

前 言

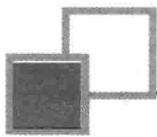
自 2002 年人民卫生出版社出版我国第一部研究生规划教材《实验核医学》至今十多年过去了。过去的十多年,不仅核医学的学科内容发生了巨大变化,而且研究生培养的理念和目标也有了改变。当初的《实验核医学》更侧重于核医学的实验研究,主要作为研究生的基础理论课教材。根据全国高等医药院校教材建设研究会的精神,第二轮核医学研究生教材作为核医学临床专业学位研究生的规划教材,应更加注重研究生临床技能、临床创新思维和临床科研能力的培养,注重提高学生提出问题、分析问题和解决问题的能力。因此,本教材不同于本科生和八年制教材,在注重解决临床实际问题的前提下,还要学习对诊疗现状的剖析,了解相关技术的历史、现状与展望,开阔学生的视野,培养学生的创新思维。既注重基础知识的学习,又兼顾前沿领域和学科进展的了解,为研究生结合临床实践设计学位课题和完成学位论文打下基础。

但是考虑到目前我国核医学的研究生既有临床专业学位,又有以科研为主的科学学位,而本轮研究生教材不可能分别编写两种不同类型的教材,故本教材也适当兼顾了两种类型的研究生使用。在内容选择上除了注重临床专业技能的培养外,也仍然保留了实验核医学技术部分内容,便于科研型研究生学习和应用,况且临床专业学位研究生也需要掌握核医学的基础知识。本教材也可以作为核医学专业学生考研的复习指导用书,具有更好的适应性和包容性。

据初步统计,我国目前有 118 家医疗或教学机构承担核医学研究生教学工作,有博士研究生导师 50 余人,硕士研究生导师 220 多人,在读博士生 140 余人,在读硕士生 430 余人。研究生教育是我国核医学学科人才培养和梯队建设的主要手段,而研究生规划教材的出版有利于提高研究生培养水平与质量。

全书分为核医学基础理论与技术篇(基础篇)和核医学临床诊断与治疗篇(临床篇),两部分内容虽各有侧重,但也是不可分割的一个整体。基础篇共 15 章,着重介绍了核医学的测量仪器、放射性药物及标记制备、放射性核素示踪与显像以及核医学各种分析和显像方法的应用及其进展;临床篇共 14 章,按照人体的系统和重点疾病详细介绍了核医学技术在临床各系统疾病诊断和治疗中的应用及进展,以典型的病例或图像阐述核医学功能分子影像的特点、优势以及核素治疗的应用,指导研究生掌握核医学临床技能和科学研究方法。

参加本教材编写的专家均来自高校长期从事核医学临床和研究生培养的导师,多数为博士研究生导师,具有博士、硕士学位和国外留学经历,有丰富的临床和教学经验,较好地反映当今核医学的进展和方向。尤其是吸收了一批优秀的核医学青年专家参加编委会,他们曾经也是研究生,而今又



绪 论

核医学(nuclear medicine)作为现代医学的重要组成部分以及核技术医学应用的重要领域受到了医学界的广泛关注。无论是在疾病的临床诊断与治疗中,还是在医学科学的基础与临床研究领域,核医学技术都有用武之地。如果说,20世纪50~60年代的核医学仅仅是医学中探索疾病的一个神秘而少为人知的技术,那么经过50多年的发展,当今的核医学科已是集核技术、计算机技术、生物学技术等多种当代尖端技术于一体的现代化学科。10年前,核医学在某些医院可能是可有可无的科室,不会引起人们的关注,如今很多大都市乃至地市级医院或许为了得到一个正电子发射断层显像(PET)/计算机断层显像(CT)的配置指标而兴师动众。核医学不仅发展了自身的技术和理论,还引入了相关学科的先进技术,特别是将CT和磁共振成像(MRI)技术引入核医学领域,标志着PET/CT和PET/MRI时代的来临,不仅丰富了核医学的学科内涵,也提升了核医学影像质量,促进了核医学事业的蓬勃发展。进入新的世纪以来,无论是核医学技术应用领域的广泛性,还是手段的先进性都有了质的飞跃,已成为诊断与治疗并重,承担门诊和住院患者诊疗工作、科研与教学工作的临床学科。

一、核医学的发展历程与变迁

传统的核医学分类方法以其应用的范围侧重点不同,将核医学分为实验核医学和临床核医学两部分。20世纪70~80年代,国内许多高等医药院校设立了实验核医学研究室或教研室,2002年,我国第一部研究生规划教材《实验核医学》出版。经过数十年的发展,核医学的学科内容也发生了根本变化,目前专门的实验核医学机构已经为数很少,整个实验核医学领域已趋萎缩,单纯依靠科研和教学存在的非临床核医学科室几乎没有生存空间。但是,实验核医学作为整个核医学学科的基础并没有消失,已作为核医学的理论和基础融入临床核医学之中,临床核医学的各种诊疗技术和研究都离不开

开实验核医学的基本理论和方法。在独立的实验核医学机构萎缩的同时,另外一个核医学研究机构应运而生,这就是以核医学为基础的分子影像研究中心或研究所的兴起。近十年来,国内外许多大学先后建立多学科融合的分子影像研究机构,并获得大量资金的投入,成为核医学研究和不断发展的动力。因此,随着学科的发展其学科结构也在发生根本变化。

核医学的发展大致可以分为初创阶段、发展阶段和高级阶段三个具有代表性的时期:

1. 初创阶段 20世纪60年代之前,是核医学发展的初创阶段。1896年法国物理学家贝可勒尔(Becquerel)发现了放射现象,1898年化学家玛丽·居里(Marie S. Curie)发现了镭(88号元素,Ra),并将这种化合物放出的辐射现象取名为“放射性”,称铀的射线为贝可勒尔射线,此后又发现了钋(Po)和钍(Th)等天然放射性元素;1901年,法国医师亨利·亚历山大·丹拉斯(Henri Alexandre Danlos)将放射性镭与结核性的皮肤病变接触,试图达到治疗目的;1923年,化学家 Hevesy 应用天然的放射性核素²¹²Pb研究大豆中铅的分布转移,后来又应用³²P研究磷在活体的代谢途径等,第一次用放射性物质来进行生命科学示踪研究,并首先提出了“示踪技术”的概念,也被后人尊称为“基础核医学之父”。1926年,美国波士顿内科医师布卢姆加特(Blumgart)等首先应用放射性氩研究人体动、静脉血管床之间的循环时间,在人体内第一次应用了示踪技术,布卢姆加特也被誉为“临床核医学之父”。1930年美国加州大学 Berkeley 校园里,物理学家劳伦斯(Ernest Orlando Lawrence)研发出第一台回旋加速器,为人工生产短半衰期放射性核素创造了条件;1935年,法国科学家 Joliot 和他的妻子 Irène Joliot-Curie(即玛丽·居里的女儿)用 α 粒子轰击铝生成半衰期只有两分钟的放射性³⁰P,第一次用人工核反应产生放射性核素;1938年,芝加哥大学物理学家 Fermi 等应用中子辐照和慢中子核反应生产出新的放射性

核素,并于1942年建立了世界上第一座核反应堆,使人工放射性核素实现批量生产,为核医学的发展提供了必要的条件。1938年塞格瑞(Segre)和西博格(Seaborg)发现了 ^{99m}Tc ,并于1957年由特克尔(Tucker)等人制造成发生器,这种性能优良的短半衰期核素发生器广泛应用于临床至今。

20世纪50年代,放射性探测技术发展迅速,盖革计数器逐步被闪烁晶体探测器取代,各种功能测定得以应用。1951年美国加州大学的卡森(Cassen)研制出第一台扫描机,通过逐点打印获得器官的放射性分布图像,标志着核医学影像的问世;1952年美国宾夕法尼亚(Pennsylvania)大学的戴维·库赫(David Kuhl)设计了扫描机光点打印,1959年他又研制双探头扫描机进行断层扫描,并首先提出了发射型重建断层技术,从而为日后发射式计算机断层显像(ECT)的研制奠定了基础。1959年美国科学家Berson和Yalow建立了放射免疫分析法,并首先用于测定血浆胰岛素浓度,后来人们将其逐步发展到能测定人体各种激素或微量物质,阐明了人体各种激素的分泌、调节及其规律,成为20世纪人体微量物质检测技术发展的里程碑。

核医学初创阶段的标志是从发现放射现象到放射性核素的批量生产,从示踪技术的建立到放射性测量与显像技术的问世,为后来的核医学学科形成奠定了基础。

2. 发展阶段 20世纪60~90年代核医学经历了大发展时期,放射性核素示踪技术广泛应用于医学研究,阐明了基础医学与临床医学中某些疑难问题,如RNA-DNA反转录、遗传密码、胆固醇的合成与代谢、细胞周期以及细胞膜受体、人体各种激素与微量物质的定量分析、人体各脏器的功能测定与功能显像等,为20世纪医学的发展作出了巨大贡献。60年代,国外商用扫描机的应用并引入中国,70年代初国产扫描机问世,并由黑白扫描发展为彩色扫描。1957年安格(Anger)研制出第一台 γ 照相机并于60年代后逐步广泛用于临床,使核医学影像由原始的逐点打印方式进入动态快速成像模式,核医学影像进入现代化;1972年库赫博士作为主要成员应用三维显示法和 ^{18}F -脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)测定了脑局部葡萄糖的利用率,成为PET和单光子发射计算机断层显像(SPECT)的基础,故人们称库赫博士为“发射断层之父”。20世纪70年代,电子计算机广泛应用于核医学领域,核医学成像由定性分析进入定量分析,由平面影像进入断层影像阶段,促进了SPECT和PET显像的发

展,心、脑、甲状腺、肾、肾上腺、骨骼、肝脾、消化道等各器官的显像进入临床应用;1976年首台SPECT问世后很快推广应用,1998年美国GE公司又推出了称为“Hawkeye”的SPECT/CT;1974年,首台商业PET诞生,1992年全身PET用于临床,1995年Townsend等研制出集PET与CT于一体的PET/CT;1998年,第一台专用PET/CT的原型机安装在美国匹兹堡大学(University of Pittsburgh)医学中心。同时,核素治疗特别是 ^{131}I 治疗、转移性骨肿瘤治疗等得以广泛开展,形成了核素显像、核素治疗与体外分析三足鼎立的格局。

在这个阶段核医学的主要特征是:核素动态显像、发射式断层显像在临床上得到普及应用,PET显像在有限的范围内得以推广,但是还是作为一种最奢侈的设备主要用于脑代谢功能研究。 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器广泛应用,放射免疫分析从20世纪70年代普及推广到90年代中期又大部分被非放射标记免疫分析取代,使得全国约有1/3的以放射免疫为主要业务的核医学科随着化学发光等非放射标记免疫技术的兴起而消失。核医学功能影像从20世纪60~70年代独树一帜到80~90年代受到CT、超声和磁共振成像的激烈竞争,核医学许多显像技术被淘汰出局,核医学科面临前所未有的竞争和动荡,也不断寻求生存的契机。80年代核素治疗的发展在某种程度上缓解了核医学的竞争压力,使核医学诊断与治疗并重的学科发展方向得以确立。

3. 高级阶段 进入21世纪,核医学显像仪器得到了飞跃发展,形成了以多模式影像为特征的分子功能影像时代。20世纪90年代末,以GE公司的Hawkeye为代表的SPECT/CT及其符合线路成像的广泛应用,随后西门子公司和飞利浦公司也相继推出SPECT/CT,其CT配置也由早期的X线球管发展到现在的4~16排CT为主导的诊断级CT,使核医学影像的质量大为改善,定位更加准确。2009年美国GE公司推出了半导体晶体的心脏专用SPECT、乳腺显像专用机等,常规的显像仪器质量也在不断提高。2000年随着PET/CT在北美放射学年会上展出,2001年广泛应用于临床,早期为4排螺旋CT,2002年后又陆续推出了16排CT,近年普遍配备64排CT的PET/CT,促进了以PET为代表的分子功能影像与以CT为代表的形态学影像实现了完美的结合,成为当今多模式分子影像的代表, ^{18}F -FDG也成为21世纪最有价值的显像剂之一。此外,一些新的分子影像探针也陆续试用于临床。据估计,目前全球有PET/CT超过5000台,其

中仅美国约有 2000 台,中国有近 200 台。然而,由于 CT 对软组织分辨率差,加之 CT 的高辐射剂量,给广泛的应用带来一定的障碍和担忧。因此,研发集 PET 与 MR 于一体的 PET/MR 成为近 5 年来人们关注的热门话题。

2007 年飞利浦推出将 PET 与 MR 于一个房间独立运行的 PET-MR,称之为 PET-MR 模式,并配备了 3T 磁共振扫描仪;2008 年亿仁公司也介绍了国产的分体式 PET-MR 机型,通过机械手将患者分别转运到不同房间的两台机器进行 PET 和 MR 检查;2012 年,美国 GE 医疗集团也推出将 PET/CT 与 MR 于不同房间的复合型机型,称之为 PET/CT-MR 模式,优点是可以同时获得 PET、CT 和 MR 三种不同模式的图像,患者只需要一次定位,缺点是患者需要通过专用转运床人工转运到两台不同机器上检查,两种影像不是同时采集,存在配准校正问题,也比较费时,还不是真正的同机融合,同时也没有解决 CT 辐射剂量问题。2008 年西门子医疗集团推出了第一款集 PET 和 3T MR 于一体的 PET/MR 成像模式,这是目前比较完美的集 PET/MR 为一体的同机融合成像,磁共振成像的磁体置于 PET 的探测器环内,两种影像可以同时采集,不存在图像配准问题。该仪器一上市就引起医学影像界的广泛关注,全世界已有数十台投入临床试用。然而,人们也注意到,目前的 PET/MR 并不能取代 PET/CT, PET/MR 在显示脑、腹部器官等软组织方面明显优于 PET/CT,而且辐射剂量降低了 70% 左右。但是, PET/MR 采集时间长,价格昂贵,性价比不够高,也难以像 PET/CT 一样迅速地做全身显像,在肺部显像方面不优于 PET/CT,在衰减校正方面也还有一定争议。

进入 21 世纪,新的显像剂研究也获得进展,除了常规的单光子放射性药物和¹⁸F-FDG 外,放射性核素标记的奥曲肽生长抑素受体闪烁显像、精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)整合素受体显像、雌激素受体显像、乏氧显像以及正电子核素标记的乙酸、胆碱、氟胸苷(FLT)都相继用于临床,丰富了学科内容,提高了疾病诊断和鉴别诊断的能力。

二、核医学的专业构成与分类

1. 根据应用目的不同,核医学学科分为诊断核医学、治疗核医学和临床前研究。

(1) 诊断核医学:包括核素显像诊断、功能诊断和体外分析诊断。其中显像诊断又分为 γ 照相、SPECT、PET/CT 和 PET/MR 显像诊断;功能诊断主

要包括各脏器功能测定,如甲状腺功能、肾脏功能、心脏功能、呼气试验、骨矿含量测定等。

(2) 治疗核医学:一个核医学科能否开展核素治疗是衡量该科室是临床科室还是医技科室的重要标志,因为有核素治疗,核医学科也像其他临床科室一样有门诊和病房。核素治疗分为内照射治疗和外照射治疗,核医学目前应用较多的是内照射治疗,如¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症和分化型甲状腺癌及其转移灶;⁸⁹锶(⁸⁹Sr)治疗转移性骨肿瘤;³²P 治疗血液系统疾病;放射性核素标记的单克隆抗体、配体等生物靶向治疗;放射性核素介入治疗等。外照射治疗主要有 β 射线敷贴治疗、粒子植入治疗等。

(3) 临床前分子影像:临床前分子影像研究是当前核医学研究的重要内容,也是核医学发展的动力和桥梁,如应用小动物 PET/CT、小动物 SPECT 以及磷屏成像等进行科学研究,包括新的显像剂研究,药物分布和药代动力学研究,医学基础理论研究等。

2. 根据方法学不同,也可将核医学的内容分为核素显像、核素治疗和体外分析三类。

3. 按照疾病系统,也可分类于心血管核医学以及肿瘤、消化、内分泌、泌尿、神经、骨骼、造血与淋巴核医学等各系统学科。但此分类一般仅作为核医学各亚专科的学科研究方向使用。

三、核医学的发展前沿与方向

我国核医学的起步较国外晚很多年。1956 年,在西安第四军医大学举办了生物医学同位素应用训练班,这是我国第一个同位素应用学习班,1957 年又举办了第二期,标志着我国核医学的诞生。1958 年在北京举办了第一期同位素临床应用训练班,有 10 名学员参加,成为核医学进入临床应用的起点。20 世纪 60 年代我国核医学有了较大发展,各省相继开展了临床应用工作,同位素和核探测仪器的研制取得重要成绩。20 世纪 70 年代,核医学的应用在全国得到了普及。1977 年核医学作为高等医药院校本科生必修课,此后教育部和卫生部先后组织编写了多版本科生、临床医学七年制、八年制以及研究生规划教材,并将核医学科的设立作为三级甲等医院的重要条件之一。1980 年成立了中华医学会核医学分会,2013 年学会更名为中华医学会核医学与分子影像学会,1981 年创办了中华核医学杂志,2012 年更名为中华核医学与分子影像杂志。这一切标志着我国核医学的发展与成熟,我国

核医学与世界发达国家的水平差距逐渐缩小,各种显像仪器的引进与发达国家基本同步。

随着 PET/CT 和 SPECT/CT 的广泛使用,目前核医学的发展已进入一个新的高潮,多模式成像已经成为当前核医学成像的主流,传统的缺乏优势的检查项目正在被逐步淘汰,一些优势项目正在不断兴起,不同的影像技术之间由竞争走向融合。

核医学的发展及方向大致可以归纳为以下几个方面:

1. 核素显像 核素显像仍然是核医学重要内容,无论是常规 SPECT 显像还是 PET/CT 显像,其共同特点都是功能影像,或者分子功能影像。常规 SPECT 显像作为核医学的传统项目,仍然是核医学的基础。

(1) 常规 SPECT 显像:临床上, ^{99m}Tc -甲氧异腈(MIBI)心肌灌注显像对冠心病心肌缺血的早期诊断与危险度分级是最常用的基本手段; ^{99m}Tc -亚甲基二膦酸盐(MDP)骨骼显像是目前早期诊断骨转移性肿瘤最敏感的方法;肾动态显像判断肾功能、肾小球滤过率及尿路通常情况;肺通气与灌注显像诊断肺栓塞;消化道出血显像诊断胃肠道出血;甲状腺旁腺显像诊断甲状旁腺功能亢进;全身骨髓显像判断全身骨髓活性等都是非常有用的常规手段,数十年经久不衰。而 SPECT/CT 多模式显像的发展,使常规的功能影像定位更准确,对于疾病的诊断与鉴别诊断价值更大。

(2) 新的 SPECT 显像剂研究:随着新的放射性药物的发展,一些新的 SPECT 分子影像技术也初步用于临床,如 ^{99m}Tc 或者 ^{111}In 标记的奥曲肽生长抑素受体闪烁显像用于神经内分泌肿瘤的诊断和评估; ^{99m}Tc -RGD 整合素受体显像评价新生血管形成; ^{99m}Tc -膜联蛋白(annexin)V 细胞凋亡显像; ^{99m}Tc -HL91 肿瘤乏氧显像;放射性核素标记的单抗、微型抗体等用于恶性肿瘤的特异性显像诊断等。

(3) 新型 PET/CT 分子显像探针的发展:目前 95% 以上的患者使用 ^{18}F -FDG 为 PET 显像剂,而且 95% 以上的应用于是肿瘤诊断、分期和疗效评估,仅 5% 用于心肌活性和脑功能评价。 ^{18}F -FDG 在肿瘤评价中的某些不足也逐步显露出来。因此,新的显像剂的研发成为核医学分子影像发展的主要内容。目前初步用于临床的显像剂有:用于肿瘤诊断、鉴别诊断和疗效监测的正电子核素如 ^{18}F 、 ^{11}C 标记的胆碱、乙酸、氨基酸代谢显像; ^{18}F 标记雌激素受体用于乳腺癌等;反映肿瘤细胞增殖的 ^{18}F -FLT

显像;反映组织乏氧的 ^{18}F -FMISO 显像; ^{18}F -RGD 血管生成显像; ^{18}F -FHBG 报告基因显像监测基因治疗和干细胞移植治疗等。新的正电子显像剂的应用将在很大程度上弥补常规 ^{18}F -FDG 显像对某些恶性肿瘤阳性率低和特异性差的不足,是对常规 ^{18}F -FDG 显像的重要补充。

(4) 多模式成像技术的应用:随着影像设备的发展,加之不同的影像均有各自的优势,也有不可逾越的缺点,因此,多模式成像技术的发展成为必然趋势。目前最成功的多模式成像为 PET/CT,已经成为核医学不可缺少的仪器。近几年来,SPECT/CT 的临床应用也越来越普遍,不仅可以为病灶进行精确定位,而且一次显像可以提供更多的诊断信息,大大提高了核医学成像的准确性。发展中的多模式成像还有 PET/MR,尽管目前刚刚试用于临床,获得的数据还不多,但是初步的应用可以证明在某些疾病的诊断可以弥补 PET/CT 的不足。多模式成像除了同机进行不同模式成像外,也包括使用多功能分子探针进行不同模式和功能的显像,如在一个特异性的分子探针上同时连接放射性核素和磁共振成像的造影剂,将多功能探针引入体内后可以行核素显像和磁共振成像,从而反映不同的功能信息。

2. 核素治疗 20 世纪 30 年代,随着人工放射性核素的研制成功,核素治疗得到了进一步发展,1936 年, ^{32}P 用于白血病的治疗,1942 年 ^{131}I 用于治疗甲状腺功能亢进症。尽管核素治疗不像核素诊断的发展那样迅速,但随着核医学发展方向的转移、新的治疗药物的研制以及新的治疗方法的建立,核素治疗的应用范围不断扩大,核素内照射治疗将成为临床上继内科药物治疗、外科手术治疗和外照射放疗之后又一重要的治疗手段。

(1) 常规核素治疗技术普及应用:核素治疗与常规化学药物治疗或放疗有其本质的区别。一是核素治疗是利用核射线治疗疾病;二是核素治疗药物对病变组织具有选择性或靶向性,对正常组织损伤很小;三是核素治疗作用持久;四是方法安全、简便、经济。在某些疾病,核素治疗方法已经占有重要地位,如 ^{131}I 治疗甲状腺功能亢进症已经成为多数患者的首选, ^{131}I 对于分化型甲状腺癌根治术后清除残留甲状腺及其转移灶已经得到医学界的广泛认同,提高了甲状腺癌的治愈率,降低了复发率,同时也改善了患者的预后; ^{89}Sr 治疗转移性骨肿瘤及其骨痛, ^{32}P 治疗真性红细胞增多症等业已成为临床上常规有效的治疗手段。我国核素治疗发展

非常迅速,每年核素治疗的患者达数十万人次之多。

(2) 放射性核素靶向治疗的发展:核素治疗发展的方向将是靶向治疗,包括适合的放射性核素研究以及携带放射性核素的载体研究两个方面。尤其是靶向物载体研究是核素治疗成败的关键,也是治疗核医学研究的热点。从理论上讲,放射性核素生物靶向治疗具有双重治疗作用,其疗效应该优于单纯的生物靶向治疗和核素治疗。利用抗体、配体等与靶细胞上的抗原或受体等分子结合发挥生物杀伤作用,而靶向药物携带的放射性核素发射的射线还具有直接破坏病变细胞的功效。

如何将放射性核素通过特异性的靶向载体带到病变细胞内从而杀伤病变细胞,是近 20 多年来核医学界一直关注的课题。目前研究较多的为单克隆抗体、受体配体以及纳米脂质体等介导的放射性核素靶向治疗。尤其是放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT),是目前最成熟的方法,如针对 B 细胞淋巴瘤 CD20 抗原高表达而研发的¹³¹I-利妥昔单抗(¹³¹I-rituximab)、¹³¹I-托西莫单抗(¹³¹I-tositumomab)、⁹⁰钇(⁹⁰Y)-替伊莫单抗(⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan)。此外,针对乳腺癌的曲妥珠单抗(trastuzumab, anti-HER2)、结肠癌 CEA 单抗以及肺癌、肝癌、前列腺癌等都相继有治疗用放射性药物的应用报道。

而受体介导的放射性核素靶向治疗的代表是以生长抑素受体为靶点的放射性核素标记奥曲肽治疗,⁹⁰Y-奥曲肽、¹⁷⁷镥(¹⁷⁷Lu)-奥曲肽等。

可以预料,未来治疗核医学的发展,将会改变过去传统的临床治疗思维与模式,尤其是肿瘤疾病,核素治疗将成为化学治疗、手术治疗及外放射治疗等综合治疗中必不可少的手段之一,在某些方面可代替外照射治疗或化疗,而具有特异性、靶向性的治疗方法以及介入性局部治疗手段终将取代全身损伤性治疗方法,成为现代治疗学的重要部分。

四、核医学研究生培养及要求

根据研究生培养的目标不同,目前我国核医学博士、硕士研究生分为科学学位和临床医学专业学位两类。两种类型的研究生其培养方案和培养目标不同,学位课题选题和学位论文的要求也不同,两种类型的研究生毕业考试和考核要求差别也较大。但是,无论是科学学位还是专业学位研究生,其共同之处是在研究生学习期间都需要进行学位课题的选题、设计、研究、论文总结、论文发表和答

辩等环节,在学位课题选题、设计和培养中需要根据不同类型的培养目标,制订培养方案。

(一) 科学学位研究生

核医学科学学位研究生是以培养核医学高层次科研型人才为主要目标的学位教育。目前多数院校的核医学研究生学制基本相同,硕士和博士研究生均为三年,硕博连读或提前攻博者为五年,但是可以根据需要延长。科学学位研究生毕业后进入医院工作还需要按照住院医师规范化培训要求参加临床科室或二级学科内轮转,轮转期各单位要求不一样,一般是 1~2 年,通过临床考核及执业医师考核才能具有独立执业医师资格。博士、硕士研究生在学习期间除了完成必要的学位课程外,还需要紧密结合核医学发展的前沿领域及其实际条件进行学位课题研究,发表较高质量的学位论文,其中博士学位研究生至少在国际权威期刊上发表一篇 SCI 收录的论文,在毕业前参与申报国家级科研课题,培养科学研究综合能力,通过学位论文答辩。科学学位研究生在选题和研究中需要注意以下问题:

1. 学位课程要求 核医学前沿科学研究大多涉及分子影像和生物靶向治疗研究等分子核医学内容,需要扎实的相关专业的理论基础,特别是分子生物学、生物化学方面的基础,因此在选择学位课程时,应该加强该领域的学习和提高。

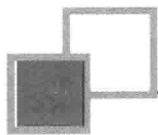
2. 学位课题要求 在学位课题选题时除了考虑课题的原创性、新颖性和解决学科发展中的疑难问题外,还要注重研究项目的科学性,依据充分,具有一定的应用前景和科学意义,进入正式实验研究前完成开题报告。

3. 技术与实验手段要求 采用的技术手段具有先进性,实验设计尽可能完善,避免出现不应有的设计缺陷导致整个实验结果的可信性降低;研究生实验记录必须完整,实验数据必须真实可信,实验结果必须保留原始数据和图像存档,以防日后对实验结果产生质疑时备查。

4. 高质量学位论文 科学学位研究生尤其是博士研究生学位论文是反映博士生所取得的创新性研究成果的总结,是博士生培养质量的主要标志。由于学科领域不同,不可能有统一的研究生学位论文质量评价标准,而只能根据所发表的期刊权威性来衡量,如要求在攻读博士学位期间发表 3 篇以上学术论文,其中 1 篇以上论文在 SCI 收录的国际权威期刊上发表等。

5. 临床技能要求 无论是科学学位研究生,

第一章 核医学显像与放射性样品计数测量仪器



核医学仪器是指用于探测和记录放射性核素衰变释放射线的种类、数量、能量、时间变化和空间分布的仪器,按探测原理的不同分为闪烁探测器(scintillation detectors)和电离探测器(ionization detectors)两大类。在医学实践中,根据用途的不同将核医学仪器分为显像仪器(γ 照相机、SPECT与SEPCT/CT、PET与PET/CT和PET/MR),体外放射性样品计数测量仪器(γ 计数仪、液体闪烁计数仪),脏器功能测定仪器(甲状腺功能测定仪、肾图仪等),辐射防护测量仪器(个人剂量监测仪、表面污染及场所剂量监测仪等),以及放射源活度测量仪器(活度计)等。本章主要介绍显像仪器与体外放射性样品计数测量仪器。

第一节 显像仪器及其成像基本原理与应用

自20世纪50年代末 γ 照相机(γ camera)发明至今,随着计算机、数字化及图像融合等技术的应用和发展,核医学成像设备经历了从获得模拟图像到数字图像,从显示二维平面图像到三维断层图像和容积图像,从提供单纯功能图像到功能/解剖融合图像,以及从临床应用专用仪器到动物研究专用仪器等的变化。特别是功能影像/解剖影像技术的有机融合,实现了对疾病的定位、定性、定期、定量诊断,极大地促进了临床诊疗水平的提高。动物专用核医学成像仪器的成功研发,大大推动和加快了治疗药物和核医学分子显像探针研究的转化应用(详见第十五章)。

一、 γ 照相机

γ 照相机是一次成像获得人体二维图像的核医学成像设备。1957年美国加利福尼亚大学的Hal Anger成功研制出第一台带针孔准直器的 γ 照相机。1964年商品化 γ 照相机应用于临床,使核医学显像由扫描机的静态成像步入动态影像时代,开启了核医学显像的新纪元。

目前, γ 照相机有多种类型,如NaI(Tl)单晶体和多晶体 γ 照相机。随着射线探测技术的发展,半导体探头的 γ 照相机也已经应用于临床。但NaI(Tl)单晶体探头的 γ 照相机仍是主流(图1-1),本部分重点介绍其基本结构和成像基本原理。

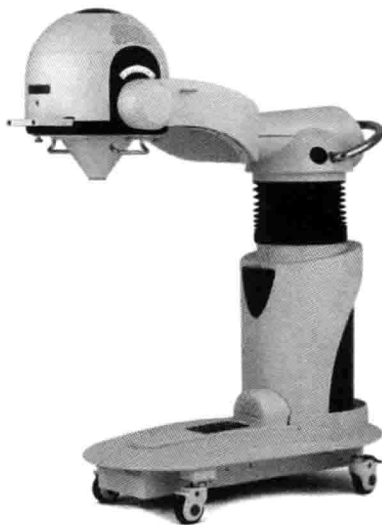
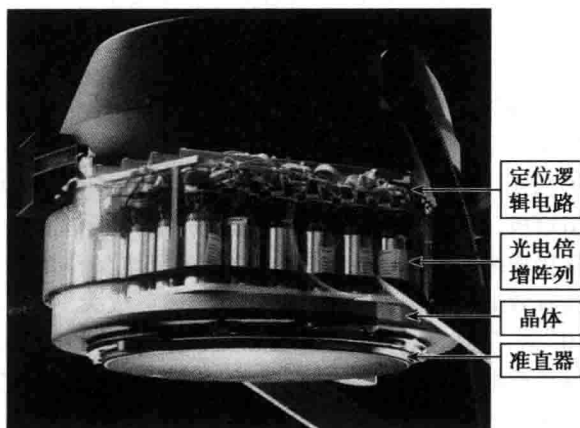


图1-1 γ 照相机

(一) 基本结构

NaI(Tl)单晶体探头的 γ 照相机主要由准直器(collimator)、晶体(crystal)、光电倍增管(photomultiplier tube, PMT)矩阵、位置电路与能量电路,以及图像显示、存储装置和处理系统等组成。其中准直器、晶体、光电倍增管矩阵等构成可单独运动的部分,四周有外壳及屏蔽层保护,称为探头(图1-2)。

1. 准直器 准直器是由单孔或多孔铅或铅钨合金制作而成的装置,位于探头的最下层(图1-2)。其作用是允许一定方向入射的 γ 射线通过,阻挡并吸收其他方向入射的 γ 射线,使受检者体内放射性核素的分布能够投影到 γ 照相机探头的晶体相应位置,以保证仪器的分辨率和图像对病灶定位的准确性。实际应用中,来自受检者体内的 γ 射线绝大部分(约90%)被准直器阻挡吸收,仅有小部分 γ 射线能够进入探头产生显像信号,因此 γ 照相机的

图 1-2 γ 照相机的探头组成

灵敏度低。图像质量受准直器准直孔壁厚度和准直孔大小的影响。

根据应用要求的不同,准直器分为多孔型和针孔型两大类(图 1-3)。多孔型准直器中常用的有:①平行孔准直器,其应用最广泛,特点是通过平行孔准直器投射到晶体上的 γ 射线分布与被显像物体的大小相同;②发散孔准直器,主要用途是在小晶体的 γ 照相机上对大器官成像;③汇聚孔准直器,主要用途是小器官显像。针孔型准直器则只适合用于小器官而又要求高分辨率的显像,如甲状腺、腕关节等。

针对所使用放射性核素衰变产生 γ 射线能量的不同,每一种准直器的设计包括低能、中能和高能之分。按临床显像检查目的不同,每种能量的准直器又有通用型、高分辨率型和高灵敏度型供选择。

评价准直器性能的参数主要有:①几何参数,

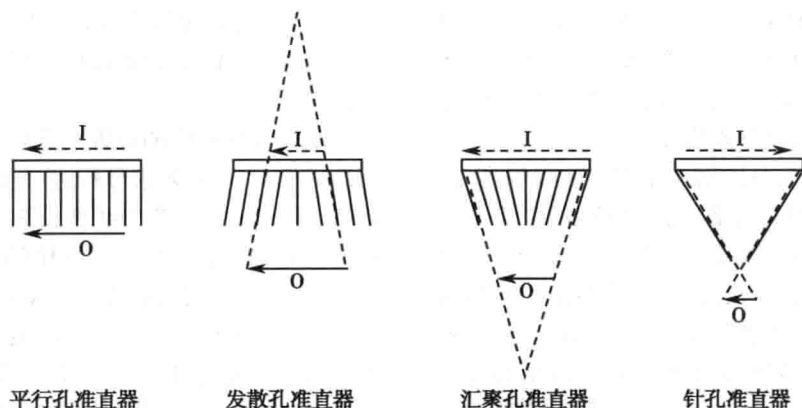
包括准直器的孔数、孔径、孔长及孔间壁厚度,其决定准直器的空间分辨率、灵敏度和适用 γ 射线的能量范围等。②空间分辨率(spatial resolution),是指准直器能够区别两个邻近点源的能力,评价指标通常为点源或线源响应曲线最大高度的一半处的全宽度(full width at half maximal, FWHM),FWHM 越小表示空间分辨率越好。③灵敏度(sensitivity),是指准直器允许 γ 射线的通过率。准直器越厚,准直孔越小,孔间壁越厚,灵敏度就越低;反之灵敏度则越高。

探测显示同样能量的 γ 射线时,若提高准直器的空间分辨率,将导致灵敏度的降低;若提高灵敏度则将导致空间分辨率下降。低能准直器的空间分辨率通常好于高能准直器,其灵敏度也优于高能准直器。

2. 晶体 晶体位于准直器与光电倍增管之间(图 1-2),其作用是将通过准直器的入射 γ 射线转换为闪烁光。NaI(Tl)晶体密封于铝容器中,相对于光电倍增管的一面可透光,并在射线入射面和周边涂有反光物质(氧化镁),提高晶体产生的光子投射入光电倍增管的效率。

晶体形状取决于 γ 照相机的探头视野,最常见为圆形和矩形。晶体大小从直径 25 ~ 50cm,目前矩形大视野 NaI(Tl)晶体尺寸达到 50×60cm。晶体厚度为 6.4 ~ 12.7mm(2/8 ~ 4/8 英寸),最常用为 9.5mm(3/8 英寸)。

晶体厚度是影响 γ 照相机成像性能的因素之一。厚晶体可提高对 γ 射线完全吸收的概率,增加探测灵敏度,但同时也因多次康普顿散射概率的增加,降低图像分辨率。因此, γ 照相机通常采用较薄的 NaI(Tl)晶体,以获得较高的图像分辨率,但存

图 1-3 γ 照相机常用准直器示意图

O 为成像物体, I 为物体的影像

在部分 γ 射线穿透晶体而使探测效率降低的不足,特别在高能核素(如正电子湮没辐射产生的 511keV γ 光子)成像时变得尤为突出。目前,用于高能核素成像的 NaI(Tl) 晶体厚度多采用 15mm (5/8 英寸),并对晶体进行特殊切割加工处理,以获得较高的射线探测灵敏度,同时保证低能核素成像的分辨率。

3. 光电倍增管(PMT) PMT 是一种光电转换器件,其作用是将晶体探测到的微弱光信号通过光电效应按比例放大,转换成可被精确分析的电信号。它由光阴极、聚焦电极、数级电子倍增极(打拿极)和阳极等组成,密封于真空状态的玻璃壳内。 γ 照相机中的 PMT 数量取决于探头视野大小,目前六角形 PMT 已取代圆形 PMT,以蜂窝状阵列方式排列,直接与晶体相贴,其主要优点是消除了各

PMT 之间的探测间隙,不再需要加入光导材料,提高了探测灵敏度和空间分辨率。

光电倍增管的工作原理如图 1-4 所示。入射 γ 射线与 NaI(Tl) 晶体相互作用产生的闪烁光打在 PMT 光阴极上,通过光电效应产生一定数目的光电子,经电场加速聚焦后带着更高的能量撞击第一级倍增极,发射更多低能量的电子。这些电子依次在各倍增级递增(100 ~ 200 伏特)的外加电场作用下被有效地放大,一般经十级以上倍增可放大 $10^8 \sim 10^{10}$ 倍,最后在高电位的阳极形成很大的电子流,通过负载电阻即得到易于测量的电压脉冲。此过程产生的输出电流与入射到 PMT 光阴极上的闪烁光子数成正比。因此,PMT 输出的电压脉冲幅度与 γ 射线在晶体中的能量损失成正比。PMT 的数量越多, γ 照相机的分辨率越高。

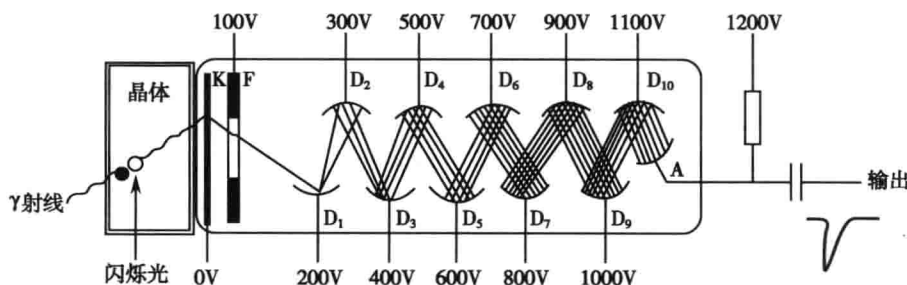


图 1-4 光电倍增管工作原理示意图

K——光阴极,F——聚焦极,D1 ~ D10——倍增级(打拿极),A——阳极

PMT 输出的电压脉冲为模拟信号,经模数转换器(ADC)转换为数字信号,提高了探头对 γ 光子信号处理的速度和精度,间接改善了探头的整体性能。数字信号经前置放大器和主放大器处理后进入位置电路和能量电路。

4. 位置电路和能量电路 位置和能量电路是 γ 射照相机成像的核心组件,其主要作用是将 PMT 输出并经 ADC 转换和放大后的数字脉冲信号,转换为确定晶体闪烁光产生位置的 X、Y 信号及确定入射 γ 射线的能量信号(Z 信号)。

当入射 γ 射线与晶体相互作用产生闪烁光时,最靠近闪烁点的 PMT 接受的光量最多,随着与闪烁点距离的增加,PMT 接受的光量逐渐减少。通过计算每个光电倍增管输出的 X、Y 脉冲信号的相对大小,便可确定 γ 射线在晶体中产生闪烁点的位置坐标,该位置坐标即图像大小与 γ 射线能量的高低无关。能量电路的输出信号(Z)幅度是所有 PMT 探测到的光强度之和,反映整个晶体接收 γ 射线能量后所产生的闪烁光,因此代表了 γ 射线在晶体中

损失的能量,并与射线能量成正比。

Z 脉冲信号通过脉冲高度分析器(pulse height analyser,PHA)进行能量鉴别,以确定其是否为有效闪烁事件,从而选择性记录进入预设核素能量窗的目标脉冲信号,排除本底信号和其他干扰信号,进而形成放射性核素的客观分布图像。实际应用中,根据显像所用放射性核素能量的不同,可通过调节 PHA 的阈值和测量道的窗宽获得高质量图像。

现代 γ 照相机的位置电路和能量电路中,均利用计算机对 X、Y、Z 信号作进一步校正,其中对 X、Y 信号所作的校正称为线性校正,以纠正闪烁点计算位置的偏差;对 Z 信号所作的校正称为能量校正,目的是使相同能量的入射 γ 射线在晶体的任何位置所产生的能谱相同。通过能量和线性校正,能够有效地避免能量响应和线性因素对图像均匀性的影响,从而提高 γ 照相机系统的性能。

5. 显示存储装置和输出设备 目前的 γ 照相均利用计算机实现对图像采集信号的显示、存储和

处理。一个入射 γ 光子所产生的 Z 信号通过脉冲高度分析器后,与该 γ 光子的 X、Y 位置信号一起进入计算机的显示与记录装置。通过预置计时或计数采集方式,在采集期间内,进入 γ 照相机探头并通过 PHA 的 γ 光子被显示在采集计算机的显示屏上,形成一幅完整的放射性核素分布图像。

采集结束后,图像原始数据以文件形式自动存储于采集计算机的硬盘中,并同时传输至后处理计算机工作站存储和进一步处理。由于计算机硬盘容量有限,检查病人的图像原始数据需定期拷贝到其他存储介质如光盘等,便于长期保存。经过处理后用于诊断报告的图像可通过激光相机、彩色激光或喷墨打印机、干式相机等设备输出。

(二) 成像基本原理与应用

γ 照相机成像基本原理如图 1-5 所示。引入受检者体内的显像剂,其放射性核素衰变产生的 γ 射线通过准直器,按一定规律将放射性核素的分布投射到晶体。 γ 射线与晶体相互作用产生的闪烁光

被呈矩阵排列的各光电倍增管(PMT)接收。对每一次闪烁事件,各 PMT 接收闪烁光子的数目随闪烁点距离的增加而减少,因此输出的电脉冲幅度不同。位置电路根据各 PMT 的位置和输出脉冲幅度确定闪烁点的位置,并输出相应幅度的 X、Y 位置信号,其经能量信号归一化处理,使得位置信号的幅度即图像的大小与 γ 射线的能量无关。能量电路将各 PMT 脉冲累加,其幅度与入射 γ 射线能量成正比,作为能量(Z)信号经脉冲高度分析器(PHA)处理,以甄别是否符合显像 γ 射线的能量。当 γ 射线的能量处于 PHA 设定的测量道宽内,PHA 即输出一个脉冲,使计算机图像矩阵中与 γ 射线入射位置对应的像素的计数增加 1。通过预置计时或计数采集足够的入射 γ 射线,图像矩阵中的计数分布则代表受检者体内的放射性核素分布。计算机将像素计数分布经色表转换为灰度或颜色分布,并显示在显示器屏幕上,从而得到一帧放射性核素显像图。

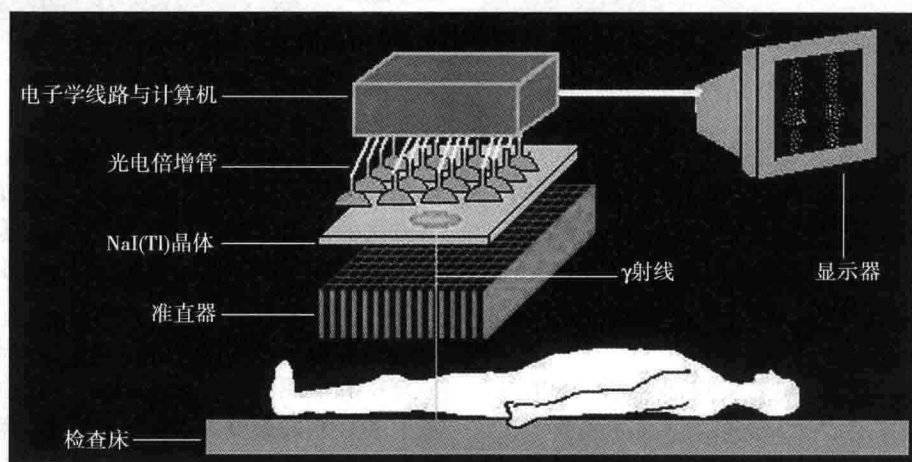


图 1-5 γ 照相机成像基本原理示意图

γ 照相机仅能提供平面二维图像信息,临床用于静态显像(包括门心血池显像)和动态显像;若配备可移动检查床,则能进行全身显像。所用显像剂为发射单光子的放射性核素及其标记化合物。

二、SPECT 与 SPECT/CT

在 Anger 型 γ 照相机的基础上,20 世纪 80 年代单光子发射计算机断层显像(single photon emission computed tomography, SPECT)进入临床应用,该成像技术能够获得反映体内放射性示踪剂分布的三维信息图像,提高了病变显示的对比度,有助于探测和检出机体深部小病灶。

(一) SPECT 的基本结构

基于 NaI(Tl)晶体的 SPECT 的基本结构与 γ 照相机相似,主要区别在于增加了探头旋转运动机架、断层采集及其图像重建软件系统,检查床床板采用低衰减材料制成。此外,PMT 的磁屏蔽作用有所增强,以克服探头旋转过程中地球磁场变化对 PMT 性能的影响。对系统的均匀性、线性、稳定性等要求均高于 γ 照相机。

旋转机架由机械组件、运动控制电路、电源保障系统、机架操控器及运动状态显示器等构成,其主要作用包括:①根据操作控制命令,完成不同显像采集条件时探头所需的各种运动,如圆周断层运

动、预置定位运动,以及在检查床配合下进行直线全身显像运动等;②将心电 R 波触发信号、预置的探头位置及角度信号等传输至计算机,并接受计算机指令完成相应的动作;③为整个系统(探头、机架、计算机及其辅助设备)提供稳定的各种规格高低压、交直流电源。

低衰减材料制成的检查床床板有助于最大限度地降低对 γ 射线的衰减作用,检查床的上下运动及其床板的伸缩移动可通过自动或手动控制方式

完成。SPECT 配备的计算机工作站及其专用软件则能实现对机架运动的控制、系统性能检测、各种成像方式采集及其处理(包括图像重建)等功能。这些改进在使设备具有断层成像功能的同时,也提高了平面成像性能。

根据探头的数量,SPECT 有单探头、双探头和三探头之分(图 1-6)。目前,主流的 SPECT 为双探头,与单探头相比,明显提高了全身显像和断层显像的采集速度及工作效率。

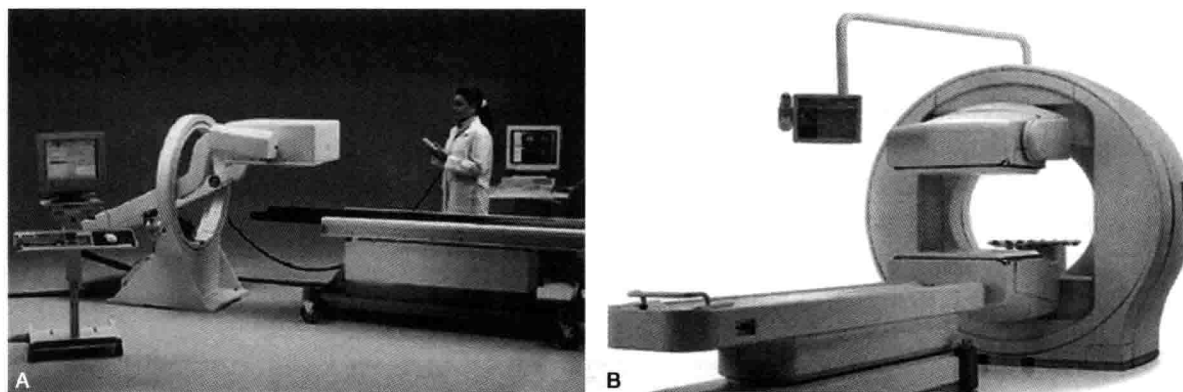


图 1-6 单探头 SPECT (A) 与双探头 SPECT (B)

(二) SPECT 成像基本原理

SPECT 成像的基本原理与 CT 扫描是相同的,首先探头围绕受检部位旋转采集若干帧平面投影图像,然后利用图像重建技术处理,从而获得受检区域的横断层、冠状断层、矢状断层或任意方向断层图像。

1. 投影图像采集 患者受检部位位于 SPECT 探头视野内,准直器表面与旋转轴平行(多数情况下,旋转轴与受检者的长轴平行)。采集可根据需要从某一角度开始,探头随机架旋转围绕受检者旋转 $180^{\circ} \sim 360^{\circ}$,在预定时间内每隔一定角度(3° 或 6°)采集一帧投影图像,获得受检部位在各方位(角度)的放射性分布计数信息(图 1-7)。

2. 断层图像重建 采集得到的投影数据经过计算机图像重建软件处理,获得所需的断层图像。图像重建方法有多种,如滤波反投影法(filtered back projection, FBP)、迭代法、傅里叶变换法等。其中 FBP 法最为常用,其基本的过程为:①将投影图像数据作傅里叶变换,得到其频率分布;②投影的频率分布经斜坡滤波器滤波,得到修正的频率分布;③将修正的频率分布作傅里叶反变换,得到修正的投影;④将修正的投影作反投影,得到放射性实际分布的断层图像。通过对采集的一系列投影

图像重建处理,首先得到横断层图像,以此为基础产生冠状断层、矢状断层或任意方向的断层图像。本方法的优点是快速和精确,但要求具有完整的采集数据,只适用于完全角度(360° 采集)的投影图像重建。

迭代法具有很多优点,如能较好地校正空间分辨率和探测效率变化的影响,有效的校正射线散射和衰减的影响,较好地抑制噪声等,故利用其重建的图像质量优于 FBP 法。对一些不完全角度采集的投影可采用迭代法进行图像重建。目前,迭代法中的有序子集最大期望值(ordered subsets expectation maximization, OSEM)算法已应用于 SPECT 和 PET,但主要缺点是重建时间较长。此外,还有傅里叶变换法,其要求采集投影图像的角度范围至少为 180° ,同样存在重建时间较长的不足。

(三) SPECT 的质量控制

基于 NaI(Tl)晶体的 SPECT 的基本性能指标与 γ 照相机基本一致,故其质量控制是在 γ 照相机基础上进行的。SPECT 质量控制最常用的测试标准为 NEMA(美国电器制造协会)标准,其规定了性能测试的指标、条件、模型和设备、步骤及数据分析等(详见临床诊疗指南·核医学分册)。

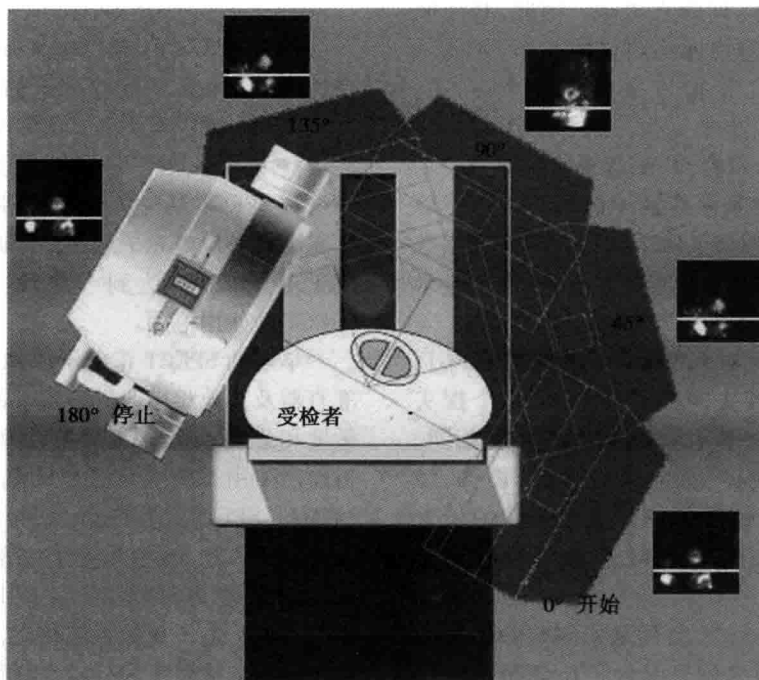


图 1-7 SPECT 投影图像采集示意图

由于准直器对 SPECT 的性能(图像质量)具有重大影响,因此通常将不装有准直器时测定的指标称为固有性能指标,而装有准直器时测定的指标称为系统性能指标。这些性能指标包括空间线性、均匀性、空间分辨率、计数率特性、固有能量分辨率、平面源灵敏度、多能窗一致性等。SPECT 日常质量控制是针对系统性能指标,主要内容包括:

1. 均匀性校正 均匀性是指探头受到均匀照射时产生均匀图像的能力,是反映 SPECT 真实再现核素分布浓度变化的一项重要性能指标。影响均匀性的主要原因包括晶体不均匀、PMT 增益不一致、位置电路线性差及 PHA 峰位漂移等。系统的不均匀性将导致显像产生伪影,影响图像质量。通常对 γ 照相机平面显像,要求系统的非均匀性误差控制在 3% ~ 5%。对 SPECT 系统的非均匀性误差则要求控制在小于 1%,因为采集的平面投影误差在图像重建过程中将被放大,如平面投影 1% 的误差,通过 SPECT 重建可放大到 20%,从而使断层图像产生严重伪影。

为了避免上述因素对系统均匀性的影响, SPECT 都设计有均匀性校正电路。用于校正的泛源图像,一般要求其采集矩阵的像素计数的统计涨落小于 1%,即像素的平均计数为 10^4 。因此,对于 64×64 矩阵,总采集计数需约 3×10^8 ;而对于 128×128 矩阵,总计数则需约 1.2×10^9 。通过自动计算

视野内平均计数及每个像素计数,两者相除即为每一像素校正因子,并产生均匀性校正图像。病人接受 SPECT 检查时,系统在投影图像采集过程中或采集结束后重建前,校正电路对采集数据自动进行均匀性校正。对使用不同的准直器、核素和图像放大系数均应进行均匀性校正。常规质控要求每周一次。

2. 旋转中心校正 SPECT 的旋转中心(center of rotation, COR)是一个抽象的位于旋转轴上的机械点。采集断层投影数据时,探头围绕该中心旋转。图像重建算法要求探头的 COR 与每帧投影图像矩阵的中心重合在一起。旋转中心的漂移将导致断层图像轻则模糊,重则点源呈圆环状,而病人的重建断层图像则表现为分辨率和对比度降低。影响 COR 漂移的主要因素包括探头或机架旋转运动过程中的不稳定性、电子学线路的不稳定性、A/D 信号的非线性及地磁场等。

SPECT 均配有专用的 COR 校正软件。将点源固定于 COR 位置,探头旋转 360° (双探头则各自旋转 180°) 采集 120 帧投影图像,计算每一帧的漂移因子,得到 COR 校正数据。校正因子的计算及病人断层采集时 COR 漂移的校正均由计算机自动完成。常规质控要求每周一次。

3. 像素 X、Y 增益大小的校正 图像矩阵中的每一个像素与探头视野的一部分相对应,故每一个

像素都有其物理尺寸,即像素大小。因此,必须使每一像素在 X、Y 方向均保持同样的大小,才能从图像上测量出受检器官或病灶的实际大小。SPECT 系统的像素大小根据探头尺寸和图像采集矩阵的不同在出厂前设置,并配有相应的测量校正软件。测试方法通常是采集两个已知距离的点源图像,将此距离除以图像上两个点源之间的像素数目,即得该采集矩阵的像素绝对大小,单位用毫米(mm)表示。常规质控要求每季度一次。

4. 探头的匹配 对于双探头或多探头 SPECT,通过探头匹配使各探头间相关联,确保每个探头在同一位置对同一物体显像,所得图像位置相同。一般通过采集标准物体(如一系列点源)图像,经过计算并进行校正,使物体在各探头成像的位置相同,同时保证探头间的 COR 和像素尺寸完全一致。

5. 断层均匀性测试 目的是检测 SPECT 横断层成像的均匀。一般采用充满含^{99m}Tc 溶液的圆柱体模型,置于视野中心,探头行步进式旋转采集,重建横断层图像,并进行衰减校正。通过目测观察模型横断层影像判断系统均匀性。如断层面影像无明显环状伪影和“冷”区或“热”区,表明均匀性好,满足临床诊断要求用。常规质控要求每周一次。

6. 断层空间分辨率测试 空间分辨率是指仪器能分辨的两个点源或线源间的最小距离,是反映仪器真实再现核素分布细节的性能指标。本质控目的是检测 SPECT 横断层图像的空间分辨率。在探头旋转中心附近放置一点源,以 20cm 为旋转半径采集投影并进行重建处理,通过剖面曲线计算点源在横断层图像上的 FWHM。

7. 总体性能评价 完成上述测试校正的基础上,在近似临床使用条件下对 SPECT 的总体性能进行测试,主要包括系统断层成像的均匀性、分辨率、线性及对比度等指标。

总体性能测试采用 SPECT 模型,在模型内放置冷区分辨率、热区分辨率、均匀性和线线插件,进行断层采集和重建,通过对断层图像定性观察和半定量与定量分析,评价系统的相应性能。如模型放射性均匀分布区域在断层图像上出现圆环状伪影,表明均匀性校正不当;若图像经衰减校正,可通过剖面曲线分析评价其均匀性。观察模型断层图像上能够分辨的最小冷(热)区插件,以评价系统的分辨率。对可分辨的冷区通过剖面曲线分析或利用感兴趣区(region of interest, ROI)技术计算 T/NT 比值,评价系统的对比度。常规质控要求每月一次。

(四) 符合线路 SPECT

PET(PET/CT)应用极大地促进了肿瘤、神经精神疾病及心脏病诊疗水平的提高,然而,因其需要国家卫生部门配置证、设备昂贵、技术难度大及检查费用昂贵,现阶段难以普及。为此,生产厂家通过对 SPECT 结构加以改进,并辅以其他技术,使其在满足常规单光子成像的同时,实现了廉价的高能正电子成像,达到一机两用的目的,拓展了 SPECT 的使用范围。

早期的 SPECT 正电子成像是通过使用超高能准直器及其他相应改进而实现的,但由于系统的灵敏度和分辨率低,图像质量较差,且探头过于笨重,目前已少用。1995 年推出的基于符合探测原理的双探头 SPECT,即符合线路 SPECT(coincidence circuit SPECT),具有单光子成像和部分正电子成像双功能,亦称为 SPECT/PET 或 hybrid PET。与超高能准直器正电子成像系统相比,符合线路 SPECT 正电子成像的灵敏度和分辨率均得以显著提高,明显改善改善了图像质量,很快在临床得到了普及应用。

1. 结构特点 符合线路 SPECT 主要由可变量双探头 SPECT 系统、符合探测技术及衰减校正(attenuation correction, AC)装置构成。其中的 SPECT 系统与常规 SPECT 相比,在结构设计及性能上作了相应的改进,主要包括:①采用经特殊切割加工的 1 英寸(2.54cm)NaI(Tl)晶体,既能提高对 511keV 光子的探测效率,又能最大限度地保证低能单光子显像的分辨率;②通过调节 PHA,将其能量探测范围扩大到 511keV;③将系统的线性及均匀性校正图扩展到高能范围;④探头的屏蔽能力(1/10 厚度值)增加到 13.5mm;⑤进行正电子成像时不需要准直器,而是在晶体前临时加装由铅板组成的栅隔,以减少来自轴向视野外 511keV 光子散射的影响,进一步提高系统成像的分辨率,改善图像质量。

2. 探测原理 符合线路 SPECT 正电子成像的探测原理类似于 PET。注入人体内的正电子显像剂中的核素因衰变发射出正电子,其与周围组织中负电子结合发生湮没辐射,产生一对反方向运动、能量相同(511keV)的 γ 光子。利用呈 180°相向排列的两个探头,在电子符合时间窗的控制下探测到的同一湮没辐射产生的 γ 光子对(图 1-8),被符合电路记录并输出一个脉冲信号(真符合),通过计算这一对 γ 光子到达探头面的时间差,确定湮没辐射产生的空间位置。符合时间窗可有效排除对散射光子的探测,而提高探头的计数率可减少随机符合对图像质量的影响。

这种利用两个相对探头对湮没辐射光子进行限束的符合测量技术称为电子准直,该技术无需机械准直器,使符合线路 SPECT 系统的灵敏度比超高能准直器成像系统提高了 1000 倍,空间分辨率在空气中可达 4.5mm,接近专用 PET。

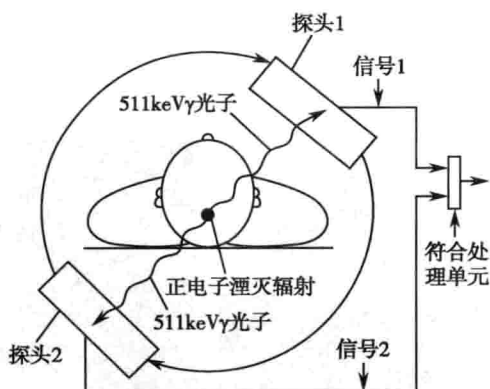


图 1-8 符合线路 SPECT 正电子探测示意图

3. 衰减校正 由于符合探测的复杂性,尽管湮没辐射产生的 511keV 光子能量高,在组织中的穿透力强,但在组织中因吸收和散射作用所致的衰减效应,使大部分光子不能被探头探测到,造成图像不均匀和失真现象,严重影响符合图像质量。因此,必须对该衰减效应进行校正。

目前,符合线路 SPECT 正电子成像采用的衰减校正方法有软件计算法、放射性核素源 [^{137}Cs (^{137}Cs)、 ^{68}Ge (^{68}Ge)、 ^{133}Ba (^{133}Ba)、 ^{153}Gd (^{153}Gd 等)] 校正法、CT 校正法等。其中 CT 数据衰减校正具有速度快、符合图像质量高,并可进行同机解剖图像与功能图像融合,对病灶作出精确定位诊断。通常对心脏、纵隔、腹部、盆腔等部位进行符合显像时需进行衰减校正,可明显提高靶/非靶组织的对比度,有助于发现微小病变。

符合线路 SPECT 正电子成像具有较好的性价比,适合于本地区有正电子药物供应中心的基层医院使用,在 ^{18}F -FDG 肿瘤代谢显像、心肌细胞活性检测及脑功能和中枢神经精神疾病应用研究等方面得到了临床的充分肯定。但符合线路 SPECT 的灵敏度和分辨率仍远低于 PET,且采集时间长,不能进行快速动态采集和定量,只适合使用半衰期相对较长的正电子核素如 ^{18}F 。

(五) SPECT/CT

核医学功能成像技术的特点决定了其主要缺陷是图像信息量小、分辨率低,特别是不能提供病灶的精确解剖定位、结构变化及其与周围组织器官

解剖毗邻关系等信息。功能成像 (SPECT、PET) 与结构成像 (CT、MRI) 技术相结合,则能够充分发挥核医学显像敏感反映病变组织代谢与功能的特点和结构成像清晰显示病变组织解剖学信息的优势,两者扬长避短,相互补充,为疾病的临床决策提供全面准确信息。因此,功能影像与结构影像的有机融合已成为医学影像技术的重要发展方向之一,而图像融合技术在其中起了决定性作用。目前,医学图像融合方式有异机和同机图像融合两类。

1. 异机图像融合 是利用计算机软件技术,将同一受检者不同来源的 SPECT 或 PET 图像与相同部位的 CT 或 MRI 图像进行对位、配准,叠加显示得到融合图像 (fusion image)。本法存在图像间对位精确度欠佳和操作较烦琐的不足。该技术包括图像的对位配准和融合显示两个主要步骤。

(1) 图像对位配准:因成像设备或检查时间的不同,将导致受检组织器官在两组图像上的体素尺寸和(或)位置、断层角度不完全一致。图像配准的目的是校正上述几何学上的差异,使两组图像匹配入同一坐标系中。在匹配过程中,通常是将一组图像作为参考对象固定不变,而对另一组图像实施各种处理变换。

医学图像的配准方法分为两类:①外部标志对位法,其定位简单且较准确,两组图像间可进行全自动配准。该方法无须对图像作过多校正,但必须保持受检者与标志的相对固定,仅限用于头部和矫形外科;②内部特征对位法,是从不同来源的图像中提取有共性的体位标志如解剖标志、几何标志、局部点、线、表面轮廓及像素特征等进行对位。配准方法的具体过程包括提取图像特征、特征配对、选取变换和确定参数、执行变换。

(2) 图像融合:在对位配准的基础上,将来自不同图像的互补信息进行叠加显示。在功能成像图中,根据病灶设置像素灰度阈值,将阈值以上的所有像素叠加到结构成像图的对应位置上并取代原像素值,从而产生新的融合图像。目前,主要有基于断层显示的二维融合方法与基于体积显示的三维融合方法。

2. 同机图像融合 是指两台不同的成像设备安装在同一个机架上,并使用同一个定位坐标系,两种图像采集期间患者处于同一张检查床上,并保持体位不变,先后所获同一部位的两种图像无须进行对位即可实现精确融合。与异机图像融合相比,同机采集可防止因受检者移位产生的图像配准误差,一定程度上解决了时间配准的问题,避免

对 ^{99m}Tc 射线的衰减可达50%。由于能量分辨率差,既降低图像中的T/NT比值,也难以获得高质量的核素显像图;③重建图像的空间分辨率低。SPECT最佳系统平面空间分辨率为8~10mm,最佳断层空间分辨率为12~14mm,远低于CT、MRI图像;④探测器体积大,屏蔽材料笨重,增加了探头的重量。对机架机械系统性能要求较高,增加了机械系统的制作难度,降低了系统的精确度,影响了SPECT图像质量。

SPECT探头技术进展体现在两个方面,一方面是采用新型CZT半导体探测器,从根本上提高SPECT系统的整体性能;另一方面是减轻SPECT探头的重量,提高SPECT的性能。

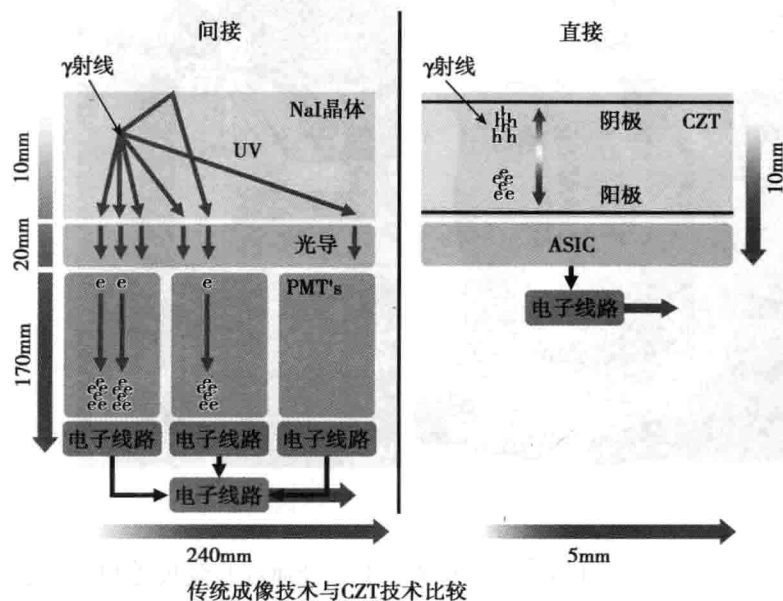
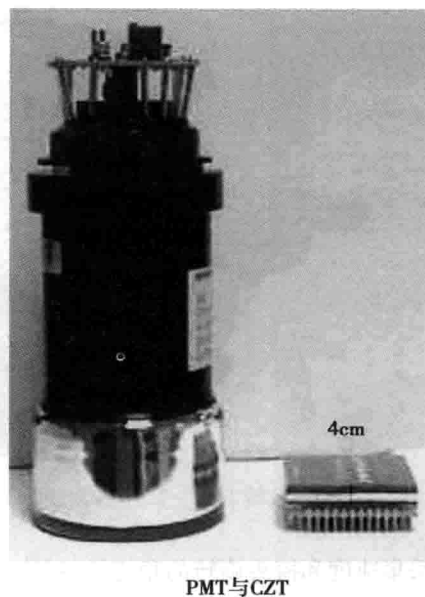


图 1-11 基于 CZT 半导体探测器的 SPECT 探头成像原理示意图

基于 CZT 半导体探测器的 SPECT 具有以下的特点:①CZT 探测器取代传统 SPECT 的晶体和 PMT,缩小了探测器体积,整体探测器可高度集成化。屏蔽探测器所需材料少,探头重量轻;②直接从 CZT 探测器获得 γ 射线的位置和能量信号;③能量分辨率更高为5%~6.2%,明显优于传统 SPECT 的9.5%~12%。系统灵敏度是传统 SPECT 的8倍。系统空间分辨率可达2.46mm,而传统 SPECT 为4~8mm。实际应用中,能够有效地减少显像剂用量,缩短成像时间,并获得高质量图像。

CZT 探测器具有模块结构特点,在 SPECT 探测器制作中可方便进行组合,以设计成各种专用的 SPECT。目前,已推出商品化的基于 CZT 半导体探测器的肝脏专用 SPECT 和 SPECT/CT,以及乳腺专

1. 碲锌镉(cadmium-zinc-telluride, CZT) 半导体探测器是一种新型射线探测器,室温下可直接将 γ 射线转化成电信号,与传统基于 Na(Tl)晶体的探头相比,具有更高的探测效率和能量分辨率。CZT 探测器成像原理:当具有电离能力的射线与 CZT 晶体作用时,晶体内部产生电子和空穴对,其数量和入射光子的数量成正比;在外加电场作用下,电子和空穴分别向不同的电极运动,形成的电荷脉冲经前置放大转换为电压脉冲,其幅度与入射光子的能量成正比;前置放大输出的脉冲信号经过后续电路处理,然后进行图像重建(图 1-11)。CZT 探测器在室温下能够处理 2×10^7 光子/(s·mm²),保证了对 γ 射线的探测具有极高的系统灵敏度。



用 CZT 双探测器成像仪(图 1-12)。临床研究显示: ^{99m}Tc -MIBI 心肌灌注显像采集时间仅需2~3分钟,并可在30分钟内完成双核素($^{201}\text{Tl}/^{99m}\text{Tc}$)心肌显像,使心脏门控断层显像和双核素心肌显像的常规临床应用成为可能;图像质量明显提高,对心肌缺血灶的显示优于传统 SPECT;采用 CZT 双探测器的 ^{99m}Tc -MIBI 显像能清晰显示小于1cm的乳腺癌病灶。

然而,CZT 探测器由于制作成本高,致使其短期内难于广泛用于大脏器、全身显像等通用型 SPECT 或 PET 设备。

2. 在不改变 SPECT 探头视野的前提下,通过采用高性能和短的 PMT,可一定程度减轻 SPECT 探头重量和减小其体积(厚度),提高 SPECT 断层

两个相对的探测器,并被记录;③随机符合(random coincidence),来源于不同湮灭事件的两个 γ 光子,在符合窗时间内被两个相对的探测器捕获并记录。其中,真符合含有精确的定位信息,是PET成像真正需要的原始数据;散射符合与随机符合均含有错误的定位信息,严重影响重建图像质量,需加以校正。

3. 图像重建与显示 符合探测所得原始数据是若干条含有正电子示踪剂在体内分布信息的符合线。采集结束后,将经随机符合校正后所有符合线组成原始的正弦图数据(投影数据)。并对三维采集数据进行预处理,通过PROMIS算法补充不完整的符合线数据,以满足三维算法重建图像的要求;或采用单层、多层或傅里叶重组等方法,将三维数据转换为二维数据,用于二维算法重建图像。在此基础上,按如下流程完成图像重建:

(1) 校正前准备:计算衰减校正系数、衰减校正系数、弓形几何校正位置、散射校正滤波函数、重建平滑滤波函数等。

(2) 投影数据校正:包括探测器效率归一化校正、散射符合校正、弓形几何失真校正、组织衰减校正、死时间校正、辐射衰变校正等。

(3) 投影数据平滑滤波处理。

(4) 对处理后的投影数据实施图像重建运算。目前主要有两种方法:①滤波反投影法(FBP),其优点为运算速度快,但存在高分辨率和低噪声的矛盾,特别在显像剂分布陡变的区域会形成伪影;②有序子集最大期望值法(OSEM),其具有较好的分辨率和抗噪声能力,但数据计算量大,所需运算时间长。

(5) 计算图像文件中的参数,如像素尺寸、刻度因子、定标因子等。

PET是一种容积成像技术,其轴向与径向分辨率几乎相同,故可沿任意方向断层显示而不产生伪影。此外,对PET图像数据进行空间变换不造成信息丢失,可方便地将其断层面图像与CT或MRI解剖断层图像进行融合,提供更多的诊断信息。

(三) PET性能指标

1. 空间分辨率(spatial resolution) 指PET系统能分辨的两个点源间的最小距离,通常以点源扩展函数的FWHM来表示,包括轴向、径向和切向分辨率。空间分辨率受正电子成像理论及探测技术的限制,并与PMT性能、探测器设计、采集方式及重建算法等有关。目前临床专用PET的分辨率达4mm(^{18}F)。

2. 探测效率(detector efficiency) 是指当一个 γ 光子通过探测器时能够被记录下来的概率,用 $1-e^{-\mu d}$ 表示(d 为晶体厚度, μ 为吸收系数),主要取决于晶体的性能。符合探测时两个光子均被吸收的几率为 $(1-e^{-\mu d})^2$ 。通常光子被吸收就能被探测,故探测器的符合探测效率 $\eta=(1-e^{-\mu d})^2$ 。

3. 灵敏度(sensitivity) 是指PET系统在单位时间内单位活度或比活度条件下所获得的符合计数。灵敏度的决定因素包括探测器的探测效率及其所覆盖的立体角,并与PET的设计构造及数据采集方式有关。2D采集时被探测到的湮灭事件不超过3%,3D采集时可增加5倍。

4. 死时间(dead time) PET同时存在两种类型的死时间。当两个 γ 光子几乎同时到达同一块微晶体时,由于“脉冲堆积”效应,导致计算出的光子能量因超出能窗上限不被记录,使这两个光子被“丢失”。刚好使两个 γ 光子入射产生的重叠脉冲的能量不超过能窗限制时的时间间隔称为死时间,又称“瘫痪”类型死时间。

若两个 γ 光子到达探测器晶体的时间间隔很短,在第一个光子被系统接受处理时,第二个到达光子因系统处在不应期,不被“接待”而丢失。此不应期称为“非瘫痪”类型死时间,使探测器的计数率具有饱和特性。

因此,随着入射 γ 光子数量的增加,探测器的计数率呈现上升区、饱和区、“瘫痪”区变化。提示显像剂的用量应适当,以保持探测器工作在上升区。死时间与晶体的荧光衰减时间及探测系统的设计和性能有关。

5. 时间分辨率(time resolution, TR) 是指湮灭辐射 γ 光子对被探测记录到的时间间隔分布曲线的半高宽(t_{FWHM} ,图1-16),反映PET系统剔除随机符合计数的能力。 t_{FWHM} 越小,TR越高,该指标与晶体、PMT、后续电路及探测系统的设计有关。

随机符合计数与符合时间窗宽成正比,而符合时间窗宽取决于时间分辨率,或窗宽过小,则在降低随机符合计数的同时将损失过多的真符合计数。在时间响应为Gaussian分布时,符合时间窗宽一般选择为时间分辨率的两倍。

6. 能量分辨率(energetic resolution) 是指入射 γ 光子所产生的脉冲能谱分布曲线的半高宽(E_{FWHM})与入射光子的能量比,该值越小,能量分辨率越高,反映PET系统对散射符合计数的甄别能力。利用能窗下限可排除低能量的散射光子。能量分辨率主要由晶体的光产额、阻止能力及PMT

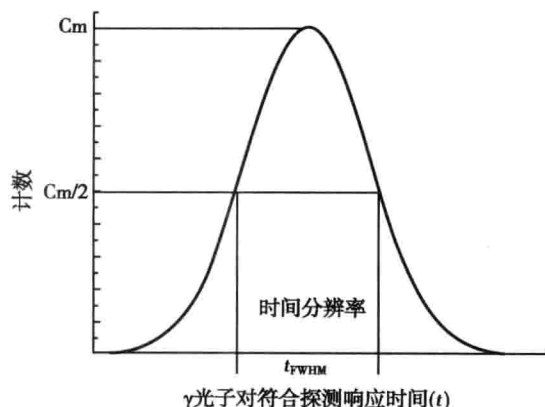


图 1-16 时间分辨率示意图

的性能决定。

7. 均匀性(uniformity) 均匀源在图像上各点会出现计数的偏差,用相对偏差大小(非均匀性)来评价 PET 的均匀性,相对偏差越小,均匀性越好。均匀性分为断层均匀性、体积均匀性和系统均匀性。

8. 噪声等效计数(noise equivalent counts, NEC) 是指在无散射和随机符合计数条件下,达到相同的信噪比所需的真符合计数,即 NEC 相等的两幅图像的信噪比相等。

9. 散射分数(scatter fraction, SF) SF 是散射符合计数在总符合计数(真符合计数+散射符合计数)中所占的百分比。SF 反映 PET 系统对散射计数的敏感程度,分为断层散射分数和系统散射分数。

(四) PET 校正技术

1. 随机符合校正(random coincidence correction) 理论上随机符合可被精确校正。设两个探测器各自的计数率分别为 S_1 和 S_2 ,符合时间窗宽为 τ ,则在两个探测器间发生的随机符合计数率(R)= $2\tau S_1 \times S_2$ 。由于 S_1 、 S_2 与组织中的活度成正比,则 R 正比于活度的平方,而真符合计数率只与活度一次方成正比。

随机符合校正的方法有三种:①背景减除法,因随机符合空间分布均匀,可从总符合计数中直接减去随机符合计数,但误差最大;②单计数率法,以上式为基础,通过测定每个探测器的计数率,计算每一对探测器的 R ,进而加以校正。此法统计误差最低;③延迟符合窗法,通过对符合窗的延迟可以得到随机符合计数,将其从实测的(随机符合+真符合)计数中减除即可,目前多用此法。

2. 探测效率的归一化 探测器性能的差异

性,将影响探测器间灵敏度的一致性。PET 采集旋转线源或均匀的柱源,各符合线的计数反映其探测效率。计算所有符合线计数的平均值与该符合线的计数值之比,得到每一对探测器的归一化因子。

3. 衰减校正(attenutation correction) γ 光子在体内飞行过程中会被组织吸收而衰减,衰减程度与其路径长度及组织间密度不同有关,但在同一符合线任意点湮灭产生的 γ 光子对发生衰减的几率相等。衰减对 PET 图像质量的影响远大于 SPECT 断层图像,必须加以校正。

目前,衰减校正常用透射显像测量法:①对 PET/CT,采用 CT 扫描获得人体组织密度的精细分布,构成准确的人体衰减校正图谱,对 PET 图像进行校正;②对单纯 PET,运用 ^{68}Ge 校正源进行空白扫描和人体衰减扫描,计数出吸收曲线,用其校正 PET 发射显像曲线。

4. 死时间校正(dead time correction) 通过对一系列活度递增的模型扫描,测定系统的相应计数率曲线,利用与活度成正比的直线部分,计算不同实际计数率时的校正系数,从而进行死时间校正。

5. 散射校正(scatter correction) 通过探测系统的能量窗可除去大部分散射光子的影响,但散射角小的 γ 光子仍产生散射符合。2D 采集由于存在栅隔,散射符合计数比较小,可以忽略;3D 模式采集时的散射符合达 50%~70%。校正方法是分别测出散射函数和针形源在水模中不同位置的分布曲线,用外推法计算散射系数。

6. 衰变校正(decay correction) 以第一个床位采集开始时的比活度(或计数率)为标准,依据核素衰变的指数规律,将以后各床位采集时期的实际比活度(或计数率)向前推算到采集开始时刻。

7. 弓形几何校正(geometric arc correction) 目的是纠正由于探测器环几何结构造成的空间取样间隔的失真。校正方法:①根据 PET 仪探测环半径和晶体块尺寸,计算各条符合线的实际坐标位置,以及空间取样间隔等分时各条符合线的等分坐标位置;②依据实际坐标位置上的符合线计数值,通过线性插值计算等分坐标位置上的符合线计数值;③最后的符合线计数值构成新的正弦图。

8. 均匀性校正(uniformity correction) 通过对一已知比活度且均匀分布的空间模型扫描,得到空间各点计数与比活度的关系,建立比活度与计数转换系数(定标)空间分布表,用于对灵敏度的空间不均匀性进行定标校正。