌的血流量为 $25\text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$; 而在剧烈运动时, 心肌的血流量可增加至 $600\text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$; 在急性心肌梗塞时, 局部心肌的血流量明显降低。 同时局部心肌游离脂肪酸的氧化速率亦明显降低, 但缺血部位的心肌, 其葡萄糖的利用率反而增加。 目前认为^[17], 缺血区域心肌的游离脂酸代谢率降低而葡萄糖利用率增高, 是由于局部供氧不足, 所以心肌不能依靠脂酸的氧化供给能源, 而只能利用葡萄糖的无氧酵解以取得能量。 根据葡萄糖利用率的高低, 可以判断梗塞区域心肌组织的存活性。 凡是葡萄糖利用率增加或正常的梗塞区, 表明这部分的心肌仍有代谢功能, 可以存活及恢复其部分或全部的功能。 但在完全梗塞区, 不但心肌的局部血流量显著降低, 脂酸代谢率接近消失, 而且葡萄糖的代谢率亦明显降低甚至消失, 表明这部分的心肌已失去存活能力, 难以恢复。 所以, PCT 不仅可以对心肌梗塞作出明确的定位诊断, 同时可以显示心肌的缺血程度, 代谢障碍的严重性与心肌存活能力。 这对心肌梗塞的诊断、治疗和预后的判断都有重要意义。

2. PCT 在脑功能研究上的应用

PCT 可以在正常生理条件下, 显示人体在不同机能活动时, 脑的各部位结构的代谢过程

和脑血流量的变化。Mazziotta^[18]测定,正常安静时人的大脑皮质的葡萄糖代谢速率为 $36-47\mu\text{mol}(\text{葡萄糖})/[\text{min}\cdot 100\text{g}(\text{脑组织})]$,其中又以视觉皮质的葡萄糖代谢率为最高,这可能和视觉皮质的细胞较密集以及功能活动较强有关。Kuhl^[19]发现从二十岁至七十岁,脑葡萄糖代谢率随着年龄的增长而降低,减少达24%。从部位上分析,老年人额叶皮质的葡萄糖代谢率较之脑的其他部位显著减少,给老年人的智能活动带来一定的影响。Phelps^[20]观察不同复杂程度的视觉刺激对视觉区皮质和视觉联合皮质的葡萄糖代谢率的变化。他发现,当用白光照射时,视觉皮质的葡萄糖代谢率比闭目时增加10%,视觉联合皮质增加4%;如应用黑白相间的条纹作视觉刺激,视觉皮质和视觉联合皮质均比闭目时的葡萄糖代谢率增加25%;如果人举目观赏室外花园的秀丽景色时,视觉联合区的葡萄糖代谢率迅速增加达55%,而视觉皮质则比闭目时增加40%。由此可见,随着视觉刺激复杂性的增加,视觉皮质特别是视觉联合皮质的功能活动亦随之增强。

Frackowiak^[21]应用PCT测定正常脑组织的血流量,结果是脑灰质的血流量为 $65\text{ml}/(100\text{g}\cdot\text{min})$,脑白质的血流量为 $21\text{ml}/(100\text{g}\cdot\text{min})$ 。他还用PCT测定脑组织的氧代谢速率,脑灰质为 $259\mu\text{mol}/(100\text{g}\cdot\text{min})$,脑白质为 $80\mu\text{mol}/(100\text{g}\cdot\text{min})$ 。随着年龄的增长,脑白质的血流量和氧代谢率基本不变,但脑灰质的血流量和氧代谢率则随年龄的增加而降低。氧代谢率到50岁降至 $178\mu\text{mol}/(100\text{g}\cdot\text{min})$ 。50岁以后即趋于稳定,不再下降。

Mazziotta^[18]证明,听觉的内容和听觉皮质的功能活动密切相关。当用语言刺激时,左侧半球听觉皮质的葡萄糖代谢率增高;而单纯用音乐作听觉刺激,则引起右侧半球听觉皮质的功能活动增强。证实了左侧半球与语言分析有关而右侧半球则与音乐欣赏功能密切相关。但如果让音乐家欣赏音乐,则双侧大脑听觉皮质的功能活动同时增强而且左侧优于右侧。这一结果提示,音乐家已经把音乐加以“语言化”了。

所以PCT可以用来研究人类高级神经活动以及人脑信息处理的过程和特点。

3. PCT在脑血管疾病诊断和神经系统疾病诊断上的应用

Baron^[22]用PCT研究脑缺血病人的脑血流和脑的氧代谢。他发现有82%的患者患脑血栓时出现额外灌注(luxury perfusion),即脑的血流量超过脑组织对氧的需要。他认为单纯依靠脑血流量的多少来判断脑梗塞的程度,不够全面,必需辅以脑组织氧代谢的变化。Lenzi^[23]提出用脑氧代谢速率为指标来判断脑组织能否存活。正常大脑皮质的氧代谢率为 $259\mu\text{mol}/(100\text{g}\cdot\text{min})$,如低于 $58\mu\text{mol}/(100\text{g}\cdot\text{min})$,表示脑组织氧代谢出现严重损害,不能存活。他认为脑氧代谢率的变化比其他参量出现较早而且灵敏,可作为脑卒中处理的重要参考指标。如有的病人脑血流偏低而氧代谢率接近正常,采取颅内外动脉搭桥手术可取得满意的结果。

Engels报道^[24],癫痫的病灶区其葡萄糖代谢率比正常低14—58%,而当发病时,病灶区代谢率明显增加82—130%,故PCT可用于癫痫的定位诊断。PCT对精神分裂症的发病和治疗效应亦有一定帮助。Farkas^[25]发现精神分裂症患者脑葡萄糖代谢率为正常的60%,尤以额叶皮质降低最明显。应用药物治疗后,随着患者症状的改善,脑葡萄糖代谢率亦有所恢复。

目前,我国还没有正式开展PCT的研究和应用,但已引起各方面的注意。《物理》杂志在1983年第7期,发表了袁观俊的《正电子湮没发射断层照相》一文^[26],对PCT的工作原理,特别对探测器的几何形状、性能参量、空间分辨率和仪器的灵敏度等问题,作了较详细的介绍。他提到,系统的分辨率与其固有探测器分辨率,正电子的射程,双 γ 光子的角度散射,检测器的半径和厚度以及仪器的扭曲度等因素有密切关系。应用能量 $\geq 8\text{MeV}$ 的氘离子束或 $\geq 12\text{MeV}$ 的质子束的中小型回旋加速器,即可以生产PCT使用的发射正电子的同位素。这一条件

(下转第348页)