

正电子发射断层成像技术

韩笑柔 黄先超 章志明

(中国科学院高能物理研究所 100049)

1. 引言

在现代医学发展的进程过程中,当我们谈论高端医学装备或者技术时,正电子发射断层成像技术(PET)往往是最神秘的那一个。PET作为一种高度精密的成像工具,具有超凡的能力,可以帮助医生们洞察人体内部的微观世界。通过PET,我们得以窥见人体的细胞代谢活动,观察到疾病的早期变化,甚至可以跟踪药物在体内的分布和代谢过程。PET的发展不仅为医学诊断和治疗带来了革命性的变革,为科学家们提供了前所未有的机会,从宏观到微观,深入研究生命活动的奥秘。

PET的原理简单而直观:通过将放射性示踪剂注射至受体体内,PET扫描仪能够探测到这些示踪剂在体内的分布情况。这使得PET成像不仅可以定量地观察到器官和组织的代谢活动,还可以提供对生物学过程的非侵入式观察。随着PET的不断进步,我们的视野也在不断扩展,从肿瘤诊断到心脏病变,再到神经退行性疾病,PET正在为我们揭开疾病的面纱,为医学研究和临床实践带来新的可能性,也为药物研发和临床试验提供了无可比拟的帮助。

然而,PET的魅力远不止于此,它还可以为我们带来更加全面的医学图像,提供更加细致的诊断信息,甚至在治疗过程中发挥着越来越重要的作用。在PET的帮助下,医生们可以更加精准地制定治疗方案,为患者提供更加个性化的医疗服务。

在这篇文章中,我们将伴同读者一起探索PET的奥秘,领略它在医学领域的应用和意义。通过深入了解PET,我们可以更好地认识到它所带来的医

学和科学上的重大影响,以及它在未来的发展中可能带来的更多惊喜。

2. 正电子发射断层成像

2.1 PET成像原理

PET是一种先进的医学成像技术,它允许我们以独特的方式查看身体内部的活动,PET专注于检测身体的代谢活动,而不仅仅是其结构。首先,PET与我们熟知的核磁共振成像(MRI)不同,MRI是利用磁场和无害的无线电波来获得人体内部的详细图像,而不需要使用放射性物质,MRI通过测量人体组织中水和脂肪的含量来显示不同的生物组织结构,其常用于检测软组织损伤、神经系统疾病和心血管疾病等。与PET同属射线断层显像的还有单光子发射计算机断层扫描(SPECT)和X射线计算机断层扫描(简称X射线CT)。与PET不同,SPECT是将发射单光子(伽马射线)的核素注入体内,伽马射线透过人体后被闪烁体探测器探测,经过特定的算法和重建,显示单光子核素在体内的分布情况。而X射线与PET相比,CT不需要注射放射性核素,是利用X射线对人体进行照射,X射线被组织吸收或衰减后再被探测器捕获,探测器的数据经过计算重建,可以得到不同部位的衰减,最终显示组织器官的密度进而展现生物解剖结构。

PET扫描的核心在于放射性同位素,这些同位素被附着到生物活性分子上,这些生物活性分子就是一种特殊的放射性示踪剂,如葡萄糖,然后被注入患者体内。示踪剂所携带的放射性核素,具有通过衰变发射正电子的属性。正电子是电子的反粒

子,两者除所带电荷相反外,其他性质都相同。当正电子在体内运动时,会逐渐损失动能,在动能接近损失完全时,它们会与周围电子相遇而发生作用,这一过程被称为湮没。在湮没过程中,正电子和电子转换成能量,释放出两个能量相等、方向相反的伽马射线。

PET扫描设备的主要组成部分包括环绕患者的探测器阵列,它们用于捕捉这些伽马射线。而被两个伽马射线击中的探测器像素之间的连线通常称为响应线(LOR)。通过分析大量LOR上的伽马射线信息,计算机能够重建一个较为详细的三维图像,显示示踪剂在体内的分布如图1所示。

PET扫描的一个关键特点是其能够提供功能性信息,例如,它可以显示出哪些脑区在进行特定任务时更为活跃,或者心脏的哪个部分在心脏病发作后受损,这种功能性成像为诊断和研究提供了一种强大的工具,使我们能够看到身体在分子层面的运作方式。

通过这种技术,医生可以更准确地诊断和评估多种疾病,从癌症到心脏病,再到神经退行性疾

病。它提供了一种看到身体内部复杂生化过程的方式,这在传统成像技术中是无法实现的。

PET扫描设备不仅仅具有前面描述的对人体扫描的功能,还有一些PET设备,直径在300 mm左右,可以实现对人体头部、灵长类动物的专门扫描。另外,还有一些PET设备的直径更小,在100 mm左右,这些PET是针对一些小动物,比如兔子、老鼠等的扫描,目的是做一些临床前、示踪剂合成、药物实验等。根据PET的扫描物体、扫描目的、建设造价等,研究人员在设计PET时也会考虑设备的轴向长度,所用探测材料大小,组装规格,电路集成度和读出方式等。

那么具体PET是由什么组成,又是如何将信息转换成医生能读懂的图像的呢?一般PET设备扫描仪构成如图2所示。

探测器由闪烁晶体、光电器件等组成,闪烁晶体就是把正电子湮没产生的高能伽马射线转换为低能闪烁光的一种探测材料,闪烁光可通过光导、光学胶或者直接传递到光电器件,光电器件是能够把闪烁光转换为电信号的一种光电子设备。用于

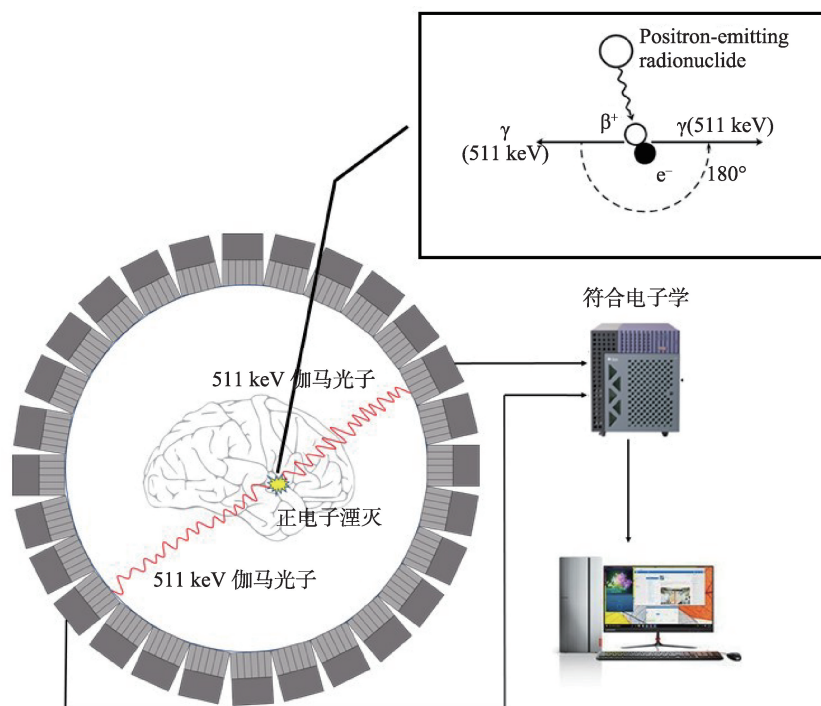


图1 PET系统工作原理示意图

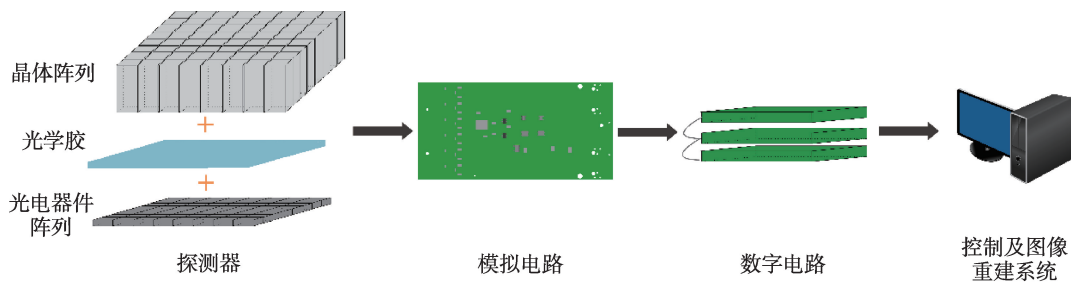


图2 PET系统组成示意图

PET设备上的闪烁晶体多为无机闪烁晶体,比如掺杂了铊的碘化钠晶体(NaI(Tl))、锗酸铋晶体(BGO)、硅酸钇镧晶体(LYSO)等;而光电器件有光电倍增管(PMT)、微通道板光电倍增管(MCP-PMT)、硅光电倍增管(SiPM)等。

典型的模拟电路主要由模拟放大器和定时电路组成。模拟电路对来自光电器件的电信号进行放大、成形,以便于后续数字电路分析。定时电路从光电器件输出信号中提取时间信息,输出固定脉冲形状的数字信号。

数字电路的功能是把模拟电路信号数字化,并对数据进行初步计算、处理、符合判选等。

控制及图像重建系统的功能是负责整个系统的机械控制、数据的传输以及图像的重建,图像重建就是利用不同的重建算法、校正算法将数字电路处理后的信息转换成医生可以读懂的高质量图像。

对于传统PET,确定湮没点位置时往往没有足

够精确的时间信息,因此认为整条LOR上的任意一点都有可能成为湮没点,如果能获得精确的时间信息,就能缩小定位范围,对于定位精度和图像质量都将有很大提升如图3所示。理论上,不断提升PET的时间性能,就可以通过确定两个探测器在探测到的时间上的差异来确定两个湮没光子起源于两个探测器之间LOR上的位置,利用时间信息提升PET成像精度的技术,称为“TOF-PET”。如果光子到达时间的差异是 Δt ,那么CTR就是可以描述 Δt 精确程度的量,即系统的时间分辨,则湮没事件的位置应考虑到两个探测器之间的点或者说是定位精度 Δx :

$$\Delta x = \frac{c * CTR}{2}$$

2.2 PET设备诊断装置国内外研究进展

PET从上个世纪50年代开始发展^[2],彼时只是被称作正电子成像设备,成像算法并不完备,但Dr.

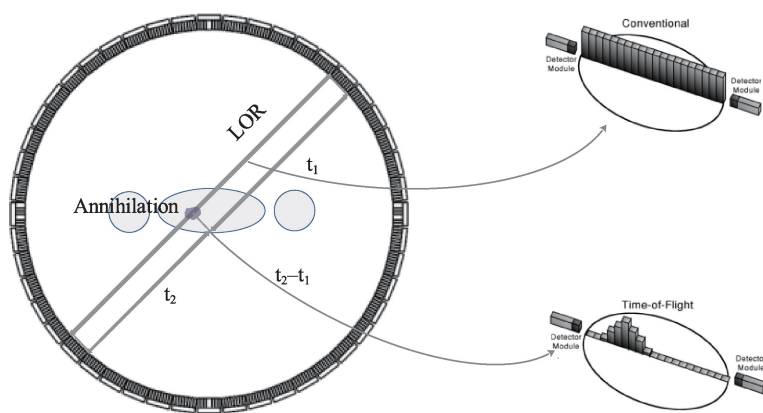


图3 TOF-PET降噪原理图^[1]

Brownell and Dr. Aronow 两人仍然完成了对一个脑部肿瘤复发的病人的成像。1973年, Michel E. Phelps 在华盛顿大学建造了第一台 PET 扫描仪, 当时, 算法依旧影响了图像重建, 直到 1974 年后期, 一台真正意义上的人体 PET 才搭建完成。

在 PET 发展早期, 探测器是由 NaI(Tl) 晶体和 BGO 晶体与单通道光电倍增管组成, 不过从 PET 应用而言, 与 NaI(Tl) 相比, BGO 具有更全面的优势; 20 世纪 80 年代, Scanditronix 研制了在单支 PMT 上使用两块不同种类晶体(BGO 和 GSO)的探测器, 通过测量发光衰减时间的不同, 就可分辨探测到射线的晶体, 从而确定探测到射线的位置, 开启了单支 PMT 对多种晶体的先例, 这种探测器经过改造、升级、简化, 形成了 Block 探测器, 即利用晶体阵列匹配光电倍增管的形式, 此后大部分 PET 探测器都由此发展演化, 在这期间, PET 进入商业运作阶段。

在 21 世纪初期, 出现了 LSO 晶体, 由于晶体性能的质量不断提升和集成电路的大量使用, PET 图像质量不断改善; 21 世纪 10 年代, SiPM 被广泛应用, SiPM 具有时间性能好、抗磁场、工作电压低等优点, 其组成的 SiPM 阵列和晶体阵列耦合发展形成了新的探测器, 此时 PET 系统时间分辨已可以达到 500 ps 左右, TOF 信息辅助定位方法得到广泛应用; 在之后的 10 年中, TOF-PET 性能不断革新, 从 500 ps 逐渐提升到 200 ps, 有 GE 公司生产的 Discovery MI PET/CT, 时间分辨达到 375 ps; 也有飞利浦公司在 2014 年发布的 Vereos digital PET/CT, 时间分辨达到 325 ps; 2017 年, 西门子发布的 Biography Vision 时间分辨达到接近 200 ps; 现最新的 TOF-PET 系统时间分辨已经可以达到 178 ps, 是西门子公司在 2023 年发布的 Biograph Vision.X, 也是目前时间性能最先进的人体 PET。

国内在人体 PET 方面发展较为领先的是联影医疗公司, 他们的 uExplorer 是世界上首款全身人体 PET, 轴向长度 194 cm, 一次扫描即可实现全身成像; 同时也推出了时空性能优异的 uMI Panorama 产品, 利用高性能国产 PET 专用芯片实现了 196 ps 时

间分辨和 1.4 mm 的空间分辨, 实现了多种核素的显像以及全身动态成像。明峰医疗、锐世医疗、东软医疗、赛诺格兰、锐视康等都具有自己的代表型人体 PET 设备, 在灵敏度、图像精度方面表现优异。

除人体 PET 外, 在药物研发、核药合成、疾病发展过程研究、肿瘤致病因素研究等方面有重要作用的小动物 PET 也在蓬勃发展, 小动物 PET 追求高空间分辨以及高灵敏度, 目的是减少扫描时间和剂量、实现多床位同时成像、动态成像等。在这方面, 国内医疗公司和研究机构在国际上具有强有力竞争力, 代表有麦德盈华、平生科技、深圳先进院、深圳湾实验室等, 典型设备均能实现 <1 mm 的空间分辨、超过 10% 的图像灵敏度等。

对于 PET 系统成像, 解剖结构显像较弱, 并且不是所有生物代谢活动都能清晰显像, 这是不可忽视的, 所以 PET 设备无论是临床还是实际应用中往往搭配 CT、MR、SPECT 一起使用, 组成双模态甚至三模态设备, PET/SPECT 可以更加清晰、全面地展现生物代谢信息; PET/CT 可以同时获得生物代谢信息和生物解剖结构信息; PET/MR 能够将生物代谢信息与更为详细的解剖和功能信息进行融合, 特别适用于软组织、神经系统和肌肉骨骼系统的疾病诊断与研究。

2.3 高能所研发的 PET 设备装置

在 PET 领域, 我国虽起步相对较晚, 但也在技术扎实地往前追赶。中国科学院高能物理研究所自 1983 年开始研制 PET, 1986 年成功研制出 PET 样机并得到猕猴脑部重建图像, 1992 年和 1996 年分别成功研制了供临床应用的双环和四环 PET 扫描仪如图 4 所示。

2005 年成功研制了一台高分辨率动物 PET 扫描仪 Eplus-166, 用于啮齿类动物或小型灵长类动物的成像实验如图 5 所示。2010 年在此基础上又研制成功了动物 PET/CT 扫描仪。并成功实现了生物代谢和生物解剖结构融合成像, 使得 PET 影像能够精确匹配到生物结构上。

随后, 动物 PET 扫描仪便作为中国科学院核分



图4 双环三层PET的外形照片(a)四环七层PET照片(b)

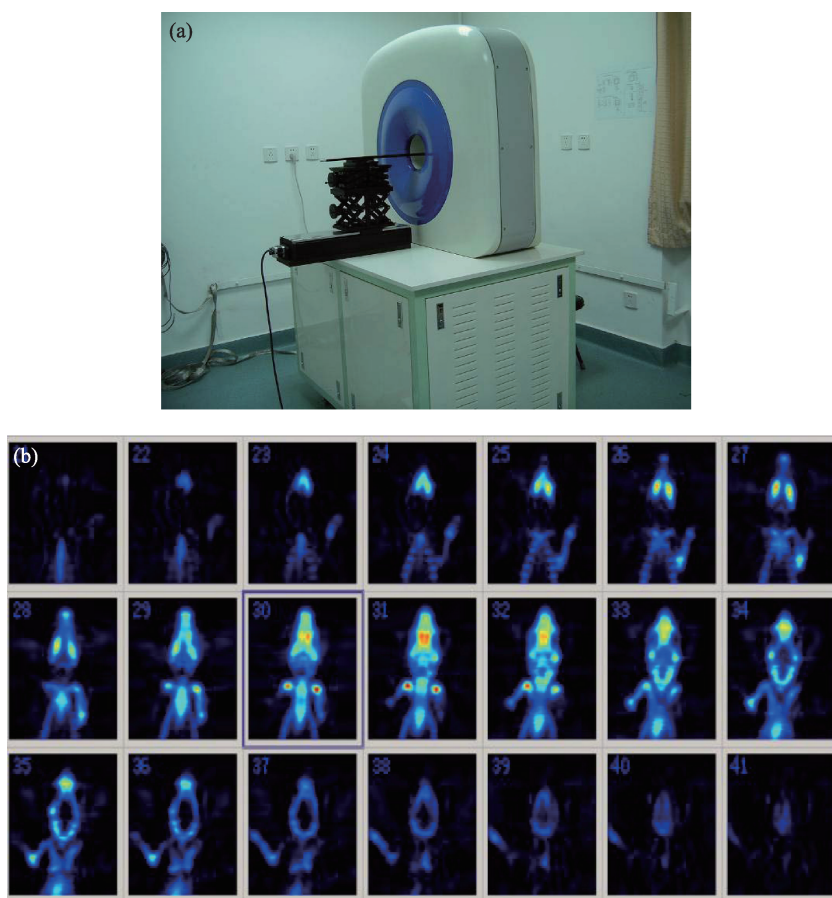


图5 动物PET扫描仪(a)(图片来源:中国科学院高能物理研究所官网)和大鼠代谢成像结果(b)

析技术重点实验室的动物分子影像研究平台对外开放。自2006年3月开始,已经为我国的数十个医疗机构、高等院校和科研院所等机构提供了小动物PET成像服务,在各个领域都提供了支持,收到医

院、生物研究机构、医药公司等广泛好评,具有重要的科学意义。

2013年前后,国内首台乳腺专用核医学成像设备由高能所研制。2015年,乳腺PET获得国家食品

药品监督管理局(CFDA)颁发的国家三类《医疗器械注册证》,获准进入市场销售及临床应用,成为国际上首批、国内唯一进入市场的乳腺专用核医学

成像设备,并成功在临床上应用,可用于高危人群早期微小原位肿瘤筛查;乳腺肿块良、恶性鉴别性诊断;乳腺癌愈后辅助检测。图6展示了PEMi在

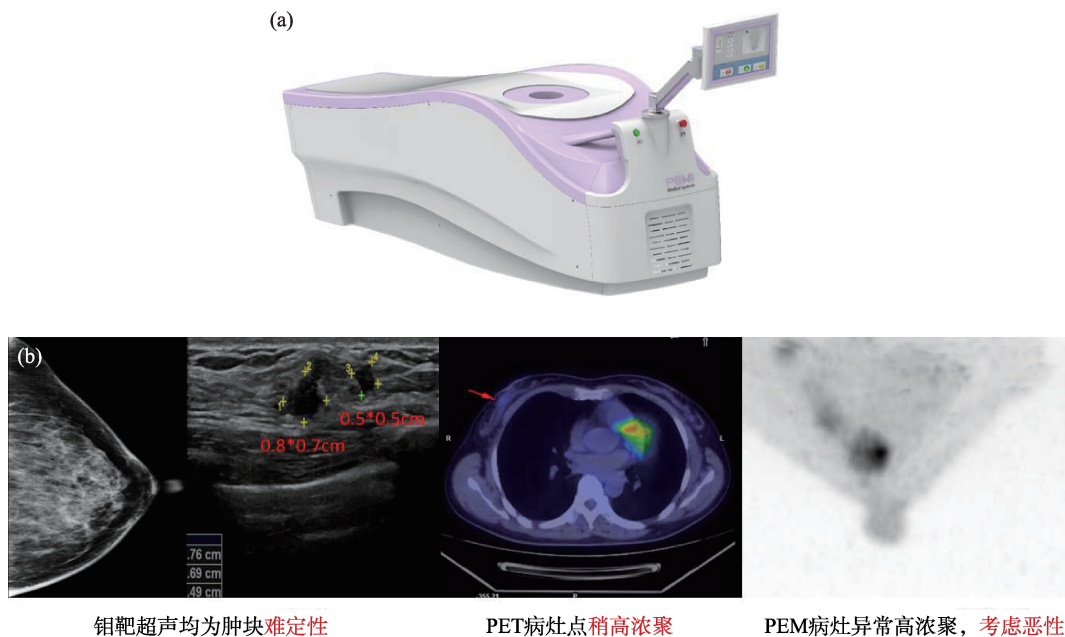


图6 乳腺专用PET扫描仪PEMi(a)和乳腺PET临床试验病例对比(b)

临床上的成像结果对比。

2023年,中国科学院高能物理研究所突破长轴、全视野成像技术,研制出一台直径142.6 mm,具有213.8 mm轴向长度,实现高灵敏度的全景小动物

PET/CT,并成功完成了小动物动态成像,图7展示了一只SD大鼠从尾静脉注射 ^{18}F -FDG药物后,经心脏到肝、肾的PET成像过程。该全景小动物PET/CT未来也将为更多的单位提供药物研发、治疗方

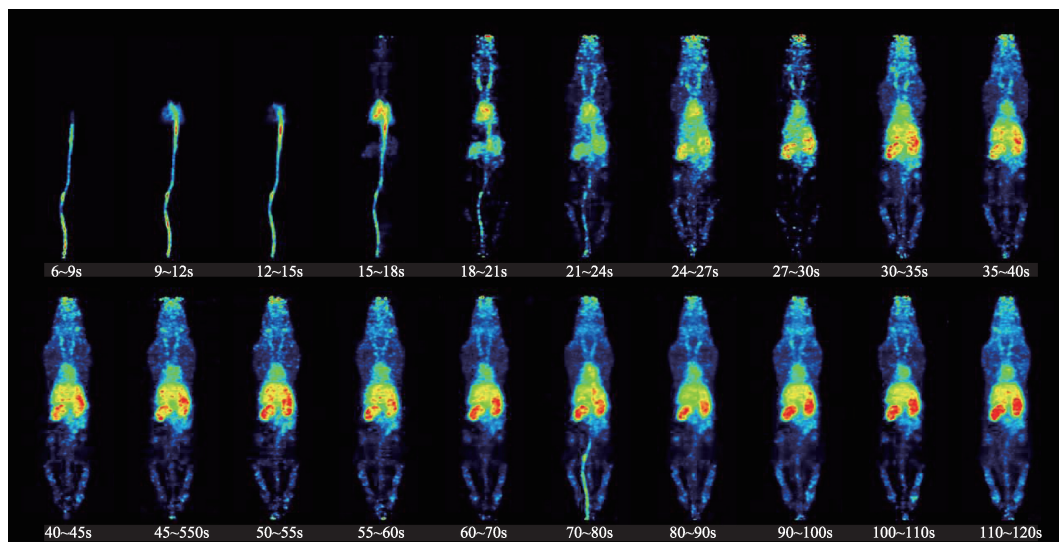


图7 全景小动物PET动态成像

法评价、肿瘤致病因素研究等的小动物实验。

3. PET 技术展望

近年来,不断有人提出 TOF-PET 时间分辨实现 10 ps 的目标,PET 相关研究人员也都在这个方向思考实验创新,比如利用不同的发光机制、创新的探测器结构再到革新的电子学等。从 PET 探测器着手,利用切仑科夫辐射这种瞬发光子将比利用具有弛豫时间的闪烁光获得更好的时间分辨,或者利用切仑科夫辐射与闪烁光相结合,实现既改善时间性能又保留能量信息的复合探测,除此之外,改变晶体表面结构,通过获得更高的光产额以实现更好的时间分辨也是一种方法;在光电器件方面,将传统的 PMT、SiPM 换为具有极致时间性能 MCP-PMT 也可以将探测器时间性能提升到小于 50 ps 的数量级;在电子学方面,利用超快时间性能的 PET 专用 ASIC 芯片,或将传统的放大芯片改为射频放大器,同时将波形采样运用于数字定时,同样也都有效的改善了时间分辨。

10 ps 意味着定位精度可以达到 1.5 mm 范围内,这在人体 PET 中将是一个极好的定位范围,如果实现了 10 ps 的时间分辨,那么除迭代、解析的算法外,还可以直接利用时间定位算法进行重建,这样重建时间将被大大缩短,10 ps 也意味着更高的信噪比增益,病人被扫描速度可以大幅提升,所受剂量也会大幅降低,同时临床上也可以得到更强的病变检测能力和图像细节显示能力。

目前最接近 10 ps 结果是由是滨松公司和 UC Davis 合作的研究团队实现,他们利用一种将切仑科夫辐射体集成在一个超快时间性能 MCP-PMT 上,将原有光窗用切仑科夫辐射体替换,这样减少了原有光窗在光子输运过程中的影响,将瞬发光子的特性利用到极致,再利用神经网络的方法进行定时筛选,最终得到了小于 30 ps 的时间分辨结果如图 8 并成功实现了利用 TOF 信息直接成像如图 9^[3]。

国内高能所与北方夜视科技(南京)研究院有限公司合作研制全自主知识产权国产的多阳极切仑科夫光窗的 MCP-PMT 如图 10^[4],目标是实现利用

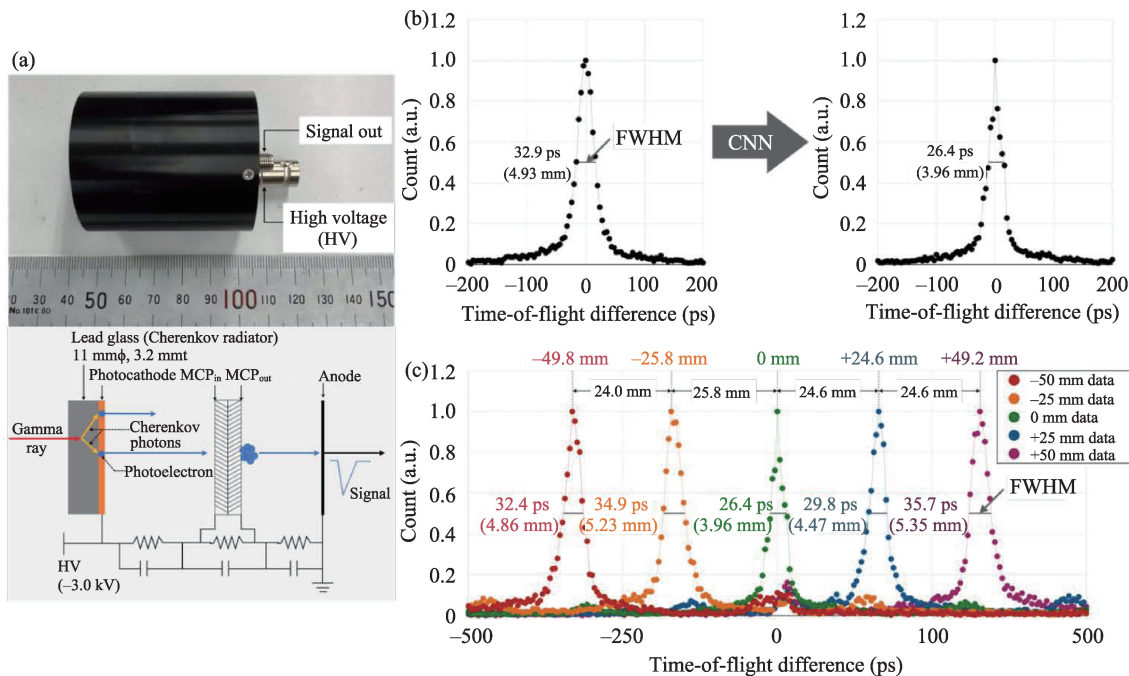


图 8 集成铅玻璃的 MCP-PMT 符合时间分辨 32.49 ps (a) 单阳极集成铅玻璃 MCP-PMT; (b) 使用 ^{22}Na 点源和两个集成铅玻璃 MCP-PMT 做符合时间分辨, 利用卷积神经网络获得 26.4 ps 的符合时间分辨结果; (c) 点源在两个探测器之间以步长 25 mm 移动获得平均时间分辨 25 ps^[3]

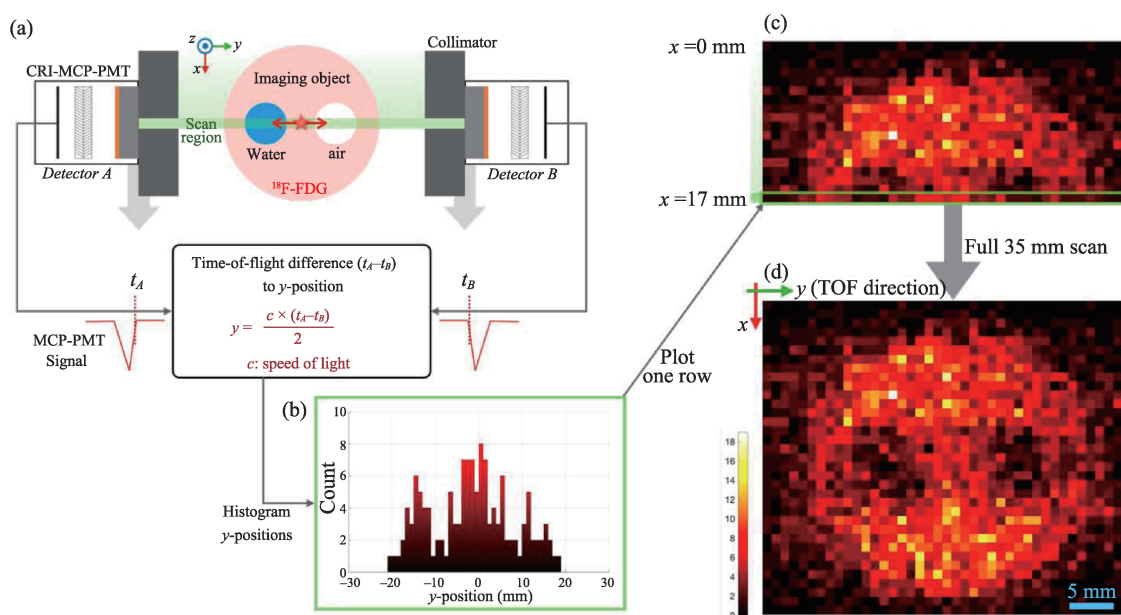


图9 使用一对单阳极集成铅玻璃的MCP-PMT的对灌注 $^{18}\text{F-FDG}$ 模体的界面成像 (a)图像的x方向由准直后的探测器对的位置信息编码,y方向由时间信息编码,模体中除了中间两个圆形空白部分都灌注了 $^{18}\text{F-FDG}$; (b)获取探测器对的每个x位置并且定时信息的数据用于确定沿两个探测器之间的连线的放射源活动分布;(c)x方向上的图像分辨率由准直器的开度决定,y方向上的图像分辨率由探测器对的定时分辨率决定;(d)最终的原始图像^[3]

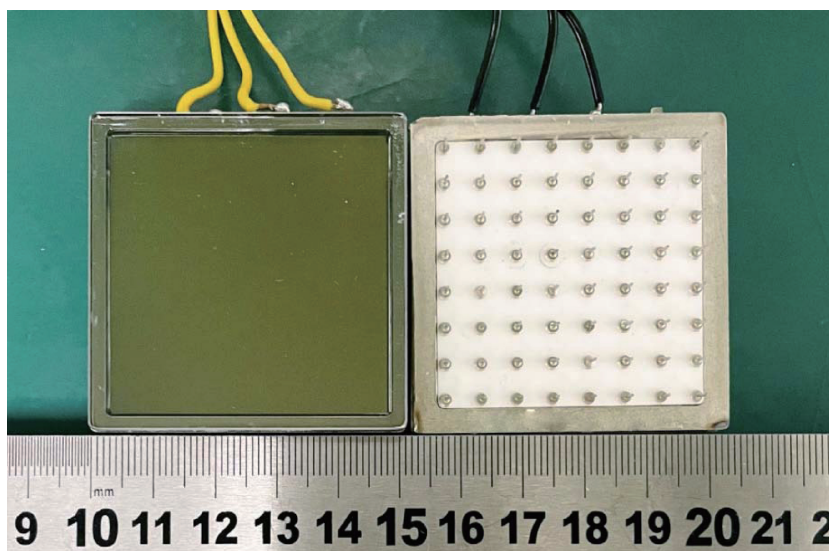


图10 国产多阳极集成切伦科夫辐射体MCP-PMT^[4]

TOF信息直接进行图像重建,目前已经可以实现对点源、棒源成像,未来也将尝试对模体成像。

相对于TOF信息,在中小环径PET中,比如100~300 mm左右的小动物、灵长类PET系统,位置分辨和灵敏度占据更重要的地位,为了满足不断提升的位置分辨需求和灵敏度要求,往往将晶体阵列

中的晶体像素切割得更小,将晶体尺寸变长或者将PET系统轴向变长,带来的问题就是加剧深度(z 方向)效应(DOI),往往会造成大量的像素误判,LOR不准确。以300 mm直径的核医学PET成像设备为例,在毫米级分辨的核医学成像设备中,如无法获取 z 向位置分辨,在成像视野边缘分辨率会退化至

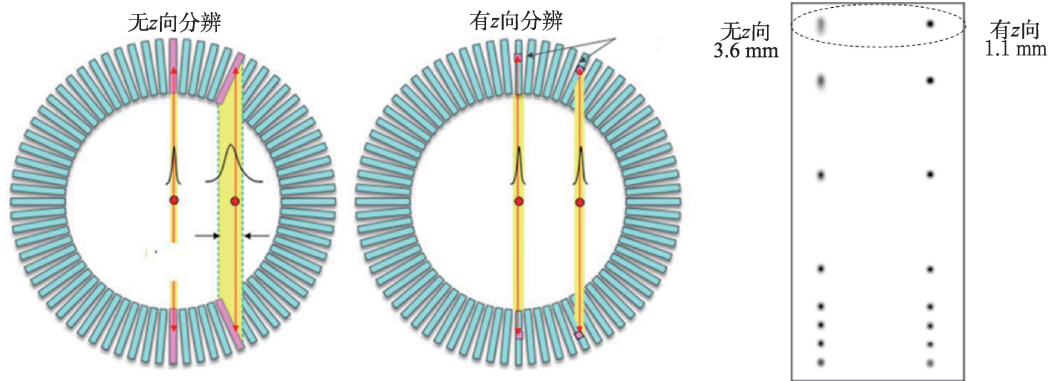


图11 有无 z 方向分辨对比

3~4 mm,严重影响其临床诊断能力;如果能够获取2 mm的 z 向分辨,即可将空间分辨率由3~4 mm恢复至1 mm水平如图11。

此时,具有DOI分辨就显得尤为重要,这关系到我们能否精准定位LOR,精准的LOR和高性能TOF技术会为300 mm左右的中环径的PET系统带来性能上的大幅提升,除上述提到的提升空间位置分辨外,还可以提升核成像设备的图像信噪比。

在攻克这些技术和研发系统的过程中,给予我们动力的不仅是机遇和挑战,更是为了能够在临床医学和科学研究领域贡献更多力量。

4. 结束语

在本文中,我们深入探讨了正电子发射断层扫描技术在医学成像领域的重要性和应用。通过了解PET成像的基础原理和国内外研究进展,我们不禁感叹这一技术的卓越之处。正如我们所见,PET的发展不仅改变了医学成像的面貌,也为我们揭开了生命活动的奥秘。它让我们能够洞察细胞代谢的微观世界,观察疾病的变化,为医学研究和临床实践带来了前所未有的机遇。

随着PET技术的不断完善,我们对其未来发展充满期待。在技术不断进步的推动下,PET成像将会更加精准、高效,为临床医学和科学研究提供更多可能性,为医学诊断和治疗带来更多突破。同时,我们也期待PET技术在科学研究领域发挥更大的作

用,为人类健康和生命科学的发展贡献更多力量。

参考文献

- [1] Moses, W. W. (2003). Time of flight in pet revisited. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 50(5), 1325-1330.
- [2] Wrenn, F. R. , Good, M. L. , & Handler, P. (1951). The use of positron-emitting radioisotopes for the localization of brain tumors. *Science*, 113(2940), 525-527.
- [3] Ota, R. , Kwon, S. I. , Berg, E. , Hashimoto, F. , Nakajima, K. , & Ogawa, I. , et al. (2021). Direct positron emission imaging: ultra-fast timing enables reconstruction-free imaging. *arXiv e-prints*.
- [4] Ma, L. , Chen, L. , Chai, P. , Liang, Z. , Huang, G. , & Hu, J. , et al. (2023). A novel multi-anode mcp-pmt with cherenkov radiator window. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A. Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*.

