· 继续教育 ·

分子探针助于解决心血管显像尚未满足的临床需求(第 2 部分):炎性反应、纤维化、血栓、钙化和淀粉样变显像

王静楠　张弘哲　马江宇　韩青青(译)　霍力(审校)
中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室、协和转化医学中心,北京　100730

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2022, 63(7): 986-994

Radiotracers to address unmet clinical needs in cardiovascular imaging, part 2: inflammation, fibrosis, thrombosis, calcification, and amyloidosis imaging

John C. Stendahl[1], Jennifer M. Kwan[1], Darko Pucar[2], Mehran M. Sadeghi[1,3]
[1]Section of Cardiovascular Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut;
[2]Department of Radiology and Biomedical Imaging, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut;
[3]Veterans Affairs Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut
John C. Stendahl and Jennifer M. Kwan contributed equally to the article
Corresponding author: Mehran M. Sadeghi, Email: mehran.sadeghi@yale.edu
原文 DOI:10.2967/junmed.121.263507

【摘要】 心血管显像整体发展趋势是反映病变的分子特征和指导个性化治疗。研发新型 PET 和 SPECT 显像剂的目的就是为了满足与这些变化相关的大量尚未满足的诊断需求。该综述分为 2 个部分,选择了一些可能有助于解决心血管疾病中主要临床诊断需求的分子探针进行讨论。第 1 部分回顾了心血管显像分子探针发展过程中的关键技术,并回顾了血流灌注和神经元显像分子探针的新进展。第 2 部分将介绍用于心血管炎性反应、血栓、纤维化、钙化及淀粉样变显像的分子探针。这些探针有潜力解决多种尚未满足的临床需求,包括动脉粥样硬化的危险分级、血栓检测以及心肌病的诊断、分型和危险分级。第 1 小节讨论针对各类炎性反应的分子探针,这些炎性反应可以存在于多种疾病中,如心肌梗死、心肌炎、结节病、动脉粥样硬化和血管炎。后续章节讨论有助于系统性及器械相关血栓检出的探针,例如针对纤维蛋白的探针(^{64}Cu 标记的纤维蛋白结合探针-8)。该文也会提及应用于心血管纤维化显像的新型探针,例如针对于成纤维细胞活化蛋白的探针(如^{68}Ga-成纤维细胞活化蛋白抑制剂)。文章最后简单回顾了应用于心血管钙化及淀粉样变的探针(如^{99}Tc^{m}-焦磷酸盐和^{18}F-florbetapir)。

【关键词】 分子显像;纤维化;炎症;放射性显像剂;血栓形成
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221103-00333

分子特征和个体化治疗在心血管领域受到越来越多的重视。PET 和 SPECT 显像剂的发展对于解决各种临床场景下日益增长的临床需求至关重要。本综述分为 2 个部分,回顾了心血管显像剂发展的关键技术因素,讨论了心血管显像重要领域中的新型探针。第 1 部分讨论了心血管灌注和神经元显像中的技术问题及显像剂;第 2 部分涵盖了用于心血管炎性反应、纤维化、血栓形成、钙化和淀粉样变显像的新型显像剂(表 1)。

一、用于心血管炎性反应显像的分子探针

炎性反应在动脉粥样硬化、心肌病、心肌炎和结节病的发生发展中发挥作用[1-3]。在动脉粥样硬化中,炎性反应水平增高被认为是斑块不稳定的标志,可能会导致斑块破裂和急性心肌梗死[1]。心肌损伤促进局灶性和全身性炎性反应,不同亚群的免疫细胞在心肌损伤和修复中发挥不同作用。早期,中性粒细胞和炎性单核细胞(这种细胞会分化为 M1 样促炎性反应表型)的募集促进组织损伤。在初始损伤阶段后,这些细胞向 M2 样炎性反应消退表型转变,在促进组织修复中发挥重要作用[4]。调节性 T 细胞对这种转变至关重要[5]。因此,炎性反应在心肌损伤后扮演着双重角色,这个过程的失调可能导致心肌病和心力衰竭。T 淋巴细胞在自身免疫性心肌炎、病毒性心肌炎和结节病中也起着主要作用[2]。在结节病中,干扰素 γ 等细胞因子的分泌对于肉芽肿的形成至关重要[6]。趋化因子和趋化因子受体(chemokine receptor, CCR),如 CCR 2 型(CCR type 2, CCR2)和 CXC CCR 4 型(CXC CCR type 4, CXCR4),介导单核细胞和其他炎性细胞的募集[7]。这些炎性反应细胞是调节炎性反应和组织重塑相关蛋白酶[如组织蛋白酶和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMPs)]的来源[8-9]。蛋白酶活化失调将导致动脉粥样硬化斑块不稳定和心肌重塑不良[8,10]。

^{18}F-FDG PET 显像是评估血管炎、结节病等疾病中的心血管炎性反应的常用方法[11-12]。由于巨噬细胞和中性粒细胞等炎性反应细胞的高糖代谢活性,炎性反应中对^{18}F-FDG 存在高摄取[13-14]。^{18}F-FDG PET 用于心血管显像的挑战之一是其缺乏特异性,需通过饮食干预抑制心肌生理性摄取。此

表 1　用于心血管炎性反应、血栓形成、纤维化、钙化和淀粉样变显像的显像剂

应用	显像剂	机制/靶点	阶段	参考文献
炎性反应	^{18}F-FDG	葡萄糖类似物	FDA 批准用于心肌存活显像	[11-12]
	^{11}C-PK11195	线粒体 TSPO	初步临床评价	[17-18]
	^{11}C-PBR28	TSPO	初步临床评价	[19,21]
	^{18}F-PBR06	TSPO	初步临床评价	[19]
	^{18}F-GE180	TSPO	初步临床评价	[20]
	^{68}Ga-DOTATATE	SSTR	FDA 批准用于神经内分泌肿瘤显像	[23]
	^{68}Ga-DOTATOC	SSTR	FDA 批准用于神经内分泌肿瘤显像	[26]
	^{68}Ga/^{64}Cu-DOTA-ECL1i	CCR2	初步临床评价	[31-32]
	^{64}Cu-DOTA-vMIP-Ⅱ	趋化因子受体(广泛)	临床前	[33]
	^{68}Ga-pentixafor	CXCR4	初步临床评价	[30]
	^{99}Tc^{m}-RP805	MMPs	临床前	[38]
	^{111}In-RP782	MMPs	临床前	[35-36]
	^{99}Tc^{m}-RYM1	MMPs	临床前	[38]
	^{89}Zr-DFO-anti-CD3	CD3^{+}T 细胞	临床前	[44]
	^{89}Zr-DFO-CD4	CD4^{+}T 细胞	临床前	[45]
	^{89}Zr-DFO-CD8a	CD8^{+}T 细胞	临床前	[45]
血栓形成	^{64}Cu-FBP8	纤维蛋白	初步临床评价	[49-50]
	^{18}F-GP1	糖蛋白Ⅱb/Ⅲa	初步临床评价	[54-55]
	^{18}F-ENC2015	XⅢa 因子底物	临床前	[58]
纤维化	^{68}Ga-FAPI	FAP	初步临床评价	[67-68]
	^{99}Tc^{m}-collagelin, ^{68}Ga-collagelin	Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白	临床前	[70-71]
	^{68}Ga-CBP7, ^{68}Ga-CBP8	Ⅰ型胶原蛋白	初步临床评价	[72-73]
钙化	^{18}F-NaF	羟基磷灰石	FDA 批准用于骨显像	[74-77]
淀粉样变	^{99}Tc^{m}-pyrophosphate, ^{99}Tc^{m}-HMDP, ^{99}Tc^{m}-DPD	转甲状腺素蛋白淀粉样纤维	扩展临床研究[a]	[82]
	^{11}C-匹兹堡化合物 B	淀粉样纤维(AL, ATTR)	初步临床评价	[83]
	^{18}F-florbetapir, ^{18}F-flutemetamol, ^{18}F-florbetaben	淀粉样纤维(AL, ATTR)	FDA 批准用于脑 β-淀粉样斑块显像	[84-86]

注：[a] ^{99}Tc^{m}-pyrophosphate 被美国食品与药品监督管理局(FDA)批准用于骨显像、急性心肌梗死显像和血池显像；^{11}C-PBR28 为 *N*-乙酰基-*N*-(2-^{11}C-甲氧基苄基)-2-苯氧基-5-吡啶胺，^{11}C-PK11195 为 1-(2-氯苯基)-*N*-甲基-*N*-(1-甲基丙基)-3-异喹啉甲酰胺，^{18}F-GE180 为 ^{18}F-flutriciclamide，AL 为轻链淀粉样变，ATTR 为转甲状腺素淀粉样变，CCR 为趋化因子受体，CXCR4 为 CXC CCR 4 型，DFO 为去铁胺，DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸，DPD 为 3,3-二膦酰基-1,2-丙二羧酸，FAP 为成纤维细胞活化蛋白，FAPI 为 FAP 抑制剂，FBP8 为纤维蛋白结合探针-8，GP1 为糖蛋白 1，HMDP 为羟亚甲基二膦酸盐，MMPs 为基质金属蛋白酶，PBR06 为 *N*-氟乙酰基-*N*-(2,5-二甲氧基苄基)-2-苯氧基苯胺，SSTR 为生长抑素受体，TATE 为 *D*-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽，TOC 为酪氨酸 3-奥曲肽，TSPO 为线粒体转位蛋白，vMIP-Ⅱ为病毒巨噬细胞炎性反应蛋白-Ⅱ

外，^{18}F-FDG 不能区分不同炎性反应细胞亚群，不同炎性反应细胞标志着炎性反应过程的不同阶段，在心血管疾病中发挥不同的作用。通过靶向特异性的分子标志物来解决上述不足，有助于更好地定义疾病阶段、观察疾病进展、指导治疗干预措施的选择及随访疗效。通过在多显像剂 PET 及 SPECT 显像中使用高选择性的显像剂来修正诊断，对于扩展心血管炎性反应显像的诊疗应用场景至关重要。最近，对缺血性卒中和同侧颈动脉狭窄患者进行的双显像剂 PET 研究显示出双显像剂显像的潜力[15]。该研究表明，相较于非犯罪血管，^{18}F-FDG 的摄取(代表炎性反应水平)和 ^{18}F-NaF 的摄取(代表微钙化水平)在犯罪血管中均较高，其中 ^{18}F-NaF 在颈动脉分叉处浓聚，而 ^{18}F-FDG 在整个动脉管壁中的分布相对更均匀(图 1)。这种摄取的差异可能反映了炎性反应和钙化在斑块进展和不稳定性中的不同作用。

一些起初被用于其他适应证的显像剂同样会结合炎性反应细胞的靶点，这些显像剂可能有潜力用于心血管炎性反应显像。先前临床研究使用过的显像剂(包括被美国食品与药品监督管理局批准用于其他适应证的显像剂)加快了临床转化及应用研究。以下部分将回顾这些可能用于心血管炎性反应显像的分子探针。

1.线粒体转位蛋白(translocator protein, TSPO)显像。TSPO 是 1 种与线粒体胆固醇转运和类固醇激素生物合成等多种细胞功能相关的线粒体蛋白[16]，常被用作神经炎性反应的标志物。TSPO 在活化的巨噬细胞中的表达促进了靶向 TSPO 显像剂的研发，被用于心肌梗死、心肌炎、结节病、动脉粥样硬化和血管炎等病理情况下的心血管炎性反应显像。此类显像剂包括 1-(2-氯苯基)-*N*-甲基-*N*-(1-甲基丙基)-3-异喹啉甲酰胺(^{11}C-PK11195)[17-18]、*N*-乙酰基-*N*-(2-^{11}C-甲氧基苄基)-2-苯氧基-5-吡啶胺(^{11}C-PBR28)[19]、^{18}F-*N*-氟乙酰基-*N*-(2,5-二甲氧基苄基)-2-苯氧基苯胺(^{18}F-PBR06)[19]以及 ^{18}F-flutriciclamide(^{18}F-GE180)[20]等。^{11}C-PK11195 是 1 种原型转位蛋白显像剂，已被用于人颈动脉粥样硬化斑块的炎性反应评估。相较于与近期同侧卒中或短暂性脑缺血发作无关的斑块，近期同侧卒中或短暂性脑缺血发作相关的颈动脉斑块的 ^{11}C-PK11195 摄取更高(靶本底比值：1.06±0.20 与 0.86±0.11，P=0.001)[17]。与卒中或短暂性脑缺血发作相关的斑块同样有更低的 CT 衰减，但 ^{11}C-PK11195 靶本底比值和斑块CT衰减之间并无相关性。值得注意的是，联合这2种

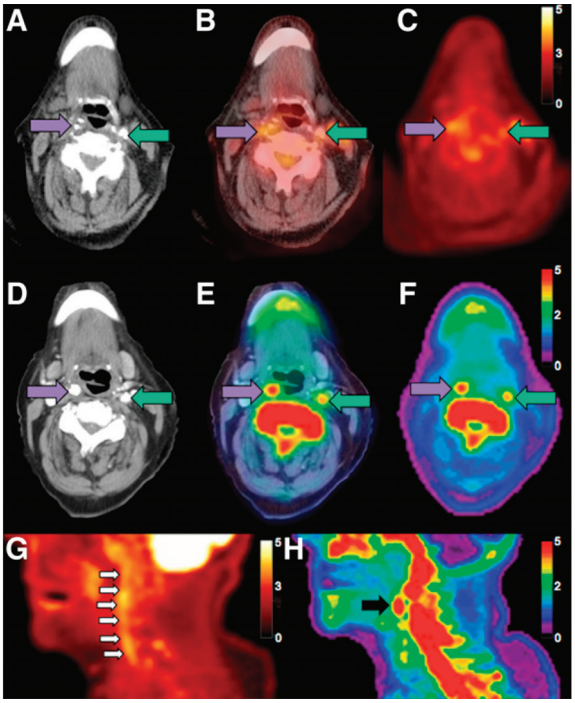

图 1　症状性颈动脉粥样硬化中炎性反应和微钙化的不同分布对比图。轴向平扫 CT(A)、^{18}F-FDG PET/CT(B)、^{18}F-FDG PET(C)、CT 血管造影(D)、^{18}F-NaF PET/CT(E)及^{18}F-NaF PET(F)示症状性右颈动脉斑块(紫箭头示)和无症状性左颈动脉斑块(绿箭头示);矢状面^{18}F-FDG PET/CT(G)示症状性颈动脉斑块管壁弥漫性摄取(箭头示);^{18}F-NaF PET(H)示症状性颈动脉斑块管壁中局灶性摄取(箭头示)(引自文献 15)

特性识别近期发生卒中或短暂性脑缺血发作的患者,可达 100%的灵敏度和 100%的阳性预测值。虽然这些结果非常有前景,但是否能使用同样的方法识别可能造成远期心血管事件的风险斑块仍然未知。^{11}C-PK11195 在大血管炎的患者中也存在高摄取(图 2)[18];而在另 1 项针对卒中或血管炎患者的研究中,靶向 TSPO 的其他显像剂(^{11}C-PBR28 和^{18}F-PBR06)并没有出现高摄取[19]。值得注意的是,正常心肌中也存在^{11}C-PBR28 摄取[21],这可能会限制其在心脏炎性反应显像中的应用。

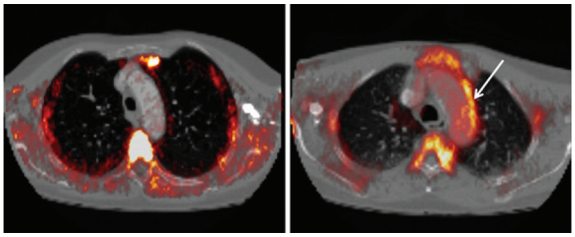

图 2　血管炎患者 1-(2-氯苯基)-*N*-甲基-*N*-(1-甲基丙基)-3-异喹啉甲酰胺(^{11}C-PK11195)PET 显像图。^{11}C-PK11195 PET 与 CT 血管造影融合图像示无症状患者的显像剂摄取少(A),而有症状患者的显像剂摄取高(B);箭头示主动脉弓炎性反应区域(引自文献 18)

^{18}F-GE180 是另 1 种靶向 TSPO 的显像剂,其与 M1 极化巨噬细胞的结合比与 M2 极化巨噬细胞的结合强[20]。在 1 项小鼠心肌梗死研究中,早期即可观察到梗死部位^{18}F-GE180 的摄取增加,4 周后摄取恢复至正常范围,这表明 TSPO 信号可能反映心肌梗死后早期炎性反应[20]。重要的是,1 周时心肌^{18}F-GE180 摄取的整体水平可以预测远期左心室射血分数的下降。小规模的临床研究证实了心肌梗死后早期^{18}F-GE180 信号出现增加[20];其他临床研究(NCT03561025)正在进行中,以评估该显像剂在心脏结节病显像中的作用。靶向 TSPO 的心血管炎性反应显像未解决的问题包括:TSPO 在非炎性反应细胞的表达、显像剂对不同 TSPO 亚型和多聚体的选择性、显像剂的摄取程度是否足以满足临床应用。此外,遗传多态性会影响某些 TSPO 显像剂的组织结合力,也会影响对临床研究结果的解读[22]。解决这些不足对于在心血管临床诊疗中常规使用 TSPO 靶向显像非常必要。

2.生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)显像。靶向 SSTR 的显像剂是神经内分泌肿瘤的经典显像剂。SSTR 有 5 个亚型;外周血中单核细胞主要表达 SSTR2 和 SSTR3;巨噬细胞主要表达 SSTR2,其中炎性反应巨噬细胞 M1 的表达水平最高[23];淋巴细胞主要表达 SSTR3[24]。不同种类的 SSTR 靶向显像剂与各种受体亚型间的亲和力存在很大差异[25]。相较于其他 SSTR 受体亚型,^{68}Ga 标记的生长抑素类似物^{68}Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-*D*-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(*D*-phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)与 SSTR2 具有高度的亲和力和选择性[25]。在 1 项对心血管疾病患者的前瞻性研究中,动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞特异性摄取^{68}Ga-DOTATATE,且该摄取情况能够区分急性冠状动脉综合征和脑血管意外患者的犯罪斑块和非犯罪斑块[23]。此外,斑块中的^{68}Ga-DOTATATE 信号与高危冠状动脉 CT 特征(如点状钙化、低衰减、正性重构)相关,并与 Framingham 心肌梗死风险评分($r=0.53$,$P<0.01$)和^{18}F-FDG 摄取程度相关($r=0.73$,$P<0.01$)[23]。对结节病患者的研究结果显示,^{68}Ga-DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽(Tyr3-octreotate, TOC)PET 显像在检测结节病病灶方面的表现优于传统的^{67}Ga 闪烁显像[26]。虽然心脏的^{68}Ga-DOTATOC 本底摄取很低,但研究纳入的患者均无活动性心脏结节病。因此,需要更多研究进一步明确靶向 SSTR2 的显像剂对心血管炎性反应显像的价值。在这方面,^{68}Ga-DOTATATE 在心血管炎性反应显像中的临床应用要考虑到犯罪斑块中 SSTR2 的高表达[23]。

3. CCR 显像。趋化因子是 1 类小型趋化蛋白家族,其通过与 CCR 结合,在白细胞募集和激活中起着关键作用。靶向 CCR(如 CXCR4 和 CCR2)的显像剂近来逐渐成为有前景的炎性反应显像剂[27-28]。^{68}Ga-pentixafor 最初是为肿瘤 CXCR4 显像而开发的[29]。最近有小鼠研究表明,心肌梗死后^{68}Ga-pentixafor 的摄取增加与白细胞浸润相关[30];在急性心肌梗死患者中,^{68}Ga-pentixafor PET 显示出不同的摄取模式[30];此外,虽然^{68}Ga-pentixafor 的摄取与 MRI 的静息灌注缺损总积分、晚期钆增强或水肿评分没有相关性,但与梗死面积和再灌注后显像时间的组合相关($r=0.73$,$P=0.03$)[30]。其他靶向 CCR 的显像剂包括靶向 CCR2 的^{68}Ga-和^{64}Cu-DOTA-ECL1i[31-32]及广泛靶向多种趋化受体因子的^{64}Cu-DOTA-病毒巨噬细胞炎性反应蛋白-Ⅱ(viral macrophage inflammatory

protein-Ⅱ, vMIP-Ⅱ)[33]。CCR2 在心肌损伤后[34]和腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysms, AAAs)[32]的炎性反应细胞中表达上调。在啮齿动物心肌梗死模型中,应用^{68}Ga-DOTA-ECL1i 能够检测到 CCR2 阳性的单核细胞和巨噬细胞[31]。最终结局为破裂的 AAAs 中^{64}Cu-DOTA-ECL1i 的摄取更高[32]。使用^{64}Cu-DOTA-ECL1i 进行 CCR2 靶向显像正在 AAAs 患者中进行临床试验评估(NCT04592991)。

4. MMP 显像。炎性反应细胞是蛋白酶的主要来源。MMP 的激活促进动脉粥样硬化斑块的破损、心肌梗死后左心室的不良重构以及 AAAs 的进展和破裂。多种靶向 MMP 的显像剂,如^{111}In-RP782、^{99}Tc^{m}-RP805 和^{99}Tc^{m}-RYM1,已在心肌梗死后心肌重构、动脉粥样硬化斑块、主动脉瓣钙化和主动脉瘤的临床前研究中有所应用[35-40]。这些显像剂的摄取与动脉粥样硬化斑块[35,41]、主动脉瓣钙化[39]和动脉瘤[40]病灶中的 MMP 活性和 CD68 巨噬细胞表达密切相关。因此,靶向 MMP 的显像能够间接评估心血管炎性反应的程度。在血管紧张素-Ⅱ诱导的小鼠 AAA 模型中,SPECT/CT 图像上的主动脉^{99}Tc^{m}-RP805 摄取与体外酶谱法测定的 MMP 活性相关($r=0.83$,$P<0.001$),也与 CD68 mRNA(单核细胞和巨噬细胞的标志物)的表达相关($r=0.89$,$P<0.01$)[40];另外,血管紧张素-Ⅱ诱导 1 周后^{99}Tc^{m}-RP805 的摄取与 4 周时的 AAA 大小相关($r=0.53$,$P=0.01$),这表明靶向 MMP 显像对 AAA 风险分层具有一定的潜力。^{99}Tc^{m}-RYM1 在血液中清除迅速,可在注射后 1 h 显像,能够检测小鼠模型中主动脉瘤的 MMP 活性(图 3)[38]。这些靶向 MMP 的显像剂的临床研究有待开展。靶向 MMP 家族特定成员(如 MMP-12)的新型显像剂研究同样有待进一步开展[42]。

5. T 细胞显像。不同的淋巴细胞亚群在炎性反应中发挥着不同的作用。例如,CD4^{+} T 细胞可以激活和募集其他免疫细胞,CD8^{+} T 细胞可以通过释放细胞内颗粒酶来介导细胞杀伤[43]。几种处于早期研发阶段的新型显像剂有望能够检测 T 细胞浸润,并可能在心肌炎或心脏结节病等心血管疾病中具有临床价值。这些显像剂包括^{89}Zr-去铁胺(desferrioxamine, DFO)-anti-CD3(靶向所有类型的 T 细胞)[44]、^{89}Zr-DFO-CD4[45]和^{89}Zr-DFO-CD8a[45]。未来的研究应当明确这些显像剂在心血管炎性反应性疾病中的临床价值。

二、用于血栓显像的分子探针

血栓形成在多种疾病(如心肌梗死、卒中、肺栓塞)的发病机制中起着重要作用。原发性和继发性血栓的检出和定位对疾病的诊疗至关重要。核医学血栓显像能够特异性检测血栓,具有临床应用前景。

1.纤维蛋白显像。纤维蛋白是凝血级联反应的最终产物,是血栓显像中的最常用靶点[46]。纤维蛋白存在于形成和成熟的血栓中,而在血液中不存在,其检测效能依赖于显像剂与靶点的特异性结合,以区分纤维蛋白与纤维蛋白原(与纤维蛋白结构相似的存在于血液循环中的前体)[46]。早期靶向纤维蛋白显像剂应用核素标记纤维蛋白原,之后采用的是抗纤维蛋白抗体和抗体片段。目前,核素标记的纤维蛋白结合肽逐渐被应用,其具有更好的亲和力和药代动力学特征,生产简便。许多纤维蛋白结合肽已被研发,能够用于临床前血栓形成模型的 MR、PET、PET/MR 和 SPECT 显像[46-48]。其中,^{64}Cu 标记的纤维蛋白结合探针-8(^{64}Cu-FBP8)在大鼠中表现出高度准确的颈动脉和股静脉血栓检测能力(97.6%,95% *CI*:92%~100%)[49]。此外,新鲜血栓对^{64}Cu-FBP8 的摄取高于陈旧性血栓,因此^{64}Cu-FBP8 信号还能够提供血栓慢性程度和组分构成等信息。组织病理学证实了这一结果,即血栓纤维蛋白含量随时间增长而减低。^{64}Cu-FBP8 对左心耳血栓显像的有效性正在进行临床研究(NCT03830320)[50]。初步结果表明,^{64}Cu-FBP8 具有稳定的药代动力学,可快速经血液清除;经食管影像学证实的左心耳血栓患者的左心耳 SUV_{max} 明显高于影像学检查结果阴性的患者[$M(Q_1,Q_3)$:4.0(3.0,6.0)与 2.3(2.1,2.5);$P<0.001$]。^{64}Cu-FBP8 显像也正在用于检测深静脉血栓形成和肺栓塞的可行性(NCT04022915)。

2.活化血小板显像。与纤维蛋白类似,活化的血小板基本上仅在正在形成的血栓和愈合的伤口处大量存在,因此是急性血栓显像的靶点。活化血小板上最常见的靶点是糖蛋白Ⅱb/Ⅲa。这是 1 种异二聚体膜受体,当被激活时,会与血管性血友病因子及其主要配体纤维蛋白原结合,从而介导血小板粘附和聚集[51]。^{99}Tc^{m}-apcitide 是早期研究中的 1 种靶向糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 的 SPECT 显像剂,被美国食品与药品监督管理局批准用于检测急性深静脉血栓形成。然而,其检测肺栓塞的有效性欠佳,应用逐渐减少[52]。^{18}F-糖蛋白 1(glycoprotein 1, GP1)是小分子糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗剂 elarofiban 的^{18}F 标记类似物[53-55]。^{18}F-GP1 与糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 的结合具有高度特异性,且似乎受阿司匹林或肝素治疗的影响小[55]。在

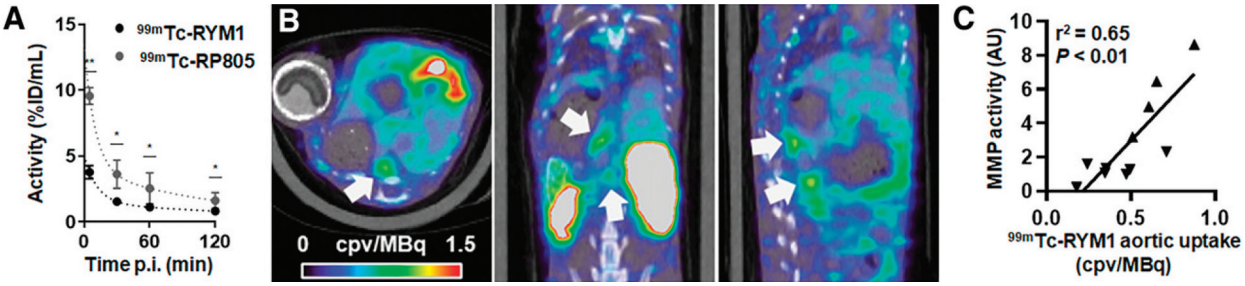

图 3　血管紧张素Ⅱ诱导的腹主动脉瘤(AAA)小鼠^{99}Tc^{m}-RYM1 显像。A. ^{99}Tc^{m}-RYM1 和^{99}Tc^{m}-RP805 在小鼠中的血液清除率比较;B.动脉瘤诱导后 4 周 AAA 小鼠的^{99}Tc^{m}-RYM1 SPECT/CT 融合图像;箭头示 AAA 在轴位(左)、冠状位(中)和矢状位(右)的显像剂高摄取;C.主动脉^{99}Tc^{m}-RYM1 摄取与体外酶谱法测定的基质金属蛋白酶(MMP)活性具有相关性;%ID=百分比注射剂量,aortic uptake=主动脉摄取,AU=相对单位,cpv=每个体素计数(引自文献 38)

初步的临床评估中，^{18}F-GP1 能够识别患者的血栓病灶，包括急性深静脉血栓形成或肺栓塞[53]、急性动脉血栓[54]、生物瓣膜血栓[56]、左心耳血[56]、颈静脉血栓[56]和左心室辅助装置血栓（图 4）[56]。^{18}F-GP1 在血管水平对肺栓塞的检出率明显低于对深静脉血栓的检出率（60%与 89%，P<0.001），这可能与陈旧性血栓中较低的活化血小板水平或大面积肺栓塞时血小板活化受抑有关[53]。^{18}F-GP1 在急性深静脉血栓形成（NCT04156230）和生物人工瓣膜血栓形成（NCT04073875）中的应用正在进行临床试验。

3.凝血因子ⅩⅢa 显像。凝血因子ⅩⅢa 是 1 种活化酶，在凝血途径的最后阶段交联纤维蛋白，因此成为血栓显像的分子靶点之一[57]。几种基于 α2-抗纤溶酶（转谷氨酰胺酶交联反应中ⅩⅢa 因子的底物）的ⅩⅢa 因子靶向显像剂已用于临床前研究。^{18}F-ENC2015 是 1 种荧光和正电子发射的ⅩⅢa 因子靶向探针，其在临床前颈动脉血栓模型中显示出与血栓的快速、选择性结合能力[58]。ENC2015 和其他显像剂对血栓病灶的灵敏度、对抗血小板和抗凝剂治疗评估的能力以及区分活动性和慢性血栓的能力等是其能否应用于临床的关键。

三、用于心血管纤维化显像的分子探针

组织纤维化是对各种类型损伤的修复反应失调的结果。过度的细胞外基质沉积（主要是胶原蛋白）导致间质或替代性纤维化，这是成纤维细胞活化和肌成纤维细胞转化失调的结果。炎性反应、转化生长因子 β 的激活、其他细胞因子的局灶分泌和 MMP 的激活共同推动了这一过程[59]。在心肌中，纤维化可导致心脏功能障碍，并可能成为心律失常的病因[60]。非缺血性心肌病和心肌梗死、化疗或放疗的细胞毒性、炎性反应或免疫相关疾病（如心肌炎）等所致的心肌损伤与心肌纤维化的进展有关。心肌纤维化的程度对心血管疾病的结局有一定的预后价值[61-62]。纤维化在动脉粥样硬化等血管疾病的发病机制中也起着关键作用[63]。鉴于纤维帽厚度与斑块易损性之间的关联，评估动脉粥样硬化斑块中的胶原含量可能代表斑块稳定性。然而，目前核医学显像的空间分辨率不足和血管壁内其他非斑块部位的纤维化是这种显像方法的主要困难。传统心血管核医学显像如心肌灌注及代谢显像通过检测瘢痕组织间接评估心脏纤维化。MRI 延迟增强显像是评估心肌纤维化的另 1 种方法。然而，这些技术对检测早期纤维化不够敏感，也不能区分活跃的纤维化（纤维生成）和稳定的纤维化或瘢痕。此外，这些显像方法不能提供胶原转换的信息，而胶原转换是对纤维化进行治疗性干预的靶点[64]。作为非侵入性手段，分子显像能够监测和量化活性纤维化，并能够评估靶向纤维化治疗的效果。

1.成纤维细胞活化蛋白（fibroblast activation protein，FAP）显像。FAP 是 1 种具有胶原酶活性的Ⅱ型跨膜糖蛋白，是纤维化显像有前途的靶点。FAP 作为成纤维细胞活化的标志物，在大多数健康人组织中无法检测到，但在癌症、动脉粥样硬化、关节炎和组织纤维化等病理状态中出现上调[65]。FAP 在人类肿瘤中过度表达以及在动物模型中有促进肿瘤生长的作用，正在进行的肿瘤学临床试验（NCT04147494 和 NCT04554719）正在评估其作为诊疗靶点的可行性。与此同时，FAP 靶向的核素显像逐渐成为显示成纤维细胞激活和纤维化形成的潜在工具。在冠状动脉结扎造成心肌梗死的啮齿类动物模型中应用^{68}Ga-FAP 抑制剂（FAP inhibitor，FAPI）-04 PET 显像，结果显示，在冠状动脉结扎后 6 d 损伤部位心肌的显像剂摄取明显增加；免疫组织化学检查和放射性自显影显示，PET 信号与梗死边缘区的 FAP 阳性肌成纤维细胞一致[66]。对接受^{68}Ga-FAPI PET 显像的癌症患者进行心肌 FAPI 摄取的间接研究示，在单因素分析中，左心室^{68}Ga-FAPI 的摄取与低射血分数密切相关（r^2 = 0.74，P<0.01），与年龄（r^2 = 0.15，P = 0.04）和冠状动脉疾病（r^2 = 0.16，P = 0.03）的相关性较弱但有统计学意义（图 5）[67]。另有研究表明，左心室^{68}Ga-FAPI 的摄取与超重［比值比（odds ratio，OR）= 2.6，P = 0.023）］、2 型糖尿病（OR = 2.9，P = 0.041）、铂类化疗史（OR = 3.0，P = 0.034）和胸部放射治疗（OR = 3.5，P = 0.024）等心血管危险因素有关联[68]。对非心血管适应证患者的^{68}Ga-FAPI PET/CT 图像的回顾性分析表明，局灶性动脉摄取显像剂与钙化呈负相关（r = −0.27，P< 0.01）[69]。有几项试图阐明 FAPI 显像在检测心肌梗死后心脏纤维化中的作用的临床试验正在进行中（NCT04803864，NCT04723953）。

2.细胞外基质显像。胶原蛋白，尤其是Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白，构成了纤维化组织的主体，因此已被用作纤维化显像的靶点。几种靶向不同类型胶原蛋白的 SPECT 和 PET 显像剂，包括^{99}Tc^{m}-collagelin[70]、^{68}Ga-collagelin[71]、^{64}Cu-胶原结合探针（collagen-binding probe，CBP）[72]和^{64}Cu-CBP8[73]，已被用于动物和人体研究以评估纤维化。然而，在心血管系统中使用这些探针的报道屈指可数。例如，在大鼠心肌梗死模型中，^{99}Tc^{m}-collagelin 探针在组织学证实的纤维化区域摄取增高[70]。需要更多的研究来确定这些显像剂在心血管纤维化显像中的作用。鉴于 MMPs 在细胞外基质重塑中的作用，MMP 靶向显像也可能为心血管疾病纤维化过程提供有价值的信息。

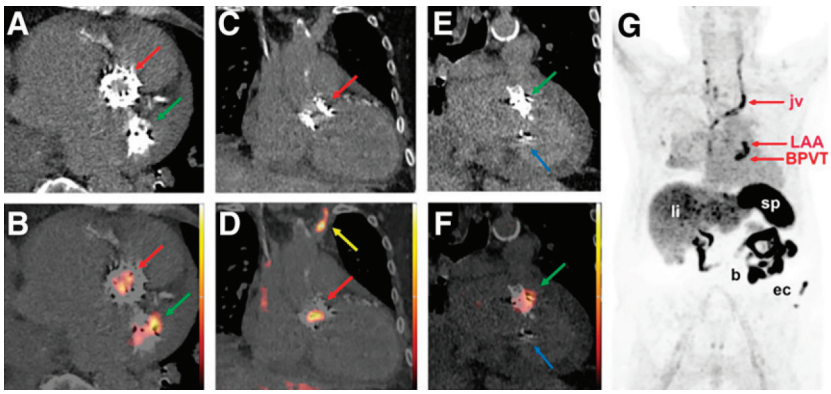

图 4　^{18}F-糖蛋白 1（GP1）PET/CT 检测血栓。A～F.轴位（A 和 B）、冠状位（C 和 D）和矢状位（E 和 F）平扫 CT（上）和相应的^{18}F-GP1 PET/CT 图像（下）示生物瓣膜（BPVT）、左心耳（LAA）和左颈静脉血栓（jv）；G.^{18}F-GP1 PET 最大密度投影（MIP）图示该患者显像剂分布；b＝肠道，ec＝外部污染，li＝肝，sp＝脾（引自文献 56）

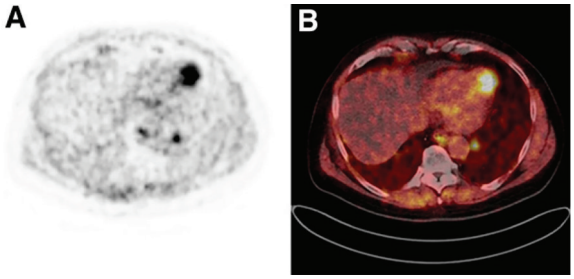

图 5　^{68}Ga-成纤维细胞活化蛋白抑制剂(FAPI)PET/CT 检测心肌成纤维细胞活化图像。轴位^{68}Ga-FAPI PET(A)和^{68}Ga-FAPI PET/CT(B)示甲状腺乳头状癌患者左心室显像剂摄取(引自文献 67)

3.心血管钙化的^{18}F-NaF PET 显像。动脉和心脏瓣膜异常钙化是由血管平滑肌细胞和瓣膜间质细胞的成骨性分化驱动的。钙化在心血管疾病病理中的作用复杂。在冠状动脉中,微钙化被认为是易损斑块的典型特征,而大钙化可能与斑块稳定性有关[74]。在瓣膜疾病中,钙化能够直接导致瓣膜功能障碍。因此,钙化检测有潜力成为诊断心血管疾病及预后判断的工具。尽管 CT 可以检测已确定已成型的宏观钙化灶,但^{18}F-NaF PET 最近已成为检测钙化过程的前景工具。氟化物通过离子交换作用与钙化组织中的羟基磷灰石结合。微钙化比大钙化具有更大的单位质量表面积,与^{18}F-NaF 结合后能够产生更强烈的信号[74]。最近的研究表明,近期急性冠状动脉综合征后,致病斑块中^{18}F-NaF 的摄取量增加[75];对几项观察性研究的分析表明,^{18}F-NaF 可能能够预测冠状动脉疾病患者未来发现心肌梗死的风险[76]。^{18}F-氟化物显像在预测未来心血管事件风险方面的作用正在进行临床试验研究(PREFFIR,NCT02278211)。

^{18}F-NaF PET 在瓣膜钙化显像方面具有潜在的临床应用价值。在主动脉瓣钙化狭窄和二尖瓣钙化患者中,瓣膜^{18}F-NaF PET 信号与 CT 显示的钙化严重程度相关。此外,瓣膜上的^{18}F-NaF PET 信号能够预测宏观钙化的发展,早于 CT 数年[77-79];且^{18}F-NaF 的摄取程度与钙化进程速度有关,与 CT 的基线钙化评分无关[77]。最近的几篇综述对^{18}F-NaF PET 在心血管病理生理学、血管(颈动脉和冠状动脉粥样硬化、腹主动脉瘤)和瓣膜疾病及其治疗反应评估的应用方面进行了更详细的讨论[80-81]。

四、用于心肌淀粉样变显像的分子探针

淀粉样变通过淀粉样原纤维的细胞外积累影响多个器官系统。这些不溶性原纤维的形成是各种前体蛋白的错误折叠和聚集的结果,其中许多前体蛋白是血浆的正常成分。心脏受累常见于 2 种最常见的淀粉样变,即转甲状腺素淀粉样变(amyloidosis, transthyretin amyloidosis, ATTR)和免疫球蛋白轻链淀粉样变(light chain amyloidosis, AL)。核医学显像在 ATTR 和 AL 心肌病的诊断中发挥着关键作用。早期准确检测这些情况对于给予有效但有时限性的治疗方法非常重要。ATTR 心肌病可以通过使用^{99}Tc^{m} 标记的双膦酸盐衍生物的平面或 SPECT 图像的半定量分析进行无创诊断,该显像剂最初用于骨显像。^{99}Tc^{m}-焦磷酸盐在美国使用最多,而^{99}Tc^{m}-羟亚甲基二膦酸盐(hydroxymethylene diphosphonate, HMDP)和^{99}Tc^{m}-3,3-二膦酰基-1,2-丙二羧酸(3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid, DPD)在欧洲更为常用。虽然很难进行直接比较,但通常认为这些探针具有相似的诊断效能。在 1 项针对疑似心肌淀粉样变患者的多中心研究中,^{99}Tc^{m} 标记的双膦酸盐衍生物显像对组织学证实的 ATTR 的诊断灵敏度超过 99%,特异性为 86%,假阳性与 AL 低摄取显像剂有关[82];值得注意的是,2 级和 3 级显像剂摄取并结合尿或血清单克隆蛋白阴性结果,对 ATTR 的诊断特异性和阳性预测价值为 100%。

最初开发用于阿尔茨海默病相关脑淀粉样斑块显像的 PET 显像剂已被用于检测心肌淀粉样变。^{11}C-匹兹堡化合物 B(Pittsburgh compound B, PIB)[83]、^{18}F-florbetapir[84] 和^{18}F-florbetaben[85]已被证明了在 AL 和 ATTR 心肌病中的潜在诊断效用。^{18}F-flutemetamol 是 1 种^{11}C-PIB 的^{18}F 标记类似物,也被研究用于心肌淀粉样变显像,尽管近期的研究对其灵敏度提出了质疑[86]。^{18}F-florbetapir 和^{18}F-florbetaben 正处于临床评估阶段。总之,基于 PET 的心肌淀粉样变显像不仅具有诊断价值,还能定量评估淀粉样蛋白负荷,例如将淀粉样负荷与预后[83]或新兴疗法的疗效[85]相关联。^{11}C 的半衰期较短,使其限制于配备回旋加速器的单位使用,因此^{18}F 类显像剂具有更大的临床应用潜力。

五、结论和未来展望

分子显像有望在临床心血管医学中发挥越来越重要的作用。尽管许多具有潜在心血管应用的探针已在临床前和临床研究中进行了评估,但迄今为止只有少数几种得到了主流临床应用。除了探针开发的技术和性能相关要求外,临床应用还需要明确其诊断价值,并证明其有超出现有临床显像技术的附加价值。此外,新型探针的临床应用市场必须足够大,以保证其最初的研发成本是合理的;这一问题可以通过针对关键的、通用的疾病生理过程而不是特定的疾病来解决。尽管新型探针进入临床应用的障碍颇多,但心血管显像整体发展趋势是反映病变的分子特征和指导个性化治疗,新型探针的临床需求正在增加。化学、仪器和数据分析等领域的技术进步正在促进探针的发展,以解决目前众多未能满足的临床需求。本文参考文献具体见 http://jnm.snmjournals.org。

(收稿日期:2022-11-03)