

· 论 著 ·

## 肺良性病变的 PET/CT 显像及其与葡萄糖转运蛋白的关系

吴涛, 杨康, 熊刚, 刘鸿翔, 张现普, 张世新

(第三军医大学西南医院胸心外科, 重庆 400038)

**摘要:**目的 研究肺良性病变的 PET/CT 显像特点及其与葡萄糖转运蛋白表达的关系。方法 48 例肺良性病变患者术前进行 PET/CT 检查, 分析良性病变的 PET/CT 显像, 检测 Glut-1、3 的表达, 并作相关分析。结果 48 例肺良性病变中, 33 例结核有 24 例发生于两肺上叶尖后段或下叶背段, 9 例发生在两肺上叶前段或下叶基底段, 均为结核的好发部位。9 例炎性假瘤发生于两肺上叶前段或下叶基底段, 也在其好发部位。SUVave 为 0.74~6.87, 平均为 2.78±1.77。SUVave 与病变大小 (Dmax) 无相关性 ( $P>0.05$ )。17 例肺良性病变表现为高氟代脱氧葡萄糖 (FDG) 摄取 (SUVave>2.5), 其中肺结核 15 例, 肺炎性假瘤及肺隐球菌性肉芽肿各 1 例, 其病灶放射性浓聚不均一。Glut-1 的表达与 FDG 摄取成正相关性 ( $r=0.70, P<0.01$ )。Glut-3 的表达与 FDG 摄取成正相关性 ( $r=0.75, P<0.01$ )。Glut-3 的表达明显高于 Glut-1 的表达。结论 肺良性病变亦可出现 FDG 高摄取, 仔细分析病变位置、放射性分布有助于鉴别诊断。肺良性病变中的炎性细胞及其表达的 Glut-3 是影响肺良性病变 PET/CT 显像的重要因素。

**关键词:**放射性示踪剂; 体层摄影术, 发射型计算机; 免疫组织化学; 肺良性病变

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.12.012

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)12-1174-03

## Correlations of glut expression to PET/CT imaging in lung benign lesion patients

Wu Tao, Yang Kang, Xiong Gang, Liu Hongxiang, Zhang Xianpu, Zhang Shixin

(Department of Cardiac and Thoracic Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract:** Objective This study was to discuss the relationship between expression of glucose transporter and PET/CT imaging in lung benign lesion patients. **Methods** forty-eight Lung benign lesion patients received PET/CT scan before operation. The expression of Glut-1, 3 was studied by immunohistochemistry. The relationship among these factors was investigated. **Results** In forty-eight lung benign lesions, twenty-four of thirty-three tuberculomas (TB) lesions distributed in double lung superior apical back segment or lower lamina back segment, nine tuberculomas distributed in double lung superior anterior segment or lower basic segment. Most of the TB lesions were distributed in frequent region. nine pseudotumor distributed double lung superior anterior segment or lower basic segment. Correlations were not found between SUVave (2.78±1.77) and lesion size (Dmax). seventeen patients showed high uptake of FDG (SUVave>2.5), including 15 tuberculosis, 1 cryptococcosis, 1 inflammatory pseudotumor. the radioactivity distribution in these lesions were not uniform. Glut-1 expression was positively correlated to SUVave ( $r=0.70, P<0.01$ ). Glut-3 expression was positively correlated to SUVave ( $r=0.75, P<0.01$ ). the Glut-3 expression was higher than Glut-1 in lung benign lesion patients. **Conclusion** Some benign lesions commonly cause an increase in FDG uptake. It is helpful for diagnosis of benign lesions by analysing the position and radioactivity distribution of the lesions on the images. The inflammatory cells and the Glut-3 expressed by them might play an important role in the PET/CT imaging.

**Key words:** radioactive tracers; tomography, emission-computed; immunohistochemistry; lung benign lesion

目前, 氟代脱氧葡萄糖 (FDG) PET/CT (fluorodeoxyglucose positron emission tomography) 已经越来越多的用于肺部良恶性病变的鉴别<sup>[1-3]</sup>。其应用的基理是大部分肿瘤葡萄糖代谢加快, 导致氟代脱氧葡萄糖 (FDG) 在肿瘤组织中的聚集。其应用的最大问题仍然是假阳性和假阴性的问题。深入研究肺良性病变摄取 FDG 的机制及其 PET 显像的特点对 FDG PET/CT 的临床应用非常重要。葡萄糖转运蛋白 (facilitative glucose transporter, Glut) 是介导细胞葡萄糖摄取的主要载体, 在人体各种组织、细胞中广泛存在, 其中葡萄糖转运蛋白-1、3 (Glut-1、3) 与葡萄糖有较高的亲和性, 与代谢密切相关<sup>[4-5]</sup>。故本研究将分析肺良性病变 PET/CT 的显像特点及其与组织中 Glut-1、3 表达的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2005 年 10 月至 2010 年 10 月 48 例肺良性病变患者在本院行全身 PET/CT 检查并接受手术治疗, 其中男 30 例, 女 18 例; 年龄 39~76 岁, 平均 (62±12.1) 岁。肺结核

33 例, 肺炎性假瘤 9 例, 肺脓肿 2 例, 肺平滑肌瘤 2 例, 肺隐球菌性肉芽肿 1 例, 肺真菌性肉芽肿 1 例。手术前未做任何治疗, 均经病理及细菌学检查确诊。

**1.2 PET/CT 显像方法** 采用美国产 Philips SR7000 螺旋 CT、Siemens ECAT EXACT HR+ PET 扫描仪 (美国西门子公司), 统一检查条件。患者检查前禁食 6 h 以上, 血糖控制在 7.0 mmol/L 以内, 按 5.55 MBq/kg (150 μCi/kg) 剂量静脉给予 <sup>18</sup>F-FDG, 静息 1 h 后开始扫描, 扫描参数一致。有序子集最大期望值 (OSEM) 方法重建图像, 层厚 5 mm。利用 CT 透射扫描数据对 PET 图像进行衰减校正, 把校正后的 PET 图像与 CT 图像进行横断位、矢状位及冠状位融合, 测量病灶的大小。PET 结果采用目测法判读, 由 2 位以上有经验的核医学科医生阅片, 计算平均标准摄取值 (SUVave), 分析病灶形态及放射性分布, 并与 CT 及病理检查进行对比分析。

**1.3 Glut-1、3 表达的检测** 免疫组化染色: 石蜡切片 60 °C 烘烤 2 h, 常规二甲苯脱蜡, 梯度乙醇脱水; 3% 新鲜双氧水避光孵

育 10 min 灭活内源性过氧化物酶,蒸馏水洗涤;微波修复抗原(抗原修复液为 pH 9.0 的 EDTA);滴加一抗(1:50),4℃过夜,pH 7.4 的磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 3 次,滴加辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗,室温孵育 30 min 后,PBS 洗涤 3 次,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木精复染,乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。每组切片均以 PBS 代替一抗作为阴性对照。Glut-1、3 表达结果判断:以细胞膜或细胞浆出现黄色颗粒为阳性,高倍镜下(×400)每张切片随机选择 5 个视野,每个视野计数 200 个细胞,共计 1 000 个,计算每张切片阳性细胞百分率。阳性细胞率小于 1% 为 0 分,1%~10% 为 1 分,11%~50% 为 2 分,51%~80% 为 3 分,大于 80% 为 4 分。染色强度记分为无色记 0 分,淡黄色记 1 分,棕黄色记 2 分,棕褐色记 3 分。两项分值相加总和(染色总分)为最终结果:0~1 分(-),2~3 分(+),4~5 分(++),6~7 分(+++)。染色总分 2 分及以上判断为阳性。表达按-~+++ 程度计算。

**1.4 统计学处理** 计量资料之间比较采用 *t* 检验,不同指标之间的相关分析采用 Spearman 等级相关分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。统计软件为 SAS8.1。

**2 结果**

**2.1 PET/CT 检查结果** 48 例肺良性病变中,33 例结核有 24 例发生于两肺上叶尖后段或下叶背段,9 例发生在两肺上叶前段或下叶基底段,均为结核的好发部位。9 例炎性假瘤发生于两肺上叶前段或下叶基底段,也在其好发部位。病变最大直径 Dmax 1.4~7.2 cm,平均(3.72±1.54)cm。48 例肺良性病灶放射性浓聚不均一,SUVave 值 0.74~6.87,平均 2.78±1.77。Dmax 与 SUVave 无相关性( $r=0.21, P=0.35$ )。SUVave>2.5 的患者 17 例,其中肺结核 15 例,肺炎性假瘤及肺隐球菌性肉芽肿各 1 例。用目测法观察 SUVave>2.5 的 15 例肺结核患者均为活动性肺结核。SUVave<2.5 的 18 例肺结核患者有 17 例为陈旧性纤维化和钙化病灶。

**2.2 Glut-1、3 蛋白的表达** Glut-1 蛋白的表达:48 例良性病变组织 Glut-1 染色,阳性细胞率 0%~90%,平均(3.54±7.43)%。染色强度记分 1~3 分,平均(0.33±0.56)分。染色总分 0~3 分,平均(0.68±1.11)分,其中 0~1 分 34 例,2~3 分 14 例。肺良性病变中 Glut-1 蛋白表达率为 29.2%(14/48)。

Glut-3 蛋白的表达:48 例肺良性病变组织 Glut-3 染色,阳性细胞率 0%~90%,平均(19.22±22.87)%。染色强度记分 1~3 分,平均(1.22±0.83)分。染色总分 0~7 分,平均(2.60±1.71)分,其中 0~1 分 8 例,2~3 分 25 例,4~5 分 11 例,6~7 分 4 例。肺良性病变组织 Glut-3 蛋白表达率为 83.3%(40/48)。

48例肺良性病变患者Glut1染色总分与SUVave值散点图

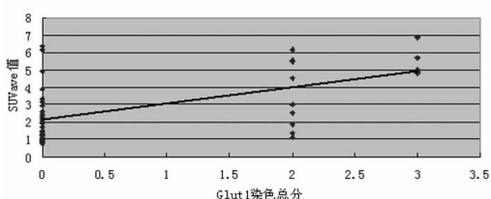


图1 Glut-1 蛋白表达与 FDG 摄取呈正相关

**2.3 FDG 摄取与 Glut-1、3 蛋白表达的关系** 48 例患者 Glut-1 蛋白表达与 SUVave 值之间呈正相关( $r=0.70, P < 0.01$ ),见图 1。48 例患者 Glut-3 蛋白表达与 SUVave 值之间呈正相

关( $r=0.75, P < 0.01$ )。见图 2。

48例肺良性病变患者Glut3染色总分与SUVave值散点图

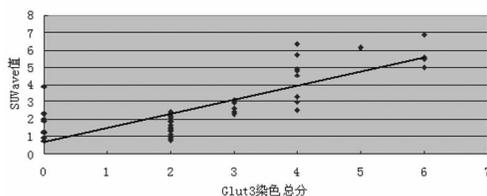


图2 Glut-3 蛋白表达与 FDG 摄取呈正相关

**3 讨论**

FDG 为葡萄糖类似物,是通过 Glut 转运至细胞质,被己糖激酶(HK)磷酸化,在细胞内代谢为 FDG-6-磷酸。PET 就是利用 F-2-脱氧-D-葡萄糖作底物,<sup>18</sup>F 作为示踪剂,进入细胞膜后被 HK 磷酸化成 FDG-6-磷酸,既不能继续进行代谢也不能转运出细胞外,从而受滞于细胞内而达到显像目的。所以,PET 所测得的 FDG 摄取值(SUV)取决于 FDG 通过细胞膜的速率、HK 的活性以及在组织内去磷酸化的过程。目前已知的 Glut 有 13 种,位于细胞膜上的葡萄糖转运蛋白共有 5 种。正常生理条件下,Glut-1、Glut-3 与葡萄糖有较高的亲和性,在细胞的能量代谢中起重要作用。

2008 年 Radiology 上的一篇 Meta 分析中,作者收集了 22 篇有关 FDG-PET 鉴别肺部良恶性肿瘤的研究,结果提示总假阳性率为 10%<sup>[6]</sup>。这与本文的数据差别较大。作者共收集到 48 例良性病变的患者,假阳性例数 17 例,假阳性率为 35%,主要是因为最终选择手术治疗的患者中有相当一部分患者 PET 提示阳性。有人认为良性病变出现<sup>18</sup>F-FDG 高摄取,其机制主要是粒细胞等吞噬细胞在炎症刺激下活化,对能量需求剧增。因此,炎症病灶对<sup>18</sup>F-FDG 的浓聚程度与炎症的活跃程度有关,一般急性化脓性炎症的浓聚程度高于慢性炎症<sup>[7]</sup>。Davis 等<sup>[8]</sup>就发现活动性结核多表现为<sup>18</sup>F-FDG 高摄取,出现高代谢病灶,而经治疗或陈旧性结核 PET 显像表现为<sup>18</sup>F-FDG 无明显摄取或轻中度摄取(SUV<2.5)。这与作者的研究结果一致,17 例假阳性患者当中,15 例肺结核患者均处于结核活动期,患者病理组织中有大量未分化纤维母细胞、巨噬细胞、中性粒细胞浸润。而低 FDG 摄取患者组织切片中则细胞稀疏,炎症不明显,细胞类型也以纤维细胞为主。实验发现 33 例结核有 24 例发生于两肺上叶尖后段或下叶背段,9 例发生在两肺上叶前段或下叶基底段,均为结核的好发部位。9 例炎性假瘤发生于两肺上叶前段或下叶基底段,也在其好发部位。故对 PET 结果的判断不能仅仅参考 SUV 值,病灶所处位置也非常重要。研究结果提示良性病变大部分病灶无异常放射性浓聚,有放射性浓聚的病灶其浓聚程度低,边缘模糊,部分有“圆晕征”。这是因为病灶本身较正常组织代谢增加不明显,通过对病理切片仔细观察发现,这与病灶中炎性细胞的分布有关,呈现“圆晕征”的患者病理切片中心有大量坏死物质,周围有大量炎性细胞浸润。这进一步证实了是这些炎性细胞摄取了 FDG,从而导致了 PET 的显影。这与国外的研究结果一致<sup>[9-11]</sup>。

炎性细胞是如何摄取 FDG 的呢? 作者检测了这些病理组织中的 Glut-1、Glut-3 的表达,发现大部分良性病变中 Glut-1、Glut-3 表达较低,部分 Glut-1、Glut-3 高表达的良性病变患者其 FDG 摄取也高,Glut-1、Glut-3 的表达与 FDG 的摄取正相关。本研究还发现肺良性病变组织中 Glut-3 的表达要远高于

Glut-1 的表达 ( $P < 0.01$ ), 说明 Glut-1、Glut-3 均参与良性病变对 FDG 的摄取, 但 Glut-3 在肺良性病变摄取 FDG 的过程中可能发挥更为重要的作用。作者在观察切片时发现 Glut-1、Glut-3 大多在巨噬细胞、淋巴细胞、粒细胞等炎症细胞膜及细胞核表达。有研究发现 Glut 可以在细胞核、细胞浆、细胞膜上表达, 在细胞对葡萄糖需求增高时, Glut 可以从细胞内转移到细胞膜上, 从而增加转移葡萄糖的效率, 由此可以推测, 肺良性病变中的炎症反应, 导致了炎症细胞的浸润, 炎症细胞表达 Glut-1、Glut-3 增多, 转移葡萄糖效率增加, 从而摄取更多的 FDG, 最终导致部分肺良性病变 PET 显影<sup>[12-13]</sup>。但是机体是如何上调炎症细胞葡萄糖转运蛋白的表达及其机制, 尚不清楚, 这也是以后的一个研究方向。

Nomori 等<sup>[14]</sup> 在比较不同大小病灶的假阳性时发现, 小于 1 cm 病灶的主要问题是假阴性, 而 1~3 cm 病灶出现假阳性相对较多, 这部分患者 PET 的假阳性率高达 35%, 故认为病灶的直径也是影响 FDG 摄取的因素之一。本研究 48 个病灶的 SUVave 值范围为 0.74~6.87, 低等强度 FDG 摄取 ( $SUVave < 2.5$ ) 占 65%, 中、高等强度 FDG 摄取 ( $SUVave \geq 2.5$ ) 占 35%。48 个病灶中, 21 个小于或等于 2 cm 的病灶和 27 个大于 3 cm 的病灶, 虽然后者 FDG 摄取较前者稍增加, 但两组在 SUVave 指标间比较差异无统计学意义。作者认为这可能是因为部分直径大的病灶已经度过其炎症急性期, 其炎症范围不大, 炎症细胞不多, 且其细胞成分也以纤维细胞为主。故炎症反应的强度、炎症的范围、炎症细胞的数量才是影响肺良性病变 PET/CT 显像的因素。

#### 参考文献:

- [1] Groheux D, Hindié E, Trédaniel J. PET-CT for evaluation of the solitary pulmonary nodule update[J]. *J Biol Chem*, 2009, 26(10): 1041-1043.
- [2] Martins RC, Almeida SA, Siciliano AA. Value of 18F-FDG-PET/CT as a predictor of cancer in solitary pulmonary nodule[J]. *J Bras Pneumol*, 2008, 34(4): 473-475.
- [3] Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5[J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(3): 426-428.
- [4] Keller K, Strube M, Mueckler M. Functional expression of the human HepG2 and rat adipocyte glucose transporters in *Xenopus* oocytes. Comparison of kinetic parameters [J]. *J Biol Chem*, 2008, 264(32): 18884-18889.
- [5] Burant CF, Bell GI. Mammalian facilitative glucose transporters; Evidence for similar substrate recognition sites in functionally monomeric proteins [J]. *Biochemistry*, 2009, 31(42): 10414-10420.
- [6] Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM. Solitary pulmonary nodules; meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy [J]. *Radiology*, 2008, 246(6): 772-774.
- [7] 田嘉禾. 正电子发射断层显像 (PET) 图谱 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 277-290.
- [8] Davis SL, Nuernberger EL, Jain SK. Noninvasive pulmonary 18F-2-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography correlates with bactericidal activity of tuberculosis drug treatment [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(11): 1487-1488.
- [9] Pellegrino D, Bonab AA, Dragotakes SC. Inflammation and infection: imaging properties of 18F-FDG-labeled white blood cells versus 18F-FDG 18F [J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(9): 1522-1524.
- [10] Ochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models [J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(10): 1551-1553.
- [11] Kubota K, Furumoto S, Iwata R. Comparison of 18F-fluoromethylcholine and 2-deoxy-D-glucose in the distribution of tumor and inflammation [J]. *Ann Nucl Med*, 2006, 20(5): 527-529.
- [12] Rogers S, Macheda ML, Docherty SE. Identification of a novel glucose transporter-like protein-GLUT-12 [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 282(6): 733-735.
- [13] Macheda ML, Kelly DJ, Best JD. Expression during rat fetal development of GLUT12-A member of the class III hexose transporter family [J]. *Anat Embryol (Berl)*, 2009, 205(5): 441-442.
- [14] Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, et al. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images [J]. *Lung Cancer*, 2004, 45(1): 19-27.

(收稿日期: 2010-12-10 修回日期: 2011-02-10)

(上接第 1173 页)

- RW, et al. Extra-corporeal membrane oxygenation for postcardiotomy cardiogenic shock [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(5): 684-691.
- [12] Dalton HJ, Rycus PT, Conrad SA. Update on extracorporeal life support 2004 [J]. *Semin Perinatol*, 2005, 29(1): 24-26.
- [13] Ereth MH, Nuttall GA, Ericson DG, et al. Platelet glass bead retention predicts bleeding after cardiac surgery [J].

*J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001, 15(1): 49-54.

- [14] Kundu SK, Lein MD, Whittlesey GC, et al. Quantitative manning electron microscopy for the evaluation of thrombosis in extracorporeal circuits [J]. *ASAIO Trans*, 1988, 34(4): 568-572.
- [15] 别云, 张冬梅. 体外循环中肝素涂层管道对凝血系统的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2006, 4(1): 136-138.

(收稿日期: 2010-12-10 修回日期: 2011-02-10)