

研究放射性核素在体内迁移规律的数据分析软件

孙亮 李士骏

(苏州大学核医学院 苏州 215007)

摘要 核医学研究和新放射性药物的研制过程中会获得大量的实验数据。如何对这些数据进行分析,以得到所关心组织或器官内放射性核素的迁移规律是十分必要的。根据多指数项拟合的数学方法,(本工作描述了使用 Ms. Visual Basic 6.0 (VB6) 编制的软件 INDFIT 1.0 for Windows), 验算表明,该软件有一定的实用价值。

关键词 数据, 迁移规律, 软件, INDFIT 1.0

中图分类号 R851

在核医学研究和新放射性药物的研制过程中,人们往往获得的是某些组织或器官中放射性核素的量与时间的一一对应关系,也就是与一系列时间点对应的放射性活度或活度份额的数值。为了解核素在这些组织或器官中的迁移规律,对这些实验数据进行分析以获得它们之间的内在关系是十分必要的。

1 材料和方法

1.1 指数模式

放射性药物在体内某组织或器官中的迁移过程受许多因素的影响。这些因素包括药物的性质、组织或器官的种类及生理方面的个体差异等。因此,实验获得的数据是上述因素共同影响的结果。由于目前这些因素对药物在体内迁移影响过程中还缺乏足够的认识^[1,2],因此,ICRP第53号出版物对此进行了简化:假定放射性药物在体内某组织或器官内的迁移服从指数模式。需要注意的是,迁移过程包括廓清和吸收两部分。对于某种放射性药物,体内某些组织和器官可能只有廓清部分,而某些组织和器官可能既有廓清也有吸收。对于只有廓清部分的某组织或器官,放射性药物的迁移规律可近似用一个指数项或多个指数项的和表示。即

$$A(t) = A_0 \cdot F_s \cdot \sum_i a_i e^{-b_i t} \quad (1)$$

式中, $A(t)$ 表示注药后 t 时刻该组织或器官中放射性物质的量; A_0 表示初始注药量; F_s 为药物在该组织或器官的分布份额; 每一个指数项表示该组织或器官中药物廓清的一个成分(即隔室。所谓

隔室,是根据药物动力学实验数据能加以区分,并以特定速率清除有关物质的“代谢池”^[3])。若某组织或器官既有廓清也有吸收,则表明其在廓清的同时还接受其他组织或器官按指数规律转移到其中的放射性药物。因此,在表征放射性药物迁移规律的公式中,除了包含表示廓清部分的指数项外,还包含表示吸收部分的指数项。因此,对于上述两种情况,只要确定了所有的 a_i 和 b_i ,就可确定对应于该组织或器官的所有隔室的转移份额和转移速率。这样核医学实验数据的分析就转化为一个数学问题,即:如何利用实验数据确定系数 a_i 和 b_i 的值。

1.2 数据处理方法

利用所得的数据可作出活度、时间曲线。对于一种简单的情况,若某个具体的组织或器官只有一个转移成分,即一个隔室,那么严格地说实验获得的对应于一系列时间点的活度或活度份额的对数值在半对数坐标中应处于一条直线上。利用这条直线的斜率和截距很容易求出系数 a_i 和 b_i 的值。如果某组织或器官有多个转移成分,那么它们的转移速率之间必然有快有慢。对于转移速率快的成分(以下称快成分),其随时间的变化较快。对于转移速率慢的成分(以下称慢成分),其随时间的变化较慢。随着时间的增长,快成分对组织或器官中放射性药物滞留量的影响明显下降(相对于慢成分)。因此,在活度、时间曲线的“尾部”,也就是时间值较大处,快成分的影响已微乎其微。这时,组织或器官中放射性药物滞留量取决于慢成分。根据这一事实,可先利用活度、时间曲线“尾部”的若干数据点确定慢成分的系数,再除去这几个数据点,然后对剩下

第一作者:孙亮,男,1974年10月出生,2002年6月毕业于苏州大学放射医学与公共卫生学院,获医学硕士学位

收稿日期:初稿 2002-01-08,修回 2002-03-14

的数据点扣除这一慢成分贡献。这样可获得一个新的数据系列，然后对这个数据系列重复以上步骤，直至所有的数据点被去除为止。显然，由这一过程逐步确定的各个成分的转移速率是从慢到快的。根据这一思路，本文在软件设计时编写了专门的函数以实现这一算法。

2 软件介绍

INDFIT 1.0 for Windows 的大小为 1.37MB 菜单式操作，运行平台为 Windows98、Windows2000 或 WindowsNT，具有数据处理、作图及打印等功能。

2.1 软件结构框图

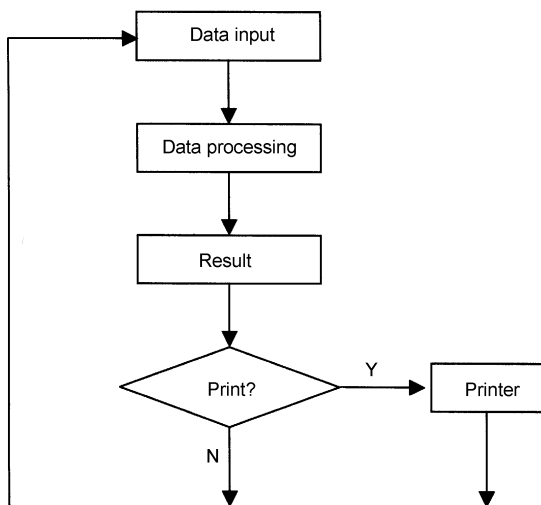


Fig.1 Frame Plot of INDFIT 1.0.

图 1 中数据输入部分可选择人工输入或直接以数据文件（支持文本文件格式）的形式输入数据。

数据输入软件后可通过作图功能绘出直角坐标

点线图。这时可进行数据分析。分析获得的函数关系式及按此关系式绘出的曲线及最大相对误差将输出到同一直角坐标系中，使用户获得直观的两条曲线的比较印象。另外，在每次数据分析结束后，INDFIT 1.0 会自动生成一个文本文件。该文件包括用户输入的数据、由分析获得的函数关系式算得的数据以及它们之间的相对误差。用户可通过查阅该文件详细了解每个数据点的情况。若对分析结果感到满意，则可利用打印功能将曲线及数据打印输出。在软件运行过程中，如有必要可随时退出。

2.2 软件的验算及结果

为方便比较，这里对根据已知函数关系导出的数据进行分析，即假定这些数据是通过实验获得的。以 ⁵⁷Co 标记的博莱霉素和维生素 B₁₂（口服，无冲击剂量）及 ⁹⁹Tc^m 标记的青霉胺为例。对于这 3 种药物分别选择“其余组织”、“全身”、“肾（皮质）”为待分析的组织或器官。有关的生物动力学数据均取自 ICRP 第 53 号出版物（如表 1 所示）。注：文中所指的“全身”，均不包括胃肠道内容物。

根据前述的指数模式及表 1 中的隔室参数，可得“其余组织”、“全身”和“肾（皮质）”中单位给药量（MBq）对应活度的函数表达式分别为

$$A_{\text{其余}}(t) / A_0 = 0.78e^{-1.66t} + 0.09e^{-0.35t} + 0.025e^{-0.014t} \quad (2)$$

$$A_{\text{全身}}(t) / A_0 = 0.07e^{-0.7t} + 0.63e^{-0.004t} \quad (3)$$

$$A_{\text{肾(皮质)}}(t) / A_0 = 0.41e^{-0.125t} - 0.41e^{-0.81t} \quad (4)$$

Tab.1 Biokinetic data for relative tissues or organs^[1,2]

Radiopharma-ceuticals	Tissue or organ	F _s	a	a	T	T
			(Absorption)	(Clearance)	(Absorption)	(Excretion)
⁵⁷ Co – labeled bleomycin	Remaining Tissues	0.89	5		0.87	10h
					0.10	2d
					0.03	60d
⁵⁷ Co – labeled vitamin B ₁₂	Whole body	0.7		0.9	1d	
				0.1	500d	
⁹⁹ Tc ^m -penicillamie	Kidneys (cortex)	0.4	1.0		1h	
				1.0		3d

需要注意,式(2)、式(3)和式(4)中时间 t 的单位分别为天(d)、天(d)和小时(h)。表1项目栏中 a (Absorption)为相应隔室的吸收份额; a (Clearance)为相应隔室的廓清份额; T (Absorption)为与吸收份额对应的半吸收期;

T (Excretion)为与廓清份额对应的半廓清期。

根据上列3式选取的一系列时间点 t_i ($i=1,2,\dots,30$)及由此算得的 $A_{\text{其余组织}}(t_i)/A_0$ 、 $A_{\text{全身}}(t_i)/A_0$ 和 $A_{\text{肾(皮质)}}(t_i)/A_0$ 列于表2。

Tab.2 Values of t_i and $A_{\text{Remaining Tissues}}(t_i)/A_0$, $A_{\text{Whole Body}}(t_i)/A_0$, $A_{\text{kidney (cortex)}}(t_i)/A_0$

t_i	$A_{\text{Remaining Tissues}}(t_i)/A_0$	$A_{\text{Whole Body}}(t_i)/A_0$	$A_{\text{kidney (cortex)}}(t_i)/A_0$
0.5	0.4405	0.6781	0.1177
1.0	0.2364	0.6622	0.1776
1.5	0.1424	0.6507	0.2157
2.0	0.0972	0.6422	0.2350
2.5	0.0740	0.6359	0.2421
3.0	0.0608	0.6311	0.2415
4.0	0.0469	0.6243	0.2277
5.0	0.0391	0.6196	0.2069
6.0	0.0340	0.6161	0.1848
7.0	0.0304	0.6131	0.1636
8.0	0.0278	0.6104	0.1443
9.0	0.0259	0.6079	0.1270
10.0	0.0245	0.6054	0.1116
11.0	0.0233	0.6029	0.0981
12.0	0.0225	0.6005	0.0861
13.0	0.0218	0.5981	0.0756
14.0	0.0212	0.5957	0.0664
15.0	0.0207	0.5933	0.0583
16.0	0.0203	0.5909	0.0512
17.0	0.0199	0.5886	0.0450
19.0	0.0193	0.5839	0.0347
21.0	0.0187	0.5792	0.0267
23.0	0.0181	0.5746	0.0206
25.0	0.0176	0.5700	0.0159
27.0	0.0171	0.5655	0.0123
29.0	0.0167	0.5610	0.0095
31.0	0.0162	0.5565	0.0073
33.0	0.0158	0.5521	0.0056
35.0	0.0153	0.5477	0.0043
37.0	0.0149	0.5433	0.0033

将表 2 中的数据输入 INDFIT 1.0，打印出的“其余组织”、“全身”和“肾（皮质）”原始数据的点线图分别示于图 2、图 3 和图 4。图中横坐标表示时间，纵坐标分别表示 $A_{\text{其余组织}}(t_i)/A_0$ 、 $A_{\text{全身}}(t_i)/A_0$ 和 $A_{\text{肾(皮质)}}(t_i)/A_0$ 。图 2、图 3 和图 4 中的小空心菱形代表原始数据点，虚线为数据点之间的连线，表示数据变化趋势。

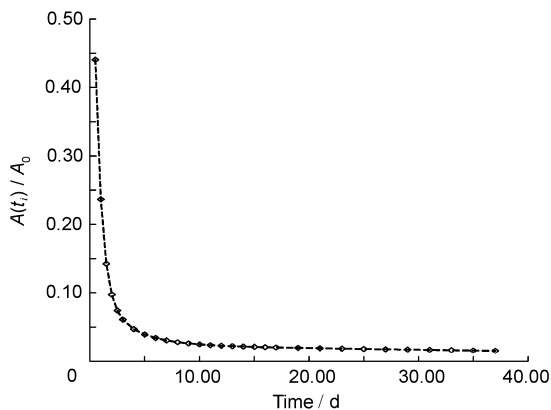


Fig. 2 Data points of “Remaining tissues”.

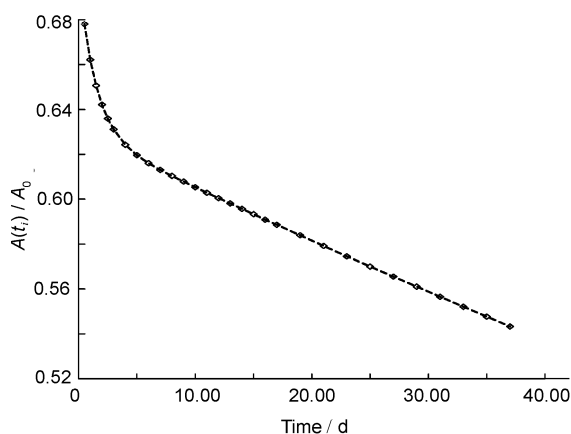


Fig. 3 Data points of “Whole body”.

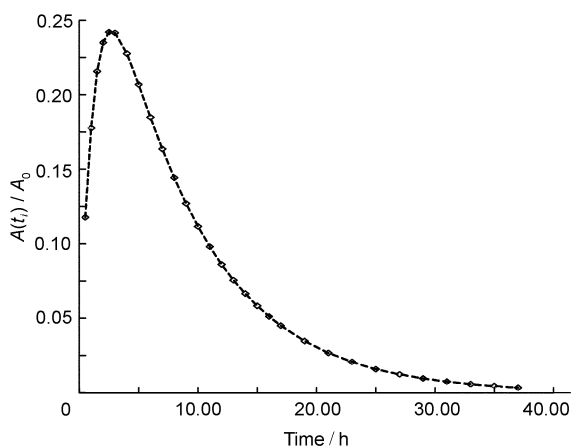


Fig. 4 Data points of “Kidneys (cortex)”.

为便于检验 INDFIT 1.0 的可靠性，不妨假设这时活度、时间表达式 (2) (3) (4) 为“未知”，表 2 中的数据是由“实验”获得，INDFIT 1.0 的任务是通过这些“实验”数据拟合出时间、活度关系式。从图 2 和图 3 中可以看出，“其余组织”和“全身”的数据值随时间增长呈单调下降的趋势。由此判断“其余组织”和“全身”不包含吸收成分，而且由于这两者的曲线中都存在一个明显的“拐点”（和单指数项的曲线相比）因此其廓清成分不止一个。对于图 4，可看到一个增长 最大值 下降的过程。由此判断“肾（皮质）”同时包含吸收成分和廓清成分，利用 INDFIT 1.0 分别对上述三套数据进行多指数项拟合，所得结果如下

$$\hat{A}_{\text{其余组织}}(t)/A_0 = 0.78e^{-1.67t} + 0.09e^{-0.35t} + 0.025e^{-0.014t} \quad (5)$$

$$\hat{A}_{\text{全身}}(t)/A_0 = 0.07e^{-0.7t} + 0.63e^{-0.004t} \quad (6)$$

$$\hat{A}_{\text{肾(皮质)}}(t)/A_0 = 0.41e^{-0.124t} - 0.41e^{-0.82t} \quad (7)$$

上列 3 式的系数均经数值修约。图 5、图 6 和图 7 分别是打印出的“其余组织”、“全身”和“肾（皮质）”的“实验”数据点线图与拟合数据点线图的比较图。图中横坐标表示时间，纵坐标分别表示 $A_{\text{其余组织}}(t_i)/A_0$ 、 $A_{\text{全身}}(t_i)/A_0$ 和 $A_{\text{肾(皮质)}}(t_i)/A_0$ ，黑点为拟合所得数据，实线为拟合所得数据的变化趋势。

在图 5、图 6 和图 7 上几乎看不到虚线和小空心菱形（被实线和黑点覆盖），直观地表明拟合后的

数据及其变化趋势与原始数据及其变化趋势之间的差别很微小。将式 (5) (6) (7) 分别与式 (2) (3) (4) 进行比较，可看到各式系数之间虽有差别但不大。用 INDFIT 1.0 对上述三套数据（“其余组织”、“全身”和“肾（皮质）”）进行分析后得到的数据与表 1 的“实验”数据之间的最大相对误差（绝对值）分别为 0.5%、0.01% 和 0.4%。

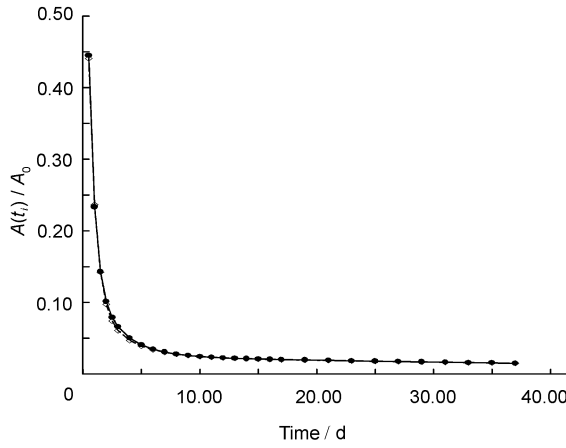


Fig. 5 Fitted data points of "Remaining tissues".

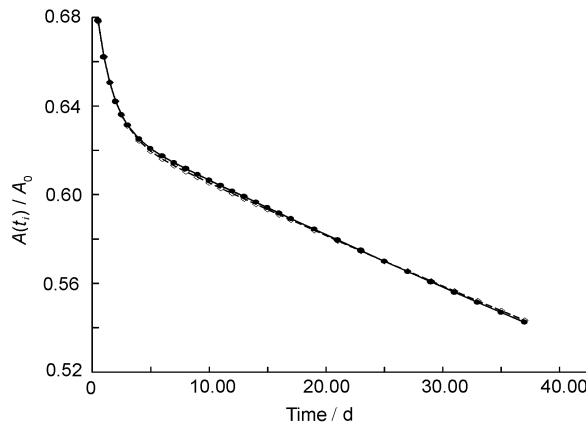


Fig. 6 Fitted data points of "Whole body".

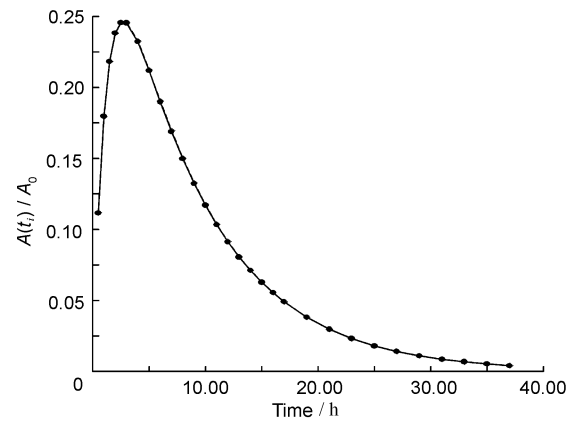


Fig. 7 Fitted data points of "Kidneys(cortex)".

Tab.3 Biokinetic data of "Remaining Tissues" obtained from INDFIT 1.0

F_s	a_1	a_2	a_3	λ_1 / d^{-1}	λ_2 / d^{-1}	λ_3 / d^{-1}	T_1 / h	T_2 / d	T_3 / d
0.895	0.87	0.10	0.03	1.6674	0.3474	0.0114	9.98	2.00	60.59

按照上述方法确定的“全身”、“肾(皮质)”的生物动力学参数如表 4 和表 5 所示。

获得诸如式 (5) (6) (7) 的拟合指数表达式后, 下一步就是通过表达式的系数及式 (1) 确定所关心器官对应的隔室个数、各个隔室的转移份额和转移速率。下面以“其余组织”为例说明具体的确定过程。由图 2、5 及式 (6) 可知, “其余组织”中放射性药物的转移由 3 个廓清成分共同支配。由式 (1) 可写出系数表达式如下

$$A_{\text{其余组织}}(t) / A_0 = F_s \cdot (a_1 e^{-I_{1,\text{eff}}t} + a_2 e^{-I_{2,\text{eff}}t} + a_3 e^{-I_{3,\text{eff}}t}) \quad (8)$$

式中, F_s 为分布份额; a_1 、 a_2 、 a_3 分别为第 1、2、3 隔室的廓清份额; $I_{1,\text{eff}}$ 、 $I_{2,\text{eff}}$ 、 $I_{3,\text{eff}}$ 分别为第 1、2、3 隔室的生物廓清速率与放射性药物的物理衰变常数之和, 即有效廓清速率, 有

$$I_{i,\text{eff}} = I_i + I_p \quad (9)$$

对于特定放射性药物, 物理衰变常数 I_p 通常是已知的。根据式 (8) (9) 可得

$$F_s \cdot a_1 = 0.78 \quad (10)$$

$$F_s \cdot a_2 = 0.09 \quad (11)$$

$$F_s \cdot a_3 = 0.025 \quad (12)$$

$$a_1 + a_2 + a_3 = 1 \quad (13)$$

$$I_1 + I_p = 1.67 \quad (14)$$

$$I_2 + I_p = 0.35 \quad (15)$$

$$I_3 + I_p = 0.014 \quad (16)$$

对于 ^{57}Co , 其物理半衰期为 $270.9d^{[1]}$ 。因此, $I_p \approx 0.00256 d^{-1}$ 。式 (10) — (16) 联立解得的结果如表 3 所示。由 I_1 、 I_2 、 I_3 算得($T_i = \ln 2 / I_i$)的第 1、2、3 隔室的生物半减期 T_1 、 T_2 、 T_3 同时列于表 3 中。

Tab.4 Biokinetic data of "Whole Body" obtained from INDFIT 1.0

F_s	λ_1	λ_2	T_1 / d	T_2 / d
0.70	0.90	0.10	481.34	0.99

Tab.5 Biokinetic data of "Kidneys (cortex)" obtained from INDFIT 1.0

F_s	λ_1 (Absorption)	λ_2 (Excretion)	T_1 / h	T_2 / d
0.40	1.00	1.00	0.98	3.1

3 讨论

将表 3、4、5 中的参数与表 1 中的相应参数进行比较可看出：分布份额和各隔室转移份额的数据完全相同，而某些隔室的生物半减期，特别是较大生物半减期数据存在差异。这种差异是由于通过表 1 导出活度—时间函数表达式（式（2）（3）（4））时参数数值的修约造成的，且这种差异（用相对误差的绝对值表示）的最大值仅为 3.73%。虽然，从严格意义上说，以式（5）（6）（7）与式（2）（3）（4）的比较才能反映 INDFIT 1.0 在数据拟合方面的准确性。但对于实际应用（计算核衰变数、吸收剂量、有效剂量）来说，INDFIT 1.0 分析得到的隔室参数已是足够准确的。

由以上叙述可知，INDFIT 1.0 对于核医学实验数据的分析有一定的实用价值。它也可用于以多指数项表征物质转移规律的实验研究。在使用中需要注意以下几点：（1）在数据输入之前应将异常值（可能由实验中的人为误差或仪器异常造成）剔除；（2）为获得完整的生物动力学数据，测量的数据点应尽

可能的多（特别是给药后初始的一段时间内），直到随时间增长，测量值变化不大或接近于 0；（3）在预计（或通过预实验获得）的所谓“拐点”（测量值的趋势发生突变）处，应适当加密测量点；（4）对于分析获得的拟合表达式，若拟合数据与原始数据最大相对误差的绝对值不超过 1%，则可将该表达式直接用于核衰变数的计算或用于导出隔室参数；否则应根据原始数据的点线图重新选择进行分析的数据点。在某些情况下，可能需要根据拉格朗日 3 点或 4 点内插或 3 次样条内插获得必要的的数据，然后将这些数据与原始数据一同输入 INDFIT 1.0 进行分析。

参考文献

- 1 ICRP 第 53 号出版物. 北京: 原子能出版社, 1991.
ICRP Publication 53. Beijing: Atomic Energy Press, 1991
- 2 ICRP Publication 80. ICRP, 1998
- 3 李士骏 辐射防护, 2001, 21(3): 146-156
LI S J. Radiat Protect, 2001, 21(3): 146-156

DATA ANALYSIS SOFTWARE FOR RESEARCHING TRANSPORTATION OF RADIOPHARMACEUTICALS IN BODY

SUN Liang LI Shijun

(Nuclear Medicine College, Soochow University, Suzhou 215007)

ABSTRACT In research of nuclear medicine and development of radiopharmaceuticals, it is necessary to do data analysis and know transportation behaviors of the radionuclei in tissues or organs concerned. Based on polynomial fitting method, we developed the software INDFIT 1.0 programmed by Microsoft Visual Basic 6.0(VB 6) for the data analysis. Experimental calculations showed that the software was of practical use.

KEYWORDS Data, Transportation, Software, INDFIT 1.0

CLC R851