

# 猫持续性局灶脑缺血后缺血脑组织葡萄糖摄取值的动态变化研究

张运周<sup>1</sup>, 尹岭<sup>2</sup>, 朱克<sup>2</sup>, 陆兵勋<sup>1</sup>, 尹大一<sup>3</sup>, 田嘉禾<sup>3</sup>

(1. 第一军医大学附属南方医院神经内科, 广东 广州 510515; 2. 北京市解放军总医院神经科, 北京 100853; 3. 北京市解放军总医院核医学科, 北京 100853)

**摘要:**【目的】通过 18-氟化脱氧葡萄糖正电子发射扫描 (<sup>18</sup>FDG-PET) 检查, 动态观察猫脑缺血后不同受累脑区葡萄糖摄取值 (SUV) 的变化, 进而初步判断组织生存状况。【方法】经眶电凝闭塞猫左侧大脑中动脉 (MCA), 制成持续性局灶性脑缺血模型, 在缺血前 2 d 及缺血后 30 min、3 h、6 h、12 h、24 h 及 7 d 进行 <sup>18</sup>FDG-PET 检查, 测量缺血前及缺血后不同时间缺血中心区、半暗带区及其镜像区域的 SUV, 分别计算出中心区、半暗带区与其对侧镜像区域的 SUV 百分比 (SUV%) 的变化。【结果】脑缺血后 SUV% 很快下降, 而且这种变化在缺血中心区较半暗带区更为剧烈 ( $P < 0.05$ )。大脑中动脉闭塞 (MCAO) 后 30 min, 在缺血中心区及半暗带区, SUV% 分别为  $75.56\% \pm 2.08\%$ 、 $89.08\% \pm 1.08\%$ ; MCAO 后 6 h 降至最低, 分别为  $31.11\% \pm 0.82\%$ 、 $36.49\% \pm 1.96\%$ ; MCAO 后 12 h 恢复至  $61.32\% \pm 1.17\%$ 、 $73.03 \pm 4.80\%$ ; 随后至所检查的 7 d 均维持在这一水平。【结论】通过 <sup>18</sup>FDG-PET 检查测定 SUV% 的变化, 仅可在一定时间范围内可对受累组织的生存状态作出初步判断。

关键词: 猫; 脑缺血; <sup>18</sup>FDG-PET; 葡萄糖摄取值

中图分类号: R445.2

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2003)05-0448-03

## Dynamic Study on Cerebral Glucose Standardized Uptake Value After Permanent Focal Cerebral Ischemia in Cats

ZHANG Yun-zhou<sup>1</sup>, YIN Lin<sup>2</sup>, ZHU Ke<sup>2</sup>, LU Bin-xun<sup>1</sup>, YIN Da-yi<sup>3</sup>, TIAN Jia-he<sup>3</sup>

(1. Department of Neurology, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China;

2. Department of Neurology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China; 3. Department of Nuclear Medicine, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

**Abstract:**【Objective】To investigate the changes of glucose standardized uptake value (SUV) in different ischemic areas after middle cerebral artery occlusion in cats on <sup>18</sup>FDG-PET scans and to judge the existing status of the affected tissues.【Methods】The permanent focal cerebral ischemia model of cat was established by electrocoagulating the terminal of left middle cerebral artery via a transorbital approach. 2 days before ischemia and 30 min, 3 h, 6 h, 12 h, 24 h, and 7 d following ischemia, <sup>18</sup>FDG-PET scans were performed and the SUV in ischemic cores, ischemic penumbras, and their contralateral mirror regions at different time were measured. Finally, the percent of SUV (SUV%) were calculated.【Results】The SUV% s were decreased immediately following ischemia, and the changes were more severely in the cores than that of in the penumbras ( $P < 0.05$ ). The SUV% in the cores and penumbras were  $75.56\% \pm 2.08\%$  and  $89.08\% \pm 1.08\%$  30 min after ischemia, and became lowest  $31.11\% \pm 0.82\%$  and  $36.49\% \pm 1.96\%$  6 h after ischemia. The SUV% then restored to  $61.32\% \pm 1.17\%$  and  $73.03 \pm 4.80\%$  12 h after ischemia and maintained unchanged during the following 7 d.【Conclusion】The existing status of the affected tissues may be judged via the

收稿日期: 2003-01-13

基金项目: 基础研究重大项目前期研究专项基金 (2001CCA00700)

作者简介: 张运周 (1967-), 男, 安徽繁昌人, 神经病学博士, 主治医师; 陆兵勋, 合作导师。

changes of SUV% measured by  $^{18}\text{F}$ FDG-PET scans in some extent time range.

**Key words:** cat; cerebral ischemia;  $^{18}\text{F}$ FDG-PET; glucose standardized uptake value

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2003, 24(5):448 ~ 450,454]

脑缺血处理的关键是进行早期诊断,并判断缺血区内组织的生存状态,为治疗对象及治疗方法的选择提供依据。本实验是在猫持续性局灶脑缺血模型基础上,在脑缺血前后不同时期,进行动态  $^{18}\text{F}$ -氟化脱氧葡萄糖正电子发射扫描 (flurine-18-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography,  $^{18}\text{F}$ FDG-PET) 检查,通过测定各受累区域葡萄糖摄取值 (standardized uptake value, SUV) 的变化,初步判断组织生存状态的改变。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物分组

成年健康家猫 (北京大学动物中心提供) 42 只,雌雄不限,实验起始体质量为  $(2.8 \pm 0.52)\text{kg}$ ,实验前一周饲养于实验环境中,并于实验前一天禁食水。全部  $^{18}\text{F}$ FDG-PET 检查均于 13:30 ~ 14:30 进行。随机分组如下:假手术组 ( $n=6$ ),在手术后 6 h 进行  $^{18}\text{F}$ FDG-PET 检查,测定各区域 SUV,并计算 SUV 百分比 (SUV%);手术组,共 36 只,分别于缺血后 30 min、3 h、6 h、12 h、24 h 及 7 d 共 6 个时间点进行  $^{18}\text{F}$ FDG-PET 检查,测定各区域 SUV,并计算 SUV%。每一时间点为一组,每组  $n=6$ ;对照组,从假手术组与手术组的所有 42 只动物中随机取出 6 只,于术前 2 d 行  $^{18}\text{F}$ FDG-PET 检查,作为正常对照。

### 1.2 实验模型制备及神经功能评分

按改良 O' Brien 方法<sup>[1]</sup>经眶闭塞猫大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA),制成持续性局灶脑缺血模型,根据 Phili 等<sup>[2]</sup>评分标准进行神经功能评分,并对照病理结果<sup>[1]</sup>。

### 1.3 $^{18}\text{F}$ FDG-PET 检查

不同组动物根据时间要求进行  $^{18}\text{F}$ FDG-PET 检查<sup>[3]</sup>。简述如下:动物麻醉后,经大隐静脉快速注射  $^{18}\text{F}$ FDG 18.5 MBq (0.5 mCi)。注药后 30 min,以右侧卧位置于 PET 检查台上,在整个检查过程中动物头部保持固定。按设定程序进行透射显像和发射显像,采集的发射性 PET 影像经放射性时间衰减校正和透射显像的组织衰减校正后,通过适当滤波处

理和计算机影像重建,获取各断面图像。

### 1.4 感兴趣区域的选定及 SUV 的测量

所获得的图像结果,参照猫脑立体定向图谱<sup>[4]</sup>及既往研究结果选定缺血中心区与半暗带区<sup>[1, 5]</sup>:左侧缺血中心区 (左前、后与外 Sylvian 回)、左侧缺血半暗带区 (左上 Sylvian 回及部分缘回) 以及对侧的镜像区域为感兴趣区域 (region of interest, ROI), ROI 的直径大小为 4 mm,并以 PET 系统给定程序测定各区的 SUV。

### 1.5 统计学检验

测得的各个 ROI 的 SUV 均进行百分比转化 [(左 SUV/右 SUV)%],以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组样本间比较先采用方差分析,各时间点变化以 LSD 法进行多重比较,对应时间点不同区域 SUV% 采用配对  $t$  检验。所有数据经 SPSS 10.0 统计软件进行统计分析。

## 2 结 果

### 2.1 $^{18}\text{F}$ FDG-PET 图像变化

正常及假手术猫脑  $^{18}\text{F}$ FDG-PET 图像大体结构基本可辨,两侧大体对称 (图 1 A、B)。左侧大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 后 30 min,左 MCA 皮层供血区放射性浓聚影较右

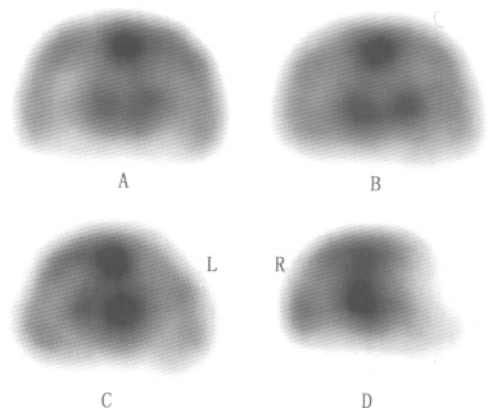


图 1 猫脑缺血前后 PET 图像 (冠状位)

Fig. 1 PET pictures of cats before and after ischemia (coronal)

A: Normal; B: Sham; C: 30 min after ischemia; D: 12 h after ischemia; L: left; R: right

侧镜像区域明显减低,其减低的形状特点是中心部较周边部明显,越向周边其浓聚影逐渐增高(图 1 C)。MCAO 后 3 h~12 h,缺血中心区的放射性浓聚影逐渐减低,12 h 以后基本无变化(图 1 D)。

## 2.2 中心区及半暗带区 SUV% 的变化

正常及假手术组左右各对应脑区 SUV 基本相同, SUV% 约为 97% 左右,且半暗带区 SUV% 与中心区 SUV% 差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。MCAO 后 SUV% 很快下降,并且中心区较半暗带区下降更加明显,两者之间的差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。MCAO 后 30 min,在缺血中心区及半暗带区, SUV% 分别为  $75.56\% \pm 2.08\%$ 、 $89.08\% \pm 1.08\%$ ;MCAO 后 6 h 降至最低,分别为  $31.11\% \pm 0.82\%$ 、 $36.49\% \pm 1.95\%$ ;MCAO 后 12 h 恢复至  $61.32\% \pm 1.17\%$ 、 $73.03 \pm 4.80\%$ ;随后至所检查

表 1 缺血前后各感兴趣区的 SUV% 时间变化

Table 1 The changes of SUV% in regions of interest before and after ischemia

Groups	n	SUV% of core	SUV% of penumbra
Normal	6	$97.23 \pm 1.26$	$97.54 \pm 1.58$
Sham	6	$97.78 \pm 1.10$	$98.75 \pm 0.68$
Ischemia <sup>1)</sup>			
30 min	6	$75.58 \pm 2.08$	$89.08 \pm 1.08$
3 h	6	$51.74 \pm 1.32^{2)}$	$59.44 \pm 1.31^{2)}$
6 h	6	$31.11 \pm 0.82^{2)}$	$36.49 \pm 1.95^{2)}$
12 h	6	$61.32 \pm 1.17^{2)}$	$73.03 \pm 4.80^{3)}$
24 h	6	$68.24 \pm 2.13^{2)}$	$78.40 \pm 2.31^{3)}$
7 d	6	$61.40 \pm 1.53^{2)}$	$72.45 \pm 1.56^{3)}$

1) All time groups vs normal group and sham group,  $P < 0.05$ ;

(2) vs normal group and sham group,  $P < 0.001$ ; (3) Among 12 h, 24 h and 7 d groups,  $P > 0.05$

的 7 d 均维持在这一水平(表 1)。

## 3 讨论

### 3.1 <sup>18</sup>FDG-PET 检测

<sup>18</sup>FDG 是一种具有放射性活性的葡萄糖类似物,在脑组织内磷酸化为 6 磷酸 <sup>18</sup>FDG,而聚集在细胞内。应用 <sup>18</sup>FDG 作为显像剂,进行 PET 脑显像,尽管不能示踪天然葡萄糖在脑内代谢的全过程,但利用它能够在一段时间滞留于脑组织内,就可以探测到脑内葡萄糖的分布和代谢等信息<sup>[6,7]</sup>。它的半衰期为 119 min,脑细胞对 <sup>18</sup>FDG 的最大摄取值出现在注药后的 30~45 min<sup>[8]</sup>。我们实验是在注药后 30 min 进行 <sup>18</sup>FDG-PET 检查。

### 3.2 SUV 及 SUV% 的必要性

在实际工作中多采用葡萄糖代谢半定量测量方法,即测定 SUV<sup>[9]</sup>。但它受诸多因素的影响,变异较大,如血浆葡萄糖水平、ROI 大小与组织的均一性、注药后测量时间以及受试前状态等等。脑内灰白质 SUV 也不同<sup>[10]</sup>。为了消除这些不利因素,除了实验中对动物检查前状态、给药剂量、检查时间及所选 ROI 大小、部位等进行控制外, SUV 通常进行百分比转化,即以 SUV% [(缺血侧 SUV/对侧镜像区域 SUV)%] 来表示<sup>[11]</sup>,这样就更有利于比较病变后葡萄糖代谢的变化。

### 3.3 脑缺血后 SUV% 的变化及意义

我们实验表明,正常及假手术时左右侧各对应区域 SUV 大体相同 ( $P > 0.05$ )。手术后缺血侧 SUV 较对应正常侧明显下降,中心区比半暗带区更加明显。在缺血中心区,缺血后 30 min 开始, SUV% 迅速下降,缺血后 6 h 下降至最低点,12 h 后基本稳定在 60% 以上。在半暗带区, SUV% 变化情况在前 6 h 与中心区相似,6 h 也达到最低点,但其比值稍高,其后迅速升高至 73% 以上,并在所检查的 7 d 中均维持在这一水平。

SUV% 随时间的变化,基本可以反应缺血后缺血区内葡萄糖获得的状况。在血流阻断 30 min,缺血中心区获得的葡萄糖即迅速减少,3 h 后减少约一半,6 h 局部葡萄糖代谢率最低,其后稍有增加,并维持在一个较低水平。这一结果与临床上治疗时间窗的选择大体吻合。缺血 12 h 后,缺血中心区在组织学上已经坏死。但其 SUV% 并不象预想的那样降为零或某一更低水平。考虑有下列原因:①坏死区内炎性细胞反应;②猫的脑血管侧枝循环较人发达,可能有侧枝供血情况的发生。同时,本实验脑缺血模型,与临床动脉硬化基础上的病变有一定区别;③在较晚阶段,可能在梗死区内出现了新生血管,有一定的供血作用。另外,晚期的胶质细胞增生也是 SUV 增加的原因。

半暗带内的 SUV% 也在开始时迅速下降,6 h 达最低点,但随后又迅速回升至 73% 左右。同样可以解释为在 6 h 时,血流灌注情况最差,随着侧枝循环的开放,这种状况得以改善。由于半暗带是结合组织学、磁共振检查及 PET 图像结果人为设定的,其 ROI 可能包括低灌注区、半暗带及梗死区。在缺血后 12 h 至 7 d, SUV% 仍未恢复至正常水平,可能由于半暗带内部分组织逐渐演变为坏死组织,或半

(下转第 454 页 to page 454)

预处理不改变 Ang-(1-7)对再灌注期冠脉血流的影响,因此,Ang-(1-7)对再灌注期冠脉血流的作用可能与前列腺素的合成和释放无关。周源和 Brosnihan 等<sup>[5]</sup>的研究均发现 Ang-(1-7)可经一氧化氮介导产生冠脉扩张作用。Ang-(1-7)对再灌注期冠脉血流的影响是否与一氧化氮的合成和释放有关有待于进一步探索。

有研究认为<sup>[7]</sup> Ang-(1-7) 0.22 nmol/L 即对缺血再灌注损伤有保护作用,当浓度达 27 nmol/L 时可减少冠状动脉流量,故本实验选择 1.0 nmol/L 浓度观察 Ang-(1-7)对心肌缺血再灌注损伤的影响。Ang-(1-7)对心肌缺血再灌注的量效关系,正在试验进行中。

#### 参考文献:

- [1] Zhu B, Sun Y, Sievers R E, *et al.* Comparative effects of pretreatment with captopril and losartan on cardiovascular protection in a rat model of ischemia-reperfusion[J]. J

Am Coll Cardiol, 2000, 35(3): 787.

- [2] 刘靖. 血管紧张素 II 及受体与心脏缺血再灌注损伤[J]. 心血管病学进展, 1999, 20(3): 143.
- [3] 曾武涛, 马虹, 鲁伟, 等. 血管紧张素-(1-7)在血管紧张素 II 诱导心肌细胞肥大中的作用[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 460.
- [4] Roks A J, van Geel P P, Pinto Y M, *et al.* Angiotensin-(1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system[J]. Hypertension, 1999, 34(2): 296.
- [5] 周源, 邓汉武, 李元建. 一氧化氮介导血管紧张素(1-7)舒张冠状动脉[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2001, 15(2): 111.
- [6] 黄进宇, 何炳荣, 颜志中, 等. 培哚普利对大鼠心肌再灌注损伤的保护作用[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(7): 413.
- [7] Ferreira A J, Santos R A, Almeida A P. Angiotensin-(1-7): cardioprotective effect in myocardial ischemia/reperfusion[J]. Hypertension, 2001, 38(3 Pt 2): 665.

(编辑 黄小延)

(上接第 450 页 form page 450)

暗带由于受到缺血损害,炎性细胞反应、疤痕形成,造成 ROI 内组织不均一等,影响了 SUV<sup>[10]</sup>。

实验结果表明,脑缺血后缺血受累区 SUV% 迅速下降,6 h 降至最低,随后有所回升,且以中心区的变化更为剧烈,随后虽有一定程度的回升,但较半暗带区仍处于一个更低水平。由于实验动物数量有限,目前尚难得出一个明确的 SUV% 数值并以此来划分梗死区或半暗带,但本实验至少可以看出, SUV% 持续降低的区域可能是坏死组织区,而 SUV% 一过性下降,并有较大回升的区域为缺血受累区,即具有这种 SUV% 变化特征的区域,尚有存活组织,具体数值有待于进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 张运周,尹岭,朱克,等. 猫局灶性缺血模型的改进并建立功能检查模型[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2001, 3(4): 268.
- [2] Phili R W, Gary G A, David A T. Neurological deficit and cerebral infarction after temporary middle cerebral artery occlusion in unanesthetized cats[J]. Stroke, 1986, 17(2): 318.
- [3] 张运周,尹岭,朱克,等. 猫大脑中动脉闭塞后缺血脑组织早期葡萄糖代谢的研究[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(1): 25.
- [4] 张运周,陆兵勋,尹岭,等. 猫脑缺血坏死后 Lac 波 1.2ppm 处出现一未知氢波的观察[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(7): 577.

- [5] Snider R S, Niemer W T. A stereotaxic atlas of the cat brain[M]. Chicago: University of Chicago Press, 1961. 68.
- [6] Phelps M E, Huang S C, Hoffmann E J, *et al.* Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18) 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method[J]. Ann Neurol, 1979, 6(2): 371.
- [7] Reinhardt M, Beu M, Vosberg H, *et al.* Quantification of glucose transport and phosphorylation in human skeletal muscle using FDG PET[J]. J Nucl Med, 1999, 40(6): 977.
- [8] Miyazawa H, Osmont A, Petit-Taboue M C, *et al.* Determination of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose rate constants in the anesthetized baboon brain with dynamic positron tomography[J]. J Neurosci Methods, 1993, 50(2): 263.
- [9] Zasadny K R, Wahl R L. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction[J]. Radiology, 1993, 189(5): 847.
- [10] Lucignani G, Schmidt K C, Moresco R M, *et al.* Measurement of regional cerebral glucose utilization with fluorine-18-FDG and PET in heterogeneous tissues: theoretical considerations and practical procedure[J]. J Nucl Med, 1993, 34(2): 360.
- [11] Gomi S, Karp A, Greenberg J H. Regional alterations in an excitatory amino-acid transporter, blood flow, and glucose metabolism after middle cerebral artery occlusion in the rat[J]. Exp Brain Res, 2000, 130(3): 521.

(编辑 刘清海)