

血瘀证和非血瘀证非小细胞肺癌患者 葡萄糖代谢率的研究

何胜利¹ 董竞成² 管一晖³ 赵 军³ 左伟涛³

摘要 目的 探讨血瘀证与非血瘀证非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)葡萄糖代谢率的差异。方法 应用正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography, PET)和功能显像剂¹⁸F-2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖(¹⁸F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, ¹⁸FDG)对血瘀证和非血瘀证 NSCLC 患者进行功能代谢显像,测定 NSCLC 患者肺部肿瘤组织中感兴趣区(regions of interest, ROI) ¹⁸FDG 的摄取率。结果 同一组织学类型中,血瘀证组的最大和平均¹⁸FDG 摄取率(Maximum and Mean Standardized Uptake Value, Max-SUV、MeanSUV)显著高于非血瘀证组($P < 0.01$);I、II 与 III 期 NSCLC 之间,血瘀证组¹⁸FDG 摄取率的 MaxSUV、MeanSUV 高于非血瘀证组($P < 0.05$),IV 期 NSCLC 之间¹⁸FDG 摄取率显著增强($P < 0.01$)。结论 血瘀证 NSCLC 对葡萄糖的摄取率较非血瘀证 NSCLC 显著性增强。

关键词 血瘀证 非小细胞肺癌 葡萄糖代谢率

Study on Glucose Metabolic Rate in Non-small Cell Lung Cancer Patients with Blood Stasis Syndrome and Non-Blood Stasis Syndrome HE Sheng-li, DONG Jing-cheng, GUAN Yi-hui, et al *Department of Oncology, the 5th People's Hospital of Shanghai, Fudan University, Shanghai (200240)*

Objective : To study the difference of glucose metabolic rate in non-small cell lung cancer(NSCLC)patients with blood stasis syndrome and with non-blood stasis syndrome. **Methods :** Whole body positron emission tomography(PET) and functional agent 2-[fluorine-18] fluorine-2-deoxy-glucose(¹⁸FDG) were used to detect the ¹⁸FDG uptake value in regions of interest(ROI) in tumor tissue of patients. **Results :** In patients with same pathologic type, the maximum and mean standardized uptake value(Max SUV and Mean SUV) were significantly higher in the blood stasis group than those in the non-blood stasis group($P < 0.01$); it also showed the same in patients with NSCLC of phase I, II and III($P < 0.05$), but the ¹⁸FDG uptake rate was obviously enhanced in patients of phase IV($P < 0.01$). **Conclusion :** The glucose uptake in NSCLC patients of blood stasis syndrome was higher than that in those with of non-blood stasis syndrome.

Key words blood stasis syndrome, non-small cell lung cancer, glucose metabolic rate

恶性肿瘤细胞与正常细胞相比,葡萄糖酵解明显增强,为¹⁸F 标记的脱氧葡萄糖(¹⁸FDG)测定正常和肿瘤组织的糖代谢率,提供了理论基础。长期的临床实践和研究表明,血瘀证非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)的具有易转移、预后差的特性^[1]。我们应用功能显像研究血瘀证肺癌的葡萄糖代谢率,探讨血瘀证和非血瘀证 NSCLC 的糖代谢率差异。

资料与方法

1 一般资料 经病理证实为 NSCLC 患者 111 例。血瘀证组 57 例(51.35%),男性 36 例,女性 21 例,年龄 35~72 岁,平均 54.6 岁;其中腺癌 25 例,鳞癌 24 例,大细胞肺癌 8 例;I 期 9 例,II 期 7 例,III 期 15 例,IV 期 26 例;非血瘀证组 54 例(48.65%),男性 33 例,女性 21 例,年龄 30~71 岁,平均 50.6 岁;其中腺癌 25 例,鳞癌 21 例,大细胞癌 8 例;I 期为 12 例,II 期为 12 例,III 期为 15 例,IV 期 15 例。

2 中医辨证 参照第二届全国活血化瘀研究学术会议修订的血瘀证诊断标准(1986 年 11 月,广州)^[2]。

3 入选标准 血瘀证组 57 例,非血瘀证组 54

作者单位:1. 复旦大学附属上海市第五人民医院肿瘤科(上海 200240) 2. 复旦大学附属华山医院中西医结合肺和特应性疾病研究室 3. 复旦大学附属华山医院 PET 中心

通讯作者 何胜利, Tel: 021-64308151 转 783, E-mail: hlshli@yahoo.com.cn 万方数据

例,所有患者均经胸部 X 线和 CT 检查,病理由手术,纤维支气管镜,经皮肺活检等获得;肺癌分期参照 1997 年 Clifton. FM 肺癌 TNM 分期;PET 检查前两个月内未进行化、放疗者,Karnofsky 评分≥80 分。

4 排除标准 无糖尿病及甲亢病史;无冠心病、心梗和脑血管疾病史;无肝、肾疾病史;无血液病史;排除肺部有炎症患者。

5 方法 通过¹⁸FDG-PET(西门子公司 ECAT HR+型)进行全身功能显像;患者在 PET 检查前进食 4~6h 内;记录身高(m)和体重(kg);测定血糖;注射¹⁸FDG 前 30min 嘱咐受检者躺在舒适、安静、避光、温度控制在 20~25℃ 的房内,黑色眼罩遮住眼睛。在 30s 内将 300~555MBq¹⁸FDG 注入肘静脉内。静脉注射后,受检者保持安静、避光、卧位、肌肉放松等状态下,30min 后去除眼罩,排空小便,行 PET 检查。由两位经验丰富的核医学专家对肺部肿瘤病灶¹⁸FDG 浓聚部位设置感兴趣区(Regions of interest,简称 ROI),依据 ROI 放射性计数与受试者体重和注射剂量,进行肺部肿瘤组织的¹⁸FDG 代谢率半定量,并计算出 ROI 中 MaxSUV、MeanSUV^[3]。

6 统计学方法 全部资料数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。

结 果

1 两组不同组织学类型的 NSCLC 肺部 ROI 的 MaxSUV 和 MeanSUV 比较 见表 1。血瘀证 NSCLC 的肺部 ROI 中 MaxSUV 和 MeanSUV 均显著性高于非血瘀证 NSCLC(*P*<0.01)。

表 1 两组不同组织学类型的 NSCLC 肺部 ROI 的 MaxSUV 和 MeanSUV 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	MaxSUV	MeanSUV
非血瘀证	腺癌	25	4.73±1.10	3.03±0.05
	鳞癌	21	4.38±1.06	3.31±0.93
	大细胞癌	8	4.45±1.47	3.57±1.09
血瘀证	腺癌	25	8.71±1.38*	5.43±1.06*
	鳞癌	24	7.11±2.11*	4.91±1.22*
	大细胞癌	8	8.24±2.81*	6.07±1.84*

注:与非血瘀证组同组织类型比较,**P*<0.01

2 两组 NSCLC 不同分期的肺部 ROI 的 MaxSUV 和 MeanSUV 的比较 见表 2。I、II、III、IV 期 NSCLC 中,血瘀证组 MaxSUV 和 MeanSUV 高于相应的非血瘀证组(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。

表 2 两组不同分期的 NSCLC 肺部 ROI 的 MaxSUV 和 MeanSUV 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	MaxSUV	MeanSUV
非血瘀证	I	12	3.87±0.94	3.06±0.55
	II	12	3.61±1.12	3.31±0.74
	III	15	3.38±1.04	3.34±0.63
	IV	15	3.62±1.02	3.62±0.58
血瘀证	I	9	5.63±1.34*	3.39±1.25*
	II	7	5.36±1.61*	3.91±1.16*
	III	15	6.60±1.79*	5.38±1.12*
	IV	26	8.81±1.50**	5.85±1.16**

注:与非血瘀证组同期比较,**P*<0.05,***P*<0.01

讨 论

PET 作为生物学功能显像的一种新技术,运用功能显像剂¹⁸FDG,研究生理状态下机体的葡萄糖代谢率较为适合。尤其对肿瘤组织的葡萄糖代谢情况研究,可在体外计算肿瘤组织的葡萄糖摄取率^[4]。在进行¹⁸FDG-PET 显像时,不影响机体的生理功能,对中西医结合病证研究提供了有效的手段。

本研究结果显示,血瘀证 NSCLC 葡萄糖代谢增强,其机理目前尚不明确。血瘀的病理生理本质为氧供障碍^[1],血瘀与微循环及淋巴循环互为因果关系,血瘀的后果导致循环障碍,后者可进一步加重血瘀。肿瘤细胞与营养毛细血管进行物质交换,包括氧供和营养供应及代谢物清除。因血瘀导致的微循环障碍,不仅导致氧供的减少,进一步促进相关酶和葡萄糖转运蛋白的表达;目前研究表明,肿瘤细胞葡萄糖代谢增强与以下几个主要因素有关:(1)肿瘤细胞膜上葡萄糖运载分子(glucose transporter molecules, GLUT)表达加强;(2)肿瘤细胞内己糖激酶浓度增高和葡萄糖-6-磷酸酶的活性增强;(3)肿瘤细胞的乏氧程度。Rasy 等^[5]发现 NSCLC 肿瘤细胞上表达 GLUT1 与其¹⁸FDG 摄取量相关,在缺氧的环境下,肿瘤细胞膜上的 GLUT1 表达进一步增强;目前认为肿瘤对葡萄糖的消耗过多的另外一个原因为实体瘤组织中,乏氧细胞增多,导致正常葡萄糖氧化受限,同时恶性肿瘤细胞的糖酵解增强主要有 3 个糖酵解关键酶:己糖激酶(HK)、磷酸果糖激酶(PFK)和丙酮酸激酶(PyK)的活性增强,葡萄糖的无氧酵解途径增强。

Anaira 等^[6]研究发现,体外培养的腺癌、鳞癌及大细胞癌对¹⁸FDG 的摄取率不同。缺氧程度越重,细胞内集聚的¹⁸FDG 量越多;以缺氧 2~4h,细胞对¹⁸FDG 摄取量为活跃,腺癌、大细胞癌对¹⁸FDG 的摄取明显高于鳞癌。同一组织学类型,不同证型的 NSCLC 对放疗的敏感性不同,血瘀证对放疗的敏感性最差,采用活

血化瘀等中药治疗后可改善肿瘤及其周围组织的微循环,增加瘤体的血液灌注和流速,改善缺氧状态,从而提高对放疗的敏感性^[1]。伴有高凝状态肺癌患者体内,血流动力学异常及免疫功能抑制,促使癌细胞摆脱机体固有的免疫抑制,因而肿瘤细胞生长、分裂旺盛,葡萄糖的摄取明显增强^[7]。

肿瘤的葡萄糖代谢与生长速度和增殖能力密切相关。糖酵解增强作为 NSCLC 的特征之一,同时影响 NSCLC 的治疗和预后。Arturo 等^[8]应用 PET 对肿瘤组织的糖代谢研究发现,NSCLC 的葡萄糖高低对判断预后具有重要价值。SUV 能为良恶性病变的判断提供定量依据,SUV>2.5 提示恶性可能,SUV<2.5 提示良性可能,其敏感性为 100%,特异性为 79%。SUV 与病程和预后亦有一定的关系,SUV>7 的 NSCLC 患者预后明显较 SUV<7 的患者差^[9]。SUV 易受 ROI 设置、血糖的水平、标准测量时间等可控因素影响,为保证 SUV 的准确性,需对上述可控因素进行严格控制;另外肿瘤的体积效应亦影响 SUV,在测定 Max-SUV 时,并测定 MeanSUV,更能反映肿瘤组织对¹⁸FDG 的摄取状况^[4]。

我们应用¹⁸FDG-PET 技术和辨证论治原则,通过对血瘀证和非血瘀证 NSCLC 肿瘤细胞葡萄糖代谢率的研究表明:不同组织学类型中,血瘀证组肿瘤细胞的葡萄糖代谢率均显著性高于非血瘀证组;其中血瘀证 IV 期 NSCLC 的糖代谢率明显高于非血瘀证 IV 期患者,这可能与肿瘤的进一步恶化有关。利用 PET 这一先进技术,为中医的辨证机理、病与证结合研究提供新的信息^[10]。

参 考 文 献

1 郁仁存,姜廷良,于尔幸主编.肿瘤研究.上海:上海科学技

术出版社,1991:101—112.

Yu RC, Jiang TL, Yu EX, ed. Study on tumour. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishing House, 1991: 101—102.

2 陈可冀,史载祥主编.实用血瘀证学.北京:人民卫生出版社,1999:7—10.

Chen KJ, Shi ZX, ed. Practical study on blood stasis. Beijing: People's Health Publishing House, 1999:7—10.

3 Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Persistent or recurrent bronchogenic carcinoma: detection with ¹⁸FDG-PET. Radiol 1994;191:379—385.

4 John W, Keyes JR. SUV: Standard uptake or silly useless value? J Nucl Med 1995;36:1836—1839.

5 Raya SB, Jenifer YL, Richard LW, et al. Glucose transporter and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. J Nucl Med 1999;40(4):556—565.

6 Anaira CC, Raya SB, Richard LW, et al. Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. J Nucl Med 1995;36:1625—1632.

7 Peter V, Friedrich K, Paul O, et al. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: A review. Cancer Res 1989;49:6449—6465.

8 Arturo C, Frodo AGS, Flavio C, et al. Nuclear medicine procedures in lung cancer. Eur J Nucl Med 1999;26(5):533—555.

9 Waki A, Fujibayashi Y, Yokoyama A, et al. Recent advances in the analyses of the characteristics of tumors on FDG uptake. Nucl Med Biol 1998;25:589—592.

10 陈惟昌,朱国泓.正电子断层图的原理及其在中西医结合研究中的应用.中国中西医结合杂志 1992;12(5):300—302.

Chen WC, Zhu GH. The mechanism and application of positron tomograph in integrated traditional and western medical researches. Chin J Integr Tradit West Med 1992;12(5): 300—302.

(收稿 2003-05-07 修回 2003-08-30)

本刊 2002 年总被引频次和影响因子

据中国科学技术信息研究所 2003 年 10 月出版的“2003 年版中国科技期刊引证报告”,我刊在 2002 年 1534 种科技期刊总被引频次总排行表中列第 13 位(总被引频次 2003 次),在中医类中列第 1 位,影响因子总排序表列第 271 位(影响因子为 0.472),在中医类中列第 4 位。被评为“2002 年度中国百种杰出学术期刊”。