

Correlation of ^{18}F -FDG PET/CT and pulmonary function and inflammatory biomarkers in patients with idiopathic interstitial pneumonia

LI Haoyuan¹, WANG Tie², YANG Minfu^{2*}

(1. Imaging Center, Aviation General Hospital, Beijing 100012, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship of ^{18}F -FDG PET/CT imaging and pulmonary function and laboratory inflammatory biomarkers in patients with idiopathic interstitial pneumonia (IIP). **Methods** PET/CT imaging of 20 patients with IIP (IIP group) and 20 patients without pulmonary lesions (control group) were retrospectively analyzed. The maximum standard uptake value (SUV_{max}) and mean SUV (SUV_{mean}) of the whole lung were measured, and the maximum target-to-back ratio (TBR_{max}) and mean TBR (TBR_{mean}) were calculated. SUV and TBR were compared between IIP group and control group, and the correlation of TBR and pulmonary function indexes and inflammatory biomarkers in IIP group were evaluated. **Results** SUV_{max} , SUV_{mean} , TBR_{max} and TBR_{mean} in IIP group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.001$). In IIP group, negative correlation of TBR_{mean} and forced vital capacity (FVC, $r = -0.811$, $P = 0.004$), diffusion capacity for carbon monoxide of the lung (DLCO, $r = -0.715$, $P = 0.020$), forced expiratory volume in 1 second (FEV1, $r = -0.698$, $P = 0.025$), residual volume (RV, $r = -0.844$, $P = 0.002$), total lung capacity (TLC, $r = -0.693$, $P = 0.026$) and RV/TLC ($r = -0.711$, $P = 0.021$) were observed, as well as positive correlation between TBR_{mean} and FEV1/FVC ($r = 0.888$, $P = 0.001$). There were negative correlations of TBR_{max} and FVC ($r = -0.667$, $P = 0.035$) and RV ($r = -0.643$, $P = 0.045$), while no obvious correlation was found between TBR_{max} and DLCO, FEV1, FEV1/FVC, TLC, RV/TLC (all $P > 0.05$), nor between TBR and erythrocyte sedimentation rate and C-reaction protein (both $P > 0.05$). **Conclusion** The radioactive uptake increases in IIP patients, which has certain correlation with pulmonary function.

[Keywords] idiopathic interstitial pneumonias; fludeoxyglucose F 18; positron-emission tomography; tomography, X-ray computed

DOI:10.13929/j.1003-3289.201807118

特发性间质性肺炎患者 ^{18}F -FDG PET/CT与肺功能及炎性指标的相关性

李昊元¹,王 铁²,杨敏福^{2*}

(1. 航空总医院影像中心,北京 100012;2. 首都医科大学附属北京朝阳医院核医学科,北京 100043)

[摘要] **目的** 观察特发性间质性肺炎(IIP)患者 ^{18}F -FDG PET/CT显像与肺功能及实验室炎性指标的关系。**方法** 回顾性分析 20 例 IIP 患者(IIP 组)和 20 例肺部正常患者(对照组)的 PET/CT 图像,测量全肺最大标准摄取值(SUV_{max})

[第一作者] 李昊元(1990—),男,北京人,硕士,医师。研究方向:胸部影像诊断。E-mail: shucklelhy@126.com

[通信作者] 杨敏福,首都医科大学附属北京朝阳医院核医学科,100043。E-mail: minfuyang@126.com

[收稿日期] 2018-07-16 **[修回日期]** 2018-11-13

和平均标准摄取值(SUV_{mean}),并校正获得最大靶背景比(TBR_{max})和平均靶背景比(TBR_{mean}),比较 IIP 组与对照组间 SUV 和 TBR 的差异,评价 IIP 组 TBR 与肺功能及炎性指标的相关性。**结果** IIP 组 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、 TBR_{max} 和 TBR_{mean} 均显著高于对照组(P 均 < 0.001)。IIP 组 TBR_{mean} 与用力肺活量(FVC, $r = -0.811$, $P = 0.004$)、肺一氧化碳弥散量(DLCO, $r = -0.715$, $P = 0.020$)、第 1 秒用力呼气量(FEV1, $r = -0.698$, $P = 0.025$)、残气量(RV, $r = -0.844$, $P = 0.002$)、肺总量(TLC, $r = -0.693$, $P = 0.026$)及 RV/TLC($r = -0.711$, $P = 0.021$)呈负相关,与 FEV1/FVC($r = 0.888$, $P = 0.001$)呈正相关。 TBR_{max} 与 FVC($r = -0.667$, $P = 0.035$)和 RV($r = -0.643$, $P = 0.045$)呈负相关,与 DLCO、FEV1、FEV1/FVC、TLC、RV/TLC 无明显相关性(P 均 > 0.05)。IIP 组 TBR_{max} 和 TBR_{mean} 分别与红细胞沉降率、C 反应蛋白均无明显相关性(P 均 > 0.05)。**结论** IIP 患者 ^{18}F -FDG 放射性摄取增高,其程度与肺功能具有一定相关性。

[关键词] 特发性间质性肺炎;氟脱氧葡萄糖 F18;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机

[中图分类号] R563.13; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)02-0209-05

作为特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)中最常见的一类^[1],特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)发病过程中纤维化占主导,相比其他类型 IIP 炎症较轻,多发生于中老年人,病程长,预后不良,影像学发现肺间质纤维化表现时往往已到病程中晚期,且其 CT 表现与病变活动性不完全匹配^[2]。肿瘤和炎性细胞的葡萄糖代谢增加,显像剂摄取增高,在 ^{18}F -FDG PET 显像中表现为浓聚,通过标准摄取值(standard uptake value, SUV)可判断其代谢活性,从而评价疾病进展程度^[3]。 ^{18}F -FDG PET/CT 对诊断 IIP 缺乏特异性,但可以评估 IIP 活动性及其对治疗的反应^[4-5]。本研究比较 IPF 及非 IPF 患者 ^{18}F -FDG PET/CT 肺摄取差异及其与肺功能及炎性指标的相关性,探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 评价 IIP 疾病程度的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2010 年 1 月—2014 年 12 月于首都医科大学附属北京朝阳医院就诊并接受 PET/CT 检查的 IIP 患者资料。根据美国胸科学会及欧洲呼吸学会指南标准^[6]进行 IIP 诊断、分类和肺功能检测,排除与职业相关或由自身免疫性疾病、吸烟、药物等引起的间质性肺疾病以及肺恶性肿瘤患者。最终纳入 20 例 IIP 患者(IIP 组),男 13 例,女 7 例,年龄 37~79 岁,平均(63.3 ± 10.0)岁;根据 IIP 分类诊断结果,10 例为 IPF (IPF 亚组),男 8 例,女 2 例,年龄 53~79 岁,平均(65.6 ± 9.1)岁;10 例为非 IPF 亚组,男 5 例,女 5 例,年龄 37~76 岁,平均(61.0 ± 10.7)岁。

收集同期因其他原因接受 PET/CT 显像且肺部未见明显异常的 20 例患者为对照组,男 13 例,女 7 例,年龄 37~80 岁,平均(63.3 ± 10.0)岁。

1.2 仪器与方法 采用 GE Discovery STE PET/CT 显像仪。 ^{18}F -FDG 由北京原子高科股份有限公司提供,放射化学纯度 $> 95\%$ 。检查前患者避免剧烈运动,禁

食 6 h 以上,血糖浓度 < 6.8 mmol/L,静脉注射 ^{18}F -FDG 3.7~7.4 Mbq/kg 体质量后安静坐位休息 1 h,其间饮水 500 ml,排尿后行 PET/CT 显像。检查时嘱患者仰卧,双臂抱肘举于头部以上,首先行低剂量 CT 扫描,管电压 120 kV,管电流 120 mA,层厚 5 mm,层间隔 5 mm,旋转时间 0.8 s,螺距 1.375:1,准直 16×0.625 mm,光束准直 10 mm,扫描范围自颅顶至股骨上端。完成 CT 扫描后嘱患者平静呼吸,保持体位不动,行相同范围的 PET 扫描,根据患者身高采集 6~8 个床位 3D 图像,每床位采集 2.5 min,层厚 5 mm,矩阵 512×512 ,以低剂量 CT 用作 PET 衰减校正。

1.3 图像处理 PET 原始图像以有序子集期望最大值迭代法重建,CT 图像以标准重建法重建(层厚 3.75 mm,层间隔 5 mm),将 PET 和 CT 重建图像于 GE AW VolumeShare 2 工作站上进行融合,得到冠状位、矢状位及轴位 CT、PET 及 PET/CT 融合图像(图 1、2)。

1.4 图像分析 由 1 名具有 5 年 PET 诊断经验的核医学医师和 1 名具有 5 年肺部 CT 诊断经验的放射科医师阅片,观察 PET/CT 表现。

采用杏翔公司 PACS 医学影像系统软件,由 2 名具有 2 年及以上 PET 及胸部 CT 诊断经验的核医学医师分别完成 ROI 勾画和测量,取二者的平均值。将肺部由肺尖到肺底等分为 10 个层面,于每一层面以不规则曲线勾画出双肺轮廓作为 ROI,为防止边缘效应,曲线距肺边缘约 0.5 cm(图 1),软件自动生成最大 SUV(maximum SUV, SUV_{max})和平均 SUV(mean SUV, SUV_{mean}),计算所有肺层面的平均值作为双肺整体的 SUV_{max} 和 SUV_{mean} 。采用纵隔血池法^[7]对 SUV 进行校正,测量上腔静脉中央 SUV,计算肺部 SUV 与上腔静脉 SUV 的比值,称为靶背景比(target-to-back ratio, TBR),包括最大 TBR(maximum TBR, TBR_{max})和平均 TBR(mean TBR, TBR_{mean})。

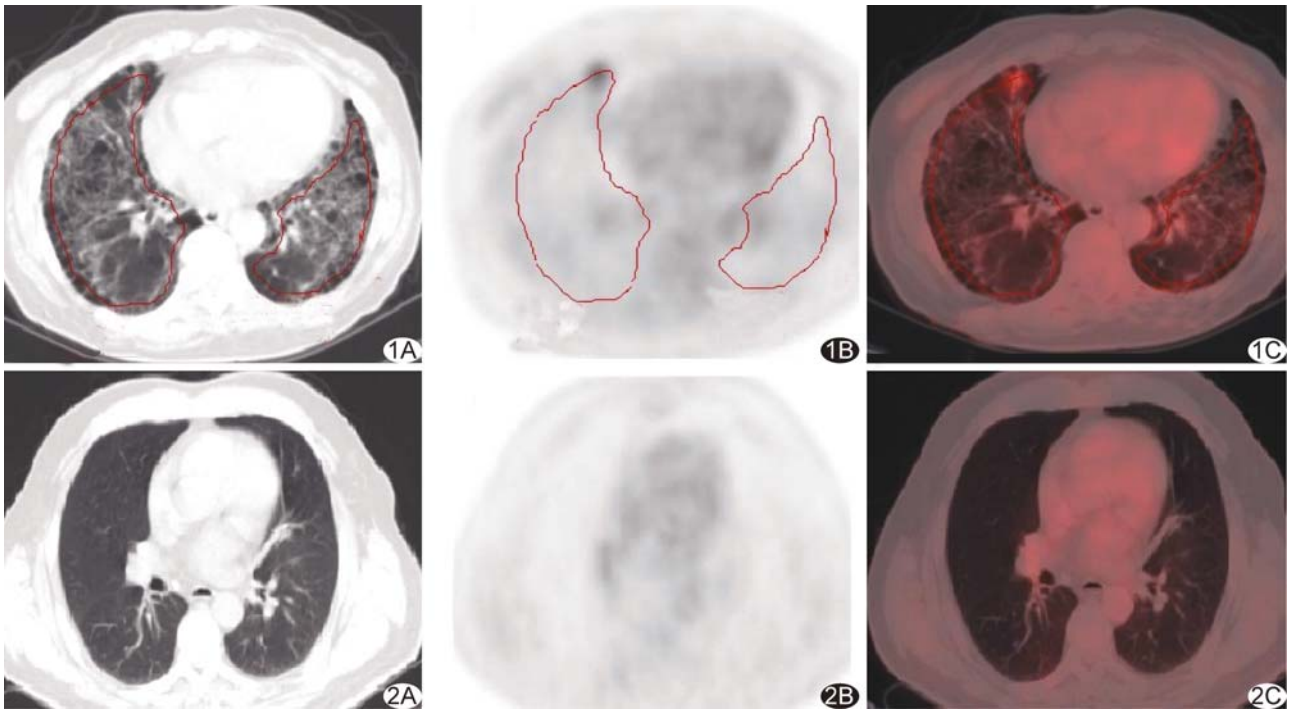


图 1 患者男, 59 岁, IIP 组内 IPF 亚组 A. CT 图像; B. PET 图像; C. PET/CT 融合图像 (红色曲线示 ROI 勾画方法) 图 2 患者男, 59 岁, 对照组 A. CT 图像; B. PET 图像; C. PET/CT 融合图像

1.5 临床指标 收集 IIP 组肺功能资料及实验室检查资料,前者包括肺一氧化碳弥散量(diffusion capacity for carbon monoxide of the lung, DLCO)、第 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV1/FVC、残气量(residual volume, RV)、肺总量(total lung capacity, TLC)及 RV/TLC,后者包括 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)和红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR),与 PET/CT 检查时间间隔均不超过 1 周。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。计量资料均不符合正态性检验,以中位数(上下四分位数)表示。采用 Mann-Whitney U 检验比较 IIP 组与对照组、IPF 亚组与非 IPF 亚组间的 SUV 和 TBR 差异。IIP 组患者 TBR 与肺功能及实验室指标的相关性分析采用 Spearman 相关分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

IIP 组中,IPF 亚组见胸膜下

及肺底部为主的蜂窝影,可伴牵拉性支气管扩张或不规则网状影;非 IPF 亚组表现为上肺或中肺分布为主、支气管血管周围广泛的超过网状影范围的磨玻璃影、伴马赛克或空气潴留及实变影等;PET 图像可见局部蜂窝影、网状影、磨玻璃影或实变影摄取增高(图 1)。对照组双肺未见明显摄取增高区域(图 2)。

IIP 组 SUV_{max}、SUV_{mean}、TBR_{max} 和 TBR_{mean} 均高于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.001, 表 1)。

表 1 IIP 组与对照组间 SUV 和 TBR 比较 [中位数(上下四分位数), n=20]

组别	SUV _{max}	SUV _{mean}	TBR _{max}	TBR _{mean}
IIP 组	1.70(1.50, 2.08)	0.90(0.70, 1.10)	1.30(1.13, 1.58)	0.70(0.50, 0.80)
对照组	1.00(1.00, 1.20)	0.60(0.50, 0.60)	0.80(0.80, 0.90)	0.50(0.40, 0.50)
Z 值	-5.331	-3.888	-5.004	-3.725
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 IIP 组内 IPF 亚组与非 IPF 亚组间 SUV 和 TBR 比较 [中位数(上下四分位数), n=10]

组别	SUV _{max}	SUV _{mean}	TBR _{max}	TBR _{mean}
IPF 亚组	1.70(1.60, 2.33)	0.90(0.70, 1.30)	1.30(1.18, 1.70)	0.70(0.58, 0.85)
非 IPF 亚组	1.65(1.45, 2.03)	0.90(0.50, 1.10)	1.30(1.05, 1.35)	0.65(0.48, 0.80)
Z 值	-0.837	-0.458	-0.924	-0.996
P 值	0.403	0.647	0.356	0.319

IPF 亚组与非 IPF 亚组 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、 TBR_{max} 和 TBR_{mean} 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05 , 表 2)。

IIP 组 TBR_{mean} 与 FVC ($r = -0.811$, $P = 0.004$)、 $DLCO$ ($r = -0.715$, $P = 0.020$)、 $FEV1$ ($r = -0.698$, $P = 0.025$)、 RV ($r = -0.844$, $P = 0.002$)、 TLC ($r = -0.693$, $P = 0.026$) 及 RV/TLC ($r = -0.711$, $P = 0.021$) 呈负相关, 与 $FEV1/FVC$ ($r = 0.888$, $P = 0.001$) 呈正相关。 TBR_{max} 与 FVC ($r = -0.667$, $P = 0.035$) 和 RV ($r = -0.643$, $P = 0.045$) 呈负相关, 与 $DLCO$ 、 $FEV1$ 、 $FEV1/FVC$ 、 TLC 、 RV/TLC 无明显相关性 (P 均 >0.05)。 TBR_{max} 和 TBR_{mean} 与 ESR 、 CRP 均无明显相关性 (P 均 >0.05)。

3 讨论

PET 显像作为一种功能显像, 可从分子水平反映人体组织的生理、病理、生化代谢改变; CT 作为形态学显像, 可显示机体精细的解剖结构变化。PET/CT 实现了功能显像和形态显像技术的同机融合, 形成两种技术的优势互补。 ^{18}F -FDG 为葡萄糖类似物显像剂, 广泛应用于肿瘤和炎症疾病的 PET/CT 显像中, 目前缺乏 IIP 的特异性显像剂^[8]。CT 所见 IIP 患者肺部磨玻璃影代表炎性渗出, 研究^[3]表明肺 ^{18}F -FDG 代谢增加区域与磨玻璃影一致, 提示 ^{18}F -FDG 可反映间质性肺炎的炎症活动性。肺纤维化患者 ^{18}F -FDG 摄取增加^[4], 其机制为纤维化肺损伤引起新血管生成使红细胞和炎性细胞 (中性粒细胞和巨噬细胞) 增加, 红细胞和炎性细胞均表达葡萄糖转运体 1, 因此纤维化肺的葡萄糖代谢增加^[9]。另有研究^[10]表明 IPF 病理过程中上皮细胞功能失调, 成纤维细胞和肌成纤维细胞累积, 细胞外基质在肺间隙和肺泡间隙沉积, 使得肺纤维化患者肺网状影和蜂窝影区域纤维细胞活性增加, ^{18}F -FDG 摄取增高^[5]。因此, 虽然 ^{18}F -FDG 针对间质性肺炎缺乏特异性, 但可通过葡萄糖摄取的特异性监测疾病进展。

在 ^{18}F -FDG PET 显像中, 受检者取仰卧位时, 低位 1/3 肺组织显像剂摄取增加^[11]。 ^{18}F -FDG 摄取有重力依赖性, SUV 升高与肺密度增加相关^[12]。IIP 肺组织中炎性病变部位密度增加, 炎症和纤维化改变亦多双侧弥漫对称分布于基底部和胸膜下区, 仅测量局部病变部位的 SUV 不能准确区分 SUV 升高是受肺间质改变影响还是受重力影响。Win 等^[2,8]测量 IPF 患者非病变肺区域的 SUV , 发现其摄取值仍高于对照组, 故测量全肺 SUV 更能代表全肺的代谢水平。Umeda 等^[5]选取肺部上、中、下 3 个层面, 测量每个层

面前、中、后 3 个肺野的摄取值。为准确反映肺间质疾病代谢信息, 尽量直接测量全肺的 SUV , 本研究将肺组织分为 10 层, 通过测量每一层的肺 SUV 而得到全肺 SUV , 以最大程度地包括全肺的信息。为消除个体差异的影响, 本研究对 SUV 采取纵隔血池校正法。

本研究结果显示 IIP 组 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、 TBR_{max} 和 TBR_{mean} 均高于对照组 (P 均 <0.001), 表明 IIP 肺组织的代谢活性高于正常肺, 与 Umeda 等^[5]的研究结果一致; 其中 IPF 亚组与非 IPF 亚组患者 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、 TBR_{max} 和 TBR_{mean} 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05), 原因可能为 IPF 肺的纤维化病理过程可使细胞葡萄糖代谢增高, 而非 IPF 的 IIP 肺中的炎症反应也可使细胞葡萄糖代谢增高, 两者差异不明显。

肺功能检查指标, 尤其是 FVC , 可以很好地反映 IIP 疾病进展状态^[13]。 FVC 、 $FEV1$ 、 $FEV1/FVC$ 、 RV 、 TLC 及 RV/TLC 均为肺通气功能指标, $DLCO$ 是肺换气功能指标。IIP 属于限制性通气功能障碍, FVC 、 RV 、 TLC 下降, $FEV1$ 、 $FEV1/FVC$ 、 RV/TLC 下降或正常。IIP 肺弥散功能受限, $DLCO$ 下降。Lee 等^[3]发现校正后的 SUV_{mean} 与 FVC 和 $DLCO$ 呈负相关。本研究 IIP 组 FVC 、 $DLCO$ 、 $FEV1$ 、 RV 、 TLC 、 RV/TLC 均与 TBR_{mean} 呈负相关, 与 $FEV1/FVC$ 呈正相关。摄取值与肺功能的相关性表明 IIP 患者随疾病进展肺通气和弥散功能降低, 整个肺的代谢活性增加。本研究中 TBR_{max} 与 FVC 、 RV 呈负相关, 与其他肺功能指标无明显相关性。摄取值的最大值只反映肺内代谢活动最高的部分, 不能反映整个肺的代谢程度, 而肺功能指标反映的是全肺的功能, 提示 TBR 平均值比最大值更能反映整个肺的功能状态。

本研究中, TBR 与 ESR 和 CRP 均未见明显相关性。 ESR 和 CRP 是急性炎症反应的生物标志物。炎症指标受较多因素干扰, 如患者合并其他疾病如心血管疾病也可导致 ESR 和 CRP 升高, 同一患者不同时间的 ESR 和 CRP 变化也较大。目前认为 $KL-6$ 、血清蛋白 A、血清蛋白 D 等可以作为标志 IIP 活动性的实验室指标^[14], 但本研究未进行相关血清学检查, 尚需进一步前瞻性研究来验证摄取值与炎症活动性指标的关系。

本研究的不足之处: ①样本量较小, 亚组分类不够细化; ②为回顾性分析, 病例选择可能存在偏倚。

总之, 本研究发现 ^{18}F -FDG PET/CT 显像中 IIP 患者肺放射性摄取高于正常肺, 增高程度与肺功能具有相关性; TBR_{mean} 有助于评价 IIP 疾病状态。

[参考文献]

- [1] 陈恒屹, 崔社怀. 特发性肺间质纤维化发病机制及治疗进展. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2009, 2(1):58-62.
- [2] Win T, Thomas BA, Lambrou T, et al. Areas of normal pulmonary parenchyma on HRCT exhibit increased FDG PET signal in IPF patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(2):337-342.
- [3] Lee EY, Wong CS, Fung SL, et al. SUV as an adjunct in evaluating disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis—a pilot study. *Nucl Med Commun*, 2014, 35(6):631-637.
- [4] Groves AM, Win T, Screaton NJ, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and diffuse parenchymal lung disease: Implications from initial experience with ^{18}F -FDG PET/CT. *J Nucl Med*, 2009, 50(4):538-545.
- [5] Umeda Y, Demura Y, Ishizaki T, et al. Dual-time-point ^{18}F -FDG PET imaging for diagnosis of disease type and disease activity in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(7):1121-1130.
- [6] Travis WD, Costabel U, Hansell DM. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6):733-748.
- [7] Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, et al. In vivo ^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(9):1818-1824.
- [8] Win T, Lambrou T, Hutton BF, et al. ^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography pulmonary imaging in idiopathic pulmonary fibrosis is reproducible: Implications for future clinical trials. *Eur J Nucl Mol Imaging*, 2012, 39(3):521-528.
- [9] El-Chemaly S, Malide D, Yao J, et al. Glucose transporter-1 distribution in fibrotic lung disease association with ^{18}F -2-fluoro-2-deoxyglucose-PET scan uptake, inflammation, and neovascularization. *Chest*, 2013, 143(6):1685-1691.
- [10] Loomis-King H, Flaherty KR, Moore BB. Pathogenesis, current treatments and future directions for idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(3):377-385.
- [11] Miyuchi T, Wahl RL. Regional 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake varies in normal lung. *Eur J Nucl Med*, 1996, 23(5):517-523.
- [12] Inoue K, Okada K, Taki Y, et al. ^{18}F FDG uptake associated with CT density on PET/CT in lungs with and without chronic interstitial lung diseases. *Ann Nucl Med*, 2009, 23(3):277-281.
- [13] du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(12):1382-1389.
- [14] Gregory AD, Kliment CR, Metz HE, et al. Neutrophil elastase promotes myofibroblast differentiation in lung fibrosis. *J Leukoc Biol*, 2015, 98(2):143-152.

《中国医学影像技术》被数据库收录情况

《中国医学影像技术》杂志是由中国科学院主管, 中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊, 被以下数据库收录:

中国精品科技期刊

《中文核心期刊要目总览》收录期刊

中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

中国科学引文数据库核心期刊

WHO《西太平洋区医学索引》(WPRIM)来源期刊

荷兰《医学文摘》收录源期刊

英国《科学文摘》收录源期刊

俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊

《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊