

文章编号: 1007-4627(2016)03-0336-09

## 高分辨率及高灵敏度小动物 PET 研究进展

邝忠华<sup>1,2</sup>, 李成<sup>1</sup>, 李兰君<sup>2</sup>, 胡战利<sup>1</sup>, 张玲<sup>1</sup>, 谭思晴<sup>1</sup>, 张健<sup>1</sup>, 胡启斌<sup>1</sup>, 王晓辉<sup>1</sup>, 杨永峰<sup>1</sup>

(1. 中国科学院深圳先进技术研究院, 广东 深圳 518055;  
2. 南华大学电气工程学院, 湖南 衡阳 421001)

**摘要:** 作为一种高灵敏度且具有定量测量能力的功能分子影像技术, 小动物 PET 越来越广泛地用于各种生物医学研究, 例如疾病动物模型研究、新药物研发和新治疗方法评估等。首先回顾小动物 PET 成像系统的发展历史、效率和空间分辨率等性能的改进和产业化; 其次, 讨论了影响 PET 空间分辨率和效率的各种因素, 包括晶体大小、探测器几何、正电子射程、光子非共线效应、图像重建算法和阻碍 PET 系统同时达到高空间分辨率和高效率的相互作用深度不确定效应; 最后, 介绍了小动物 PET 成像系统在以下几个方面取得的最新进展: (1) 高密度、小的光衰减常数和高光产额的闪烁晶体; (2) 体积小、增益大、时间性能好、工作电压低和磁兼容的新型硅光电倍增管光探测器; (3) 各种深度测量 PET 探测器, 详细介绍了一个可达到分辨  $0.43\text{ mm} \times 0.43\text{ mm} \times 20\text{ mm}$  晶格和达到  $2.4\text{ mm}$  深度分辨率的双端读出探测器; (4) 使用深度测量探测器的小动物 PET 成像系统, 详细介绍了一个使用高分辨率双端读出探测器, 全视野达到  $0.55\text{ mm}$  平均位置分辨率的小动物 PET 原型系统; (5) 磁兼容插件式小动物 PET 成像系统和 PET/MRI 同时成像的优点; (6) 小动物 PET 图像重建和数据校正的特点、传统的滤波反投影算法和新的迭代算法的优缺点和 PET 图像重建算法未来的发展方向。

**关键词:** 小动物 PET; PET 探测器; 高分辨率; 高灵敏度

**中图分类号:** R318.6 **文献标志码:** A **DOI:** 10.11804/NuclPhysRev.33.03.336

### 1 引言

PET 是正电子发射计算机断层成像 (Positron Emission Tomography) 的英文缩写, 是一种先进的核医学临床诊断影像技术<sup>[1]</sup>。PET 的原理是将由正电子发射核素标记的药物注入生物体内, 药物在生物体内通过各种生理过程重新分布, 放射性核素通过发射正电子而衰变, 正负电子湮灭产生两个沿相反方向飞行的  $511\text{ keV}$  伽玛射线, 高分辨率 PET 探测器系统对这两条伽玛射线进行符合测量, 经过计算机重建得到三维 PET 图像, PET 图像显示药物在体内的分布情况, 进而反映生物组织的功能和生化代谢情况<sup>[1]</sup>。PET 成像技术已经成为临床常规医疗诊断手段和生物医学领域的重要科学研究工具<sup>[2]</sup>, 由于疾病引起的组织和器官的功能变化一般早于结构变化, PET 通常用于肿瘤、心血管疾病和神经疾病等的早期诊断以及治疗的早期估评。其中, 小动物 PET 作为分子生物学和临床诊断研究之

间的桥梁, 越来越广泛地用于各种生物医学研究, 如疾病的动物模型、新药物的研发和新治疗方法的评估等。目前, 超过 500 台小动物 PET 成像系统安装于世界各个重要研究中心和制药公司, 但由于各种原因, 这些小动物 PET 的性能远没有达到其可以达到的理论极限值。目前小动物 PET 系统的性能主要由探测器的性能决定, 因此, 研发高位置分辨率及高灵敏度的探测器是目前小动物 PET 的研究热点。本文首先回顾小动物 PET 成像系统的研究历史, 其次讨论影响 PET 空间分辨率和效率的各种因素, 最后介绍小动物 PET 成像仪器研究的最新进展和以后的研究方向。

### 2 小动物 PET 研究历史

专用小动物 PET 成像系统面世之前, 临床 PET 是从事小动物分子影像研究的主要工具。将临床 PET 系统用于小动物研究的主要缺陷是空间分辨率差、效

收稿日期: 2015-11-02; 修改日期: 2015-11-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81527804, 11575285, 81401410); 深圳市基础研究项目(JCYJ20140417113430558, JCYJ-20150630114942310)

作者简介: 邝忠华(1989-), 男, 湖南新田人, 硕士研究生, 从事检测技术与自动化装置研究; E-mail: kuangzhonghua@126.com

通信作者: 杨永峰, E-mail: yf.yang@siat.ac.cn.

率低和成本高等。20 世纪 90 年代, 国际上多个研究小组开始着手解决这一问题, 最终研发出体积小、成本低且分辨率较好(约 2 mm, 当时临床 PET 约 6~10 mm)的小动物专用 PET 成像系统<sup>[2-7]</sup>, 开创了一个新的小动物 PET 分子影像领域。此后, 研究人员在进一步提高小动物 PET 性能、研发分辨率达到或接近 1 mm 的小动物 PET 探测器方面付出了极大的努力, 这些工作包括使用闪烁体探测器<sup>[8-9]</sup>、气体探测器<sup>[10]</sup>、和半导体探测器(硅、锗和 CZT)<sup>[11-13]</sup>。尤其, 美国加州大学戴维斯分校 Cherry 教授小组在 2003 年研制的 microPET II 系统, 其中心空间分辨率达到了 1 mm, 灵敏度也达到了 2.1%<sup>[14]</sup>, Oxford Positron Systems 公司使用气体探测器研制的 HIDAC 小动物 PET 系统也达到了 1 mm 空间分辨率<sup>[15]</sup>。最近, 国际上几个研究小组成功研发出了分辨率约为 0.7 mm、但灵敏度依然较低的原型小动物 PET 成像系统<sup>[16-18]</sup>。由于高分辨率小动物 PET 研发取得的初步成功及其在现代生物医学领域的巨大潜力, 多家公司开始商业化小动物 PET 成像系统, 美国 Concorde Microsystem 公司 2001 年将 Cherry 教授小组研制的 microPET 系统进行了商业化, 该公司开始小动物 PET 研发最早且市场占有率最大, 最后该公司被西门子购买, 前后共研发了五种小动物 PET 成像系统。其他公司包括英国 Oxford Positron Systems Ltd, 美国通用电气, 荷兰飞利浦, 美国 Gamma Medica-Ideas 以及最新的匈牙利 Mediso Medical Imaging System。在国内, 中国科学院高能物理研究所、清华大学、北京大学和华中科技大学等多家研究机构多年来致力于小动物 PET 的研发, 成功研发了多个小动物 PET 成像系统<sup>[19-20]</sup>。众多公司的参与极大推动了小动物 PET 的广泛应用, 现在全世界有超过五百台小动物 PET 系统, PET 已经成为临床前生物医学研究的一个重要工具。PET 分子影像对整个生物医学领域的贡献和影响毋庸置疑, 但现有小动物 PET 研究的定量精度受其空间分辨率和灵敏度的限制。现有小动物 PET 系统的分辨率为 1~2 mm, 中心效率小于 10%, 提高小动物 PET 成像系统的空间分辨率和效率依然是未来研究的主要方向。

### 3 影响PET性能的主要因素

#### 3.1 空间分辨率

Moses<sup>[21]</sup>详细分析了 PET 空间分辨率的限制因素, 给出了 PET 系统的空间分辨率(SR)的计算公式:

$$SR = k_r \sqrt{\left(\frac{d}{2}\right)^2 + s^2 + (0.0044R)^2 + b^2 + E_{DOI}^2}, \quad (1)$$

式(1)中,  $k_r$  为图像重建系数, 由重建算法决定;  $d$  为晶体的宽度;  $s$  为正电子射程(positron range);  $R$  为 PET 探测器环的半径;  $b$  为晶体位置解码误差(decoding error);  $E_{DOI}$  为相互作用深度(depth of interaction, DOI)不确定效应引起的误差<sup>[21]</sup>。

由式(1)可知, PET 系统的空间分辨率与图像重建算法、晶体宽度、探测器环半径、正电子射程、晶体解码误差、DOI 误差因子等参数有关。在这些因素中, 使用先进的迭代图像重建算法时,  $k_r$  可以达到 1.0; 如果探测器不使用光共享来进行晶体解码, 那么晶体解码误差  $b$  为 0; 如果探测器能够精确测量 DOI, 那么 DOI 误差将会大大降低。正电子射程由成像所用的放射性核素决定, 常用正电子衰变核素的物理特性见表 1, 目前最常用的同位素  $^{18}\text{F}$  在人体组织中的平均射程  $s$  约为 0.3 mm。用于小动物 PET 成像时, 探测器环半径  $R$  可以小于 50 mm, 光子非共线效应的贡献大约为 0.2 mm。图 1 给出了蒙特卡罗模拟得到的小动物 PET 成像系统本征分辨率和探测器晶体大小的关系曲线, 其可达到的空间分辨率的理论极限大约 0.45 mm<sup>[22]</sup>。

表 1 常用正电子放射性核素的物理特性

放射性核素	半衰期 /min	正电子衰变分支比	最大正电子能量/MeV	平均射程 /mm
$^{11}\text{C}$	20.3	0.99	0.96	0.4
$^{13}\text{N}$	10.0	1.00	1.20	0.7
$^{15}\text{O}$	2.0	1.00	1.74	1.1
$^{18}\text{F}$	109.8	0.97	0.63	0.3
$^{68}\text{Ga}$	67.8	0.88	1.83	1.2
$^{82}\text{Rb}$	1.3	0.96	3.15	2.8

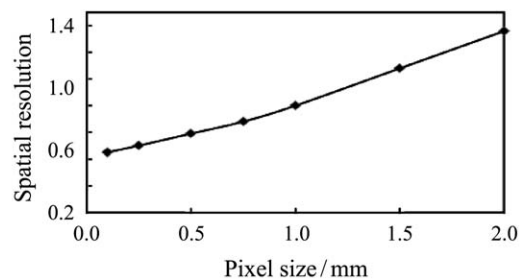


图 1 蒙特卡罗模拟得到的小动物 PET 对  $^{18}\text{F}$  成像系统的本征分辨率和晶体大小的关系  
PET 系统探测器环直径为 8 cm<sup>[22]</sup>。

#### 3.2 灵敏度

PET 成像系统的灵敏度(sensitivity, S)可由下面公式计算:

$$S \propto \Omega \times (1 - e^{-\mu L})^2, \quad (2)$$

式(2)中,  $\Omega$  为 PET 探测器所占的立体角;  $L$  为晶体长度;  $\mu$  为晶体的衰减系数 (attenuation coefficient)。

由式(2)可知, PET 系统的灵敏度与探测器环半径、轴向视场、晶体长度和晶体衰减系数等参数相关, 而衰减系数  $\mu$  与晶体的密度、有效原子序数等参数有关。要想获得高的 PET 系统灵敏度, 需满足: (1) 拥有高的  $\Omega$  值, 对一个 PET 探测器,  $\Omega \propto 1/R^2$ , 因此 PET 系统在使用相同数量探测器的情况下, 需要尽量使用更小的探测器环半径, 此外需要增加系统的轴向视场; (2) 使用更长的晶体; (3) 采用衰减系数更大的闪烁晶体。图 2(a) 给出了对一个系统环直径为 80 mm 的 PET

系统, 中轴线上不同轴向位置对应的立体角, 整个成像系统的总效率正比于曲线的峰下面积, 可以看出提高轴向视场对提高系统效率的重要性。图 2(b) 给出 LSO 晶体对 511 keV 伽玛射线的符合探测效率和晶体长度的关系, 一般小动物 PET 成像系统采用 10 ~ 20 mm 长晶体, 临床全身 PET 系统采用 20 ~ 30 mm 长晶体。其它降低 PET 成像系统效率的因素包括探测器中晶体的占空比和 PET 成像时使用的能量窗, PET 成像时一般将低能量事件排除在外。如果 PET 系统的探测器环直径和轴向视场相同, 采用 20 mm 长 LSO 晶体, 成像系统即可达到 20% 以上的中心效率。

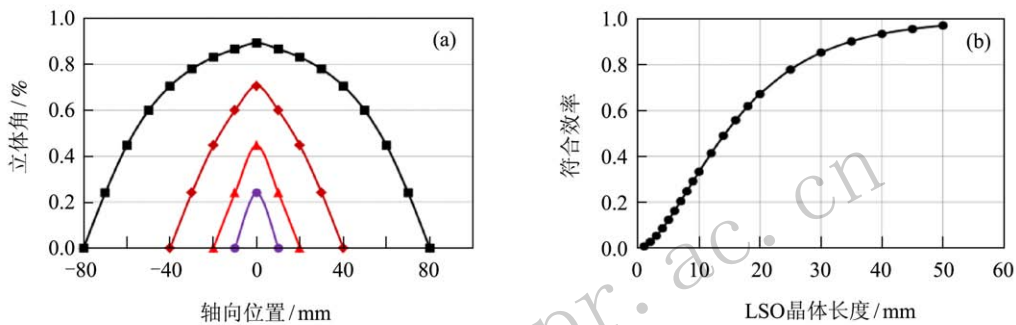


图 2 (在线彩图) PET 成像系统的效率与轴向视野及晶体长度的关系 (a) 不同轴向视野 PET 成像系统的中心线上各个轴向位置所占立体角, 系统环直径为 80 mm; (b) 不同长度 LSO 晶体探测器对 511 keV 伽玛射线的符合探测效率。

### 3.3 DOI 不确定效应

传统 PET 探测器不能进行相互作用深度 (DOI) 的测量, 如图 3 所示, 径向分辨率随着偏离视野中心而变差, 在轴向, 倾斜的响应线分辨率变差, 所以系统的分辨率随着轴向视场的增加而变差。图 3(c) 也列出了国际上一些著名商用小动物 PET 成像系统径向分辨率随

着径向位置的变化。根据公式 (2) 分析, 要提高 PET 的效率, 需要使用长晶体和小的探测器环半径, 然而增大了 DOI 不确定效应。所以 DOI 不确定效应是同时改进小动物 PET 系统空间分辨率和灵敏度的最大障碍。好的深度分辨率探测器可以使得 PET 系统在提高效率的同时又能保持高的分辨率, 是研发高性能低成本小动物 PET 系统的关键。

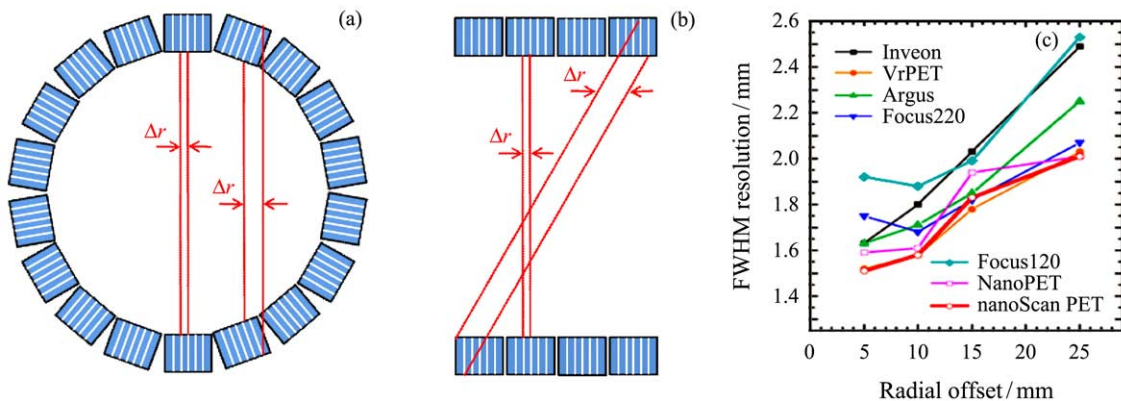


图 3 (在线彩图) 深度不确定效应对 PET 空间分辨率的影响, (a) 径向, (b) 轴向, (c) 常用商用小动物 PET 径向分辨率随着径向位置的变化<sup>[23]</sup>

## 4 小动物PET的最新进展和发展方向

### 4.1 闪烁晶体

闪烁晶体的性能对PET探测器的效率和分辨率影响很大。表2所列为几种PET系统常用闪烁晶体的物理特性<sup>[1]</sup>。早期PET探测器选用NaI(Tl)晶体较多,它的能量分辨率高,价格便宜。随后BGO晶体研发成功,因其密度大,从而探测效率提高,逐渐得到广泛应用。近年来,LSO/LYSO等新型晶体材料因其光子产额和衰减常数优于BGO晶体,已经得到广泛应用,使用LSO/LYSO有利于分辨更小的晶体单元和得到更好的时间分辨率,是目前PET探测器最常用的晶体。研发密度更高、衰减常数更小及光产额更高的晶体仍将是以后提高小动物PET性能的一个重要研究方向。

表 2 PET系统常用闪烁晶体的物理特性

性能指标	NaI(Tl)	BaF2	BGO	CsI(Tl)	LSO, LYSO
物理密度/(g/cm <sup>3</sup> )	3.67	4.89	7.13	4.51	7.35
衰减系数/(l/cm)	0.34	0.47	0.92	0.60	0.87
发射波长/nm	410	220	480	580	420
衰减常数/ns	230	1	300	1000	40
光子产额/%	100	4	15	45	70
折射指数	1.85	1.49	2.15	1.80	1.82

### 4.2 SiPM光探测器

临床PET探测器模块多数使用4个单通道光电倍增管(PMT),采用所谓的块探测器技术(block detector),分辨尺寸为3~6mm的晶体单元<sup>[24]</sup>。小动物PET系统为了达到更高的空间分辨率多数使用位置灵敏PMT或雪崩光二极管(APD)阵列<sup>[4]</sup>。硅光电倍增管(SiPM)是近年来才研发成功的一种新型光探测器, SiPM、PMT和APD的性能比较见表3, SiPM在很大程度上结合了光电倍增管(PMT)和雪崩光电二极管(APD)的优点,增益与PMT相当、工作电压低(<100V)、磁场兼容(可用于PET/MRI)、体积小(可以用于双端读出)、时间分辨率好(可用于飞行时间PET)。过去十几年, SiPM的制作技术、性能和可靠性都取得了巨大的进展。众多公司,像日本的Hamamatsu、爱尔兰的SensL、荷兰的飞利浦、意大利的FBK、美国的RMD和Excelitas都投入了巨大的人力和财力从事SiPM探测器的研发。使用SiPM研发PET成像系统方面也有很大进展,这些进展包括电子学<sup>[25-26]</sup>、高分辨率小动物PET探测器<sup>[27-28]</sup>、高时间分辨率PET探测器<sup>[29-30]</sup>、磁共振兼容探测器<sup>[31-32]</sup>和多个原型PET成像系统<sup>[27, 33]</sup>。SiPM可以

制成任何大小的单元,然后组合成不同大小的阵列,随着制作技术的不断进步, SiPM无疑是今后研发高性能小动物PET成像系统的理想光探测器。

表 3 SiPM, PMT和APD性能比较

性能参数	PMT	APD	SiPM
增益	10 <sup>6</sup>	10 <sup>2</sup> ~10 <sup>3</sup>	10 <sup>6</sup>
磁场	灵敏	不灵敏	不灵敏
工作电压/V	700~2000	350~2000	20~70
信噪比	高	低	高
时间性能	好	不好	好

### 4.3 深度测量PET探测器

近年来,研发具有深度测量能力的PET探测器一直是PET仪器研发的一个热点。深度测量的方法包括采用衰变时间不同的多层晶体<sup>[34-36]</sup>、反射膜分布不同的多层晶体<sup>[37-38]</sup>、晶体位置相对平移半个晶体大小的双层晶体<sup>[39]</sup>、各层单独读出的多层晶体<sup>[40]</sup>、闪烁体阵列探测器双端读出<sup>[41-42]</sup>、测量半导体探测器阴极和阳极的信号时间差<sup>[43]</sup>和测量连续晶体探测器在光探测器上的光分布<sup>[44]</sup>等。我们多年来一直致力于研发基于位置灵敏雪崩光二极管(PSAPD)的双端读出深度测量小动物PET探测器<sup>[45-49]</sup>,该探测器根据两端光探测器测量到信号的能量比来测量相互作用深度:

$$DOI\ ratio = \frac{E_1}{E_1 + E_2} \quad (3)$$

图4为双端读出PET探测器的示意图以及我们使用PSAPD和晶体大小为0.43mm×0.43mm×20mm的14×14LSO阵列测量得到的晶体分辨图和深度响应曲线,探测器可以分辨所有的晶体单元,得到的深度分辨率为2.4mm。和其它深度测量方法相比,双端读出方法提供最好的深度分辨率和晶体分辨能力,今后我们将采用新型的SiPM阵列光探测器,继续进行高分辨率双端读出PET探测器研究,深度测量探测器的研发是提高小动物PET成像系统性能的关键。

### 4.4 全视野高分辨率PET成像系统

使用深度测量探测器的小动物PET系统<sup>[50]</sup>、脑成像PET系统<sup>[34]</sup>和乳腺成像PET系统<sup>[51]</sup>也已经研发成功。深度测量探测器使得PET系统可以采用小直径的探测器环和大的轴向视野以及使用长晶体和小的晶体截面,小探测器环直径带来高灵敏度、低成本和小的光子非共线效应(高分辨率),长轴向视野带来高效率,长晶体带来高效率,小晶体截面带来高分辨率。所以深度测量探测器可以使得PET成像系统同时达到高效率、全

视野高分辨率和低成本。现有深度测量方法有各自的优缺点，用于小动物PET的采用不同衰减时间的双层晶体方法能达到的深度分辨率取决于各层晶体的长度，一般为5~10 mm，连续晶体探测器具有成本低廉的优点，但探测器中心的位置分辨率好于边缘，不能使用太厚(<10 mm)的晶体和不能达到小于1 mm的位置分辨率<sup>[52]</sup>。日本用于乳腺PET的4层反射箔分布不同晶体的方法，需要用1个光探测器测量4层晶体的晶体分辨

图，所以很难分辨小于1 mm的晶体，深度分辨率为晶体长度，平均为5 mm<sup>[53]</sup>，日本Hamamatsu的脑成像系统使用4层单独读出的光探测器<sup>[54]</sup>，若要进一步提高深度分辨率，则需要使用更多层探测器，探测器的成本将进一步增加。使用基于SiPM阵列的高分辨率双端读出探测器，可以研发高效率 and 全视野高分辨率的小动物PET成像系统，对小鼠成像达到接近0.5 mm分辨率，对非人灵长类猴子成像，达到1 mm分辨率。

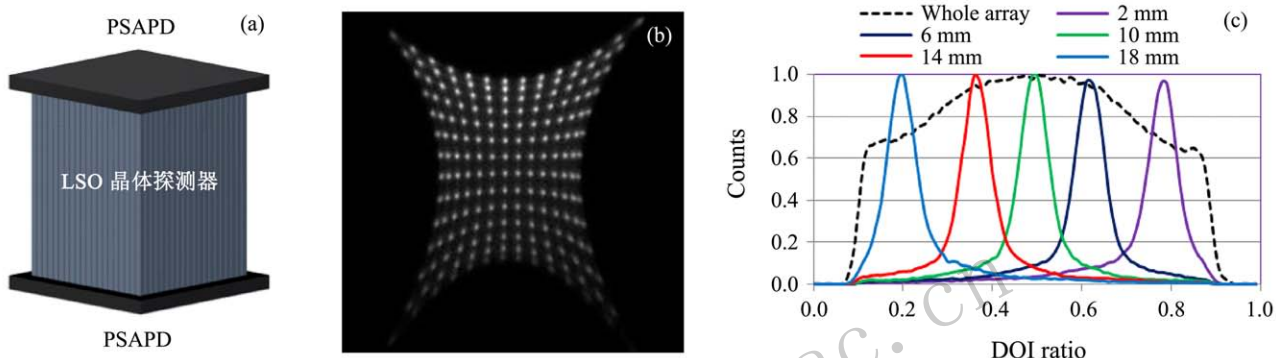


图 4 (在线彩图) 双端读出PET探测器的结构及性能测试 (a) 双端读出PET探测器示意图，使用PSAPD双端读出14×14 LSO阵列测量得到的(b) 晶体分辨图和(c)深度响应曲线，晶体大小为0.43 mm×0.43 mm×20 mm。

杨永峰博士受美国国立卫生研究院资助，在加州大学戴维斯分校研发了一台高清晰小鼠脑成像PET原型系统。该系统由十六个梯形高分辨率双端读出探测器组成，LSO晶体阵列为14×14，小端晶体大小为0.43 mm×0.43 mm，大端为0.43 mm×0.80 mm，晶体长度13 mm，前端正方形PSAPD灵敏面积为8 mm×8 mm，后端长方形PSAPD灵敏面积为8 mm×13 mm。该小鼠脑成像PET系统的探测器几何示意图和

梯形LSO阵列探测器照片见图5。经测量该探测器的深度分辨率为1.7 mm，使用一个0.3 mm直径的<sup>22</sup>Na点源测量得到的探测器的轴向平均本征位置分辨率为0.61 mm。系统的轴向视野为7 mm，径向视野为40 mm，系统使用本小组研发的三维ML-EM重建算法。

使用直径为0.3 mm的<sup>22</sup>Na点源对系统视场中不同位置的位置分辨率做了测量，通过高斯拟合重建得到的点源图像在三个方向的剖面，得到系统的半高宽位置分

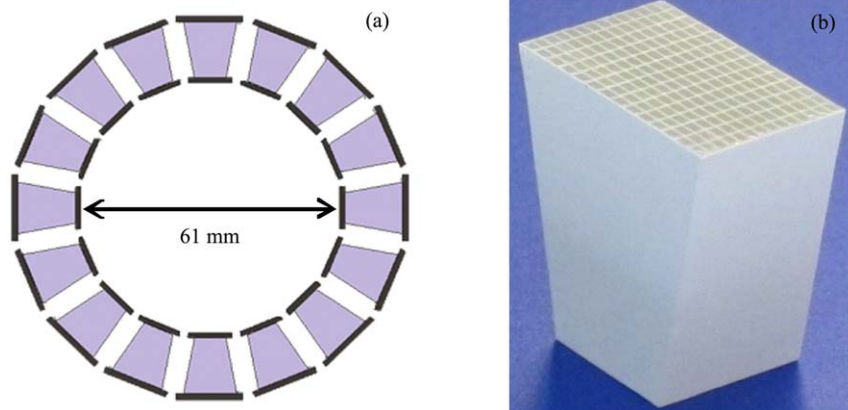


图 5 (在线彩图) 小鼠脑成像PET系统探测器示意图(a)及梯形LSO阵列探测器(b)

分辨率, 位置分辨率测量得到的 $^{22}\text{Na}$ 点源图像和位置分辨率测量结果见图6, 结果表明在小鼠脑成像的视场范围内(中心20 mm), 系统的分辨率好于0.7 mm, 平均分辨率为0.55 mm。几乎达到了由物理效应(正电子射

程和伽玛光子非共线)所限制的小动物PET分辨率可以达到的极限。今后的主要工作是使用更多的高分辨率深度测量探测器, 增加系统轴向视场和灵敏度, 研发高清晰和高灵敏的小鼠全身成像系统。

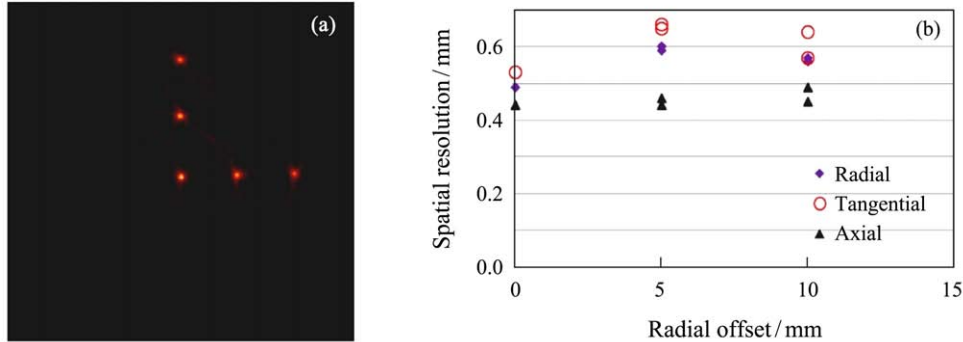


图6 (在线彩图) 小鼠脑PET成像系统位置分辨率测量得到的 $^{22}\text{Na}$ 点源图像(a)和系统三个方向的半高宽位置分辨率(b), 平均分辨率为0.55 mm

#### 4.5 磁兼容PET成像系统

多模态医学影像是目前成像设备研发的重要发展趋势之一, 在临床应用和生物医学研究中, PET/CT和PET/磁共振(MRI)是多模态成像的典型代表。与单一成像模态PET或MRI相比, 双模态PET/MRI的优点主要体现在: (1) PET的高灵敏度分子功能成像和MRI的高分辨率解剖成像互补; (2) MRI的解剖图像可帮助PET实现功能图像定位和分析; (3) MRI的解剖图像可作为先验条件用于PET图像的重建; (4) MRI图像用于PET图像的衰减和运动校正; (5) PET可以和很多的先进磁共振技术结合起来(像磁共振谱学和功能磁共振), 同时测量两个动态生理过程, 实现对研究对象更精确更全面的观测; (6) PET提供的绝对定量信息可以用于对一些新的MRI成像技术的验证。和只能进行相继成像的PET/CT多模成像相比, PET/MRI实现了真正的同时成像和基于硬件的图像配准, 避免了传统基于软件的图像配准所带来的误差。PET功能信息与MRI结构信息也因此可以在时间和空间上实现精确融合。此外, MRI消除了CT带来的辐射剂量, PET/MRI更适合于儿童成像和对同一病人进行多次成像; 更重要的是对于脑成像, MRI比CT有着更好的软组织对比度, 并且提供更多的功能和生理信息。

PET和MRI的集成有三种方式: 第一种是串联式系统, 将现有的PET和磁共振系统进行一些简单的磁屏蔽后放置在一起, 串联式系统的优点是可以在很大程度上使用现有PET和磁共振系统, 但缺点是不能进行同时PET和MRI成像; 第二种是插件式系统, 研制

一个磁兼容PET成像系统, 放入现有MRI成像系统之中, 进行同时PET和MRI成像; 第三种是集成式系统, PET探测器和MRI磁铁完全集成为一体。后两种方式的优点是具有同时PET和MRI成像的能力, 缺点是技术上具有更多的挑战。2006年, 加州大学戴维斯分校实验室采用PSAPD和短光纤结合, 成功研制单探测器环磁兼容小动物PET成像系统<sup>[56]</sup>。同年, 德国图宾根大学实验室采用 $3\times 3$  APD阵列, 研制出另一单探测器环磁兼容小动物PET成像系统<sup>[57-58]</sup>。利用它们开展了一系列小动物PET/MRI先驱性应用研究<sup>[58-59]</sup>, 使得PET/MRI仪器研发成为近年来分子影像仪器的研究热点。众多磁兼容小动物PET成像系统已由实验室研发成功或正在研制之中<sup>[31, 60]</sup>, 现有磁兼容小动物PET成像系统的性能和单独PET系统相比还有一定的差距, 研发高性能磁兼容小动物PET成像系统预计在今后几年仍将是小动物PET仪器的研发热点。

#### 4.6 重建算法

除了研发性能更优良的小动物PET成像仪器硬件, 衰减、散射、偶然符合等数据校正和图像重建软件研发对提高PET图像的质量和PET研究的定量精度同样重要, 由于小动物体积比人小得多, 例如美国电气制造协会NEMA标准中, 小鼠、大鼠和人体的PET模体直径分别为25, 50和200 mm, 小动物注射的剂量也远小于人体临床成像。小动物PET成像研究中散射、衰减和偶然符合的影响都较小, 对于多数定性和准定量研究都不需要进行数据校正, 一般小动物PET成像系统都配

有 CT, 需要时可以采用和临床成像相同的方法进行各种数据校正。

传统的二维滤波反投影 (FBP) 重建算法具有速度快、线性好和可以任意设置偏置从而对成像视场中任何局部区域进行重建的优点, 缺点是由于数据统计和采样不够而容易带来图像伪影。而三维迭代算法像有序子集期望最大化 (OSEM) 和最大似然期望法 (ML-EM) 等具有可以精确考虑成像系统几何 (探测器效率、DOI 不确定效应和探测器模块间隙等) 和 PET 成像的各种物理效应 (正电子射程、光子非共线效应和多晶体间散射等) 的优点, 迭代算法可以提高 PET 图像的位置分辨率、信噪比和定量精度, 并减小图像伪影。但迭代算法需要较长的重建时间, 进行局部重建比较困难, 随着迭代次数增加, 图像的分辨率提高, 但与此同时, 图像的噪声也增加, 需要根据研究任务确定合适的迭代次数。现在迭代算法已经越来越广泛地应用于各种小动物 PET 成像系统, 西门子的 Inveon D-PET 小动物 PET 系统<sup>[55]</sup>和匈牙利 Mediso 公司的 NanoPET 小动物 PET 系统<sup>[61]</sup>不仅提供 FBP 重建也提供 OSEM 等迭代重建算法。

改进 PET 图像重建算法来提高 PET 成像的定量精度一直是一个重要的研究领域, 以下几个方向在今后一段时间仍将是小动物 PET 重建研究的重要方向。(1) 列表模式重建: 为了研发更高效率和更高分辨率的小动物 PET 成像系统, 系统需要使用更多晶体单元, 尤其在使用高深度分辨率探测器的情况下, 可能存在的响应线 (Line of response) 数目通常远大于测量到的事件数, 最好采用只存储和处理非零 sinogram 单元的列表模式重建来加快重建速度。(2) 使用解剖结构信息: 现今多数小动物 PET 都配有 CT 或 MRI, 由 CT 或 MRI 测量得到的高分辨率解剖结构图像可以作为先验信息引导 PET 成像, 提高 PET 图像的空间分辨率、信噪比和定量精度。(3) 点扩散函数建模: PET 图像的质量可以通过对 PET 成像系统的几何和 PET 成像物理过程精确建模而改进, 探测器的点扩散函数 (point spread function, PSF) 精确建模就是其中一个重要方面, PSF 可以通过解析计算、蒙特卡罗模拟或实验测量而得到, PSF 精确建模可以改进 PET 图像的分辨率、对比度和病变探测能力。(4) 运动校正: 小动物 PET 成像一般需要 5~30 min 的时间, 成像过程中动物的运动以及心脏跳动和呼吸引起的运动都会影响 PET 图像的质量。可以使用相机在成像过程中测量动物的运动或通过门控测量动物的心脏跳动和呼吸运动信息, 然后将运动信息结合进 PET 的重建过程, 改进 PET 图像的质量。

## 5 结语

小动物 PET 成功研发至今已有二十年的历史, 技术经过不断的革新和发展, 性能得到了很大的提升, 使用小动物 PET 进行的生物医学应用研究也取得了很大的进展, 但现今小动物 PET 距离其分辨率和效率可以达到的物理极限还有较大距离, DOI 不确定效应是小动物 PET 同时实现高空间分辨率和高灵敏度的最大障碍, 未来小动物 PET 研究的重点是研发高深度分辨率 PET 探测器, 克服 DOI 不确定效应的影响, 使得 PET 系统同时达到高效率 and 全视野高分辨率, 提高 PET 成像研究的定量和定位精度, 并开拓 PET 应用研究的新领域。由于 PET 和磁共振成像能提供高度互补的影像信息, 并且可以互相辅助, 高性能磁兼容小动物 PET 成像系统的研发, 使得使用 PET 和 MRI 同时研究体内两种生化过程成为可能, 小动物 PET/MRI 预计将在今后的生物医学研究中发挥越来越重要的作用。快速和精确的小动物 PET 图像重建算法也将是今后研究的重要课题。

## 参考文献:

- [1] PAN Zhongyun. Diagnostics of PET [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 1. (in Chinese)  
(潘中允. PET 诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1.)
- [2] HUBER J S, MOSES W W. IEEE Transactions on Nuclear Science, 1999, **46**(3): 498; YUN Mingkai, LI Ting, ZHANG Zhiming, *et al.* Nuclear Physics Review, 2012, **29**(2): 162. (in Chinese)  
(贡明凯, 李婷, 章志明, 等. 原子核物理评论, 2012, **29**(2): 162.)
- [3] BLOOMFIELD P M, RAJESWARAN S, SPINKS T J, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 1995, **40**(6): 1105.
- [4] CHERRY S R, SHAO Y, SILVERMAN R W, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 1997, **44**(3): 1161.
- [5] JEAUVONS A P, CHANDLER R A, DETTMAR C A R. IEEE Transactions on Nuclear Science, 1999, **46**(3): 468.
- [6] LECOMTE R, CADORETTE J, RODRIGUE S, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 1996, **43**(3): 1952.
- [7] VAQUERO J J, SEIDEL J, SIEGEL S, *et al.* IEEE Transactions on Medical Imaging, 1998, **17**(6): 967.
- [8] WU H, PAL D, SONG T Y, *et al.* Journal of Nuclear Medicine, 2008, **49**(10): 1668.
- [9] STICKEL J R, QI J, CHERRY S R. Journal of Nuclear Medicine, 2007, **48**(1): 115.
- [10] BLANCO A, CAROLINO N, FERREIRA N C, *et al.* Nuclear Science Symposium Conference Record, 2004 IEEE. IEEE, 2004, **4**: 2356.
- [11] PARK S J, ROGERS W L, CLINTHORNE N H. Physics in Medicine and Biology, 2007, **52**(15): 4653.
- [12] COOPER R J, BOSTON A J, BOSTON H C, *et al.* Nucl Instr and Meth A, 2007, **579**(1): 313.

- [13] ISHII K, KIKUCHI Y, MATSUYAMA S, *et al.* Nucl Instr and Meth A, 2007, **576**(2): 435.
- [14] YANG Y, TAI Y C, SIEGEL S, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2004, **49**(12): 2527.
- [15] MISSIMER J, MADI Z, HONER M, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2004, **49**(10): 2069.
- [16] ESPAÑA S, MARCINKOWSKI R, KEEREMAN V, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2014, **59**(13): 3405.
- [17] YAMAMOTO S, WATABE H, KANAI Y, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2013, **58**(21): 7875.
- [18] RODRÍGUEZ-VILLAFUERTE M, YANG Y, CHERRY S R. Physica Medica, 2014, **30**(1): 76.
- [19] WANG L, ZHU J, LIANG X, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2015, **60**(1): 137.
- [20] LU Y, YANG K, ZHOU K, *et al.* Journal of Nuclear Medicine A, 2014, **55**(8): 1375.
- [21] MOSES W W. Nucl Instr and Meth, 2011, **648**(8): S236.
- [22] STICKEL J R, CHERRY S R. Physics in Medicine and Biology, 2005, **50**(2): 179.
- [23] GOERTZEN A L, BAO Q, BERGERON M, *et al.* Journal of Nuclear Medicine, 2012, **53**(8): 1300.
- [24] WIENHARD K, DAHLBOM M, ERIKSSON L, *et al.* Journal of Computer Assisted Tomography, 1994, **18**(1): 110.
- [25] BIENIOSEK M F, OLCOTT P D, LEVIN C S. Physics in Medicine and Biology, 2013, **58**(15): 5049.
- [26] YAMAMOTO S, WATABE H, KANAI Y, *et al.* Nucl Instr and Meth A, 2013, **703**: 183.
- [27] KWON S I, LEE J S, YOON H S, *et al.* Journal of Nuclear Medicine, 2011, **52**(4): 572.
- [28] YAMAYA T, MITSUHASHI T, MATSUMOTO T, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2011, **56**(21): 6793.
- [29] SCHAART D R, SEIFERT S, VINKE R, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2010, **55**(7): N179.
- [30] SEIFERT S, VAN DER LEI G, VAN DAM H T, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2013, **58**(9): 3061.
- [31] YOON H S, KO G B, KWON S I, *et al.* Journal of Nuclear Medicine, 2012, **53**(4): 608.
- [32] HONG S J, KANG H G, KO G B, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2012, **57**(12): 3869.
- [33] BELTRAME P, BOLLE E, BRAEM A, *et al.* Nucl Instr and Meth, 2011, **654**(1): 546.
- [34] ERIKSSON L, WIENHARD K, ERIKSSON M, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 2002, **49**(5): 2085.
- [35] INADAMA N, MURAYAMA H, HAMAMOTO M, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 2006, **53**(5): 2523.
- [36] SEIDEL J, VAQUERO J J, SIEGEL S, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 1999, **46**(3): 485.
- [37] TSUDA T, MURAYAMA H, KITAMURA K, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 2004, **51**(5): 2537.
- [38] ORITA N, MURAYAMA H, KAWAI H, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 2005, **52**(1): 8.
- [39] ZHANG N, THOMPSON C J, CAYOUILLETTE F, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 2002, **2**(5): 858.
- [40] ZHANG J, FOUDRAY A M K, OLCOTT P D, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 2007, **54**(3): 415.
- [41] MOSES W W, DERENZO S E. IEEE Transactions on Nuclear Science, 1994, **41**(4): 1441.
- [42] BURR K C, IVAN A, CASTLEBERRY D E, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 2004, **51**(4): 1791.
- [43] VETTER K, BURKS M, MIHAILESCU L. Nucl Instr and Meth, 2004, **525**(1): 322.
- [44] LING T, LEWELLEN T K, MIYAOKA R S. Physics in Medicine and Biology, 2007, **52**(8): 2213.
- [45] YANG Y, QI J, WU Y, *et al.* Physics in Medicine & Biology, 2008, **54**(2): 433.
- [46] YANG Y, DOKHALE P A, SILVERMAN R W, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2006, **51**(9): 2131.
- [47] YANG Y, WU Y, QI J, *et al.* Journal of Nuclear Medicine, 2008, **49**(7): 1132.
- [48] YANG Y, WU Y, FARRELL R, *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2011, **56**(19): 6327.
- [49] REN S, YANG Y, CHERRY S R. Medical Physics, 2014, **41**(7): 072503.
- [50] WANG Y, SEIDEL J, TSUI B M W, *et al.* Journal of Nuclear Medicine, 2006, **47**(11): 1891.
- [51] HUBER J S, CHOONG W S, Wang J, *et al.* IEEE Transactions on Nuclear Science, 2003, **50**(5): 1650.
- [52] CARLES M, LERCHE C W, SÁNCHEZ F, *et al.* Nucl Instr and Meth A, 2012, **695**(1): 317.
- [53] MIYAKE K K, MATSUMOTO K, INOUE M, *et al.* Journal of Nuclear Medicine, 2014, **55**(7): 1198.
- [54] OMURA T, MORIYA T, YAMADA R, *et al.* Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2012 IEEE, 2012: 3560.
- [55] BAO Q, NEWPORT D, CHEN M, *et al.* Journal of Nuclear Medicine Official Publication Society of Nuclear Medicine, 2009, **50**(3): 401.
- [56] CIPRIAN C, WU Y, JUDENHOFER M S, *et al.* Journal of Nuclear Medicine Official Publication Society of Nuclear Medicine, 2006, **47**(12): 1968.
- [57] PICHLER B J, JUDENHOFER M S, CIPRIAN C, *et al.* Journal of Nuclear Medicine, 2006, **47**(4): 639.
- [58] JUDENHOFER M, WEHRL H D, CATANA C, *et al.* Nature Medicine, 2008, **14**(4): 459.
- [59] CIPRIAN C, DANIEL P, WU Y, *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008, **105**(10): 3705.
- [60] SEIICHI Y, MASAO I, YASUKAZU K, *et al.* Annals of Nuclear Medicine, 2010, **24**(2): 89.
- [61] ISTVAN S, JANE M, GERGELY P, *et al.* Journal of Nuclear Medicine Official Publication Society of Nuclear Medicine, 2011, **52**(11): 1741.



## Progress of Small Animal PET Scanners with High Spatial Resolution and High Sensitivity

KUANG Zhonghua<sup>1,2</sup>, LI Cheng<sup>1</sup>, LI Lanjun<sup>2</sup>, HU Zhanli<sup>1</sup>, ZHANG Ling<sup>1</sup>, TAN Siqing<sup>1</sup>,  
ZHANG Jian<sup>1</sup>, HU Qibin<sup>1</sup>, WANG Xiaohui<sup>1</sup>, YANG Yongfeng<sup>1</sup>

(1. Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, Guangdong, China;

2. College of Electrical Engineering, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China)

**Abstract:** As the most sensitive and quantitative molecular imaging technique, small animal positron emission tomography (PET) has become a widely used tool in biomedical research such as in animal model of human disease, development of new drugs and the evaluation of new therapeutics. In this paper, first the history, the efforts to improve the spatial resolution and sensitivity as well as the commercialization process of small animal PET scanner are reviewed. Then the factors that affect the spatial resolution and sensitivity of PET scanner such as crystal size, detector geometry, positron range, photon noncollinearity and imaging reconstruction are discussed in detail. The depth of interaction effect which hinders the simultaneous achievement of PET spatial resolution and sensitivity are also discussed. Finally the recent progress made in the following areas of small animal PET instrumentation are introduced: (1) high density, short light decay constant and bright scintillator, (2) compact, high gain, good timing resolution, low bias voltage and MRI compatible silicon photomultiplier, (3) depth encoding detectors by using different methods, a detector using dual-ended readout, identifying 0.43 mm×0.43 mm×20 mm crystals and achieving a 2.4 mm depth of interaction resolution was introduced in detail, (4) small animal PET scanners using depth encoding detectors, a prototype scanner using high resolution dual-ended readout detectors and achieving an average of 0.55 mm spatial resolution in the whole field of view was introduced in detail. (5) MRI compatible small animal PET inserts and the advantage of simultaneous PET/MRI imaging, (6) image reconstruction and data correction of small animal PET, the filter back projection and iterative reconstruction algorithms are compared and a few key directions of PET image reconstruction will be presented.

**Key words:** small animal positron emission tomography (PET); PET detector; high resolution; high sensitivity

**Received date:** 2 Nov. 2015; **Revised date:** 17 Nov. 2015

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (81527804, 11575285, 81401410); Basic Research Program of Shenzhen, China (JCYJ20140417113430558, JCYJ20150630114942310)

**Corresponding author:** YANG Yongfeng, E-mail: yf.yang@siat.ac.cn.