

全身 PET/CT 动态显像评估局部晚期 NSCLC 患者化疗联合免疫治疗后关键脏器的 FDG 动力学变化

莫奕文¹ 刘慧² 魏园¹ 李新玲¹ 李汝平¹ 张旭¹ 樊卫¹

¹中山大学肿瘤防治中心、中山大学肿瘤研究所、华南肿瘤学国家重点实验室、肿瘤医学协同创新中心核医学科, 广州 510060; ²中山大学肿瘤防治中心、中山大学肿瘤研究所、华南肿瘤学国家重点实验室、肿瘤医学协同创新中心放疗科, 广州 510060

通信作者: 樊卫, Email: fanwei@susucc.org.cn

【摘要】 目的 采用全身 PET/CT 动态显像系统评估局部晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者化疗联合免疫治疗后关键脏器的 FDG 动力学变化情况, 探索其潜在的生物学意义。方法 回顾性分析 2020 年 8 月至 2021 年 3 月在中山大学肿瘤防治中心行 ¹⁸F-FDG 全身 PET/CT 动态显像的 16 例局部晚期 NSCLC 患者 (男 13 例、女 3 例, 年龄 43~67 岁)。勾画基线及化疗联合免疫治疗后关键脏器 ROI, 获取时间-活度曲线 (TACs), 使用二组织房室模型拟合动力学参数, 包括 K_1 、 k_2 、 k_3 及 FDG 代谢率 (MR_{FDG})。采用配对样本 t 检验或 Wilcoxon 符号秩检验比较各个脏器治疗前后 FDG 动力学参数的差异。结果 治疗前与化疗联合免疫治疗后, 结肠的 SUV_{max} (3.23 ± 1.29 和 4.81 ± 2.73), 肺的 MR_{FDG} [(2.77 ± 1.96) 和 $3.56 (1.07, 9.89) \mu\text{mol} \cdot 100 \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$], 脾的 SUV_{max} (2.16 ± 0.27 和 2.33 ± 0.41)、 k_3 [(0.008 ± 0.002) 和 $(0.012 \pm 0.004) \text{min}^{-1}$], MR_{FDG} [(2.65 ± 0.81) 和 $(3.76 \pm 1.59) \mu\text{mol} \cdot 100 \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$] 以及骨髓的 SUV_{max} (2.59 ± 0.45 和 4.49 ± 2.73)、 k_2 [(0.76 ± 0.37) 和 $(1.27 \pm 0.66) \text{min}^{-1}$]、 k_3 [(0.032 ± 0.007) 和 $0.066 \pm 0.029) \text{min}^{-1}$], MR_{FDG} [(5.14 ± 1.44) 和 $(8.39 \pm 2.67) \mu\text{mol} \cdot 100 \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$] 差异均有统计学意义 (t 值: $-5.40 \sim 3.47$, $z = -2.02$, 均 $P < 0.05$); 其余各脏器的 SUV_{max} 、速率常数及 MR_{FDG} 治疗前后差异均无统计学意义 (t 值: $-2.00 \sim 2.35$, z 值: $-1.45 \sim -0.05$, 均 $P > 0.05$)。结论 化疗联合免疫治疗后, 脾、骨髓的 FDG 动力学速率常数升高, 可能与免疫系统激活相关; 肺和结肠可能是出现免疫相关不良反应的靶器官。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 药物疗法, 联合; 免疫疗法; 药代动力学; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 氟脱氧葡萄糖 F18

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221017-00310

Kinetic metrics changes of FDG in key organs after chemo-immunotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer identified by total-body PET/CT dynamic imaging

Mo Yiwen¹, Liu Hui², Wei Yuan¹, Li Xinling¹, Li Ruping¹, Zhang Xu¹, Fan Wei¹

¹Department of Nuclear Medicine, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China; ²Department of Radiotherapy, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Fan Wei, Email: fanwei@susucc.org.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the kinetic metrics changes of FDG in key organs after chemo-immunotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) identified by total-body PET/CT dynamic imaging, and explore its potential biological significance. **Methods** From August 2020 to March 2021, 16 patients (13 males, 3 females; age: 43–67 years) with locally advanced NSCLC who underwent total-body ¹⁸F-FDG PET/CT dynamic imaging in Sun Yat-sen University Cancer Center were retrospectively analyzed. ROIs of key organs were drawn at baseline and after chemo-immunotherapy to obtain the time-activity curves (TACs). The kinetic metrics, including K_1 , k_2 , k_3 and metabolic rate of FDG (MR_{FDG}), were fitted by the two-tissue compartment model. Paired t test or Wilcoxon signed rank test was used to compare the differences of FDG kinetic parameters in each organ before and after treatment. **Results** Compared with baseline, SUV_{max} of colon (3.23 ± 1.29 vs 4.81 ± 2.73), MR_{FDG} ((2.77 ± 1.96) vs $3.56 (1.07, 9.89) \mu\text{mol} \cdot 100 \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) of lungs, SUV_{max} (2.16 ± 0.27 vs 2.33 ± 0.41), k_3 ((0.008 ± 0.002) vs $(0.012 \pm$

0.004) min^{-1}) and $\text{MR}_{\text{FDG}}((2.65 \pm 0.81) \text{ vs } (3.76 \pm 1.59) \mu\text{mol} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$ of spleen, and $\text{SUV}_{\text{max}}(2.59 \pm 0.45 \text{ vs } 4.49 \pm 2.73)$, $k_2((0.76 \pm 0.37) \text{ vs } (1.27 \pm 0.66) \text{ min}^{-1})$, $k_3((0.032 \pm 0.007) \text{ vs } (0.066 \pm 0.029) \text{ min}^{-1})$ and $\text{MR}_{\text{FDG}}((5.14 \pm 1.44) \text{ vs } (8.39 \pm 2.67) \mu\text{mol} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$ of bone marrow were increased after chemo-immunotherapy with significant differences (t values: from -5.40 to 3.47 , $z = -2.02$, all $P < 0.05$). There were no significant differences of SUV_{max} , k values and MR_{FDG} in other organs (t values: from -2.00 to 2.35 , z values: from -1.45 to -0.05 , all $P > 0.05$). **Conclusions** After chemo-immunotherapy, the activation of immune system may be manifested as the increase of FDG kinetic rate constants in spleen and bone marrow. The lung and colon may be target organs for immune-related adverse effects.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Drug therapy, combination; Immunotherapy; Pharmacokinetics; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221017-00310

PET 结合药代动力学建模技术可以显示 PET 显像剂进入人体后的动力学变化过程^[1]。由于短轴 PET/CT 设备的灵敏度有限,每个床位的计数率较低,图像的时间和空间分辨率较差,并不适合做全身的药物代谢分析及系统性疾病的研究;加之传统动态显像需有创动脉血取样,难以推广。长轴视野 PET/CT 的出现,为解决以上问题奠定了设备基础^[2]。

¹⁸F-FDG PET/CT 显像在肿瘤患者中应用最广,明确肿瘤患者在接受化疗或免疫治疗等全身性治疗后重要靶器官(如脑、心肌、肝、脾、骨髓等)的 FDG 动力学变化情况对准确评估肿瘤疗效十分重要,但目前鲜有相关研究报道。本研究选取局部晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者作为研究对象,采用全身 PET/CT 动态显像系统评估 NSCLC 患者关键脏器的 FDG 动力学特征及其在化疗联合免疫治疗及同步放化疗后的变化情况。

资料与方法

1.研究对象。回顾性分析 2020 年 8 月至 2021 年 3 月间在中山大学肿瘤防治中心行¹⁸F-FDG 全身 PET/CT 动态显像的 16 例局部晚期(Ⅲ期)NSCLC 患者(7 例腺癌,6 例鳞状细胞癌,1 例淋巴上皮瘤样癌,1 例大细胞神经内分泌癌和 1 例未能分类的 NSCLC),其中男 13 例、女 3 例,年龄 43~67 岁。排除标准:无治疗后全身 PET/CT 显像;无病理组织学检查;拒绝治疗。患者入组后先行化疗联合免疫治疗(多西他赛+顺铂+纳武利尤单抗克隆抗体),随后同步放化疗。患者均在基线及化疗联合免疫治疗后进行了全身 PET/CT 动态显像。每例患者新辅助治疗后均使用了长效的粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF),G-CSF 末次使用时间最近 1 次 PET/CT 显像的时间间隔在 8~60 d(其中 4 例 8~11 d,4 例 13~14 d,8 例 15~60 d)。本研究通过广东省胸部肿瘤防治研究会伦理委员会批准(批件号:A2020-011)。

2.动态数据的采集与重建。¹⁸F-FDG 由广州市原高科同位素医药有限公司生产,放化纯 $\geq 95\%$ 。全身 PET/CT 显像仪(uEXPLORER)购自上海联影医疗科技股份有限公司。受检者检查前 6 h 严格禁食,检查前监测指尖血糖,记录身高、体质量。先行低剂量 CT 进行衰减校正,随后将¹⁸F-FDG 注入右侧足背静脉(按体质量注射 3.0 MBq/kg),并立即开始 60 min 的 PET 动态采集。采用有序子集最大期望值迭代法重建 PET 图像,重构体素厚度 2.89 mm,3 次迭代,20 个子集,1 个半峰宽 3 mm 的高斯滤波器。使用 600 mm 视野范围下的 150×150 矩阵将重建图像转换为 SUV 图像。每个受检者的动态图像共有 97 帧(30 帧×2 s,6 帧×10 s,6 帧×30 s,55 帧×60 s),每帧图像都进行了衰减校正。

3.靶病灶的选取及时间-活度曲线(time-activity curve, TAC)的获取。由 2 名经验丰富的核医学科医师(分别具有 6 年及 10 年核医学工作经验)进行阅片。采用前 60 s 的图像勾画降主动脉感兴趣体积(volume of interest, VOI)(直径为 4 mm 的圆柱体)作为图像衍生的输入函数(image-derived input function, IDIF),避开血管壁和钙化斑(图 1)。最后 10 min 的扫描数据生成静态 PET 图像。根据病理组织学检查(如有)及治疗后随访的影像学检查等共同确定肺癌的转移性淋巴结。根据病灶大小(有可测量的最大径,即 CT 显示肿瘤最大径 ≥ 10 mm)和病灶的测量重复性程度确定靶病灶的选取,每例患者最多评估 5 个病灶,每个脏器最多评估 2 个病灶。16 例患者共评估了 43 个病灶(16 个肺部原发灶,27 个转移性淋巴结)。靶病灶的 VOI 采用 41% SUV_{max} 阈值勾画。各器官 ROI 勾画方法参考文献[3-4],同一患者同一器官勾画的位置尽量保持一致。将各个 ROI 的平均放射性活度生成 TAC。

4.动力学建模及参数生成。将 TAC 数据加载至 PMOD 动力学建模软件(version 3.610;瑞士 Zürich 公司),使用二组织房室模型进行拟合得到动

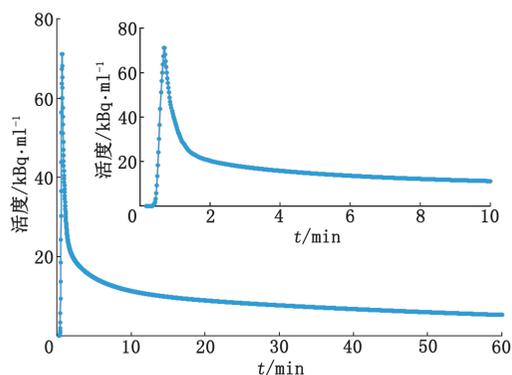


图 1 降主动脉的时间-活度曲线

力学参数 K_1 、 k_2 、 k_3 、 k_4 ^[5]。 K_1 表示 FDG 从血管到细胞内的运输速率,反映葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, Glut) 的转运能力; k_2 表示 FDG 从细胞到血管的运输速率,反映游离 FDG 的转运; k_3 表示细胞内 FDG 的磷酸化速率,反映己糖激酶 (hexokinase, HK) 的活性; k_4 表示细胞内磷酸化的 FDG 去磷酸化的速率 (本研究假设 FDG 去磷酸化的速率常数忽略不计,即 $k_4=0$)^[6-7]。 R^2 为模型的拟合评价指标。FDG 代谢率 (metabolic rate of FDG, MR_{FDG}) = $Glu \times (K_1 \times k_3) / (k_2 + k_3)$, 其中 Glu 表示血糖浓度。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示;采用配对样本 t 检验或 Wilcoxon 符号秩检验比较治疗前后各个脏器的动力学参数差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 关键组织脏器的 FDG 动力学特征及治疗前后的变化情况 (表 1)。所有组织脏器拟合模型表现出良好的拟合性 (R^2 值: 0.914 ~ 0.960)。治疗前与化疗联合免疫治疗后, 结肠的 SUV_{max} , 肺的 MR_{FDG} , 脾的 SUV_{max} 、 k_3 、 MR_{FDG} 以及骨髓的 SUV_{max} 、 k_2 、 k_3 、 MR_{FDG} 差异均有统计学意义 (t 值: -5.40 ~ 3.47, $z = -2.02$, 均 $P < 0.05$); 其余各脏器的 SUV_{max} 、速率常数及 MR_{FDG} 治疗前后差异均无统计学意义 (t 值: -2.00 ~ 2.35, z 值: -1.45 ~ 0.05, 均 $P > 0.05$)。TAC 示大脑皮质和心肌的摄取随着扫描时间的延长呈升高的趋势 (图 2)。

2. 恶性肿瘤的 FDG 动力学特征及治疗前后的变化情况 (表 2)。治疗前肺部原发灶和转移性淋巴结均有较高的 SUV_{max} 、 k_3 及 MR_{FDG} ; 化疗联合免疫治疗后, 恶性肿瘤病灶的 SUV_{max} 、 k_3 、 MR_{FDG} 均明显降低 (t 值: 2.32 ~ 4.13, 均 $P < 0.05$), 但 K_1 、 k_2 均无明显变

化 (t 值: -0.43 ~ 1.42, 均 $P > 0.05$)。肺部原发灶和转移性淋巴结的 TAC 拟合良好 (R^2 值: 0.980 ~ 0.991; 图 3)。

讨 论

目前, 基于 TAC 拟合的正常组织脏器的 FDG 动力学特征只有一些双时间点的研究^[8-9], 并且这些研究采用的是短轴 PET 数据对部分脏器的动力学特征进行的拟合, 长轴视野 PET 显像报道少见。2021 年, Liu 等^[3] 报道了基于长轴视野 PET 系统数据拟合的 9 名健康成人各个正常组织脏器的 FDG 动力学特征; 随后 Sari 等^[10] 报道了 24 例肿瘤患者部分正常脏器的 FDG 动力学特征; 最近 Dias 等^[4] 也采用长轴视野 PET 对肿瘤患者正常脏器的 MR_{FDG} 进行了研究, 但没有分析 K_1 、 k_2 、 k_3 等动力学特征。尽管长轴视野 PET 已研发出来, 但针对全身各个组织脏器进行全面系统分析的数据仍然很少, 并且鲜有对这些器官肿瘤治疗过程中的动力学变化进行分析。

由于动脉采血的有创性, 研究者们拟从升主动脉、降主动脉中获取 IDIF^[11]。研究表明, 基于 IDIF 获得的 MR_{FDG} 与基于有创动脉采血获得的 MR_{FDG} 之间存在高度相关性, 是临床上切实可行的动脉采血替代方法^[11]。由于降主动脉直径较大, 能减少部分容积效应, 此外降主动脉靠近后胸壁, 能尽量减少心脏和呼吸运动的影响^[10], 因此本研究使用来自降主动脉的 IDIF 进行动力学建模。

本研究发现, 化疗联合免疫治疗后脾、骨髓的 FDG 动力学速率常数 k_3 和 MR_{FDG} 均升高, 同时骨髓的速率常数 K_1 、 k_2 也升高, 表明治疗后脾和骨髓的 HK 活性增加, 同时骨髓还伴有 Glut 表达的增加。不同于传统化疗, 免疫治疗的本质是通过募集和激活肿瘤反应性 CD8⁺T 细胞, 从而达到治疗疾病的目的^[12], 而 T 淋巴细胞的生长、增殖和分化有赖于葡萄糖代谢的增加^[13]。骨髓、脾分别作为人体最重要的中枢、外周免疫器官, 正是 T 细胞活化的场所。因此免疫治疗后脾、骨髓 FDG 动力学常数和 MR_{FDG} 的增加, 表明此时脾、骨髓的 HK 和 Glut 活性或表达增加, 继而葡萄糖代谢增加, 可能真实反映了免疫系统的激活。值得注意的是, 骨髓和脾不仅为免疫器官, 同时还是人体最重要的造血器官, 其造血功能受到 G-CSF 的调节。本研究中, 患者在新辅助治疗后均使用过 G-CSF, 这会明显动员机体造血功能的增加。研究表明, G-CSF 对脾和骨髓 FDG 摄取的影

表 1 16 例局部晚期 NSCLC 患者治疗前后关键组织脏器的 SUV_{max} 及 FDG 动力学参数比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

| 时间 | 大脑皮质 | | | | | 心肌 | | | | |
|-----|-------------|--------------------|--------------------|---------------------|-------------|--------------------|-----------|-----------|---------------------|--------------------|
| | SUV_{max} | K_1 | k_2 | k_3 | MR_{FDG} | SUV_{max} | K_1 | k_2 | k_3 | MR_{FDG} |
| 治疗前 | 8.40±1.77 | 0.15±0.07 | 0.28±0.24 | 0.097±0.081 | 20.94±4.78 | 8.88±5.92 | 2.14±1.38 | 5.32±1.93 | 0.097±0.078 | 16.16±9.61 |
| 治疗后 | 7.49±1.23 | 0.15±0.09 | 0.28±0.21 | 0.093±0.075 | 19.46±4.47 | 5.84±4.48 | 1.97±0.95 | 5.31±2.11 | 0.080±0.058 | 15.76±11.10 |
| 检验值 | 2.35 | 0.06 | 0.11 | 0.15 | 0.78 | 2.17 | 0.55 | 0.01 | 1.45 | 0.16 |
| P 值 | 0.261 | 0.714 | 0.910 | 0.880 | 0.745 | 0.148 | 0.594 | 0.989 | 0.168 | 0.877 |
| 时间 | 甲状腺 | | | | | 脾 | | | | |
| | SUV_{max} | K_1 | k_2 | k_3 | MR_{FDG} | SUV_{max} | K_1 | k_2 | k_3 | MR_{FDG} |
| 治疗前 | 2.14±1.14 | 0.88(0.14, 1.52) | 3.48±2.95 | 0.040±0.035 | 4.98±2.80 | 2.16±0.27 | 1.49±0.58 | 2.36±0.89 | 0.008±0.002 | 2.65±0.81 |
| 治疗后 | 1.91±0.98 | 0.13(0.12, 1.38) | 0.72(0.25, 4.37) | 0.036±0.034 | 4.71±2.02 | 2.33±0.41 | 1.35±0.58 | 2.24±0.89 | 0.012±0.004 | 3.76±1.59 |
| 检验值 | -1.31 | -0.83 ^a | -1.45 ^a | 0.72 | 0.44 | -2.26 | 0.89 | -0.52 | -3.66 | -3.30 |
| P 值 | 0.212 | 0.408 | 0.148 | 0.485 | 0.666 | 0.039 | 0.388 | 0.609 | 0.002 | 0.005 |
| 时间 | 肝 | | | | | 肺 | | | | |
| | SUV_{max} | K_1 | k_2 | k_3 | MR_{FDG} | SUV_{max} | K_1 | k_2 | k_3 | MR_{FDG} |
| 治疗前 | 3.01±0.50 | 0.55±0.12 | 0.57±0.22 | 0.006±0.001 | 2.84±0.51 | 1.56±1.07 | 0.91±0.75 | 5.29±3.26 | 0.026(0.017, 0.032) | 2.77±1.96 |
| 治疗后 | 3.01±0.41 | 0.55±0.14 | 0.58±0.16 | 0.006±0.002 | 3.19±1.13 | 1.22(0.75, 2.66) | 0.88±0.57 | 5.20±2.96 | 0.062±0.058 | 3.56(1.07, 9.89) |
| 检验值 | 0.05 | -0.07 | 0.19 | -1.32 | -1.25 | -0.52 ^a | 0.11 | -0.10 | -1.25 ^a | -2.02 ^a |
| P 值 | 0.964 | 0.949 | 0.849 | 0.206 | 0.230 | 0.605 | 0.913 | 0.921 | 0.211 | 0.044 |
| 时间 | 胰腺 | | | | | 肾 | | | | |
| | SUV_{max} | K_1 | k_2 | k_3 | MR_{FDG} | SUV_{max} | K_1 | k_2 | k_3 | MR_{FDG} |
| 治疗前 | 1.69±0.25 | 1.20±0.67 | 2.95±2.02 | 0.020±0.008 | 4.46±1.94 | 2.99±0.54 | 1.58±0.47 | 1.20±0.73 | 0.011±0.005 | 4.47±2.20 |
| 治疗后 | 1.74±0.30 | 0.99±0.54 | 3.29±1.46 | 0.021±0.008 | 4.18±2.21 | 3.11±0.30 | 1.41±0.53 | 1.58±0.64 | 0.011±0.004 | 5.35±2.55 |
| 检验值 | 0.64 | 0.96 | 0.55 | -0.19 | 0.41 | 1.23 | 1.13 | -1.72 | 0.41 | -1.84 |
| P 值 | 0.674 | 0.351 | 0.594 | 0.855 | 0.688 | 0.546 | 0.276 | 0.106 | 0.690 | 0.085 |
| 时间 | 结肠 | | | | | 骨髓 | | | | |
| | SUV_{max} | K_1 | k_2 | k_3 | MR_{FDG} | SUV_{max} | K_1 | k_2 | k_3 | MR_{FDG} |
| 治疗前 | 3.23±1.29 | 0.16±0.13 | 0.59±0.47 | 0.034(0.019, 0.074) | 5.59±2.67 | 2.59±0.45 | 0.28±0.14 | 0.76±0.37 | 0.032±0.007 | 5.14±1.44 |
| 治疗后 | 4.81±2.73 | 0.11(0.09, 0.26) | 0.64±0.54 | 0.064±0.057 | 10.51±10.20 | 4.49±2.73 | 0.32±0.13 | 1.27±0.66 | 0.066±0.029 | 8.39±2.67 |
| 检验值 | 2.17 | -0.93 ^a | 0.27 | -0.05 ^a | -1.98 | 3.08 | -2.00 | 3.47 | -5.09 | -5.40 |
| P 值 | 0.047 | 0.352 | 0.791 | 0.959 | 0.067 | 0.008 | 0.064 | 0.003 | <0.001 | <0.001 |

注: ^a 为 z 值, 余为 t 值; MR_{FDG} 为 FDG 代谢率, NSCLC 为非小细胞肺癌; K_1, k_2, k_3 单位为 min^{-1} , MR_{FDG} 单位为 $\mu\text{mol} \cdot 100 \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

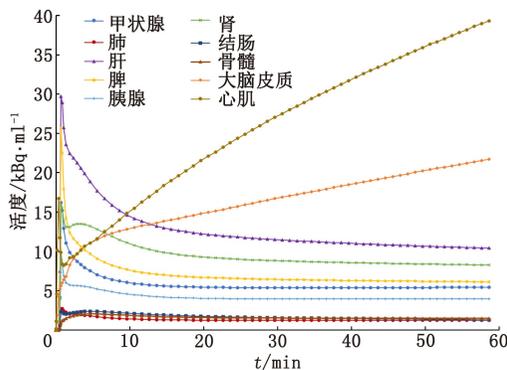


图 2 16 例局部晚期非小细胞肺癌患者关键组织脏器的时间-活度曲线

响大约为 10 d, 也有研究表明可长达 15 d^[14], 而本研究中超过一半患者使用 G-CSF 与最近一次 PET/CT 显像的时间间隔超过 2 周, 因此提示免疫治疗后脾、骨髓 FDG 速率常数和 MR_{FDG} 升高的主要因素可

能为免疫系统激活的影响。

免疫性肺部炎性反应及肠道炎性反应是常见的免疫不良反应, 因此本研究的患者治疗后结肠及肺的 MR_{FDG} 增加, 可能与免疫治疗相关不良反应有关。免疫检查点抑制剂纳武利尤单抗治疗, 机体免疫系统过度激活, 人体免疫细胞攻击机体自身组织器官, 从而产生相应的不良反应。葡萄糖代谢的增加反映了这些组织细胞受损, 细胞修复过程需要大量的能量供应。

本文存在一定的局限性。首先, 由于是小样本量研究, 因此没有对不同性别、年龄、血糖水平及体质指数等方面进行分析。此外, 本研究纳入的对象均为 NSCLC 患者, 尽管所选取的脏器或 ROI 不包括病理组织, 拟合的结果与健康人群可能仍有一定差异, 但本研究的结果与既往报道相近^[3], 表明本研究的结果可以为未来的动态显像和研究提供参考。

表 2 16 例局部晚期 NSCLC 患者治疗前后肺部原发灶和转移性淋巴结的 SUV_{max} 及 FDG 动力学参数比较($\bar{x}\pm s$)

| 时间 | 肺部原发灶 | | | | | 转移性淋巴结 | | | | |
|-----|-------------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-------------|-------------|
| | SUV_{max} | K_1 | k_2 | k_3 | MR_{FDG} | SUV_{max} | K_1 | k_2 | k_3 | MR_{FDG} |
| 治疗前 | 17.88±8.68 | 0.70±0.41 | 3.54±2.40 | 0.277±0.117 | 27.76±12.11 | 15.43±10.38 | 0.60±0.33 | 2.56±2.10 | 0.264±0.337 | 28.87±24.55 |
| 治疗后 | 9.66±4.15 | 0.68±0.42 | 3.03±2.68 | 0.144±0.068 | 20.46±13.18 | 9.40±5.84 | 0.68±1.02 | 1.76±1.75 | 0.133±0.107 | 22.01±15.64 |
| t 值 | 3.25 | -0.27 | 0.37 | 4.13 | 2.58 | 2.32 | -0.43 | 1.42 | 3.01 | 2.39 |
| P 值 | 0.005 | 0.789 | 0.717 | 0.001 | 0.021 | 0.029 | 0.670 | 0.170 | 0.006 | 0.031 |

注: MR_{FDG} 为 FDG 代谢率, NSCLC 为非小细胞肺癌; K_1, k_2, k_3 单位为 min^{-1} , MR_{FDG} 单位为 $\mu\text{mol} \cdot 100 \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

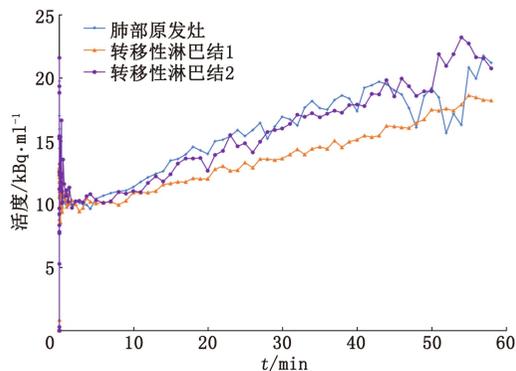


图 3 16 例局部晚期非小细胞肺癌患者肺部原发灶及转移性淋巴结的时间-活度曲线

综上,本研究系统评估了 16 例局部晚期 NSCLC 患者化疗联合免疫治疗后关键组织脏器的动力学特征变化情况,结果表明化疗联合免疫治疗后肺、脾、骨髓和结肠的 FDG 动力学特征和 MR_{FDG} 增加,其余各个组织脏器的动力学特征较少受到治疗的影响。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 莫奕文:研究实施、论文撰写;刘慧、张旭、樊卫:研究指导;魏园、李新玲、李汝平:统计分析、论文修改

参 考 文 献

- [1] Kunkel M, Reichert TE, Benz P, et al. Overexpression of Glut-1 and increased glucose metabolism in tumors are associated with a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2003, 97(4): 1015-1024. DOI:10.1002/cncr.11159.
- [2] 蔡丹杰,石洪成.全身 PET/CT 临床研究的现况与展望[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(1): 41-43. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210209-00031. Cai DJ, Shi HC. Total-body PET/CT current research and future perspectives[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(1): 41-43. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210209-00031.
- [3] Liu G, Xu H, Hu P, et al. Kinetic metrics of ^{18}F -FDG in normal human organs identified by systematic dynamic total-body positron emission tomography[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(8): 2363-2372. DOI:10.1007/s00259-020-05124-y.

- [4] Dias AH, Hansen AK, Munk OL, et al. Normal values for ^{18}F -FDG uptake in organs and tissues measured by dynamic whole body multiparametric FDG PET in 126 patients [J]. *EJNMMI Res*, 2022, 12(1): 15. DOI:10.1186/s13550-022-00884-0.
- [5] Gunn RN, Gunn SR, Turkheimer FE, et al. Positron emission tomography compartmental models: a basis pursuit strategy for kinetic modeling[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(12): 1425-1439. DOI:10.1097/01.wcb.0000045042.03034.42.
- [6] Sommariva S, Caviglia G, Sambucetti G, et al. Mathematical models for FDG kinetics in cancer: a review[J]. *Metabolites*, 2021, 11(8): 519. DOI:10.3390/metabo11080519.
- [7] Guo D, Tong Y, Jiang X, et al. Aerobic glycolysis promotes tumor immune evasion by hexokinase2-mediated phosphorylation of I κ B α [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(9): 1312-1324.e6. DOI:10.1016/j.cmet.2022.08.002.
- [8] da Silva G, Kock KS. Effect of seasonality in hospitalizations and deaths from acute myocardial infarction in southern Brazil from 2009 to 2018[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2021, 11(1): 148-154.
- [9] Brix G, Ziegler SI, Bellemann ME, et al. Quantification of [^{18}F] FDG uptake in the normal liver using dynamic PET: impact and modeling of the dual hepatic blood supply[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(8): 1265-1273.
- [10] Sari H, Mingels C, Alberts I, et al. First results on kinetic modeling and parametric imaging of dynamic ^{18}F -FDG datasets from a long axial FOV PET scanner in oncological patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(6): 1997-2009. DOI:10.1007/s00259-021-05623-6.
- [11] Price PM, Badawi RD, Cherry SR, et al. Ultra staging to unmask the prescribing of adjuvant therapy in cancer patients: the future opportunity to image micrometastases using total-body ^{18}F -FDG PET scanning[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(4): 696-697. DOI:10.2967/jnumed.113.133892.
- [12] Li J, Stanger BZ. Cell cycle regulation meets tumor immunosuppression[J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(10): 859-863. DOI:10.1016/j.it.2020.07.010.
- [13] Chapman NM, Boothby MR, Chi H. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 55-70. DOI:10.1038/s41577-019-0203-y.
- [14] Oliveira M, Lasnon C, Nganoa C, et al. Comprehensive analysis of the influence of G-CSF on the biodistribution of ^{18}F -FDG in lymphoma patients: insights for PET/CT scheduling [J]. *EJNMMI Res*, 2019, 9(1): 79. DOI:10.1186/s13550-019-0546-1.

(收稿日期:2022-10-17)