

正电子发射断层扫描的医学应用

鲁振龙

(中国科学院兰州分院)

摘要: 正电子发射断层扫描 (PET) 是核技术在医学应用领域中的最新成就之一。它能提供活体测量中的解剖学分布和具体生物化学反应的珍贵信息。本文讨论了它在下述研究中的应用: 脑组织和结构功能的相互关系; 生理学中的心理学; 脑的化学计量学和病理生理学; 人体内的药理学。

一、正电子断层扫描兴起的原因

上世纪末伦琴关于 x 射线的发现, 揭开了现代医学成像技术的序幕。由于人体脏器组织影象的严重重叠和干扰, 致使几十年来的放射医学诊断步履蹒跚。直到七十年代, 由于图象重建理论和现代电子计算机技术的确立, 出现了许多活体内部医学成像的新方法, 基本上成功地解决了影响重叠问题。现代医学成像技术已经成了物理学在医学应用中发展最快的领域之一, 已为癌症和其它致命性疾病的早期诊断提供了锐利的武器。

医学成像技术已经出现过两次质的飞

跃。第一次是 x 射线 CT 的出现, 它在人类历史上首次提供了人体脏器比较清晰的医学成象。第二次是核磁共振成象的出现, 它把研究推向人体分子结构水平的生化病理信息, 首次突破了影象技术以人体组织解剖学为基础的传统框架。现在由于正电子发射断层扫描的问世, 又出现了第三次飞跃, 那就是直接给出成象组织的化学成分和生物化学过程的有关信息。脑和心脏等重要器官的生理学和病理学研究, 一直是医学界朝思暮想的科学圣殿, 现在人类终于紧扣这神圣之门了。

人脑功能和在病理状态下如何改变的研究, 是当代科学家面临的最有挑战意味、也是最为激动人心的课题之一。脑研究的进展增加了我们对脑生物化学实质的理解, 并且

活动的范围, 此时, 核素的衰变已使放射性强度降到很低的程度。另外一个非常偶然而仍然可能发生的故事是, 一旦丢失了埋藏放射性废物的记录, 后来的人们掘井深挖时正好钻到贮藏库的位置, 而且假设当时人们对于放射性的污染毫无戒备, 如果这种偶然事件发生在距现在 2500 年的某一天, 从估算的结果看, 这些废物已不致会造成恶果。

部, 则以合同、协议的形式建立合作关系。所有的论证报告、研究资料以及评议结果基本上采取公开发表的方式, 形成通俗至不用专业要求的文件, 交给公众, 以鼓励各界进行广泛的讨论。

科学家们对地下深埋强放废物方案的安全性作过许多估算, 这里包括自然界引起的事件, 如慧星的撞击、冰河期的再现、地震、火山爆发等, 核燃料产生自发热和辐射效应造成的后果, 以及人为的事件, 如核战争的爆发、人为的破坏等后果。估算的结果表明总的情况是乐观的, 也就是说, 在遇到上述事件之后, 放射性仍需历经数千年才能抵达人类

加拿大这个研究发展计划如能实现, 将会解除人们利用核能的后顾之忧, 必将大大推动人类对核能的利用。因而, 这个计划的实施及其效果特别引人注目。

表明脑在患病时由于生物化学过程被干扰而出现最早期的特异性变化。直到八十年代,我们还很少能够直接研究人脑的局部生物化学过程。有关人脑的生化过程,过去通常是由血液、脑脊液、尿的研究,有时也由生物物理过程研究得到。随着正电子发射断层扫描(PET)的问世,根据正常人脑功能的测试,就能够判断患病时脑功能紊乱状态。

有关人在病理状态下生物化学的基础知识,有助于研究早期的特异性诊断和治疗。正电子断层扫描,能更深入地研究正常人脑的结构、组织和生化过程;以及疾病在治疗过程中,药物的作用和情绪等引起的一系列变化。这些变化最早出现在新陈代谢和生物化学方面,而这时患者体内还没有引起器官的大小、位置和密度的变化。这就为癌症和其它致命性疾病的超早期诊断和治疗,提供了光明而又广阔的前景。

正电子断层扫描与其它成象技术不同,它决定于引入的放射性示踪剂,基本上是动态的。它对极小的浓度都很灵敏并能高度选择地探测。限于篇幅,本文只讨论它的医学应用。

二、脑组织和结构功能的相互关系

过去用于研究人脑组织结构实质的方法,包括x射线计算机断层扫描(CT),质子核磁共振(NMR)断层扫描和尸体解剖等,可谓种类繁多。但是关于活体中人脑的局部生物化学和生理学过程的信息,却所知甚少。对于正常的和因疾病而造成功能失调的人脑,都用正电子断层扫描进行了大量研究,并获取了有关人脑功能组织的宝贵信息。这样的研究提供了比单独结构研究更为详细的脑组织的情况。

人脑的所有疾病都可引起脑组织的生物化学改变,显示这些变化过程的功能测量,

就能揭示超早期的和更加分散型的损害。这种损害不是包括尸体解剖在内的所有临床方法中所发现的那种损害。也就是说,结构损害和功能损害之间是有时间早晚和程度轻重的差别。功能损害的发生先于结构损害。在癫痫发作、痴呆过程、神经变性病和急性脑梗塞病人的研究中,都已证明了上述论断。

人脑是由数目巨大的亚结构单元组成的。对一个结构元或它的相连的纤维束的损伤,也将导致在通过有关神经元纤维的复杂部位的功能性损伤效应。正电子断层扫描的有关研究,得到了在正常时和患病时人脑功能系统的更详细的情况。传统的临床-病理学相关性,曾是脑损害示位症状的主要依据。不久将要让位给临床-生理学相关性,这要通过活体中的正电子断层扫描研究来实现。

对于不少人脑疾病而言,临床发现病人只存在功能损伤而不存在结构损伤。这类疾病包括心理因素引起的综合征、各种癫痫和脑的多种多样正在研究之中的疾病。对于局部癫痫病人的症状可归因于脑的局部区域功能损害。临床研究已鉴定了葡萄糖利用减少70%的区域,这些区域与测出的最大异常部位一致。业已发现用常规放射性成象方法(象x射线CT、血管造影术和气脑造影术)都不能探测出微观病理学异常部位。在癫痫发作期,原来葡萄糖利用低的异常部位,葡萄糖利用通常增加100%到200%。这就表明,葡萄糖利用低的内部发作部位,至少有一部分不是结构损伤引起的。病人在癫痫发作时增加葡萄糖利用的部位,至少与病人的行为强化有关。在发作相后葡萄糖利用明显减少。

根据新陈代谢的减退来寻找内部发作区域,特别是在局部癫痫病人的颞叶部已经发现,这些部位对癫痫活动的产生具有较低的阈值,也就是易感性强。这些发现又促进了一系列动物体中的平行研究(包括葡萄糖利用、血液流动、形态学、电病理学等)和人

体中的平行研究(葡萄糖利用、氧新陈代谢和血液流动)。用正电子断层扫描研究疾病发作时、发作后和内部发作时的部位,在活体组织检查中进行形态学研究和配位体研究。总之能够调动和汇集多类研究共同理解人体发病的机制。

三、生理学中的心理学

许多方法都已用于研究正常的脑功能。这些方法包括神经心理学的、电生理学的和人体行为观测的方法。它们分别用于完成各种各样的任务。在用生物化学的,电生理学的和自动放射照相方法的动物研究中,也用于确定脑执行具体任务期间的功能组织。在类似的意义上,正电子断层扫描也提供研究活体中局部感觉、运动原、记忆和识别功能的一些方法。因此对于正常人脑和非外伤发病状态的人脑,它都能提供脑的生理学和生物化学信息。

人脑功能的神经解剖学,正在用各种感觉和运动原刺激研究来建立和完善。视觉刺激研究方法为 ^{15}O 标记测量脑血流和测量葡萄糖利用,业已揭示出人视觉皮层的若干正常的生理学响应特性。这些研究表明人视觉皮层与视网膜维A醛刺激有关,视觉皮层的葡萄糖利用和血流速率是与刺激物有关的十分复杂的函数,每个眼对视觉皮层的视觉功能贡献相同,并且视觉系统的损害(不管发生在视觉皮层内外)都产生功能异常。它与病人的临床并发症有关,尽管用x射线CT尚未探测到结构的异常变化。

对人体听觉系统的研究表明,葡萄糖利用的分布和刺激物的性质密切相关,并且关系十分复杂。在一些情况下,进行巧妙周密的安排检测,已经完成了初步尝试。已经检测到对听觉刺激物的响应特性,这类特性随刺激物种类而变化,其本身的形式也很复杂。语言刺激物引起大脑左半球中葡萄糖利用的非对称增加,而象音乐这类非语言刺激

的响应主要集中在大脑右半球区域。对于听一系列音乐或提问的被研究对象,相互之间的葡萄糖利用的变化是不同的。使用专门的视觉成象,结合象视觉频率分布图或音乐相应标度的分析方法,已经发现此时的响应特性是左半球优先不对称,并且不对称程度在颞后区有所增加。

一般说来,在用正电子断层扫描研究时,只要任务不是涉及到无源刺激物的接收,那么前面的脑皮层区就表明有较大的葡萄糖利用。

用正电子断层扫描进行正常脑的功能研究,能够探索如何深入理解并改善各种脑疾病的诊断与治疗。因此,心脏病学家对病人进行物理检测,以便在研究心肌功能改变时所引起的可探测到的变化。神经病学家能够得到大脑工作的信息,并能研究在神经行为刺激和药理学刺激下大脑工作将发生什么响应和改变。这个方法或许能够揭示细微的或早期的脑功能障碍的先兆,当然也可能探索研究脑功能保存的近似极限。毫无疑问,这将是脑系科学的福音。

在脑遭受突然损伤或者脑疾病引起脑结构功能退化期间,显然脑中存在功能改组调整或补偿响应。这类过程对病人生命的延续至关重要,但是几千年来医学界对此却莫测高深,困惑不解。现在用正电子断层扫描,借助于各种人为刺激,成功的开创了这类研究。已经得到的数据提供了渴盼已久的思路,彻底弄懂脑的病理生理学已经成为可能的了。

四、脑的化学计量学和病理生理学

正电子断层扫描根据各种各样的酶解物利用率,已经满意地得到了正常脑的化学计量学。实验表明:在探测和提供脑疾病引起的脑系统早期功能紊乱机制的理解方面,根据这些酶解物相互关系的变化,得出结论也

是行之有效的。这样的变化或许是有决定意义的。用正电子断层扫描在正常人脑中检测大量的生物化学和病理过程，就能够确定这些过程和各变量范围间的关系。当然在疾病状态时也能检测这些相互关系。对脑疾病患者进行连续研究，用多种放射性示踪剂检测作为时间函数的脑的化学计量学，就能够有助于识别和查明存在综合征期间的病理生理学原因。显然，在疾病发展期间、病情好转期间或治疗结果观察期间，都可以进行类似的研究，都能够检测化学计量学的变化关系。这类研究的成功事例，早已屡见不鲜。例如，杭廷顿氏舞蹈病是一种遗传功能紊乱症。临床表现为痴呆、精神障碍和运动障碍，并有一定的遗传几率。但是这种病的讨厌之处在于，三十岁或四十岁以前并不出现典型的临床表现。用正电子断层扫描有可能根据超早期临床表现，发现处于潜伏期的病人。

实验发现，所有杭廷顿氏舞蹈病表明：在纹状体中葡萄糖利用的降低高达70%，当部分脑组织中出现神经元细胞丢失的结构变化先兆时，这个病就处于进行期了。在刚出现早期症状的病人中，象x射线CT这类结构成像方法检测还是正常的，因为此时还没有出现结构变化；但用正电子断层扫描进行的研究却已揭示出在纹状体中葡萄糖利用的降低，据此就可判定确诊病人的功能性损伤了。它还能鉴别诊断病人的无临床表现的异常。就是在临床症状出现之前，脑组织的一部分已发生功能损伤，此时脑功能还处于自动代偿的范围之内，这种微妙的部分脑功能损害，能够在葡萄糖利用方面表现出来，并能进行实验测定。

在处于潜伏期的病人进行的连续性的研究中，从早期出现症状到病情发作可以选用各种各样的正电子标记示踪剂，把脑生物化学领域的变化与临床症状的相互关系作为时间的函数加以测定记录。这样就能得到有关疾病的脑的生物化学过程的珍贵信息。当它用于检测症状发生前或早期阶段的病人时，

因为对这类功能紊乱的实验处理是最成功和最难得的；所以在诊断这些病人的潜伏期病变，并客观估价已知治疗方法的得失方面，正电子断层扫描都能作出其它方法无可比拟的巨大贡献。

正电子断层扫描研究脑血管病人，更深入地理解了脑的有氧新陈代谢、血液流动和血管手术前后的相互关系。这些研究提供了对脑疾病时功能自动代偿机制的一些最基础的知识。在脑疾病开始发作的最初几分钟或几小时内，进入脑的血流降低时，从血液提取进入脑动脉的氧的百分比增加到最高水平，以便保持氧的正常的代谢。当这种或那种脑功能的代偿机能衰竭之时，氧的正常新陈代谢就不能进行了。这种情况出现在每克组织每分钟约0.58微摩尔的氧利用率时。根据这个变化，通过脑组织提取的氧的百分比也下降，这就会造成脑组织的不可逆的组织损伤。氧提取和利用的测量证明，用它作为组织退化的先兆比单独由血流来判断要更为可靠。因为在脑组织局部缺血和梗塞形成时，流入整个脑的血流有时并无显著的变化。上述测量已综合使用于选定的病人，目的是进行诊断研究和监测治疗的效果。

用多种正电子标记示踪剂研究了脑肿瘤病人。研究目的有三个：①估价和确定病理学和化学计量学；②鉴别对不同肿瘤等级的相应变化的不同；③预测和估计各类肿瘤对专门的放射性和化学治疗的效果及灵敏程度。

正电子断层扫描结合能量新陈代谢和蛋白质合成的综合知识，还能确定或估计细胞更新率和肿瘤在治疗前后的生长情况。例如，放射治疗对于高氧浓度的肿瘤病人比对低氧浓度的肿瘤病人，要更加有效。用正电子断层扫描研究了活体中脑神经胶质瘤的恶性程度，其方法是测定葡萄糖利用的相关性。同时用活体组织检查的组织学分类方法或组织切片病理检查的方法，确定了相同肿瘤的恶性程度。两种方法相互比较之后，确信肿瘤的恶性程度与正电子断层扫描测到的

糖利用的增加率是成正比的。

人体疾病在动物试验中的可靠性和适用性是经常出现的问题。用示踪剂动力学方法的生物化学装置,提供了仔细检验和详细研究这些动物试验和人体疾病的真实情况,进行比较后总结出相同与不同之点。对于癫痫、肿瘤、精神病的功能障碍、帕金森氏病、杭迁顿氏病以及其它一些人体疾病的不同情况,已经提出了多种相应的动物试验。用正电子断层扫描能够结合放射照相和生物化学方法,直接研究患有上述疾病的病人,这就可以检验相应的动物试验的适用性和可靠性。另外,根据病人实际情况和相应动物试验在化学计量学、结构功能的相互关系、行为功能的相互关系方面的类似与不同,及用正电子断层扫描测到的药理响应特性,综合用于修正和完善动物试验。然后我们就可以对这样的动物试验进行详细的研究,所用方法可以是组织学的、生物化学的和电病理学的。必须指出,这些研究方法如果直接用于人体的话,将是过于危险并且实践起来也过于复杂,以致实际上不能进行了。对动物疾病有关机制的研究得到的结论,能够用正电子断层扫描在人体中进行验证。这就极大地推动了人体疾病的动物试验研究,对人体疾病的诊断治疗将会产生意义深远的巨大影响。

五、人体内的药理学

正电子断层扫描能够对人体或脑的神经病理学进行检测。因为药物的病理学剂量能够有助于正常治疗目的;并且药物引起生物化学过程的异常变化,检测这些变化就能测定脑功能障碍病人对血液流动和新陈代谢这些过程的影响。另外,药物本身能够用正电子发射体同位素进行标记。在体内的药物以痕量存在而无质量效应,只在浓度上产生药理效应的情况下,直接检测药物运动学情况。无论使用哪种方法,生物化学装置都能测定具体药物在人脑中对于行为、症状和结构功能相

互关系的药理效果,并且能鉴别具体疾病所涉及神经化学系统。

对体内药物病理运动学的观测,通常用于鉴别同一种疾病的不同病人组,对具体药物的病理学响应特性。这样就可对同一种疾病的病人进行分组治疗,使药物能够实现最好的病理学效应,以便达到最佳治疗效果。

正电子断层扫描所用的标记化合物有多种多样。选用高特指活性的标记配位体,能够研究特定的接收系统。使用合适的正电子标记化合物,已经进行了有关神经化学传导的研究,并取得了过去不可能得到的信息。

简单说来,正电子断层扫描是八十年代真正兴起的医学成像技术。它把研究领域扩展到成像组织的生物化学过程和化学组成,这是在最终揭示生命奥秘的历程上的一个重要突破。它在人脑和心脏等器官的研究中取得了可喜的进展。它有多方面的潜力,它正方兴未艾。

正电子断层扫描的未来,首先决定于这个方法本身的进展。它要借助于许多类型的标记化合物的研制,以便提供生物化学和病理学需要的形形色色的探针。另外,示踪剂运动模型的研究和完善也是必不可少的。人类在征服自然的征途上,已经创造了无数辉煌的业绩,但对人体本身内部的各种过程理解并不算深透。可以预见,正电子断层扫描必将和其它医学先进技术一道,为理解人体自身作出宝贵贡献。

参考文献

1. J. Erngel et al., *Neurology* 33(1983) 400
2. J. C. Mazziotta et al., *Neurology* 32 (1982) 921
3. W. J. Powers et al., *J. Nucl. Med.* 24 (1983) 108
4. J. J. Frost et al., *J. Nucl. Med.* 25 (1984) 73
5. D. E. Kuhl, *Radiology* 150(1984) 625
6. R. J. Wise et al., *Brain* 106(1983) 197
7. A. P. Wolf, *Brain Res.* 294(1984) 225
8. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* NS-33(1986), Detectors Part.