

不同分期肺腺癌患者大脑静息葡萄糖代谢改变研究

孙萌萌 付畅 史大鹏 徐俊玲 轩昂 张杰

【摘要】目的 探讨无脑部转移的不同分期肺腺癌患者大脑静息葡萄糖代谢改变特点及其关系。**方法** 回顾性分析 120 例组织学确诊为原发性肺腺癌患者的全身 ^{18}F -FDG PET/CT 检查资料, 其中 I 期患者为 28 例、II 期 29 例、III 期 31 例和 IV 期 32 例。50 名健康体检者为对照组, 分析 I、II、III、IV 期肺腺癌患者脑葡萄糖代谢改变, 并比较 4 组之间脑代谢改变的差异。**结果** I、II、III、IV 期肺腺癌患者 PET 脑显像均表现区域性脑代谢减低, I 期累及脑区为左侧额上中回、右侧额上中回、左侧额中下回(体素数为 681), II 期累及脑区为左侧额上中回、右侧额上中回、左侧额中下回(体素数为 1258), III 期累及脑区为左侧额上中回、右侧额上中回、左侧额中下回、右侧顶下小叶(体素数为 1810), IV 期累及脑区为左侧额上中回、右侧额上中下回、左侧额上中下回、右侧顶下小叶、左侧前扣带回及右侧岛回(体素数为 2910)。4 组患者脑代谢减低区体素值差异具有统计学意义($F=25.444$, $P=0.0001$), 且随分期增加异常代谢脑区范围逐渐增大。**结论** 肺腺癌患者脑代谢减低区涉及多个与精神情感有关的功能脑区, 且其脑代谢改变与肿瘤分期具有一定相关性。

【关键词】 脱氧葡萄糖 F18; 腺癌, 肺; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 脑葡萄糖代谢; 统计参数地图

Preliminary study of metabolic changes in brain glucose of patients with lung adenocarcinoma

Sun Mengmeng, Fu Chang, Shi Dapeng, Xu Junling, Xuan Ang, Zhang Jie. Department of Nuclear Medicine, People's Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

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

【Abstract】 Objective To investigate the metabolic changes in the resting brain glucose of patients with different stages of lung adenocarcinoma but without brain metastasis. **Methods** A total of 120 patients with primary untreated and histologically confirmed lung adenocarcinoma were divided into four groups based on TNM staging: stage I, 28 cases; stage II, 29 cases; stage III, 31 cases; and stage IV, 32 cases. The whole-body ^{18}F -FDG PET/CT images of the patients were retrospectively analyzed. The brain PET data of the four groups were also examined individually and compared with those of the 50 healthy controls. Moreover, the metabolic changes in the brain glucose of the four groups were compared. **Results** The brain PET images showed relative reductions of the regional cerebral resting glucose metabolism of all the groups. In the stage I group, the reductions were mainly observed in the left superior-middle frontal, right superior-middle temporal, and left middle-inferior temporal gyrus. The total voxel value for this group was 681. The reductions in stage II group were evident in the left superior-middle frontal, right superior-middle temporal, and left middle-inferior temporal gyrus. The total voxel value for the stage II group was 1258. In the stage III group, reductions were evident in the left superior-middle frontal, right superior-middle temporal, left middle-inferior temporal gyrus, and right inferior parietal lobule. The total voxel value for the stage III group was 1810. In the stage IV group, reductions were evident in the left superior-middle frontal, right superior-middle-inferior temporal, left superior-middle-inferior temporal gyrus, right inferior

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.06.001

基金项目: 河南省卫生科技重点攻关计划项目(2011020142)

作者单位: 450003, 郑州大学人民医院(河南省人民医院)核医

学科

通信作者: 徐俊玲(Email: xjlhzq@163.com)

parietal lobule, left anterior cingulate, and right insula gyrus. The total voxel value for the stage IV group was 2910. The four groups showed significantly different voxel values in their hypometabolic brain area ($F=25.444, P=0.0001$), and the ranges expanded with tumor stage progression. **Conclusions** The reduced metabolic cerebral regions in lung adenocarcinoma patients involved a number of functional regions related to mood disorders. The ranges of the metabolic changes in the resting brain glucose in lung adenocarcinoma patients were closely correlated to different tumor stages.

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

恶性肿瘤患者易伴发抑郁为临床共识,不同的肿瘤或同一肿瘤的不同阶段产生精神情感障碍的表现和程度亦常有不同。以往的PET脑显像显示,恶性肿瘤患者存在多个精神情感功能区的脑代谢异常,但对肿瘤患者进行细致的分型或分期来探讨其脑代谢异常发展规律的报道尚少。付畅等^[1]对不同组织学类型肺癌的脑代谢改变做过初步研究,发现肺癌患者脑葡萄糖代谢改变与其组织学类型具有相关性。本研究在此基础上继续搜集病例,在限定组织学分型(肺腺癌)的基础上探讨肿瘤分期与脑葡萄糖代谢改变的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

搜集2012年2月至2015年3月因发现肺部占位而在本院PET/CT中心行全身PET/CT检查并最终经病理学证实为原发肺腺癌患者120例。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、中药治疗),随访穿刺活检或手术病理证实为原发性肺腺癌;②经PET、CT或MRI检查排除脑内原发或转移性肿瘤及其他脑部疾患;③患者既往无心、肺、肝、胰、肾等脏器病变,无甲状腺功能亢进症、糖尿病等代谢性疾病,无精神疾病史及长期乙醇、药物滥用史;④无严重疼痛主诉,未服用阿片类镇痛药物。根据PET/CT表现,按照肺癌TNM分期标准把肺腺癌患者分为4组:I期组28例(男性13例、女性15例),平均年龄为(58.32±12.48)岁;II期组29例(男性14例、女性15例),平均年龄为(60.12±17.35)岁;III期组31例(男性16例、女性15例),平均年龄为(62.24±13.56)岁;IV期组32例(男性17例、女性15例),平均年龄为(59.47±10.68)岁。选取50名在本院行全身PET/CT健康体检无阳性发现且无上

述疾病病史者作为对照组,其中男性26名、女性24名,平均年龄为(57.24±16.53)岁。所有受检者均为右利手,患者组和对照组的性别构成及年龄分布经过统计学检验均无显著差异。PET/CT检查前空腹血糖均低于6.1 mmol/L。

1.2 ¹⁸F-FDG PET/CT 扫描

采用美国GE Discovery TM VCT PET/CT仪,¹⁸F-FDG由医用回旋加速器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6h以上,指尖采血验血糖;静脉给药,剂量为5.55 MBq·kg⁻¹。在安静、温度适中(20~26℃)环境下闭目休息40~50 min后进行扫描,扫描时将头部固定于相同位置,采用先透射、后发射方式进行采集。首先进行体部二维采集,完成后再进行头部三维采集,采集时间共30 min,其中头颅采集10 min。脑部CT扫描参数:电压120 kV,电流240 mA,层厚3.75 mm。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 统计学处理

在Matlab 7.2平台上应用统计参数地图(statistical parametric mapping, SPM8)先将PET图像转换为Analyze7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,最后用2倍半高宽(FWHM)即8 mm对图像进行平滑,得到矩阵128×128×63、体素大小为2 mm×2 mm×2 mm的目标图像,之后进行图像的统计学处理,分别将I期、II期、III期、IV期组与对照组的脑¹⁸F-FDG PET图像进行体素对体素的两样本t检验,取统计阈值为P<0.05,并对其族错误率(FWE)校正,得到各自的脑代谢差异分布图。借助SPM8中的插件xjview 8软件对存在统计学差异的脑区进行立体定位分析和体素值定

量分析, 计算代谢异常脑区各自所占的体素值 (voxel, 1体素值等于 2 mm×2 mm×2 mm 体积, 是数位资料于三维空间分割上的最小单位, 可用于评估所研究区域的大小), 应用 SPSS18.0 统计分析软件对 4 组患者所涉及的代谢异常脑区的体素数进行单因素方差分析, 多重比较采用 LSD-*t* 检验, *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

I 期、II 期、III 期、IV 期组肺腺癌患者脑 PET 图像与对照组比较, 均显示有静息状态下的区域性脑代谢减低(图 1~4)。

I 期组患者脑代谢减低见于左侧额上中回、右侧额上中回、左侧颞中下回(图 1), 脑代谢减低区域共计 681 个体素数, 具体分布区见表 1。

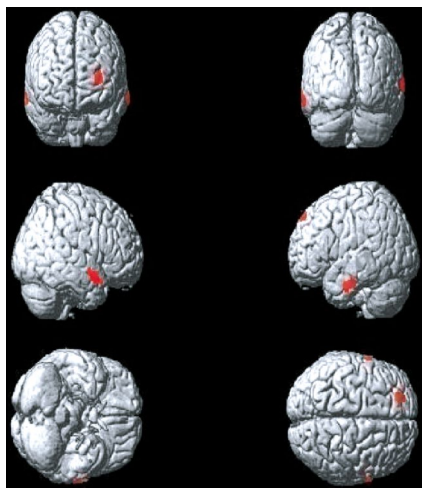


图 1 肺腺癌 I 期组大脑静息葡萄糖代谢减低区(红色区域)

Fig.1 The cerebral regions of reduced brain glucose metabolism (red areas) in the I stage group patients with lung adenocarcinoma

表 1 肺腺癌 I 期组大脑静息葡萄糖代谢减低区

Table 1 Positions of the reduced glucose metabolism cerebral regions in the I stage group patients with lung adenocarcinoma

脑区	Tal 坐标			素数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>			
左侧额上中回	-12	59	12	218	5.34	<0.05
右侧额上中回	54	-62	4	276	5.21	<0.05
左侧颞中下回	-47	-23	-21	187	6.27	<0.05

II 期组患者脑代谢减低见于左侧额上中回、右侧额上中回、左侧颞中下回(图 2), 脑代谢减低区域共计 1258 个体素数, 具体分布区见表 2。

III 期组患者脑代谢减低见于左侧额上中回、右

侧额上中回、左侧颞中下回、右侧顶下小叶(图 3), 脑代谢减低区域共计 1810 个体素数, 具体分布区见表 3。

IV 期组患者脑代谢减低见于左侧额上中回、右

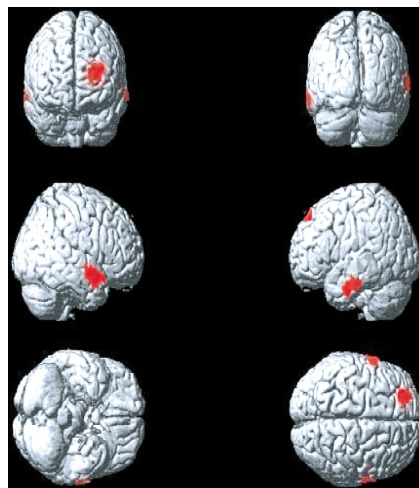


图 2 肺腺癌 II 期组大脑静息葡萄糖代谢减低区(红色区域)

Fig.2 The cerebral regions of reduced brain glucose metabolism (red areas) in the II stage group patients with lung adenocarcinoma

表 2 肺腺癌 II 期组大脑静息葡萄糖代谢减低区

Table 2 Positions of the reduced glucose metabolism cerebral regions in the II stage group patients with lung adenocarcinoma

脑区	Tal 坐标			素数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>			
左侧额上中回	-18	50	14	417	5.26	<0.05
右侧额上中回	48	-60	7	452	5.43	<0.05
左侧颞中下回	-48	-25	-9	389	6.38	<0.05

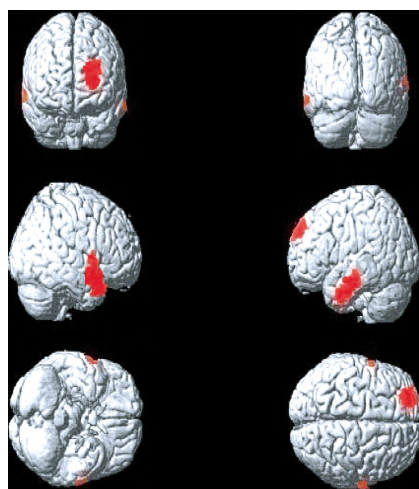


图 3 肺腺癌 III 期组大脑静息葡萄糖代谢减低区(红色区域)

Fig.3 The cerebral regions of reduced brain glucose metabolism (red areas) in the III stage group patients with lung adenocarcinoma

表3 肺腺癌Ⅲ期组大脑静息葡萄糖代谢减低区

Table 3 Positions of the reduced glucose metabolism cerebral regions in the Ⅲ stage group patients with lung adenocarcinoma

脑区	Tal 坐标			素数	t 值	P 值
	X	Y	Z			
左侧额上中回	-22	15	42	609	5.47	<0.05
右侧额上中回、 顶下小叶	57	-7	4	648	6.12	<0.05
左侧颞中下回	-50	-30	-14	553	5.63	<0.05

侧额上中下回、左侧额上中下回、右侧顶下小叶、左侧前扣带回及右侧岛回(图4),患者脑代谢减低区域共计2910个体素数,具体分布区见表4。

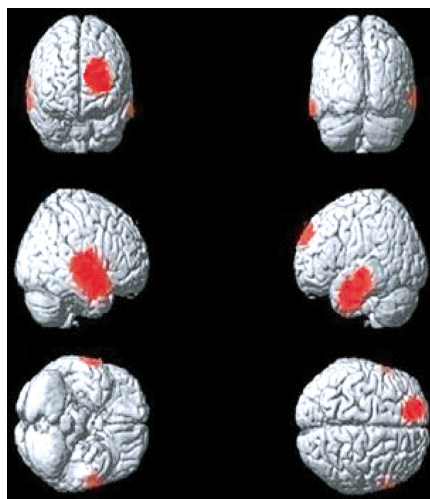


图4 肺腺癌Ⅳ期组大脑静息葡萄糖代谢减低区(红色区域)

Fig.4 The cerebral regions of reduced brain glucose metabolism (red areas) in the Ⅳ stage group patients with lung adenocarcinoma

表4 肺腺癌Ⅳ期组大脑静息葡萄糖代谢减低区

Table 4 Positions of the reduced glucose metabolism cerebral regions in the Ⅳ stage group patients with lung adenocarcinoma

脑区	Tal 坐标			素数	t 值	P 值
	X	Y	Z			
左侧额上中回	-25	18	48	690	5.26	<0.05
右侧额上中下回、 顶下小叶	57	1	2	1032	5.54	<0.05
左侧额上中下回	-54	-21	5	865	6.48	<0.05
左侧前扣带回	-5	46	2	140	6.59	<0.05
右侧岛回	36	16	13	183	5.82	<0.05

由上可见,肺腺癌患者随分期进展脑内异常代谢累及脑区逐渐增多,对4组脑代谢减低区域体素数进行单因素方差分析(ANOVA)显示,4组之间的差异具有统计学意义($F=25.444$, $P=0.0001$),多

重比较(LSD-t 检验)结果显示, I 期组低代谢区面积分别小于 II 期组($t=2.53$, $P=0.035$)、III 期组($t=4.96$, $P=0.001$)和 IV 期组($t=8.37$, $P=0.0001$), II 期组低代谢区面积分别小于 III 期组($t=2.42$, $P=0.042$)和 IV 期组($t=5.84$, $P=0.0001$), III 期组低代谢区面积小于 IV 期组($t=3.41$, $P=0.009$)。

3 讨论

恶性肿瘤伴发抑郁的产生机制尚不完全清楚,一般认为与患者对癌症这一应激事件产生的心理反应与继发性情绪异常有关^[2],但许多临床观察结果显示不同组织学类型或不同分期肿瘤患者伴发精神疾病的发病率和症状有较大差异,这说明除患者对疾病本身产生的应激心理反应因素外,肿瘤的分子生物学特点、恶性程度和分期等内在因素对脑组织产生的病理损害可能并不相同。PET 脑显像可为抑郁障碍患者的脑部病变提供客观的分子影像学信息^[3]。以往的部分研究显示,脑代谢异常与肿瘤部位、组织学类型和病程等具有相关性^[1,4-5],但对于同一组织学类型的分期研究尚罕有报道。肺腺癌是我国发病率迅速增高的肺部恶性肿瘤,本研究选取未知晓病情且未接受任何治疗的初诊肺腺癌患者,对其不同分期的脑静息葡萄糖代谢改变进行分析,排除了患者心理因素、肿瘤组织学类型、病程、治疗等因素的影响,研究肿瘤分期对脑功能损伤的影响,有助于理解各期患者情绪障碍发作特点及对患者进行个性化预防和治疗,并为肿瘤患者抑郁症发病机制的研究提供帮助。

本研究显示,肺腺癌患者脑静息态葡萄糖代谢以区域性代谢减低为重要改变,受累脑区主要集中在左侧额叶和双侧颞叶,此与付畅等^[1]对不同组织学类型肺癌的研究中观察到的腺癌组脑代谢改变相似,所不同的是本研究的患者组除左侧额叶和双侧颞叶外,在 III、IV 期患者中分别观察到了右侧顶下小叶及左侧前扣带回和右侧岛回的代谢降低,这可能与本组患者样本量增加、晚期受累脑区增多有关。统计学结果显示,患者组随肿瘤分期增加受累脑区部位逐渐增多、范围逐渐增大,4 组体素数存在统计学差异(IV 期>III 期>II 期>I 期),进一步证实了肿瘤分期与患者大脑代谢减低程度相关,这与以往临床研究所显示的肿瘤分期越晚,相应脑区功能损害越严重、患者负性情绪程度越严重的结果一

致^[6]。林盟菲等^[5]对 144 例肺癌患者的分期研究也得到了相似结论,但该研究中各期患者未限定肺癌组织学分型。本研究样本量较大且排除了组织学分型可能造成的影响,其结果对肿瘤患者脑损伤的发生机制和发展规律研究具有更可靠价值。另外,相对于以往对恶性肿瘤患者的脑代谢研究,本研究观察到的异常代谢脑区部位相对较少,未见以往文献中报道的海马、基底节、杏仁核等区域的代谢异常^[3,7-10],这也可能与本研究对象为单一分型且为初诊、病程相对较短等因素有关,而以往的不同部位或不同组织学类型肿瘤的混合研究缺乏特异性。

根据本研究和以往文献报道,肺癌患者的脑代谢损害以额叶和颞叶为核心受累区,随病程延长、恶性程度增加及分期增加而逐渐出现额颞叶以外的脑区受累,而所有这些受累脑区均与精神、情感、自我控制和认知等诸多功能密切相关。恶性肿瘤的脑代谢异常只是恶性肿瘤对脑组织损伤的结果,其通过何种机制影响脑代谢改变目前尚不完全清楚。在本研究中,造成肺腺癌随病变进展脑代谢异常范围扩大的原因可能是多方面的,包括肿瘤生物学特性^[11]、病程、治疗及社会学和心理学因素等。本研究已对组织学类型、病程和治疗等进行了控制,但未控制其社会学和自身心理学因素,现笔者结合以往文献谨从肿瘤分子生物学特性及其发展变化方面作一分析:①可能与肿瘤的内分泌功能有关。目前已知,中枢神经 5-羟色胺和去甲肾上腺素减低与抑郁症发病密切相关。丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进是抑郁症的重要生物学改变,主要表现为下丘脑促肾上腺皮质激素释放素分泌增多,致垂体促肾上腺皮质激素分泌增多,进而刺激肾上腺分泌皮质醇增多,血浆皮质醇增高会抑制中枢 5-羟色胺和去甲肾上腺素的合成和分泌^[12]。目前已知小细胞肺癌是异位分泌垂体促肾上腺皮质激素最重要的恶性肿瘤,但非小细胞肺癌也存在垂体促肾上腺皮质激素分泌功能,且腺癌高于鳞癌,故推理其同样可以通过丘脑-垂体-肾上腺轴的调节机制影响脑功能,且有研究显示肺癌恶性程度越高内分泌功能可能越强^[13],故随病程进展肿瘤的内分泌机制对脑组织产生的损伤效应可能越重。②可能与肿瘤细胞产生的炎症因子和免疫反应有关。近期的一些对肿瘤潜伏期和临床期的研究结果均显示,肿瘤浸润

产生的免疫细胞和炎症因子在患者的诸多肿瘤相关症状中产生重要作用,包括疼痛、疲倦、睡眠和抑郁^[14-15]。Reyes-Gibby 等^[16]研究显示,肺癌炎症基因 IL-8 与进展期肺癌患者的抑郁情绪、疲劳感和疼痛具有显著相关性,而在早期肺癌中,IL-10 和 IL-1A 与肺癌患者的疲劳感相关性更强。以上分析显示,肿瘤分子生物学特性会随病程发展而变化,在不同阶段产生明显差异,进而导致不同的损害结果。希望在以后的研究中能够通过肿瘤细胞因子的分子显像寻找更确切依据加以证实。

本研究显示,肺腺癌患者临床分期与脑静息葡萄糖代谢改变具有显著相关性,不同分期肺腺癌患者大脑静息葡萄糖代谢的改变均为涉及精神情感功能区的脑代谢降低,随分期增加脑代谢损伤程度加重。该结果可为恶性肿瘤伴发抑郁障碍的脑损伤改变特点及发生发展规律提供可靠依据。本研究为回顾性研究,主要不足为缺乏患者行为学改变和精神量表评分数据,无法将代谢改变与患者精神心理指标进行关联研究和分析,今后需要开展更多结合患者临床和心理评估的前瞻性研究,进一步分析脑代谢改变的临床意义,为临床对不同病期患者心理疾病的诊断、评估和干预提供更大帮助。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 苏亮,左传涛,管一晖,等.¹⁸F-FDG PET 脑显像用于恶性肿瘤患者抑郁分析[J].中华核医学杂志,2005,25(3):159-161.
- [4] 倪建明,张追阳,黄钢.体部恶性肿瘤静息脑葡萄糖代谢改变与肿瘤类型的关系[J].临床放射学杂志,2012,31(5):627-631.
- [5] 林盟菲,黄钢,孙晓光,等.肺癌患者脑代谢改变与分期的关系[J].中国临床医学,2009,16(4):516-518.
- [6] Lloyd-Williams M, Cobb M, O'connor C, et al. A pilot randomised controlled trial to reduce suffering and emotional distress in patients with advanced cancer[J]. J Affect Disord, 2013, 148(1): 141-145.
- [7] 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.
- [8] Kim LS, Hwang HS, Jon DI, et al. Dysfunction of the neural network

(下转第 446 页)

- [6] De Jong JA, Verkooijen HM, Valk GD, et al. High failure rates after ^{131}I therapy in Graves hyperthyroidism patients with large thyroid volumes, high Iodine uptake, and high Iodine turnover[J]. Clin Nucl Med, 2013, 38(6): 401-406.
- [7] 汤建林, 李玉莹, 高柳燕, 等. ^{131}I 治疗 Graves 病规范化建设体会[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2011, 35(3): 179-180.
- [8] Alexander EK, Larsen PR. High dose of ^{131}I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3): 1073-1077.
- [9] Damle N, Bal C, Kumar P, et al. The predictive role of 24 h RAIU with respect to the outcome of low fixed dose radioiodine therapy in patients with diffuse toxic goiter[J]. Hormones (Athens), 2012, 11(4): 451-457.
- [10] Kristoffersen US, Hesse B, Rasmussen AK, et al. Radioiodine therapy in hyperthyroid disease: poorer outcome in patients with high 24 hours radioiodine uptake[J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2006, 26(3): 167-170.
- [11] Erem C, Kandemir N, Hacıhasanoğlu A, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors affecting outcome[J]. Endocrine, 2004, 25(1): 55-60.
- [12] Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, et al. Does thyroid stunning exist? A model with benign thyroid disease[J]. Eur J Nucl Med, 2000, 27(11): 1591-1597.
- [13] 王舰, 蔡海东, 吕明丽, 等. ^{131}I 固定计量法及计算计量法治疗甲亢的疗效评价[J]. 同济大学学报: 医学版, 2012, 33(1): 83-87, 93.
- [14] 侯莎莎, 王辉, 傅宏亮, 等. 影响 ^{131}I 治疗甲状腺功能亢进症疗效的临床多因素分析[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2010, 30(9): 1055-1058.
- [15] 马玉琴, 梁华举, 许跃玲. 甲状腺摄碘率对甲亢患者 ^{131}I 疗效影响的研究[J]. 中国辐射卫生, 2011, 20(1): 35-36.
- [16] 孙宏伟, 覃伟武. 甲状腺碘代谢功能测定的临床应用和研究进展[J]. 广西医学, 2008, 30(11): 1720-1722.
- [17] Nwatsok JF, Taieb D, Tessonnier L, et al. Radioiodine thyroid ablation in graves' hyperthyroidism: merits and pitfalls[J]. World J Nucl Med, 2012, 11(1): 7-11.
- [18] 李小媛. Graves'病患者甲状腺 ^{131}I 转换率影响因素的相关性研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2010.
- [19] 徐志刚. 不同抗甲状腺药物对 ^{131}I 治疗近期疗效的比较[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(4): 243-245.
- [20] Schiavo M, Bagnara MC, Calamia I, et al. A study of the efficacy of radioiodine therapy with individualized dosimetry in Graves' disease: need to retarget the radiation committed dose to the thyroid [J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34(3): 201-205.
- [21] 单忠艳, 滕卫平, 李玉姝, 等. 碘致甲状腺功能减退症的流行病学对比研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(2): 11-14.
- [22] Oszukowska L, Knapska-Kucharska M, Makarewicz J, et al. The influence of thiamazole, Lithium carbonate, or prednisone administration on the efficacy of radioiodine treatment ^{131}I in hyperthyroid patients[J]. Endokrynol Pol, 2010, 61(1): 56-61.

(收稿日期: 2015-03-13)

(上接第 441 页)

- associated with sustained attention in cancer patients with clinically significant depressive symptoms[J]. Neurosci Lett, 2008, 447(1): 1-6.
- [9] 倪建明, 刘建军, 林盟菲, 等. 胰腺癌患者大脑静息葡萄糖代谢变化研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2009, 15(6): 561-565.
- [10] Inagaki M, Yoshikawa E, Kobayakawa M, et al. Regional cerebral glucose metabolism in patients with secondary depressive episodes after fatal pancreatic cancer diagnosis[J]. J Affect Disord, 2007, 99(1/3): 231-236.
- [11] Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, et al. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(6): 971-982.
- [12] 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.
- [13] Ionescu DN, Treaba D, Gilks CB, et al. Nonsmall cell lung carcinoma with neuroendocrine differentiation--an entity of no clinical or prognostic significance[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(1): 26-32.
- [14] Bremnes RM, Al-Shibli K, Donnem T, et al. The role of tumor-infiltrating immune cells and chronic inflammation at the tumor site on cancer development, progression, and prognosis: emphasis on non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(4): 824-833.
- [15] Rausch SM, Gonzalez BD, Clark MM, et al. SNPs in PTGS2 and LTA predict pain and quality of Life in long term lung cancer survivors[J]. Lung Cancer, 2012, 77(1): 217-223.
- [16] Reyes-Gibby CC, Wang J, Spitz M, et al. Genetic variations in interleukin-8 and interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients[J]. J Pain Symptom Manage, 2013, 46(2): 161-172.

(收稿日期: 2015-03-20)