

PET-CT 技术诊断骨质疏松症的实验研究

李钦宗 田明波 汪青春 谢秋萍

摘要：目的 应用正电子发射计算机断层摄影设备 (PET-CT) 对 ^{18}F -NaF 进行药代动力学研究, 探讨 ^{18}F -NaF 对骨质疏松模型动物的摄取机理, 为诊断骨质疏松症提供理论依据。方法 用切除卵巢法制作大鼠骨质疏松模型, 对动物模型注射 ^{18}F -NaF, 利用 PET-CT 对各组大鼠进行全身显像, 测定各骨骼对 ^{18}F -NaF 的摄取值。对比切卵巢实验组与对照组大鼠摄取 ^{18}F -NaF 的值, 并进行统计学分析。结果 切卵巢实验组主要骨骼对 ^{18}F -NaF 的摄取值低于对照组, 两组数据差异有统计学意义。结论 ^{18}F -NaF 是理想的骨血流和代谢显像剂, 以 ^{18}F -NaF 作为显像剂的 PET-CT 技术对诊断骨质疏松症具有较高的诊断价值。

关键词： ^{18}F -NaF; 生物分布; 正电子发射计算机断层摄影-CT; 骨质疏松症; 动物模型

Experimental study of PET-CT technology in diagnosis of osteoporosis LI Qinzong, TIAN Mingbo, WANG Qingchun, et al. Traditional Chinese Medicine College of Southern Medical University (The First Military Medical University), Guangzhou 510515, China

Abstract : Objective To study the pharmacokinetics of ^{18}F -NaF by PET-CT, to approach the mechanism of ^{18}F -NaF in the osteoporosis models, and finally to provide theoretical evidence in diagnosing osteoporosis. **Methods** The osteoporosis animal models which made by ovariectomy after ^{18}F -NaF injection were imaged to determined the value of intake of ^{18}F -NaF in main bones of the bodies. Data of the experiment and control groups were compared and analyzed. **Results** Significant lower ^{18}F -NaF intake was found in the experimental group than that of the control ($P < 0.05$). **Conclusion** ^{18}F -NaF is an ideal skeletal imaging agent in PET-CT and is suitable for clinical skeletal blood flow and metabolism measurement. PET-CT provides better evaluation for osteoporosis.

Key words : [Fluorine-18] sodium fluoride; Bio-distribution; PET-CT; Osteoporosis; Animal model

正电子发射计算机断层摄影-CT (positron emission tomography-computed tomography-CT PET-CT) 技术是目前惟一用解剖形态方式进行功能、代谢和受体显像的核医学技术, 具有很高的灵敏度和特异度, 可从体外无损伤、定量和动态地从分子水平观察到药物或代谢物在人体内的生理、生化变化^[1], 已成为诊断肿瘤、冠心病和脑部疾病等 3 大威胁人类身体健康的最优手段^[2]。作为重要的骨血流和骨代谢显像剂, ^{18}F -NaF ([fluorine-18] sodium fluoride) 的主要离子 ^{18}F -F 在骨骼中的摄取程度与骨骼的代谢活性有关, ^{18}F -NaF 已广泛应用于评价骨血流和骨矿化作用^[3-5]。

骨质疏松症是由于生理性或病理性骨矿物质丢失(各种原因), 导致机械性骨机能不全或骨折危险性增加的一种疾病, 以骨量减少和骨结构改变为主

要特征。此症已成为中老年脊柱、股骨等骨折最常见的原因, 其致残率和致死率很高^[6]。因此, 对其进行诊断、检测及预测骨折的发生就显得十分必要。传统的影像诊断方法固然在临床上有广泛的应用, 但都或多或少存在着不足, 本研究拟利用 ^{18}F -NaF 注射液进行药代动力学及骨质疏松部位骨血流和骨代谢等方面进行研究, 以便为 ^{18}F -NaF 对骨质疏松诊断提供更多更准确的方法提供理论依据和新的思路。

1 材料和方法

1.1 主要仪器及材料

PET trace 回旋加速器 (GE 公司, 美国), Advance PET (GE 公司, 美国), LC-10 AT HPLC 分析系统 (Shimadzu 公司, 日本), LB 508 Radioflow Detector (EG&G, 美国), γ 计数仪 (上海原子核研究所), CRC-15 R Ionization Chamber (Capintec 公司, 美国), ^{18}F -NaF 显像剂 (南方医院 PET 中心提供)

1.2 实验动物模型的分组和制作

1.2.1 分组 SD 级雌性 3 月龄大鼠 20 只(南方医科大学附属南方医院动物实验中心提供),体重(180 ± 25)g,按体重随机分为 2 组:去卵巢实验组和对照组,每组 10 只。

1.2.2 实验模型的制备和饲养:去卵巢实验组:麻醉前大鼠禁食 6 h,之后用 2% 戊巴比妥钠注射液 0.02 ml/100 g 对大鼠进行腹腔麻醉,麻醉成功后在大鼠下腹部正中部位除毛,然后消毒,之后用医用剪刀横切口,分别切开皮肤、浅筋膜和深筋膜,到达肌肉层,剥开肌肉寻找输卵管,沿输卵管在其末端找到卵巢,用丝线在输卵管峡部结扎,用剪刀剪去卵巢。用同样方法切取对侧卵巢,之后缝合肌肉、深浅筋膜,最后缝合皮肤,包扎伤口。对照组:手术步骤基本同上,但找到卵巢后不切除,只切除同重量的脂肪组织,然后逐层缝合。术后常规换药,1 周后拆线。常规喂养,活体观察术后大鼠饮食、饮水及切口愈合情况。以上两组动物饲养 3 个月。之后行 PET 显像处理。

1.3 实验方法

1.3.1 动物 PET-CT 显像 ①显像方法与数据处理:将切卵巢实验组、对照组大鼠禁食 6 h,安静休息 30 min 后经尾静脉注射¹⁸F-NaF,按 18.5MBq/100 g,静卧 60 min 后行 PET/CT 显像,用同等大小的感兴趣区(ROI),观察各处骨骼及肌肉对¹⁸F-NaF 的摄取,计算骨骼与肌肉的比值。标准摄取值(SUV)系勾画感兴趣区(ROI)后由工作站自动计算平均值。②图像重建处理 所有 PET/CT 融合图像、PET 图像和 CT 图像都通过融合软件进行帧对帧对比分析。¹⁸F-NaF 浓聚灶经 2 位有经验的核医学医师目测确认,根据病灶的浓聚程度、形态、位置、放射性分布均匀性。CT

病灶由 2 位有经验的影像科医师目测确认。各部位骨骼及肌肉影像分别行衰减校正迭代法重建,重建方法皆行衰减校正及核素衰变、死亡时间及散射校正,平滑系数采用 Guassan = 15,迭代参数(iterations)为 2,后虑波(post filter)为 6.00 mm,循环滤波(loop filter)为 4.30 mm。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 10.0 软件对数据进行统计学处理。分别对每一观察指标进行 *t* 检验。

2 结果

2.1 外观

去除卵巢实验组大鼠精神萎靡不振,食欲减退,体毛疏松,反应迟钝。对照组大鼠精神尚可,食欲一般,体毛无变化,反应灵敏。

2.2 体重

去卵巢实验组体重变化见图 1。

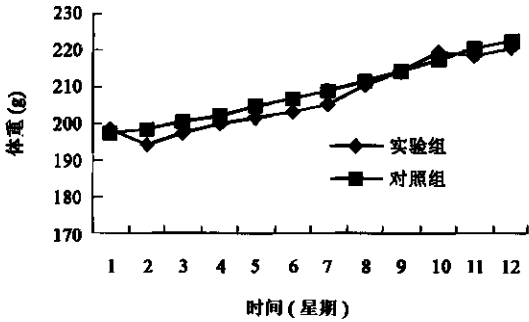


图 1 实验大鼠体重变化图

结果显示:切卵巢实验组大鼠体重在实验初期,体重减轻,随着实验的进行,体重增加。对照组大鼠体重呈持续性增加趋势。

2.3 两组大鼠骨骼¹⁸F-NaF 的分布见表 1。

表 1 两组大鼠主要骨骼对¹⁸F-NaF 的摄取比值($\bar{x} \pm s$)

组别	大鼠数(n)	腰椎(T ₄)	股骨颈	胫骨下段	桡骨远端	肱骨下段	颅骨	第七肋骨
实验组	10	2.37 ± 1.11	1.48 ± 0.42 *	0.78 ± 0.25	0.58 ± 0.32 *	0.63 ± 0.42 *	1.47 ± 1.09	0.58 ± 0.29
对照组	10	2.67 ± 0.63	2.42 ± 0.69	2.19 ± 0.92	0.74 ± 0.19	1.36 ± 0.61	1.69 ± 0.29	0.71 ± 0.18

注:与对照组比较 * *P* < 0.05

结果表明:①切卵巢实验组和对照组数据经统计学分析,两组间差异有统计学意义(*P* < 0.05)。②本实验选择在注射¹⁸F-NaF 后 1 h 扫描,此时大鼠的摄取率最高^[7]。两组大鼠主要骨骼摄取¹⁸F-NaF 的值说明,切卵巢实验组和对照组两组间差异有统计学意义,即骨质疏松造模组对¹⁸F-NaF 的摄取明显低于对照组,即正常组。两组大鼠 PET-CT 扫描见图 2。

3 讨论

骨质疏松症由于对中老年患者危害的严重性越来越受到临床医生的重视,其诊断方法也随着诊疗技术的不断进步得到了长足的发展。目前,所应用的方法主要有 X 线骨密度估计法、X 线光密度法、SPA/SXA 法、DPA 法、DXA 法、QCT 法、QUS 法及定量 MR 显微成像法等。以上各种诊断方法在临床上都

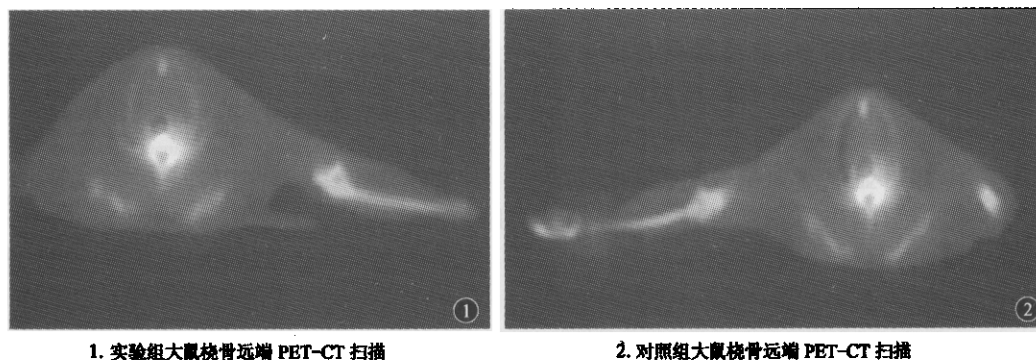


图 2 实验大鼠 PET-CT 扫描

有所应用,但是各有优缺点。本研究试图利用 PET-CT 设备和 $^{18}\text{F-NaF}$ 所具有的药代动力学特性,探讨能否根据骨质疏松动物模型骨质中钙、磷等物质代谢的变化对骨质疏松症进行诊断,以此为骨质疏松症的诊断提供新的思路。

PET-CT 是将 PET 提供的组织细胞代谢显像及在大分子、蛋白质、核酸基础上进行的分子影像和 CT 提供的反映组织解剖结构、血流灌注的显像有机地结合在一起的最先进的影像设备。PET-CT 实现了从单一的形态学诊断进入到功能与形态相结合的多角度的综合影像诊断的飞跃,形成了一种全新的影像学,解剖-功能影像学^[8,9]。

$^{18}\text{F-NaF}$ 是 PET-CT 研究中有用的显像剂, $^{18}\text{F-F}^-$ 在骨骼中的摄取程度与骨骼的代谢活性有关。 $^{18}\text{F-F}^-$ 随血流迅速扩散到骨细胞间隙,通过化学吸附作用迅速与羟基磷灰石分子中的羟基(-OH)进行交换,在成骨细胞活动活跃的区域, F^- 与骨组织有亲和力,因此 $^{18}\text{F-F}^-$ 被大量的摄取,而且骨骼的摄取与骨血流和成骨细胞的活性成比例^[4,5]。相反,如果成骨细胞大量丢失或者活性降低, $^{18}\text{F-F}^-$ 摄取羟基的量就减少,PET-CT 即可对其显像以判断成骨细胞的变化。

本研究即利用此技术探讨能否观察骨骼中羟基磷灰石及成骨细胞的变化,为能否根据骨元素的变化判断骨质疏松提供理论依据。同时也探讨 $^{18}\text{F-NaF}$ PET 全身显像技术在骨质疏松症等骨代谢性疾病的诊断、治疗反应的检测方面的潜在的应用价值。

在本实验造模过程中,切卵巢实验组大鼠体重在造模初期减轻,后期体重增加,总体呈增加趋势。这与临床上绝经期妇女体重增加一致。绝经期雌激素的降低易使妇女体重增加,这可能是与静息代谢率(resting energy expenditure, REE)下降有关。作

为维持体重的一个重要因素,REE 占每日总能量消耗的 75%。因 REE 很强地依赖于肌肉量,因此随年龄增长而降低。妇女在月经周期 REE 水平有不同的变化,已有研究显示,REE 在月经周期的初始阶段低,此时雌孕激素水平低;REE 在月经周期末增高,此时雌孕激素水平高^[10]。

在本实验中,切卵巢实验组大鼠各部位骨骼 $^{18}\text{F-NaF}$ 的摄取值比较,实验组大鼠在股骨颈、桡骨远端、肱骨下段等部位与对照组相关部位比较差异有统计学意义,以上各部位,实验组大鼠对 $^{18}\text{F-NaF}$ 摄取值低于对照组。正常情况下雌激素可使成骨细胞活性增强,而成骨细胞合成并分泌骨胶原,胶原纤维形成框架区间,然后无机盐类沉着于骨胶原区间中,即骨胶原为无机盐的沉着提供了合适的场所。胶原纤维间区域距离与羟基磷灰石内钙原子距离一致。骨钙素与胶原交联,其分子内的 Gla 残基与钙结合,在骨矿化中连接于胶原和磷灰石之间,最终完成骨基质的矿化。 $^{18}\text{F-NaF}$ 进入骨骼后,羟基磷灰石的羟基与 $^{18}\text{F-NaF}$ 的氟离子之间进行交换。大鼠在切除卵巢后,雌激素水平下降,最终导致成骨细胞活性降低,其合成骨胶原的水平下降,胶原纤维就不能形成框架区间,无机盐沉着于骨胶原区间的量就下降,羟基磷灰石的钙原子就不能与骨钙素的 2 个 Gla 残基形成化学键,也就不能完成骨基质的矿化,这时骨胶原区间羟基磷灰石的沉积减少,则羟基磷灰石的羟基与 $^{18}\text{F-NaF}$ 中的氟离子之间的交换就减少,最终导致 $^{18}\text{F-NaF}$ 的摄取值减少。

切卵巢实验组大鼠第四腰椎、胫骨下段、颅骨和第七肋骨等部位与对照组相比差异无统计学意义。根据临床经验可知,腰椎、胫骨下段等部位是骨质疏松较早发生的部位^[11],从理论上可知,腰椎等骨质疏松部位对 $^{18}\text{F-NaF}$ 的摄取值应该降低,但实验结果与理论结果不符。可能与 $^{18}\text{F-NaF}$ 的摄取方式有关,

此种显像剂是通过血液循环系统进入机体并循环全身,大鼠脊柱等部位的血流丰富,故摄取相对较高,显像明显。也可能与 ^{18}F -NaF 是否对松质骨的摄取有特异性有关。相关课题正在实施,以期得出结论。

实验结果提示,PET 显像对大鼠骨质疏松部位有很好显像效果,这就为临床上诊断骨质疏松新方法的研究提供了新的思路,由于本研究是从骨代谢等方面进行研究,在骨质疏松早期,骨质疏松部位骨代谢是否已经改变?此种改变 PET 技术能否早期测出?如果能够早期测出,是否能够为早期诊断骨质疏松提供依据?这些问题都是我们需要进一步研究的问题。而以上研究必将为今后进行的临床观察,并最终实现骨质疏松症的及早诊断、尽早治疗、降低此病的发病率,提高患者的生存质量奠定坚实的基础。

致谢 感谢南方医科大学附属南方医院 PET 中心王明芳副教授在 PET-CT 扫描过程中所给予的大力支持和指导

【参 考 文 献】

- [1] 黄祖汉.正电子发射型计算机断层显像.新医学,1999,30:429-430.
- [2] Campbell B, Comar D. Guest editor's note: positron emission tomography (PET): a revolutionary new approach to drug discovery and development. Drug Inf J, 1997, 31: 989-990.
- [3] Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, et al. Evaluation of the skeletal

kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET. J Nucl Med, 1992, 33: 633-642.

- [4] Cook GJ, Lodge MA, Marsden PK, et al. Non-invasive assessment of skeletal kinetics using fluorine-18 fluoride PET: evaluation of image and population-derived arterial input functions. Eur J Nucl Med, 1999, 26: 1424-1429.
- [5] Cook GJ, Lodge MA, Blake GM, et al. Differences in skeletal kinetics between vertebral and humeral bone measured by fluorine-18 fluoride PET in postmenopausal women. J Bone Res, 2000, 15: 763-769.
- [6] 朱力波.骨质疏松症的影像学诊断进展.中国矫形外科杂志, 1999, 6: 547-548.
- [7] Berger F, Lee YP, Loening AM, et al. Chatzioannou A Whole-body skeletal imaging in mice utilizing micro PET: optimization of reproducibility and applications in animal models of bone disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29: 1225-1236.
- [8] 刘庆. PET-CT 临床应用进展: 从代谢显像到分子影像. 中国医刊, 2005, 10: 33-36.
- [9] 胡峻. PET/CT 图像融合技术及其临床应用. 医疗装备, 2005, 3: 26-27.
- [10] Blain H, Carriere I, Favier F, et al. Body weight change since menopause and percentage body fat mass are predictors of subsequent bone mineral density change of the proximal femur in women aged 75 years and older: results of a 5 year prospective study. Calcif Tissue Int, 2004, 75: 32-39.
- [11] 黄公怡. 骨质疏松症骨的组织结构和力学特性. 中华骨科杂志, 2004, 24: 687-690.

(收稿日期: 2005-11-15)