

肿瘤外周血炎症标志物与¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数的相关性

童依琳, 邱大胜

Correlation Between Peripheral Blood Inflammatory Markers and ¹⁸F-FDG PET/CT Metabolic Parameters in Tumors

TONG Yilin, QIU Dasheng

PET/CT Center, Hubei Cancer Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430079, China

Corresponding Author: QIU Dasheng, E-mail: hbpct@163.com

Abstract: Inflammatory markers in peripheral blood, such as neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio, can reflect the reactive hyperplasia of inflammatory cells in tumors. The metabolic parameters of ¹⁸F-FDG PET/CT are also correlated with the reactive hyperplasia of inflammatory cells in tumors. However, only a few reports exist on the relationship between tumor metabolic parameters and peripheral blood inflammatory markers. Therefore, this review starts from three aspects: tumor peripheral blood inflammatory markers, inflammatory cell reactive hyperplasia in tumors, and ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters. The correlation between ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters and peripheral blood inflammatory markers is reviewed.

Key words: Tumor microenvironment; Peripheral blood; Inflammatory cells; ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 外周血炎症标志物如中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR)、血小板/淋巴细胞比值 (PLR) 等能够在一定程度上反映肿瘤内部炎性细胞反应性增生, 同时, ¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数与肿瘤内部炎性细胞反应性增生之间也存在相关性, 但是目前肿瘤代谢参数和外周血炎症标志物之间关系的报道较少, 因此本文将从肿瘤外周血炎症标志物、肿瘤内部炎性细胞反应性增生、¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数等三方面之间的关系出发, 对¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数和外周血炎症标志物之间的相关性作文献综述。

关键词: 肿瘤微环境; 外周血; 炎性细胞; ¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数

中图分类号: R730.4

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

肿瘤发生发展依赖于肿瘤微环境, 肿瘤微环境中存在的免疫炎性细胞可以分泌相关生物活性因子从而影响肿瘤的进展^[1]。外周血中炎性细胞的计数比例能够反映全身炎症活动水平, 继而间接体现肿瘤微环境中炎性细胞反应性增生水平。¹⁸F-脱氧葡萄糖 (¹⁸F-FDG) 正电子发射断层显像/计算机体层摄影 (PET/CT) 可以灵敏显示机体内糖酵解水平

较高的肿瘤组织, 研究发现PET代谢参数如最大标准摄取值 (SUV_{max})、肿瘤代谢体积 (MTV) 以及糖酵解总量 (TLG) 等能在一定程度上反映肿瘤微环境的状态与其中炎性细胞活动水平^[2]。本文将对外周血炎症标志物、肿瘤微环境以及¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数三者之间的关系进行论述, 从而探讨外周血炎症指标与PET代谢参数之间的相关性。

1 外周血炎症标志物与肿瘤微环境

肿瘤微环境即肿瘤细胞生活的内环境, 是一个庞大复杂而高度结构化的生态系统, 其中不仅包括了肿瘤细胞本身, 还有异常和受损的上皮细胞、各种基质细胞 (间充质细胞、癌症相关成纤维细胞)、免疫炎性细胞、血管 (内皮) 细胞、神经和微生物等组成。研究发现肿瘤的发生发展不仅在于

收稿日期: 2024-01-29; 修回日期: 2024-03-27
作者单位: 430079 武汉, 华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院核医学科
通信作者: 邱大胜 (1975-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事分子影像学研究, E-mail: hbpct@163.com, ORCID: 0000-0001-6625-2364
作者简介: 童依琳 (2000-), 女, 硕士在读, 主要从事分子影像学研究, ORCID: 0009-0004-3393-7550

肿瘤细胞本身，同时也很大程度取决于肿瘤微环境^[3]。本文主要探讨的是肿瘤微环境中的免疫炎性细胞，肿瘤微环境中可发现各种类型的免疫细胞，包括巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞、自然杀伤细胞（NK细胞）和B淋巴细胞，效应T细胞（Th）包括Th1细胞、Th2细胞和Th17细胞、调节性T（Tr-reg）细胞、T滤泡辅助细胞（TFH）和Tc细胞。这些免疫细胞可位于肿瘤的中心、浸润边缘或邻近的三级淋巴结构（TLS）。研究表明，免疫和炎症细胞可以释放生长因子如表皮生长因子（EGF）、VEGF-A/C、成纤维细胞生长因子2（FGF2）和几种放大炎症状态的细胞因子，以及降解细胞外基质的酶如基质金属蛋白酶（MMPs）、组织蛋白酶和肝酶，这些因子和酶可以促进肿瘤血管生成、肿瘤细胞增殖和肿瘤转移^[4]。

炎症与肿瘤之间的联系主要有两种途径：一种是由基因改变驱动的内源性途径，还有一种是提供增加肿瘤风险的炎症条件驱动的外源性途径。在内源性途径中，各种类型的癌基因突变、染色体重排或扩增以及抑癌基因的失活会转化体内正常细胞产生炎症介质，从而在无基础炎症条件的肿瘤中产生炎症微环境。在外源性途径中，炎症或感染条件增加了某些解剖部位发生癌症的风险。这两条途径汇聚，导致肿瘤细胞中转录因子的激活，协调炎症介质的产生（细胞因子和趋化因子等），这些因子募集并激活各种白细胞，尤其是粒-单核细胞谱系的细胞。这些细胞因子激活炎症细胞、基质细胞和肿瘤细胞中的相同关键转录因子，导致产生更多炎症介质，并产生与癌症相关的炎症微环境^[5]。

目前学者们一直在寻求简便快速、经济实惠且重复性高的方法来早期诊断肿瘤、预测肿瘤预后、制定肿瘤治疗方案以及监测治疗效果。最近基于循环血细胞计数的全身炎症血液学参数作为肿瘤的预后标志物正受到广泛关注，如NLR、PLR、SII以及PIV等能够反映出全身炎症水平，而炎症与肿瘤关系十分密切，肿瘤微环境中存在的大量免疫炎性细胞可以影响癌症的发生发展以及促进肿瘤转移，因此，外周血炎症指标也能在一定程度上反映肿瘤微环境，从而预测肿瘤的发生发展以及预后，进而指导肿瘤的治疗。

2 肿瘤微环境与¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数

现如今，¹⁸F-FDG PET/CT已经广泛地应用于肿瘤显像当中。肿瘤细胞具有不受集体控制的无限增殖特性，相较于正常细胞，肿瘤细胞需要消耗更多

的能量，如葡萄糖等，因此肿瘤细胞也能摄取更多的¹⁸F-FDG，在PET图像上表现为浓聚影，从而可以清晰地辨认出肿瘤组织和正常组织。但我们仔细辨认肿瘤组织的FDG摄取情况可以看出，¹⁸F-FDG在肿瘤中的分布是不均匀的，并且FDG的较高摄取可能与肿瘤微环境的某种状态（如缺氧、炎性细胞增生）有关，肿瘤微环境中的代谢状态，尤其是葡萄糖的消耗会影响免疫细胞的活性和肿瘤的进展，肿瘤细胞和肿瘤特异性免疫细胞对葡萄糖的需求都增加，肿瘤细胞和免疫细胞之间对葡萄糖摄取的竞争可以直接影响癌症的进展^[6]，因此，FDG高摄取也离不开其中免疫细胞的作用，但代谢状态与免疫细胞的组成关联性、局部浸润的免疫细胞与循环中的细胞是否有联系尚不清楚。PET/CT代谢参数，包括最大标准摄取值（SUV_{max}）、肿瘤代谢体积（MTV）、病变总糖酵解（TLG）等，可以较为客观地表现组织FDG摄取情况，已有研究证明代谢参数能在传统影像基础上提供更多的预后信息，因此¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数能准确地显示肿瘤微环境的代谢状态，有助于阐明代谢和免疫通路的相互作用。

PET/CT代谢参数均为半定量指标，受到多种因素的影响，其数值已被证明与侵袭行为、晚期疾病状态和不良肿瘤预后相关，例如在食管癌^[7]、小细胞肺癌^[8]、结外NK/T细胞淋巴瘤（ENKTL）^[9]中SUV_{max}、MTV、TLG值的高低均与肿瘤恶性程度和不良预后呈正相关，但也有研究得出不同结论，Mikhaeel等^[10]和苏洁敏等^[11]指出在弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）中，MTV和TLG是DLBCL患者独立预后因素，SUV_{max}仅仅是PFS的影响因素。出现不同研究结论的原因可能在于SUV_{max}反映肿瘤组织中最高的局部FDG代谢，不能体现整个肿瘤情况，而MTV在设定的阈值基础上计算高代谢肿瘤病灶的容积，反映整个肿瘤病灶的代谢体积，TLG在MTV的基础上，增加反映代谢水平的综合参数，能准确反映整个肿瘤病灶的糖酵解水平。此外已有研究报道了PET/CT代谢参数与肿瘤微环境中的免疫细胞之间的相关性，在非小细胞肺癌^[12]中，SUV_{max}与CD8（+）肿瘤浸润淋巴细胞（TILs）以及CD163（+）肿瘤相关巨噬细胞、FoxP3（+）Treg细胞、PD-1（+）和PD-L1（+）细胞相关；在胃癌中，SUV_{max}与CD3（+）淋巴细胞有轻微关联，与FoxP3（+）Treg细胞有显著关联；在乳腺癌^[13]中，SUV_{max}和TIL水平之间存在关联，在多变量分析中，SUV_{max}是预测高TIL水平肿瘤的独立因素。

总而言之, PET/CT代谢参数能够在一定程度上反映肿瘤预后以及肿瘤微环境内炎性细胞反应性增生水平, 并且在大体上呈正相关。因此, 我们认为PET/CT可以作为一种间接无创工具来潜在监测多种肿瘤内部微环境。

3 肿瘤外周血炎症标志物与¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数

目前研究主要集中于炎症标志物和¹⁸F-PET/CT代谢参数对恶性肿瘤(非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌等)预后的影响。但对于¹⁸F-PET/CT代谢参数与外周血炎症标志物之间的相关性研究极少。我们可以合理推测外周血炎症标志物与肿瘤局部的¹⁸F-FDG摄取的增加也具有相关性, 肿瘤微环境内中性粒细胞、淋巴细胞以及巨噬细胞等增生活跃, 这时外周血中各种炎性细胞的计数增加, 同时肿瘤微环境中各种炎性细胞利用葡萄糖的量也相应增加, 从而导致SUV_{max}、MTV、TLG的数值增高。同时, 有文献报道对于它们之间相关性的另一种猜想^[14]: 可能与炎症诱导新生血管生成有关。新生血管对肿瘤发生发展至关重要, 一旦肿瘤生长达到一定大小, 它就需要建立一个血管系统来运送氧气和营养物质。组织中缺氧是血管生成的主要诱因, 一些炎症因子可以引起组织缺氧从而促进血管的生成。在整个新生血管形成过程中, 肿瘤局部微环境利用葡萄糖量增加, 因此肿瘤局部的¹⁸F-FDG摄取量也相应增加。由于外周血炎症标志物可以反映肿瘤微环境内炎性细胞反应性增生水平, ¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数能反映FDG摄取情况, 因此我们可以认为肿瘤患者外周血炎症标志物与¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数也具有相关性。

现已有许多研究证实了二者之间的关联性。Wang等^[12]发现在763例非小细胞肺癌(NSCLC)患者中, NLR和PLR与SUV_{max}具有轻度正相关性, 揭示了肿瘤微环境中免疫细胞与代谢参数之间的关联, 但Jeong等^[15]发现非小细胞肺癌PLR与原发灶SUV_{max}之间无显著相关性。Mirili等^[16]分析112例小细胞肺癌(SCLC)患者的¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数和血液学指标, 发现NLR与SUV_{max}、TLG、MTV呈显著正相关。Fujii等^[13]发现143例乳腺浸润性导管癌患者中, 高PLR是与高SUV_{max}相关的独立因素, 而非NLR。在一项关于结直肠癌^[17]的回顾性研究中, 结果显示NLR和LMR与SUV_{max}、MTV和TLG等代谢参数均有显著相关。Du等^[14]在89例晚期宫颈鳞癌患者中发现50%SUV_{max}阈值估算的MTV-

C与NLR和PLR相关。总而言之, 已有研究证明在各种不同肿瘤类型中外周血炎症标志物与¹⁸F-FDG PET/CT肿瘤代谢参数之间的相关性, 但也有少许研究表示二者之间并无显著相关性, 仍需要大量的研究来确定它们之间具体的关系。

肿瘤微环境组成和功能在癌症发展过程中在发生动态改变, 肿瘤微环境具有巨大复杂性和相互关联性, 以及它在不同器官和患者中具有多样性, 肿瘤的发生、发展和转移均受宿主全身炎性反应和肿瘤微环境的影响。在评估全身炎性反应时, NLR、PLR等都是重要的指标, ¹⁸F-FDG PET/CT能够显示出肿瘤的代谢状态与局部炎性反应活动, 二者之间据目前研究具有一定的关联性, 二者相结合可以更加全面及有效地预测肿瘤的发生发展。目前对于二者之间的研究还有一定的局限性, 大多数临床研究以回顾性研究为主, 缺乏前瞻性研究, 希望未来对于二者相关性的分子机制研究及前瞻性研究更多。

外周血炎症指标如NLR、PLR、SII、PIV等与PET代谢参数具有一定相关性, PET代谢参数及外周血炎症指标越高, 出现疾病进展的可能性更大, 预后也更差。外周血炎症指标与PET代谢参数相结合可以更全面地反映肿瘤代谢情况以及肿瘤患者的全身免疫反应情况, 从而对肿瘤患者的病情进一步更准确的了解, 能更好的制定患者治疗方案。临床常见的恶性肿瘤如非小细胞肺癌、宫颈癌、结直肠癌等, 基线¹⁸F-FDG PET/CT相关代谢参数和外周血炎症指标均已被证明是放疗或化疗患者生存期的重要预后因素。

在精准治疗时代, 以非小细胞肺癌为例, 与化疗相比, 使用免疫检查点抑制剂治疗可显著提高转移性非小细胞肺癌患者的生存率, 但并非是所有患者都会从免疫治疗中获益, 有些甚至可能导致免疫相关不良事件, 因此早期识别免疫治疗受益群体是值得深入研究的领域。有研究表明^[12], ¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数SUV_{max}、TLG和MTV与肿瘤微环境中的Foxp3调节性T细胞呈正相关, Foxp3是Tregs常见的生物标志物, 高Foxp3-Tregs浸润的肺癌患者, 无疾病进展期(progression-free survival, PFS)就越短。此外, 研究发现¹⁸F-FDG PET/CT测得的淋巴器官代谢(如脾脏和骨髓)也可以提供全身性炎症的信息, 其与外周血炎症指标相结合可以用于选择哪些患者将受益于一线抗PD-1免疫治疗, 他们是否能够成为一线免疫单药治疗和化疗-免疫联合治疗的潜在候选者^[18], 但这一结论仍需要将来更多的实验来确定其预测价值。相较于其他方法而言,

PET/CT是一种非入侵、易执行的检查，加之外周血材料也易获得，这种两种生物标志物相结合的预后分层是一种简单易行的方法，可以对患者进行更准确的风险分层，从而制定最佳治疗策略，改善晚期肿瘤患者的生存预后。

总之，外周血炎症指标与¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数相结合可以为临床诊断与治疗提供极大的便利，二者之间的相关性也为进一步探索¹⁸F-FDG PET/CT作为肿瘤微环境状态的预测因子和指导免疫治疗的作用提供了依据，对于肿瘤精准诊疗具有重要的指导意义。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [2] Lee S, Choi S, Kim SY, et al. Potential Utility of FDG PET-CT as a Non-invasive Tool for Monitoring Local Immune Responses[J]. *J Gastric Cancer*, 2017, 17(4): 384-393.
- [3] Dzobo K. Taking a Full Snapshot of Cancer Biology: Deciphering the Tumor Microenvironment for Effective Cancer Therapy in the Oncology Clinic[J]. *OMICS*, 2020, 24(4): 175-179.
- [4] Belli C, Trapani D, Viale G, et al. Targeting the microenvironment in solid tumors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 65: 22-32.
- [5] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444.
- [6] Chang CH, Qiu J, O'Sullivan D, et al. Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression[J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1229-1241.
- [7] 李楠, 毛夕保, 丁晨曼, 等. 食管癌~(18)F-脱氧葡萄糖PET/CT显像代谢参数TLG、MTV和SUV_(max)的临床价值[J]. 影像研究与医学应用, 2023, 7(5): 18-20. [Li N, Mao XB, Ding CM, et al. Clinical value about TLG, MTV and SUV_{max} of 18F-FDG PET/CT imaging in esophageal cancer[J]. Ying Xing Yan Jiu Yu Yi Xue Ying Yong, 2023, 7(5): 18-20.]
- [8] Choi EK, Park M, Im JJ, et al. Prognostic value of (18)F-FDG PET/CT metabolic parameters in small cell lung cancer[J]. *J Int Med Res*, 48(4): 300060519892419.
- [9] 惠金子, 李云波, 许建林, 等. 治疗前~(18)F-FDG PET/CT代谢参数对结外NK/T细胞淋巴瘤的预后预测价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(21): 1648-1654. [Hui JZ, Li YB, Xu JL, et al. Prognostic role of baseline 18 F-FDG PET/CT metabolic parameters in extranodal natural killer/T cell lymphoma[J]. Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi, 2021, 28(21): 1648-1654.]
- [10] Mikhaeel NG, Smith D, Dunn J, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(7): 1209-1219.
- [11] 苏洁敏, 郑庆中, 黄文荣, 等. ~(18)F-FDG PET/CT代谢参数预测弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后的价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(4): 1181-1186. [Su JM, Zheng QZ, Huang WR, et al. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT Metabolic Parameters in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2021, 29(4): 1181-1186.]
- [12] Wang Y, Zhao N, Wu Z, et al. New insight on the correlation of metabolic status on (18)F-FDG PET/CT with immune marker expression in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1127-1136.
- [13] Fujii T, Tokuda S, Nakazawa Y, et al. Relationship Between FDG Uptake and the Platelet/lymphocyte Ratio in Patients With Breast Invasive Ductal Cancer[J]. *In Vivo*, 2020, 34(3): 1365-1369.
- [14] Du S, Sun H, Gao S, et al. Metabolic parameters with different thresholds for evaluating tumor recurrence and their correlations with hematological parameters in locally advanced squamous cell cervical carcinoma: an observational (18)F-FDG PET/CT study[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2019, 9(3): 440-452.
- [15] Jeong E, Hyun SH, Moon SH, et al. Relation between tumor FDG uptake and hematologic prognostic indicators in stage I lung cancer patients following curative resection[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(5): e5935.
- [16] Mirili C, Guney IB, Paydas S, et al. Prognostic significance of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and correlation with PET-CT metabolic parameters in small cell lung cancer (SCLC)[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(2): 168-178.
- [17] Xu J, Li Y, Hu S, et al. The significant value of predicting prognosis in patients with colorectal cancer using (18)F-FDG PET metabolic parameters of primary tumors and hematological parameters[J]. *Ann Nucl Med*, 2019, 33(1): 32-38.
- [18] Seban RD, Assié JB, Giroux-Leprieur E, et al. Prognostic value of inflammatory response biomarkers using peripheral blood and [18F]-FDG PET/CT in advanced NSCLC patients treated with first-line chemo- or immunotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2021, 159: 45-55.

[编辑: 黄园玲; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

董依琳: 资料收集与整理、文献检索及文章撰写
邱大胜: 指导及审阅文章