

基于巨噬细胞的动脉粥样硬化易损斑块靶向成像的研究进展

石彩云¹ 王灵杰² 张华²

¹山西医科大学医学影像学院,太原 030000;²山西医科大学第一医院影像科,太原 030000

通信作者:张华, Email: 13623665879@163.com

【摘要】 易损斑块破裂是导致急性心脑血管疾病的主要原因之一。巨噬细胞是易损斑块中主要的炎性细胞,与易损斑块的发生、发展及破裂密切相关。对易损斑块的早期诊断及干预能降低急性心脑血管疾病死亡率,而分子影像的发展为早期成像提供了可能。文章对易损斑块中与巨噬细胞相关的分子标志物及目前用于巨噬细胞靶向成像的分子探针进行了综述。

【关键词】 斑块, 动脉粥样硬化;分子显像;巨噬细胞;发展趋势

基金项目:山西省重点研发计划项目(201703D321015-3, 201803D31109)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210103-00002

Advances in molecular imaging by targeting macrophages of atherosclerosis vulnerable plaques

Shi Caiyun¹, Wang Lingjie², Zhang Hua²

¹Department of Medical Imaging, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; ²Department of Medical Imaging, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: Zhang Hua, Email: 13623665879@163.com

【Abstract】 Vulnerable plaque rupture is the leading cause of acute cardiovascular diseases. Macrophages are main inflammatory cells closely related to the rupture of vulnerable plaques. Early diagnosis of vulnerable plaque can reduce the mortality of acute cardiovascular diseases. With the development of molecular imaging, the possibility for early identification of vulnerable plaques may come true. This review summarizes the changes of molecular markers of macrophages in vulnerable plaques and the molecular probes that can target macrophages.

【Key words】 Plaque, atherosclerotic; Molecular imaging; Macrophages; Trends

Fund program: Key Research and Development (R&D) Project of Shanxi Province (201703D321015-3, 201803D31109)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210103-00002

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)性心脑血管疾病,如急性冠状动脉综合征、缺血性卒中是目前全世界致死率及致残率最高的疾病^[1]。AS是这些疾病的病理基础,直观的表现斑块。导致急性心脑血管疾病发生的主要是易损斑块。因此,如何早期特异地识别易损斑块是目前研究的热点,但现有的成像技术难以早期诊断。分子影像检查是基于分子探针从细胞或分子水平对疾病的病理生理过程进行成像。AS以动脉内膜脂蛋白沉积过多和长期反复的慢性炎症反应为特征,巨噬细胞是参与炎症反应的主要细胞,与AS的发生发展密切相关,为AS分子成像提供了理论依据^[2]。本文就易损斑块的发生、发展及破裂过程中与巨噬细胞相关的分子标志物的变化及目前能用于巨噬细胞靶向成像的分子探针(表1)进行综述,为新分子探针的开发和AS的早期诊断提供思路。

一、易损斑块成像技术

易损斑块无创性成像技术包括MRI、CT、PET和SPECT,有创性技术有血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)和光学相干CT(optical coherence tomography, OCT)等^[24]。虽

然有创技术能够提供易损斑块组成成分的详细信息,但是因检查有创、对操作者依赖性大、空间分辨率低等而应用受限^[25]。MRI的软组织对比度和信噪比较CT高^[2],是目前基础研究中主流的易损斑块分子成像技术,在动物实验中取得良好效果。PET和SPECT是进行功能成像的技术。PET的组织穿透力、敏感性和图像质量较好,逐渐取代SPECT进行分子成像,其常用的显像剂是¹⁸F-FDG^[26],显像方式有受体显像、基因显像、放射免疫显像、代谢显像、乏氧显像及凋亡显像^[27]。代谢显像是核素分子成像比较经典的方式,也是AS中主要使用的成像方式。分子探针包括内源性和外源性探针。外源性探针使用较多,具有体积小、形状多变、组成成分多变等优势,并且有越来越多的生物相容性好和稳定性高的探针得到研发^[25]。目前研究最多的MRI和放射性核素探针常用的载体是金属纳米粒子,其次是脂质体,其他少见的有聚合物、树枝状分子以及胶束等^[28]。

二、巨噬细胞在AS中的作用

1.单核细胞募集。内皮细胞在血液的湍流、修饰型脂蛋白及促炎因子等因素作用下功能紊乱,分泌各种趋化因子及

表 1 与巨噬细胞在动脉粥样硬化中不同作用相对应的易损斑块巨噬细胞分子成像靶点及探针载体

巨噬细胞在动脉粥样硬化中的作用	分子靶点	分子探针载体	成像方式	是否应用于临床	参考文献
单核细胞募集	SSR-2	金属纳米粒子	PET/CT	是	[3]
	CCR-2	胶束	光学	否	[4]
斑块内炎症反应	TSPO	聚合物	PET/CT	是	[5]
	HDL	脂质体	MRI	否	[6]
	P32 蛋白	树枝状分子	PET/CT	否	[7]
	ICG	脂质体	光学	是	[8]
	Macro	上转换发光材料	MRI	否	[9]
	CD44	金属纳米粒子	MRI	否	[10]
	CD80	聚合物	PET/CT	否	[11]
	TRPV1	金属纳米粒子	PAI	否	[12]
	OSEs	树枝状分子	MRI	否	[13]
	CD206	聚合物	光学	否	[14]
巨噬细胞脂质代谢	OPN	金属纳米粒子	PAI	否	[15]
	CD36	金属纳米粒子	MRI	否	[14]
	SR-A	金属纳米粒子	MRI	否	[16]
	LOX-1	金属纳米粒子	MRI	否	[17]
	CD68	金属纳米粒子	MRI	否	[18]
新生血管生成	CD163	金属纳米粒子	MRI	否	[19]
	整合素 $\alpha_4\beta_1$	脂质体	MRI	否	[20]
巨噬细胞凋亡	Annexin V	脂质体	SPECT/MRI	否	[21]
巨噬细胞分泌酶	MMP	金属纳米粒子	PAI	否	[22]
	MPO	金属纳米粒子	MRI	否	[23]

注: Annexin V 为膜联蛋白 V; CCR-2 为趋化因子受体 2; HDL 为高密度脂蛋白; ICG 为吲哚菁绿; LOX-1 为凝集素样受体 1; Macro 为有胶原结构的巨噬细胞受体; MMP 为基质金属蛋白酶; MPO 为髓过氧化物酶; OPN 为骨桥蛋白; OSEs 为氧化特异性表位; PAI 为光声成像; SR-A 为清道夫受体 A; SSR-2 为生长抑素受体亚型 2; TRPV1 为瞬时受体电位通道; TSPO 为相对分子质量 1.8×10^4 转位蛋白

黏附分子^[29], 招募循环单核细胞到血管内皮细胞下并在分化因子作用下变为巨噬细胞。单核细胞在血管内皮细胞下聚集被认为是 AS 形成的开始, 在没有单核细胞聚集的情况下, AS 进展缓慢^[30]。单核细胞表达的趋化因子受体 2 (chemokine receptor 2, CCR-2) 是单核细胞驱动蛋白 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 的受体, 能够直接反映单核细胞的聚集。Chung 等^[4]以胶束为载体, 设计了一种靶向 CCR-2 的分子探针, 成像效果良好, 并且探针经肾脏排泄, 没有明显的不良反应, 但其还在基础研究阶段。生长抑素受体亚型 2 (somatostatin receptor subtype 2, SSR-2) 在活化的巨噬细胞表面表达。与 SSR 亲和力高的⁶⁸Ga-1, 4, 7, 10-四氮杂十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸-D-苯丙氨酸-1-酪氨酸-3-苏氨酸-8-奥曲肽 (1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr 3-Thr 8-octreotide, DOTATATE) 是⁶⁸Ga 标记的生长抑素类似物, 因其在肿瘤研究中显示出较高的灵敏度及特异性而被临床推广使用^[31]。Tarkin 等^[3]将⁶⁸Ga-DOTATATE 应用到 AS 临床研究中, 能够特异地显示冠状动脉病变中的巨噬细胞聚集, 量化 AS 的炎症反应。

2. 斑块内炎症反应。炎症反应在 AS 发生发展中具有重要作用, 巨噬细胞与斑块易损性密切相关^[32]。研究发现, 易损斑块中巨噬细胞含量是稳定斑块的 3~5 倍^[8]。一些研究者使用能够与巨噬细胞 CD206、CD80 及 Macro 等受体靶向结合的分子探针进行动物实验, 结果示这些探针能很好地显示易损斑块处巨噬细胞聚集^[9, 11, 14], 但是, 其不可避免地具有一些细胞毒性, 导致临床转化困难。高密度脂蛋白 (high-density lipoproteins, HDL) 是 1 种内源性脂蛋白, 具有很好的

生物相容性^[33], 可以在体外进行人工合成。Shen 等^[6]合成以重组 HDL 为载体进行靶向递送的分子探针。此探针还能够进行自发的修饰, 实现与巨噬细胞的靶向结合, 不仅增加了易损斑块的信号强度, 而且减少了对比剂的使用, 极大地减小了钆对比剂的毒性和不良反应。与肿瘤细胞类似, 炎症反应刺激导致巨噬细胞糖代谢增加, 能量代谢方式向有氧酵解转变, 除糖代谢活跃外, 脂质、氨基酸及胆碱代谢也增强。因此, 大多数用于肿瘤 PET 代谢成像的示踪剂也可以用于 AS 成像。其中,¹⁸F-FDG 是临床 AS 诊断最常用和首选的示踪剂。研究表明, 与无症状患者相比, 近期发生脑缺血症状的患者颈动脉易损斑块处 FDG 浓聚, 并且 FDG 的代谢程度与 MRI 上高风险斑块的形态学特征一致^[34]。

3. 巨噬细胞脂质代谢。巨噬细胞通过一系列清道夫受体内化修饰型脂蛋白, 正常情况下巨噬细胞内脂蛋白的摄入、内化吸收、流出保持动态平衡, 而在致 AS 的条件作用下, 这些受体表达增加, 导致巨噬细胞内脂蛋白代谢稳态失衡, 最终形成特征性的巨噬细胞源性泡沫细胞^[16]。在基础研究中, 使用最多的 MRI 分子成像靶点是清道夫受体 CD36 和清道夫受体 A (scavenger receptor A, SR-A)。Ye 等^[16]用 SR-A 的配体硫酸葡聚糖修饰的多功能氧化铁纳米粒实现 MRI 和超声双模态成像, 此外, 低强度聚焦超声辐照后泡沫细胞发生凋亡, 而正常巨噬细胞不受影响, 有望实现易损斑块的治疗。但是, 使用外源性低强度聚焦超声辐照泡沫细胞对实验条件要求严格, 而且可能会诱发易损斑块的破裂, 还需进一步探索。

4. 新生血管生成。斑块形成后的血管内膜缺氧, 促进新

生血管形成,新生血管容易发生破裂,导致斑块内出血,进一步加剧炎症反应^[2]。整合素是调整新生血管生成和斑块内炎症反应的重要分子,由 α 亚基和 β 亚基组成^[27],常用于 AS 新生血管成像。大部分的分子探针以精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)肽和其类似物为基础,进行放射性核素(如^{99m}Tc^m)标记后用于 SPECT/CT 成像^[35]。靶向整合素 $\alpha_4\beta_1$ 非 RGD 肽探针除用于新生血管成像外,还能够显示斑块内的炎症反应,量化斑块内炎症细胞负荷。Woodside 等^[20]合成 1 种能用于 MRI 的靶向探针,将其用于 ApoE^{-/-}小鼠实验,结果显示斑块中巨噬细胞聚集处靶向探针信号强度增加,而非靶向性材料信号强度没有明显变化。 $\alpha_4\beta_1$ 还可作为药物治疗靶点发挥作用,例如在哮喘和慢性阻塞性肺疾病的治疗中被用作细胞黏附分子拮抗剂靶点^[36],但是目前还没用于 AS 治疗的研究。

5. 巨噬细胞凋亡。凋亡是易损斑块形成的重要原因之一,当凋亡巨噬细胞超过机体清除能力时,凋亡细胞堆积、形成易损斑块的坏死核心,招募更多的炎症细胞,导致斑块易损性增加^[28]。磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)是正常活细胞膜内的 1 层磷脂,在细胞凋亡过程中,活化的翻转酶迅速将 PS 分子从细胞膜内层暴露到细胞膜的外层^[25]。膜联蛋白 V(Annexin V)是一种与 PS 结合的蛋白质,经^{99m}Tc^m、¹¹¹In、¹²³I、¹²⁴I、¹⁸F、⁶⁴Cu 等标记后可用于细胞凋亡显像。Cheng 等^[21]使用^{99m}Tc^m标记的 Annexin V 和金属纳米粒子构建杂化分子探针,小鼠体内成像结果显示放射性核素浓聚部位与易损斑块位置一致,并且可以通过 MRI 的 T₂ 加权成像显示易损斑块,实现了高灵敏度、高分辨率的 SPECT/MRI 双模态 AS 成像,全面地评估了易损斑块。然而,使用放射性核素标记的 Annexin V 进行显像有一些挑战,如特异性较差,核素标记的程序复杂且耗时,以及在体内对 Ca²⁺ 的浓度依赖大等,这些都影响了探针的临床转化。

6. 巨噬细胞分泌酶。巨噬细胞可以分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),MMP 分解纤维帽中的细胞外基质,使纤维帽进一步变薄进而斑块破裂^[23]。越来越多的靶向 MMP 探针被用于易损斑块的检测,常用的靶点是 MMP-2 和 MMP-9^[37]。MMP 抑制剂也能够与 MMP 特异性结合,使用核素标记的 MMP 抑制剂分子探针进行成像可以反映 MMP 活性,判断斑块的易损性^[37]。但是,现有探针在评估斑块内的 MMP 具体分布及位置时显示较差、毒性大、药物代谢动力学不稳定及靶/非靶比值差,而且均处于动物实验阶段。除了 MMP 外,巨噬细胞内还含有丰富的髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO),并且 MPO 的水平与斑块的易损性呈正相关^[23]。靶向 MPO 的 PET 分子探针较少,虽然有一些 SPECT 和 MRI 分子探针的基础研究^[22],但是,探针的体内清除率较慢、敏感性低和潜在的毒性等问题影响了临床转化。

三、总结

巨噬细胞在肿瘤、炎症反应等的发生发展过程均起到重要作用,是 1 种理想的分子成像细胞。但是,这类成像的分子探针在临床转化过程中还面临着很多问题。首先,用于 MRI 成像的探针灵敏度差,不良反应多,只能在基础研究中使用;虽然部分 PET 探针能用于 AS 患者,但是使用最多的还是¹⁸F-FDG,比较单一,并且¹⁸F-FDG 显示冠状动脉斑块较

差。其次,AS 易损斑块中的分子标志物不仅仅在巨噬细胞中表达,这无疑使其靶向性降低。最后,一些新颖的成像模式,如光学成像在人体的成像条件还需进一步摸索。尽管存在着问题,但将巨噬细胞用于分子成像为 AS 易损斑块的诊断和新的探针发现提供了新思路,有望在分子水平实现 AS 早期诊断。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 石彩云:研究实施、论文撰写;张华、王灵杰:研究指导、论文修改、经费支持

参考文献

- [1] Wang H, Liddell CA, Coates MM, et al. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2014, 384(9947): 957-979. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60497-9.
- [2] 刘纯宝,兰晓莉,张永学.分子影像探测动脉粥样硬化易损斑块的靶点研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志,2016,36(6):560-564. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.06.022. Liu CB, Lan XL, Zhang YX. Targets of molecular imaging for detection of atherosclerosis vulnerable plaques [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(6): 560-564. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.06.022.
- [3] Tarkin JM, Joshi FR, Evans NR, et al. Detection of atherosclerotic inflammation by ⁶⁸Ga-DOTATATE PET compared to [¹⁸F] FDG PET imaging [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(14): 1774-1791. DOI:10.1016/j.jacc.2017.01.060.
- [4] Chung EJ, Mlinar LB, Nord K, et al. Monocyte-targeting supramolecular micellar assemblies: a molecular diagnostic tool for atherosclerosis [J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(3): 367-376. DOI:10.1002/adhm.201400336.
- [5] Gaemperli O, Shalhoub J, Owen DR, et al. Imaging intraplaque inflammation in carotid atherosclerosis with ¹¹C-PK11195 positron emission tomography/computed tomography [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(15): 1902-1910. DOI:10.1093/eurheartj/ehr367.
- [6] Shen ZT, Zheng S, Gounis MJ, et al. Diagnostic magnetic resonance imaging of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mouse model using macrophage-targeted gadolinium-containing synthetic lipopeptide nanoparticles [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143453. DOI:10.1371/journal.pone.0143453.
- [7] Seo JW, Baek H, Mahakian LM, et al. ⁶⁴Cu-labeled LyP-1-dendrimer for PET-CT imaging of atherosclerotic plaque [J]. *Bioconjug Chem*, 2014, 25(2): 231-239. DOI:10.1021/bc400347s.
- [8] Ikeda H, Ishii A, Sano K, et al. Activatable fluorescence imaging of macrophages in atherosclerotic plaques using iron oxide nanoparticles conjugated with indocyanine green [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275: 1-10. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.028.
- [9] Wang Y, Zhang Y, Wang Z, et al. Optical/MRI dual-modality imaging of MI macrophage polarization in atherosclerotic plaque with MARCO-targeted upconversion luminescence probe [J]. *Biomaterials*, 2019, 219: 119378. DOI:10.1016/j.biomaterials.2019.119378.
- [10] Yu M, Niu Y, Zhou D, et al. Hyaluronic acid-functionalized gadolinium doped iron oxide nanoparticles for atherosclerosis-targeted MR imaging [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(1): 127-137. DOI:10.1166/jbn.2019.2660.
- [11] Meletta R, Steier L, Borel N, et al. CD80 is upregulated in a

- mouse model with shear stress-induced atherosclerosis and allows for evaluating CD80-targeting PET tracers [J]. *Mol Imaging Biol*, 2017, 19(1): 90-99. DOI:10.1007/s11307-016-0987-0.
- [12] Gao W, Sun Y, Cai M, et al. Copper sulfide nanoparticles as a photothermal switch for TRPV1 signaling to attenuate atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 231. DOI:10.1038/s41467-017-02657-z.
- [13] Nguyen TH, Bryant H, Shapsa A, et al. Manganese G8 dendrimers targeted to oxidation-specific epitopes; *in vivo* MR imaging of atherosclerosis [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(3): 797-805. DOI:10.1002/jmri.24606.
- [14] Kim JB, Park K, Ryu J, et al. Intravascular optical imaging of high-risk plaques *in vivo* by targeting macrophage mannose receptors [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22608. DOI:10.1038/srep22608.
- [15] Ge X, Cui H, Kong J, et al. A non-invasive nanoprobe for *in vivo* photoacoustic imaging of vulnerable atherosclerotic plaque [J]. *Adv Mater*, 2020, 32(38): e2000037. DOI:10.1002/adma.202000037.
- [16] Ye M, Zhou J, Zhong Y, et al. SR-A-targeted phase-transition nanoparticles for the detection and treatment of atherosclerotic vulnerable plaques [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(10): 9702-9715. DOI:10.1021/acsami.8b18190.
- [17] Wen S, Liu DF, Cui Y, et al. *In vivo* MRI detection of carotid atherosclerotic lesions and kidney inflammation in ApoE-deficient mice by using LOX-1 targeted iron nanoparticles [J]. *Nanomedicine*, 2014, 10(3): 639-649. DOI:10.1016/j.nano.2013.09.009.
- [18] Meletta R, Slavik R, Mu L, et al. Cannabinoid receptor type 2 (CB2) as one of the candidate genes in human carotid plaque imaging: evaluation of the novel radiotracer [¹¹C]RS-016 targeting CB2 in atherosclerosis [J]. *Nucl Med Biol*, 2017, 47: 31-43. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2017.01.001.
- [19] Tarin C, Carril M, Martin-Ventura JL, et al. Targeted gold-coated iron oxide nanoparticles for CD163 detection in atherosclerosis by MRI [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17135. DOI:10.1038/srep17135.
- [20] Woodside DG, Tanifum EA, Ghaghada KB, et al. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque at clinically relevant field strengths (1T) by targeting the integrin $\alpha_4\beta_1$ [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3733. DOI:10.1038/s41598-018-21893-x.
- [21] Cheng D, Li X, Zhang C, et al. Detection of vulnerable atherosclerosis plaques with a dual-modal single-photon-emission computed tomography/magnetic resonance imaging probe targeting apoptotic macrophages [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(4): 2847-2855. DOI:10.1021/am508118x.
- [22] Qin H, Zhao Y, Zhang J, et al. Inflammation-targeted gold nanorods for intravascular photoacoustic imaging detection of matrix metalloproteinase-2 (MMP₂) in atherosclerotic plaques [J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(7): 1765-1774. DOI: 10.1016/j.nano.2016.02.016.
- [23] Ali M, Pulli B, Chen J W. Molecular imaging of macrophage enzyme activity in cardiac inflammation [J]. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*, 2014, 7(4): 9258. DOI:10.1007/s12410-014-9258-0.
- [24] 李莉, 王慧峰, 李思进. 冠状动脉粥样硬化不稳定斑块的分子影像学研究进展 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(6): 565-567. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.06.023.
- Li L, Wang HF, Li SJ. Recent advances in identifying vulnerable atherosclerotic plaque with noninvasive molecular imaging [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(6): 565-567. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.06.023.
- [25] Lenz T, Nicol P, Castellanos MI, et al. Small dimension-big impact! Nanoparticle-enhanced non-invasive and intravascular molecular imaging of atherosclerosis *in vivo* [J]. *Molecules*, 2020, 25(5): 1029. DOI:10.3390/molecules25051029.
- [26] 赵军, 刘中民. PET/MR 一体机在心血管疾病中的应用进展 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(8): 494-500. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200218-00049.
- Zhao J, Liu ZM. Application advances of simultaneous PET/MR imaging in cardiovascular disease [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(8): 494-500. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200218-00049.
- [27] 谭辉, 程登峰, 石洪成. 核医学显像在动脉粥样硬化易损斑块中的研究进展 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(4): 367-370. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.04.022.
- Tan H, Cheng DF, Shi HC. Research progress of nuclear medicine imaging in detection of vulnerable atherosclerotic plaques [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(4): 367-370. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.04.022.
- [28] Banik B, Surnar B, Askins B W, et al. Dual-targeted synthetic nanoparticles for cardiovascular diseases [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(6): 6852-6862. DOI:10.1021/acsami.9b19036.
- [29] Qiao R, Huang X, Qin Y, et al. Recent advances in molecular imaging of atherosclerotic plaques and thrombosis [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(15): 8040-8064. DOI:10.1039/d0nr00599a.
- [30] 刘纯宝, 张晓, 宋夷龄, 等. ⁹⁹Tc^m-血管细胞黏附分子-1 单抗抗体用于动脉粥样硬化模型兔的显像研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(6): 346-350. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.006.
- Liu CB, Zhang X, Song YL. Imaging atherosclerosis model rabbits with ⁹⁹Tc^m-single chain antibody fragment against vascular cell adhesion molecule-1 [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(6): 346-350. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.006.
- [31] 胡桂兰, 王玲, 乔真, 等. ⁶⁸Ga-DOTA-TATE 在人体正常脏器内的分布特点 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(4): 207-211. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.004.
- Hui GL, Wang L, Qiao Z, et al. A pilot study on the biodistribution pattern of ⁶⁸Ga-DOTA-TATE in normal organs of adults [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(4): 207-211. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.004.
- [32] 张颖, 王蓓, 苏航, 等. ¹⁸F-FDG 用于家兔动脉粥样硬化斑块的研究及与 ⁹⁹Tc^m-RGD 的相关性分析 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(7): 476-480. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.005.
- Zhang Y, Wang Q, Su H, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in rabbit model of vulnerable plaque and its correlation with ⁹⁹Tc^m-RGD imaging [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(7): 476-480. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.005.
- [33] 姚玉宇, 张宇, 赵瑞, 等. 靶向氧化低密度脂蛋白纳米探针活体检测小鼠腹主动脉粥样硬化斑块的 MRI 研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2015, 35(2): 120-124. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.02.010.
- Yao YY, Zhang Y, Zhao R, et al. MRI evaluation of atherosclerotic plaques targeted by iron nanoparticles linked with human antibody against oxidized low-density lipoprotein [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 35(2): 120-124. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.02.010.
- [34] Hyafil F, Schindler A, Sepp D, et al. High-risk plaque features can be detected in non-stenotic carotid plaques of patients with ischaemic stroke classified as cryptogenic using combined ¹⁸F-FDG

- PET/MR imaging[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(2): 270-279. DOI:10.1007/s00259-015-3201-8.
- [35] 张颖, 牟甜甜, 王蓓, 等. 分子探针⁹⁹Tc^m-Duramycin 和⁹⁹Tc^m-RGD 用于动脉粥样斑块分子显像的对比研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(5): 289-293. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.05.008.
- Zhang Y, Mou TT, Wang Q, et al. Comparative study of arterial vulnerable plaque molecular imaging with novel molecular probes ⁹⁹Tc^m-Duramycin and ⁹⁹Tc^m-RGD in rabbit models[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(5): 289-293. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.05.008.
- [36] Woodside DG, Vanderslice P. Cell adhesion antagonists; therapeutic potential in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. BioDrugs, 2008, 22(2): 85-100. DOI:10.2165/00063030-200822020-00002.
- [37] 呼岩, 程登峰, 石洪成. 核素标记基质金属蛋白酶抑制剂在动脉粥样硬化斑块显像中的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(1): 45-48. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.014.
- Hu Y, Cheng DF, Shi HC. Development of nuclide targeted matrix metalloproteinase inhibitors in atherosclerotic plaque imaging [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(1): 45-48. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.014.
- (收稿日期:2021-01-03)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿中关于统计学处理的要求

1. 统计学符号: 统计学符号按 GB/T 3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定, 一律采用斜体排印。
2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。
3. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计学分析方法; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。
4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应描述为对比组之间的差异有统计学意义, 而不应描述为对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差异; 应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量和 P 的具体值 (如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等); 统计量精确到小数点后 2 位, P 值精确到小数点后 3 位; P 值为 0.000 时应写为 $P < 0.001$ 而不写 $P = 0.000$ 。当涉及总体参数估计 (如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等) 时, 在给出显著性检验结果 (统计量、 P 值) 的同时, 给出 95% 置信区间。

本刊编辑部