

• 综述 •

Advancements of ^{18}F -FDG PET applied in acute respiratory distress syndrome

HUO Xinli¹, WANG Ke², LUO Liang^{3*}

(1. School of Medicine, Nantong University, Nantong 226000, China; 2. Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China; 3. Department of Critical Care Medicine, Wuxi No.2 People's Hospital, Affiliated Wuxi Clinical College of Nantong University, Wuxi 214000, China)

[Abstract] Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common respiratory critical disease, and early diagnosis and treatment can improve the prognosis of ARDS patients. ^{18}F -FDG PET can be used to assess the ARDS on molecular level, facilitate quantifying the recruitment and activation of inflammatory cells, monitoring regional metabolism and inflammatory activity of the lung and revealing the heterogeneous pathological changes of ARDS, thus playing an important role in the early diagnosis, monitoring development and evaluating curative effect of ARDS. The application advancements of ^{18}F -FDG PET in ARDS were reviewed in this article.

[Keywords] respiratory distress syndrome; positron-emission tomography; fluorodeoxyglucose F18

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.07.010

^{18}F -FDG PET 用于急性呼吸窘迫综合征研究进展

霍薪利¹, 王柯², 罗亮^{3*}

(1. 南通大学医学院, 江苏 南通 226000; 2. 江苏省原子医学研究所, 江苏 无锡 214063; 3. 南通大学无锡临床学院 无锡市第二人民医院重症医学科, 江苏 无锡 214000)

[摘要] 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是常见呼吸危重症,早期诊断、早期治疗有利于改善患者预后。 ^{18}F -FDG PET 可用于分子水平对 ARDS 进行示踪,有助于量化肺组织炎症细胞募集及激活状态、监测肺组织区域代谢及炎症活动、揭示 ARDS 异质性病理改变,对 ARDS 早期诊断、病情监测、疗效评价等方面具有重要应用价值。本文对 ^{18}F -FDG PET 用于 ARDS 的进展进行综述。

[关键词] 呼吸窘迫综合征;正电子发射断层显像;氟脱氧葡萄糖 F18

[中图分类号] R825.6; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2021)07-0426-04

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是严重威胁人类健康的常见呼吸危重症^[1]。影像学技术是探索 ARDS 病理生理机制及疾病演进过程的重要手段。以胸部 X 线摄影及 CT

为代表的传统影像学技术对了解肺组织解剖结构信息、观察肺组织局部通气及量化肺容量等方面均具有重要意义,然而肺此时的组织解剖结构变化往往为肺部炎症损伤晚期事件^[2]甚至已发生不可逆损伤,而对

[基金项目] 江苏省“六大人才高峰”高层次人才项目(WSN-184)、无锡市十三五科教强卫重点医学人才项目(ZDRC007)。

[第一作者] 霍薪利(1996—),女,江苏盐城人,在读硕士。研究方向:急性呼吸窘迫综合征发病机制。E-mail: 18206297290@163.com

[通信作者] 罗亮,南通大学无锡临床学院 无锡市第二人民医院重症医学科,214000。E-mail: luoliang0916@163.com

[收稿日期] 2021-01-20 **[修回日期]** 2021-04-29

于 ARDS 早期诊断、病情监测和评价疗效的价值有限。

随着分子标记技术及图像分析技术的快速发展,新型分子影像学技术可为 ARDS 提供更早期临床信息。PET 是最常用的分子成像技术之一,能在不同放射性示踪剂支持下追踪人体及动物模型的特定生物过程。 $^{18}\text{F-FDG}$ 是目前应用较广泛的放射性示踪剂,对于诊断肿瘤与监测疗效具有重要应用价值^[3]。 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取与组织代谢活动密切相关^[4]。 $^{18}\text{F-FDG}$ PET 能从分子水平反映肺组织区域代谢及局部炎症活动变化,对早期诊断 ARDS、监测病情以及评价疗效等均具有重要应用价值^[5]。本文围绕 $^{18}\text{F-FDG}$ PET 用于 ARDS 进展进行综述。

1 ARDS 概述

ARDS 是由肺源性或全身性危险因素引起的临床综合征,进展迅速,病死率高;其典型病理学改变可大致分为渗出期、增生期和纤维化期^[6]。渗出期多见于肺损伤后第 1 周,肺血管内皮细胞和肺泡上皮细胞弥漫性炎症及广泛损伤致肺泡-毛细血管屏障通透性增高,导致大量炎性细胞及液体渗出。损伤后最初 24~48 h 内,胸片可能仍显示正常(肺部原始病变除外);之后 2~3 天,双肺可出现斑片状浸润影,并迅速进展为弥漫性肺实变损伤,甚至出现“白肺”^[7]。肺损伤后 1~3 周为增生期,肺组织启动修复机制,肺泡间隔的间质细胞和成纤维细胞增生,上皮重建,肺泡结构及功能开始恢复。生存超过 3~4 周的 ARDS 患者的肺泡间隔和肺泡壁广泛增厚,纤维组织增生,进入纤维化期^[8]。值得注意的是,渗出和增生可能同时发生,故不能机械地依据病程长短简单进行病理分期,建议在损伤后第 1 周内尽早实施抗纤维化治疗^[5]。目前对于 ARDS 尚缺乏特异性治疗药物及治疗手段,而病情严重程度与肺泡损伤情况密切相关,故损伤后前 7 天可能是治疗干预的关键时期,早期诊断、早期治疗可改善预后。

2 $^{18}\text{F-FDG}$ PET 成像原理

$^{18}\text{F-FDG}$ 为葡萄糖类似物,可被细胞以与葡萄糖的相同转运蛋白和速率摄取,在己糖激酶作用下实现磷酸化,但其磷酸化产物不能进一步糖酵解。经静脉注射 1 h 后,在肺、脑和心脏等去磷酸化酶活性相对较低的器官中, $^{18}\text{F-FDG}$ 的去磷酸化可忽略不计,即认为 $^{18}\text{F-FDG}$ 滞留在细胞内^[9]。炎症激活状态下,炎性细胞膜上的葡萄糖转运蛋白表达增加,炎症部位释放的细胞因子和生长因子可增强葡萄糖转运蛋白对脱氧葡萄糖的转运^[10],例如激活的中性粒细胞主要依赖无

氧糖酵解产生能量,其参与代谢消耗的葡萄糖远高于其他炎性细胞和肺实质细胞,可达到非激活状态下的 20~30 倍^[11-12]。 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取情况与葡萄糖代谢密切相关,故可作为检测生物体内中性粒细胞募集和激活的指标^[13],用于动态监测肺局部炎症反应程度,且其信号强度由炎性细胞浸润的绝对数及激活状态共同决定。

3 $^{18}\text{F-FDG}$ PET 在 ARDS 中的应用

3.1 早期诊断 ARDS $^{18}\text{F-FDG}$ PET 通过反映肺内中性粒细胞募集和激活情况而间接提示肺部局部炎症活动状态,可作为早期肺损伤的生物标记物^[14]。RODRIGUES 等^[15]在一项前瞻性研究中纳入 8 例闭合性胸部创伤和肺挫伤患者,4 例进展为 ARDS,其中 3 例肺组织存在弥漫性 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取,而 5 例非 ARDS 患者仅提示 CT 高密度区域存在局灶性 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取;此外,进展为 ARDS 患者肺正常通气区域亦表现为 $^{18}\text{F-FDG}$ 弥漫性摄取,提示 PET 可于达到临床诊断 ARDS 标准前检出 $^{18}\text{F-FDG}$ 异常摄取。动物实验^[16]亦表明, $^{18}\text{F-FDG}$ 弥漫摄取先于气体交换变化、肺密度增加及肺水肿等。因此,对于肺组织存在 $^{18}\text{F-FDG}$ 弥漫性摄取的患者,应考虑 ARDS。

3.2 指导机械通气 机械通气通过改善气体交换而提升氧合水平,从而为治疗患肺争取恢复时间,是目前重症病房应用最为广泛的呼吸治疗方式,亦为治疗 ARDS 的重要手段。然而建立人工气道与外部施加正压通气在一定程度上与人体生理状态下的呼吸力学相悖,过高的潮气量和正压水平可能引起肺泡发生非生理性应激和损伤,激活局部肺组织代谢,导致局部炎症和机械损伤^[17-18]而诱发呼吸机相关肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI)。

BELLANI 等^[19]对 10 例 ARDS 的临床研究结果显示,接受机械通气治疗后,患者整个肺脏代谢活动明显增强。值得关注的是,肺组织对 $^{18}\text{F-FDG}$ 出现强摄取,不仅局限于肺泡塌陷的非充气区域,还涉及 CT 显示充气正常区域,提示即使 CT 提示形态正常肺区也可能存在严重炎症反应,而 $^{18}\text{F-FDG}$ 可作为机械通气状态下评估肺部炎症的敏感指标。de PROST 等^[20]观察内毒素血症所致肺损伤绵羊模型,证实保护性机械通气可在一定程度上改善炎症细胞的代谢活性和炎症的空间异质性;但 MOTTA-RIBEIRO 等^[21]同样针对内毒素诱导的急性肺损伤绵羊模型利用 $^{18}\text{F-FDG}$ PET 监测肺组织局部炎症活动,发现在临床诊断 ARDS 尚未能成立时,早期采用小潮气量保护性机械

通气并不利于肺内通气均匀分布。调整 ARDS 患者呼吸机参数时,在保证患者必要氧合的前提下,应对如何更好地实现通气均匀分布和减少 VILI 发生进行仔细权衡^[18]。¹⁸F-FDG PET 能无创动态评估肺部炎症,且敏感性好,可用于指导 ARDS 患者机械通气,实施个性化肺保护性通气。

3.3 早期诊断肺纤维化 纤维化是组织慢性损伤一修复的常见结果,现代分子影像学技术在无创早期诊断肺纤维化方面具有独特优势。ZAMBELLI 等^[22]观察酸滴入诱导肺损伤小鼠模型,发现肺损伤急性期后¹⁸F-FDG 核素信号持续存在与 2 周后肺顺应性改变相关,原因可能是炎症反应持续存在,导致肺损伤局部发生纤维化。为观察短期接触 PM2.5 能否诱发肺纤维化,SUN 等^[23]将实验大鼠暴露于 PM2.5 (1.8~16.2 mg/kg 体质量)环境中 1 个月,之后正常喂养 18 个月,结果显示暴露后第 12 个月实验组大鼠肺内开始出现零散¹⁸F-FDG 高摄取区,第 18 个月时实验组大鼠肺脏¹⁸F-FDG 高摄取区呈弥漫分布;提示短期 PM2.5 暴露可能导致后期肺纤维化风险增加,¹⁸F-FDG PET 可动态监测肺内糖代谢情况,进而早期评估肺纤维化。上述研究结果表明,重复 PET 扫描能动态追踪慢性炎症过程,有助于早期诊断纤维化。

3.4 评价疗效 ¹⁸F-FDG PET 量化评价肺局部炎症的敏感性好。CHEN 等^[24]在一项临床试验中采用¹⁸F-FDG PET 评估洛伐他汀与重组人活化蛋白 C 的抗感染作用,结果表明洛伐他汀可在一定程度上减轻肺部感染,而重组人活化蛋白 C 无明显抗感染作用。作为葡萄糖类似物,¹⁸F-FDG 被细胞捕获后,其磷酸化产物不能进一步糖酵解而滞留在细胞内,基于此可用于标记和追踪干细胞。CARDENES 等^[25]对 ARDS 绵羊模型以¹⁸F-FDG 标记多潜能成体祖细胞(multipotent adult progenitor cell, MAPC),发现 MAPC 分布和滞留情况与其输送方式有关,然而无论是气管内给药还是经静脉给药,动脉氧合改善程度均相近。基于¹⁸F-FDG 本身的生物代谢特性,¹⁸F-FDG PET 能无创、动态、量化评价肺局部炎症,可用于 ARDS 诊疗和疗效评估。

4 小结与展望

新型分子影像学技术为探索 ARDS 病理生理机制及优化临床诊疗提供了重要依据,是推进 ARDS 临床诊疗进展的可靠工具。¹⁸F-FDG PET 能无创、量化肺局部炎症,对于诊断 ARDS、病情监测和评价治疗效果等具有重要临床意义。虽然因 PET 检查成本高、辐

射暴露明显及患者不便于转运,尚未用于 ARDS 临床常规诊疗,但其在鉴别诊断、评估肺部受累程度、监测病程进展等方面的独特价值值得重视。

[参考文献]

- [1] ASHBAUGH D G, BIGELOW D B, PETTY T L, et al. Acute respiratory distress in adults [J]. *Lancet*, 1967, 2 (7511): 319-323.
- [2] RODRIGUES R S, BOZZA F A, HANRAHAN C J, et al. (18) F-fluoro-2-deoxyglucose PET informs neutrophil accumulation and activation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Nucl Med Biol*, 2017, 48:52-62.
- [3] 江春亭,张安南,张卫方.¹⁸F-FDG PET/CT 诊断肺磨玻璃结节应用进展[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(11):1738-1741.
- [4] 邱丽娟,张建华,范岩,等.¹⁸F-FDG PET/CT 诊断腹膜后纤维化[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2018, 15(2):90-94
- [5] POURFATHI M, KADLECEK S J, CHATTERJEE S, et al. Metabolic imaging and biological assessment: Platforms to evaluate acute lung injury and inflammation[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:937.
- [6] MATTHAY M A, ZEMANS R L, ZIMMERMAN G A, et al. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2019, 5(1):18.
- [7] 罗亮,宋勇.急性呼吸窘迫综合症临床进展[M].北京:人民卫生出版社,2017:88-91.
- [8] YEHYA N. Lessons learned in acute respiratory distress syndrome from the animal laboratory [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(19):503.
- [9] BELLANI G, ROUBY J J, CONSTANTIN J M, et al. Looking closer at acute respiratory distress syndrome: The role of advanced imaging techniques[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23 (1):30-37.
- [10] GIRAUDO C, EVANGELISTA L, FRAIA A S, et al. Molecular imaging of pulmonary inflammation and infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):894.
- [11] MUSCH G. Positron emission tomography: A tool for better understanding of ventilator-induced and acute lung injury [J]. *Current Opinion in Critical Care*, 2011, 17(1):7-12.
- [12] CHEN D L, CHERIYAN J, CHILVERS E R, et al. Quantification of lung PET images: Challenges and opportunities[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(2):201-207.
- [13] GRECCHI E, VERONESE M, MORESCO R M, et al. Quantification of dynamic [¹⁸F] FDG pet studies in acute lung injury[J]. *Mol Imaging Biol*, 2016, 18(1):143-152.
- [14] WELLMAN T J, de PROST N, TUCCI M, et al. Lung metabolic activation as an early biomarker of acute respiratory distress syndrome and local gene expression heterogeneity [J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(5):992-1004.
- [15] RODRIGUES R S, MILLER P R, BOZZA F A, et al. FDG-

- PET in patients at risk for acute respiratory distress syndrome: A preliminary report [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(12): 2273-2278.
- [16] BALL L, VERCESI V, COSTANTINO F, et al. Lung imaging: How to get better look inside the lung [J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(14):294.
- [17] 刘丽娟, 索文超. 急性呼吸窘迫综合征患者下呼吸道重力依赖区气道关闭数值模拟 [J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(11): 1722-1726.
- [18] HINOSHITA T, RIBEIRO G M, WINKLER T, et al. Inflammatory activity in atelectatic and normally aerated regions during early acute lung injury [J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(12): 1679-1690.
- [19] BELLANI G, MESSA C, GUERRA L, et al. Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: A [¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(7):2216-2222.
- [20] de PROST N, COSTA E L, WELLMAN T, et al. Effects of ventilation strategy on distribution of lung inflammatory cell activity [J]. *Critical Care*, 2013, 17(4):R175.
- [21] MOTTA-RIBEIRO G C, HASHIMOTO S, WINKLER T, et al. Deterioration of regional lung strain and inflammation during early lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(7): 891-902.
- [22] ZAMBELLI V, DI GRIGOLI G, SCANZIANI M, et al. Time course of metabolic activity and cellular infiltration in a murine model of acid-induced lung injury [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(4):694-701.
- [23] SUN B, SHI Y, LI Y, et al. Short-term PM2.5 exposure induces sustained pulmonary fibrosis development during post-exposure period in rats [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 385:121566.
- [24] CHEN D L, BEDIENT T J, KOZLOWSKI J, et al. [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for lung antiinflammatory response evaluation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180:533-539.
- [25] CARDENES N, ARANDA-VALDERRAMA P, CARNEY J P, et al. Cell therapy for ARDS: Efficacy of endobronchial versus intravenous administration and biodistribution of MAPCs in a large animal model [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2019, 6(1):e000308.

《中国介入影像与治疗学》投稿须知(一)

1 投稿方式 本刊已启用编辑系统,投稿请登录本刊主页,点击左上角“作者登录”进入,首次投稿需要注册,登录编辑系统投稿,本刊不接受电子邮件投稿,软盘或信件投稿。内容包括:①作者单位推荐信和医学伦理知情同意书,推荐信中注明无一稿多投、不涉及保密、署名无争议三项,扫描上传;②正文内容,一律用宋体 5 号字,不分栏,页边距上下左右统一为 1.5 cm,以 Word 格式存储;③图片插入正文相应位置,图号不要标在图片上,标在图片下面,图片下面需要注明图号、图题、图片说明,格式为“图号 图题 图片说明”。本部通过 E-mail 告知您稿号,请谨记稿号,以便查询稿件情况。

2 审稿及录用 所有来稿均需经本刊编辑部初审、同行专家评议、作者修改,审稿人姓名对作者保密,投稿时作者可以提出要求回避的评审专家的姓名。本刊已启用学术不端检索系统,凡复制比达到或者超过 15% 的文章直接退稿,其余稿件根据本刊编委会评审意见、作者的修改情况以及论文质量等级决定稿件取舍,录用通知通过邮件发送,稿件已被录取的作者如需纸质录用通知书请与编辑部邮件(cjiit@mail.ioa.ac.cn)联系。

3 稿件修改 本刊编辑部通过网站编辑系统给作者发修改意见,同时会有邮件提醒。一般情况下,作者应于 7 天内将修改后稿件上传编辑系统。1 个月未修回的稿件将以退稿处理。依照《著作权法》有关规定,本刊编辑部可对来稿做文字修改、删节,凡有涉及原意的修改,请作者在寄回校样时提出。

4 稿件查询 ①作者投稿后 1 周末收到 E-mail 回复的稿号即为本期刊社未收到投稿,请重新投稿;②收到稿号后可登录本刊网站实时查询稿件处理状态,1 个月内未查询到稿件审理进展可以发邮件咨询;③本刊收费通知一律以 E-mail 形式发出,如需出具纸质通知另行联系;④作者交纳发表费后 1 个月内未查到发票信息或者未收到发票请及时发邮件与期刊社联系。