

文章编号: 1671-7104(2022)04-0454-05

# PET/CT动物实验相关问题的思考

【作者】 谷晓芳, 鲍雅晴, 贺丽萍

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京市, 100081

【摘要】 PET/CT成像可反映活体的生理代谢过程, 仅靠模体实验无法模拟生理代谢情况。在对PET/CT产品进行系统确认时, 可以考虑动物实验。获得的研究数据可用于PET/CT产品的可行性、有效性、安全性评价, 作为研究资料或临床评价资料的支持性文件在产品注册或注册变更时提交。阐述了动物实验的作用和优势, 提出了应关注的问题, 列举了相关研究示例, 为PET/CT产品的验证确认及产品评价提供参考。

【关键词】 PET; PET/CT; 动物实验; 产品评价; 产品确认

【中图分类号】 R197.39

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1671-7104.2022.04.021

## Consideration on Animal Experiment in PET/CT

【Writers】 GU Xiaofang, BAO Yaqing, HE Liping

Center for Medical Device Evaluation, NMPA, Beijing, 100081

【Abstract】 PET/CT imaging can reflect the physiological metabolic process in living body which is the model experiment incapable to simulate. Animal experiment may be considered for systematic validation of PET/CT products. The obtained research data can be used to evaluate the feasibility, effectiveness and safety of PET/CT products, and be submitted as supporting documents for research data or clinical evaluation data when doing product registration or alteration registration. In this study, the functions and advantages of animal experiments were expounded, and relevant research cases were given as well as the issues that should be paid attention to. It can be a reference for the validation and review of PET/CT products.

【Key words】 PET, PET/CT, animal experiment, product review, product validation

### 0 引言

由于生物医学研究的特殊性, 大量的研究不宜在人体上直接进行, 需要在动物模型上来完成, 如确定疾病的致病因素、观察疾病的发生与发展过程、新药的研发、医疗器械的验证确认等。实验动物可作为人类“替身”得出许多高价值的研究数据。动物模型在生物医学研究中发挥着重要作用<sup>[1-5]</sup>。

### 1 PET动物实验概述

在临床研究中, 有专用于小动物研究的正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET)<sup>[6-11]</sup>, 小动物专用PET的孔径通常在15~25 cm<sup>[12]</sup>, 常用于小鼠、大鼠等小型动物的研究。使用较大型的动物 (如

兔子、犬类、猪等) 进行科学研究时, 无法在小动物PET上进行, 通常使用用于人体的PET/CT<sup>[13-21]</sup>。在PET/CT产品研制过程中, 如全新制造商研制的首款产品或产品批准上市后发生重大改变 (如软件功能、重要部件变化等) 时, 有可能需要动物实验对产品进行验证和确认。

### 2 PET/CT产品验证确认的三种方式

在对PET/CT最终产品进行验证确认时, 可以采用的方式有模体实验、动物实验和人体试验三种主要方式。PET成像是在细胞和分子水平上对活体状态下的生理代谢过程进行定性和定量研究, 记录分子或细胞内的放射性药物时空分布<sup>[22]</sup>, 因此, 无法通过模体实验模拟生理代谢情况对PET功能成像进行验证, 同时进行大规模的人体试验受到较复杂的条件和较高成本等制约, 而动物实验在综合考虑成本、设施等条件情况下, 可对设备进行较为全面的验证

收稿日期: 2021-08-13

基金项目: 国家重点研发计划“全数字PET非临床和临床评价方法研究”(2019YFC0118905)

作者简介: 谷晓芳, E-mail: guxf@cmde.org.cn

确认。

## 2.1 模体实验

模体实验是静态成像，可以指定实验条件，容易识别伪影，实验结果易于判断，能在PET图像上直观地确认关键技术变化带来的性能指标影响，可以方便地进行定量测量和对比。模体实验方法简单，成本低廉。但是模体实验的缺点在于无法还原人体真实的生理代谢变化的分布，对于人体特异的疾病或生理状态无法直接模拟，模体数据到临床图像之间，无法直接地画上等号。

## 2.2 人体试验

人体临床研究取得的数据可以更充分地评价系统的有效性、安全性，对图像质量、临床 workflow、产品安全性等评价更加有效和全面。但是人体临床研究数据的获得有一定困难，如研究机构通常没有大型场地供安装PET/CT设备，另外进行人体临床研究需要经历伦理审查、志愿者招募等复杂的过程。PET/CT成像过程中需注射放射性药物，志愿者招募通常并不容易。整个过程需要耗费大量的人力和物力资源，时间成本也较高。

## 2.3 动物实验

相较以上两种方式，动物实验有以下优势：

第一，可以很好地模拟活体内生理和病理过程，比如模体实验很难模拟的PET动态参数成像的生理灌注过程，使用动物模型实验可以充分地还原动态参数成像中肺循环到体循环的完整的血流灌注，动物实验可以补充模体实验的不足部分。

第二，动物模型的完整实验及 workflow 验证有助于确认样机整体状态的可靠性和稳定性。通常系统集成测试环节仅关注系统设计缺陷，没有充分考虑临床使用场景，部分系统的设计缺陷需要真正还原临床应用场景才可能被发现。同时在临床试验样机装机前，进行动物实验可完整地测试验证 workflow，有助于充分测试临床典型 workflow，并对整机状态进行验收确认。

第三，使用体积较小的动物可以更为严苛地测试系统空间分辨率等性能。比如，小鼠的解剖结构在尺度上为人体尺度的几百分之一，如果某一系统可以将小鼠的超微生理代谢分布予以细致的成像，将结果作为分辨率性能好的有力证据。

第四，动物实验和人体试验相比成本更低。进行大规模的人体试验需要较复杂的条件和高昂的成本。

动物实验的劣势：和模体实验相比成本更高；动物的生理、病理状态会影响图像结果，需要有经验的医生加以鉴别；动物模型的准备需要专业团队。

## 3 动物实验在PET/CT产品评价中的作用

对于没有PET/CT产品研发经验的全新制造商，在研制第一款PET/CT产品时可以考虑用动物实验进行验证。另外，研制产品和已上市同类产品相比发生重大变化时，如设备采用全新的工作原理和结构设计，属于全新设备，国内市场上没有与之类似的上市设备；设备采用了新的关键器件，该器件具有全新的技术特性，其对设备的应用和操作产生了较大的影响，所获得的影像质量也有很大区别；在原有的基础上开发了新的临床应用领域等情况<sup>[26-28]</sup>，可以考虑采用动物实验进行验证。

### 3.1 主要验证目的

通常，动物实验可以从可行性验证、有效性验证、安全性验证三方面展开。①可行性：通常可行性研究是对产品设计合理性、可操作性、可用性等方面进行整体确认，动物实验可用于PET/CT产品系统整体可行性验证。②有效性：设计合理的动物实验可支持产品的有效性（包括性能和功能），如验证PET/CT产品的图像质量、临床 workflow 等。③安全性：通过动物实验可以识别非预期的风险，识别产品设计是否有缺陷，实验过程中是否有新的引入风险，必要时对产品进行完善和改进，采取进一步的风险控制措施。有时实验目的无法严格划分界限，一项动物

实验可能同时对三个方面进行评价<sup>[25]</sup>。

### 3.2 申报资料的准备

动物实验的图像比模体实验更接近临床人体图像。提供产品注册申报资料时,可作为研究资料或临床评价资料的支持性文件。在研究资料中,动物实验可作为模体实验的补充,例如多床拼接性能的验证、新算法图像质量的验证、延时成像、动态成像等功能的验证资料;在临床评价资料中,动物实验资料可作为评价产品性能和功能的支持资料。

动物实验资料可以是上述为产品进行可行性、有效性和安全性验证专门设计的动物实验,也可以是申报产品进行药物研发或其他科学研究中获取的动物实验资料。虽然后者的实验目的并非直接验证PET/CT产品的功能和性能,但PET/CT设备的图像质量等性能有助于评价药物在体内的代谢分布情况,展现药物的生理代谢特性,实验过程中取得的图像对于评价设备是有帮助的,在合适的情况下,也可用于注册申报资料中对申报产品进行评价。

## 4 PET/CT动物实验设计需考虑的问题

### 4.1 人体试验差异分析

在动物与人体之间,PET/CT产品验证时存在差异,采用动物实验评估PET/CT的性能和功能时,可先对动物模型、评价指标等与人体的差异性、相似性等进行分析,可利用已有文献信息、前代产品的研究资料等。

### 4.2 实验前提

在开展动物实验前,需充分开展实验室研究,不宜采用动物实验替代实验室研究。在进行动物实验之前,应经过充分的模体研究测试、非活体研究、计算机模拟等测试。

### 4.3 实验动物的选择

在选择动物时,应考虑与人体的相似性和评价指标的合理性,根据不同的实验目的选择适宜的实验动物。

例如,在PET/CT系统整机的验证上,考虑更充分地模拟人体扫描场景,进行多床位扫描

时,建议动物类型上优先考虑体型较大的动物,如选用猪进行系统验证。而在验证系统的图像质量时,动物体型越小,对设备分辨率、灵敏度等要求更高,越小的动物越能显示系统图像质量的优越性。

### 4.4 实验动物的数量

对于PET/CT产品验证的动物实验,考虑到动物实验作为模体实验的补充,或人体临床试验之前产品可行性验证、安全有效验证的补充,对实验动物的数量一般不作要求。

### 4.5 实验过程的记录

实验过程中应完整记录整个实验过程中所有原始信息资料,包括完整的过程记录、照片/影像资料等。并按照评价要求对各项指标的评价结果进行汇总分析,形成评价结论。考虑动物的解剖结构、生理特征和人体有差异,需要由有相关动物实验经验的人员对图像进行解读。

### 4.6 监管及伦理要求

动物实验应符合相关监管要求和伦理要求。需遵循动物实验的“替代(replacement)、减少(reduction)和优化(refinement)”原则,即3R原则。实验过程中应尊重动物生命,保护动物福利。

## 5 PET/CT动物实验示例

### 5.1 动态采集验证

图1为一只正常兔子的动态最大强度投影(maximum intensity projection, MIP)图,此系列图像通过每秒一帧的全身动态重建,可以观察到药物从兔子耳缘静脉经上腔静脉进入右心,经肺循环后,回到左心,通过主动脉泵出到各动脉,灌注全身各脏器的过程。生物体是一个复杂的环境,不同器官组织对物质的摄取和代谢均有差异。动物实验的动态采集可以比较直观地显示出显像剂在体内各个组织的动态变化过程,而模体实验由于缺乏动态的摄取和代谢过程,无法反映出动态采集的特征。

### 5.2 超长延迟成像验证

图2为一只正常兔子的MIP图,此系列图像



通过注射后不同时间点的图像采集,可以观察到兔子的肝部、盲肠、皮肤等摄取随时间推移而下降,而肌肉摄取逐渐上升等现象。由于动物各个组织对显像剂摄取和代谢的速率不同,不同组织中显像剂浓度达到最大摄取值的时间点不同,针对不同组织的成像,选择最佳的时间点有助于获得良好的图像和结果。而模体实验在不同时间点的差异只与显像剂所用正电子核素的衰变有关,与生物组织代谢无关。

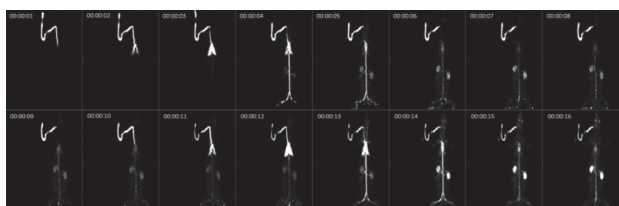


图1 兔子动态成像

Fig.1 Dynamic imaging of the rabbit

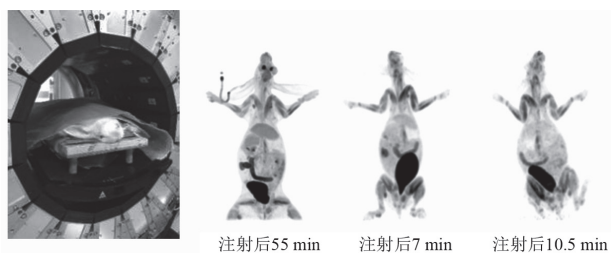


图2 兔子延迟成像

Fig.2 Delayed imaging of the rabbit

### 5.3 多床采集功能验证

图3为一只猪的PET/CT图像,猪的体型较大,需要采集多床位进行拼接。此套图像经三床位采集而得,图像上无明显伪影,验证了多床采集功能正常。动物实验中动物各组织对显像剂的摄取和代谢是随时间而动态变化的,因而对于图像的扫描和拼接要求相较于模体实验更为严苛,因此这一性能特征单用模体实验验证是不充分的。

### 5.4 病灶检测能力验证

图4为一只肝部种植肿瘤的兔子,该肿瘤兔的肝部种植肿瘤清晰可辨认;且从横断面图像上,进一步可以辨认出疑似种植时遗留在兔子腹壁的少量肿瘤组织,进一步证明了设备的病灶检测能力。

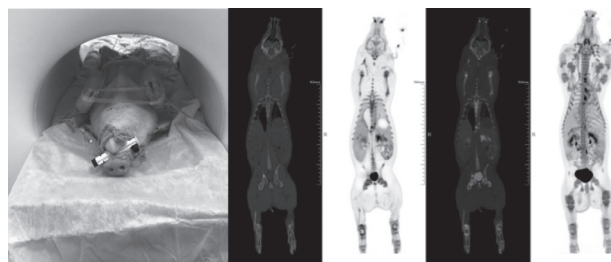


图3 通过扫描猪验证多床采集功能

Fig.3 Verification of multi-bed acquisition function by the pig

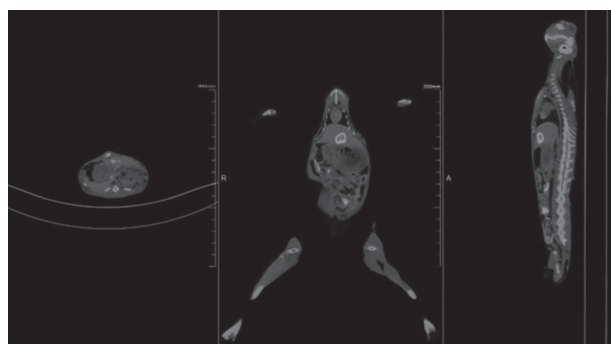


图4 兔子肝部肿瘤图像

Fig.4 Images of liver tumor in the rabbit

上述示例中动物实验的主要目的是对产品的可行性和有效性进行验证,考虑动物实验是对临床工作流的完整测试,可以模拟临床真实使用场景,有助于发现系统集成测试环节无法发现的设计缺陷、安全隐患等问题,可同时评价产品的安全性。

## 6 总结

对于PET/CT产品来说,模体实验不能反映活体中放射性药物代谢分布情况,动物实验可以弥补这一不足,作为模体实验的补充,用于验证产品的整体可行性非常有意义。但动物的生理结构和人体存在差异,所以不可以简单地将动物实验和人体试验等同。在动物实验的方案设计和性能指标的评估上,需要充分考虑动物实验和人体试验的差异。动物实验并不能完全替代人体试验,或直接作为临床人体图像证据。在必要的情况下,还需要在人体上进行验证。

### 参考文献

- [1] NYBÄCK H, NORDBERG A, LÅNGSTRÖM B, et al. Attempts to visualize nicotinic receptors in the brain of

- monkey and man by positron emission tomography[J]. Prog Brain Res, 1989, 79: 313-319.
- [2] TAKECHI H, ONOE H, IMAMURA K, et al. Brain activation study by use of positron emission tomography in unanesthetized monkeys[J]. Neurosci Lett, 1994, 182(2): 279-282.
  - [3] TSUJIMOTO T, OGAWA M, TSUKADA H, et al. Activation of the insular and opercular regions of the monkey by drinking as revealed by positron emission tomography[J]. Neurosci Lett, 1999, 261(3): 135-138.
  - [4] NÅGREN K, HALLDIN C, SWAHN C G, et al. [ $^{11}\text{C}$ ] metaraminol, a false neurotransmitter: preparation, metabolite studies and positron emission tomography examination in monkey[J]. Int J Nucl Med Biol, 1996, 23(3): 221-227.
  - [5] DANIELSEN E H, SMITH D F, GEE A D, et al. Cerebral 6-[(18F)fluoro-L-DOPA (FDOPA) metabolism in pig studied by positron emission tomography[J]. Synapse, 1999, 33(4): 247-258.
  - [6] MYERS R. The biological application of small animal PET imaging[J]. Nucl Med Biol, 2001, 28(5): 585-593.
  - [7] JEAVONS A P, CHANDLER R A, DETTMAR C A R, et al. A 3D HIDAC-PET camera with sub-millimetre resolution for imaging small animals[J]. IEEE Trans Nucl Sci, 1999, 46(3): 468-473.
  - [8] LECOMTE R, CADORETTE J, RICHARD P, et al. Design and engineering aspects of a high resolution positron tomograph for small animal imaging[J]. IEEE Trans Nucl Sci, 1994, 41(4): 1446-1452.
  - [9] MYERS R, HUME S. Small animal PET[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2002, 12(6): 545-555.
  - [10] TAVERNIER S, BRUYNDONCKX P, SHUPING Z. A fully 3D small PET scanner[J]. Phys Med Biol, 1992, 37(3): 635-643.
  - [11] WEBER S, TERSTEGGE A, HERZOG H, et al. The design of an animal PET: flexible geometry for achieving optimal spatial resolution or high sensitivity[J]. IEEE Trans Med Imaging, 1997, 16(5): 684-689.
  - [12] 朱朝晖. 用于小动物实验研究的微型正电子发射断层扫描技术[J]. 现代仪器与医疗, 2001(4): 1-4.
  - [13] ECKERNÅS S A, AQUILONIUS S M, BERGSTRÖM K, et al. The Use of Positron Emission Tomography for the Evaluation of Choline Metabolism in the Brain of the Rhesus Monkey[M]. New York: Plenum Press, 1986.
  - [14] ONOE H, KOMORI M, ONOE K, et al. Cortical networks recruited for time perception: a monkey positron emission tomography (PET) study[J]. Neuroimage, 2001, 13(1): 37-45.
  - [15] ROSA-NETO P, DOUDET D J, CUMMING P. Gradients of dopamine D1- and D2/3-binding sites in the basal ganglia of pig and monkey measured by PET[J]. Neuroimage, 2004, 22(3): 1076-1083.
  - [16] MALMQUIST J, VARNÅS K, SVEDBERG M, et al. Discovery of a novel muscarinic receptor PET radioligand with rapid kinetics in the monkey brain[J]. ACS Chem Neurosci, 2018, 9(2): 224-229.
  - [17] HASHIMOTO F, OHBA H, OTE K, et al. Denoising of dynamic sinogram by image guided filtering for positron emission tomography[J]. IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci, 2018, 2(6): 541-548.
  - [18] XU Y, MIAO X, RAVENSTIJN P, et al. Translational model-informed dose selection for a human positron emission tomography imaging study of JNJ-54175446, a P2X7 receptor antagonist[J]. Clin Transl Sci, 2020, 13(2): 309-317.
  - [19] SGAMBATO V. Breathing new life into neurotoxic-based monkey models of Parkinson's disease to study the complex biological interplay between serotonin and dopamine[J]. Prog Brain Res, 2020, 261: 265-285.
  - [20] TADDEI C, MORSE C L, KIM M J, et al. Synthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]PS13 and evaluation as a PET radioligand for cyclooxygenase-1 in monkey[J]. ACS Chem Neurosci, 2021, 12(3): 517-530.
  - [21] TASHIMA H, YOSHIDA E, IWAO Y, et al. Development of a multi-use human-scale single-ring OpenPET system[J]. IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci, 2020(99): 1.
  - [24] 王荣福. PET/CT分子影像新技术在肿瘤中的应用[J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(10): 727-729.
  - [25] 医疗器械动物试验研究技术审查指导原则 第一部分: 决策原则 (2019年第18号) [EB/OL]. (2019-04-19) [2021-07-19]. <https://www.cmde.org.cn/CL0112/19031.html>.
  - [26] HASHIMOTO F, OHBAH, OTE K, et al. Dynamic PET image denoising using deep convolutional neural networks without prior training datasets[J]. IEEE Access, 2019, 7(99): 96594-96603.
  - [27] 杜毓菁, 王荣福. 全景PET/CT的研究进展及轴向视场的新突破[J]. CT理论与应用研究, 2018, 27(5): 675-682.
  - [28] 正电子发射X射线计算机断层成像系统注册技术审查指导原则 (2020年第13号) [EB/OL]. (2020-03-10) [2021-07-19]. <https://www.cmde.org.cn/CL0112/20602.html>.