

❖ 实验研究

Application of intravenous glucose loading combined with insulin regulating blood glucose in porcine ^{18}F -FDG PET/CT myocardial imaging

LI Ting, LI Jianming*, LU Ruming

(Department of Nuclear Medicine, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of intravenous injection of glucose load combined with insulin in regulating blood glucose in pigs undergoing ^{18}F -FDG PET/CT myocardial imaging. **Methods** Totally 30 small experimental pigs were selected. On the first and 4th week after the establishment of acute myocardial infarction models, SPECT myocardial perfusion imaging and PET metabolic imaging were performed with intravenous injection of glucose load combined with insulin to control the blood glucose. The images were classified as excellent, good or poor group according to the quality scores. The base blood glucose, the percentage of blood glucose increase, the second time blood glucose, the percentage of blood glucose decrease, the last time blood glucose, the percentage of survival myocardium and the left ventricular ejected fraction (LVEF) were measured. Then the *Logistic* regression analysis was used to explore the influence factors on image quality. **Results** Totally 26 pigs were enrolled, and 52 times of metabolic imaging were obtained. The image quality of 24 times was excellent, of 19 times was good and of 9 times was poor. The base blood glucose, the percentage of blood glucose increase, the second time blood glucose, the percentage of blood glucose decrease and the last time blood glucose were all statistically different among the three groups (all $P < 0.05$), while the percentage of survival myocardium and the LVEF had no statistical difference (both $P > 0.05$). Multivariate *Logistic* regression analysis showed that 4 factors, including the base blood glucose, the percentage of blood glucose increase, the percentage of blood glucose decrease and the last time blood glucose were the influence factors on image quality (all $P < 0.05$). **Conclusion** Intravenous injection of glucose load combined with insulin is a feasible and effective method in regulating blood glucose for pigs undergoing ^{18}F -FDG PET/CT.

[Key words] Glucose load; Insulin; Positron-emission tomography; Myocardial metabolic imaging; Fluorodeoxyglucose F18; Animal experimentation

DOI:10.13929/j.1003-3289.201712089

静脉糖负荷联合胰岛素法调控血糖在猪 ^{18}F -FDG PET/CT 心肌显像中的应用

李 婷, 李剑明*, 卢如明

(泰达国际心血管病医院核医学科, 天津 300457)

[摘要] **目的** 观察静脉糖负荷联合胰岛素法在猪 ^{18}F -FDG PET/CT 心肌显像中调控血糖的应用价值。**方法** 以 30 头实验用小型猪建立急性心肌梗死模型, 并于建模后第 1、4 周行 ^{18}F -FDG PET/CT 心肌显像, 图像质量分为优、良和差。

[基金项目] 天津市科学技术委员会自然科学基金(17JCYBJC28200)。

[第一作者] 李婷(1984—), 女, 天津人, 硕士, 主治医师。研究方向: 心血管核医学。E-mail: wslt2008@126.com

[通信作者] 李剑明, 泰达国际心血管病医院核医学科, 300457。E-mail: ichlijm@163.com

[收稿日期] 2017-12-18 **[修回日期]** 2018-04-24

采用静脉糖负荷联合胰岛素法调节血糖浓度,测量并计算基础血糖值、血糖升高百分比、二次血糖值、血糖下降百分比、末次血糖值、存活心肌百分比及左心室射血分数(LVEF),采用多因素 Logistic 回归分析获得影响图像质量的因素。结果 最终 26 头实验猪入组,完成 PET/CT 显像 52 头次,其中质量优组 24 头次,良组 19 头次,差组 9 头次。3 组间基础血糖值、血糖升高百分比、二次血糖值、血糖下降百分比及末次血糖值差异均有统计学意义(P 均<0.05),存活心肌百分比及 LVEF 差异均无统计学意义(P 均>0.05)。二元多因素 Logistic 回归分析显示基础血糖值、血糖升高百分比、血糖下降百分比和末次血糖值是影响图像质量的因素(P 均<0.05)。结论 以静脉糖负荷联合胰岛素法在实验猪¹⁸F-FDG PET/CT 心肌显像中调控血糖,是有效、可行的方法。

[关键词] 葡萄糖负荷;胰岛素;正电子发射型体层摄影术;心肌代谢显像;氟脱氧葡萄糖 18F;动物实验

[中图分类号] R-332; R817.4 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2018)09-1323-05

¹⁸F-FDG PET/CT 心肌代谢显像是目前公认的评价存活心肌的“金标准”^[1-2],其联合灌注显像评价存活心肌对指导再血管化治疗及预后判断具有重要意义^[3-6]。血糖浓度和胰岛素水平是保证¹⁸F-FDG 心肌显像成功和图像质量的关键,而在动物实验¹⁸F-FDG 心肌显像中调节血糖的方法尚缺乏统一、成熟的方案。本研究建立小型猪心肌梗死模型,采用静脉糖负荷联合胰岛素法,探讨实验猪¹⁸F-FDG PET/CT 显像中血糖调控方法,分析血糖调整中影响图像质量的关键因素,为相关动物实验研究提供借鉴。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 实验用广西巴马小型猪 30 头(天津市百农实验动物繁育科技有限公司提供),实验动物许可证号 SCXK(津)2015-0002,均为雄性,体质量 20~25 kg,平均(22.50±2.32)kg。

1.2 建立急性心肌梗死模型 经实验猪耳后颈部肌肉注射陆眠宁(8 mg/kg 体质量)诱导麻醉动物后,开胸暴露心脏前壁及侧壁的冠状动脉,分离左前降支(left anterior descending branch, LAD)近中段,选择第一对角支开口部位以远 0.5~1.0 cm 处结扎 LAD。手术结束后于安静避光处等待实验动物复苏,待其生命体征平稳后送回至饲养中心。于术后 2 h 对实验动物行脐带间充质干细胞治疗。

1.3 仪器与方法

1.3.1 仪器及显像剂 心肌灌注显像采用 GE Millennium VG-5 SPECT 显影仪,显像剂采用⁹⁹Tc^m-MIBI(放化纯度>95%,由北京原子高科股份有限公司提供);心肌代谢显像采用 GE NM690 PET/CT 扫描仪,显像剂采用¹⁸F-FDG(放化纯度>95%,由本科室回旋加速器及 Tracerlab 生产);血糖测定采用罗氏自动血糖仪及配套血糖试纸。

1.3.2 显像过程 为评价造模后干细胞治疗效果,于治疗后第 1、4 周分别行一日法 SPECT 心肌灌注和 PET/CT 心肌代谢显像。显像当日实验猪停饲、停

饮,以耳后颈部肌肉注射陆眠宁行诱导麻醉,建立静脉通道,以丙泊酚(5~8 ml/h)维持麻醉。局部消毒后,以无菌注射器针头扎猪鼻取血后测定血糖浓度(基础血糖值),根据血糖浓度予不同剂量 25%葡萄糖溶液静脉推注(表 1)。随后经静脉推注⁹⁹Tc^m-MIBI 370~555 MBq,15 min 后再测血糖(二次血糖值),据血糖浓度静脉推注普通胰岛素注射液(剂型 10 ml,400 IU,表 2),随即行 SPECT 显像,采集时间 10 min,结束后 10 min(即胰岛素注射后约 20 min),第 3 次测量血糖(末次血糖值),直至血糖达 7.9~8.8 mmol/L 时,经静脉注射¹⁸F-FDG 74~92.5 MBq(3.7MBq/kg 体质量),40 min 后行 PET/CT 显像,采用门控采集方案,三维采集,每个 R-R 间期采集 8 帧图像,每个床位采集 10 min,共采集 1 个床位。

表 1 静脉注射葡萄糖方案

基础血糖值(mmol/L)	葡萄糖用量(g)
≤6.0	10~15
6.1~7.9	5~9
≥8.0~10.0	0~5

表 2 静脉注射胰岛素方案

第二次血糖值(mmol/L)	胰岛素量(IU)
7.0~≤8.9	1~2
9.0~10.9	2~3
≥11	3~4

注:当注射胰岛素后末次血糖值下降不明显时,可追加注射 0.5~1.0 IU 胰岛素

1.4 图像处理及质量评价 采用 Xeleris 3 工作站重建 PET/CT 图像,获得左心室短轴、垂直长轴和水平长轴断层图像。由 2 名具有 8 年经验的核医学医师对图像质量进行评估,意见不同时经协商达成一致。评分标准^[7]:0 分,心肌不摄取 FDG;1 分,心肌少量摄取 FDG,不能做出或严重影响诊断;2 分,心肌基本摄取 FDG,

基本不影响诊断;3 分,心肌完全摄取 FDG,图像完整清晰。将图像分为优、良、差共 3 组:0 分和 1 分为图像质量差,2 分为图像质量良,3 分为图像质量优。

记录基础血糖值、二次血糖值及末次血糖值,计算血糖升高百分比[血糖升高百分比=(二次血糖值-基础血糖值)/基础血糖值×100%]和血糖下降百分比[血糖下降百分比=(二次血糖值-末次血糖值)/二次血糖值×100%]。采用 Viability Cedars QPS 软件评价心肌存活情况,采用 17 节段心肌分布图,获得灌注代谢匹配性减低的心肌节段数,为无存活心肌节段^[8],计算存活心肌百分比[存活心肌百分比=(1-无存活心肌节段数/17)×100%]。采用 Viability Cedars QGS 软件计算左心室射血分数(left ventricular ejected function, LVEF)。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计分析软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,以单因素方差分析比较图像质量优、良、差 3 组间各项参数的差异,两两比较采用 LSD-*t* 检验。以图像质量好(图像质量评分为 2 分或 3 分)和图像质量差(图像质量评分为 0 分或 1 分)为因变量,以基础血糖值、血糖升高百分比、二次血糖值、血糖下降百分比、末次血糖值、存活心肌百分比、LVEF 为协变量,采用多因素 Logistic 回归分析获得影响图像质量的因

素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

30 头实验猪中,2 头造模后因心室颤动而死亡,2 头因首次心肌灌注显像示心肌梗死面积过小而被剔除,最终 26 头实验猪入组,完成 PET/CT 显像 52 头次,其中图像质量优者 24 头次(图 1),良 19 头次,差 9 头次(图 2)。

图像质量优、良、差 3 组间基础血糖值、血糖升高百分比、二次血糖值、血糖下降百分比及末次血糖值总体差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),存活心肌百分比及 LVEF 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 3。3 组间两两比较,血糖下降百分比和末次血糖值任意 2 组间差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。图像良组与差组、优组与差组间基础血糖值和二次血糖值差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),而图像优组与良组间差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。图像优组与差组间血糖升高百分比差异有统计学意义($P < 0.05$),而图像优组与良组、良组与差组间差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

二元多因素 Logistic 回归分析结果表明,基础血糖值、血糖升高百分比、血糖下降百分比及末次血糖值是图像质量的独立影响因素(P 均 < 0.05 ,表 4)。

表 3 图像质量优、良、差组实验猪血糖参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	基础血糖值 (mmol/L)	血糖升高 百分比(%)	二次血糖值 (mmol/L)	血糖下降 百分比(%)	末次血糖值 (mmol/L)	存活心肌 百分比(%)	LVEF (%)
优组($n=24$)	5.13±1.87	1.53±0.99	11.73±1.73	0.47±0.12	6.23±1.79	89.55±2.87	64.24±9.92
良组($n=19$)	5.76±2.08	1.10±0.39	11.78±2.36	0.39±0.10*	7.46±1.67*	89.00±1.63	66.21±7.91
差组($n=9$)	7.89±2.41*#	0.82±0.41*	13.69±2.67*#	0.31±0.13*#	8.96±1.45*#	90.36±1.60	68.79±9.35
F 值	8.546	4.695	4.378	8.678	12.507	1.283	1.048
P 值	0.001	0.013	0.017	<0.001	<0.001	0.285	0.357

注: *:与优组比较, $P < 0.05$; #:与良组比较, $P < 0.05$

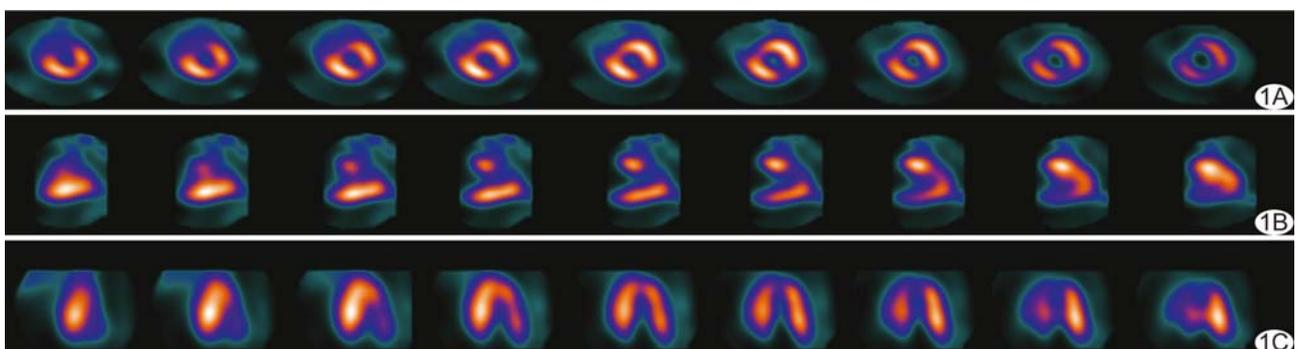


图 1 实验猪 PET/CT 心肌代谢图,心肌完全摄取¹⁸F-FDG,心肌外放射性本底较低,心肌显影好,梗死区显示清晰,图像质量评分为 3 分
A. 短轴位; B. 垂直长轴位; C. 水平长轴位

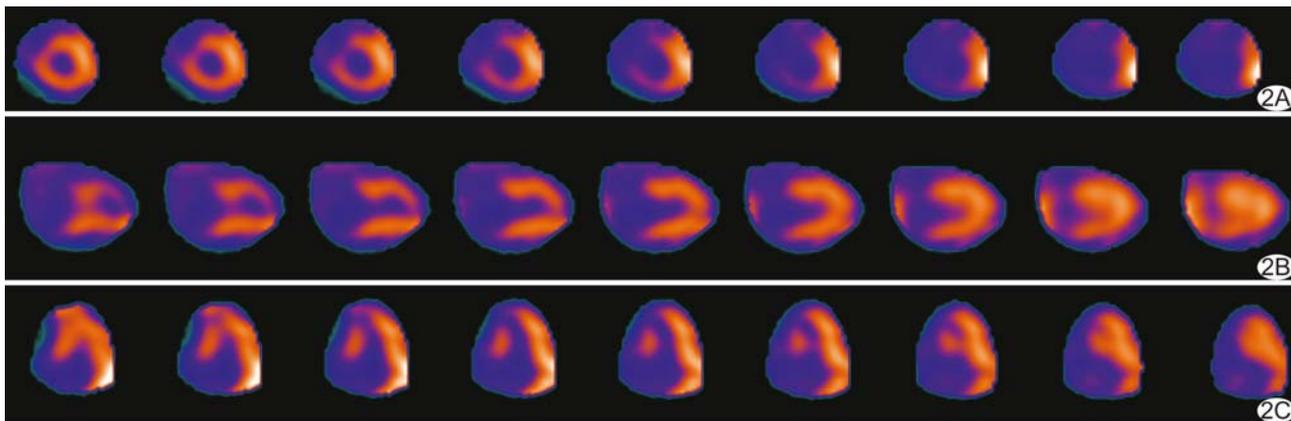


图 2 实验猪 PET/CT 心肌代谢图, 心肌不均摄取¹⁸F-FDG, 心腔及周围本底影较高, 图像质量评分为 1 分 A. 短轴位; B. 垂直长轴位; C. 水平长轴位

表 4 影响图像质量的二元多因素 Logistic 回归分析结果

变量	回归系数	P 值	优势比	95%CI
基础血糖值	0.482	0.002	1.619	(1.190, 2.202)
血糖升高百分比	-0.008	0.045	0.992	(0.984, 1.000)
二次血糖值	0.216	0.078	1.241	(0.976, 1.576)
血糖下降百分比	-7.002	0.001	0.015	(0, 0.263)
末次血糖值	0.962	0.001	2.618	(1.469, 4.664)

3 讨论

葡萄糖是存活心肌能量代谢的主要底物之一,¹⁸F-FDG 是葡萄糖类似物。受试者空腹时,¹⁸F-FDG 心肌显像图像质量差, 难以诊断存活心肌^[9-10]。在糖负荷下, 胰岛素分泌增多, 血浆脂肪酸水平下降, 在胰岛素介导下心肌细胞以葡萄糖作为主要能量来源^[11]。因此,¹⁸F-FDG 心肌代谢显像质量依赖于糖负荷和体内胰岛素水平^[12-13]。

目前临床多应用口服葡萄糖负荷联合使用胰岛素调节血糖^[3,14], 耗时较长, 口服葡萄糖一般 1 h 才能达到血糖峰值, 再联合心肌灌注显像时, 常需 2 天才能完成, 而在动物实验中尚无调节血糖的统一方法, 一般参照人体方案。本实验研究采用静脉注射葡萄糖, 达血糖高峰时间明显缩短; 不同图像质量组别间基础血糖值、血糖升高百分比、二次血糖值、血糖下降百分比及末次血糖值差异均有统计学意义, 而存活心肌百分比及 LVEF 无明显差异; 进一步行 Logistic 多因素回归分析显示, 基础血糖值、血糖升高百分比、血糖下降百分比及末次血糖值是图像质量的独立影响因素。

血糖下降百分比反映血糖下降的幅度, 糖负荷联合胰岛素干预后的快速、大幅度的血糖下降阶段应是注射¹⁸F-FDG 的最佳时机。静脉注射胰岛素后 10~

30 min 作用达高峰, 此时体内胰岛素作为调节激素对心肌摄取葡萄糖的促进作用最大^[15], 同时降血糖的作用最强, 体内血糖与¹⁸F-FDG 的竞争力最弱, 于此时注射可提高心肌摄取¹⁸F-FDG 程度, 从而获得较好的图像质量, 目前多认为末次血糖达 7.9~8.8 mmol/L 时为注射¹⁸F-FDG

的最佳时机^[9-10,16], 而末次血糖过高必然降低心肌对¹⁸F-FDG 摄取的竞争力, 从而影响图像质量。本研究中图像质量优组动物末次血糖值为 (6.23 ± 1.79) mmol/L, 低于上述临床推荐值, 但仍获得了较佳图像质量, 提示实际应用中或不能固化末次血糖值, 可能是基础血糖及自身胰岛细胞功能均存在个体差异, 也可能与动物血糖水平不完全等同于人体有关。

动物实验过程中, 胰岛素高峰时间不易准确识别, 因此应尽量增大血糖下降幅度, 并在下降幅度最大时注射¹⁸F-FDG, 可明显提高显像成功率。笔者体会如下: ①根据血糖浓度, 尽量给予充足的胰岛素剂量; ②适当延后测量末次血糖时间, 至少 30 min; ③当末次血糖值与前次血糖值相比下降不明显时, 可暂缓注射¹⁸F-FDG, 等待约 10 min 再次测量, 直至血糖下降幅度明显增大时再行注射, 必要时追加少量胰岛素; ④推荐以血糖下降百分比 (0.47 ± 0.12)% 或末次血糖值 (6.23 ± 1.79) mmol/L 作为参考值, 用于指导相关动物实验的注射时机。

本研究的局限性在于实验动物的基础糖代谢状况不详, 仅能依据血糖值对葡萄糖及胰岛素的剂量进行调整, 可能对存在糖代谢紊乱的动物效果欠佳。

综上所述,应用静脉注射葡萄糖联合胰岛素法对猪 PET 心肌代谢显像进行血糖调控,合理安排血糖调控与显像时间,可明显缩短¹⁸F-FDG PET/CT 心肌代谢显像时间、提高效率,为相关实验提供了有效的方法学依据。

[参考文献]

- [1] Todica A, Brunner S, Böning G, et al. [⁶⁸Ga]-albumin-PET in the monitoring of left ventricular function in murine models of ischemic and dilated cardiomyopathy: Comparison with cardiac MRI. *Mol Imaging Biol*, 2013, 15(4):441-449.
- [2] 阎谦,田建明,汪斌,等. 64 层螺旋 CT 延迟扫描对心肌存活性的诊断价值:与¹⁸F-FDG PET 显像对比研究. *中国医学影像技术*, 2009, 25(2):301-304.
- [3] 杨易剑,侯翠红,田丛娜,等.¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖心肌代谢显像探测左心室室壁瘤的存活心肌及其合并室性心律失常对患者长期预后的影响. *中国循环杂志*, 2015, 30(12):1152-1156.
- [4] 仁少阳,侯先存,周青,等. 双核素心肌灌注-代谢显像评价存活心肌对心肌梗死患者择期血运重建术后左心功能的影响. *中华核医学与分子影像杂志*, 2011, 31(3):169-173.
- [5] 陈炎,李晨曦. 双核素心肌显像对急性心肌梗死患者延迟经皮冠状动脉介入治疗的指导意义. *岭南心血管病杂志*, 2016, 22(2):145-148.
- [6] 赵曼,徐予,朱中玉,等.¹⁸F-FDG 和^{99m}Tc-MIBI 双核素心肌显像对冠状动脉闭塞性缺血性心脏病治疗的临床价值. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(30):53-56.
- [7] 沈锐,刘秀杰,史蓉芳,等. 氧甲吡嗪在糖尿病患者¹⁸F-FDG 心肌代谢显像中的应用. *中华核医学杂志*, 2005, 25(4):224-227.
- [8] 聂颖,高炜,王贵松,等. 急性心肌梗死后心肌存活性的相关影响因素分析. *中国医学影像技术*, 2007, 23(5):698-700.
- [9] Ding HJ, Shiau YC, Wang JJ, et al. The influences of blood glucose and duration of fasting on myocardial glucose uptake of [¹⁸F] fluorodeoxy-D-glucose. *Nucl Med Commun*, 2002, 23(10):961-965.
- [10] 刘晓洁,褚俊,杨扬,等.¹⁸F-氟标记脱氧葡萄糖心肌正电子发射型计算机断层扫描显像仪心肌代谢显像检查的方法学研究. *中国临床保健杂志*, 2011, 14(2):132-134.
- [11] 王海宁,方纬,刘辰,等. 2 型糖尿病患者氟-18 标记脱氧葡萄糖心肌代谢显像图像质量与相关代谢因素的分析. *中华老年医学杂志*, 2009, 28(1):11-13.
- [12] 刘建文,耿亚琴. 糖负荷联合皮下注射胰岛素法在双核素心肌代谢显像血糖调控中的应用. *中国护理研究*, 2015, 29(7):2414-2416.
- [13] Vitale GD, deKemp RA, Ruddy TD, et al. Myocardial glucose utilization and optimization of (18) F-FDG PET imaging in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *J Nucl Med*, 2001, 42(12):1730-1736.
- [14] Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*, 2016, 23(5):1187-1226.
- [15] Handa N, Magata Y, Mukai T, et al. Quantitative FDG-uptake by positron emission tomography in progressive hypertrophy of rat hearts in vivo. *Ann Nucl Med*, 2007, 21(10):569-576.
- [16] 科雨彤,田丛娜,魏红星,等. 门控心肌灌注和心肌代谢显像动态评价小型猪室壁瘤形成后左心室功能和重构变化的实验研究. *中国循环杂志*, 2015, 30(6):580-584.

三线表的规范格式

▲表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有 1 个表格,则表序编为表 1,表题即表格的名称,应准确得体并能确切反映表格的特定内容且简短精练。

▲项目栏:指表格顶线与栏目线之间的部分,栏目是该栏的名称,反映了表身中该栏信息的特征或属性。

▲表身:三线表内底线以上,栏目线以下的部分叫做表身,是表格的主体表身内的数字一般不带单位,百分数也不带百分号,均归并在栏目中表身中不应有空项,如确系无数字的栏,应区别情况对待,在表注中简要说明,不能轻易写“0”或画“—”线等填空,因“—”可代表阴性反应,“0”代表实测结果为零。

▲表注:必要时,应将表中的符号标记代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表题下作为表注也可附注于表下。