

·论著·

淋巴瘤患者大脑静息葡萄糖代谢改变

尤阳 轩昂 张杰 付畅 孙萌萌 徐俊玲

450000, 郑州大学人民医院 PET/CT 中心

通信作者: 徐俊玲, Email: xjlhzq@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.04.003

【摘要】目的 讨论静息状态下淋巴瘤患者脑葡萄糖代谢改变特点。**方法** 回顾性分析 102 例未经治疗的淋巴瘤患者头部 ^{18}F -FDG PET/CT 图像资料。其中霍奇金淋巴瘤 15 例、非霍奇金淋巴瘤 87 例, 所有患者均经活检或骨髓穿刺证实。选取 77 名健康体检者作为对照, 采用统计参数地形图软件分析 102 例淋巴瘤患者 PET 脑代谢的改变。**结果** 淋巴瘤患者 ^{18}F -FDG PET/CT 表现为多个脑区的葡萄糖代谢减低, 主要包括双侧颞下回、双侧颞中回、双侧颞上回、双侧额上回、右侧额中回及右侧小脑。未见明显代谢增高的脑区。**结论** 淋巴瘤患者大脑静息葡萄糖代谢改变以区域性葡萄糖代谢减低为主, 涉及的脑区包括精神情感功能区和免疫相关脑区。

【关键词】 淋巴瘤; 脑葡萄糖代谢; 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; 统计参数地形图

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(2011020142)

Changes in resting-state brain glucose metabolism in patients with lymphoma You Yang, Xuan

Ang, Zhang Jie, Fu Chang, Sun Mengmeng, Xu Junling

PET/CT Center, the People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: Xu Junling, Email: xjlhzq@163.com

【Abstract】Objective To explore the metabolic changes in the resting brain glucose of patients with lymphoma but without brain metastasis. **Methods** A total of 102 patients with histologically confirmed lymphoma without treatment underwent ^{18}F -FDG PET/CT examination. The whole-body ^{18}F -FDG PET/CT images of the patients were retrospectively analyzed. Fifteen patients suffered from Hodgkin's lymphoma and 87 of them had non-Hodgkin's lymphoma. Seventy-seven healthy subjects were included as controls for comparison. The metabolic changes in resting brain glucose of the 102 patients with lymphoma were analyzed using statistical parametric mapping software. **Results** Compared with the control group, hypometabolic brain areas in the patients with lymphoma were observed mainly in the bilateral superior, middle, inferior temporal gyri; bilateral superior frontal gyrus; right middle frontal gyrus; and right cerebellum. Hypermetabolic areas were not observed in our patients. **Conclusions** The reduced metabolic cerebral regions in the patients with lymphoma involved a number of functional regions related to mood disorder and immunity.

【Key words】 Lymphoma; Brain glucose metabolism; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18; Statistical parametric mapping

Fund program: Medical Science and Technology Project of Henan Province(2011020142)

恶性肿瘤患者易伴发精神神经功能障碍已成为医学界共识。以往对体部脏器恶性肿瘤患者(肺癌、咽喉癌、胰腺癌等)的 PET 脑代谢研究均发现了情感功能相关脑区的代谢异常^[1-5], 为恶性肿瘤患者伴发精神及神经障碍的病理机制提供了影像学依据。淋巴瘤是起源于血液系统的全身性恶性肿瘤, 在病变早期即可存在多脏器侵犯, 而对其脑代谢改变的

研究尚罕有报道。本文回顾分析了 102 例初诊淋巴瘤患者的脑部 PET/CT 资料, 以期探讨淋巴瘤患者脑代谢改变特点及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2012 年 2 月至 2016 年 2 月在我院经病理

证实为恶性淋巴瘤患者的全身 PET/CT 检查资料。本研究纳入标准：①所有患者均为首次发现病变，未经任何治疗(包括手术、放化疗等)；②患者经 PET/CT 或 MRI 无脑转移和其他脑部疾患影像学表现；③患者无脑血管意外、癫痫、脑外伤及脑部手术史，无心、肺、肝、胰、肾等脏器病变，无甲状腺功能亢进、糖尿病等代谢性疾病史，患者及家属无精神疾病史，患者无长期乙醇及药物滥用史。最终有 102 例淋巴瘤患者纳入本研究，其中男性 59 例、女性 43 例，年龄 21~60 岁，平均(44.75±10.69)岁。淋巴瘤患者临床资料：霍奇金淋巴瘤 15 例、非霍奇金淋巴瘤 87 例(其中 T 细胞淋巴瘤 26 例、B 细胞淋巴瘤 61 例)；淋巴瘤患者临床分期(比例)：8 例 I 期(7.8%)、24 例 II 期(23.5%)、18 例 III 期(17.7%)、52 例 IV 期(51.0%)；结外侵犯情况：有结外侵犯 75 例、无结外侵犯 27 例。选取 77 名在本院行全身 PET/CT 健康体检无阳性发现且无以上疾病史者作为对照组，其中，男性 45 名、女性 32 名，年龄 25~55 岁，平均(42.70±6.22)岁，所有受检者均为右利手，淋巴瘤患者组及对照组年龄分布($P=0.136$)及性别构成($\chi^2=0.006$, $P=0.936$)差异无统计学意义。该研究经医院伦理委员会批准。所有患者均于检查前签署了知情同意书。

1.2 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像

显像设备为美国 GE Discovery™ VCT PET/CT 仪，¹⁸F-FDG 由美国医用回旋加速器 GE Minitrace 和 FDG(由北京派特公司提供)自动合成装置合成，放化纯度>95%。

检查前，受试者禁食 6 h 以上，指尖采血验血糖，空腹血糖控制在 6.1 mmol/L 以下；静脉注射 ¹⁸F-FDG，剂量为 5.55 MBq/kg。在温度适宜的环境中闭目休息 40~50 min 后进行显像；显像时将头部固定于相同位置，采用先 CT 扫描，后 PET 发射扫描的方式进行采集；先进行体部三维采集，后进行头部三维采集。采集时间共 30 min，其中头颅采集 10 min。脑部 PET/CT 扫描参数：CT 电压 120 kV，电流 240 mA，层厚 5 mm；PET 显示野为 25.0 cm，矩阵 128×128。采集计数用迭代法重建，分别获得横断面、矢状面和冠状面图像。

1.3 统计学分析

在 Matlab 7.2 平台上应用统计参数地形图先将 PET 图像转换为 Analyze 7 图像数据格式，然

后对图像进行位置校正及归一化处理，使之与 Talairach 脑图谱的空间坐标对应，使用 2 倍于图像空间分辨率的卷积核(8 mm×8 mm×8 mm)对图像进行高斯平滑处理，得到矩阵 128×128、体素大小为 2 mm×2 mm×2 mm 的目标图像。最后进行图像的统计学处理，将淋巴瘤患者组与对照组图像进行体素对体素的两样本 *t* 检验， $P<0.05$ 表示差异有统计学意义，并对其进行错误率校正，得到脑代谢差异分布图。借助统计参数地形图对存在统计学差异的脑区进行显示。

2 结果

相对于正常对照组，淋巴瘤患者组 ¹⁸F-FDG PET/CT 表现为明显的脑皮质葡萄糖代谢减低，涉及脑区包括双侧颞下回、双侧颞中回、双侧颞上回、双侧额上回、右侧额中回、右侧小脑。无代谢增高的脑区。异常脑区的详细分布见表 1 和图 1。

表 1 淋巴瘤患者组相对于正常对照组脑内代谢减低的区域分布

Table 1 Positions of the reduced glucose metabolism cerebral regions in patients with lymphoma compared with normal control

脑区	Talairach 坐标		
	X	Y	Z
左侧额上回	-15	38	-23
右侧额上、中回	21	47	-21
左侧颞上回	-29	26	-32
右侧颞上回	40	22	-30
左侧颞中回	-36	23	-34
右侧颞中回	39	18	-35
左侧颞下回	-45	2	-38
右侧颞下回	53	-2	-36
右侧小脑	38	-38	-45

注：表中，Talairach 图谱是目前临床医师广泛参考的脑图谱，Talairach 坐标定义前联合为原点，前后联合连线为水平方向即 Y 轴，正中矢状平面中通过前联合垂直于 Y 轴的方向为 Z 轴，通过前联合垂直于正中矢状平面的方向为 X 轴。

3 讨论

现代神经生物学观点认为脑可能参与肿瘤的发生发展，肿瘤患者脑功能改变是脑与外周肿瘤之间相互作用的结果^[6]，对肿瘤患者脑功能改变的研究或将有助于揭示肿瘤的发生发展，并通过对肿瘤患者脑功能改变的干涉来改善预后，使其成为肿瘤预

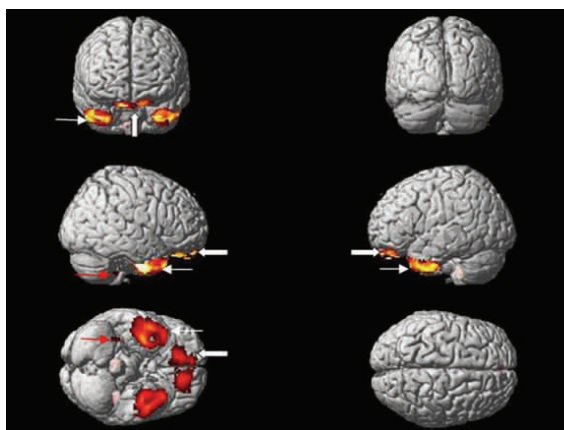


图1 淋巴瘤患者组相对于正常对照组脑内代谢减低的区域 图中,相对于正常对照,红、黄色区域为淋巴瘤患者脑代谢减低区,淋巴瘤患者脑代谢减低出现在双侧颞叶上中下回(白色实箭)、双侧颞上回、右侧颞中回(白色粗箭)、右侧小脑(红色实箭)。

Fig.1 The cerebral regions of reduced brain glucose metabolism (red and yellow areas) in the patient with lymphoma compared with the normal control

防及综合治疗的一部分。PET/CT 可通过反映脑组织代谢改变来了解恶性肿瘤患者的脑功能异常,为肿瘤伴发的神经精神性异常提供影像学依据,继而可为其预防、诊断和治疗提供帮助。以往研究主要集中在局部脏器恶性肿瘤患者上,这些研究不仅发现了肿瘤患者脑代谢的共性改变,即恶性肿瘤患者脑代谢异常均涉及精神情感功能相关脑区,而且也发现脑代谢改变亦因肿瘤的组织学类型、分期及生物学特性等的不同而表现出不同的个性化特征^[4-5]。淋巴瘤为临床最常见的血液系统恶性肿瘤,早期即可累及全身多处淋巴结及结外器官,而其脑代谢功能的改变特征、改变机制及临床意义尚未引起医学界足够重视。

本研究对 102 例淋巴瘤患者脑 ¹⁸F-FDG PET/CT 资料的初步分析显示,淋巴瘤患者脑葡萄糖代谢有明显异常,主要表现为多个脑区的代谢减低,这些脑区包括双侧颞下回、双侧颞中回、双侧颞上回、双侧额上回、右侧额中回及右侧小脑。这与以往体部恶性肿瘤患者的研究结果既有相似也有不同。本组淋巴瘤患者额颞叶皮质的代谢减低也均可见于其他恶性肿瘤患者,如本中心曾对一组 100 例肺癌患者的脑代谢研究发现,其主要代谢减低区位于双侧额、颞叶皮质及部分边缘结构,因这些脑区均涉及精神、情感、自我控制和认知功能^[7-9],可在一定程度上解释恶性肿瘤患者伴发抑郁等精神紊乱疾病的

病理基础,但产生这种病理改变的机制至今尚不完全清楚。一般认为可能与患者对癌症这一应激事件产生的心理反应和继发性情绪异常有关,在恶性肿瘤这一应激事件作用下,丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进,从而影响中枢 5-羟色胺与去甲肾上腺素的合成和分泌,进而产生抑郁等精神疾病和与之相应的脑代谢改变^[10]。也有学者将肿瘤患者的抑郁症状归结为功能紊乱的多巴胺能神经系统对双侧额叶皮质及纹状体的破坏^[7],这与抑郁症患者脑内多巴胺含量异常的研究结果相符^[11],也可解释肿瘤患者额叶皮层的代谢减低现象。由此可见,淋巴瘤患者脑内同样存在可能由以上机制导致的精神情感脑区的功能异常。而本研究的另一重要发现是淋巴瘤患者右侧小脑的葡萄糖代谢减低,这在以往文献中未见报道。Golan 等^[12]对一组肺癌患者的研究曾发现右侧小脑代谢增高区,并认为可能与小脑免疫调节功能相关,高代谢可能为机体试图通过呼吸及免疫机制恢复肺癌患者机体内环境的功能。Turin 等^[13]发现腹腔给予细菌的脂多糖可引起脑内某些区域包括小脑的白介素 1b 及肿瘤坏死因子 α mRNA 表达的增加,表明脑内某些区域参与了外周炎症反应。有研究显示,小脑可能通过下丘脑、孤束核等与迷走神经相关的结构来参与脑的内环境平衡及全身免疫调节,特别是肿瘤调节^[12]。本研究中的淋巴瘤患者出现右侧小脑代谢减低区,可能亦与淋巴瘤对神经内分泌-免疫系统的影响有关。淋巴瘤是累及免疫系统的全身恶性肿瘤,淋巴瘤患者免疫系统易受肿瘤的浸润破坏,导致其免疫功能低下,包括脑内免疫通路功能下降。小脑作为全身免疫通路的一部分,参与记忆、情感、饮食、排尿、免疫反应、呼吸及心血管等功能调节^[14]。淋巴瘤患者的免疫功能损害则可能会集中体现在包括小脑在内的免疫相关脑区的葡萄糖代谢减低。但这一改变在以往有关淋巴瘤 PET 脑代谢研究的文献中报道较少,可能与该方面研究开展不足、研究样本量较小及分析方法不同有关。但脑代谢改变影响因素极其复杂,本研究的这一发现尚有待更多重复性试验的验证,而其产生机制以及本组患者为何表现在右侧小脑半球等问题更需进一步深入探讨。

本研究通过较大样本量分析了淋巴瘤患者的脑葡萄糖代谢改变特点,研究结果具有一定的可靠性和科学性,为淋巴瘤的脑功能改变及其发生机制的

探讨提供了重要依据。但作为回顾性分析,该研究还存在一些不足和局限性。首先,缺乏脑代谢改变与患者精神行为学量表、血液相关免疫学指标及激素水平等的相关性分析,影响了对脑区异常代谢的临床意义评价;其次,缺乏淋巴瘤患者治疗前、后脑代谢改变的对照分析,无法判断脑代谢改变与淋巴瘤治疗的关系;第三,因样本量尚不足够大,还未对淋巴瘤患者进行组织学分型或临床分期的分组研究。以上均有待以后研究的进一步开展。

综上所述,淋巴瘤患者大脑静息葡萄糖代谢改变以区域性葡萄糖代谢减低为主,涉及脑区包括精神情感功能相关脑区及免疫功能相关脑区。右侧小脑代谢减低可能与淋巴瘤的免疫损害作用有关。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 尤阳负责研究命题的提出、设计、讨论部分的观点提出、研究过程的实施、数据获取及处理分析、论文的起草、最后的修订;轩昂负责指导研究过程、帮助研究实施、数据分析;张杰负责命题设计的修改、研究过程的实施;付畅负责研究过程的实施、数据分析;孙萌萌负责研究过程的实施、数据获取;徐俊玲负责指导研究设计的提出、论文修改、数据分析、最终版本的修订。

参 考 文 献

- [1] Chua YJ, Zalberg JR. Pancreatic cancer—is the wall crumbling? [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(7):1224–1230. DOI:10.1093/annonc/mdn063.
- [2] Hsieh TC, Wu YC, Yen KY, et al. Early changes in brain FDG metabolism during anticancer therapy in patients with pharyngeal cancer[J]. *J Neuroimaging*, 2014, 24(3):266–272. DOI:10.1111/jon.12006.
- [3] Pirl WF, Traeger L, Greer JA, et al. Depression, survival, and epidermal growth factor receptor genotypes in patients with metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Palliat Support Care*, 2013, 11(3):223–229. DOI:10.1017/S1478951512001071.
- [4] 孙萌萌, 付畅, 史大鹏, 等. 不同分期肺癌患者大脑静息葡萄糖代谢改变研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2015, 39(6):437–441, 446. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.06.001.
Sun MM, Fu C, Shi DP, et al. Preliminary study of metabolic changes in brain glucose of patients with lung adenocarcinoma[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2015, 39(6):437–441, 446.
- [5] 付畅, 史大鹏, 徐俊玲, 等. 不同组织学类型肺癌患者大脑静息葡萄糖代谢改变研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2014, 38(2):75–79. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.02.002.
Fu C, Shi DP, Xu JL, et al. The preliminary study of brain glucose metabolism changes in patients with lung cancer of different histological types[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2014, 38(2):75–79.
- [6] Armaiz-Pena GN, Lutgendorf SK, Cole SW, et al. Neuroendocrine modulation of cancer progression[J]. *Brain Behav Immun*, 2009, 23(1):10–15. DOI:10.1016/j.bbi.2008.06.007.
- [7] Kim LS, Hwang HS, Jon DI, et al. Dysfunction of the neural network associated with sustained attention in cancer patients with clinically significant depressive symptoms[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 447(1):1–6. DOI:10.1016/j.neulet.2008.09.077.
- [8] Fujimoto T, Takeuchi K, Matsumoto T, et al. Metabolic changes in the brain of patients with late-onset major depression[J]. *Psychiatry Res*, 2008, 164(1):48–57. DOI:10.1016/j.psychres.2007.03.010.
- [9] Li WL, Fu C, Xuan A, et al. Preliminary study of brain glucose metabolism changes in patients with lung cancer of different histological types[J]. *Chin Med J*, 2015, 128(3):301–304. DOI:10.4103/0366-6999.150089.
- [10] O'keane V, Frodl T, Dinan TG. A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(10):1589–1599. DOI:10.1016/j.psyneuen.2012.03.009.
- [11] Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64(3):327–337. DOI:10.1001/archpsyc.64.3.327.
- [12] Golan H, Kennedy JA, Frenkel A, et al. Brain mapping of patients with lung cancer and controls; inquiry into tumor-to-brain communication[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(7):1072–1075. DOI:10.2967/jnumed.108.061085.
- [13] Turrin NP, Gayle D, Ilyin SE, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine mRNA induction in the periphery and brain following intraperitoneal administration of bacterial lipopolysaccharide[J]. *Brain Res Bull*, 2001, 54(4):443–453.
- [14] Zhu JN, Yung WH, Kwok-Chong Chow B, et al. The cerebellar-hypothalamic circuits: potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration[J]. *Brain Res Rev*, 2006, 52(1):93–106. DOI:10.1016/j.brainresrev.2006.01.003.

(收稿日期: 2016-04-03)