

全数字PET产业生态

张博, 邱奥, 夏源, 肖鹏, 谢庆国

All-Digital Positron Emission Tomography Industry Ecology

ZHANG Bo, QIU Ao, XIA Yuan, XIAO Peng, and XIE Qingguo

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.15953/j.ctta.2024.018>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

全景PET/CT的研究进展及轴向视场的新突破

Research Progress of PET/CT and New Breakthrough in Axial Field of View

CT理论与应用研究. 2018, 27(5): 675-682

PET/CT影像辅助CT引导下肺穿刺活检的应用

Application of PET/CT Image Assisted CT Guided Lung Biopsy

CT理论与应用研究. 2020, 29(4): 503-510

双平板多功能核医学成像系统几何校正方法研究

Geometric Correction Method for Double-plane "Multi-use" Nuclear Medical Imaging System

CT理论与应用研究. 2017, 26(2): 129-138

周围型小肺癌动态增强MRI与¹⁸F FDG PET/CT的相关性初探

A Preliminary Study of Correlation between Dynamic Contrast Enhancement MRI and ¹⁸F-FDG PET/CT in Small Peripheral Lung Cancer

CT理论与应用研究. 2017, 26(4): 467-472

64排CT冠脉成像与PET-CT心肌灌注显像对照分析的临床价值

The Clinical Value of Contrast Analysis between 64-CT Coronary Artery Imaging and PET-CT Myocardial Perfusion Imaging

CT理论与应用研究. 2017, 26(2): 219-230

胸部增强CT扫描触发阈值在肺癌鉴别诊断中的应用

Application of Trigger Threshold on Chest Enhanced CT Scan in Differential Diagnosis of Lung Cancer

CT理论与应用研究. 2020, 29(3): 337-346



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

张博, 邱奥, 夏源, 等. 全数字 PET 产业生态[J]. CT 理论与应用研究(中英文), 2024, 33(4): 459-470. DOI:10.15953/j.ctta.2024.018.
ZHANG B, QIU A, XIA Y, et al. All-Digital Positron Emission Tomography Industry Ecology[J]. CT Theory and Applications, 2024, 33(4): 459-470. DOI:10.15953/j.ctta.2024.018. (in Chinese).

全数字 PET 产业生态

张博^{1,2}, 邱奥¹, 夏源², 肖鹏^{1,3,4}, 谢庆国^{1,3,4}

1. 华中科技大学生物医学工程系, 武汉 430074
2. 合肥锐世数字科技有限公司, 合肥 230093
3. 武汉光电国家研究中心, 武汉 430074
4. 中国科学技术大学电子工程与信息科学系, 合肥 230026

摘要: 从多电压阈值 (MVT) 采样方法逐步演化发展出来的数字正电子发射断层成像 (PET) 创新技术体系, 带动了包括关键材料、核心器件、电子学、智能算法和行业标准等在内的多个领域的发展, 形成以硬件模块化、软件智能化为特征的 PET 产业新生态。2010 年全球首台基于 MVT 方法的全数字 PET 科学仪器成功研制, 并展现出明显的空间分辨率优势。借助探测器模块化的特点, 又陆续研制出面向小动物、大动物、灵长类动物和植物的不同孔径、不同视野 (FOV)、不同几何架构的全数字 PET 科学仪器, 并投入各项科研应用。2015 年, 全球首台用于人体扫描的全数字 PET 医疗器械样机研制成功。在随后 7 年里, 多款临床全数字 PET 产品陆续完成研制, 并投入市场。这些全数字 PET 产品打破过去面向全身扫描的常规固定式系统架构, 采用模块化、数字化探测器, 构建了部位专用 PET、嵌入式 PET、穿戴式 PET、质子 PET 等多种医疗器械, 帮助推动 PET 应用从肿瘤诊断快速拓展至神经系统疾病诊断、心血管疾病诊断、免疫治疗、质子治疗等精准诊疗新领域。全数字 PET 生态的蓬勃发展也带来了产业分工的革新, 新型的闪烁晶体材料、新型硅光电倍增器、以及模块化 PET 探测器正在独立快速的发展, 形成各自的标准化部件或接口, 上下游技术同步提升促进了 PET 全产业链和创新链的发展。随着全数字 PET 技术的迅猛发展, 多种技术路线相继被提出, 也对相关的产品标准与技术规范的适应性提出新的需求, PET 数字化技术要求、数字 PET 医疗器械注册指导原则等监管体系也进一步得到更新和发展。本文回顾 20 余年全数字 PET 在科学仪器、医疗器械、产业链和监管科学方面的动态进展, 并对数字 PET 未来生态发展做出展望。

关键词: 全数字 PET; 多电压阈值; 医疗器械

DOI:10.15953/j.ctta.2024.018 中图分类号: R812; TP391.41 文献标识码: A

随着多电压阈值 (Multi-Voltage Threshold, MVT) 全数字化采样技术^[1-2]的逐步完善和应用, 基于该方法的模块化、数字化探测器开发并用于正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) 设备, 包括用于动物 PET 科学仪器、临床 PET 医疗器械以及其他多种 PET 装备。

在全数字 PET 框架下, 由于硬件系统的极简化的, 数字 PET 装备在硬件层面仅完成信号采样及传输, 信号拟合、事件符合、数据校正、图像重建、图像处理、数据分析等过程均通过软件进行。这极大减少了专用硬件的开发, 将通用性的硬件模块集合可扩展、可裁剪的软件算法, 即可实现各种不同的 PET 系统成像。在动物 PET 科学仪器上, 需要不同孔径的 PET 来适应不同尺寸的动物; 在临床 PET 医疗器械上, 需要不同的轴向视野 (field of view, FOV) 来应对不同的扫描性能和研究。这些需求在模块化和数字化的系统设计下, 均能很快地得到实现。经事实验证, 全数字 PET 的产品研发周期和研发过程极大的压缩, PET 产品种类和应用得到极大的拓展, 加速了整个 PET 装备产业的高速发展。

基于 MVT 方法的极简化的、模块化、数字化探测器, 更多的采用通用电子器件实现其采样功能, 同时对材料、器件、部件提出了新的要求, 衍生出数据链路上的全局同步模块、高速数字信号传输模块和算法模块, 带动了包括数个新的产业和技术发展, 也推动了国际 PET 数字化的发展。

随着技术路线的完全革新, 以及全数字 PET 医疗器械的不断丰富, 对于数字 PET 医疗装备的检

收稿日期: 2023-11-15。

基金项目: 国家自然科学基金国家重大科研仪器研制项目 (质子束在生物组织内的能量输运装置 (61927801))。

测、临床验证、审批监管也提出新的要求和挑战, 推动医疗器械监管科学的发展。

1 全数字 PET 科学仪器

2010 年, 首台采用 MVT 技术的动物全数字 PET (型号: Trans-PET BioCaliburn SH 1.0) 研制完成^[3], 其采用了 6 个模块化的探测器, 每个探测器由闪烁晶体直接与光电器件耦合, 并采用 MVT 采样单元进行数字化读出。探测器构成 9.2 cm 的径向 FOV 和 5.3 cm 的轴向 FOV, 并实现了 1.2 mm 的空间分辨率。紧接着集成了 12 个模块化探测器的 Trans-PET BioCaliburn SH2 和 Trans-PET BioCaliburn LH 研制完成^[4]。前者保持了同样的孔径, 但是拥有 2 倍的轴向 FOV (达到 10.6 cm), 提供了 4 倍的灵敏度; 后者保持了通用的轴向 FOV, 但扩大了径向 FOV (达到 13 cm), 可以实现更高的扫描通量, 并进一步提升空间分辨率到 1.0 mm。2014 年, 首台 Trans-PET BioCaliburn LH 作为动物实验平台在华中科技大学同济医学院附属协和医院装机, 并开始为各研究单位提供动物成像服务。

随后的 9 年, 已经有近 10 台不同规格的动物全数字 PET 分别在中国、美国、意大利、芬兰等国家装机, 开展包括小鼠、大鼠、兔子、猴子、西藏猪等多种模式动物的上万次科学实验; 服务于超过 100 家科研单位, 应用研究内容涵盖基础医学研究、肿瘤研究、神经系统研究、心脏研究、脑代谢、肾代谢、药物开发等诸多领域。过去的 10 年里, 通过动物全数字 PET 获得的数据超过 100 TB, 相关研究结果相继发表在 Nature Communications^[5]、Nature Medicine^[6-8]、Nature Biomedical Engineering^[9-10]、ACS 等杂志, 累计形成论文 70 余篇。

第 1 代动物全数字 PET Trans-PET BioCaliburn 系列展示出全数字 PET 的模块化优势, 不同的探测器可以如同乐高积木一样, 快速形成不同的系统^[11], 获得具有不同性能特性的系统, 适应不同应用场景。

随后, 第 2 代、第 3 代动物全数字 PET 相继问世, 当前 Trans-PET/CT Discoverist 80/180, Trans-PET/CT Explorist 180 均已经投放市场, 面向小鼠、大鼠、兔子、猴子等不同体型的动物, 服务于临床前委托研究机构 (contract research organization, CRO) 科研服务、药物开发、宠物医疗等多个行业领域 (表 1)。

表 1 典型用于动物试验的全数字 PET 科学仪器
Table 1 The typical All-Digital PET instruments for scientific

项目	Trans-PET BioCaliburn SH1.0	Trans-PET BioCaliburn SH2	Trans-PET BioCaliburn LH	Trans-PET/CT Discoverist 80/180	Trans-PET/CT Explorist 180
AFOV/mm	53	130	53	100	200
FOV/mm	92	92	130	80/180	80/180
探测器数量/个	6	12	12	12/24	48

2021 年, 面向清醒活动目标的“双动态”全数字 PET 原理样机完成^[12], 能对自由运动的动物进行高空间分辨、高时间分辨的动态观测, 避免麻醉剂或者物理束缚对动物的额外影响, 从而提供更加客观的实验信息。2022 年, 植物全数字 PET 也投入科学研究^[13], 创新地通过 PET 观测植物的功能活动和代谢过程。

2 全数字 PET 医疗器械

2015 年, 首台采用 MVT 技术路线的临床全数字 PET 医疗设备 DPET-100 原理样机研制完成。该样机采用 88 个模块化探测器, 每个探测器采用 4 mm × 4 mm × 20 mm 的闪烁晶体 1:1 方式耦合 4 mm × 4 mm 的 SiPM, 每个 SiPM 采用一个独立的 MVT 通道进行全数字化采样, 形成 1:1:1 的探测结构。探测器构成直径 72 cm、轴向 10 cm 的探测环, 该产品首次采用全传输控制协议/网际协议 (transmission control protocol/internet protocol, TCP/IP) 的可扩展通信协议链接所有的探

测器模块。

在软件层面上, 首次在大规模探测器集成的整机设备上采用了软符合算法, 即在采用软件的闪烁脉冲拟合、单事件信息提取、符合数据处理和图像重建, 实现了探测器模块之间、系统硬件与软件之间的完全解耦。

DPET-100 产品虽然仅有 100.6 mm 的轴向 FOV, 却仍然获得了超过 3.6 kcps/Mbq 的系统灵敏度, 并能在 15 min 内完成一次临床全身扫描, 同时获得约 2.0 mm 的迭代空间分辨率。因其独特创新的全数字 PET 技术, DPET-100 于 2018 年获得中国国家药品监督管理局创新医疗器械特别审批^[14], 并于 2019 年获得国家药品监督管理局三类医疗器械注册证。其首次采用晶体单元、硅光电倍增管、采样通道为 1:1:1 的探测方式, 实现了全数字化采集、软符合等技术, 并提高了单位轴向灵敏度^[15], 是第一款基于 MVT 方法获批上市的临床全数字 PET 医疗设备(图 1)。

得益于模块化的探测器设计和乐高式的系统架构, 临床全数字 PET 医疗设备的产品研制进入了高速发展期。仅 3 年时间, 第 2 代临床全数字 PET/CT DigitMI 930 于 2022 年取得国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)三类医疗器械注册证^[16]。第 2 代产品将轴向 FOV 上扩展到了 30.6 cm, 且在材料、器件上均进行了更新, 在灵敏度、时间分辨率上均进一步提升。临床全数字 PET/CT 与采用传统技术路线的 PET 系统相比展现了很强的性能优势, DigitMI 930 获得了 249 ps 的飞行时间分辨率, 17.0 kcps/Mbq 的系统灵敏度, 325.6 kcps 的噪声等效计数率。上述优越的物理性能在临床上能支持在 0.05 mCi/kg 的低剂量下, 135 s 内完成从颅底到大腿的全身扫描(图 2)。



图 2 DigitMI 930 临床全数字 PET/CT
Fig.2 DigitMI 930 All-Digital clinical PET/CT



图 1 首个临床全数字 PET/CT DPET-100
Fig.1 The first All-Digital clinical PET/CT: DPET-100



图 3 DigitMI i30 脑部专用全数字 PET
Fig.3 DigitMI i30 All-Digital brain PET

随后的 9 个月, 同样技术路线下的 3 款临床全数字 PET/CT 产品 DigitMI 920/925/930 + 相继获得 NMPA 三类医疗器械注册证的批准。不同的临床全数字 PET/CT 均采用通用性的全数字化探测器模块, 仅集成不同数量的探测器, 通过软件适配和裁剪, 形成轴向 FOV 不同的 PET 系统, 以应对不同的临床需求。

首个面向脑部专用的全数字 PET 产品 DigitMI i30 也迅速获得 NMPA 批准, 成为第 6 款进入市场的全数字 PET 医疗器械, 也是国内仅有的脑部专用 PET 医疗器械(图 3)。由于全数字 PET 技术架构的灵活性, 脑部专用全数字 PET 原理样机仅用 3 个月即完成研制^[17], 并用两个月完成 384 例科研临床试验^[18], 开展包括脑胶质瘤、帕金森、阿尔兹海默等 8 种脑疾病的临床诊断, 取得了相对临床全

数字 PET/CT 具有显著空间分辨率优势的图像^[19] (图 4)。i30 系统在原理样机上进一步优化, 继续采用单 PET 设计, 通过人工智能的训练, 无需 CT 系统, 仅使用 PET 数据即能完成自衰减校正, 在性能上展现了极大潜力, 是全球首个优于 250 ps 时间分辨率的脑部 PET 系统, 并具备超过 20 kcps/MBq 的超高灵敏度。

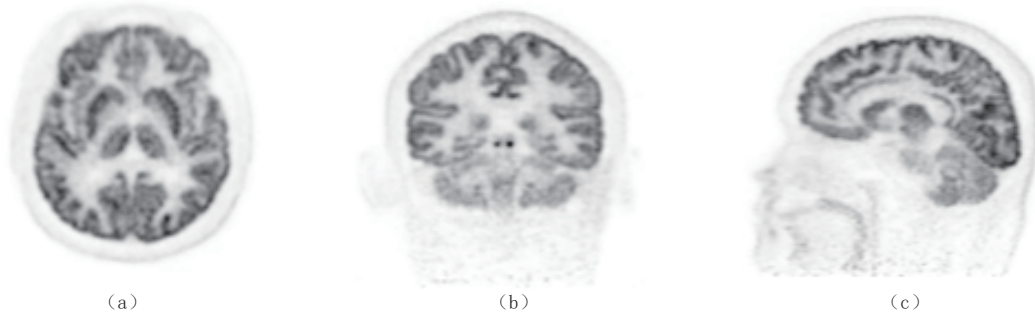


图 4 DigitMI i30 脑部成像结果^[19]

Fig.4 DigitMI i30 brain imaging performance^[19]



图 5 质子治疗专用全数字 PET 样机

Fig.5 All-Digital proton-therapy PET

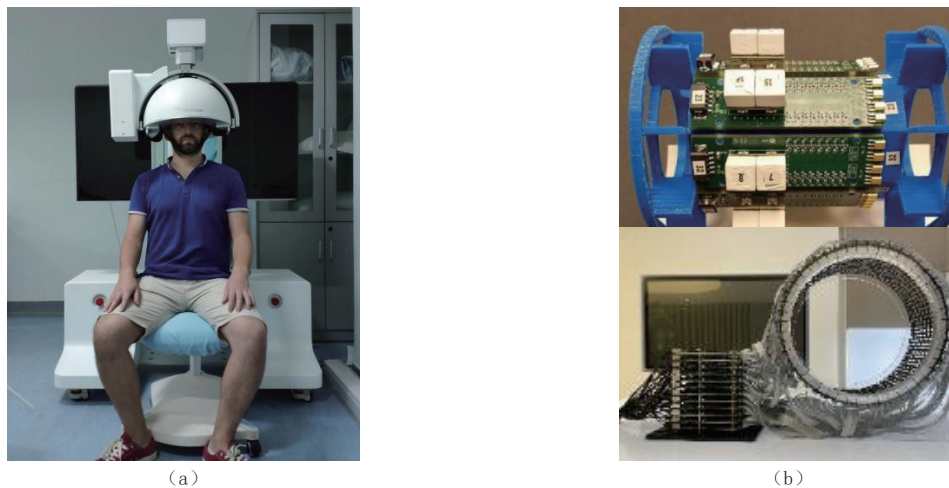


图 6 头盔式全数字 PET 原型机系统 (a) 和核磁兼容嵌入式全数字 PET 原型机系统 (b)

Fig.6 All-Digital helmet PET prototype system (a) and magnetic resonance compatible PET-insert prototype system (b)

在此之外, 多种创新 PET 医疗器械也相继被开发。2018 年, 采用全数字 PET 探测器的面向质子治疗在线在束导航 PET 系统样机研发成功, 系统以平均 4.85 Mcps 的超高数据承载力首次实现了质子束流的在线在束监测^[20-22] (图 5)。2019 年, 首个头盔式全数字 PET 仪器研制完成, 该 PET 仪器获得了 5.97% 的最高绝对灵敏度, 并达到了 273 kcps @ 78 kBq/mL 的峰值等效噪声计数率^[23], 不仅在性

能上实现了更高的灵敏度, 并且因为头盔式的设计能够实现“盔随头动”的功能, 可以在运动和任务刺激下完成脑部扫描, 为脑疾病、脑科学和认知科学提供工具(图 6(a))。与此同时, 核磁兼容的嵌入式全数字 PET 等新型系统也在开发中(图 6(b))。

全数字 PET 技术不仅提升 PET 的性能, 扩展 PET 的功能和应用(图 7), 也极大地丰富了数字 PET 医疗器械的产品数量和种类, 加速 PET 医疗器械的更新和迭代, 并快速地催生多种创新系统的发展, 形成了更为广阔产业生态。

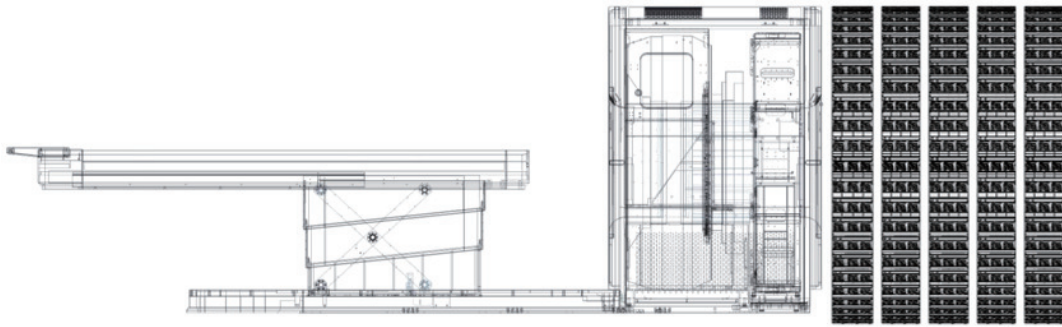


图 7 轴向动态扩展式全数字 PET 系统示意图

Fig.7 Schematic diagram of axial dynamic expansion All-Digital PET system

3 全数字 PET 带动产业链的革新和进步

全数字 PET 提供了一个开放的框架, 并且能实现每个探测单元(从单根闪烁晶体条计算)的独立探测, 充分解耦系统的各个组成部分, 从闪烁晶体的射线探测、光电器件的光电转换、电子学的读出不再有互相制约的绑定, 也能任意的组合, 这给各个材料、器件、元件、部件充足的发展空间。

3.1 全数字 PET 闪烁晶体材料发展

自 PET 技术产生以来, PET 使用的闪烁晶体一直在不断发展, 从过去 NaI 到 BGO, GSO 到当前普遍应用的 LS0 (LYSO), 其发展朝着更高的光输出、更快的衰减时间、更高的密度和更强的化学稳定性方向前进, 以此来实现更高的时间分辨率, 更高的灵敏度等物理性能。其中 LS0 (LYSO) 因为其具有衰减时间快、发光效率高的特点, 目前成为 PET 闪烁晶体的主流选择。在全数字 PET 框架内, 闪烁晶体的性能也是关系 PET 性能的基础, 如何进一步提高晶体的时间性能、均匀性、降低原材料和制备成本也是国内外众多科研机构、企业研究的关注的重点。在临床医疗器械设备上, 西门子 Vision^[24]、本团队研制的 DigitMI 930 和 DigitMI i30、通用医疗 Discovery^[25]、飞利浦 Vereos^[26]、联影 uMI 780^[27]均对闪烁晶体进行了研究和针对时间进行了优化, 分别实现 214、249、249、375、316 和 430 ps 的时间分辨率性能。

为进一步探索闪烁晶体的性能, 突破现有的时间分辨率和空间分辨率, 基于 LYSO: Ce 闪烁晶体的不同的掺杂工艺、不同的晶体厚度和端面尺寸、不同的表面处理等多项基础研究也在开展, 将各专用型的探测器的时间分辨率推进到 122~148 ps^[28-29](图 8)。

同时, 全数字 PET 技术要求获取原始脉冲的波形特性信息, 为闪烁晶体制备方法研究提供了不一样的思路 and 方向。例如 MVT 采样方法中, 闪烁脉冲的幅度大也就是闪烁晶体的输出光强高不再是关键要求, 反而闪烁脉冲输出脉冲波形的一致性可能更为重要。同时, 根据脉冲波形的采样方式, 改变传统的通过设计采样方法来匹配信号的思路上, 引入以调制信号来适应采样方法的逆向思维, 实现采样和信号的双向契合, 提高原始信号产生的特性等研究也在前瞻性地开展。

本团队依据上述两种思路, 通过发光机制研究、衰减时间优化、提拉方法控制优化, 实现了 31.1 ns 衰减时间的超快闪烁晶体研制, 将时间分辨率优化提升了 20.2%。

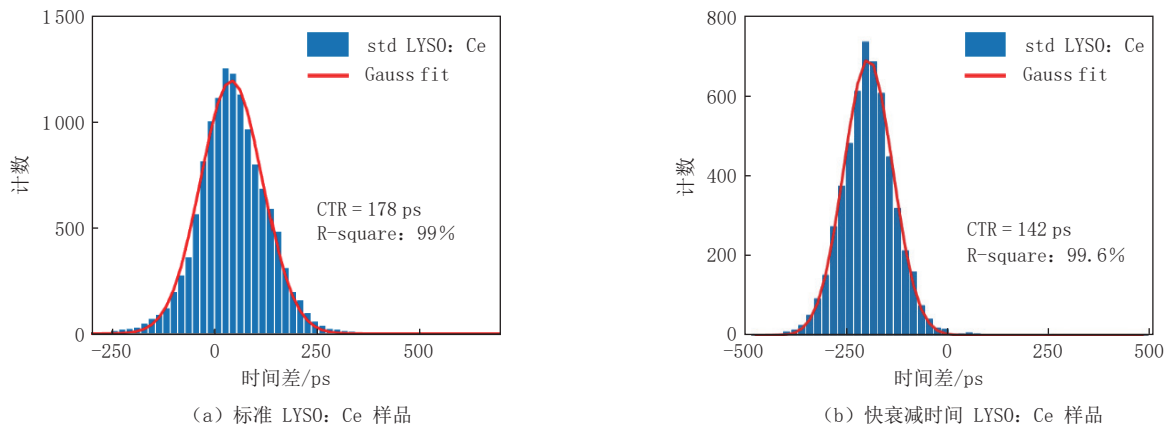


图 8 符合时间分辨率测试结果

Fig.8 Coincidence time resolution test results

3.2 全数字 PET 光电器件发展

光电倍增器件是 PET 系统中关键的一环, 将闪烁晶体的光输出转化为电子学处理的电信号, 随着 PET 的发展, 光电倍增器也逐步从过去的光电倍增管转向硅基光电倍增芯片。本团队从 2005 年开始尝试探索硅光电倍增管 (silicon photomultiplier, SiPM) 在 PET 的应用前景, 提出适应于 PET 信号探测的 SiPM 设计^[30-31], 率先实现了 SiPM 在 PET 中的实际应用。经过近年快速的发展, SiPM 已经成为 PET 医疗器械领域占据主导地位的光电器件, 各企业最新的产品, 如西门子 Vision^[24]、GE Discovery MI 3-ring/4-ring/5-ring^[25]、飞利浦 Veroes^[26]、本团队 DigitMI 910/920/925/930、DigitMI i30, 联影 uMI 550^[32]均采用 SiPM 作为光电倍增器件。

PET 系统中, SiPM 需要有足够高的填充因子、足够高的光电探测器效率 (photon detection efficiency, PDE) 从而实现更多的光子探测, 进一步提升时间分辨率; 同时 SiPM 需要提供相对低的暗计数来保证信噪比; 此外, SiPM 也需要有足够的微像素单元来保证动态范围。

全数字 PET 框架下, 像素级的独立探测使得闪烁晶体和光电器件的使用比例达到 1:1 成为可能, 也能提供最佳的计数率性能, 这将要求 SiPM 具备多种适应于晶体界面的尺寸, 同时低成本来适应数量上数量级提升。

SiPM 在近年来性能发展迅速, PDE 不断提升, 暗噪声不断下降。滨松^[33]、博通^[34]、安森美^[35]等企业, Sanzaro^[36]、Villa^[37]、Mazzillo^[38]等研究团队以及本团队^[39-40]基于各自不同的工艺开发出不同的 SiPM, 其微像素尺寸从 15 μm 到 67 μm , PDE 从 11% 到 43%, 暗计数从最低 45 kHz/ mm^2 到 1.19 MHz/ mm^2 。其中本团队研制的 SiPM 已经实现了最高 43% 的 PDE^[41], 有最佳的光子探测性能。

为了进一步增加 SiPM 的光子探测数量、并增加动态范围, 增加填充因子、缩短 APD 的淬灭时间也是重要的研究方向。硅通孔 (through-silicon via, TSV) 封装技术、晶体管淬灭代替多晶硅技术均开始在新的 SiPM 中得到应用。

除性能之外, 如何降低 SiPM 制作工艺难度及其与后端数字电路的集成难度也至关重要。2017 年本团队率先实现了采用 350 μm 标准互补金属氧化物半导体 (complementary metal oxide semiconductor, CMOS) 工艺代替定制工艺研制 SiPM^[39], 该方法也被认为是 SiPM 在 PET 等医学影像领域应用的正确方式^[41], 这也帮助指明了 SiPM 的方向, 促进了其在 PET 的应用速度。

3.3 全数字 PET 探测器

全数字 PET 框架下的硬件极简思路改变了探测器的诸多设计。由于摒弃了通过硬件做符合处理的方式, 全数字 PET 探测器的设计只需要考虑如何将每一个单事件的信号进行采样和数字化, 去除为获得闪烁脉冲信号的特征信息 (如能量、峰值时间) 而设计的大量模拟电路和预处理电路, 同时

可以最大程度的保留闪烁脉冲信号的源头信息。

基于此, 耦合闪烁晶体与光电器件, 后端开发电路对闪烁脉冲直接采样成为全数字 PET 的重要方向^[42-47]。2008 年, 本团队面向动物 PET 设计了第 1 代全数字 PET 探测器, 即完成了单事件的直接数字化^[48-49]; 同年, Ritt 等^[50]采用 DRS 芯片尝试做 PET 闪烁脉冲的直接数字化, 从而形成全数字 PET 探测器; 2011 年, Kim^[51]基于 DRS 4 芯片开发全数字 PET 探测器的电子学部分。

2013 年, 本团队基于 MVT 方法, 率先研制了仅用现场可编程门阵列 (field programmable gate array, FPGA) 即可完成闪烁脉冲直接采样的全数字 PET 探测器^[52] (图 9), 在该设计中, 采用 FPGA 的低电压差分 (low-voltage differential signaling, LVDS) 输入口来代替阈值比较器, 极大程度地简化了电路设计, 在未对阈值、时间数字转换器 (timer to digital converter, TDC) 以及脉冲拟合算法进行优化的情况下, 获得 16% 的能量分辨率和约 500 ps 的时间分辨率。这一方法因为能大规模在现有器件里低成本地实现, 在全数字 PET 设备中得到不断扩展和广泛应用^[53-55]。随后, 在同样的探测器框架下, 多种不同性能的探测器均被相继开发出来, 如达到 0.7 mm 超高空间分辨率的探测器^[56]等以应对不同的应用场景和性能需求。

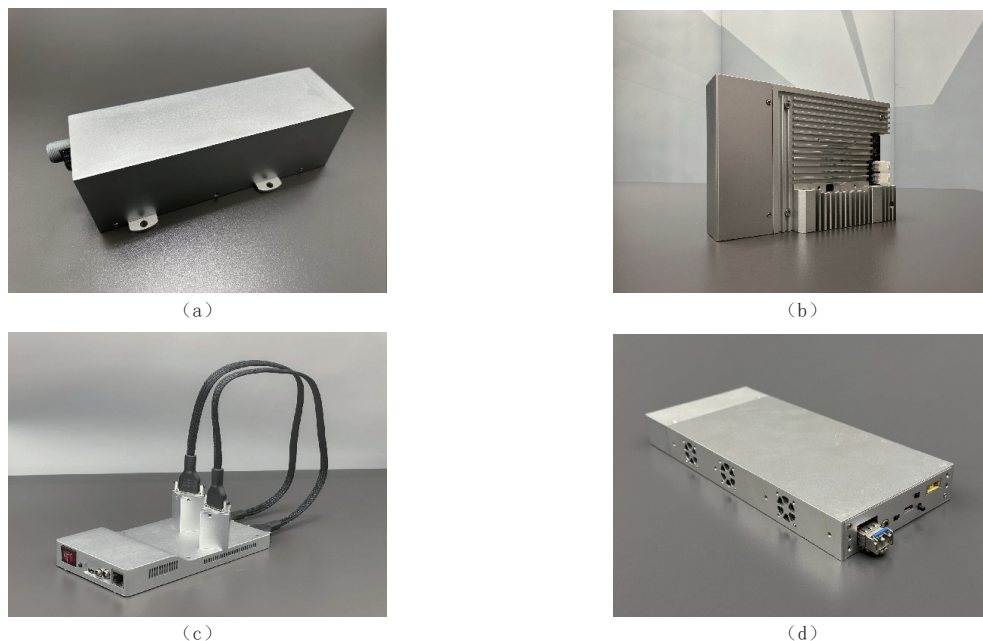


图 9 全数字 PET 探测器

Fig.9 All-Digital PET detectors

此外, MVT 数字化方法的发明加速了国际 PET 数字化的发展进程。2004 年本团队发明了 MVT 方法, 此后, 该方法的先进性获得国际上一致认可。西门子分子影像团队认为 MVT 方法可以替代 ADC 用于 PET 闪烁脉冲的数字化^[57]; 安德森癌症中心和美国斯坦福大学 PET 研发团队均认为, 与传统的 CFD 和 LD 方法相比, MVT 方法可以更为精确的提取闪烁脉冲的时间信息^[58-59]。与此同时, 其他 PET 研究机构和厂商也逐步开始探索数字化的方法以及推出其自身数字化技术和探测器的研究。2009 年西门子提出 Waveform Sampling 数字化方法^[60]; 2010 年飞利浦提出数字光子计数器 (digital photon counter, DPC) 数字化技术^[61]; 2012 年斯坦福大学 PET 研究团队依据 MVT 采样原理开发出的 Level-crossing ADC 方法^[62]; 同年, 东京大学 PET 研究团队也根据 MVT 方法, 改进了 TOT (time over threshold) 方法^[63]。越来越多的数字化路线受到 MVT 方法启发后被相继提出, 在此背景下, PET 数字化产业迎来了加速发展的新阶段。

总体上, 随着全数字 PET 系统的发展, 系统对各部分的技术性能提出更高的要求, 数字化技术、材料、器件、部件领域也得到了前所未有的发展。这从根源上是来自于产业链的分工, 摆脱过去一

家独大、技术过度集中的问题。通过数据链的结构,让 PET 系统性能解耦,产业链解耦,从而带动更多的研究机构、企业加入到产业链的各个环节,充分、细致的进行各环节的技术升级和迭代,推动全数字 PET 的整体发展。

4 全数字 PET 驱动标准与监管科学的发展

4.1 全数字 PET 医疗器械技术要求

全数字 PET 将 PET 的信号链进行了更为清晰的展示,并能在各个处理环节进行解耦。各个环节的接口及要求能够更加清晰的定义和确定。不同于传统的 PET 技术要求仅从系统整体性能层面进行测试和评估,全数字 PET 能从数据链的各个环节进行要求。基于此,2019 年,华中科技大学牵头制定新的适应于数字 PET 的技术要求和规范。

经过 3 年的讨论、论证、实验和确认,2023 年中国首个数字 PET 行业标准《正电子发射断层成像装置数字化技术要求》正式发布^[64],并将于 2024 年 7 月正式实施。新的标准明确了数字 PET 以实现闪烁脉冲的精确采样为目的,对数字 PET 的技术要求、测试项目、试验方法进行了全面的确定,并对于因为数字 PET 技术带来的新的性能参数评估进行了确定。

4.2 数字 PET 医疗器械注册指导原则

随着 PET 生态的发展,数字 PET 产品类型的增加,数字 PET 的医疗器械注册指南也顺应需求得到改变。

2021 年,国家药监局正式发布《正电子发射/X 射线计算机断层成像系统(数字化技术专用)注册审查指导原则》,该指导原则作为《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》(简称“PET/CT 指导原则”)的补充,对 PET/CT 数字化技术的提出了专用要求^[65]。明确 PET 信号数字化的技术路线,光电转换器件、探测器数字化程度。此注册指导原则进一步帮助更多的研究机构、厂商参与数字 PET 医疗器械产品的开发,通过规范的分类和要求,确定不同数字化程度的 PET 产品的注册方法。

4.3 数字 PET 监管科学

从产品的技术要求到注册指导原则的发展,可以看到全数字 PET 技术的进步已经推动相关标准和指南的适应性改变。然而全数字 PET 技术下的模块化,空中下载技术(over the air technology, OTA)快速升级等带来的便捷优势还没有完全发挥。在不久的将来,全数字 PET 带来的应用革新,如异质探测器的应用、变结构的应用、一次扫描,多次重建的扫描方式、扫描对象自适应的校正算法、以及自学习的参数设置等,均对当前医疗器械的监管方式、产品审批方式提出挑战。

当前在固有模式下或者有限模式下的系统评估和系统检测已经不能完全反映设备的性能,如何既满足医疗器械安全性和有效性的要求,控制风险,又能满足数字技术带来的产品多元性、多变性、适应性,已经成为 PET 产业生态高速发展下的一个亟需解决的问题。

5 结论

随着 PET 技术的广泛应用,整个数字 PET 产业得到了快速的发展。上游材料、器件、元件、部件因为新的技术路线得到了新的发展;全数字 PET 装备的种类和应用得到了爆发式增加,包括科学仪器和医疗器械。硬件的极简化和模块化系统集成而大幅缩短了产品研发周期,从而快速的实现了产品矩阵;数字采样的精确性、数据的完整性优势、算法的多元优势使得数字 PET 设备的性能和功能大幅提升,进一步推动了应用的扩展;技术的进步推动了标准和行业指南的适应性改变。

当前全数字 PET 的产业生态发展才刚刚起步,全数字 PET 不仅解耦产业链,而且正在优化产业链分工,过去复杂的专用性器件、部件正朝着通用性发展,帮助更快的产品迭代;与此相对的,过

去通用性的整机产品正朝着专用性或者适应性转变, 帮助丰富更多的产品类型和更优的应用。

从过去 20 年的发展, 我们欣喜地看到了全数字 PET 已经开始带来的行业变化, 展望未来, 我们预期 PET 有更大的发展潜力。

参考文献

- [1] XIE Q G, KAO C M, ZEKAI H, et al. A new approach for pulse processing in positron emission tomography[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2005, 52(4): 988–995. DOI:10.1109/TNS.2005.852966.
- [2] XIE Q G, KAO C M, WANG X, et al. Potentials of digitally sampling scintillation pulses in timing determination in PET[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2009, 56(5): 2607–2613. DOI:10.1109/TNS.2009.2023656.
- [3] XIE Q G, WANG L Y, ZHU J, et al. Development and initial performance measurements of Trans-PET BioCaliburn SH1.0[C]//2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record (NSS/MIC). Anaheim, CA, USA, 2012: 3090–3092.
- [4] WANG L, ZHU J, LIANG X, et al. Performance evaluation of the Trans-PET® BioCaliburn® LH system: A large FOV small-animal PET system[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2015, 60(1): 137–150.
- [5] YANG Y, WANG Z H, JIN S, et al. Opposite monosynaptic scaling of BLP-vCA1 inputs governs hopefulness and helplessness-modulated spatial learning and memory[J]. *Nature Communication*, 2016, 7: 11935. DOI:10.1038/ncomms11935.
- [6] WANG P X, JI Y X, ZHANG X J, et al. Targeting CASP8 and FADD-like apoptosis regulator ameliorates nonalcoholic steatohepatitis in mice and nonhuman primates[J]. *Nature Medicine*, 2017, 23(4): 439–449. DOI:10.1038/nm.4290.
- [7] ZHAO G N, ZHANG P, GONG J, et al. Tmbim1 is a multivesicular body regulator that protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice and monkeys by targeting the lysosomal degradation of Tlr4[J]. *Nature Medicine*, 2017, 23(6): 742–752. DOI:10.1038/nm.4334.
- [8] HUANG S, LEI D, YANG Q, et al. A perfusable, multifunctional epicardial device improves cardiac function and tissue repair[J]. *Nature Medicine*, 2021, 27(3): 480–490. DOI:10.1038/s41591-021-01279-9.
- [9] LIANG Q, BIE N, YONG T, et al. The softness of tumour-cell-derived microparticles regulates their drug-delivery efficiency[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2019, 3(9): 729–740. DOI:10.1038/s41551-019-0405-4.
- [10] ZHENG D W, DONG X, PAN P, et al. Phage-guided modulation of the gut microbiota of mouse models of colorectal cancer augments their responses to chemotherapy[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2019, 3(9): 717–728. DOI:10.1038/s41551-019-0423-2.
- [11] XIE Q G, XI D, ZHU J, et al. LEGO for kids, trans-PET for scientists[C]//2014 International Symposium on Next-Generation Electronics (ISNE). Kwei-Shan, Tao-Yuan: 2014. DOI:10.1109/ISNE.2014.6839386.
- [12] 董超群. 面向运动目标的 PET 成像运动校正研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2021.
- [13] ANTONECCHIA E, BÄCKER M, CAFOLLA D, et al. Design study of a novel positron emission tomography system for plant imaging[J]. *Frontiers in Plant Science*, 2022, 12: 736221. DOI:10.3389/fpls.2021.736221.
- [14] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 创新医疗器械特别审批申请审查结果公示 (2018 年第 1 号)[EB/OL]. (2018-01-10)[2024]. <https://www.cmde.org.cn/xwdt/shpgzgg/cxyxgsh/20180110221500439.html>.
- [15] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 医疗器械产品注册技术审评报告[EB/OL]. (2019-05-23)[2024]. <https://www.cmde.org.cn/xwdt/shpbg/20190611100300808.html>.
- [16] 国家药品监督管理局. 中国境内医疗器械注册基本信息[EB/OL]. (2022-12-20)[2024]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9Y2EwYTUzZmZyZjYyYjk3MTc2ZWlZyWU3ZmI5YjI1NzQmaXRlbUlkPWZmOD A4MDgxODNjYWQ3NTAwMTgzY2I2NmZlNjkwMjg1>.
- [17] D'ASCENZO N, ANTONECCHIA E, GAO M, et al. Evaluation of a digital brain positron emission tomography scanner based on the Plug&Image sensor technology[J]. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, 2020, 4(3): 327–334. DOI:10.1109/TRPMS.2019.2937681.
- [18] 全球首台脑数字 PET 完成两百多例脑病成像[EB/OL]. [2019-11-21][2024]. <https://hb.chinadaily.com.cn/a/201911/21/WS5dd6693aa31099ab995ed5e3.html>.
- [19] 黎静. 脑部专用全数字 PET 定量分析[D]. 武汉: 华中科技大学, 2021.
- [20] GAO M, CHEN H H, CHEN F H, et al. First results from all-digital PET dual heads for in-beam beam-on

- proton therapy monitoring[J]. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, 2021, 5(6): 775–782. DOI:10.1109/TRPMS.2020.3041857.
- [21] 高敏. 面向质子治疗射程在束监测的数字 PET 仪器研制[D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.
- [22] D'ASCENZO N, GAO M, ANTONCCHIA E, et al. New digital plug and imaging sensor for a proton therapy monitoring system based on positron emission tomography[J]. *Sensors*, 2018, 18(9): 3006. DOI:10.3390/s18093006.
- [23] 张春. 头盔式数字 PET 灵敏度和计数率性能研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.
- [24] VAN S J, DE J J, SCHAAR J, et al. Performance characteristics of the digital Biograph Vision PET/CT system[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2019, 60(7): 1031–1036. DOI:10.2967/jnumed.118.215418.
- [25] ZEIMPEKIS K G, KOTASIDIS F A, HUELLNER M, et al. NEMA NU 2-2018 performance evaluation of a new generation 30-cm axial field-of-view Discovery MI PET/CT[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2022, 49(9): 3023–3032. DOI:10.1007/s00259-022-05751-7.
- [26] RAUSCH I, RUIZ A, VALVERDE-PASCUAL I, et al. Performance evaluation of the Vereos PET/CT system according to the NEMA NU2-2012 standard[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2019, 60(4): 561–567. DOI:10.2967/jnumed.118.215541.
- [27] 徐磊, 孟庆乐, 杨瑞, 等. uMI 780 PET/CT NEMA 性能指标测试研究[J]. *中国医疗设备*, 2019, 34(1): 14–17. DOI:10.3969/j.issn.1674-1633.2019.01.004.
- XU L, MENG Q L, YANG R, et al. Research on the NEMA performance index tests of uMI 780 PET/CT[J]. *China Medical Devices*, 2019, 34(1): 14–17. DOI:10.3969/j.issn.1674-1633.2019.01.004. (in Chinese).
- [28] DOROU K, WILLIAMS M C S, ZICHICHI A, et al. Comparative timing measurements of LYSO and LFS-3 to achieve the best time resolution for TOF-PET[J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 2015, 793: 57–61.
- [29] NEMALLAPUDI M V, GUNDACKER S, LECOQ P, et al. Sub-100 ps coincidence time resolution for positron emission tomography with LS0: Ce co doped with Ca[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2015, 60(12): 4635.
- [30] CATES J W, LEVIN C S. Advances in coincidence time resolution for PET[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2016, 61(6): 2255.
- [31] XIE Q G, KAO C M, BYRUM K, et al. Characterization of silicon photomultipliers for PET imaging[C]//2006 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. San Diego, CA, USA, 2006: 1199–1203.
- [32] XIE Q G, WAGNER R, GARY D, et al. Performance evaluation of multi-pixel photon counters for PET imaging[C]//2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, Honolulu, HI, USA, 2007: 969–974.
- [33] CHEN S, HU P, GU Y, et al. Performance characteristics of the digital uMI550 PET/CT system according to the NEMA NU2-2018 standard[J]. *EJNMMI Physics*, 2020, 7(1): 43. DOI:10.1186/s40658-020-00315-w.
- [34] HAMAMATSU. MPPCs for precision measurement[DB/OL]. (2023)[2024]. https://www.hamamatsu.com/content/dam/hamamatsu-photonics/sites/documents/99_SALES_LIBRARY/ssd/s13360_series_kapd1052e.pdf.
- [35] BROADCOM. AFBR-S4K33C0115L[DB/OL]. <https://docs.broadcom.com/doc/AFBR-S4K33C01XXL-SiPM-DS>.
- [36] OnSemi. SiliconPhotomultipliers (SiPM), low-noiseblue-sensitive[DB/OL]. (2022)[2024]. <https://www.onsemi.com/pdf/datasheet/microc-series-d.pdf>
- [37] SANZARO M, SIGNORELLI F, GATTARI P, et al. 0.16 μm -BCD silicon photomultipliers with sharp timing response and reduced correlated noise[J]. *Sensors*, 2018, 18(11): 3763. DOI:10.3390/s18113763.
- [38] VILLA F. Analog SiPM in planar CMOS technology[C]//IEEE 44th European Solid State Device Research Conference. Venice Lido, Italy, 2014: 294–297.
- [39] MAZZILLO M, CONDORELLI G, SANFILIPPO D, et al. Timing performances of large area silicon photomultipliers fabricated at STMicro electronics[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2010, 57(4): 2273–2279. DOI:10.1109/TNS.2010.2049122.
- [40] D'ASCENZO N, WANG L, ZHANG X, et al. Application of CMOS technology to silicon photomultiplier sensors[J]. *Sensors*, 2017, 17(10): 2204. DOI:10.3390/s17102204.
- [41] D'ASCENZO N, ANTONCCHIA E, BRENSING A, et al. A novel high photon detection efficiency silicon photomultiplier with shallow junction in 0.35 μm cmos[J]. *IEEE Electron Device Letters*, 2019, 40(9): 1471–1474. DOI:10.1109/LED.2019.2929499.
- [42] MARIA G B, ALBERTO D G, NICOLA B. Medical applications of silicon photomultipliers[J]. *Nuclear Inst and Methods in Physics Research Section A*, 2019, 926: 118–128. DOI:10.1016/j.nima.2018.10.175.
- [43] ASHMANSKAS W J, LEGEYT B C, NEWCOMER F M, et al. Waveform-sampling electronics for time-of-flight PET scanner[C]//2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. Valencia, Spain, 2011: 3347–3350.
- [44] KIM H, CHEN C, FRISCH H, et al. A prototype TOF PET detector module using a micro-channel plate

- photomultiplier tube with waveform sampling[J]. *Nuclear Inst and Methods in Physics Research Section A*, 2012, 662: 26–32. DOI:10.1016/j.nima.2011.09.059.
- [45] FONTAINE R, BELANGER F, CADORETTE J, et al. Architecture of a dual-modality, high-resolution, fully digital positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scanner for small animal imaging[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2005, 52(3): 691–696. DOI:10.1109/TNS.2005.850484.
- [46] BERGERON M, CADORETTE J, TÉTRAULT M A, et al. Sci-Fri AM: YIS-02: Evaluation of the LabPET4 imaging capabilities for in vivo small animal imaging[J]. *Medical Physics*, 2008, 35(7Part3): 3410.
- [47] MONZO J, ESTEVE R, LERCHE C, et al. Digital signal processing techniques to improve time resolution in positron emission tomography[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2011, 58(4): 1613–1620. DOI:10.1109/TNS.2011.2140382.
- [48] BOUSSELHAM A, BOHM C. Sampling pulses for optimal timing[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2007, 54(2): 320–326. DOI:10.1109/TNS.2007.892692.
- [49] XIE Q G, CHEN Y, ZHU J, et al. Initial implementation of LYSO-PSPMT block detector with an all digital DAQ system[C]//IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference. Knoxville, TN, USA, 2010: 1759–1762.
- [50] XIE Q G, NIU M, WANG X, et al. Initial implementation of all-digital PET DAQ system[C]//IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference. Knoxville, TN, USA, 2010: 2500–2503.
- [51] RITT S, DINAPOLI R, HARTMANN U. Application of the DRS chip for fast waveform digitizing[J]. *Nuclear Inst and Methods in Physics Research Section A*, 2010, 623(1): 486–488. DOI:10.1016/j.nima.2010.03.045.
- [52] KIM H, KAO C M, KIM S, et al. A development of waveform sampling readout board for PET using DRS 4[C]//IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference, 2011: 2393–2396.
- [53] XI D M, KAO C M, LIU W, et al. FPGA-only MVT digitizer for TOF PET[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2013, 60(5): 3253–3261. DOI:10.1109/TNS.2013.2277855.
- [54] XI D M, ZENG C, LIU W, et al. A PET detector module using FPGA-only MVT digitizers[C]//2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (2013 NSS/MIC). Seoul, Korea (South), 2013: 1–5.
- [55] MEI X Z, XI D M, ZENG C, et al. A 72-channel FPGA-only MVT digitizer board and a micro-system for coincidence detection/imaging[C]//2014 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC). Seattle, WA, USA, 2014: 1–4.
- [56] LIU T, NIU M, GU S G, et al. A ~ 0.7 mm spatial resolution all-digital animal PET system using improved trans-PET detectors[C]//2016 IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference and Room-Temperature Semiconductor Detector Workshop (NSS/MIC/RTSD). Strasbourg, France, 2016: 1–3.
- [57] CHO S, GRAZIOSO R, ZHANG N, et al. Digital timing: sampling frequency, anti-aliasing filter and signal interpolation filter dependence on timing resolution[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2011, 56(23): 7569–7583.
- [58] AN S, LI H, LIU S, et al. Timing performance evaluation of PMT-quadrant-sharing LYSO detectors for time-of-flight PET[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2011, 58(5): 2155–2160. DOI:10.1109/TNS.2011.2163081.
- [59] KIM E, KEY J H, Jung Y Y, et al. The trend of data path structures for data acquisition systems in positron emission tomography[C]//2012 18th IEEE-NPSS Real Time Conference. Berkeley, CA, USA, 2012: 1–8.
- [60] ASHMANSKAS W J, LEGEY B C, NEWCOMER F M, et al. Waveform-sampling electronics for a whole-body time-of-flight PET scanner[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 2014, 61(3): 1174–1181.
- [61] ZHANG J, MANIAWSKI P, KNOPP M V. Performance evaluation of the next generation solid-state digital photon counting PET/CT system[J]. *EJNMMI Research*, 2018, (97): 8.
- [62] FRANCES W Y L, HWANG H C, MARK A H, et al. A new IC with level-crossing ADC readout architecture for PET detector signals[C]//2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record (NSS/MIC). Anaheim, CA, USA, 2012: 2486–2488.
- [63] KENJI S, HIROYUKI T, BOXUAN S, et al. Dynamic time over threshold method[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2012, 59(6): 3213–3217. DOI:10.1109/TNS.2012.2215338.
- [64] YY/T 1178–2023, 正电子发射断层成像装置数字化技术要求[S]. 中国药品监督管理局发布, 2023.
- [65] 国家药品监督管理局. 正电子发射/X射线计算机断层成像系统(数字化技术专用)注册审查指导原则[EB/OL]. (2021–12–31). <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/20220119103122141.html>.

All-Digital Positron Emission Tomography Industry Ecology

ZHANG Bo^{1,2}, QIU Ao¹, XIA Yuan², XIAO Peng^{1,3,4}, XIE Qingguo^{1,3,4}✉

1. Department of Biomedical Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China
2. Raysolution Healthcare Co., Ltd, Hefei 230093, China
3. Wuhan National Laboratory for Optoelectronic, Wuhan 430074, China
4. Department of Electronic Engineering and Information Science, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China

Abstract: The digital positron emission tomography (PET) innovation technology system, which gradually evolved from the Multi-Voltage Threshold (MVT) sampling method, has driven the development of many fields, including key materials, core devices, electronics, intelligent algorithms, and industry standards, forming a new PET industry ecology characterized by modular hardware and intelligent software. In 2010, the world's first All-Digital PET scientific instrument, based on the MVT method, was successfully developed and showed an obvious spatial resolution advantage. With the modular characteristics of the All-Digital PET's detector, it has successively developed digital PET scientific instruments with different apertures, different fields of view (FOV), and different geometric structures for small animals, large animals, primates, and plants, and has been put into various scientific research applications. In 2015, the world's first All-Digital PET medical device prototype for human scanning was successfully developed. In the following 7 years, several clinical All-Digital PET products have been developed and put into the market. These All-Digital PET products break the fixed architecture of conventional whole body scanning in the past and use modular digital detectors to build various medical devices, such as site-dedicated PET systems, PET-insert system, wearable PET, and proton PET. It has helped promote the rapid expansion of PET applications from tumor diagnosis to new application fields such as nervous system diseases, unexplained fever, and proton precision treatment. The vigorous development of All-Digital PET ecology has also brought innovation to the industrial division of labor. The new scintillation crystal materials, the new silicon photomultiplier (SiPM), and the modular PET detector are developing independently and rapidly, forming their own standardized component or interface. The synchronous progress of upstream and downstream technologies has promoted the development of the entire PET industry chain and innovation chain. With the rapid development of All-Digital PET, the proposal of a variety of PET digital technology routes has also put forward new challenges to industry technical standards and regulatory systems, such as technical requirements for the digitization of PET medical devices and the registration guidelines that have been updated and developed simultaneously. This paper reviewed the dynamic progress of All-Digital PET in scientific instruments, medical devices, the industrial chain, and regulatory science in the past 20 years and looked forward to the future ecological development of All-Digital PET.

Keywords: All-Digital PET; Multi-Voltage Threshold; medical device



作者简介: 张博, 男, 华中科技大学生物医学工程专业博士研究生, 主要从事全数字 PET 系统集成技术研究, 医疗器械装备的研制和产业转化, E-mail: bozhang_pet@hust.edu.cn; 谢庆国✉, 男, 华中科技大学生物医学工程系、中国科学技术大学电子工程与信息科学系教授, 从事正电子发射断层成像 (PET) 方法研究与仪器研制, E-mail: qgxie@hust.edu.cn。