

\* 研究简讯 \*

# 脑局部葡萄糖代谢率 PET/FDG 定量计算的误差分析\*

吴义根<sup>1</sup> 单保慈<sup>1</sup> 曾海宁<sup>1</sup> 唐孝威<sup>1,2</sup>

1. 中国科学院高能物理研究所, 中国科学院核分析开放实验室, 北京 100039; 2. 浙江大学物理系, 杭州 310027

**摘要** 采用了一种快速误差近似计算方法来进行脑局部葡萄糖代谢率(LCMRGlc)误差分析, 并与精确但计算速度很慢的模拟法作比较, 两者给出的结果基本相同, 说明此方法是可靠的. 结合广义最小二乘法等快速参数拟合方法, 可以实现基于单个体素的 LCMRGlc 及其误差计算, 为单个被试自身及单个被试与单个被试相互间的统计对照提供了可能.

**关键词** 葡萄糖代谢率 PET/FDG 方法 误差分析 统计对照

脑局部葡萄糖代谢率(LCMRGlc)是反映脑组织或脑神经元活跃程度的一个重要指标, 利用<sup>18</sup>F标记的2-脱氧葡萄糖作示踪剂的正电子发射断层扫描(PET/FDG)方法等可以无损伤定量测量人脑中 LCMRGlc. 快速和精确地进行 LCMRGlc 定量计算及其误差分析在临床医学应用上非常重要, 在 PET/FDG 的定量计算中, 根据三室模型<sup>[1]</sup>及 Patlak 图形近似<sup>[2]</sup>等理论给出注入 FDG 后  $t$  时刻某脑组织或脑神经元中总放射性活度  $c_i^*(t)$  (输出函数) 理论值, 与 PET 的测量值作拟合后, 可求得该脑组织或脑神经元葡萄糖代谢率等参数.

由于脑结构非常复杂, 精确计算 LCMRGlc 等参数后需要进行统计对照才能给出哪些脑组织或脑神经元参与了所要研究的生理、病理或其他脑活动. 而要进行统计对照, 除了要知道 LCMRGlc 等参数的数值本身外, 还要了解它们的误差. 过去这方面的研究有两种方法, 一是采用分组的方法, 通过多个体的单次测量作为个体的多次测量近似来估算其误差<sup>[3]</sup>, 无疑地将带入个体差异的误差而不准确; 另一是采用模拟方法<sup>[4]</sup>, 这种方法精确但很慢, 计算误差所需计算机时通常是拟合参数所需机时的数百倍以上, 一般只用于对感兴趣(ROI)的

PET 数据计算, 而对基于单个 Voxel 的 PET 数据计算是不可能实现的.

本文利用参数拟合中参数误差的近似计算公式来进行 LCMRGlc 误差分析, 目的在于建立结合广义最小二乘法<sup>[4]</sup>等快速参数拟合方法来实现葡萄糖代谢率及其误差的快速计算, 为单个被试自身及单个被试与单个被试相互间基于单个 Voxel 的统计对照的临床应用提供可能.

## 1 理论模型

### 1.1 FDG 模型

FDG 和葡萄糖(Glc)在脑内代谢的动力学可分别由图 1 中的上、下两图表示, 它们是三室模型<sup>[1]</sup>, 第 1 室描述血池部分, 代表 FDG(或 Glc)在

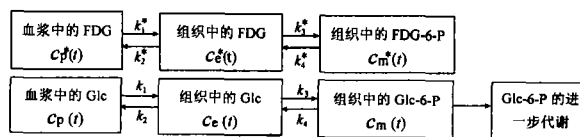


图 1 FDG 和葡萄糖在脑内代谢的动力学三室模型

血浆中的沉积; 第 2, 3 室相应表示 FDG(或 Glc)、6 磷酸 FDG(FDG-6-P, 或 6 磷酸 Glc, Glc-6-P)在组织中的沉积. 发生在第 1, 2 室之间的过程反映 FDG

2001-04-06 收稿, 2001-05-22 收修稿稿

\* 国家重点基础研究发展规划资助项目(G19990504000)

E-mail: wuyg@ihep.ac.cn

(或 Glc)对血脑屏障的穿越;发生在第2, 3室之间的过程表征如下化学反应, FDG(或 Glc)磷酸化为 FDG-6-P(或 Glc-6-P)和 FDG-6-P(或 Glc-6-P)水解还原为 FDG(或 Glc). 对于 Glc, 在形成 Glc-6-P 后除了可水解还原为 Glc 外, 还可以进一步代谢, 但对于 FDG, 没有后一过程.

图1中,  $c_p^*(t)$ 表示FDG在血浆中的浓度,  $c_e^*(t)$ 为FDG在组织中的浓度,  $c_m^*(t)$ 为FDG-6-P在组织中的浓度.  $k_1^*$ ,  $k_2^*$ 分别表示FDG从血浆向组织中的迁移率和从组织向血浆中的迁移率,  $k_3^*$ 和  $k_4^*$ 分别表示在组织中FDG磷酸化为FDG-6-P的速率和FDG-6-P水解还原为FDG的速率. 不带\*的为Glc相应的浓度和迁移(速)率. 在稳态假设情况下,  $k_1^*$ 等均为常数, 从而有如下方程

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}c_e^*(t) &= k_1^*c_p^*(t) - (k_2^* + k_3^*)c_e^*(t) + k_4^*c_m^*(t), \\ \frac{d}{dt}c_m^*(t) &= k_3^*c_e^*(t) - k_4^*c_m^*(t).\end{aligned}$$

此方程的解为

$$\begin{aligned}c_e^*(t) &= \frac{k_1^*}{\alpha_2 - \alpha_1} \{ (k_4^* - \alpha_1)e^{-\alpha_1 t} + \\ &\quad (\alpha_2 - k_4^*)e^{-\alpha_2 t} \} \otimes c_p^*(t), \\ c_m^*(t) &= \frac{k_1^*k_3^*}{\alpha_2 - \alpha_1} \{ e^{-\alpha_1 t} - e^{-\alpha_2 t} \} \otimes c_p^*(t),\end{aligned}$$

式中 $\otimes$ 表示卷积,

$$\begin{aligned}\alpha_1 &= \frac{1}{2} \{ k_2^* + k_3^* + k_4^* - \\ &\quad \sqrt{(k_2^* + k_3^* + k_4^*)^2 - 4k_2^*k_4^*} \}, \\ \alpha_2 &= \frac{1}{2} \{ k_2^* + k_3^* + k_4^* + \\ &\quad \sqrt{(k_2^* + k_3^* + k_4^*)^2 - 4k_2^*k_4^*} \}.\end{aligned}$$

从而可以得到在组织中的总放射性活度为

$$\begin{aligned}c_i^*(t) &= c_e^*(t) + c_m^*(t) \\ &= (B_1e^{-\alpha_1 t} + B_2e^{-\alpha_2 t}) \otimes c_p^*(t),\end{aligned}\quad (1)$$

式中

$$B_1 = \frac{k_1^*}{\alpha_2 - \alpha_1} \{ k_3^* + k_4^* - \alpha_1 \},$$

$$B_2 = \frac{k_1^*}{\alpha_2 - \alpha_1} \{ \alpha_2 - k_3^* - k_4^* \},$$

$c_i^*(t)$ 通常又称为输出函数. 由(1)式估计出速率常数  $k_1^*$  到  $k_4^*$  后, 则可计算生理常数 LCMRGlc<sup>[1]</sup>

$$R = \frac{1}{LC} \frac{k_1^*k_3^*}{k_2^* + k_3^*} c_p, \quad (2)$$

其中  $LC$  为归总常数, 集中表示 FDG 与 Glc 在传输和磷酸化过程中的差异,  $c_p$  为血浆中 Glc 的浓度, 可通过抽血来测量.

## 1.2 输入函数模型

对 FDG 在血浆中的浓度  $c_p^*(t)$  时间变化曲线, 需要模型化为输入函数. 临床研究中通过动态抽血来测量, 我们的计算机模拟研究采用文献[5]中定义的三指数参数化模型

$$c_p^*(t) = [A_1t - A_2 - A_3]e^{\lambda_1 t} + A_2e^{\lambda_2 t} + A_3e^{\lambda_3 t}, \quad (3)$$

式中的  $A_1$  和  $\lambda_1$  等均为常数. 此模型是通过归纳大量的动态抽血数据而得到的, 因而可以反映真实情况.

## 2 参数拟合误差计算公式

常用的参数拟合方法有最小二乘法和最大似然法等, 在 Gauss 分布情况下, 前者与后者是等价的. 当实验观测数据的理论期待值是待拟合参数的线性函数时, 参数估计值也将是实验观测值的线性函数, 其误差可通过线性函数的误差传递公式求得. 但对于非线性的情况, 此方法不适用, 需要采用大样本最大似然参数估计值置信区间方法<sup>[6,7]</sup>. 该方法的原理是, 在大样本情况下, 未知参数  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n)$  的最大似然估计值  $\hat{\boldsymbol{\theta}} = (\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2, \dots, \hat{\theta}_n)$  渐近服从  $n$  维 Gauss 分布,

$$p(\hat{\boldsymbol{\theta}}; \boldsymbol{\theta}) \rightarrow n(\hat{\boldsymbol{\theta}}; \boldsymbol{\theta}, \mathbf{V}_\theta)$$

式中  $\mathbf{V}_\theta$  为协方差矩阵, 其逆矩阵的第  $ij$  元素可近似为

$$\omega_{ij}(\boldsymbol{\theta}) = -\frac{\partial^2}{\partial \theta_i \partial \theta_j} \ln L(\boldsymbol{\theta}), \quad (4)$$

其中  $L(\boldsymbol{\theta})$  为似然函数, 与最小二乘目标函数  $\chi^2(\boldsymbol{\theta})$  有如下关系:  $\ln L(\boldsymbol{\theta}) = -\chi^2(\boldsymbol{\theta})/2 + C$ ,  $C$

是与  $\theta$  无关的常数. 因而在拟合出参数估计值  $\hat{\theta}$  后, 将(4)式中参数真值  $\theta$  用此值代替, 便可求得协方差矩阵  $V_{\theta}$ , 从而计算出参数估计值  $\hat{\theta}$  的误差.

### 3 计算方法和结果

在我们的研究中, 输入和输出函数观测值分别用(3)和(1)式来产生, 所用的输入函数和输出函数的参数为:  $A_1 = 851.1225$ ,  $A_2 = 20.8113$ ,  $A_3 = 21.8798 \mu\text{Ci}^1/\text{mL}$ ,  $\lambda_1 = -4.133859$ ,  $\lambda_2 = -0.01043449$ ,  $\lambda_3 = -0.1190996 \text{ min}^{-1}$ ;  $k_1^* = 0.102$ ,  $k_2^* = 0.1300$ ,  $k_3^* = 0.0620$ ,  $k_4^* = 0.0068 \text{ min}^{-1}$ ,  $c_p = 91.9 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ ,  $LC = 0.418$ , 从而所用的代谢率的真值  $R = 7.2415$ . PET 数据取样次数为 22, 扫描时间顺序为 10 个 12 s 扫描, 2 个 0.5 min 扫描, 2 个 1 min 扫描, 1 个 1.5 min 扫描, 1 个 3.5 min 扫描, 2 个 5 min 扫描, 1 个 10 min 扫描和 3 个 30 min 扫描. 对输入函数的数值, 取扫描时间段中点  $\left(t'_j = \frac{1}{2}(t_j + t_{j+1})\right)$  (3)式中的函数值  $c_p^*(t'_j)$ ; 对输出函数的数值, 取扫描时间段  $(t_j \sim t_{j+1})$  内的积分平均  $\bar{c}_i^*(t'_j)$ , 即在  $t_j$  到  $t_{j+1}$  时间段内对输出函数(1)式积分, 然后再除以扫描时间长度  $\delta t_j (= t_{j+1} - t_j)$ .

在模拟和计算中, 为简化起见, 我们只考虑拟合输出函数中的代谢参数, 而将输入函数中的参数看作是已知的, 因而只考虑输出函数的噪声影响. 输出函数的噪声通常取为 Poisson 分布型的, 即

$$\sigma^2(t'_j) = \alpha \times \bar{c}_i^*(t'_j) / \delta t_j, \quad (5)$$

式中  $\alpha$  称为输出函数的噪声水平. 模拟计算中的随机数的产生利用了欧洲核子中心程序库(CERN program library<sup>2)</sup>, 简程 CERN 库), 参数拟合及误差近似计算采用 CERN 库中的 Minuit 程序包<sup>3)</sup>来同时完成.

我们分别用模拟法和近似公式法模拟和计算了 9 个不同的输出函数噪声水平 ( $\alpha = 0.1, 0.2, 0.5, 0.7, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0$ ) 下的数据所得的代谢参数及其误差,  $\alpha$  小于 4.0 可以满足临床动态 PET 实验要求. 两种方法中, 拟合采用相同的权重最小二乘函数, 其权重取(5)式定义的噪声的倒数. 模拟法中, 分别计算每个时间点的  $\bar{c}_i^*(t'_j)$ , 对每一个输出函数噪声水平, 由公式(5)可得到相应的噪声  $\sigma^2(t'_j)$ . 在大计数的近似下, Poisson 分布可用 Gauss 分布来代替, 这样可方便计算而不影响模拟结果. 以  $\bar{c}_i^*(t'_j)$  为 Gauss 分布的均值,  $\sigma^2(t'_j)$  为 Gauss 分布的标准偏差, 采用 CERN 库中随机数产生器可模拟产生此噪声水平下  $\bar{c}_i^*(t'_j)$  的测量值, 所产生的事例数均为 1000 个. 分别拟合每个事例, 得到每个噪声水平下一组 LCMRGlc 值, 样本平均值为其主值, 样本均方差为其误差. 近似公式法中, 对输出函数观测值未加噪声. 在 9 种不同的输出函数噪声水平下, 近似计算方法和模拟方法给出的葡萄糖代谢率及其相对误差见表 1.

表 1 葡萄糖代谢率及其相对误差

噪声水平 $\alpha$	葡萄糖代谢率		相对误差/%	
	模拟法	近似公式法	模拟法	近似公式法
0.1	7.2248	7.2412	4.041	4.017
0.2	7.2175	7.2399	5.706	5.602
0.5	7.1606	7.2401	9.046	8.776
0.7	7.1384	7.2401	10.72	9.818
1.0	7.1102	7.2392	12.21	11.30
1.5	7.0710	7.2394	14.15	12.67
2.0	7.0823	7.2392	15.43	14.71
3.0	7.0125	7.2392	17.09	16.98
4.0	6.9286	7.2392	18.77	18.56

1)  $1\text{Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$

2) 有关 CERN 库的用法说明及源程序可免费从网址 <http://user.web.cern.ch/user/Index/Computing.html> 查询和下载. 有关资料也可向 "CERN Program Library Office, CERN-IT Division, CERN, CH-1211, Geneva 21, Switzerland" 免费索取

3) Minuit 程序包的说明见 James F. Minuit-Function minimization and error analysis. CERN D506 (long writeup), 1994. 获取方法同 2)

#### 4 讨论

从表1中可以看出在输出函数噪声水平小于4.0的情况下,近似方法给出的误差与精确模拟法给出的基本相同,说明此方法是可靠的.而计算误差所需计算机时,前者只是后者的1%.结合广义最小二乘法等快速参数拟合方法,可以实现基于Voxel的葡萄糖代谢率及其误差计算,为单个被试自身及单个被试与单个被试相互间的统计对照提供了可能.

#### 参 考 文 献

- Huang S C, et al. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am J Physiol*, 1980, 238: E69
- Patlak C S, et al. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metabol*, 1983, 3: 1
- Frackowiak R S J, et al. *Human Brain Function*. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1997
- Feng D G, et al. An evaluation of the algorithms for determining local cerebral metabolic rates of glucose using positron emission tomography dynamic data. *IEEE Trans Med Imag*, 1995, 14(4): 697
- Feng D G, et al. Models for computer simulation studies of input functions for tracer kinetic modeling with positron emission tomography. *Int J Biomed Comput*, 1993, 32: 95
- Eadie W T, et al. *Statistical Methods in Experimental Physics*. Amsterdam and London: North-Holland Publishing Co, 1971
- Lyons L. *Statistics for Nuclear and Particle Physicists*. Cambridge, London, New York, New Rochelle, Melbourne, Sydney: Cambridge Univ Press, 1986

## 从原子层次揭示晶体过热时的熔化机制

——卢柯等从事的晶体熔化及过热研究受国际同行瞩目

晶体熔化是最常见的自然现象,与材料的制备和性能密切相关.通常情况下,过冷液态可以亚稳态存在而不发生凝固,但实现高于熔点的过热却相当困难.因此过热成为学者们关注的一个基本科学问题.

世界各国学者近年来先后提出了多种晶体过热极限理论.中国科学院金属研究所材料科学国家重点实验室卢柯博士和金朝晖博士等近年来一直致力于这一领域的实验与理论研究,取得了多项创新性成果,1998年提出了晶体熔化的均匀形核灾变动力学极限理论.最近,他们与德、美两国学者合作通过计算模拟从原子层次揭示了晶体在极限过热时的熔化过程机制,从理论角度阐明了现有多种晶格失稳熔化机制之间的内在联系.美国《Phys Rev Lett》于2001年7月30日刊出了他们的研究成果.

剑桥大学材料学家罗伯特-坎在2001年10月4日出版的《Nature》上对卢柯研究组的最新进展进行了评述.罗伯特-坎教授评价主要体现在以下几个方面:

(1) 长期以来,关于熔化的林德曼判据和玻恩判据的微观机制(熔化判据)一直存在着分歧.此项工作第一次证明,对于无表面的理想晶体,这两种熔化判据与均匀形核灾变判据是统一的.

(2) 这一计算模拟结果不但证明了多种熔化判据的统一,还揭示出在熔化过程中几种机制的内在联系,从原子尺度上展示了过热晶体熔化的一个完整图像.

(3) 此工作揭示了在晶体过热极限温度时原子团的特性与远低于平衡熔点时固体表面的特性相似,这一发现解决了长期以来关于熔化及过热机制中的一个基本问题.

这些研究结果将晶体熔化的林德曼热振幅判据、玻恩刚性失稳机制和动力学均匀形核失稳机制紧密联系起来,提供了过热晶体熔化的完整图像,大大深化了人们对晶格热稳定性的认识,为进一步理解和利用材料的过热行为提供了理论基础.

(供稿:靳达申)