

肿瘤¹⁸F-FDG 摄取影响因素的实验研究

杨雄飞¹, 张春丽², 付占立², 王荣福², 万远廉¹, 徐文怀¹

(1. 北京大学第一医院普外科, 2. 核医学科, 北京 100034)

[摘要] **目的** 通过对糖负荷、化疗及供应肿瘤的血流量等三种影响肿瘤氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)摄取因素的实验研究,为临床上行¹⁸F-FDG SPECT/PET 符合显像时合理控制影响因素及正确解释显像结果提供理论依据。**方法** 荷瘤(H22 肝癌)昆明种小鼠 30 只,随机分为糖负荷组、化疗组及血流组,前两组又各分为对照组与实验组,实验组分别用 50% 的葡萄糖(质量分数)0.5ml 灌胃及静脉化疗,血流组同时用⁹⁹Tc^m 标记的人血白蛋白(⁹⁹Tc^m-HSA)测定肿瘤血流量,各组均静脉注射¹⁸F-FDG 185kBq/0.2ml,分别观察糖负荷与化疗对肿瘤摄取¹⁸F-FDG 的影响,并分析肿瘤¹⁸F-FDG 摄取与肿瘤血流量之间的相关性。**结果** ①糖负荷组血糖浓度较对照组显著升高(6.59 ± 0.86 vs 8.87 ± 1.56 mmol/L, $t=2.56$, $P<0.05$),其标准摄取值(standard uptake value, SUV)较对照组显著降低(2.694 ± 0.415 vs 1.904 ± 0.338 , $t=3.10$, $P<0.05$)。②化疗组血糖浓度与对照组无显著性差异(5.77 ± 1.81 vs 5.31 ± 1.79 mmol/L, $t=0.40$, $P>0.05$),其 SUV 值较对照组显著降低(1.22 ± 0.27 vs 0.87 ± 0.14 , $t=2.58$, $P<0.05$)。③血流组¹⁸F-FDG 与⁹⁹Tc^m-HSA 摄取之间存在正相关($r=0.7731$)。**结论** 血糖浓度升高、化疗可使肿瘤¹⁸F-FDG 摄取减少,肿瘤对¹⁸F-FDG 的摄取值与供应肿瘤的血流量之间存在正相关。

[关键词] 氟脱氧葡萄糖(FDG); 肿瘤; 小鼠

[中图分类号] R73-3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2003)03-0266-03

Experimental Study of Influencing Factors on Uptake of ¹⁸F-deoxyglucose (FDG) in Tumor

YANG Xiong-fei, ZHANG Chun-li, FU Zhan-li, et al

(Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[Abstract] **Objective** To investigate three kinds of factors: glucose load, chemotherapy and blood flow volume, which influencing the uptake of ¹⁸F-deoxyglucose (FDG) in tumor to provide theoretical basis for clinical control of these factors and make correct diagnosis in FDG imaging. **Methods** Thirty mice with H22 hepatic carcinoma were randomly divided into three groups: glucose load group, chemotherapy group and blood flow metering group. The first two groups were subdivided into control group and experimental group, the experimental group was given 50% glucose 0.5ml orally or intravenous chemotherapy, respectively. All the mice were intravenously injected ¹⁸F-FDG 185kBq/0.2ml, while the third group was given ⁹⁹Tc^m-human serum album (⁹⁹Tc^m-HSA) 185kBq/0.2ml intravenously 50 minutes later. Sixty minutes after FDG injection, the mice were killed and tumors were excised. Radioactivities of ¹⁸F-FDG and ⁹⁹Tc^m-HSA were determined with a well-type gamma counter. Influence of glucose load and chemotherapy on the uptake of FDG and the correlation between the uptake of FDG and tumor blood flow volume were analyzed, respectively. **Results**

①In glucose load group, the blood glucose level was significantly higher (6.59 ± 0.86 vs 8.87 ± 1.56 mmol/L, $t=2.56$, $P<0.05$) while the standard uptake value (SUV) in the tumor was significantly lower (2.694 ± 0.415 vs 1.904 ± 0.338 , $t=3.10$, $P<0.05$) in experimental group than in the control group. ②There was no significant difference of blood glucose level (5.77 ± 1.81 vs 5.31 ± 1.79 mmol/L, $t=0.40$, $P>0.05$) between the experimental group and the control group, while the SUV in the tumor was significantly lower (1.22 ± 0.27 vs 0.87 ± 0.14 , $t=2.58$, $P<0.05$) in the experimental group than in the control group. ③There was a positive correlation ($r=0.7731$) between the SUV of ¹⁸F-FDG and ⁹⁹Tc^m-HSA in blood flow metering group. **Conclusion** Elevated blood glucose level and chemotherapy can diminish the uptake of FDG in tumor; there is positive correlation between the uptake of ¹⁸F-FDG and the blood flow volume in tumor.

[Key words] ¹⁸F-deoxyglucose (FDG); Tumor; Mouse

肿瘤氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)符合显像已广泛应用于临床,在良恶性肿瘤的鉴别及肿瘤分级,肿瘤分期,评价肿瘤的

治疗反应,识别残留及复发肿瘤,判断肿瘤病人预后等方面均有重要价值。本研究旨在通过对血糖浓度、化疗及血流量等影响因素的研究,为临床显像时合理控制影响因素及正确解释显像结果提供理论依据。

1 材料与方法

[作者简介] 杨雄飞(1969-),男,甘肃人,博士,主治医师。

[收稿日期] 2002-12-10

1.1 材料 ①昆明种小鼠:中国生物药品制品鉴定所提供,三级动物,鼠龄4周,体重20~25g,雌雄不限。②H22肝癌种鼠:北京市肿瘤研究所提供。③井型 γ 计数器:北京核仪器厂生产。④血糖监测仪:One Touch II型,美国强生(Lifescan)公司生产。⑤ ^{18}F -FDG:中国原子能研究院同位素所加速器研究室生产,放化纯度 $>95\%$ 。⑥ $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HSA:HSA药盒及 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ O_4 -洗脱液均由中国原子能研究院同位素所生产,标记后的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HSA的放化纯度 $>90\%$ 。

1.2 方法 抽取H22肝癌种鼠(腹水保种)腹水,用生理盐水按体积比1:3进行稀释后(肿瘤细胞数约 $3\times 10^7/\text{ml}$)接种于30只昆明种小鼠右前腋皮下组织内,每只接种0.2ml,随机分为糖负荷组(10只)、化疗组(10只)、血流组(10只),进行下述实验:

(1)血糖浓度对肿瘤 ^{18}F -FDG摄取的影响:糖负荷组接种肿瘤后1周,将小鼠禁食14h,称量体重并编号后随机分为对照组(5只)和实验组(5只)。对照组给予蒸馏水0.5ml灌胃,实验组给予50%葡萄糖0.5ml灌胃。1h后,尾静脉取血20~40 μl 测定血糖浓度,随即静脉注射 ^{18}F -FDG 185kBq/0.2ml,注射后1h将小鼠颈动脉放血处死,切取完整肿瘤称重,应用井型 γ 计数器进行放射性测量,根据公式 $\text{SUV} = \frac{\text{肿瘤计数}/\text{瘤重}}{\text{注入总计数}/\text{体重}}$ 计算对 ^{18}F -FDG的标准摄取值(SUV),用 t 检验比较两组间血糖浓度及SUV的差异有无显著性,观察血糖浓度对SUV的影响。

(2)化疗对肿瘤 ^{18}F -FDG摄取的影响:化疗组动物随机分为对照组(5只)和实验组(5只),其中实验组于接种肿瘤后4天称重,应用5-氟尿嘧啶(5-FU)20mg/kg、表阿霉素(EPI)1.6mg/kg、顺铂(CDDP)1mg/kg、环磷酰胺(CTX)30mg/kg、丝裂霉素(MMC)1mg/kg静脉化疗1次。接种后1周,两组动物分别称重,尾静脉取血20~40 μl 测定血糖浓度,随即静脉注射 ^{18}F -FDG 185kBq/0.2ml,注射后1h将小鼠颈动脉放血处死,切取完整肿瘤称重,应用井型 γ 计数器进行放射性测量,计算对 ^{18}F -FDG的标准摄取值(SUV),用 t 检验比较两组间血糖浓度及SUV的差异有无显著性,观察化疗对SUV的影响。

(3)血流量对肿瘤 ^{18}F -FDG摄取的影响:血流组小鼠分别于接种后5、6、7、8、10天(每天2只)后禁食14h,称重,静脉注射 ^{18}F -FDG 185kBq/0.2ml,50min后静脉注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HSA 185kBq/0.2ml,10min后静脉注射饱和氯化钾处死,切取完整肿瘤称重,应用井型 γ 计数器在解剖2h及24h后分别测定样品的放射性计数,应用半衰期法推导出 ^{18}F -FDG及 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HSA的放射性计数,根据公式每克组织的摄取率(percent of injected dose per gram, %ID/g) = $\frac{\text{肿瘤计数}/\text{瘤重}}{\text{注入总计数}} \times 100\%$,计算二者的%ID/g,应用GPIS统计学软件,比较二者间有无相关性,评价血流量对肿瘤 ^{18}F -FDG摄取的影响。

2 结果

2.1 糖负荷组 对照组与实验组血糖浓度用 $\bar{x}\pm s$ 表示分别为(6.59 \pm 0.86)mmol/L及(8.87 \pm 1.56)mmol/L,SUV值分

别为2.694 \pm 0.415及1.904 \pm 0.338,应用GPIS统计学软件分析,对照组与实验组血糖浓度的差异有统计学意义($t=2.56, P<0.05$);实验组SUV值较对照组明显下降,差异有统计学意义($t=3.10, P<0.05$);SUV与血糖浓度呈负相关($r=-0.8040, P=0.0051$)。

2.2 化疗组 对照组与实验组血糖浓度用 $\bar{x}\pm s$ 表示分别为5.77 \pm 1.81及5.31 \pm 1.79mmol/L,SUV值分别为1.22 \pm 0.27及0.87 \pm 0.14,应用GPIS统计学软件分析,对照组与实验组血糖浓度间没有统计学意义($t=0.40, P=0.6995>0.05$);实验组SUV值较对照组明显下降,差异有统计学意义($t=2.58, P<0.05$)。

2.3 血流组 分别计算10只小鼠每克肿瘤组织中 ^{18}F -FDG与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HSA的摄取率(%ID/g),应用GPIS统计学软件分析, ^{18}F -FDG与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HSA的摄取率(%ID/g)之间在5~10天内存在正相关($r=0.7731, P=0.0087$,图1)。

图1 血流量对肿瘤 ^{18}F -FDG摄取的影响

3 讨论

^{18}F -FDG作为葡萄糖的类似物,其影像反映了肿瘤葡萄糖的代谢情况,目前承担着PET近80%的临床显像工作。肿瘤细胞增强的葡萄糖酵解活动是FDG显像应用于肿瘤诊断及检查的基础,这种现象可能与某些激活的癌基因使葡萄糖转运载体过度表达以及肿瘤细胞内增强的乙糖激酶、磷酸果糖激酶及丙酮酸脱氢酶活性有关。肿瘤FDG显像最终的判断依据是肿瘤对FDG的摄取情况,其摄取受体内葡萄糖水平、炎症、治疗及供应肿瘤的血流量等诸多因素影响。本研究通过动物模型实验观察了血糖水平、化疗及肿瘤血流量对FDG摄取的影响,以便为临床显像时合理控制这些影响因素及正确解释显像结果提供理论依据。

3.1 血糖浓度对肿瘤 ^{18}F -FDG摄取的影响 FDG与葡萄糖结构相似,区别之处仅在于第二位碳原子上的羟基被氟所取代,其通过细胞膜转运进入细胞内的方式与葡萄糖完全一致。当血糖浓度升高时,一方面由于体内升高的葡萄糖会与FDG竞争肿瘤细胞膜上的葡萄糖转运载体(Glut)和细胞内的己糖激酶,另一方面血糖升高后的胰岛素分泌增多使心脏、肌肉等胰岛素敏感组织FDG摄取增加,造成血浆FDG清除加快,使一定时间内血浆中可供肿瘤摄取的FDG减少,因而造成肿瘤

对 FDG 的摄取下降。本研究应用 H22 肝癌小鼠动物模型,显示当血糖浓度升高时,肿瘤细胞对 FDG 的标准摄取值(SUV)显著下降,SUV 与血糖浓度呈负相关,与付占立^[1]运用小鼠艾氏腹水癌、Wahl^[2]运用大鼠乳癌以及 Lindholm^[3]和 Langen^[4]的人体研究结果相一致。

3.2 化疗对肿瘤¹⁸F-FDG 摄取的影响 化疗药物通过多种方式影响肿瘤细胞 DNA、RNA 及蛋白质的合成,化疗后肿瘤细胞被杀灭或其增殖受到抑制,肿瘤细胞的代谢相对减缓,对葡萄糖的利用率相应下降,因而对 FDG 的摄取降低。研究化疗对肿瘤¹⁸F-FDG 摄取的影响,对于正确评价治疗反应、合理制定进一步治疗方案及判断预后具有重要的指导意义。本研究结果显示化疗可使小鼠 H22 肝癌细胞对 FDG 的摄取明显下降。Abe^[5]对肺癌的研究显示化疗后完全有效的病例 FDG PET 显像阴性,部分有效的病例 FDG PET 显像仍呈阳性。Knopp^[6]对小细胞肺癌的研究显示,与其他临床参数和肿瘤标志物相比,PET 显像结果是判断预后最为可靠的指标。Wahl^[7]对一组乳癌患者的化疗显示完全有效和部分有效的病例其 FDG 摄取明显减少,而完全无效的病例其 FDG 摄取没有变化。进一步研究显示重复进行有效的化疗可使 FDG 摄取逐渐降低,而接受无效化疗可使 FDG 摄取增加。Vitola^[8]在对肝癌行栓塞化疗时发现有效部位 FDG 摄取下降,而残留癌结节处仍有较高的摄取,据此可以掌握下一次栓塞化疗的部位。Romer^[9]在对非霍奇金淋巴瘤的研究中同样发现正确的化疗在疗程开始 7 天后 FDG 的摄取迅速下降且在治疗期间仍逐步下降,疗程 42 天时的 FDG 摄取情况可作为判断远期疗效的指标。总之,合理的化疗可使肿瘤 FDG 的摄取下降,以 FDG PET 显像结果为指导,对于正确制定下一步治疗方案,避免无效化疗的副反应具有重要的现实意义。

3.3 血流量对肿瘤¹⁸F-FDG 摄取的影响 肿瘤对 FDG 的摄取反映了肿瘤的葡萄糖代谢水平,其摄取值与肿瘤局部毛细血管增生、肿瘤的供氧及供血量有关。Wahl^[10,11]等将培养的人的卵巢癌和黑色素瘤细胞置于缺氧环境中 4h 后发现 FDG 摄取增加,因而认为缺氧可使肿瘤细胞 FDG 摄取增加。Kubota 等^[12]用小鼠乳癌及肝癌细胞研究显示缺血和缺氧是肿瘤细胞发生坏死前变化的基础,FDG 的摄取是一个消耗 ATP 的过程,坏死前细胞因 ATP 供应不足,因而在细胞坏死之前细胞膜的稳定性明显降低,FDG 可被动进入细胞内,注射后 30min 进入细胞内的 FDG 总量达到高峰,但这些 FDG 不能保留下来,因而不能认为是被肿瘤细胞“摄取”。与之相反,那些邻近血管、血供丰富的具有活性的肿瘤细胞在 FDG 注射 60min 后摄取明显增加并保持高水平。进一步研究显示 FDG 的摄取与细胞周期有关,肿瘤生长越快,DNA 合成越快,FDG 的摄取也越多。Boerner 等^[13]对甲状腺 Graves 病、Klisch 等^[14]对小脑 Lhermitte-Duclose 病的研究同样显示当局部血流量增加时 FDG 摄取增加。⁹⁹Tc^m-HSA 是用放射性核素⁹⁹Tc^m 标记的人血白蛋白,由于其能够在血流中均匀分布、稳定性好、不穿透血管壁及易于检测等特点,可以用其放射性计数反映肿瘤局部的血流量。本研究运用¹⁸F-FDG 的摄取反映小鼠 H22 肝癌的葡萄糖代谢水平,运用⁹⁹Tc^m-HSA

的摄取反映小鼠 H22 肝癌的局部血流量,研究结果显示二者间存在正相关。该研究为临床上对于暂时不能手术切除的肿瘤行栓塞及阻断血流等治疗手段提供了理论依据。

[参考文献]

- [1] 付占立,王荣福.能量底物环境对¹⁸F-FDG 显像的影响[J].国外医学放射医学核医学分册,2000,24(2):55-58.
- [2] Wahl RL, Henry CA, Ethier SP. Serum Glucose: effects on tumor and normal tissue accumulation of 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose in rodents with mammary carcinoma[J]. Radiology, 1992,183(3):643-647.
- [3] Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, et al. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer-a PET study[J]. J Nucl Med,1993,34(1):1-6.
- [4] Langen KJ, Braun U, Rota Kops E, et al. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas[J]. J Nucl Med,1993,34(3):355-359.
- [5] Abe Y, Matsuzawa T, Fujiwara T, et al. Clinical assessment of therapeutic effects on cancer using ¹⁸F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: preliminary study of lung cancer[J]. Intl J Radiat Oncol Biol Phys,1990,19(4):1005-1010.
- [6] Knopp MV, Bischoff H, Rimac A, et al. Clinical utility of positron emission tomography with FDG for chemotherapy response monitoring-a correlative study of patients with small cell lung cancer[J]. J Nucl Med,1994,35(1):75.
- [7] Wahl RL, Zasadny K, Helvic M, et al. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography. Initial evaluation[J]. J Clin Oncol,1993,11(11):2101-2111.
- [8] Vitola JV, Delbeke D, Meranze SG, et al. Positron emission tomography. with F-18-fluorodeoxyglucose to evaluate the results of hepatic chemoembolization [J]. Cancer, 1996, 78 (10): 2216-2222.
- [9] Romer W, Hanauke AR, Ziegler S, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose[J]. Blood, 1998, 91 (12): 4464-4471.
- [10] Wahl RL, Clavo A, Brown RS, et al. 2-Fluoro-2-deoxy D-glucose (FDG) uptake into human cancers cell lines is increased by hypoxia [J]. J Nucl Med,1992,33(5):841.
- [11] Wahl RL, Clavo AC. Effects of hypoxia on cultured human tumor cell uptake of thymidine, L-methionine and FDG[J]. J Nucl Med, 1993,34(1):73.
- [12] Kubota R, Kubota K, Yamada S, et al. Active and passive mechanisms of [Fluorine-18]Fluorodeoxyglucose uptake by proliferating and preneoplastic cancer cells in vivo: A microautoradiographic study [J]. J Nucl Med,1994,35(6):1067-1075.
- [13] Boerner AR, Voth E, Theissen P, et al. Glucose metabolism of the thyroid in Graves, disease measured by F-18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography[J]. Thyroid,1998,8(9):765-772.
- [14] Klisch J, Juengling F, Spreer J, et al. Lhermitte-Duclose disease: assessment with MR imaging, positron emission tomography, single-photon emission CT, and MR spectroscopy [J]. AJNR,2001,22(5):824-830.