

# Micro-PET 在大鼠体内<sup>18</sup>F-FDG 药物浓度监测中的应用

杨艳<sup>1</sup>, 程佑<sup>1</sup>, 谢莉<sup>2</sup>, 王明华<sup>3\*\*</sup>

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院核医学科, 贵州 贵阳 550003; 3. 贵州医科大学附院核医学科, 贵州 贵阳 550004)

**[摘要]** 目的: 探讨微型正电子发射断层扫描 (Micro-PET) 在大鼠体内氟代脱氧葡萄糖 (<sup>18</sup>F-FDG) 药物浓度监测中的价值。方法: 采用自身前后对照法将 10 只大鼠分别作为实验组和对照组, 按注射<sup>18</sup>F-FDG 药物后的时间分为实验早期 (60 min 以内) 和实验后期 (60 min 以后); 实验组大鼠注射<sup>18</sup>F-FDG 后, 运用 Micro-PET 进行实验早期连续动态显像和实验后期不同时间点静态显像, 显像完毕后以左心室腔为感兴趣区 (ROI) 测定大鼠血药浓度; 10 d 后给予自身对照组同样剂量<sup>18</sup>F-FDG, 在对应时间点以断尾采血方式获得血样标本, 通过  $\gamma$  计数器测定血药浓度; 对实验组及对照组相应时间点的药物浓度采用配对样本  $t$  检验, 对实验早期两组数据进行 Pearson 相关性分析和组内一致性检验。结果: 实验早期两组血药浓度比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), Pearson 相关系数  $r$  为 0.986 ( $P = 0.000$ ), 组内相关系数 ICC 为 0.976 (95% CI: 0.891 ~ 0.995), 两组数据具有较好的相关性及一致性; 实验后期两组血药浓度比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: Micro-PET 可连续动态监测给药后大鼠体内早期<sup>18</sup>F-FDG 药物浓度的变化, 可作为活体条件下测定大鼠体内<sup>18</sup>F-FDG 浓度的有效方法。

**[关键词]** Micro-PET;  $\gamma$  计数器; 血药浓度; <sup>18</sup>F-FDG; 体内

**[中图分类号]** R96; Q95-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)05-0541-04

**DOI:** 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.05.010

## Evaluation of the Application Value of Micro-PET in Monitoring the Concentration of <sup>18</sup>F-FDG *in vivo*

YANG Yan<sup>1</sup>, WANG Minghua<sup>2</sup>, XIE Li<sup>3</sup>, CHENG You<sup>1</sup>

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550003, Guizhou, China; 3. Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Tumor Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the value of Micro-PET in monitoring the concentration of fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) in rats. **Methods:** 10 rats were divided into experimental group and control group by the self-contrast method, and the experiment stage were divided into early stage (within 60 min) and later stage (after 60 min) according to the time after injecting of <sup>18</sup>F-FDG. After injection of <sup>18</sup>F-FDG to the experimental group of rats, micro-PET was adopted to conduct continuous dynamic imaging at the early stage and static imaging at different time points at the later stage. After imaging, plasma <sup>18</sup>F-FDG concentration of rats was determined in the left ventricular cavity (ROI). 10 days later, the same dose of <sup>18</sup>F-FDG was injected into control group, blood samples was obtained by the tail blood method at the corresponding time point, and blood <sup>18</sup>F-FDG concentration was measured by gamma counter; The paired sample  $t$  test was used to test drug concentration at the corresponding time point in experimental group and the control group, and the experimental data of early stage of the two groups were analyzed by Pearson correlation and consistency test. **Results:** There was no statistically

\*[基金项目] 贵州省教育科技基金项目 (070700918)

\*\*通信作者 E-mail: 372075644@qq.com

网络出版时间: 2017-5-18 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170518.2227.014.html>

significant difference in blood  $^{18}\text{F}$ -FDG drug concentrations in early stage between the two groups ( $P > 0.05$ ). Pearson correlation coefficient  $r$  was 0.986 ( $P = 0.000$ ), intraclass correlation coefficient  $ICC$  was 0.976 (95%  $CI$ : 0.891 ~ 0.995), and the data of the two groups have good correlation and consistency. There was a significant difference in blood  $^{18}\text{F}$ -FDG drug concentration between the two groups at the later stage of the experiment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Micro-PET can continuously and dynamically monitor the change of drug concentration of  $^{18}\text{F}$ -FDG in rats at the early stage, and can be used as an effective method of determination of concentration of  $^{18}\text{F}$ -FDG *in vivo*.

[**Key words**] Micro-PET; gamma counter; blood drug concentration;  $^{18}\text{F}$ -FDG; *in vivo*

药物浓度测定是药物代谢动力学(药代动力学)研究中的重要组成部分,通过  $\gamma$  计数仪测定药物浓度是药代动力学研究的主要方法之一,该方法具有灵敏度较高、特异性较强、简便易行、用样量小等优点<sup>[1]</sup>。与其它传统药代动力学研究方法一样, $\gamma$  计数仪需要在给药后不同时间人工采血或分时段处死动物,不能连续动态监测血药浓度,且所测定血药浓度不一定符合活体条件下体内药物的生理性浓度。微型正电子发射断层扫描(micro positron emission tomography, Micro-PET)是基于放射性核素示踪原理建立起来的一种分子影像研究技术,该技术具有无需处死动物、可连续动态显像以及可定量分析等特点<sup>[2-4]</sup>。目前国内运用 Micro-PET 研究活体动物体内药物分布或转化的实验较多,而用于监测活体动物体内药物浓度变化的研究较少。本研究拟通过与传统  $\gamma$  计数仪所测的氟代脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose,  $^{18}\text{F}$ -FDG)药物浓度进行对比分析,探讨 Micro-PET 在活体动物体内  $^{18}\text{F}$ -FDG 药物浓度监测中的价值,报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验仪器与材料

Micro-PET(苏州瑞派宁, Trans-PET BioCalibur 700),  $\gamma$  计数仪(科大创新股份有限公司中佳分公司, GC-1200),  $^{18}\text{F}$ -FDG(南京米度生物技术有限公司)及 SD 大鼠(江苏省常州市卡文斯动物有限公司)等。

### 1.2 动物分组

健康成年 SD 大鼠 10 只, 雄性, 体质量 220 ~ 250 g。采用自身前后对照法, 分别作为实验组及对照组。实验组: 注射  $^{18}\text{F}$ -FDG 后, 进行 Micro-PET 显像, 所得数据作为实验组数据; 对照组: 为避免实验组放射性干扰, 实验组实验结束 10 d 后给予自

身对照组同样剂量  $^{18}\text{F}$ -FDG, 采用断尾取血方式进行  $\gamma$  计数, 所得数据作为对照组数据。

### 1.3 方法

**1.3.1 实验组** 大鼠实验前禁食 12 h, 禁水 6 h。校正仪器使 Micro-PET 的偏差率  $< 15\%$ 。行 Micro-PET 显像, 利用 Matrx 小动物麻醉机将动物诱导麻醉后持续麻醉, 同时经尾静脉注射  $^{18}\text{F}$ -FDG, 给药剂量为 1 微居里/克 ( $\mu\text{Ci/g}$ ); 实验早期(给药后 60 min 内)运用 Micro-PET 进行连续动态显像, 实验后期(给药后 90、120、240、360 及 480 min)分别以 10 min/帧进行静态显像。显像完成后通过 PI-work 软件重建算法(OSEM3D/PSF), 迭代 2 次, 无滤波, 时间校正、归一化校正、衰变校正、计数因子校正, 完成数据重建; 用 PMOD 软件对重建后的数据进行分析, 以左心室腔为感兴趣区(region of interest, ROI)进行勾画, 在冠状位上选取 3 个层面求平均值。得到 ROI 的放射剂量摄取值, 从而计算出不同时间点动物体内血药浓度  $C_{\text{实验}}$ 。  $C_{\text{实验}}$  计算公式:  $\% \text{ID/g} = (\text{ROI 放射剂量摄取值} / \text{显像时刻动物体内的总剂量}) \times 100$ ,  $C_{\text{实验}} = (\% \text{ID/g} \div 100) \times \text{显像时刻动物体内的总剂量} \times \text{药物比活度}$ 。

**1.3.2 对照组** 实验组实验结束 10 d 后, 对照组大鼠禁食 12 h, 禁水 6 h。 $\gamma$  计数仪计数前用 [ $^{18}\text{F}$ ] 重新做 1 次项目参数设置校正仪器。采用  $\gamma$  计数仪计数, 利用 Matrx 小动物麻醉机将动物诱导麻醉后持续麻醉, 同时经尾静脉注射  $^{18}\text{F}$ -FDG, 给药剂量为 1  $\mu\text{Ci/g}$ ; 在给药后 2、5、10、15、20、30、45、60、90、120、240、360 及 480 min 进行断尾取血, 用  $\gamma$  计数仪测定血样中放射性药物  $^{18}\text{F}$ -FDG 的每分钟计数(count per minute, CPM), 从而计算出不同时间动物体内血药浓度  $C_{\text{对照}}$ 。根据公式:  $\% \text{ID/g} = (\text{血内放射性药物计数} / \text{注射进体内的总放射性药物计数} \times 100) / \text{血质量}$ ,  $C_{\text{对照}} = [(\% \text{ID/g} \div 100) \times \text{注射进体内的总放射性药物计数}] \times \text{药物比活度}$ 。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量数据采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,实验组与对照组所得数据的对应时间点血药浓度比较采用配对样本 *t* 检验, $P < 0.05$  认为两组数据比较,差异有统计学意义;对实验早期的两组数据进行 *Pearson* 相关分析(计算相关系数 *r*)及组内一致性检验(计算组内

相关系数 *ICC* 及 95% 可信区间)。

2 结果

2.1 Micro-PET 图像的 ROI 勾画

由经验丰富的核医学医师以左心室腔勾画 ROI(图 1),测量左心室腔内不同时间点血<sup>18</sup>F-FDG 的放射剂量摄取值。

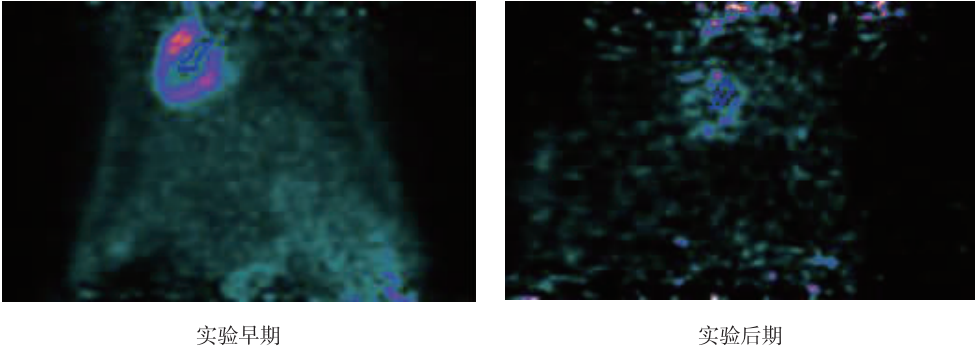


图 1 实验早期及后期 Micro-PET 的 ROI 勾画

Fig. 1 The schematic diagram of Micro-PET sketch ROI at early and late stage of the experiment

2.2 血药浓度

整理相关数据,得到实验组与对照组的血药浓度-时间表(表 1)。对两组相应时间点血药浓度数据进行配对样本 *t* 检验,得出实验早期两组数据差异无统计学意义( $P > 0.05$ );而实验后期开始,两组数据比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在实验早期,由于受人工采血的限制,对照组只能得到给药 2 min 后<sup>18</sup>F-FDG 血药浓度,而实验组能获得任意时间点的血药浓度。

2.3 相关性及其一致性分析

应用 SPSS 19.0 软件对早期两组相应时间点药物浓度进行 *Pearson* 相关性检验和组内一致性检验,得到 *Pearson* 相关系数  $r = 0.986$  ( $P = 0.000$ ),组内相关系数 *ICC* 及 95% 可信区间为 0.976(0.891 ~ 0.995),即早期两组数据具有很好的相关性及其一致性。

是由于其代谢过程简单,药代动力学十分明确<sup>[5-7]</sup>。实验选药没有特异性,旨在对比两种仪器对药物浓度测量结果的相关性及一致性。

表 1 实验组与对照组大鼠不同时间血药浓度  
Tab. 1 Blood drug concentration at different time points of experiment group and control group

组别	时间 (min)	药物浓度(μg/kg)		<i>t</i>	<i>P</i>
		实验组	对照组		
实验早期	0.083	48.098 ± 14.564			
	0.25	32.681 ± 2.922			
	0.41	20.186 ± 4.959			
	0.75	16.833 ± 7.820			
	1.75	15.970 ± 2.473			
	2	15.867 ± 4.789	16.964 ± 1.875	0.222	0.845
	5	12.668 ± 1.901	13.216 ± 0.641	0.000	1.000
	10	12.259 ± 3.047	12.416 ± 0.530	-0.117	0.918
	15	10.442 ± 1.664	10.659 ± 0.528	-0.144	0.899
	20	9.479 ± 1.694	9.539 ± 0.609	-0.182	0.873
实验后期	30	8.598 ± 2.066	7.776 ± 0.163	-1.377	0.302
	45	7.332 ± 1.385	5.842 ± 0.707	-2.688	0.115
	60	5.586 ± 1.613	4.801 ± 0.777	-2.049	0.177
	90	4.890 ± 1.124	3.612 ± 0.881	-12.500	0.006
	120	3.980 ± 0.802	2.977 ± 0.709	-12.203	0.049
	240	3.662 ± 0.771	1.930 ± 0.804	-17.000	0.003
	360	3.269 ± 0.308	1.910 ± 0.763	-12.298	0.046
	480	2.792 ± 0.165	1.043 ± 1.279	-11.000	0.008

3 讨论

近年来,基于放射性核素示踪原理发展起来的 Micro-PET 显像已成为药代动力学研究中新的药物浓度监测手段。本研究为了探讨 Micro-PET 在活体动物体内药物浓度监测中的应用价值,选用<sup>18</sup>F-FDG 作为研究药物,一方面是因为<sup>18</sup>F-FDG 是目前临床上最常用的显像剂,容易获取,另一方面

实验早期,静脉注射 $^{18}\text{F}$ -FDG 后,药物随血液循环到达心脏,进而迅速分布至全身,左心室内 $^{18}\text{F}$ -FDG 浓度逐渐减低,而邻近心肌对 $^{18}\text{F}$ -FDG 的摄取进行性增加。对实验早期两种检测方法所测药物浓度进行配对样本  $t$  检验,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );为了进一步验证其是否具有相关性,对两组数据进行 Pearson 相关性分析,得到相关系数  $r$  为 0.986( $P=0.000$ ),即在 0.01 水平上显著相关。有文献报道,两组数据之间的 Pearson 相关系数高不代表它们之间的一致性,需对其进行组内一致性检验验证<sup>[8]</sup>。因此,对两组数据进行组内一致性检验后,得到组内相关系数 ICC 及 95% CI 为 0.976(0.891~0.995),即两组数据具有良好的-一致性。由两种检测方法所测得的 $^{18}\text{F}$ -FDG 血药浓度具有很好的相关性及一致性,可以得出 Micro-PET 可以用于实验早期大鼠体内 $^{18}\text{F}$ -FDG 浓度的测定。实验早期 2 min 内, Micro-PET 能连续记录实验组大鼠左心室内 $^{18}\text{F}$ -FDG 浓度的变化,而对照组受人工不能连续快速采血的限制,无法获得相应时间点的 $^{18}\text{F}$ -FDG 药物浓度。实际工作中,通常是在假设对照组在有良好线性关系的基础上,通过拟合曲线、线性回归分析得到对照组 2 min 以内不同时间点的 $^{18}\text{F}$ -FDG 血药浓度(拟合浓度)。而 Micro-PET 则不受采血时间的限制,能连续动态监测大鼠体内早期 $^{18}\text{F}$ -FDG 药物浓度。

实验后期,随血液循环到达全身的 $^{18}\text{F}$ -FDG 逐渐被相应的组织或器官摄取或排泄,左心室内 $^{18}\text{F}$ -FDG 药物浓度明显减少,此时邻近心肌对 $^{18}\text{F}$ -FDG 的摄取也逐渐减低。对实验后期两种检测方法所测药物浓度经配对样本  $t$  检验后,差异开始出现统计学意义( $P<0.05$ ),即两种仪器测量的药物浓度不一致。可能的原因是:基于放射性核素示踪原理,为避免引起生理性竞争,经尾静脉注入大鼠体内的 $^{18}\text{F}$ -FDG 化学量较少,药物浓度较低,且在实验后期,大量 $^{18}\text{F}$ -FDG 被脑实质、心脏摄取或膀胱排泄后,血浆内 $^{18}\text{F}$ -FDG 浓度进一步降低<sup>[9-10]</sup>。极低的血浆 $^{18}\text{F}$ -FDG 浓度,使 Micro-PET 图像显示欠清,操作者勾画左心室腔 ROI 时易将 $^{18}\text{F}$ -FDG 摄取较高的邻近心肌组织勾画在内,使 Micro-PET 所测 $^{18}\text{F}$ -FDG 放射性计数偏高或偏低,数据经重建处理后药物浓度可出现系统性偏差<sup>[11]</sup>。因此本实验中两种检测方法所测药物浓度出现了统计学差异。

药物浓度监测是药代动力学研究至关重要的

环节,通过药物浓度的测定,可以计算出药代动力学参数,进而揭示药物在体内吸收、分布、代谢及排泄规律<sup>[12-13]</sup>。综上, Micro-PET 可连续动态监测大鼠体内早期 $^{18}\text{F}$ -FDG 药物浓度的变化,可作为活体条件下测定大鼠体内 $^{18}\text{F}$ -FDG 浓度的有效方法。

## 4 参考文献

- [1] 刘臣斌.  $\gamma$  免疫计数器的构造原理及常见故障分析[J]. 中国医学装备, 2012(11):96-98.
- [2] 刘奇. 高分辨率小动物 PET 成像平台的构建及实验研究[D]. 兰州:兰州大学, 2016.
- [3] 李珂,赵光,高春芳,等. 小动物活体成像技术的应用进展[J]. 实用医药杂志, 2012(1):81-82.
- [4] 邝忠华,李成,李兰君,等. 高分辨率及高灵敏度小动物 PET 研究进展[J]. 原子核物理评论, 2016(3):336-344.
- [5] Mian MA. Positron emission tomography (PET) imaging with  $^{18}\text{F}$ -based radio tracers[J]. American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2012(1):55-76.
- [6] Hye SK, Young SA, Man JP, et al. Effects of exposure to 915 MHz radiofrequency identification on cerebral glucose metabolism in rat; A  $^{18}\text{F}$ -FDG micro-PET study[J]. International Journal of Radiation Biology, 2013(9):750-755.
- [7] 翟士桢,杨志,杜进.  $^{18}\text{F}$ -FDG 的放射性标记、显像原理与临床研究进展[J]. 同位素, 2011(S1):59-67.
- [8] 余红梅,罗艳,虹萨建,等. 组内相关系数及其软件实现[J]. 中国卫生统计, 2011(50):497-500.
- [9] Yang J, Li G, Sun Y, et al. Automated image registration for Stand-alone Micro-PET and Micro-CT[J]. Journal of Nanoscience & Nanotechnology, 2016(7):6903-6909.
- [10] 陈雪祺,王荣福. PET/CT 在动物领域的研究进展[J]. 中国医学装备, 2013(1):55-59.
- [11] 王荣福. PET/CT 新技术应用[J]. CT 理论与应用研究, 2009(4):9-14.
- [12] 梁艳,邢蓉,刘嘉莉,等. 药代动力学新技术与新理论的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2014(6):607-616.
- [13] 刘昌孝. 我国药代动力学研究发展的回顾[J]. 中国药理学杂志, 2010(2):81-89.

(2017-02-28 收稿,2017-04-25 修回)

中文编辑:周凌;英文编辑:刘华