

论 著

新冠肺炎患者核酸转阴后康复期的¹⁸F-FDG PET/CT追踪研究*

1.河南省人民医院核医学科

(河南 郑州 450000)

2.河南省人民医院医学影像中心

(河南 郑州 450000)

李 沛¹ 李晓晨² 孟 楠²
付芳芳² 高海燕² 白 岩²
王梅云^{2,*}

【摘要】目的 利用¹⁸F-FDG PET/CT评估COVID-19康复患者全身不同器官的恢复情况。方法 对8名COVID-19康复患者和8名健康志愿者进行全身¹⁸F-FDG PET/CT扫描,分别测量肺部、纵膈淋巴结、心脏、肝脏、脾脏、双肾以及小肠的SUV_{max}值,比较不同组间SUV_{max}值的差异,并分析SUV_{max}值与相关实验室结果间的关系。结果 康复患者组肺部的SUV_{max}值高于正常对照组($P<0.05$),但两组间纵膈淋巴结、肝脏、脾脏、肾脏、左心室侧壁及小肠壁的SUV_{max}值的差异均无统计学差异($P>0.05$)。脾脏SUV_{max}值与外周血淋巴细胞计数无明显相关性($r=0.524$, $P=0.183$);肺部SUV_{max}值与血沉(ESR)无明显相关性($r=0.071$, $P=0.867$)。结论 在连续两次核酸检测结果为阴性三个月后,COVID-19感染后康复患者的纵膈淋巴结、脾脏和肝脏等多个器官的代谢活动已经基本恢复正常,但是肺部仍存在与炎症相关的反应。

【关键词】新冠肺炎;¹⁸F-FDG PET/CT; 康复患者

【中图分类号】R563.1; R445.3

【文献标识码】A

【基金项目】郑州协同创新重大专项
(20XTZX05015)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.07.015

Follow-up Study of ¹⁸F-FDG PET/CT During the Recovery Period after Nucleic Acid Conversion in Patients with New Coronary Pneumonia*Li Pei¹, Li Xiao-chen², MENG Nan², FU Fang-fang², GAO Hai-yan², BAI Yan², WANG Mei-yun^{2,*}.

1.Department of Nuclear Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

2.Department of Medical Imaging, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective Using ¹⁸F-FDG PET/CT to evaluate the recovery of different organs in patients recovering from COVID-19. **Materials and Methods** The whole body ¹⁸F-FDG PET/CT scan was performed on 8 COVID-19 rehabilitation patients and 8 healthy volunteers, and the SUV_{max} values of lungs, mediastinal lymph nodes, heart, liver, spleen, kidneys, and small intestine were measured respectively. The differences of SUV_{max} values between different groups were compared, and the relationship between SUV_{max} values and relevant laboratory results was analyzed. **Results** The SUV_{max} value of lung in the rehabilitation group was higher than that in the normal control group ($P<0.05$), but there was no statistical difference in the SUV_{max} value of mediastinal lymph node, liver, spleen, kidney, lateral wall of the left ventricle and small intestine between the two groups. There was no significant correlation between spleen SUV_{max} value and peripheral blood lymphocyte count ($r=0.524$, $P=0.183$). There was no significant correlation between pulmonary SUV_{max} and ESR ($r=0.071$, $P=0.867$). **Conclusion** After two consecutive negative nucleic acid tests for three months, the metabolic activity of multiple organs including mediastinal lymph nodes, spleen, and liver in the patients who recovered from COVID-19 infection was normal, but there were still inflammation-related reactions in the lungs.

Keywords: Corona Virus Disease 2019; ¹⁸F-FDG PET/CT; Rehabilitation

新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)患者可分为轻型、普通型、重型和危重型四类,其中轻型和普通型患者的病变主要集中在肺部,而重型和危重型患者则有较大可能出现多器官受累^[1-2]。因此,COVID-19患者康复后的全身器官恢复情况是一个值得关注的课题。目前,最为常用的肺部病变评估手段为CT检查^[3],但传统CT只能提供形态学信息且往往为局部扫描,这使其很难对患者的全身状态进行总体评估。氟-18-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)是一种能够定量反映生物组织代谢及功能状态的显像设备,一次扫描即可获得全身不同层面的解剖及代谢图像,故而在患者的全身状况评估领域作用较大^[4-5]。本研究旨在利用¹⁸F-FDG PET/CT对相关患者进行扫描,并将其全身各器官代谢情况与正常志愿者相对比,力求为COVID-19康复患者的预后评估提供新的可靠依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 该研究获得了本单位伦理委员会的同意。前瞻性招募2020年1月至2020年3月在我院进行治疗的COVID-19康复患者作为实验组。纳入标准:患者及家属知情同意;扫描序列完整,图像清晰,临床检查完备。与此同时,一组健康志愿者作为对照组被招募。纳入标准:知情同意;年龄及性别比例与实验组相匹配;扫描序列完整,图像清晰。最终共有8例COVID-19康复患者(表1)和8例健康志愿者被纳入本研究。

【第一作者】李 沛,女,主管护师,主要研究方向:核医学护理。E-mail: lipei0108@163.com

【通讯作者】王梅云,女,主任医师,主要研究方向:中枢神经系统疾病影像诊断。E-mail: mywang@ha.edu.cn

表1 COVID-19患者临床信息

项目	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5	患者6	患者7	患者8
年龄(岁)	27	57	56	56	57	59	54	48
性别	男	女	男	女	男	男	男	女
临床分型	普通	普通	重型	重症	重症	危重型	危重型	危重型
有无合并其他疾病	无	无	有	有	无	有	有	无
糖尿病	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)
高血压	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
心血管病	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
恶性肿瘤病史	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
住院天数(d)	6	10	17	5	5	20	11	10
随访天数*(d)	172	178	180	182	193	156	188	168

注：*指症状出现至本次PET-CT检查时间。

1.2 检查方法 应用全景 ^{18}F -FDG PET/CT扫描仪(uEXPLORER, UIH, Shanghai, China)对所有入组对象进行扫描。所有被检者应在扫描前至少禁食6h。被检者进入准备区后,由责任护士根据被检者文化程度简单介绍该检查的基本原理、注意事项等,力求其能够在约1h的检查过程中积极配合,进而提高成像质量^[6]。随后,责任护士对被检者进行血糖测定,确认血糖正常后以5.55MBq/kg的剂量经静脉注射 ^{18}F -FDG。药物注射完毕后约50~60min,进行图像采集。所有被检者以头先进、仰卧位的方式进入扫描仪,扫描范围:上至颅底、下至股骨中下部。扫描参数:CT,自由呼吸、管电压120kV、管电流170mA、层厚3.75mm、矩阵512×512;PET,层厚3.27mm、矩阵128×128。

1.3 图像处理及分析 将所有图像上传至后处理工作站,两名经验丰富的医师在不知道临床资料的情况下对其进行独立分析处理。首先,将PET图像与CT图像融合,之后在相应位置划定感兴趣(region of interest, ROI)。对于肺部无残留病灶的患者,在原病灶区划定ROI,对于肺部有残留病灶的患者,则在病灶区划定ROI。对于肝脏、肾脏和脾脏,在轴位最大切面分别划定ROI。对于心脏,在左心室侧壁的最大横截面划定ROI。对于小肠,选取其肠壁划定ROI。对于纵膈淋巴结,选取下气管旁/隆突下区域划定ROI。在进行划定时,同一器官ROI的大小应保持一致,具体数目依器官大小而定。ROI划定后,由软件自动生成标准摄取率最大值(SUV_{max})。每个器官最终取值为该器官所有ROI所测参数值的均值。

1.4 实验室检查 所有患者于扫描后5d内接受血常规、肝、肾功能、心电图及心肺功能检查。

1.5 统计学方法 应用SPSS 23.0和MedCalc 15.0统计学软件对数据进行分析:采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评估2名医师测量结果的一致性;采用Mann-Whitney U检验比较不同组间各参数值的差异;利用Spearman相关系数分析SUV_{max}值与相关实验室结果间的关系。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床及影像表现 8例COVID-19康复期患者共包括2例普

通型、3例重型和3例危重型。其中,疾病合并方面:1例重型患者有宫颈癌病史,1例重型和2例危重型患者有2型糖尿病病史,其余4例患者未合并其它疾病;CT征象方面:2例普通型、2例重型及1例危重型患者CT显示原肺内病变完全消失,2例重型和1例危重型患者CT显示肺内均有不同程度残留病变,小片状磨玻璃影及索条影。所有COVID-19康复期患者的实验室检查、心电图及心肺功能检查结果均显示正常。2例普通型患者嗅觉恢复正常,另外6例重型及危重型患者仍存在轻度嗅觉异常(表2~表3)。

2.2 一致性分析 两名医师所测的SUV_{max}值一致性良好,ICC为0.862,因此将二者所测参数值的均值作为最终结果纳入分析。

2.3 参数对比 COVID-19患者组肺部的SUV_{max}值高于正常对照组(P 均 <0.05)。COVID-19康复患者组的纵膈淋巴结、肝脏、脾脏、肾脏、左心室侧壁及小肠壁的SUV_{max}值与正常对照组相比均无统计学差异(P 均 >0.05)(表4、图2)。

2.4 相关性分析 COVID-19患者组中,脾脏SUV_{max}值与外周血淋巴细胞计数无明显相关性($r=0.524$ 、 $P=0.183$);肺部SUV_{max}值与血沉(ESR)无明显相关性($r=0.071$ 、 $P=0.867$)。

3 讨论

^{18}F -FDG PET/CT已在COVID-19相关的肺部病变检测中得到初步应用,Dietz等^[7]报道了在出现症状后的第6天到第14天,所有13名非危重COVID-19患者的肺部病变中的 ^{18}F -FDG摄取量增加.Colandrea等^[8]针对5例合并无症状新冠肺炎的肿瘤患者的研究也表明,有4例肺部病变的 ^{18}F -FDG摄取率很高。Bai等^[9]对康复期COVID-19患者的短期追踪显示,即使在连续两次RT-PCR检测结果为阴性后,肺部残留病灶仍保持较高水平的 ^{18}F -FDG代谢活性。本研究在更长的时间维度分析了COVID-19患者的肺部吸收情况,结果显示,虽然病灶在进一步吸收,但是与正常对照组相比仍然具有统计学意义,这与上述研究结论类似,其原因可能是由于病变部位持续存在炎症细胞所致。然而,目前仍不能确定COVID-19后的炎症反应能在肺部持续多久,特别是对于合并有其他基础疾病的患者,这也将是下一步研究探讨的内容。

COVID-19对于肺外器官的影响也一直是关注的热点。这些研究不仅包括了对于含有ACE2受体的心脏^[10]、肝脏^[11]、脑部^[12]以及生殖系统等^[13]的相关研究,涵盖了纵隔淋巴结^[8-9,14]以及脾脏^[9,15]等方面。在Dietz等^[7]和Bai等^[9]关于纵隔淋巴结的相关工作中,纵隔淋巴结¹⁸F-FDG摄取增加,同时淋巴结大小正常可能是COVID-19患者的特征之一。Mathis等^[15]关于脾脏的研究中,COVID-19患者和对照组的脾脏CT图像强度没有显著差异,而用¹⁸F-FDG PET/CT测量SUV_{max}被证明是评估脾脏免疫代谢的有用方法。关于心脏、脑以及肝脏,Li等^[14]使用PET/CT和PET/MR对一例新冠肺炎康复后患者的多脏器损伤进行了评估,心血管系统没有发现明显的异常,而纵隔淋巴结和肝脏的代谢仍然偏高。在之前Bai等^[9]针对COVID-19患者核酸

转阴后的短期追踪研究中,COVID-19感染后纵隔淋巴结、脾脏和肝脏仍有明显炎症反应。与这些研究相比,本研究在更长时间维度上揭示了肺外器官的¹⁸F-FDG代谢水平能够在一段时间之后降低到正常水平,进一步说明了COVID-19患者的康复是一个长期的过程。此外,Ayoubkhani等^[16]最新的大样本统计工作表明,转阴后COVID-19患者的心血管疾病、糖尿病、肝病等的发病率相对于对照组有明显的提高。由此可见,对于COVID-19康复期患者肺和其他器官的长期代谢活动进行研究是很有必要的。目前不推荐将¹⁸F-FDG PET/CT用于COVID-19的诊断,但系统评估COVID-19转阴患者康复阶段的全身多器官系统的真实情况对于应对COVID-19带来的持续挑战具有重

表2 在 PET / CT 检查之前为 COVID-19 患者获得的实验室测试结果

实验室检查	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5	患者6	患者7	患者8
白细胞[(3.9~9.5)×10 ⁹ /L]	6.21	5.22	6.94	5.14	6.26	6.17	9	5.66
淋巴细胞[(1.1~3.2)×10 ⁹ /L]	2.28	1.66	2	1.69	1.52	2.5	3.33	1.93
中性粒细胞[(1.8~6.3)×10 ⁹ /L]	3	3.2	4.37	3.58	3.89	3.24	5.03	3.34
嗜酸性粒细胞[(0.02~0.52)×10 ⁹ /L]	0.41	0.06	0.19	0.05	0.12	0.09	0.06	0.05
C反应蛋白(0.0~10mg/L)	<0.499	<0.499	<0.499	<0.499	<0.499	<0.499	1	<0.499
血沉(0~28mm/h)	13	11	15	12	9	7	16	5
谷丙转氨酶(9~50U/L)	32.7	15.7	13.8	34.5	21.6	19.9	22.1	15.7
谷草转氨酶(15~40U/L)	20.6	19.8	13	29.6	23.5	20.4	28.9	19
肌酐(44~104μmol/L)	73	48	56	52	61	67	63	51
尿酸(155~428μmol/L)	569(↑)	229	294	284	279	292	295	286
心电图检查	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
心肺运动检查	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)

表3 COVID-19康复期患者治疗及随访信息

	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5	患者6	患者7	患者8
治疗 氧疗	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
抗病毒治疗	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
中医治疗	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
皮质醇激素	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
随访 出院后随访天数	166	168	163	177	188	124	177	158
肺内磨玻璃影	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
肺内纤维条索影	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
心肺运动检查	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
核酸检测结果	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
嗅觉	(-)	(-)	轻度异常	轻度异常	轻度异常	轻度异常	轻度异常	轻度异常
中枢系统症状	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
轻度呼吸道症状	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
消化道症状	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
乏力	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

表4 不同组间同类器官的SUV_{max}对比

参数	纵膈血池	肺部	纵膈淋巴结	脾脏	肝脏	心脏	右肾	左肾	小肠
对照组	2.35±0.23	0.51±0.09	1.26±0.21	3.26±0.33	2.42±0.33	3.17±1.28	3.67±0.39	3.30±0.32	2.14±0.22
实验组	2.64±0.64	1.19±0.93	1.77±0.68	3.78±0.71	2.74±0.88	3.18±1.27	3.92±0.34	3.61±0.45	2.09±0.32
Z	-0.525	-2.205	-1.890	-1.680	-0.737	-0.210	-1.470	-1.260	-0.263
P	0.600	0.027	0.059	0.093	0.461	0.834	0.141	0.208	0.793

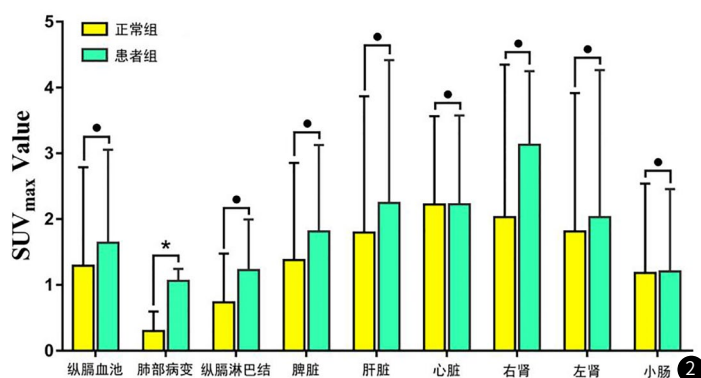
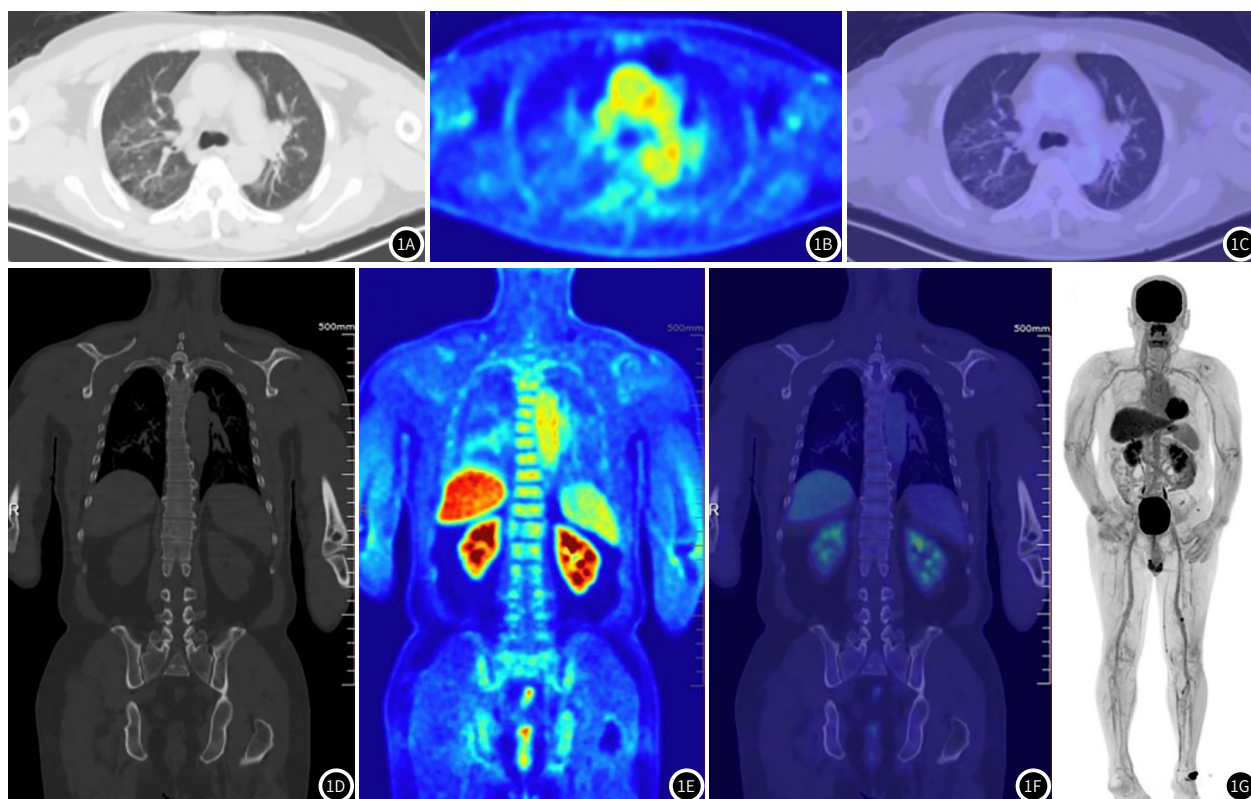


图1 男, 59岁, 危重型新冠患者, 有高血压、糖尿病史, 出院后。图1A、图1B和图1C分别为胸部CT、PET和融合的PET/CT图像。双肺内仍可索条影及磨玻璃, PET显示代谢稍增高。图1D、图1E和图1F分别为胸部冠状位的CT、PET和融合的PET/CT图像。图1G为全身PET/CTMIP图。**图2** COVID-19康复期患者组与正常对照组间SUV_{max}值对比, *代表P<0.05, •代表P>0.05。

要价值。

本研究局限性如下: (1)研究对象数量有限且为单中心研究, 有可能影响结果的准确性; (2)已有研究表明, COVID-19可能对精神系统造成一定影响^[17], 但本研究尚未涉及此领域。

综上所述, COVID-19患者的康复是一个长期的过程, ¹⁸F-FDG PET/CT扫描在COVID-19康复患者全身状况评估领域能发挥积极作用。

参考文献

- [1] Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to negative RT-PCR testing [J]. Radiology, 2020, 296 (2): E41-E45.
- [2] 徐钰, 高占成. 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第八版)》更新解读 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44 (1): 11-13.
- [3] 王汉. CT灌注成像结合动态增强扫描鉴别孤立性肺结节的临床价值分析 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18 (12): 68-70.
- [4] Chen D L, Schiebler M L, Goo J M, et al. PET imaging approaches for inflammatory lung diseases: Current concepts and future directions [J]. Eur J

Radiol, 2017, 86 (3): 371-376.

- [5] 张英英, 蔡晔, 左长京. 新型冠状病毒肺炎疫情期间PET/CT检查流程及护理体会 [J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4 (10): 231-233.
- [6] Capitanio S, Nordin A J, Noraini A R, et al. PET/CT in nononcological lung diseases: current applications and future perspectives [J]. Eur Respir Rev, 2016, 25 (141): 247-258.
- [7] Dietz M, Chironi G, Claessens Y E, et al. COVID-19 pneumonia: relationship between inflammation assessed by whole-body FDG PET/CT and short-term clinical outcome [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48 (1): 260-268.
- [8] Colandrea M, Gilardi L, Travaini L L, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in asymptomatic patients with COVID-19: the submerged iceberg surfaces [J]. Jpn J Radiol, 2020, 38 (11): 1007-1011.
- [9] Bai Y, Xu J, Chen L, et al. Inflammatory response in lungs and extrapulmonary sites detected by [¹⁸F] fluorodeoxyglucose PET/CT in convalescing COVID-19 patients tested negative for coronavirus [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 1 (1): 1-12.
- [10] Zheng Y Y, Ma Y T, Zhang J Y, et al. COVID-19 and the cardiovascular system [J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 17 (3): 171-181.

- 2020, 17 (5): 259-260.
- [11] Zhang C, Shi L, Wang F S. Liver injury in COVID-19: management and challenges[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5 (5): 428-430.
- [12] Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features[J]. Radiology, 2020, 296 (2): E119-E120.
- [13] Haghpanah A, Masjedi F, Alborzi S, et al. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: current status and future prospects[J]. Andrologia, 2021, 53 (1): e13883.
- [14] Li X, Wang Y, Bai Y, et al. PET/MR and PET/CT in a severe COVID-19 patient[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47 (10): 2478-2479.
- [15] Mathis D, Shoelson S E. Immunometabolism: an emerging frontier[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11 (2): 81.
- [16] Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study[J]. BMJ, 2021, 372: n693.
- [17] Cao W J, Fang Z W, Hou G Q, et al. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China[J]. Psychiatry Re, 2020, 287: 112934.

(收稿日期: 2021-01-29)