

心脏的正电子断层显象

中国医学科学院阜外医院 刘秀杰综述

正常与异常的心脏功能取决于收缩心肌的生化代谢、电生理特性和细胞的存活。但测定活体内正常与异常的心肌中间代谢仍然很困难,一些无创性心脏检查方法如超声心动图、核素心室造影和心肌显象、X线CT和数控式减影血管造影(DSA)等主要是描述心脏或冠状动脉的解剖结构和心功能特点,并不能反应心肌的生化变化。

正电子发射型断层显象至少在某种程度上可以满足上述要求,提供了一个新的技术:无创性测定局部心肌灌注与代谢。它不仅对疾病的病理生理研究有帮助,而且对临床实践也很有价值。通过心导管直接应用Fick氏方法,可以测定某些代谢物质在冠状动脉与冠状静脉窦血中的浓度,来估价其心肌的利用和代谢,但这种测量方法仅反映心肌整体的利用与代谢,不能了解局部心肌中间代谢的情况。 ^{201}Tl 可以勾画出心肌的局部灌注,但由于它的物理特性与平面显象,限制了其临床应用价值。单光子断层显象(SPECT)虽然可以做到三维显示,克服了平面显象的某些缺点,但(1)它不能应用于正电子发射的核素如 ^{11}C 、 ^{15}O 、 ^{13}N 等,因而对心肌代谢的研究有困难;(2)随着示踪剂与探头的距离增加,衰减(Attenuation)与分辨率(Resolution)的影响也很大,特别是单光子发射的核素在心脏、肺和胸壁中的衰减是不均匀的。

30年前,Brownell和Sweet等就提出,组织内正电子发射的核素,根据辐射的特性,可以准确定位。当一个正电子和一个电子相互作用,产生两个方向相反(180°)、能量为511KeV的光子,称此为湮没辐射

(Annihilation)。利用这一特性,通过符合计数(Coincidence Counting),实现电子学准直(Electronic Collimation),补偿衰减,改善分辨率^[1]。正电子断层显象的发展,主要由于(1)生产短半衰期正电子核素的小型加速器,可以安装到医院或其附近。(2)快速合成与标记所需化合物的技术和装置的发展。(3)电子计算机及探测仪器的发展。

探测仪器

现在应用的正电子发射断层显象(PET)装置有几种类型,最简单的一种,包括一对闪烁探头,从不同投影角度进行脏器的扫描。但目前所用的,大多数系采用六角形或圆形排列的多探头,以改善数据采集效率,每个探头采取和对方多探头符合线路。较先进的装置,应用多环探头,以便从不同脏器平面同时采集信息。还可用交叉符合以便增加断层平面。环形探头常围绕着需要显影的脏器旋转,以增加符合线路数目,得到更多的信息。采集的符合计数储存于电子计算机系统,并进行衰减与放射性衰变的校正,重新组成放射性核素在脏器内分布的图象,提供示踪剂在空间分布的定量参数。仪器的校正主要用已知量的模型,通过显象的方法达到。

PET的平面空间分辨率是1cm左右,最近应用飞行时间(Time-of-flight)装置,可以改善空间分辨率与信/噪比值。但最终分辨率仍在5~7mm内。对心脏显象来说,由于心脏跳动与呼吸运动的影响,放射性溢出(spillover)效应和部分容积效应,使示踪

剂的定量分布测定受到限制。绝对的断层定量测定要求被测器官在显象过程中保持不动,而心脏断层难以满足这一条件,它在心动周期和呼吸周期中都在运动。为此,有人提出屏住呼吸和采用门电路的原理进行测量,但门电路法采集计数的时间需要延长,一次扫描所得到的计数较少。

溢出效应指附近部位的放射性对感兴趣区的影响。例如,缺血心肌的旁边为正常心肌和心血池,这些因素对缺血心肌放射性的测量均有影响,绝对测量时需要校正这些因素。第二个物理因子即所谓部分容积效应(Partial volume)可能也明显地影响心脏PET的显象结果。

应用于心脏正电子断层的示踪剂

正电子核素物理半衰期都比较短,允许连续观察,对病人辐射剂量低,但也要求只能在医院附近进行核素的合成、标记及纯化工作。

常用的正电子核素物理特性见表。

灌注[2, 3]

无创性估价局部营养性心肌血流对冠心病的诊断、病变严重程度的分析,手术或内科治疗的近期与远期效果观察都是非常重要的。准确的断层测定心肌灌注不仅要求对心肌示踪剂的分配能定量,而且要满足示踪剂动力学的数学模型要求。

断层心肌血流测定的数学模型:

1. 微粒模型法(microsphere model): 由动脉内注射核素标记的微粒(9~15 μ),它嵌顿在微小动脉或毛细血管内,嵌顿的微粒量取决于颗粒的大小以及首次通过血管床的血流量,其公式为:

$$Q_{ROI} = Q_{REF} \times q_{ROI} / q_{REF} \quad (1)$$

其中: Q_{ROI} = 感兴趣区血流量(ml/gm/min)

Q_{REF} = 参考血流量 (ml/gm/min)

q_{ROI} / q_{REF} = 感兴趣区与参考样品的放射性比值

表 常用的正电子核素物理特性

放射性核素	T ^{1/2}	化合物	用途
回旋加速器生产			
¹⁵ O	2.1min	H ₂ O	血流测定
		CO	血容量
		CO ₂	血流
		O ₂	代谢
¹³ N	10.0min	NH ₃	血流/代谢
		各种氨基酸	代谢
¹¹ C	20.4min	棕榈酸盐	代谢
		葡萄糖	代谢
		微粒	血流
		丁醇	血流
		β-甲基-十七烷酸 practolol	代谢 β-肾上腺能受体
¹⁸ F	110min	氨基酸	代谢
		去氧葡萄糖	代谢
		脂肪酸类	代谢
		NaF	新梗塞区
发生器生产			
⁸² Rb(母体 ⁸² Sr T ^{1/2} 25天)	76s	RbCl	血流/细胞 存活
⁶⁸ Ga	68min	血小板	血小板掺入
(⁶⁸ 锗 287天)		DTPA	新梗塞

一般参考血流量是通过一个泵以恒定的速度抽取动脉血并测量其放射性,组织放射性可用PET或井型计数器测量。

微粒法已广泛应用于动物实验的心肌血流量测定,也有小部分在病人身上应用。现认为它是测定心肌血流量(MBF)的经典方法(gold standard),可是缺血和再灌注的情况下,特别是微血管已经受损时,微粒的分布就不一定代表营养性血流量。如微粒的直径大于9 μ ,97%的微粒被冠状动脉系统捕获。如遵循以下几点,测定的结果是可靠的:(1)微粒与血液要混合适当;(2)避免微粒的聚合或成团;(3)选择合适的颗粒大小;(4)微粒大小和形态要均匀;(5)计数要满足统计学的要求;(6)要校正正在实验过程中微粒从缺血区的丢失。

用正电子核素如⁶⁸Ga和¹¹C标记的大颗粒聚合微粒已用于体内法PET心肌血流量研究,当冠状动脉内或左房、左室内注射示

踪剂后,可以清晰地显示正常与缺血的心肌。如果对心脏活动与部分容积效应加以校正,定量测定MBF是可能的。可是,有两个因素限制了微粒与PET在临床的广泛应用:(1)微粒注入左房或左室要求与血液混合均匀,因此,必须作左心导管术;(2)已有狭窄的血管,要考虑微粒对冠状动脉血流阻断所带来的危险性,虽然目前还没有副作用报道。

2. 分数分配法(Fractional distribution):此法首先是Sapirstein发现的。临床上现已广泛应用,主要是比较方便。本法的原理是:假如静脉注射的放射性药物在某器官细胞的摄取与释放不受局部组织血流与代谢情况的影响,则局部血流量可以从下列公式算出:

$$Q_{ROI} = C_0 \times q_{ROI}/q_{INJ}$$

其中: Q_{ROI} = 感兴趣区的血流量(ml/min)

C_0 = 心排血量(ml/min)

q_{ROI}, q_{INJ} = 局部ROI的放射性计数与注射的示踪剂的总计数

大多数应用于此种检查的核素为钾的类似物,如 ^{201}Tl , ^{128}Cs , ^{86}Rb 和K等,虽然 $^{13}\text{NH}_3$ 是气体,但在体内生理状态下是 NH_4^+ ,与正1价的钾相似。

分数分配法比较简单,只需要静脉注射示踪剂,但它对心肌血流量定量测定还有许多限制,首先是单光子发射的核素在生物组织内存在不同程度的衰减问题,因此,它们在组织内分布的定量测定有困难。有些作者试图用正电子发射的核素作示踪剂来克服这一缺点,不幸的是,单光子或正电子发射的这类核素,并不能满足上面提到的生物学特性的要求。而且,大多数使用的示踪剂在心肌的提取率还受心肌代谢状态和血流函数的影响。虽然应用正电子 ^{82}Rb 和 $^{13}\text{NH}_3$ 进行了心肌灌注检查,但局部血流灌注的绝对量还没有解决。国内外许多作者曾应用 ^{86}Rb 测定心肌血流量, ^{86}Rb 方法往往估价血流偏低。Becker等观察到, ^{86}Rb 在心肌的蓄积与微

粒的分布虽密切相关,但分数分配法并不能提供准确的心肌血流量值。 ^{82}Rb 作为正电子示踪剂,也没有看到明显相关。 $^{13}\text{NH}_3$ 作为正电子心肌断层显象剂已有许多报道,但作为心肌血流定量的示踪剂却有很大限制,主要因为 $^{13}\text{NH}_3$ 心肌的提取与聚集均受心肌代谢的影响。

3. Kety和Schmidt法:主要应用扩散性示踪剂,例如 ^{11}C -丁醇, H_2^{16}O 等。数学的模型是根据Fick氏原理。首先由Eckenhoff等应用这一原理测定心肌血流,通过吸入一氧化二氮(笑气)10分钟,测定动脉内与冠状静脉窦内 N_2O 的浓度,即可计算心肌血流量,它要求平衡的时间长,只能测定静态的变化。同时,从冠状静脉窦取血样,也只能反映整体心肌血流量,而不能了解局部心肌缺血的情况。此外,应用扩张性示踪剂测定心肌血流量,要符合以下的要求。(1)示踪剂在心肌的浓集主要取决于血流,而不受扩散的限制;(2)所测对象没有左到右分流或旁路;(3)示踪剂的溶解性必须恒定;(4)感兴趣区的血流必须恒定和均匀。

心肌代谢正电子断层显象[4, 5]

应用正电子断层估价心肌代谢尚受到一些因素的限制:心脏的活动、部分容积效应、放射性溢出效应和PET系统固有分辨率等。

代谢示踪剂包括两类:第一类是发射正电子的核素掺入到机体生理代谢的物质中去。由于它可以掺入到各种各样的化合物中去,增加了示踪剂动力学解释的复杂性。第二类是应用较长寿命的核素如 ^{18}F 标记到机体代谢的模拟物(Analog)上。由于寿命较长($T_{1/2}$ 110分),可以允许血液清除后再进行断层。不幸的是,模拟物与体内的自然物质的行为(behavior)在特殊的生理病理条件下可能是不一致的。

氧:由于 O_2 参与所有氧化物质的代谢,所以通过正电子断层显示 O^{15}O 在心肌的利

用,可以用来估价心肌总的耗氧量。Bergmann等⁽⁵⁾最近发现,当 $O^{15}O$ 弹丸式注入狗的冠状动脉内,体外可测定心肌对 $O^{15}O$ 的提取率与Fick直接法测定的心肌耗氧量,相关系数为0.90,但应用于人身上还有困难,因为采用吸入 $O^{15}O$ 法,引起肺部放射性的增高,增加了心肌放射性测量的困难。

脂肪酸:在正常生理状态下,非酯化脂肪酸(NEFA)是心肌代谢的重要物质,约占心脏能量的40~80%,NEFA在循环的运转中以清蛋白结合形式存在。心肌对脂肪酸的摄取主要受下列因素的影响:①NEFA在动脉血的浓度;②清蛋白与脂肪酸的比值;③心肌对不同链长与饱和度脂肪酸的亲合性。正常生理状态下,棕榈酸盐(软脂酸盐)约占循环脂肪酸的25~30%,它的氧化约占心肌能量来自脂肪酸部分的50%。

缺血心肌,脂肪酸的 β 氧化减少了,部分原因是减少了丙酮酸的利用,丙酮酸在无氧代谢下变成了乳酸盐。此外,涉及脂肪酸氧化的几种酶的活性也被抑制。

临床观察^(6~8)

灌注:通过PET检查,应用 $^{13}NH_3$, ^{82}Rb , $H_2^{15}O$ 作示踪剂,可以显示冠心病人心肌灌注异常。于陈旧性心肌梗塞及严重冠状动脉狭窄的病人,这些示踪剂分布不均匀运动试验或潘生丁血管扩张试验可提示冠状动脉狭窄区示踪剂的摄取减少,说明心肌缺血,示踪剂摄取减少的幅度并不和冠状动脉造影冠脉狭窄的程度成正比。此种差异可能反映了静态模型的空间分辨率对定量的限制。

Selwyn等静脉注射 ^{82}Rb 后心肌断层照相显示:正常人运动和静息时,血流分布均匀,而广泛冠状动脉阻塞和心肌缺血的病人,则 ^{82}Rb 心肌分布不均匀,运动可引起局

部摄取减少。心肌梗塞的病人无论在运动或安静时,心肌局部核素摄取均减少,形成不可逆性放射性缺损。实验动物身上应用 $H_2^{15}O$ 作心肌示踪剂, $C^{15}O$ 作血池示踪剂,进行心肌灌注的定量测定,取得了一些进展。临床研究也正在开展,如静脉注射50~100 mCi的 $H_2^{15}O$,采集40秒计数,然后,待 ^{15}O 衰变到本底水平后,再吸入50mCi的 $C^{15}O$ 作血池示踪,两者相减,得到心肌灌注的定量断层图。

代谢:虽然由于仪器的空间、时间分辨率的限制,示踪剂的动力学也未完全阐明,心肌局部代谢的绝对定量尚有困难,但 ^{11}C -软脂酸盐心肌断层照相相对缺血性心脏病诊断的价值是肯定的,穿壁性心肌梗塞病人可见局部放射性缺损区,缺损的部位和心电图,门电路局部室壁运动的异常相一致,并比ECG敏感,并且可以早期诊断。

新心肌梗塞示踪剂

已经证明: ^{68}Ga -DTPA抗肌凝蛋白可以明显蓄积在梗塞的心肌内, $Na^{18}F$ 对游离钙有高度的亲和性,故也可以蓄积在坏死的心肌内,接受冠状动脉结扎的实验动物,可以看到结扎后24小时,坏死的心肌局部浓聚。

主要参考文献:

1. Sobel BE et al: Hosp Pract 16:93,1981.
2. Bergmann CR et al: Circulation 70:724, 1984.
3. Weiss SS et al: Prog Cardiovasc Dis 20: 191,1977.
4. Geltman EM et al: Am J Med 74:773, 1983.
5. Ter-Pogossian MM et al: Circulation 61: 242,1980.
6. Ter-Pogossian MM et al: Sci Am 243:170, 1980.
7. Sobel BE et al: Circulation 72:IV-22,1985.
8. Selwyn AP and Smith TW: Circulation 72: IV-31,1985.