❖影像技术学

Biodistribution and estimation of radiation-absorbed doses in humans for ^{13}N-ammonia PET/CT

ZHANG Fangling[1], *YI Chang*[1], *YU Donglan*[2], *ZHAO Binliang*[1], *SHI Xinchong*[1], *ZHANG Xiangsong*[1*]

(1. *Department of Medical Imaging*, 2. *Department of Medical Equipment*, *the First Affiliated Hospital*, *Sun Yat-Sen University*, *Guangzhou* 510080, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the biodistribution and radiation-absorbed doses of main organs in healthy people with ^{13}N-ammonia. **Methods** Five healthy volunteers underwent whole-body PET and CT scans after injection of 666—814 MBq of ^{13}N-ammonia. The serial dynamic emission images of each healthy volunteer were acquired. ROI were drawn manually based on the transverse CT images and transferred to the corresponding PET slices. Radiation-absorbed doses were calculated using the medical internal radiation dosimetry (MIRD) method. **Results** The highest concentrations of ^{13}N-ammonia were found in the heart, liver and kidneys, followed by pancreas, brain, spleen and stomach. The organ of highest absorbed dose was heart with $(7.14\pm3.63)\times10^{-3}$ mGy/MBq. The whole-body absorbed dose was $(2.11\pm0.44)\times10^{-3}$ mGy/MBq. The whole-body effective dose was $(6.58\pm1.23)\times10^{-3}$ mSv/MBq. **Conclusion** As one of the most important myocardial perfusion tracers, the whole-body ^{13}N-NH_3 · H_2O PET appears to be safe for humans.

[**Key words**] Positron-emission tomography; Radiation dosage; Healthy adult; ^{13}N-ammonia

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201606039

健康人群全身动态^{13}N-NH_3 · H_2O PET/CT 显像 ^{13}N-NH_3 · H_2O 的生物分布及辐射吸收剂量评估

张芳玲[1]，易　畅[1]，余冬兰[2]，赵彬良[1]，史新冲[1]，张祥松[1*]

(1. 中山大学附属第一医院影像科，2. 设备科，广东 广州　510080)

[**摘　要**] **目的**　探讨健康人群^{13}N-NH_3 · H_2O PET/CT 显像中^{13}N-NH_3 · H_2O 的生物分布和主要器官的辐射吸收剂量。**方法**　对 5 名健康志愿者在注射 666～814 MBq ^{13}N-NH_3 · H_2O 后进行全身 PET/CT 扫描，获得每名受试者的连续动态图像。通过 CT 二维轴位图像手动勾画 ROI，并在 PET 图像中找出相应层面，按照医学内照射剂量计算(MIRD)方法评估^{13}N-NH_3 · H_2O 的吸收剂量。**结果**　心脏、肝及双肾^{13}N-NH_3 · H_2O 摄取最高，其次为胰腺、脑组织、脾脏和胃。心脏的吸收剂量最高，为$(7.14\pm3.63)\times10^{-3}$ mGy/MBq。受试者全身辐射吸收剂量为$(2.11\pm0.44)\times10^{-3}$ mGy/MBq，全身有效剂量为$(6.58\pm1.23)\times10^{-3}$ mSv/MBq。**结论**　^{13}N-NH_3 · H_2O 作为重要的心肌显像示踪剂，用于人体全身 PET/CT 显像的辐射剂量是安全的。

[**关键词**] 正电子发射型体层摄影术；辐射剂量；健康人；^{13}N-NH_3 · H_2O

[**中图分类号**] R3；R817　[**文献标识码**] A　[**文章编号**] 1003-3289(2017)03-0478-05

[**基金项目**] 国家自然科学基金(81271599)。

[**第一作者**] 张芳玲(1990—)，女，广西桂林人，硕士，医师。研究方向：肿瘤的多种示踪剂联合显像。E-mail：flyzfl@126.com

[**通信作者**] 张祥松，中山大学附属第一医院影像科，510080。E-mail：sd_zh@ vip.tom.com

[**收稿日期**] 2016-06-08　[**修回日期**] 2016-12-27

^{13}N-NH_3·H_2O 是一种测定心脏和脑组织等局部血流量的示踪剂[1-2],作为氮代谢的主要物质,其在谷氨酰胺合成中也具有重要作用。既往曾有学者[3-4]对 ^{13}N-NH_3·H_2O 在人体部分组织器官的辐射剂量进行研究,但受限于研究设备(均为 SPECT),不可全身连续动态扫描。目前关于 PET/CT 人体 ^{13}N-NH_3·H_2O 显像辐射剂量的研究主要为动物实验,少数临床研究的样本量也均相对较小,且多为单纯 PET 扫描,而非 PET/CT[5-6]。本研究对 5 名健康志愿者进行全身动态 ^{13}N-NH_3·H_2O PET/CT 成像,以医学内照射剂量计算方法(medical internal radiation dosimetry method, MIRD)对人体主要组织器官进行辐射剂量评估,以期为临床安全应用 ^{13}N-NH_3·H_2O 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 ^{13}N-NH_3·H_2O 的制备 采用在线合成法,以 Cyclone-10/5 回旋加速器(IBA)通过[$^{16}O(p,\alpha)^{13}N$]核反应产生 ^{13}N-NH_3,并在 ^{13}N-NH_3 中加入少量乙醇,防止 ^{13}N 氧化。^{13}N-NH_3·H_2O 的放化纯度达 99%,总合成时间≤10 min。

1.2 一般资料 征集健康志愿者共 5 名(表 1),男 3 名,女 2 名,年龄 57～78 岁,平均(65.0±8.2)岁,既往身体健康,常规体格检查、血液及尿液分析等实验室检查、精神科检查均正常。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

表 1 5 名健康志愿者的一般资料及 ^{13}N-NH_3·H_2O 的注射活性

编号	性别	年龄(岁)	体质量(kg)	^{13}N-NH_3·H_2O 注射活性(MBq)
1	男	57	63	740.0
2	男	60	60	721.5
3	女	63	48	666.0
4	女	67	56	740.0
5	男	78	68	814.0

1.3 仪器与方法 采用 Philips Gemini GXL 16 PET/CT 扫描仪。所有受试者在注射放射性同位素前至少禁食 8 h。经低剂量 CT(low dose CT, ldCT)扫描对图像进行衰减校正。CT 扫描参数:峰值电压 140 kV,管电流 50 mAs,螺距 0.813,球管旋转时间 0.5 s。对受试者注射 666～814 MBq 的 ^{13}N-NH_3·H_2O 后分别进行 5 次连续全身动态扫描。依据每名受试者的身高,选择 9 或 10 种检查床位置(视野 15 cm)。前 2 次二维模式全身扫描每次检查扫描时间为 1 min,随后 2 次扫描时间增加至 1 min 10 s,最后 1 次扫描时间为 1 min 30 s。每名受试者 1～5 次扫描的开始时间分别为 ^{13}N-NH_3·H_2O 注射后 0.5、12.5、25、40 和 55 min。全身图像重建采用二维有序子集最大期望算法(OSEM),进行 4 次迭代,包含 15 个子集,高斯滤波 5.14 mm,变焦为 1。

1.4 图像分析 将所有图像数据均传至 Philips Gemini 工作站。测量分析的源器官包括脑、甲状腺、双肺、心脏、肝、胆囊、胃、双肾、胰腺、脾及骨髓。并将肌肉组织纳入生物分布分析,另对膀胱进行辐射吸收剂量分析。骨髓摄取以脊柱和股骨头为参考,心脏和胃的 ROI 分别设定于心壁和胃壁。除骨髓和膀胱外,其余所有 ROI 的选择均以 CT 作为参考,在第 1 次扫描的 PET 二维轴位图像中进行手工勾画。由于放射性药物的排泄可导致膀胱大小和形态发生变化,因此膀胱的 ROI 在每次扫描中均需重新勾画;骨髓的 ROI 在冠状位图像中进行勾画。分别获得各脏器的时间-放射性活度曲线(time-activity curves, TAC);计算每个源器官的累积活度,以进行辐射吸收剂量分析。剩余活性为每个时间点全身总活性减去所有已知源器官的活性[7]。

1.4.1 放射性滞留时间 每个源器官不同时间点的衰减活性以放射性摄取活度分数(percentage of the injected dose, %ID)表示,%ID=各源器官的活度/总的注射活度×100%;并通过 TAC 的曲线下面积(area under the curve, AUC)估算源器官的放射性滞留时间。采用 Matlab 7.0 软件,采用非线性最小二乘回归算法,单指数或双指数函数迭代,获得各源器官衰减校正的 TAC,从零至无穷大积分获得的 AUC,即为放射性滞留时间[8]。获得的膀胱%ID 包括尿液的总活性,故收集每名受检者的尿液并测量其活性,从膀胱总活性中减去尿液活性,获得校正的膀胱活性。虽然每名受试者的排泄时间为注射 ^{13}N-NH_3·H_2O 后 71～87 min,但因时间间隔较短(仅 6～7 min),本研究假设最后 1 次扫描至排泄之前膀胱的总活性恒定。膀胱的放射性滞留时间为 TAC 中零至最后 1 次扫描的时间加最后 1 次扫描至自然衰退的时间[9]。

1.4.2 吸收剂量 靶器官的辐射吸收剂量参照标准 70 kg 成年男性的吸收分数计算。采用标准 MIRD 算法,S 因子的值通过查表格获得[10]。计算靶器官的平均总吸收剂量(mean total absorbed dose, D_k),$D_k=\sum[\tau_0 s(r_k \leftarrow r_0)]$,其中 τ_0 为源器官的滞留时间,r_k 为靶器官,r_0 为源器官。有效剂量(effective dose, ED)计

算公式：$E=\sum W_t H_t$，其中 W_t 为靶器官的权重因子，H_t 为靶器官的剂量当量，$H_t=W_R D_k$，W_R 为辐射的权重因子。由于伽马射线和^{13}N 激发的正电子的权重因子为 1，因此 H_t 数值等同于 D_k。

2　结果

在^{13}N-NH_3·H_2O 注射前及研究结束后 5 名受试者的生命体征均平稳。其中 1 名受试者不同时间^{13}N-NH_3·H_2O 的生物分布见图 1，其心脏、肝及双肾可见较高的放射性浓聚；胰腺、骨髓、双肺、脾、胆囊、胃和脑呈中等浓聚；甲状腺摄取随时间延长而减低，膀胱摄取随时间增加。

各器官衰减校正的 TAC 见图 2。放射性摄取活度最高者为肝，其最高峰出现在第 1 帧采集中，峰值%ID 为(26.10±7.76)%。双肺、脑、双肾、骨髓、心脏、胃、脾的峰值%ID 出现在注射^{13}N-NH_3·H_2O 后 0.5 min左右。膀胱的累计活度符合双指数曲线，由此估计通过膀胱排泄的%ID，获得膀胱的峰值%ID 为(0.84±0.66)%。

5 名受试者的源器官平均放射性滞留时间见表 2。全身^{13}N-NH_3·H_2O 滞留时间为(8.29±2.30)×10^{-2} h，肝的滞留时间最长，甲状腺的滞留时间最短。

表 2　源器官^{13}N-NH_3·H_2O 滞留时间(h，n=5)

组织器官	滞留时间
脑	(6.20±5.82)×10^{-3}
甲状腺	(4.05±4.35)×10^{-5}
肺	(7.54±6.82)×10^{-3}
心脏	(3.88±2.66)×10^{-3}
肝	(1.73±1.44)×10^{-2}
胆囊	(0.99±1.51)×10^{-4}
胃	(1.22±1.24)×10^{-3}
肾	(3.90±3.33)×10^{-3}
胰腺	(6.91±5.76)×10^{-3}
脾脏	(1.10±1.33)×10^{-3}
骨髓	(4.56±5.09)×10^{-3}
膀胱	(3.44±2.57)×10^{-3}
剩余	(4.62±4.33)×10^{-2}
全身	(8.29±2.30)×10^{-2}

每名受试者单个靶器官的辐射吸收剂量见表 3。心脏的吸收剂量最高，为(7.14±3.63)×10^{-3} mGy/MBq，其次为双肾[(6.02±3.53)×10^{-3} mGy/MBq]、骨髓[(5.30±3.13)×10^{-3} mGy/MBq]、肝[(4.94±2.83)×10^{-3} mGy/MBq]，甲状腺的吸收剂量较低，为(1.50±0.79)×10^{-3} mGy/MBq。受试者全身吸收剂量为(2.11±0.44)×10^{-3} mGy/MBq，全身 ED 为(6.58±1.23)×10^{-3} mSv/MBq。每名受试者单次^{13}N-NH_3·H_2O PET/CT扫描辐射吸收剂量为 555～740 MBq，ED 为 3.65～4.87 mSv。

表 3　靶器官^{13}N-NH_3·H_2O 辐射吸收剂量(mGy/MBq，n=5)

靶器官	吸收剂量(×10^{-3})
脑	2.31±1.75
甲状腺	1.50±0.79
肺	3.72±2.17
心脏	7.14±3.63
肝	4.94±2.83
胆囊	2.55±0.67
胃	2.37±0.87
肾	6.02±3.53
胰腺	4.11±2.09
脾脏	3.44±2.50
骨髓	5.30±3.13
膀胱	4.10±1.90
全身	2.11±0.44

3　讨论

本研究基于健康志愿者全身 PET/CT 动态显像评估^{13}N-NH_3·H_2O 的生物分布和辐射吸收剂量，发现心脏的吸收剂量在所有脏器中最高[(7.14±3.63)×10^{-3} mGy/MBq]，可能因笔者假定包括血池在内所有放射性均为心壁的摄取，高估了心壁的实际吸收剂量。^{13}N-NH_3·H_2O 通过肾脏及肝胆系统排泄，使双肾及肝的吸收剂量较高[11]，分别为(6.02±3.53)×10^{-3} mGy/MBq 和(4.94±2.83)×10^{-3} mGy/MBq。本研究结果显示，受试者全身吸收剂量为(2.11±0.44)×10^{-3} mGy/MBq，与 Lockwood[3] 研究报道的 0.001 5 mGy/MBq 相似。本研究发现，尽管最后 1 次扫描膀胱有很强的放射性，但排尿后其吸收剂量减低，为(4.10±1.90)×10^{-3} mGy/MBq，可能由于^{13}N半衰期短及排尿所致。而 Lockwood[3] 研究报道，膀胱壁在所有器官中吸收剂量最高，为 0.05 rad/mCi，推测原因是其忽略了尿液的影响，且采用伽马照相机和直线扫描仪，而非 PET/CT 显像，此外 Lockwood[3] 的研究中对全身分布仅取某一时间点进行评估。Stabin[4] 研究报道，^{13}N-NH_3·H_2O 全身 ED 为 2.0×10^{-3} mSv/MBq，膀胱壁吸收剂量最高(8.1×10^{-3} mSv/MBq)，其次为双肾(4.6×10^{-3} mSv/MBq)、脑(4.2×10^{-3} mSv/MBq)及肝(4.0×10^{-3} mSv/MBq)。本研究结果与 Stabin[4] 的研究不同，可能是由受试者种族差异、检查前禁食与

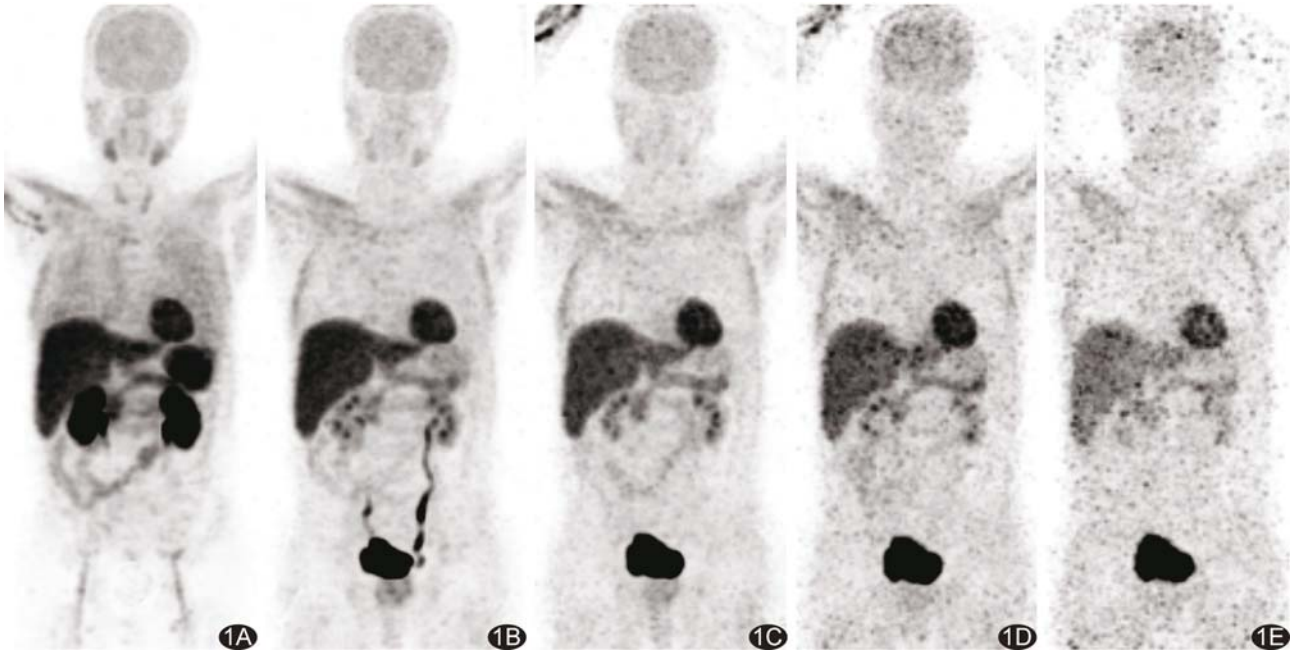


图 1　受试者男，60 岁，连续 5 次全身 PET 最大密度投影图，分别于^{13}N-NH_3 · H_2O 注射后 0.5(A)、12.5(B)、25(C)、40(D)、55 min(E)采集图像

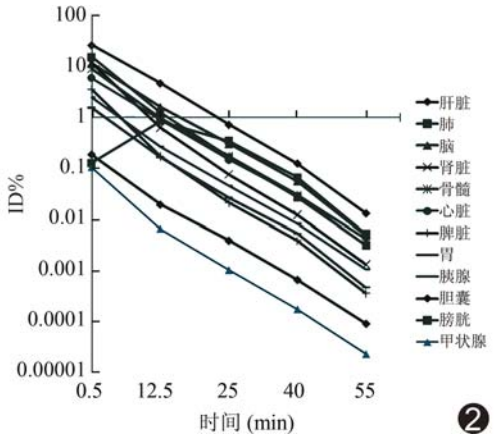


图 2　衰减校正的源器官^{13}N-NH_3 · H_2O ID%随时间的变化曲线

否、辐射剂量测量方法不同(是否考虑排泄因素)、设备不同及数据采集方法不同所致。由于骨髓免疫细胞的增殖，中轴骨^{13}N-NH_3 · H_2O 吸收剂量显著，具体机制有待进一步研究。

NH_3 · H_2O 是谷氨酰胺循环的原料，与谷氨酰胺代谢有关。生理状态下，谷氨酰胺主要在骨骼肌、双肺及脂肪组织中合成[12]，因此肌肉的^{13}N-NH_3 · H_2O 摄取高。本研究中尽管肉眼观察双肺并无高摄取，但其滞留时间[$(7.54\pm6.82)\times10^{-3}$ h]较高。此外，谷氨酰胺合成酶催化谷氨酸和氨水合成谷氨酰胺，参与谷氨酰胺生物合成，可能是^{13}N-NH_3 · H_2O 生物分布的标志[13]。谷氨酰胺合成酶主要存在于脑、双肾和肝脏，在肌肉和脂肪组织中表达相对较少，本研究提示^{13}N-NH_3 · H_2O的摄取与谷氨酰胺合成酶的分布基本一致。本研究发现，注射后 12.5 min 时^{13}N-NH_3 · H_2O 的生物分布趋于稳定，随后^{13}N-NH_3 · H_2O 迅速从血管排出，随时间缓慢聚集于心、肝、脑、膀胱。

辐射剂量指南中指出，每项研究中健康志愿者的 ED 不得超过 10 mSv[14]，或每项 PET 研究中特定器官的吸收剂量应限制在 50 mSv 以内[15]。本研究的常规单次^{13}N-NH_3 · H_2O PET/CT 扫描辐射吸收剂量为 555～740 MBq，ED 为 3.65～4.87 mSv，符合上述标准。

本研究的主要不足为样本量小，仅 5 名健康志愿者，因此研究结果的偏倚较大。此外，辐射剂量的计算采用 MATLAB 代码和电子数据表，而非 FDA 批准的程序(OLINDA)，可能会影响到数据的质量。由于对部分受试者的扫描范围未包括生殖腺，因此生殖腺的辐射剂量评估暂未纳入本研究。

总之，本研究对 5 名健康受试者进行全身动态 PET/CT 成像，以 MIRD 法分析^{13}N-NH_3 · H_2O 人体生物分布和辐射剂量，发现全身^{13}N-NH_3 · H_2O PET/CT 显像相对安全。

[参考文献]

[1]　Clark JC，Aigbirdhio FI. Chemistry of nitrogen-13 and oxygen-

15//Welch MJ. Redvanly CS. Handbook of radio-pharmaceuticals. Chichester: Wiley, 2003:119-140.

[2] Shi X, Zhang X, Yi C, et al. [13N]Ammonia positron emission tomographic/computed tomographic imaging targeting glutamine synthetase expression in prostate cancer. Mol Imaging, 2014,13. doi: 10.2310/7290.2014:00048.

[3] Lockwood AH. Positron emission tomography in the study of hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis, 2002,17(4):431-435.

[4] Stabin MG. Radiopharmaceuticals for nuclear cardiology: Radiation dosimetry, uncertainties and risk. J Nucl Med, 2008,49(9):1555-1563.

[5] 易畅,张祥松,史新冲,等.探讨13N-氨水动态心肌灌注显像定量分析方法.中国医学影像技术,2012,28(2):273-276.

[6] 唐刚华,王明芳,唐小兰,等.由动物实验估算人体内13N-NH_3·H_2O辐射吸收剂量.辐射研究与辐射工艺学报,2004,22(2):97-100.

[7] Cropley VL, Fujita M, Musachio JL, et al. Whole-body biodistribution and estimation of radiation-absorbed doses of the dopamine D1 receptor radioligand 11C-NNC 112 in humans. J Nucl Med, 2006,47(1):100-104.

[8] Seltzer MA, Jahan SA, Sparks R, et al. Radiation dose estimates in humans for C-11-acetate whole-body PET. J Nucl Med, 2004, 45(7):1233-1236.

[9] Huang T, Wang H, Tang G, et al. Human radiation dose estimation of 11C-CFT using whole-body PET. Clin Nucl Med, 2012, 37(12):1159-1162.

[10] Tang G, Wang M, Tang X, et al. Pharmacokinetics and radiation dosimetry estimation of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-ty- rosine as oncologic PET tracer. Appl Radiat Isot, 2003, 58(2):219-225.

[11] Keiding S, Sørensen M, Bender D, et al. Brain metabolism of 13N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography. Hepatology, 2006, 43(1):42-50.

[12] Cooper AJ. 13N as a tracer for studying glutamate metabolism. Neurochem Int, 2011,59(4):456-464.

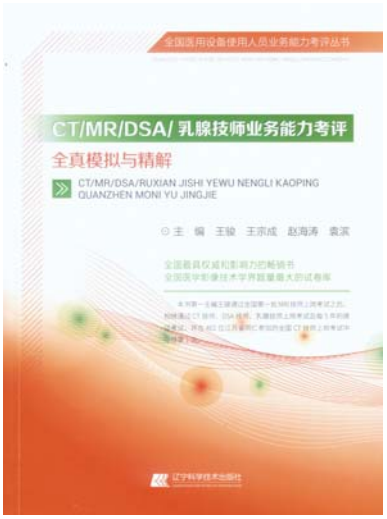
[13] Krajewski WW, Collins R, Holmberg-Schiavone L, et al. Crystal structures of mammalian glutamine synthetases illustrate substrate-induced conformational changes and provide opportunities for drug and herbicide design. J Mol Biol, 2008, 375(1):217-228.

[14] International Commission on Radiological Protection. The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. Ann ICRP, 2007, 37(2-4):1-332.

[15] Food and Drug Administration. CFR-Code of Federal Regulations Title 21, part 361. [2016-06-01]. http://www.accessdata. fda. gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch. cfm? CFRPart=361&showFR=1

《CT/MR/DSA/乳腺技师业务能力考评全真模拟与精解》出版发行

由南京军区南京总医院王骏主编的《CT/MR/DSA/乳腺技师业务能力考评全真模拟与精解》一书出版发行。该书针对全国医用设备使用人员(CT/MR/DSA/乳腺技师)业务能力考评专门编写了近 3000 道题的全真模拟及精解,根据全国统考的特点,采用标准化五选一的格式作为最佳选择题,以及选择二个答案以上的多选题。旨在通过一定量的试题自测衡量使用人员对本专业知识掌握的程度,从中找出自己的薄弱环节。在每一套试卷之后均备有答案及解析,以提供给使用人员更多的知识点。该书不仅是全国医用设备使用人员(CT/MR/DSA/乳腺技师)业务能力考评的专用书,同时也是职称考试、入院前准入制考试、三基考试及在校学生考试的必备考试类用书。



欲购此书者,敬请将 85 元(普通寄免邮费,需特快者加 20 元)寄至:南京三牌楼新门口 4 号 7 幢 402 室 王骏,邮编:210003,敬请在留言栏中注明书名和您的手机号便于联系。