

心脏正电子断层显像的临床评价

中国医学科学院阜外医院 何作祥综述 刘秀杰审

提要: 正电子发射型断层(PET)显像可以活体地评价心脏的局部生理过程,包括测定局部心肌血流量(RMBF)、局部机械功能以及最为重要的局部心肌代谢。因而,它不仅对揭示心脏的生理生化过程,而且对缺血性心脏病和心肌病的诊断、预后估价及各种介入性方法对心肌代谢影响的评价都具有极其重要的价值。

近年来,心脏超声、磁共振成像(MRI)和快速计算机断层(FCT)等无创性心脏影像技术得到了迅速发展,它们可以准确地估价心脏的形态、结构和/或功能,但不能反映心肌代谢状态。PET显像开创了无创性心脏影像的新纪元,它能活体地评价心脏的局部生理过程,包括测定局部心肌血流量(RMBF)、局部机械功能、以及最为重要的局部心肌代谢^[1, 3, 13, 18],因此,它不只是一种显像方法,更确切地说,它是“生理断层”(Physiological Tomography)^[2]。

心脏PET显像的特殊要求

心脏非对称地位于纵膈内,占据其大部分空间,它的轴向是与人体体轴不一致的,从心底部指向心尖,即从右上后指向左下前方。心脏的组成包括心肌壁及心脏,心腔内充满了血液,心肌壁的一部分是冠脉血管床。无论心腔大小、心肌壁的厚度,还是冠状动脉血管床的容积,都是有节律地变化的,而且受呼吸的影响。心脏的特殊结构和功能决定了心脏PET显像的一些特殊要求^[4]。

在整个检查过程中,病人的体位是非常重要的,如应用两种示踪剂时,需要比较同一断面的放射性分布,那么,两次显像的体位必须完全一致。

大多数断层显像重建的设计是垂直于人体长轴,因此,与心脏SPECT一样,在一

般断层显像的重建中,横断面不垂直于心脏的中心轴^[5, 6],影响心脏断层的准确估价。所以,在心脏PET显像重建时,必须进行心脏轴向校正,使心脏短轴断面垂直于心脏长轴。

心脏在胸腔中的空间位置和周围组织密度的不对称性,导致了体内光子衰减的空间不对称和时间的差异,因此,在显像时,必须进行衰减校正。

心脏的舒缩影响显像质量和心肌示踪剂浓度测定的准确性^[7],局部室壁运动障碍亦可能影响局部心肌示踪剂浓度的测定,这些影响可通过ECG门控同步采集而减少。另外,平静呼吸和缩短采集时间可能减少呼吸运动的影响。

为了准确地测定示踪剂的组织浓度,还要进行部分容积效应、心肌和血液放射性交叉沾染以及心肌冠状动脉血管床内放射性的校正。

正常心脏的PET显像

一、局部心肌血流量的测定

RMBF可以反映局部心肌氧的运输状态,因而,具有重要价值,如缺血性心脏病,测定RMBF不仅可以估价心肌缺血的部位和大小,而且可以判断心肌缺血的程度。当然,²⁰¹Tl闪烁显像可以无创地估价局部心肌血流异常^[8],但它只能反映心肌的血流分布,不能测定局部心肌的绝对血流量。

用于RMBF测定的示踪剂主要分为可提取的微球和可提取的弥散性示踪剂(表1)〔4〕,但目前常用的是 ^{68}Ga 、 ^{62}Cu 、 ^{11}C 标记的微球、 ^{13}N -胺、 ^{82}Rb 和 ^{15}O -水。

表1 RMBF测定的示踪剂

颗粒性: ^{68}Ga 、 ^{62}Cu 、 ^{11}C 标记白蛋白微球	
弥散性:	
心肌捕获与血流	^{13}N -胺、 ^{38}K 、 ^{81}Rb 或 ^{82}Rb 、 ^{52}mMn
成正比	^{18}F 或 ^{11}C 乙醇、 ^{15}O 水
心肌洗脱与血流	^{18}F -安替比林、 ^{77}Kr 、
成正比	^{18}F -氧化亚氮、 ^{15}O 水

测定RMBF的经典方法是动脉参考取样法,为了保证示踪剂不在肺内被捕俘而能在左室与血液充分混合,必须将导管插入左房,注射发射 γ 射线的微球。 ^{68}Ga 标记微球的PET显像,可以无创地测定RMBF,且与微球体外测定的RMBF值有很好的相关〔 $r=0.98$, $\text{SEE}=15\text{ml}/(\text{min}\cdot 100\text{g})$ 〕〔9〕。如用ECG门控同步采集,其准确性能得到进一步改善,其SEE仅为 $0.2\text{ml}/(\text{min}\cdot 100\text{g})$ 〔4〕。 ^{11}C 比 ^{68}Ga 标记微球的稳定性更好〔10~11〕,注射微球后,连续40分钟测定组织浓度,未发现 ^{11}C 从心肌的丢失,而 ^{68}Ga 有10~15%的脱失。

^{13}N -胺也常被用于RMBF测定,它的主要优点是半衰期短,可短期重复,且血液清除快,因而,心肌/本底对比度强〔12、15〕。 ^{13}N -胺首次通过心肌毛细血管的提取分数为100%,但心肌的有效滞留分数为82%〔15〕。实验证明, ^{13}N -胺可作为测定RMBF的示踪剂,在 $0\sim 300\text{ml}/(\text{min}\cdot 100\text{g})$ 的范围内, ^{13}N -胺组织浓度几乎与血流量成线性相关〔19〕,而且,血流量和净摄取的关系不受血液动力学状态和代谢变化的影响。 ^{13}N -胺PET显像可以测定潘生丁诱发的RMBF增加的幅度〔5〕。 ^{13}N -胺的应用是很有希望的,但人体的应用有待于进一步证明。

Rb在心肌的分布与局部心肌血流量成

正比,早期被用于常规平面显像定性评价局部心肌血流〔17〕。 ^{82}Rb PET显像不仅可以定性评价局部心肌灌注,而且能够探测轻度灌注异常〔20~21〕。 ^{82}Rb 是由 ^{82}Sr - ^{82}Rb 发生器生产的,不需“现场”加速器,因此,使用比较方便,还有,它的半衰期短(78秒),因而,可用于连续观察药物治疗效〔28〕。 ^{82}Rb 的应用可望降低PET显像的费用,有利于推广PET显像的临床应用。

二、脂肪酸代谢

目前,用于测定脂肪酸代谢的示踪剂有:1- ^{11}C -棕榈酸、 β -甲基-1- ^{11}C -十七烷酸、2- ^{18}F -硬脂酸、9,10- ^{18}F -硬脂酸、16- ^{18}F -氟代十七烷酸、17- ^{18}F -氟代十七烷酸、 ω - ^{77}Br -溴代十七烷酸、 ω - ^{34}mCl -氯代十七烷酸等。但最常用的是 ^{11}C -棕榈酸,它是天然代谢底物,因而,特别适于心肌代谢的研究。 ^{11}C -棕榈酸与人体内棕榈酸一样,经 β -氧化分解为乙酰-CoA,然后,经三羧酸循环分解为 $^{11}\text{CO}_2$ 。

动物实验:经冠状动脉内注射 ^{11}C -棕榈酸,心肌的时间放射性曲线表现为特征性的双位相,分为早期快速相($t_{1/2}=2.8\text{min}$)和后期缓慢相($t_{1/2}=156.2\text{min}$)〔24〕,这表明 ^{11}C -棕榈酸在不同组织中的转换率是不同的。

一些研究表明,早期快速相的相对大小和半廓清时间($t_{1/2}$)可作为脂肪酸氧化的指标,游离兔心脏的早期快速相与心脏做功存在相关性〔25〕, ^{11}C -棕榈酸早期快速相的 $t_{1/2}$ 随心肌耗氧量的增加而缩短,表明更多的 ^{11}C -棕榈酸立即进入氧化途径,加快从心肌的清除〔24〕。

人体心肌的早期快速相通常在20~30分钟完成,后期缓慢相的计数常常很低。PET显像可以评价人体心脏做功增加时心肌的脂肪酸代谢以及血浆可利用的底物浓度变化对心肌脂肪酸代谢的影响。

三、葡萄糖及其中间产物的代谢

尽管心肌的能量主要来源于脂肪酸氧化,但葡萄糖代谢仍是心肌能量代谢的一个重要组分,尤其是在剧烈运动造成暂时性缺氧状态或由于呼吸或循环机能障碍而供氧不足时,三羧酸循环不能顺利进行,此时,糖酵解作用加强,以释放一部分能量供心肌利用。

目前,常用于心肌葡萄糖代谢测定的示踪剂有 ^{11}C -葡萄糖,3- ^{11}C -甲基-去氧葡萄糖, ^{18}F -去氧葡萄糖(^{18}F -FDG)等。 ^{18}F -FDG与葡萄糖竞争己糖激酶催化的磷酸化,但不参与糖酵解、糖异生及戊糖己糖旁路。 ^{18}F -FDG血液清除快,心肌滞留时间长,因而,有较高的心肌/本底比值。 ^{18}F -FDG的PET显像测定心肌外源性葡萄糖利用率以及局部心肌外源性葡萄糖利用率,可以估价心肌缺血的程度及其治疗性介入时的代谢变化^[26~27]。

^{11}C -丙酮酸、 ^{11}C -乳酸、 ^{11}C -乙酸可用于测定葡萄糖酵解中间产物的代谢^[29~32]。应用这些示踪剂可测定心肌代谢三羧酸循环的活力,应用双示踪剂法可以分别测定 β -氧化和葡萄糖酵解的三羧酸循环的活力。

四、氨基酸代谢及受体显像

应用 ^{11}C -氨基酸可以测定人体心肌氨基酸的代谢^[33]。PET显像还可以评价心脏受体的数目及其功能状态^[34~36]。

临 床 应 用

一、缺血性心脏病

局部心肌缺血通常是用局部血流和功能异常来描述的,而底物代谢可能是更准确地反映心肌缺血程度的关键。传统的方法把可观察的血流和功能丧失与底物代谢停止等同起来,如此假设成立,则很难解释血流恢复与局部心肌功能的完全恢复。虽然血流和氧供丧失,至少在缺血后的一段时间内,心肌代谢仍然继续,以维持细胞活力,此时,心肌的损害呈可逆性。从这一点出发,局部心

肌代谢的评价对于鉴别可逆与不可逆性心肌损害是很有价值的,PET显像可以分别测定局部心肌血流量和葡萄糖、脂肪酸代谢,因此,对于评价缺血性心脏病是极有临床意义的。

1. 心肌缺血

大多数冠心病(CAD)患者,即使存在中至重度冠状动脉狭窄,但静息RMBF通常是正常的。当生理负荷或药物介入时,心肌血流量增加,血流重新分布,这时,冠状动脉病变才可被探测出来^[37、38]。PET显像可能探测轻度冠状动脉狭窄(47%)。

Schelbert等研究了32例经冠状动脉造影证实的CAD患者和13例正常人^[5]。PET显像测定静息和给予潘生丁后的RMBF,对这组患者的CAD检测的灵敏度为97%,11例患者同时做了 ^{201}Tl 闪烁显像,两者的灵敏度无明显差别,但在估测冠状动脉病变支数方面,PET显像优于 ^{201}Tl 显像,58支病变中的52支被PET显像检出^[5]。

24小时Holter监测发现一些CAD患者频繁发作ST段下移^[40~41],传统观点认为,这是由于劳累引起的或并发于心绞痛。自发性心绞痛患者的 ^{82}Rb PET显像发现,大多数CAD患者出现上述ECG变化时并无劳累或心绞痛^[40],它表明存在自发性或无痛性心绞痛。

急性实验性心肌缺血时, ^{11}C -棕榈酸在心肌的摄取以及转换率都降低,反映了心肌缺血时,FFA的利用和氧化降低。

实验发现,在给予示踪剂后1~40min,对照组中,首次提取的示踪剂的10%以原型从心肌释放,而在心肌缺血时,则约占40~50%^[42]。这表明心肌缺血时,棕榈酸转变为棕榈酸-CoA的速度减慢。而且,心肌缺血还影响 ^{11}C -棕榈酸在心肌的分数分布,直接进入氧化途径的分数减少,因而,从心肌的清除减慢。

急性心肌缺血时,与RMBF相比,缺血

心肌局部的 FDG 摄取增加,表明在缺氧或血流不足时,外源性葡萄糖的利用与无氧酵解增强^[43]。在人体心肌亦如此^[44],在正常心肌,心肌血流和葡萄糖的利用是相对一致的。心肌缺血时,静息RMBF可能降低,同时伴有外源性葡萄糖利用降低,PET显像所见的这种现象,即所谓“匹配”;另一些心肌缺血患者,RMBF降低,但相应节段的FDG摄取相对或绝对增加,即所谓“不匹配”,这是由于缺血局部心肌对底物的利用由FFA转向葡萄糖。

2. 心肌梗塞

Sobel等研究了12例心肌梗塞和10例正常人^[16],左室心肌横断面断层显示正常人的心肌对¹¹C-棕榈酸的摄取是均匀的,而在陈旧性心肌梗塞病人,有陈旧性心肌梗塞ECG变化的节段对¹¹C-棕榈酸的摄取减低。Ter-Pogassian研究了28例CAD患者,发现¹¹C-棕榈酸PET显像可以确定心肌梗塞的部位和范围大小。透壁性心肌梗塞21例,对照组7例,所有CAD患者的PET显像与ECG所见是符合的,重复测定梗塞范围大小的误差<10%,且与连续血浆CPK酶测定梗塞大小有很好的相关($r = 0.92$)。

Brunken等对16例有透壁心肌梗塞ECG表现的患者进行了PET显像,发现受累节段中的60%有FDG摄取,说明相当一部分心肌仍然保持活力^[46],因此,ECG对于判断心肌梗塞的透壁程度常常是不可靠的。

Schwaiger等^[23]研究了12例急性心肌梗塞急性期的患者,分别用¹¹C-棕榈酸和¹⁸F-FDG测定RMBF和代谢,所有患者的RMBF都降低,RMBF和FDG摄取均降低的节段无功能恢复;23个节段中17个节段有FDG摄取,说明仍有心肌存活,其中52%有功能改善,20%病变进一步加重,梗塞范围扩大。

3. 心肌活力的评价

对行冠状动脉搭桥(CABG)患者的研

究表明,局部室壁运动障碍节段,如PET显像“匹配”为不可逆性损害,反之,如“不匹配”则为可逆性损害。术后局部心肌功能的测定证明,血运重建术前的PET显像对心肌活力的判断是很准确的^[45]。“匹配”节段的92%,血运重建术后无功能改善,而“不匹配”节段的85%,术后局部功能改善。

这些资料表明,心肌代谢指标在临床上是非常有用的,因为PET显像“不匹配”可以准确地预测冠状动脉血运重建术后的功能改善。PET显像可用于临床决定治疗方案,如可以发现哪些患者可通过血运重建术恢复,而哪些患者施CABG无明显效果。

“不匹配”节段的功能可在血运重建术后改善,证明“不匹配”是心肌存活的标志,即“PET缺血”,反之,RMBF和外源性葡萄糖利用同时降低,表示心肌损害是不可逆的,因此,称之为“PET梗塞”。

通常认为,慢性Q波是透壁梗塞或不可逆心肌损害的标志,但是,¹⁸N-胺和¹⁸F-FDG的心脏PET显像表明,ECG有Q波者,只有35%的节段为“PET梗塞”^[46],组织学发现Q波区的心肌变化为心肌变性^[47],类似的研究报道,冠脉血运重建术后Q波消失,还有,Q波可能只在心肌缺血发作时一过性出现^[14]。由此可见,Q波作为不可逆性透壁梗塞的指标是不可靠的,而PET显像可以准确地区别可逆和不可逆性心肌损害以及确定透壁梗塞的范围。

²⁰¹Tl闪烁显像示部分或完全性可逆性灌注缺损,常被作为可逆性心肌损害的标志,PET显像示²⁰¹Tl闪烁显像的不可逆性灌注缺损中1/3的节段存在有活力的心肌,这与经皮腔内冠状动脉成形(PTCA)前后对比研究的结果是一致的^[19]。

二、心肌病

体外实验证明,心肌缺血的代谢障碍,可用PET显像来测定,但对心肌病的生物化学异常的研究不多。某些特异性酶的缺陷

或代谢缺失,可能是某些心肌病的最初病因。尸检发现充血性心力衰竭患者的心肌葡萄糖酵解和三羧酸循环酶活性异常。

^{11}C -棕榈酸PET显像发现,扩张型心肌病患者,尽管 ^{201}Tl 显像示心肌放射性分布均匀,但心肌对 ^{11}C -棕榈酸摄取明显不均匀[22],表明可能存在空间和时间上不一致的细胞代谢过程,它最终导致心肌坏死和疤痕形成[1]。

在正常人,当血浆中可利用的代谢底物的浓度变化时,心肌代谢对底物的选择发生适应性变化,当血浆FFA浓度降低而葡萄糖浓度升高时,心肌对底物的利用由FFA转向葡萄糖。在心肌病患者,这种对底物选择的适应性变化可能受损。

16例具有不同程度和原因的左室功能不全患者,禁食后口服葡萄糖以增加血糖浓度,PET显像发现,一半患者心肌由FFA的利用转向葡萄糖, ^{11}C -棕榈酸分数分布和从心肌的清除率发生相应变化[19],进入快速转换氧化池的 ^{11}C -棕榈酸减少,且从心肌的清除减慢;另一半患者则相反,进入快速氧化池的 ^{11}C -棕榈酸增加,且从心肌的清除加快,这些结果进一步表明,心肌病时,可能存在空间上和时间上不一致的细胞代谢。

Schelbert等[1]研究了15例Dachenne's肌肉萎缩的青年人,93%ECG异常,其中只有25%的患者 ^{201}Tl 闪烁显像和/或RNA示局部心肌灌注异常或局部室壁运动障碍。PET显像示83%的患者,心肌对 ^{13}N -胺摄取降低,12例同时做了FDG的PET显像,11例局部心肌对FDG摄取增加,表明Dachenne's肌肉萎缩患者有心肌受累。

总之,PET显像对于揭示心脏生理生化过程及早期诊断缺血性心脏病、心肌病,是其它方法无与伦比的,但由于它的费用高、技术难度大,目前,仅限于一些中心使用,其常规临床应用有待于进一步研究。

参考文献

1. Schelbert HR, Jap Circ J 1986, 50 : 1~29
2. Phelps ME, et al, Ann Int Med 1983, 98 : 339~359
3. Wagner Jr HN, J Nucl Med 1987, 28 : 1235~1246
4. Phelps M, et al, Positron Emission Tomography and Autoradiography, Principles and Applications for the Brain and Heart. 1986, p581~661, Raven Press, New York
5. Schelbert HR, et al, Am J Cardiol 1982, 49 : 1197~1207
6. Vyska K, Analysis of local perfusion rate (LPR) and local glucose transport rate (L-GTR) in brain and heart in man by means of C-11-methyl-glucose (CMG) and dynamic positron emission tomography (PET). In: R Hofer et al (eds), Radioaktive Isotopen in Klinik und forschung. Gasteiner Int. Symp., Band 15(1). 1982, p129~140
7. Ter-Pogossian H, et al, J Comput Assist Tomogr 1982, 6 : 1148~1155
8. Strauss HW, et al, Circulation 1975, 51 : 641~645
9. Wisenberg G, et al, Circulation 1981, 63 : 1248~1258
10. Wilson RA, et al, Circulation 1983, 68 (suppl. II) : II-179
11. Wilson RA, et al, Circulation 1984, 70 : 717~723
12. Phelps ME, et al, J Nucl Med 1976, 17 : 603~612
13. Storch-Becker A, et al, Eur J Nucl Med 1988, 13 : 648~652
14. Gross H, et al, Am J Cardiol 1964, 14 : 669
15. Schelbert HR, et al, Circulation 1981, 63 : 1259~1272
16. Sobel BE, et al, Circulation 1977, 55 : 853~857
17. Martin ND, et al, Radiology 1974, 111 : 651~656
18. Schelbert HR, et al, Eur J Nucl Med 1986, 12 : S70~S75
19. Schelbert HR, et al, Circulation 1979, 60 (suppl I) : 60
20. Budinger TF, et al, Am J Cardiol 1980, 45 : 39
21. Budinger TF, et al, Circulation 1983, 68 (suppl. II) : II-81

22. Geltman EM, et al; Am J Med 1983, 74 : 773~785
23. Schwaiger M, et al; Circulation 1984, 70 (suppl I) : I-249
24. Schon HR, et al; Am Heart J 1982, 103 : 532~547
25. Klein MS, et al; Am J Physiol 1979, 237 : H51~H58
26. Weiss ES, et al; Circ Res 1976, 39 : 24~32
27. Tewson TJ, et al; J Nucl Med 1978, 19 : 1339~1345
28. Kriyokapich J, et al; Am J Physiol 1982, 243 : H884~H895
29. Cohen MB; Int J Nucl Med Biol 1978, 5 : 201
30. Cohen MB, et al; Int J Appl Radiat Isot 1980, 31 : 45~49
31. Ropchan JR and Barrio JR; J Nucl Med 1984, 25 : 887~892
32. Selwyn AP, et al; Am J Cardiol 1981, 47 : 81
33. Gelbard AS, et al; J Nucl Med 1980, 21 : 988~991
34. Spann JF, et al; Circ Res 1966, 19 : 317~325
35. Fielde JZ, et al; J Biol Chem 1978, 253 : 3251~3258
36. Hanson RN, et al; J Med Chem 1978, 21 : 830~833
37. Gould KL, et al; Am J Cardiol 1978, 42 : 761~768
38. Gould KL, et al; Am J Cardiol 1974, 33 : 87~94
39. Liu P, et al; J Am Coll Cardiol 1984, 3 : 607
40. Deanfield JE, et al; Lancet 1983, 2 : 753~758
41. Deanfield JE, et al; Am J Cardiol 1984, 54 : 1195~1200
42. Fox KA, et al; Circ Res 1985, 57 : 232~243
43. Heiss HW (ed) Advances in Clinical Cardiology (Vol. I); Quantification of Myocardial Ischemia, 1980, p.437~447, Gehard Witzstrock Publishing House, New York
44. Marshall RC, et al; Circulation 1981, 64 : 766~778
45. Tillisch J, et al; New Engl J Med 1986, 314 : 884~888
46. Brunken RC, et al; Circulation 1984, 70 (suppl I) : I-341
47. Flameng W, et al; Am Heart J 1981, 102 : 846

(上接233) 察心室收缩类型的功能显像。

十一、结 语

由于核素时相分析基于可靠的基本原理,并能对心动周期中每一象素的放射性时间曲线进行较好的拟合,因此具有较目前常见的功能显像更多的优越性。但其仍存在方法学上的误差及组织重叠的干扰,这些将通过计算机更新等方法加以解决。

参考文献

1. Adam WE, et al; Radiol 1979, 2 : 161
2. Verba JM, et al; J Nucl Med 1979, 20 : 625
3. Links JM, et al; J Nucl Med 1980, 21 : 978
4. Osbakken MD; Techniques, Diagnostics, and Advances in Nuclear Cardiology 1983, P69. Thoma CC. publisher
5. Bacharach SL, et al; J Nucl Med. 1983, 24 : 1176
6. Miller TR, et al; J Nucl Med 1983, 24 : 2
7. Zatta G, et al; Eur J Nucl Med 1985, 10 : 198
8. Dae MW, et al; Int J Cardiol 1984, 5 : 244
9. Fraiss MA, et al; Am J Cardiol 1982, 50 : 95
10. Friedman J, et al; J Nucl Med 1981, 22 : p81
11. Nakajima K, et al; J Nucl Med 1984, 25 : 7
12. Pavel D, et al; J Nucl Med 1983, 24 : p26
13. Shosa DW, et al; J Nucl Med 1981, 22 : p63
14. Technicare Clinical Protocols, Manual No. 960104, 1981
15. Botvinick EH, et al; Am J Cardiol 1982, 50 : 289
16. Botvinick EH, et al; Circulation 1982, 65 : 551
17. Liehn JC, et al; J Nucl Med 1983, 24 : p92
18. Cavaillolles F, et al; J Nucl Med 1984, 25 : 1067