

## PET 心肌血流量测定

付占立, 王荣福

(北京大学第一医院核医学科, 北京 100034)

**摘要:** 介绍了以 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 和 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ 作为显像剂, 应用 PET 和示踪动力学原理进行无创性局部心肌血流量(RMBF)测定的方法, 并对 RMBF 测定中的技术问题, 如输入函数校正、部分容积校正和心肌血容积校正方法等进行了简述。

**关键词:** 心肌血流;  $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ ;  $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ ; PET

**中图分类号:** R817.42 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-7512(2007)01-0045-07

## Quantification of Myocardial Blood Flow With PET

FU Zhan-li, WANG Rong-fu

(Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

**Abstract:** Noninvasive quantification of regional myocardial blood flow (RMBF) with positron emission tomography (PET) and tracer-kinetic principles by using  $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$  and  $^{13}\text{N}$ -ammonia as tracer are addressed in detail. Some of the technique problems during quantification of RMBF, such as the correction of input function, partial volume effect and myocardial blood volume, are also introduced briefly.

**Key words:** myocardial blood flow;  $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ ;  $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ ; PET

无创性测定局部心肌血流量(Regional Myocardial Blood Flow, RMBF)一直是临床心脏学所追求的目标之一。它不仅有利于检测和评价心脏的病理生理过程, 而且 RMBF 系列测定还可以更加客观地评价那些旨在改善心肌缺血的内、外科干预措施的有效性。利用放射性微球和动脉参考血样技术测定 RMBF 一直被认为是 RMBF 测定的“金标准”。该方法的原理为: 经左心房或左心室注射的放射性微球, 在左心室内混合均匀, 然后经冠状动脉血流进入到心肌, 并全部“嵌顿”在心肌的毛细血管内, 因此, 局部心肌内的放射性微球数量与其血流量呈正比; 在注

射放射性微球的同时, 开始在主动脉或外周动脉匀速持续采集动脉血样 30 s~2 min。通过体外测定局部心肌和动脉血样内的放射性, 利用(1)式即可计算 RMBF( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{g}^{-1}$ )<sup>[1]</sup>。

$$\text{RMBF} = \frac{F_a \cdot C_m}{C_b} \times 100 \quad (1)$$

(1)式中,  $F_a$  为动脉血样采集的速率( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ );  $C_b$  为动脉血样内的总放射性计数率( $\text{min}^{-1}$ );  $C_m$  为局部心肌内的放射性浓度( $\text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ )。

由于上述方法要求将放射性微球经左心房或左心室注射, 并于体外测定局部心肌的放射性

分布,因此该方法只能用于动物实验,作为验证各种无创性 RMBF 测定方法有效性的参考标准,而不能直接用于人体研究。若采用合适的显像剂和数学模型,利用 PET 则可以进行无创性 RMBF 测定,这为研究人体心脏的病理生理提供了有力手段,因此 PET 心肌血流量测定有着广阔的应用前景<sup>[2~12]</sup>。

## 1 RMBF PET 常用的显像剂

常用于 RMBF 测定的正电子显像剂主要有<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 和<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub>,均由加速器生产。

### 1.1 <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O

<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 的半衰期为 123 s。静脉注射后通过被动扩散进入心肌组织和细胞,在心肌内不被代谢也不会长时间滞留;由于毛细血管对其有足够大的通透性,因此其首次通过摄取分数(First-pass Extraction Fraction, E)接近于 1,且不受心肌血流量的影响,故心肌对<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 的净摄取与心肌血流量呈正比;此外,可以在较短时间内进行重复检查。上述特点使<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 接近于理想的血流显像剂,因此,被最早并且最广泛地用于 PET RMBF 测定。但由于<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 的高度弥散性,其在心肌内滞留时间很短,使心肌与血池的放射性比值降低,故还需进行<sup>15</sup>O-CO 血池显像后减影才能获得心肌灌注影像,这不仅使 RMBF 的测定复杂,也会将<sup>15</sup>O-CO 显像时的统计误差带入 RMBF 的测定结果;此外,若受检者在两种检查时发生了体位移动,由此而造成的误差则会严重影响 RMBF 测定结果的准确性。

### 1.2 <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub>

<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 半衰期为 9.9 min。静脉注射后通过被动扩散进入心肌组织和细胞,在相关酶的作用下,进入心肌细胞的<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 通过与谷氨酸和 α-酮戊二酸反应生成<sup>13</sup>N-谷氨酰胺和<sup>13</sup>N-谷氨酸,而滞留在心肌细胞内。由于<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 在血液内清除快,而在心肌内滞留时间长,因此可以获得高质量的心肌影像。但<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 在心肌的摄取与心肌的血流量并不呈线性关系,表现为 E 随心肌血流量的增加而减少,从而影响心肌对<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 的净摄取与心肌血流量间的相关性,使在高血流量时测定的 RMBF 偏低;此外,<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 在体内的代谢产物(<sup>13</sup>N-谷氨酰胺和<sup>13</sup>N-尿素)会很快出现在血液内,干扰动脉血<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 放射性活度的测定,故在应用<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 测

定 RMBF 时,应对上述二者进行相应的校正或控制<sup>[13]</sup>。

## 2 <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O PET RMBF 测定

<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 在心肌内的过程可用两室(或称单组织室)模型描述,其模型示意图示于图 1。

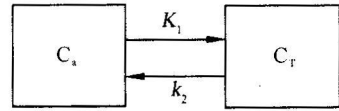


图 1 <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 的两室模型

图 1 中 C<sub>a</sub> 和 C<sub>T</sub> 分别代表动脉血室和组织室;K<sub>1</sub> 和 k<sub>2</sub> 分别代表<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 由动脉血进入组织和由组织返回血液的速率常数。

根据图 1,组织室(C<sub>T</sub>)内<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 的放射性浓度可用(2)式描述:

$$dC_T(t)/dt = K_1 C_a(t) - k_2 C_T(t) \quad (2)$$

(2)式中, C<sub>a</sub> 和 C<sub>T</sub> 分别为 C<sub>a</sub> 和 C<sub>T</sub> 内<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 放射性浓度。

若以 C<sub>a</sub>(t) 作为输入函数,求解上述线性微分方程,则:

$$C_T(t) = K_1 C_a(t) \otimes e^{-k_2 t} \quad (3)$$

(3)式中, ⊗ 表示卷积计算。

K<sub>1</sub> 可由(4)式表示:

$$K_1 = f(1 - e^{-PS/f}) \quad (4)$$

(4)式中, f 为血流量(mL · min<sup>-1</sup> · mL<sup>-1</sup>);PS 为毛细血管透性系数(P)与其表面积(S)的乘积(mL · min<sup>-1</sup> · mL<sup>-1</sup>);(1 - e<sup>-PS/f</sup>)又被称为首次通过摄取分数(E),表示动脉内示踪剂在单次经过毛细血管时透过毛细血管壁进入到组织内的分数。由于心肌毛细血管对<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 的 PS 远远大于 f,故 E=1,根据(4)式,则有:

$$K_1 = f E = f \quad (5)$$

当系统达到平衡(dC<sub>T</sub>(t)/dt=0)时,根据(2)式,则 K<sub>1</sub>/k<sub>2</sub> = C<sub>T</sub>(t)/C<sub>a</sub>(t),此时 C<sub>T</sub>(t)/C<sub>a</sub>(t) 即为<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 的平衡分布容积(Equilibrium Volume of Distribution, V),又称为组织/血液分配系数(Partition Coefficient, p 或 λ),所不同的只是前者的单位为 L · L<sup>-1</sup>,而后者的单位是 mL · g<sup>-1</sup> 故:

$$k_2 = K_1 / V \quad (6)$$

将(5)式代入(6)式,则有:

$$k_2 = f/V \quad (7)$$

将(5)式与(7)式代入(3)式,则得到:

$$C_T(t) = fC_a(t) \otimes e^{-(f/V)t} \quad (8)$$

(8)式中,  $C_T(t)$  可由 PET 利用感兴趣区(ROI)技术获得;  $C_a(t)$  可经外周动脉多时间点采血,或于 PET 快速动态采集时通过左心室内设置 ROI 生成时间-活度曲线(TAC)得到。由于  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  可以透过生物膜而自由分布于任何含水介质,因此,  $V$  或  $p$  实为心肌组织与血液的含水量比值。一般认为心肌的  $p$ (或  $\lambda$ )为 0.91~0.96。

根据式(8)求解  $f$  通常有以下两种方法:放射自显影法<sup>[14]</sup>(Autoradiographic Method)和动力学法<sup>[15]</sup>(Dynamic Method)。

## 2.1 放射自显影法

静脉注射  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  后即刻开始采集 40~120 s, 获得一帧图像, 根据(8)式则有:

$$\int_0^T C_T(t) dt = f \int_0^T C_a(t) \otimes e^{-(f/V)t} dt \quad (9)$$

由于在  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  影像上很难准确判断心肌边界,使心肌 ROI 勾画困难,故通常在  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  显像前或后,保持受试者体位不变,进行一次  $^{15}\text{O-CO}$  显像。在进行  $^{15}\text{O-CO}$  显像时,吸入的  $^{15}\text{O-CO}$  迅速与红细胞内的血红蛋白牢固结合,并很快随红细胞在体内分布平衡,故  $^{15}\text{O-CO}$  影像反映的是心肌和左心室内的血池影像。根据(10)式,从  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  影像中减去  $^{15}\text{O-CO}$  影像,则获得  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  的心肌灌注影像。

$$c(^{15}\text{O-H}_2\text{O})_{\text{MYO}} = c(^{15}\text{O-H}_2\text{O})_{\text{IMAG}} - \frac{c(^{15}\text{O-H}_2\text{O})_{\text{LVBLD}}}{c(^{15}\text{O-CO})_{\text{LVBLD}}} c(^{15}\text{O-CO})_{\text{IMAG}} \quad (10)$$

(10)式中,  $c(^{15}\text{O-H}_2\text{O})_{\text{MYO}}$ 、 $c(^{15}\text{O-H}_2\text{O})_{\text{IMAG}}$  和  $c(^{15}\text{O-H}_2\text{O})_{\text{LVBLD}}$  分别代表  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  心肌灌注影像、 $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  影像、左心室腔内血液中  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  放射性浓度,  $c(^{15}\text{O-CO})_{\text{IMAG}}$ 、 $c(^{15}\text{O-CO})_{\text{LVBLD}}$  分别代表  $^{15}\text{O-CO}$  影像和左心室腔血液中  $^{15}\text{O-CO}$  放射性浓度。

减影可以在图像重建后完成,也可利用(10)式的关系,从  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  影像的原始数据中直接减去  $^{15}\text{O-CO}$  影像的原始数据,然后再重建出心肌  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  灌注影像。减影不仅可获得清晰的心肌影像,便于 ROI 的准确勾画,而且由(10)式可知,通过减影技术还消除了心肌内的血容积(Myocardial Blood Volume, MBV)以及心血池

内放射性对心肌的“溢出”(Spillover, SP)影响。

在(9)式中,假定  $V$  为一已知的固定值,将测量得到的  $C_T(t)$ 、 $C_a(t)$  代入(9)式,即可计算出  $f$ 。

## 2.2 动力学法

静脉注射  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  后,即刻开始动态采集,一般要在 2~5 min 内采集 12~38 帧图像。由于 PET 所测量的心肌内放射性不是即时数据,而是在一定时间内的积分,故此时(8)式可改写为:

$$\int_{t_i}^{t_{i+1}} C_T(t) dt = f \int_{t_i}^{t_{i+1}} C_a(t) \otimes e^{-(f/V)t} dt \quad (11)$$

(11)式中,  $t_i$  为第  $i$  帧图像开始采集的时间,  $t_{i+1}$  为第  $i$  帧图像终止采集的时间,  $i=1, 2, 3 \dots$ 。

该方法也需要利用  $^{15}\text{O-CO}$  显像对  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  影像进行减影,以便准确勾画心肌 ROI,并实现对 MBV 和 SP 的校正。

根据(11)式,利用非线性拟合,可分别得到  $f$ 、 $V$ 。若将  $V$  看作已知的固定值,还可将影响  $f$  测定的部分容积效应(Partial Volume Effect, PVE)作为变量直接引入(11)式进行拟合,从而消除其影响。PVE 是指当 PET 所测量的组织结构大小低于空间分辨率半高宽(FWHM)的 2 倍时,其组织的活度回收率将小于 100%。由于左室壁心肌的厚度多为 0.8~1.2 cm,加之心肌在运动(非门控采集时),故心肌的活度回收率只有约 70%。为此引入了组织分数(Tissue Fraction,  $\alpha$ )的概念,  $\alpha(\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$  表示在单位 ROI 容积内的心肌质量。将  $\alpha$  作为变量引入(11)式,则有:

$$\int_{t_i}^{t_{i+1}} C_T(t) dt = \alpha f \int_{t_i}^{t_{i+1}} C_a(t) \otimes e^{-(f/V)t} dt \quad (12)$$

根据(12)式拟合出的  $f$  不受 PVE 的影响,并且也不再受 ROI 勾画范围的影响。因此动力学法测定 RMBF 时,通过引入参数  $\alpha$  实现了 PVE 校正,从而使测定的  $f$  更准确;但动力学法要求快速动态采集,一方面要求 PET 有较高的时间分辨率,另一方面由于每帧图像的采集时间很短,图像的信/噪比较低,在进行参数拟合时又将影响所测  $f$  的准确性和可识别程度。

### 3 $^{13}\text{N-NH}_3$ PET RMBF 测定

利用  $^{13}\text{N-NH}_3$  进行 RMBF 测定具体可有以下三种方法:房室模型法(Compartment Modeling Method)、绘图法(Graphic Method)和首次通过摄取法(First Pass Extraction Method)。

#### 3.1 房室模型法

$^{13}\text{N-NH}_3$  在心肌内摄取和滞留可用三室(或称两组织室)模型描述,其模型示意图示于图 2。

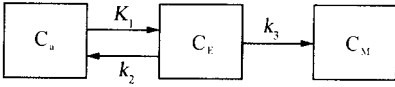


图 2  $^{13}\text{N-NH}_3$  心肌三室模型

图 2 中,  $C_a$ 、 $C_E$ 、 $C_M$  分别代表动脉血室、 $^{13}\text{N-NH}_3$  自由弥散室、 $^{13}\text{N}$ -代谢结合室;  $K_1$ 、 $k_2$ 、 $k_3$  分别为  $^{13}\text{N-NH}_3$  在各房室间的转运速率常数。

根据图 2,  $C_E$  室和  $C_M$  室内放射性浓度随时间的变化函数可由下述微分方程描述:

$$dC_E(t)/dt = K_1 C_a(t) - k_2 C_E(t) - k_3 C_E(t) \quad (13)$$

$$dC_M(t)/dt = k_3 C_E(t) \quad (14)$$

(13)、(14) 式中,  $C_a$ 、 $C_E$ 、 $C_M$  分别为  $C_a$ 、 $C_E$ 、 $C_M$  室中的放射性浓度。

若以  $C_a(t)$  作为输入函数, 根据上述线性微分方程, 则  $C_E(t)$  和  $C_M(t)$  可由(15)、(16)式表示:

$$C_E(t) = K_1 e^{-(k_2+k_3)t} \otimes C_a(t) \quad (15)$$

$$C_M(t) = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} [1 - e^{-(k_2+k_3)t}] \otimes C_a(t) \quad (16)$$

根据(15)和(16)式, 则心肌内  $^{13}\text{N}$  的放射性浓度随时间的变化函数  $C_T(t)$  可由(17)式表示:

$$C_T(t) = C_E(t) + C_M(t) = \{ K_1 e^{-(k_2+k_3)t} + \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} [1 - e^{-(k_2+k_3)t}] \} \otimes C_a(t) \quad (17)$$

$K_1$  表示  $^{13}\text{N-NH}_3$  由血流输送到心肌组织并经首次通过进入到自由弥散室的速率( $\text{mL 血液} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$  组织), 可由下式表示:

$$K_1 = Ef = (1 - e^{-PS/f}) f \quad (18)$$

研究表明, 心肌毛细血管对  $^{13}\text{N-NH}_3$  的 PS 为  $1.08 + 0.0234f$  ( $\text{mL 血液} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  心肌)<sup>[16]</sup>, 因此可以看出, 血流  $f$  的变化对  $E$  影响很小, 即使心肌血流量升高至  $6 \text{ mL 血液} \cdot$

$\text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  心肌,  $E$  仍然大于  $90\%$ , 故根据(18)式有  $K_1 \approx f$ 。

根据上述房室数学模型, 利用 PET 动态采集到的心肌 ROI 内的系列数据  $C_i(t)$ , 以及输入函数  $C_a(t)$ , 即可求解  $K_1$  (即  $f$ )。在具体的实施过程中根据不同的假定, 又有三种求解方法, 即两参数模型(Two-parameter Model)法<sup>[17~19]</sup>、改良两参数模型(Modified Two-parameter Model)法<sup>[20]</sup>和四参数模型(Four-parameter Model)法<sup>[21, 22]</sup>。

**3.1.1 两参数模型** 由 PVE 造成的 PET 对心肌 ROI 内放射性浓度  $C_i(t)$  的低估, 可通过恢复系数 (Recovery Coefficient, RC) 进行校正 (RC 可由其他方法测得); 此外, PET 所测得的  $C_i(t)$ , 还有一部分是来自 MBV 和心血池内放射性的 SP, 从而造成对  $C_i(t)$  高估, 可通过引入参数“溢出”分数 (Spillover Fraction, SPF) 对此进行校正, 即(19)式:

$$C_i(t)/RC = C_T(t) + \text{SPF} \cdot \text{AB}(t) \quad (19)$$

(19) 式中,  $C_T(t)$  为模型预测的心肌放射性浓度;  $C_i(t)$  为 PET 测定的心肌放射性浓度;  $\text{AB}(t)$  为心血池内  $^{13}\text{N}$  的放射性浓度, 可通过动脉采血或在左心室设置 ROI 测得。

假定  $K_1 = f$ , 则  $k_2 = f/V$ ,  $V$  为  $^{13}\text{N-NH}_3$  在自由弥散室的平衡分布容积, 已知  $^{13}\text{N-NH}_3$  在心肌中的  $p$  (或  $\lambda$ ) 为  $0.8 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

根据  $^{13}\text{N-NH}_3$  心肌三室模型(图 2) 预测的首次通过摄取分数 ( $E_m$ ) 为:

$$E_m = \frac{k_3}{k_3 + f} \quad (20)$$

而动物实验测定的首次通过摄取分数 ( $E_d$ ) 与  $f$  的关系为<sup>[15]</sup>:

$$E_d = 1 - 0.607 e^{(-1.25/f)} \quad (21)$$

假定  $E_m = E_d$ , 则:

$$k_3 = f [1.65 e^{(1.25/f)} - 1] \quad (22)$$

经过上述假定和限定, 则(19)式中, 只有  $f$  和 SPF 两个未知参数需要经过非线性拟合求解, 故称两参数模型。

两参数模型所需拟合求解的参数少, 只需要拟合 PET 动态采集  $2 \text{ min}$  的数据即可, 而此时血中  $^{13}\text{N-NH}_3$  的代谢产物很少, 即使不对输入函数进行代谢校正, 所测得的 RMBF 仍很准确; 此外, 由该方法所测得的 RMBF 变异度 (Variance) 小, 可识别程度高。尽管目前尚无人体测

定的  $E_d$  值,但人体的研究<sup>[18]</sup>表明,该方法所测定的 RMBF 与<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 的测定结果有着很好的一致性。

**3.1.2 改良两参数模型** 改良的两参数模型中,各种假定与两参数模型基本相同,只是在对由于仪器分辨失真(Resolution Distortion)所造成的 PVE 和 SP 进行校正时,使用了 ROI 的几何模型,引入了全血容积(Total Blood Volume, TBV)参数。ROI 的几何模型认为,受仪器分辨率的影响,所勾画的心肌 ROI 容积实际由以下三部分构成:心肌组织、MBV 和心血池内的血液,后二者对 ROI 内的放射性浓度的贡献决定于其在 ROI 内所占的容积比 TBV,故:

$$C_i(t) = (1 - TBV) C_T(t) + TBV \cdot AB(t) \quad (23)$$

改良两参数模型需要经过拟合计算的参数仍然只有两个,即 TBV 和  $f$ 。该方法通过引入参数 TBV,同时完成了对 PVE 和 SP 校正,而不需再另外进行 RC 测定;只要心外膜勾画准确,心内膜勾画的误差对 RMBF 的计算几乎无影响,从而减少了 ROI 设置对 RMBF 测定结果的影响。

**3.1.3 四参数模型** 四参数模型仍然利用(23)式完成对 PVE 和 SP 校正,由(23)式经非线性最小方差法同时拟合出  $K_1$ 、 $k_2$ 、 $k_3$  和 TBV 4 个参数。四参数模型不需对模型参数作任何假定,而直接从非线性拟合中计算,从而减少了由各种假定带来的偏差。由于要同时拟合出 4 个参数,通常需要延长 PET 采集时间至 10 min,以便获得更多的动态数据,而随着时间的延长,动脉血中<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 的代谢产物(<sup>13</sup>N-谷氨酰胺和<sup>13</sup>N-尿素)会迅速增加,因此必须对其进行校正。

### 3.2 绘图法<sup>[23]</sup>

由于<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 在心肌内的摄取为单向性,因此心肌内<sup>13</sup>N 放射性浓度的变化可由(24)式 Patalak 方程描述:

$$\frac{C_i(t)/RC}{C_a(t)} = K \frac{\int_0^t C_a(t) dt}{C_a(t)} + \frac{f^2 V}{(f + k_3)^2} + SPF \frac{AB(t)}{C_a(t)} \quad (24)$$

经绘图后得到的曲线的直线部分的斜率,即

$$K = f \frac{k_3}{k_3 + f} \quad (25)$$

根据(20)和(21)式,假定  $E_m = E_d$ ,则:

$$K = f [1 - 0.607e^{(-1.25/f)}] \quad (26)$$

当 RC 为 0.75 时,(24)式截距的理论计算值为 0.57~0.79。研究<sup>[22]</sup>表明,在根据(24)式拟合计算 K 值时,把截距限定在 0.57~0.79 之间,将使测定的  $f$  更加稳定和准确;而且研究表明,利用 70~120 s 采集的数据拟合得到的  $f$  与房室模型法的测定结果最一致。

绘图法测定 RMBF 时只需进行线性回归计算,相对于房室模型法的非线性回归,计算方法大大简化,因此可以对图像进行逐像素的分析计算,获得 RMBF 的参数影像。

### 3.3 首次通过摄取法<sup>[24]</sup>

首次通过摄取法仍然假定<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 在心肌内的摄取为单向性,则:

$$f E = \frac{C_i(T)/RC}{\int_0^T C_a(t) dt} \quad (27)$$

假定  $E = E_d$ ,则可根据(21)式( $E_d = 1 - 0.607e^{(-1.25/f)}$ )计算  $f$ 。为减少<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 在血中代谢产物的影响,应使用<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 注射后 2 min 内的数据完成上述计算。

该方法只需采集一帧静态图像和测定输入函数  $C_a(t)$  即可完成 RMBF 的计算,方法简便。但由于<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 在心肌的首次通过摄取率( $E$ )与 RMBF 呈负相关,RMBF 在高血流量变化时所造成的  $C_i(t)$  变化较小,故该方法在高 RMBF 时测定结果的统计误差较大<sup>[24]</sup>。

## 4 RMBF 测定中的技术问题

利用 PET <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 或<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 以及上述方法,从理论上即可进行 RMBF 测定,但要准确测定 RMBF 尚需考虑以下技术细节。

### 4.1 输入函数校正

输入函数 $C_a(t)$  可经多时间点动脉采血,或利用 PET 动态采集技术通过设置在心腔内的 ROI 获得。

**4.1.1 延迟与发散校正** 心肌的血液供应来自于开口在主动脉根部的冠状动脉,而经外周动脉多时间点采血生成的 TAC,与主动脉内真实的 TAC 相比较存在着延迟(Delay)和发散(Dispersion),在心排出量一定时,前者主要取决于采血动脉与主动脉的距离,而后者主要取决于采血动脉管径与主动脉管径的差异。为保证由外周动

脉取血生成的 TAC 与主动脉 TAC 一致,就需要对延迟和发散进行校正。其中一种方法就是利用由心室腔 ROI 内生成的 TAC 对二者进行校正:以心室腔 TAC 的起始部为基准,将外周动脉 TAC 整体向前平移,完成延迟校正;利用单指数函数对外周血 TAC 进行反卷积计算,使其与心室腔 TAC 匹配,完成发散校正<sup>[15]</sup>。

**4.1.2 SP 校正** 在进行<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> RMBF 测定时,通过动态采集和在左心室腔设置 ROI 生成的 TAC,早期(50 s 内)与动脉采血测得的 TAC 有着很好的一致性;随着心肌放射性的摄取增加以及血液内放射性的迅速下降,由心肌 SP 到血池 ROI 内的放射性所占比例逐渐增加,会使动态采集获得的 TAC 的尾部高估动脉血<sup>13</sup>N 放射性浓度<sup>[24]</sup>。因此在使用由左心室腔 ROI 生成的 TAC 作为输入函数时,需进行 SP 校正。

**4.1.3 代谢产物校正** <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 静脉注射后被体内多个器官所代谢,其代谢产物(主要为<sup>13</sup>N-谷氨酰胺和<sup>13</sup>N-尿素)会迅速出现在血液内。Rosenspire 等<sup>[25]</sup>的人体研究表明,注射后 2 min 血液中的<sup>13</sup>N 放射性只有不足 5% 为代谢产物,但至注射后 5 min 时,代谢产物的放射性则占到了 40%。另一项人体研究还发现,静息状态下血中<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 的代谢产物于注射后 1 min 和 2 min 分别占 1.1% 和 9.5%,而在腺苷负荷状态下,代谢产物则分别占到了 2.1% 和 21.8%<sup>[26]</sup>。由此可以看出,为减少血中<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 代谢产物对 RMBF 测定结果的影响,应尽可能使用 2 min 以内的动脉血数据,否则就必须进行代谢产物校正。代谢产物校正可以应用放射化学的方法直接测定血中原型示踪剂或代谢产物所占比例,然后对血液放射性浓度进行准确校正<sup>[18, 25]</sup>;也可根据文献的人体研究结果,利用<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 静脉注射后各时相代谢产物所占比例的均值,对血液放射性浓度进行粗略的校正<sup>[19, 21, 23]</sup>。

## 4.2 PVE 校正

PVE 是由于仪器分辨率较低造成的。一方面当心肌放射性高于血池时,它造成心肌的活度回收率小于 100%,而低估心肌活度;另一方面,当血池放射性高于心肌时,血池放射性会“溢出”到心肌,造成高估心肌放射性活度,故 PVE 校正实际上应包括以上两方面的校正。

根据不同情况,对二者的校正可以分开进

行,也可同时进行。如在应用<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O 测定 RMBF 时,首先通过<sup>15</sup>O-CO 减影法消除后者影响,然后再引入模型参数  $\alpha$  (组织分数)以消除前者影响<sup>[15]</sup>。在应用<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 两参数模型进行 RMBF 测定时,首先应用 RC(恢复系数)对 PVE 造成的低估心肌活度进行校正<sup>[27]</sup>,然后再通过引入参数 SPF 对 SP 进行校正。RC 可以根据心肌的实测厚度和仪器分辨率进行估算<sup>[23]</sup>,SPF 则直接代入(19)式中进行拟合。而在应用<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 改良两参数模型<sup>[20]</sup>和四参数模型<sup>[21, 22]</sup>测定 RMBF 时,则通过引入参数 TBV 同时完成对二者的校正。

## 4.3 MBV 校正

心肌内的血液所占的容积,即 MBV,其内放射性对 RMBF 的测定结果影响不大,但对此进行适当校正后,RMBF 的测定结果会更令人信服。很多情况下,在进行 PVE 校正时,也同时进行 MBV 校正。如,<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O RMBF 测定时,在通过<sup>15</sup>O-CO 减影法去除 SP 时,同时也消除了 MBV 的影响<sup>[14, 15]</sup>;而在应用<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 改良两参数模型和四参数模型测定 RMBF 时,引入的参数 TBV 就涵盖了 MBV 因素,从而也同时完成了对 MBV 的校正。

## 参考文献:

- [1] SHAH A, SCHELBERT HR, SCHWAIGER M, et al. Measurement of Regional Myocardial Blood Flow With N-13 Ammonia and Positron-Emission Tomography in Intact Dogs[J]. J Am Coll Cardiol, 1985, 5(1): 92-100.
- [2] KAUFMANN PA, GNECCHI-RUSCONE T, S-C HAFERS KP, et al. Low Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Microvascular Dysfunction in Hypercholesterolemia[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(1): 103-109.
- [3] KAUFMANN PA, GNECCHI-RUSCONE T, di TERLIZZI M, et al. Coronary Heart Disease in Smokers: Vitamin C Restores Coronary Microcirculatory Function [J]. Circulation, 2000, 102(11): 1 233-1 238.
- [4] CHAREONTHAITAWEE P, KAUFMANN PA, RIMOLDI O, et al. Heterogeneity of Resting and Hyperemic Myocardial Blood Flow in Healthy Humans[J]. Cardiovasc Res, 2001, 50(1): 151-161.
- [5] FUJIWARA M, TAMURA T, YOSHIDA K, et al. Coronary Flow Reserve in Angiographically Normal Coronary Arteries With One-vessel Coronary Artery Disease Without Traditional Risk Factors[J]. Eur Heart J, 2001, 22(6): 479-487.

- [6] YONEKURA K, YOKOYAMA I, OHTAKE T, et al. Reduced Myocardial Flow Reserve in Anatomically Normal Coronary Arteries Due to Elevated Baseline Myocardial Blood Flow in Men With Old Myocardial Infarction [J]. *J Nucl Cardiol*, 2002, 9(1): 62-67.
- [7] NEGLIA D, MICHELASSI C, TRIVIERI MG, et al. Prognostic Role of Myocardial Blood Flow Impairment in Idiopathic Left Ventricular Dysfunction[J]. *Circulation*, 2002, 105(2): 186-193.
- [8] JENNI R, WYSS CA, OECHSLIN EN, et al. Isolated Ventricular Noncompaction is Associated With Coronary Microcirculatory Dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(3): 450-454.
- [9] CECCHI F, OLIVOTTO I, GISTRI R, et al. Coronary Microvascular Dysfunction and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(11): 1 027-1 035.
- [10] DI CARLI MF, JANISSE J, GRUNBERGER G, et al. Role of Chronic Hyperglycemia in the Pathogenesis of Coronary Microvascular Dysfunction in Diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(8): 1 387-1 393.
- [11] CANETTI M, AKHTER MW, LERMAN A, et al. Evaluation of Myocardial Blood flow Reserve in Patients With Chronic Congestive Heart Failure Due to Idiopathic Dilated Cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(10): 1 246-1 249.
- [12] STOLEN KQ, KEMPPAINEN J, KALLIOKSKI KK, et al. Myocardial Perfusion Reserve and Peripheral Endothelial Function in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(1): 64-68.
- [13] KOTZERKE J, GLATTING G, van den HOFF J, et al. Validation of Myocardial Blood Flow Estimation With Nitrogen-13 Ammonia PET by the Argon Inert Gas Technique in Humans[J]. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(3): 340-345.
- [14] BERGMANN SR, FOX KAA, RAND AL, et al. Quantification of Regional Myocardial Blood Flow in Vivo With  $H_2^{15}O$  [J]. *Circulation*, 1984, 70(4): 724-723.
- [15] IIDA H, KANNO I, TAKAHASHI A, et al. Measurement of Absolute Myocardial Blood Flow With  $H_2^{15}O$  and Dynamic Positron-Emission Tomography: Strategy for Quantification in Relation to the Partial-volume Effect[J]. *Circulation*, 1988, 78(1): 104-115.
- [16] SCHELBERT HR, PHELPS ME, HUANG SC, et al. N-13 Ammonia as an Indicator of Myocardial Blood Flow [J]. *Circulation*, 1981, 63(6): 1 259-1 272.
- [17] KRIVOKAPICH J, SMITH GT, HUANG SC, et al.  $N-^{13}C$  Ammonia Myocardial Imaging at Rest and With Exercise in Normal Volunteers: Quantification of Absolute Myocardial Perfusion With Dynamic Position Emission Tomography[J]. *Circulation*, 1988, 80(5): 1 328-1 337.
- [18] KUHLE W, PORENTA G, BUXTON D, et al. Quantification of Regional Myocardial Blood Flow Using  $^{13}N$ -ammonia and Reoriented Dynamic Positron Emission Tomographic Imaging[J]. *Circulation*, 1992, 86(3): 1 004-1 017.
- [19] NITZSCHE EU, CHOI Y, CZERNIN J, et al. Noninvasive Quantification of Myocardial Blood Flow in Humans: a Direct Comparison of [ $^{13}N$ ] Ammonia and the [ $^{15}O$ ] Water Techniques[J]. *Circulation*, 1996, 93(11): 2 000-2 006.
- [20] HUTCHINS GD, CARAHER JM, HUANG SC, et al. A Region of Interest Strategy for Minimizing Resolution Distortions in Quantitative Myocardial PET Studies[J]. *J Nucl Med*, 1992, 33(6): 1 243-1 250.
- [21] HUTCHINS GD, SCHWAIGER M, ROENSPIRE KC, et al. Noninvasive Quantification of Regional Blood Flow in the Human Heart Using N-13 Ammonia and Dynamic Positron Emission Tomographic Imaging[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15(5): 1 032-1 042.
- [22] MUZIK O, BEANLANDS RSB, HUTCHINS GD, et al. Validation of Nitrogen-13-ammonia Tracer Kinetic Model for Quantification of Myocardial Blood Flow Using PET[J]. *J Nucl Med*, 1993, 34(1): 83-91.
- [23] CHOI Y, HUANG SC, HAWKINS RA, et al. A Simplified Method for Quantification of Myocardial Blood Flow Using Nitrogen-13-ammonia and Dynamic PET [J]. *J Nucl Med*, 1993, 34(3): 488-497.
- [24] BELLINA CR, PARODI O, CAMICI P, et al. Simultaneous in Vitro and Vivo Validation of Nitrogen-13-ammonia for the Assessment of Regional Myocardial Blood Flow [J]. *J Nucl Med*, 1990, 31(8): 1 335-1 343.
- [25] ROENSPIRE KC, SCHWAIGER M, MANGNER TJ, et al. Metabolic Fate of N-13 Ammonia in Human Blood: Implication for Quantification of Myocardial Blood Flow by PET [J]. *J Nucl Med*, 1988, 29(5): 783-784.
- [26] MÜLLER P, CZERNIN J, CHOI Y, et al. Effect of Exercise Supplementation During Adenosin Infusion on Hyperemic Blood Flow and Flow Reserve [J]. *Am Heart J*, 1994, 128(1): 52-60.
- [27] CHOI Y, HUANG SC, HAWKINS RA, et al. Quantification of Myocardial Blood Flow Using  $^{13}N$ -ammonia and PET: Comparison of Tracer Models [J]. *J Nucl Med*, 1999, 40(6): 1 045-1 053.