

^{99m}Tc -ECD SPECT 显像定量测定平均脑血流的临床应用研究

张凯军, 张永学, 高再荣, 安锐

【摘要】 目的:应用显像剂 ^{99m}Tc -半胱氨酸乙酯寻求建立一种非侵入性、便于临床应用的定量方法,以定量评价大脑及各部位的平均脑血流量。方法:应用 ^{99m}Tc -ECD放射性核素心脑血管造影术和图形法技术测量脑血流灌注指数,据经验方程获得大脑半球的平均血流量,并进行重复性研究;然后根据断层显像和经验公式获得局部平均脑血流量。共分析了正常对照组25例,脑血管病组33例;且将正常对照组的脑血流量与文献报道的结果进行了比较。结果:本方法获得的脑血流灌注指数(BPI)重复性好,正常对照组和脑血管病组BPI的平均值分别为 10.6 ± 1.4 和 6.2 ± 1.2 ,差异存在显著性意义($P < 0.001$);而脑血流量平均值分别为 $(47.41 \pm 3.29) \text{ ml}/(100\text{g}\cdot\text{min})$ 和 $(35.31 \pm 3.06) \text{ ml}/(100\text{g}\cdot\text{min})$,差异亦存在显著性意义($P < 0.01$)。正常对照组大脑半球的平均脑血流量与文献报道的结果差异无显著性意义($P > 0.05$)。结论:研究结果表明,该定量计算平均脑血流量的方法(不需要抽取动脉血液样本),简便易行,且具有潜在的临床应用前景和实用价值。

【关键词】 放射性核素显像;灌注;脑;脑

【中图分类号】 R817.4; R741.044 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1009-0313(2004)09-0685-03

Clinical and experimental investigation of measurements of mean regional cerebral blood flow using technetium-99m ethyl cysteinate dimer ZHANG Kai-jun, ZHANG Yong-xue, GAO Zai-rong, et al. Department of Nuclear Medicine, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, P. R. China

【Abstract】 Objective: A non-invasive, simple method for the quantitative evaluation and measurement of mean cerebral blood flow (mCBF, ml/100g/min) is presented using radionuclide angiography with technetium-99m ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc -ECD). **Methods:** The brain perfusion index (BPI) for the brain hemisphere or for the whole brain was obtained from graphical analysis of radionuclide angiography, and the reproducibility of the method was investigated. We describe a further development of this method to measure mean regional mCBF (mrCBF) in conjunction with SPECT and empirical equation. This method of measuring mCBF from SPECT has been validated in 25 normal control subjects and 33 patients with cerebrovascular disease. **Results:** BPI value measured by graphical analysis showed a high degree of reproducibility. The mean whole brain BPI of 6.2 ± 1.2 in cerebrovascular disease was significantly lower than that of 10.6 ± 1.4 in normal control subjects. Simultaneously the mean CBF of $(35.31 \pm 3.06) \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ in cerebrovascular disease was significantly lower than that of $(47.41 \pm 3.29) \text{ ml}/(100\text{g}\cdot\text{min})$ in normal control subjects. There was no significant difference between rCBF of normal subjects using this method and the results reported in literature. **Conclusion:** The quantitative method of graphical analysis permits the routine measurement of rCBF from ^{99m}Tc -ECD SPECT tomograms of perfusion. The method is non-invasive (without any blood sampling) and has a prospective application and practical clinical value.

【Key words】 Radionuclide imaging; Perfusion, cerebral; Brain

目前定量测定脑血流的方法,由于各种原因在临床上应用受到限制,因此寻找一种简便易行和非创伤性定量方法显得尤为迫切。在临床核医学中,由于脑血流显像的显像剂 ^{99m}Tc -ECD在体内稳定、血液清除快,因此运用适当的模型定量测定rCBF是可行的。本研究利用图形法(graphical plot methods, GPM)技术^[1]建立简便易行的定量测定脑血流量的方法。

材料与方法

利用 Lassen 等^[1]1987年的定量测定模型和图形法技术建立测定脑血流量方法。首先获得单向脑血流

灌注指数(brain perfusion index, BPI)。

$$\text{BPI} = \frac{1000 \cdot \text{Ku} \cdot \text{ROI}_{\text{动脉弓}}}{\text{ROI}_{\text{脑}}}$$

据经验方程

$$y = 2.6x + 19.8$$

注:y为脑半球血流量,x为单向脑血流灌注指数BPI

计算全脑和大脑半球的血流量,再由断层显像,据经验公式计算各局部大脑皮层的血流量^[2]。

$$F_i = F_r \times \alpha \frac{C_i / C_r}{1 + \alpha - (C_i / C_r)}$$

注: α 值为2.6; C_i 和 C_r 分别表示参考区域和局部区域的平均放射性计数率,而 F_i 和 F_r 分别表示参考区域和局部区域的平均血流量。

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科

作者简介:张凯军(1966-),男,湖北浠水人,主治医师,博士,主要从事神经及肿瘤核医学诊断研究工作。

病例选择: 正常对照组 25 例, 其中男 14 例, 女 11 例, 年龄 20~65 岁, 平均 45 岁; 均选择无神经精神系统疾病史, 且曾行 CT 和/或 MRI 大脑无明显异常改变。脑血管病组为 27 例脑血管病患者, 根据临床神经精神症状、体征、X 线、CT 和 MRI 诊断, 其中 25 例为脑梗死, 2 例脑出血。

^{99m}Tc -ECD 的制备: 使用半双胍乙脂(ECD, 江苏原子医学研究所)的成套药盒, 按临床常规方法进行标记。 ^{99m}Tc -ECD 放化纯和标记率均大于 90%。

放射性核素心脑血管造影和 BPI 的测定: 静脉“弹丸”注射 ^{99m}Tc -ECD 显像剂 740 MBq, 启动双探头 SPECT (美国 GE 公司生产, 型号为 millennium VG) 探测“弹丸”从心脏进入颅腔的整个过程。采集条件和方法: 受检者取仰卧位, 面向探测器, 静脉注射显像剂后, 以 1 帧/秒的速度采集 120 帧, 采集矩阵为 64×64 。动脉弓和脑内兴趣区(region of interest, ROI) 采用手动的方法(图 1) 处理。ROI_{动脉弓}和 ROI_脑的大小分别设置在 30~70 像素和 200~400 像素范围。通过 γ 探测器监测动脉弓内的放射性随时间变化的关系, 而不是直接获得动脉内示踪剂的浓度和活度, 因此不需要连续多次取动脉血液样本。时间放射性曲线采用 5 点平滑技术制作。脑组织时间放射性曲线的峰值迟于动脉弓(图 2), 通过将脑组织的时间放射性曲线向左平移, 使其峰值一致, 经归一化后再进行数据处理。

SPECT 断层显像和局部脑血流的测定: 在注射显像剂 ^{99m}Tc -ECD 740 MBq 之后 20~30 min 开始断层显像。患者体位为仰卧位, 调整头托尽量使听眦线(OM 线)与地面垂直并固定头部于头托内, SPECT 采集方法和条件如下: 双探头旋转 180° , 采集 64 帧, 每帧 30 s, 采用低能

高分辨准直器, 能峰为 140 keV, 窗宽 20%, 采集矩阵为 128×128 , 每帧图像计数率不低于 3×10^6 。患者带眼罩和耳塞并保持环境安静, 图像处理按 Hyun 等^[3]的方法重建断层影像, Butterworth 滤波处理, 获得平行于 OM 线的横断面图像 10 帧, 层厚为 9.97 mm(3 像素)。从 10 个横断面勾画兴趣区, 获得左右侧大脑半球的加权平均计数率, 作为参考值(C_r), 参考部位的大脑平均 SPECT 计数的选择, 应取全脑最高计数率的 40%~50% 为阈值, 以去除白质及脑室中放射性计数影响; 再通过 ROI 技术从横断面获得相应局部大脑皮层的加权平均计数率, 作为测定区域的值(C_i); 然后通过经验方程来计算各局部大脑皮层平均血流量。

重复性研究: 研究者或操作者对 BPI 及脑半球血流量分析的差异性评价, 1~4 周通过对同一批研究对象重新勾画 ROI 和根据上文提及的方法处理数据, 然后进行相关分析。ROI 大小是否对 BPI 及脑半球血流量产生影响, 其评价方法是通过对某一批研究对象勾画 10~20 对 ROI_{动脉弓}和 ROI_脑 的大小, 如前述方法处理数据获得 BPI 和半球脑血流量, 然后进行相关性分析。研究者或操作者间的差异性, 是通过不同的医师分别处理研究对象, 对获得 BPI 和半球脑血流量等指标来进行相关评价。上述重复性研究, 要求对不同的或同一研究对象, 均应重新勾画 ROI。

结果

通过对时间放射性曲线图形法分析, 所有病例在显像剂 ^{99m}Tc -ECD 注射后第一个 30 s (7~25 s) 内, 通过 5 点平滑技术获得一条相关直线。其相关系数均大于 0.99。正常对照组(25 例)和脑血管疾病组(27 例) BPI 的平均值分别为 10.6 ± 1.4 和 6.2 ± 1.2 ; 脑血管疾病组比正常对照组的 BPI 值明显降低, 它们之间差异有显著性意义($P < 0.001$)。

不同的研究者或操作者对 K_u 和 BPI 的影响较小, 总计处理 30 例患者 60 人次, 相关系数(r) 为 0.978。研究者或操作者对相同病例进行重复处理, 其差异性亦较小; 总计处理 66 人次获得 66 个 BPI 值, 进行相关分析, $r = 0.964$ 。对同一病例, 处理者通过勾画不同的 ROI_{动脉弓}和 ROI_脑 来研究 ROI 大小对 BPI 值的影响; 结果表明, ROI_{动脉弓}/ROI_脑 值对 BPI 影响较小, 左右侧大脑半球平均变异系数分别为 5.5% 和 6.1%。

正常对照组和脑血管病组平均脑血流量

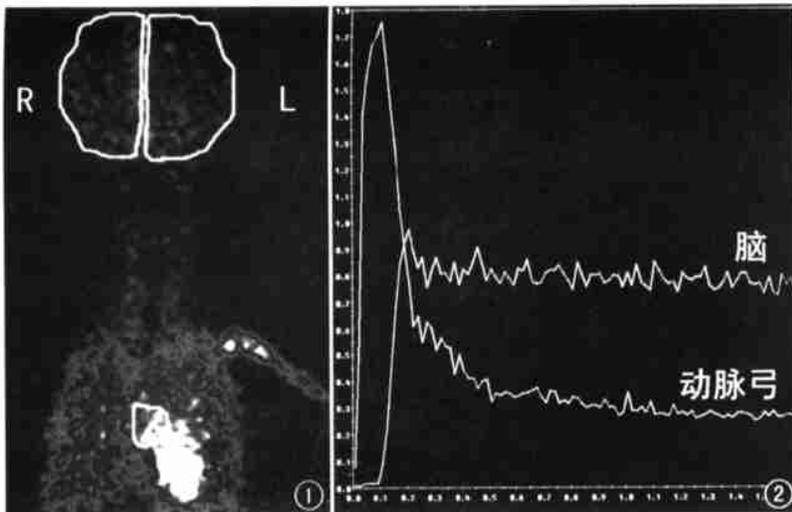


图 1 动脉弓和脑部兴趣区的勾画。图 2 脑和动脉弓的时间放射性曲线。

量分别为(47.41 ± 3.29) ml/(100g·min)和(35.31 ± 3.06) ml/(100g·min), 差异有显著性意义($P < 0.01$)。从正常对照组获得的 rCBF 值与潘中允等的结果^[4] 进行比较(表1) 差异无显著性意义($P \geq 0.05$)。

表1 正常对照组的 rCBF 值和文献结果的比较 [ml/(100g·min)]

部位	本法所测值		文献报道结果	
	左侧	右侧	左侧	右侧
额叶皮质	51.37 ± 8.50	51.82 ± 9.10	49.30 ± 5.90	49.30 ± 6.00
顶叶皮质	52.97 ± 9.20	52.35 ± 8.20	50.40 ± 5.60	50.70 ± 6.30
颞叶皮质	53.13 ± 7.50	53.66 ± 8.90	51.20 ± 5.40	51.20 ± 6.90
枕叶皮质	55.26 ± 8.40	55.70 ± 9.10	53.20 ± 5.90	53.30 ± 5.40
基底核	52.85 ± 9.80	52.73 ± 8.80	52.30 ± 6.30	52.10 ± 5.60
小脑	59.98 ± 10.10	59.72 ± 9.80	57.10 ± 7.40	58.50 ± 7.40
白质	30.62 ± 8.70	30.22 ± 8.80	32.00 ± 5.30	31.60 ± 4.50
丘脑	55.45 ± 9.90		54.40 ± 6.30	
全脑	47.41 ± 3.30		44.20 ± 4.50	

讨论

脑血流灌注显像定量评价对缺血性脑血管疾病的诊断有重要临床意义, 对于脑血管疾病治疗效果的评价亦有重要作用, 弥补了临床上常规脑血流显像肉眼和半定量分析的不足。

在血液和脑组织中, ^{99m}Tc -ECD 快速地从扩散性向非扩散性形式转换; 如果采用常规的脑血流定量方法, 必须快速并连续地从动脉中抽取血样, 使 ^{99m}Tc -ECD 定量研究在实际应用中很困难^[5]。由于其手续繁琐且有创, 因此在临床上广泛应用受到限制。

本研究利用 ^{99m}Tc -ECD 图形法技术^[1], 使用多室模型作理论基础, 建立非创伤性定量方法手续简便而且不需要抽取动脉血样, 即可获得示踪剂 ^{99m}Tc -ECD 从血液穿过血脑屏障的灌注速率常数(Ku)值。对所有病例利用图形法进行分析, 在血流灌注相的第一个30s内(7~25s)可获得一条线性相关的直线。其直线的斜率表示Ku, 这表明脑组织内存在单向摄取 ^{99m}Tc -ECD 的现象。在30s之后, 如果 ^{99m}Tc -ECD 进入其它组织和器官继续是单向转运, ^{99m}Tc -ECD 被转运入脑的量比预计值小。有许多学者^[5]已经观察到这种现象, 这是因为 ^{99m}Tc -HMPAO 和 ^{99m}Tc -ECD 均存在从脑组织向血液中扩散和血液中示踪剂由脂溶性向水溶性转换的缘故。

从Ku值可直接推算脑血流灌注指数BPI, 它表示 ^{99m}Tc -ECD 从动脉向脑组织单向灌注的速度。从研究结果中发现这种定量计算BPI方法准确性高、重复性好。BPI的获得主要是根据动脉弓和脑半球ROI的大小和Ku值决定, 因此在日常的临床工作中简便易

行。从研究结果中还可以看出, 对于同一个体或研究对象BPI值不受动脉弓和脑组织ROI大小的影响, BPI主要受 ^{99m}Tc -ECD 首次通过脑组织的清除率(first-pass extraction ratio)和脑组织的血流量的影响。正常对照组和脑血管病组之间BPI值存在明显的差异性, 因此BPI值也可以作为临床上有用的定量评价指标。

BPI首次是由Lassen等提出并加以研究^[11], 从BPI值推算大脑半球或全脑血流量, 进而根据断层显像和经验公式计算大脑皮层各局部的血流量。有学者^[6]研究证实了 ^{99m}Tc -HMPAO、 ^{99m}Tc -ECD 和 ^{133}Xe 测定的 rCBF 值具有高度的相关性; 其研究均提示了脑组织内放射性变化与脑血流量之间呈高度相关。近来有学者^[7]应用 $^{15}\text{CO}_2$ 和 PET 技术也证实了上述关系。

总之, 此种 ^{99m}Tc -ECD 定量分析技术与传统方法相比, 简便易行、不需要抽取动脉血液样本, 属于非创伤性技术。BPI值仅从简单的放射性核素心脑血管造影即可获得, 从BPI值、经验公式和断层显像可以定量计算大脑各局部的血流量。不足之处是需要进行一定量的计算, 这可以通过设计和开发计算机软件系统来完成, 以解决其不足的问题。

参考文献:

- [1] Matsuda H, Tsujii S, Shuken N, et al. A quantitative approach to technetium-99m hexamethylpropyleneamine oxime[J]. Eur J Nucl Med, 1992, 19(3): 195-200.
- [2] Koenraad VL, Filip D, Michel K, et al. Non-invasive methods for absolute cerebral blood flow measurement using ^{99m}Tc -ECD: a study in healthy volunteers[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28(5): 862-886.
- [3] Hyun Y, Lee JS, Rha JH, et al. Different uptake of ^{99m}Tc -ECD and ^{99m}Tc -HMPAO in the same brains: analysis by statistical parametric mapping[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28(2): 191-197.
- [4] 潘中允. 临床核医学[M]. 北京: 原子能出版社, 1994. 134-135.
- [5] Odano I, Ohkubo M, Yokoi T, et al. Noninvasive quantification of cerebral blood flow using ^{99m}Tc -ECD and SPECT[J]. J Nucl Med, 1999, 40(10): 1737-1744.
- [6] Matsuda H, Yagishita A, Tsujii S, et al. A quantitative approach to technetium-99m ethyl cysteinate dimer: a comparison with technetium-99m hexamethylpropyleneamine oxime[J]. Eur J Nucl Med, 1995, 22(7): 633-637.
- [7] Law I, Lida H, Sour S, et al. Quantitation of regional cerebral blood flow corrected for partial volume effect using ^{15}O water and PET. Normal values and gray matter blood response to visual activation[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20(8): 1252-1263.

(收稿日期: 2003-11-07 修回日期: 2004-02-05)