

## · 继续教育 ·

## 心血管器械感染的分子影像: 针对细菌或宿主病原体免疫反应?

常智 董薇 牟甜甜(译) 张晓丽(审校)

首都医科大学附属北京安贞医院核医学科 100029

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2020, 61(3): 319-326

Molecular imaging of cardiovascular device infection: targeting the bacteria or the host-pathogen immune response?

Wengen Chen, Vasken Dilsizian

Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland

Corresponding author: Wengen Chen, Email: wchen5@umm.edu

原文 DOI: 10.2967/jnumed.119.228304

**【摘要】** 快速、准确诊断心血管器械感染仍是临床的一大挑战。解剖影像技术,如超声心动图、心脏 CT 或 CT 血管造影术是临床疑似心内膜炎的一线检查。其能检出赘生物和瓣膜周边并发症。既往研究表明,<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 功能影像与解剖影像相比,具有独特优点。其可在发生形态学损伤前诊断早期心脏器械感染,并识别感染源或在体内其他部位的细菌栓子。尽管<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 的异常结果已作为器械相关和人工瓣膜心内膜炎的主要诊断标准,被纳入到 2015 年的欧洲心脏病学会指南,但美国指南尚未纳入这一标准。除了这些临床可用的影像学手段,研究者们还致力于开发靶向细菌的示踪剂用于特异性感染显像,包括细菌麦芽糖糊精转运体、细菌胸苷激酶、抗生素、抗菌肽、细菌抗体、噬菌体和细菌 DNA/RNA 杂交核苷酸寡聚物的示踪剂。在上述示踪剂中,放射性标记的抗生素已在人体中进行了研究,但未能成功在临幊上用于感染显像。其余大多数示踪剂仅在实验动物中进行了研究。本文比较了解剖和功能影像在心脏器械感染中的作用,并讨论了<sup>18</sup>F-FDG 和细菌靶向示踪剂的优缺点。

**【关键词】** 脱氧葡萄糖;PET/CT;细菌;感染;麦芽糖糊精转运体;心血管器械

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210330-00087

细菌感染是全球性的健康问题,具有高死亡率和发病率。但如果能早期诊断,细菌感染是可以被治疗的。植入电子或假体类心脏器械的患者,由于高龄、并发症等原因,更易被感染<sup>[1-2]</sup>。心脏起搏器、除颤器、人工瓣膜和左心室辅助装置等心血管器械的植入量持续增长<sup>[3]</sup>。而感染是植入器械的主要并发症之一,且通常进展迅速。若不及早进行诊断和治疗,可能会危及生命<sup>[4]</sup>。另一方面,过度诊断感染往往会导致不必要的移除和重新植入器械,从而增加住院时间和死亡率,造成巨大的社会和医疗负担。因此,准确和快速诊断心血管器械感染对患者管理和治疗决策至关重要。心脏器械感染,特别是与器械相关的心内膜炎的临床诊断,涉及包括心脏病专家、传染病医师、微生物学专家和影像学专家在内的多学科团队<sup>[5]</sup>。影像技术在定位和诊断心血管器械感染以及疗效监测方面发挥着至关重要的作用。其中有基于解剖的经胸廓超声心动图或经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)、心电门控心脏 CT 或 CT 血管造影(CT angiography, CTA)和基于功能的以核素显像为主的影像技术,如<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)PET/CT 和<sup>111</sup>In 或<sup>99m</sup>Tc 标记的自体白细胞 (white blood cell, WBC)SPECT/CT 显像。这些影像技术根据宿主对感染性病

原体炎性免疫反应的形态和功能变化来可视化诊断感染。本文调查了基于解剖(TEE、CT)和功能(PET/CT、WBC 显像)的影像技术在诊断心脏器械感染中的作用,并讨论了在研影像技术(如细菌靶向显像)的优缺点。基于已有的报道,本文建议明智地使用<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 评估心脏器械感染。

### 一、解剖影像技术

基于解剖学的影像技术常用于诊断心血管器械感染。超声心动图和心脏 CT/CTA 是 2014 年美国心脏协会/美国心脏病学会指南<sup>[6]</sup> 和 2015 年欧洲心脏病学会指南<sup>[7]</sup> 推荐的诊断器械相关和人工瓣膜心内膜炎的一线影像学检查。近期欧洲感染性心内膜炎注册结果显示,99.8% 的患者接受了超声心动图检查,TEE 更常用于人工瓣膜心内膜炎患者<sup>[8]</sup>,其中 89.1% 的患者以超声心动图异常为主要诊断标准<sup>[8]</sup>。超声心动图,特别是 TEE 能检测瓣膜赘生物,也能评估瓣膜周边并发症(穿孔、假性动脉瘤、瘘管和瓣膜破裂),其准确性得到认可<sup>[9]</sup>。TEE 结果也能预测栓塞事件<sup>[10]</sup>。但由于存在金属环相关的声学阴影伪影,TEE 可能漏诊高达 30% 的人工瓣膜心内膜炎<sup>[11]</sup>。与 TEE 相比,心脏 CT/CTA 评估瓣膜周边并发症的灵敏度高,是更好的选择<sup>[12]</sup>。然而,当这 2 种方法用于检测感染晚期形态学改变时,其结果通常是非特异性

的,且受到器械外来物质成分伪影的影响。TEE 仅限于评价心内器械元件,不能用于评价器械的其他部分,甚至不能评价右心室。尽管 CT 可以评估心脏植入式电子器械囊袋和导线的感染情况,但不能评估身体其他部位的潜在感染源或感染性栓塞部位,而这些情况对于临床治疗至关重要。因此,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 和放射性标记 WBC 等功能影像被用于提高心脏器械感染的诊断。此外,诸如细菌靶向示踪剂等其他策略正在实验动物中进行积极研究,以期将其应用于临床。

## 二、功能影像技术

<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 和<sup>111</sup>In 或<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的 WBC SPECT/CT 显像是诊断心脏器械感染的功能影像技术。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 或 WBC 显像结果异常,已被欧洲心脏病学会的指南列为诊断心内膜炎的主要影像学标准,但美国的指南尚未将其纳入<sup>[7]</sup>。既往研究表明,考虑到<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在评估心血管器械感染方面的功能和全身影像学特征,与 TEE 和 CTA 相比,其具有以下优势:(1)能在 TEE 和 CT 可诊断的形态学病变发生前更早地诊断感染;(2)当 TEE 和 CTA 结果不确定或模棱两可时,能够提供代谢证据来明确诊断;(3)能够诊断位于心脏外部器械的感染,如起搏器和(或)除颤器囊袋和导线,或左心室辅助装置的传动系统,这超出了 TEE 和 CTA 的探测范围;(4)能够对体内心脏外的其他脏器进行显像,寻找原发性感染源或感染性栓子<sup>[13-14]</sup>。图 1 为 3 例感染患者的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像,感染部位分别位于心脏植入电子器械囊袋、人工瓣膜和左心室辅助装置。在一篇系统综述中,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 诊断心脏植入电子器械囊袋内感染的灵敏度为 73%~100%,特异性为 71%~100%<sup>[15]</sup>。另一篇 meta 分析也报道了类似结果,综合灵敏度为 87%,特异性为 94%<sup>[16]</sup>。对于器械相关或人工心内膜炎的诊断,有研究表明,在修订的 Duke 标准中加入<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 阳性作为主要诊断标准,可使诊断灵敏度从 52%~70% 提高到 91%~97%,诊断特异性没有降低<sup>[17-18]</sup>。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 能改变高达 35% 的临床疑似心内膜炎患者的治疗<sup>[19]</sup>。在左心室辅助装置感染方面,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 不仅能精准定位左心室辅助装置动力传动系统或中心部件感染的部位和程度<sup>[20]</sup>,在预测临床进展和结果方面也优于 CT(图 2)<sup>[21]</sup>。WBC SPECT/CT 对器械感染的诊断灵敏度低于<sup>18</sup>F-FDG PET/CT,但具有较高的特异性<sup>[22]</sup>,而<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 和 WBC 显像可为心血管器械感染提供更准确的诊断<sup>[23]</sup>。但是,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在心脏器械感染检查中的临床应用较少。欧洲感染性心内膜炎注册数据显示,仅有 16.6% 的患者进行了<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检查。其中<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对人工瓣膜膜内膜炎(62.5%)的灵敏度高于自体瓣膜(28.0%)和器械相关的心内膜炎(16.3%)<sup>[8]</sup>。在美国,使用<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像评价心脏器械感染的情况可能更低,因为美国指南尚未批准使用<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像,目前也没有对感染或炎性反应显像进行医保报销。虽然大多数使用<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 治疗心脏器械感染的研究是回顾性研究,但目前的临床实践和专家共识均支持在心血管器械感染的检查中明智地使用<sup>18</sup>F-FDG PET/CT<sup>[24-25]</sup>。

表 1 比较解剖(TEE 和 CT/CTA)和功能(<sup>18</sup>F-FDG PET/CT、WBC 显像)影像技术用于心血管器械感染评估的优缺点。

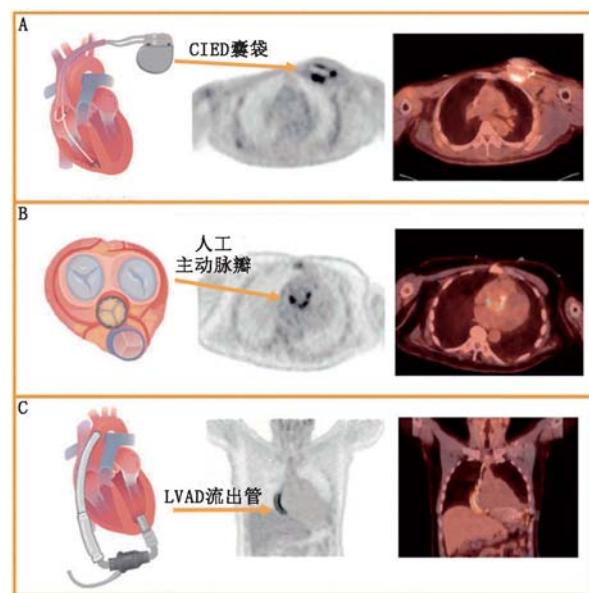


图 1 心脏器械感染示意图[器械示意图(左),<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG)PET 显像图(中)和 PET/CT 显像图]<sup>[14]</sup>。A.心脏植入式电子器械(CIED),左上胸壁囊袋下<sup>18</sup>F-FDG 高摄取,与囊袋深部感染相符;B.心脏人工瓣膜,主动脉瓣旁<sup>18</sup>F-FDG 高摄取,与瓣膜内心内膜炎相符;C.左心室辅助装置(LVAD),纵隔左心室流出管<sup>18</sup>F-FDG 高摄取,与左心室中心感染相符(转载获许可)

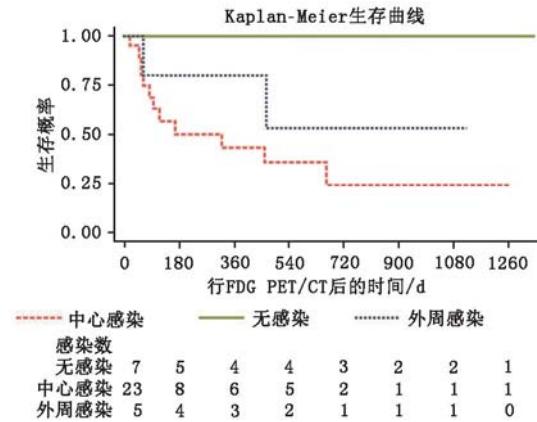


图 2 LVAD 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线<sup>[21]</sup>。根据<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 诊断,将患者按左心室无感染、外周感染和中心感染进行分组;中心感染组的死亡率明显高于外周感染组,未感染患者无死亡( $P<0.03$ , log-rank 检验)

## 三、细菌靶向的示踪剂

为了对细菌感染进行特异性显像,研究者致力于开发能够直接靶向可疑感染部位细菌病原体的示踪剂,包括细菌代谢物质(如碳水化合物和核苷)、抗生素、抗菌肽、细菌抗体、噬菌体和细菌 DNA/RNA 混合核苷酸寡聚体。在这些示踪剂中,放射性标记的抗生素,特别是<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-环丙沙星,已经在临床试验中进行了广泛的研究,但没有成功的临床转化。其他的,如以麦芽糖糊精为基础的示踪剂,仍主要处于实验研究阶段,临床前景不尽相同。

1. 细菌代谢物质。(1) 碳水化合物。不同于葡萄糖(<sup>18</sup>F

表 1 心血管器械感染的解剖和功能影像技术比较

| 影像技术                       | 优点   | 缺点  |
|----------------------------|--|---|
| TEE/TTE                    | 感染性心内膜炎的一线显像<br>检测血管增生和瓣膜周边并发症<br>评估瓣膜功能<br>预测栓塞风险         | 阴影伪影/漏检病灶<br>不能鉴别感染和非感染的赘生物<br>不能评估右侧心脏和胸壁 CIED 囊袋和导联 |
| 心脏 CT                      | 感染性心内膜炎的一线显像<br>能检测大赘生物<br>评估瓣膜周围并发症优于 TEE<br>检测胸壁 CIED 感染 | 具有金属伪影, 非特异性结果<br>对小赘生物较不敏感<br>不适用于胸外评估               |
| <sup>18</sup> F-FDG PET/CT | 显像灵敏度高<br>能早期诊断<br>评估心脏外的感染<br>提供宿主免疫应答的信号                 | 炎性反应结果存在假阳性<br>对小赘生物较不敏感                              |
| WBC 显像                     | 特异性高<br>评估心脏外的感染   | 具有中度的灵敏度<br>操作耗时                                      |

注:CIED 为心脏植入式电子器械,FDG 为脱氧葡萄糖,TEE/TTE 为经食管/胸廓超声心动图,WBC 为白细胞

标记的 FDG 类似物)可被哺乳动物细胞和微生物使用,某些类型的多糖(如麦芽糖糊精)只能通过麦芽糖糊精转运体被细菌摄取和使用<sup>[26]</sup>。麦芽糖糊精转运蛋白属于三磷酸腺苷结合盒转运蛋白家族,仅在细菌中表达,不在哺乳动物细胞中表达<sup>[26]</sup>。这使其成为特异性细菌感染显像的一个有吸引力的靶点。细菌麦芽糖糊精转运蛋白可以转运葡萄糖单位从 2(麦芽糖)到 7(麦芽七糖)的麦芽糖糊精<sup>[27]</sup>。麦芽糖糊精的非还原端用于最初与转运蛋白结合,而还原端用于体外转运<sup>[28]</sup>。由于细菌的麦芽糖糊精转运体通常能耐受还原端的结构修饰和替换,标记可以在还原端进行<sup>[29]</sup>。同时,麦芽糖糊精的非还原端和还原端分别易被血浆  $\alpha$ -糖苷酶和  $\alpha$ -淀粉酶降解<sup>[29]</sup>,导致示踪剂在血液中的稳定性不佳,显像时间窗窄。设计该类示踪剂用于显像时,应该考虑到这一局限性。某些麦芽糖糊精,如麦芽三糖对  $\alpha$ -淀粉酶具有天然抗性。而麦芽二糖等其他麦芽糖糊精则会被这种酶迅速降解<sup>[29]</sup>。已经成功合成多种荧光和<sup>18</sup>F 标记的麦芽糖糊精类示踪剂并完成动物实验,以评价其用于细菌特异性感染显像临床转化的潜在价值。这些示踪剂包括荧光-麦芽糖<sup>[30]</sup>、<sup>18</sup>F-麦芽六糖<sup>[31]</sup>、<sup>18</sup>F-麦芽糖<sup>[32]</sup>、<sup>18</sup>F-麦芽三糖<sup>[33]</sup>、<sup>18</sup>F-山梨醇<sup>[34]</sup>和<sup>18</sup>F-海藻糖<sup>[35]</sup>。

该领域的工作者始于 Ning 等<sup>[30-31]</sup>,他们首次合成了荧光标记的麦芽六糖和<sup>18</sup>F-麦芽六糖,分别用于细菌感染的光学和 PET 显像。这 2 种示踪剂均能显示大鼠大腿细菌感染,而对侧大腿经脂多糖诱导的炎性反应部位摄取很低,说明其有区分细菌感染和非细菌性炎性反应的潜力。对大鼠心脏囊袋感染的后续研究表明,这 2 种示踪剂均聚集在心脏囊袋感染部位,而不是松节油诱导的非细菌性炎性反应部位。但<sup>18</sup>F-FDG 在感染和炎性反应部位均有摄取(图 3)<sup>[36]</sup>。<sup>18</sup>F-麦芽六糖在生物膜模型中也有摄取,表明其可能用于检测生物膜感染<sup>[36]</sup>。荧光示踪剂主要在肝中

富集,在肾中摄取很低,提示该示踪剂通过肝胆排泄<sup>[36]</sup>。虽然<sup>18</sup>F-麦芽六糖在早期通过尿液大量排泄<sup>[36]</sup>,但尚未见荧光和<sup>18</sup>F 标记的麦芽六糖在血液中的稳定性的报道。人类和大鼠除在血浆淀粉酶活性方面具有差异外,示踪剂的药代动力学也可能不同。据笔者所知,目前还没有这 2 种示踪剂的临床研究被报道。

最近研究表明,新型示踪剂<sup>18</sup>F 标记的麦芽三糖在感染显像方面具有更好的药代动力学性质,如尿清除速率<sup>[33]</sup>。小鼠 PET 显像显示,<sup>18</sup>F-麦芽三糖富集在细菌诱导的肌肉感染部位,而在脂多糖诱导的炎性反应部位摄取很低,说明其对细菌感染具有特异性。尽管已有研究表明,麦芽三糖对  $\alpha$ -淀粉酶具有天然抗性<sup>[29]</sup>,但尚无对血液稳定性研究和人体研究的报道。

此外,其他麦芽糖糊精类示踪剂也已用于动物实验,但均存在一定的不足。例如,<sup>18</sup>F-麦芽糖也会在炎性反应部位积聚,需要考虑非特异性摄取<sup>[32]</sup>。<sup>18</sup>F-麦芽糖的放射性药代动力学不佳,主要通过肝排泄。<sup>18</sup>F-山梨醇只能针对革兰氏阴性肠杆菌特异性感染,因为山梨醇只能被革兰氏阴性肠杆菌代谢<sup>[34]</sup>。<sup>18</sup>F-海藻糖可能是分枝杆菌显像的特异性示踪和<sup>18</sup>F-海藻糖<sup>[35]</sup>。

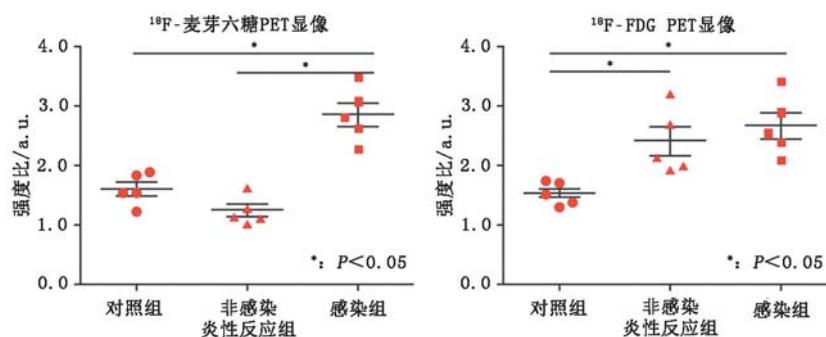


图 3 <sup>18</sup>F-麦芽六糖和<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG)在小鼠感染模型 PET 图像中的摄取比较<sup>[36]</sup>。在<sup>18</sup>F-麦芽六糖 PET 显像中,感染小鼠与对照组和非感染性炎性反应小鼠相比,示踪剂摄取明显增加;相比之下,在<sup>18</sup>F-FDG PET 显像中,感染组和非感染组的摄取与对照组相比,均有类似的显著增加,说明其缺乏特异性;a.u.为任意单位

剂<sup>[35]</sup>。

总之,尽管基于麦芽糖糊精的示踪剂研究,如<sup>18</sup>F-麦芽六糖和<sup>18</sup>F-麦芽三糖在细菌感染显像方面很有前景,但迄今为止发表的研究仅限于实验动物研究,缺乏临床转化数据。在将该类示踪剂应用于人体显像之前,还需要进行更多的研究,以解决诸如示踪剂在血液中的稳定性,特别是示踪剂的药代动力学等问题。

(2)核苷。非阿尿苷-5-碘尿嘧啶(fialuridine-5-iodouracil, FIAU)是细菌胸苷激酶核苷底物的类似物,但不会被胸苷激酶磷酸化<sup>[37]</sup>。<sup>124</sup>I-FIAU 可显示野生型大肠杆菌诱导的小鼠感染,而对胸苷激酶缺失突变株诱导的感染不能进行显像,表明其具有对细菌胸苷激酶的特异性<sup>[37]</sup>。但是,并非所有的细菌都有与 FIAU 结合的胸苷激酶。例如,铜绿假单胞菌和诺卡菌由于缺乏胸苷激酶而不摄取 FIAU<sup>[38]</sup>,从而限制了<sup>124</sup>I-FIAU 显像在广谱细菌感染中的应用。一项采用<sup>124</sup>I-FIAU 评估人工关节感染的人体研究显示,该示踪剂缺乏特异性,可能与宿主线粒体缺乏胸苷激酶代谢有关<sup>[39]</sup>,导致图像本底,特别是肌肉摄取较高,限制了其临床应用。

2.抗生素。抗生素可被细菌特异性结合并摄取,因此研究者对其进行放射性标记,以评价标记的抗生素在细菌感染显像方面的潜力。在近 20 年被测试的诸多放射性标记的抗生素中<sup>[40]</sup>,对<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的环丙沙星研究最广泛,且已在大型临床试验中进行了细菌感染显像的评估。环丙沙星是喹诺酮类抗生素的类似物。喹诺酮是一种广谱抗生素,通过与细菌 DNA 旋转酶结合,抑制细菌 DNA 合成。早期临床研究表明,与放射性标记 WBC 显像相比,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-环丙沙星更适合感染显像,但具有较高的假阴性<sup>[41]</sup>。在随后的大型多中心临床试验中,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-环丙沙星可能由于在非感染性炎性反应部位的富集,导致特异性不佳<sup>[42]</sup>。<sup>18</sup>F 标记的环丙沙星也已用于 PET 显像<sup>[43]</sup>。研究表明,尽管<sup>18</sup>F 标记的环丙沙星在感染组织中摄取增高,但随后被清除。这可能由于局部血流和血管通透性增强,而不是环丙沙星与细菌的特异性结合<sup>[43]</sup>。此外,新型细菌对环丙沙星的耐药性也需要被关注,因为其可能导致图像的假阴性<sup>[44]</sup>。除了环丙沙星,许多其他抗生素已被标记和测试<sup>[40]</sup>。遗憾的是,尚无对细菌感染具有高特异性的放射性标记的抗生素的报道。因此,尽管放射性标记的抗生素特别是<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 或<sup>18</sup>F 标记的环丙沙星,已在实验动物和人体中进行了广泛的研究,但由于其非特异性和低灵敏度,尚未应用于临床。此外,没有关于放射标记的抗生素显像用于心血管器械感染动物模型或人体的报道。

3.抗菌肽。为克服放射性标记抗生素的非特异性和细菌耐药的不足,一些抗菌肽已被标记用于特异性细菌感染显像。例如,有研究对合成肽泛醌 29-41 进行放射性标记,用于细菌感染显像。动物研究表明,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-泛醌 29-41 富集于细菌感染部位,但在非细菌炎性反应部位摄取低<sup>[45]</sup>。小型临床试验表明,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-泛醌 29-41 的特异性为 80%~100%<sup>[46-47]</sup>。泛醌与细菌的结合是由其正电荷启动并介导的,其与细菌壁中的负电荷磷脂相互作用<sup>[48]</sup>。该机制引起了研究者对泛醌-细菌结合强度和特异性的担忧。此外,泛醌还可以与真菌结合,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-泛醌 29-41 可能无法区分细菌感染和真菌感染<sup>[49]</sup>。<sup>68</sup>Ga 标记的泛醌 29-41 也被用于 PET 显像,获得类似

结果<sup>[50]</sup>。与放射性标记的抗生素类似,放射性标记的抗菌肽不太可能用于临床转化。

4.细菌抗体。放射标记抗体是最早应用于细菌感染显像的方法之一。放射性标记(<sup>111</sup>In 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>)的人类免疫球蛋白的早期动物研究表明,尽管示踪剂在感染部位的摄取要远高于炎性反应部位,但这可能是因为血管通透性增强和非特异性 Fc 片段与聚集感染部位的免疫细胞结合所致<sup>[51]</sup>。为了克服与 Fc 区域相关的非特异性结合,研究者设计了不含 Fc 区域的放射性标记抗体片段,如 Fab' 片段,但未成功<sup>[51]</sup>。抗原特异性单克隆抗体也用于研究<sup>[52]</sup>,但单克隆抗体仅针对具有相同抗原的特定菌株或细菌种类,因此在检测广谱细菌感染方面作用受限。除了非特异性的劣势,放射性标记抗体还有血池清除缓慢和图像质量差等局限性,使其用于对指导临床即刻治疗至关重要的快速诊断感染的可能性很小。因此,尽管进行了多种尝试,但尚无基于抗体的在感染方面具有优越药代动力学性质的放射性示踪剂。

5.噬菌体和细菌 DNA/RNA 杂交核苷酸低聚体。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的噬菌体<sup>[53]</sup>和放射性标记的细菌 DNA/RNA 杂交核苷酸低聚物<sup>[54-55]</sup>等其他类型示踪剂也已进行了细菌特异性感染显像的评价研究。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的噬菌体是一种专门感染细菌但不感染哺乳动物细胞的病毒,放射性标记的细菌 DNA/RNA 杂交核苷酸低聚物则专门针对病原体中的细菌 DNA 或 RNA。至少在理论上,上述探针颇具吸引力。但研究尚处于初级阶段。

#### 四、<sup>18</sup>F-FDG 和细菌靶向示踪剂用于感染显像的注意事项

鉴于感染显像的重要临床价值,开发一种灵敏度和特异性均高、且能快速准确诊断心血管器械感染的影像学工具势在必行。与解剖影像技术相比,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 可以更早、更灵敏地诊断心血管器械感染,并能识别心脏外的感染源或感染性栓子,这对患者的治疗至关重要。因此,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 被欧洲心脏病学会推荐用于诊断心脏器械相关和人工瓣膜导致的心内膜炎<sup>[7]</sup>。尽管<sup>18</sup>F-FDG 具有在非特异性炎性反应部位富集的缺点<sup>[56-57]</sup>,但通过掌握<sup>18</sup>F-FDG 摄取的特点,可以在一定程度上区分感染和炎性反应:感染部位对<sup>18</sup>F-FDG 的摄取通常是不均匀的,局部病灶摄取增高,而炎性反应区域<sup>18</sup>F-FDG 的分布比较均匀,摄取值比较低<sup>[58-59]</sup>。此外,有关器械材料(金属或生物假体)和外科技术(使用粘连胶或抗钙化材料)的临床信息也有助于鉴别诊断。例如机械假肢中使用的手术粘合剂<sup>[60]</sup>、对生物假体组织进行抗钙化治疗时使用的 α-氨基油酸会导致对<sup>18</sup>F-FDG 的特征性摄取:手术后早期为低摄取,但在术后 6 个月为均质性高摄取,甚至可能持续 1 年或更长时间<sup>[61]</sup>。近期研究表明,结合临床联合指标可显著提高<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像对假性心内膜炎的诊断准确性<sup>[62]</sup>。如果感染和炎性反应可以通过对<sup>18</sup>F-FDG 的摄取特点和手术信息进行一定程度的鉴别诊断,那么对<sup>18</sup>F-FDG 的非特异性摄取或可成为其诊断感染的独特特征:诊断感染的高灵敏度和低漏诊率(低假阴性率)。

感染部位的<sup>18</sup>F-FDG 信号代表宿主-病原体的整体免疫反应,反映了潜在感染的严重程度。此外,全身显像中对肝、脾和骨骼中<sup>18</sup>F-FDG 的摄取和分布提供了机体网状内皮系统激活状态的信息,代表了机体对感染的全身反应。因此,<sup>18</sup>F-

FDG PET/CT 显像结果反映了感染的严重程度和机体的整体免疫反应情况。与诊断本身的准确性相比,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像结果对于指导患者治疗决策更为重要<sup>[63]</sup>。因此,PET/CT 显像结果在指导患者治疗方案制定和预测预后方面的价值可能更为可靠。<sup>18</sup>F-FDG 显像的阴性结果提示没有感染(真阴性)或轻度感染(但假阴性基于标准诊断),可能需要保守的抗生素治疗而不需取出器械。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像的阳性结果(根据摄取模式和手术史排除炎性反应)提示感染,需要完整取出器械。换言之,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 可能有潜力定量评估感染的严重程度,并指导患者治疗方案的制定,而不是只用于诊断心脏器械感染。这一假设得到了此前几项研究的支持,尽管纳入研究的患者样本数相对较少<sup>[64-65]</sup>。

另一方面,细菌靶向示踪剂只能检测特定细菌本身,不能提供有关感染严重程度和人体免疫反应的信息。虽然研制针对细菌显像示踪剂的主要目的是提供对感染的特异性诊断,但遗憾的是,许多细菌特异性示踪剂也可以聚集在非特异性炎性反应部位,具有不利于感染显像的放射性药代动力学特征。不同种类的示踪剂均存在各自的局限性。

抗生素和抗菌肽可以在低浓度下杀灭或抑制细菌的生长。因此,抗生素和抗菌肽类示踪剂在细胞内聚集的信号比较低,且缺乏信号的放大机制,限制了对信号探测的灵敏度。虽然与细菌的结合是特异性的,但由于血管通透性增加和清除缓慢,这些示踪剂在炎性反应部位也有摄取<sup>[43]</sup>。显像前的抗生素治疗也会显著降低细菌的生存能力和细菌载量,进一步降低诊断灵敏度<sup>[41]</sup>。细菌抗生素耐药性也可能导致假阴性结果<sup>[44]</sup>。因此,这些示踪剂也不太有可能最终在临床中用于对细菌的感染显像。

基于抗体的示踪剂主要用于肿瘤显像。放射标记抗体存在靶组织摄取低、非特异性结合(与 Fc 片段相关)、由于排泄缓慢导致的血池本底高和图像质量差等问题。同样的问题也存在于采用放射性标记细菌抗体的感染显像<sup>[51-52]</sup>。

以 FIAU 为靶点的细菌胸苷激酶也可被哺乳动物细胞的线粒体激酶磷酸化,因此,研究者担忧其非特异性的局限性不利于临床转化<sup>[38-39]</sup>。基于噬菌体和细菌 DNA/RNA 杂交核苷酸低聚体的示踪剂尚处于研发的早期阶段,在概念上具

有吸引力<sup>[53,55]</sup>。

不同于上述示踪剂,细胞对麦芽糖糊精示踪剂的摄取由细菌麦芽糖糊精转运体主动介导,与<sup>18</sup>F-FDG 由葡萄糖转运体介导的机制类似。在转运体的持续内化作用下,麦芽糖糊精示踪剂可以在细胞内达到高浓度,实现检测的高灵敏度<sup>[29]</sup>。同时,部分麦芽糖糊精类示踪剂,如<sup>18</sup>F-麦芽三糖可以经肾对其进行高效快速排泄<sup>[33]</sup>。但并非所有的麦芽糖糊精转运靶向示踪剂都具有排泄快和优良的放射性药代动力学特征。如<sup>18</sup>F-麦芽糖主要通过肝胆途径排泄,肾排泄极少,因此不适用于感染显像<sup>[32]</sup>。根据已报道的麦芽糖糊精转运靶向示踪剂的动物研究结果,<sup>18</sup>F-麦芽三糖最有希望用于临床转化<sup>[33]</sup>。然而,不同于<sup>18</sup>F-FDG 被滞留在细胞内,<sup>18</sup>F-麦芽三糖在细菌内的代谢尚不明确。目前还不清楚<sup>18</sup>F 是滞留在细菌内部,还是在<sup>18</sup>F-麦芽三糖降解后流出或扩散出细胞。此外,其在血液中的稳定性也是未知的。因此,需要更多的研究来探索其临床转化的潜力。表 2 总结和比较了<sup>18</sup>F-FDG 和其他细菌靶向示踪剂的主要研究结果。

### 五、PET 细菌靶向示踪剂面临的技术挑战

除了细菌靶向示踪剂的固有局限性,上述示踪剂在采用 PET 进行的感染显像方面还存在以下挑战:感染的临床情况复杂(包括经验性抗生素治疗和生物膜的形成),当前 PET 设备检测小病灶或放射性计数较低病灶的能力有限。对于任何疑似心脏器械感染的患者,通常在确诊前就开始经验性抗生素治疗。<sup>18</sup>F-FDG 显示,与宿主免疫应答信号相比,该治疗会显著降低细菌信号。此外,心脏器械感染通常与生物膜的形成有关,生物膜的形成限制了抗生素和抗体等示踪剂的渗透<sup>[66]</sup>。虽然初步的动物实验表明<sup>18</sup>F-麦芽三糖能穿透生物膜<sup>[33]</sup>,但还缺乏详细的研究。由于空间分辨率受限,大多数 PET 显像设备可能无法检测放射性计数低的小病灶。此外,这些示踪剂不能进入被免疫细胞吞噬的胞内菌。数据采集过程中的心脏和呼吸运动会带来进一步的技术挑战。当这些细菌靶向示踪剂被应用到临床时,这些问题需要得到解决<sup>[67]</sup>。

### 六、结论

在细菌感染显像方面,直接靶向细菌的示踪剂被认为比<sup>18</sup>F-FDG 更具特异性。然而,大多数细菌靶向示踪剂也会

表 2 <sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG)与细菌靶向示踪剂的比较

| 示踪剂                              | 靶点      | 研究对象 |   | 主要结果                        |
|----------------------------------|---------|------|---|-----------------------------|
|                                  |         | 动物   | 人 |                             |
| <sup>18</sup> F-FDG              | Glut    | 是    | 是 | 早期灵敏诊断心脏和心外部位感染;根据严重程度指导治疗  |
| MDT 靶向示踪剂                        |         |      |   |                             |
| <sup>18</sup> F-麦芽三糖             | MDT     | 是    | 否 | 在大鼠心脏器械感染模型上进行实验;能区分感染和炎性反应 |
| <sup>18</sup> F-麦芽六糖             | MDT     | 是    | 否 | 在小鼠肌肉感染模型上进行实验;能区分感染和炎性反应   |
| <sup>18</sup> F-麦芽糖              | MDT     | 是    | 否 | 小鼠中次优的放射性药物                 |
| <sup>18</sup> F-海藻糖              | MDT     | 是    | 否 | 仅限于分枝杆菌                     |
| <sup>18</sup> F-山梨醇              | MDT     | 是    | 否 | 仅限于革兰氏阴性细菌                  |
| <sup>124</sup> I-FIAU            | TK      | 是    | 是 | 在炎性反应中有非特异性摄取;未实现临床转化       |
| 抗生素( <sup>99</sup> Tcm-环丙沙星)     | DNA 促旋酶 | 是    | 是 | 低灵敏度,非特异性摄取;未实现临床转化         |
| 抗菌肽( <sup>99</sup> Tcm-泛醌 29-41) | 先天免疫    | 是    | 是 | 低灵敏度,非特异性摄取;未实现临床转化         |
| 抗体                               | 抗原      | 是    | 是 | 血池清除慢,非特异性摄取,图像质量差;未实现临床转化  |

注:FIAU 为非阿尿昔-5-碘尿嘧啶,Glut 为葡萄糖转运蛋白,MDT 为麦芽糖糊精转运体,TK 为胸苷激酶

在炎性反应部位有非特异性聚集。此外,大多数细菌示踪剂由于没有体外信号放大机制、之前的抗生素治疗和生物膜不渗透性等原因,灵敏度较低。其中,<sup>18</sup>F-麦芽三糖等基于麦芽糖糊精的示踪剂可能是个例外。它们可以通过麦芽糖糊精转运体在体内的连续聚集,实现信号扩增,因而对细菌的探测具有高灵敏度。然而,目前数据仅限于动物的早期实验研究,尚不清楚是否可以成功应用于临床。另一方面,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像对感染的早期诊断灵敏度高,而<sup>18</sup>F-FDG 显像结果反映了感染的总体严重程度和机体对感染能力的免疫反应情况,这对于患者指导治疗决策更加可靠。既往的临床数据支持将<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 用于心血管器械感染显像。

## 参 考 文 献

- [1] Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States: 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58:1001-1006.
- [2] Tan EM, DeSimone DC, Sohail MR, et al. Outcomes in patients with cardiovascular implantable electronic device infection managed with chronic antibiotic suppression. *Clin Infect Dis.* 2017;64:1516-1521.
- [3] Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009—a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34:1013-1027.
- [4] Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, et al. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm.* 2010;7:1043-1047.
- [5] Erba PA, Pizzi MN, Roque A, et al. Multimodality imaging in infective endocarditis: an imaging team within the endocarditis team. *Circulation.* 2019;140:1753-1765.
- [6] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary—a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:2440-2492.
- [7] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36:3075-3128.
- [8] Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis: results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) Registry—a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40:3222-3232.
- [9] Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:202-219.
- [10] Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:1069-1076.
- [11] Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vandervueren S, Peetersmans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J.* 2007;154:923-928.
- [12] Grob A, Thuny F, Villacampa C, et al. Cardiac multidetector computed tomography in infective endocarditis: a pictorial essay. *Insights Imaging.* 2014;5:559-570.
- [13] Chen W, Kim J, Molchanova-Cook OP, Dilsizian V. The potential of FDG PET/CT for early diagnosis of cardiac device and prosthetic valve infection before morphologic damages ensue. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16:459.
- [14] Chen W, Sajadi MM, Dilsizian V. Merits of FDG PET/CT and functional molecular imaging over anatomic imaging with echocardiography and CT angiography for the diagnosis of cardiac device infections. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:1679-1691.
- [15] Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:e1-e14.
- [16] Juneau D, Golfram M, Hazra S, et al. Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography imaging in the diagnosis of cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10: e005772.
- [17] Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2374-2382.
- [18] Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography angiography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation.* 2015;132:1113-1126.
- [19] Orvin K, Goldberg E, Bernstein H, et al. The role of FDG-PET/CT imaging in early detection of extra-cardiac complications of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:69-76.
- [20] Kim J, Feller ED, Chen W, Dilsizian V. FDG PET/CT imaging for LVAD associated infections. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7: 839-842.
- [21] Kim J, Feller ED, Chen W, Liang Y, Dilsizian V. FDG PET/CT for early detection and localization of left ventricular assist device infection: impact on patient management and outcome. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:722-729.
- [22] Rouzet F, Chequer R, Benali K, et al. Respective performance of <sup>18</sup>F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med.* 2014;55:1980-1985.
- [23] Lancellotti P, Habib G, Oury C, Nchimi A. Positron emission tomography/computed tomography imaging in device infective endocarditis: ready for prime time. *Circulation.* 2015;132:1076-1080.
- [24] Chen W, Dilsizian V. FDG PET/CT for the diagnosis and management of infective endocarditis: expert consensus vs evidence-based practice. *J Nucl Cardiol.* 2019;26:313-315.
- [25] Dilsizian V, Achenbach S, Narula J. Adding or selecting imaging modalities for incremental diagnosis: a case study of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in prosthetic valve endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:1020-1021.
- [26] Boos W, Shuman H. Maltose/maltodextrin system of Escherichia coli: transport, metabolism, and regulation. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998;62:204-229.
- [27] Ferenci T. The recognition of maltodextrins by Escherichia coli. *Eur J Biochem.* 1980;108:631-636.

- [28] Oldham ML, Chen S, Chen J. Structural basis for substrate specificity in the Escherichia coli maltose transport system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110: 18132-18137.
- [29] Aixer A, Hermann S, Kehr G, et al. Harnessing the maltodextrin transport mechanism for targeted bacterial imaging: structural requirements for improved *in vivo* stability in tracer design. *ChemMedChem*. 2018; 13:241-250.
- [30] Ning X, Lee S, Wang Z, et al. Maltodextrin-based imaging probes detect bacteria *in vivo* with high sensitivity and specificity. *Nat Mater*. 2011;10:602-607.
- [31] Ning X, Seo W, Lee S, et al. PET imaging of bacterial infections with fluorine-18-labeled maltohexaose. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014;53:14096-14101.
- [32] Gowrishankar G, Namavari M, Jouannot EB, et al. Investigation of 6-[<sup>18</sup>F]-fluoromaltose as a novel PET tracer for imaging bacterial infection. *PLoS One*. 2014;9:e107951.
- [33] Gowrishankar G, Hardy J, Wardak M, et al. Specific imaging of bacterial infection using 6'-<sup>18</sup>F-fluoromaltotriose: a second-generation PET tracer targeting the maltodextrin transporter in bacteria. *J Nucl Med*. 2017;58:1679-1684.
- [34] Weinstein EA, Ordonez AA, DeMarco VP, et al. Imaging Enterobacteriaceae infection *in vivo* with <sup>18</sup>F-fluorodeoxysorbitol positron emission tomography. *Sci Transl Med*. 2014;6:259ra146.
- [35] Rundell SR, Wagar ZL, Meints LM, et al. Deoxyfluoro-d-trehalose (FDTre) analogues as potential PET probes for imaging mycobacterial infection. *Org Biomol Chem*. 2016;14:8598-8609.
- [36] Takemoto K, Ning X, Seo W, et al. Novel PET and near infrared imaging probes for the specific detection of bacterial infections associated with cardiac devices. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12: 875-886.
- [37] Bettegowda C, Foss CA, Cheong I, et al. Imaging bacterial infections with radiolabeled 1-(2'-deoxy-2'-fluoro-beta-D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:1145-1150.
- [38] Peterson KL, Reid WC, Freeman AF, et al. The use of <sup>14</sup>C-FIAU to predict bacterial thymidine kinase presence: implications for radiolabeled FIAU bacterial imaging. *Nucl Med Biol*. 2013;40: 638-642.
- [39] Zhang XM, Zhang HH, McLeroy P, et al. [<sup>124</sup>I]FIAU: human dosimetry and infection imaging in patients with suspected prosthetic joint infection. *Nucl Med Biol*. 2016;43:273-279.
- [40] van Oosten M, Hahn M, Crane LM, et al. Targeted imaging of bacterial infections: advances, hurdles and hopes. *FEMS Microbiol Rev*. 2015;39:892-916.
- [41] Vinjamuri S, Hall AV, Solanki KK, et al. Comparison of <sup>99m</sup>Tc infection imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. *Lancet*. 1996;347:233-235.
- [42] Britton KE, Wareham DW, Das SS, et al. Imaging bacterial infection with <sup>99m</sup>Tc-ciprofloxacin (Infection). *J Clin Pathol*. 2002;55: 817-823.
- [43] Langer O, Brunner M, Zeitlinger M, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of [<sup>18</sup>F] ciprofloxacin for the imaging of bacterial infections with PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:143-150.
- [44] Ebenhan T, Lazzeri E, Gheysens O. Imaging of bacteria: is there any hope for the future based on past experience? *Curr Pharm Des*. 2018;24:772-786.
- [45] Welling MM, Mongera S, Lupetti A, et al. Radiochemical and biological characteristics of <sup>99m</sup>Tc-UBI 29-41 for imaging of bacterial infections. *Nucl Med Biol*. 2002;29:413-422.
- [46] Akhtar MS, Qaisar A, Irfanullah J, et al. Antimicrobial peptide <sup>99m</sup>Tc-ubiquicidin 29-41 as human infection-imaging agent: clinical trial. *J Nucl Med*. 2005;46:567-573.
- [47] Gandomkar M, Najafi R, Shafiei M, et al. Clinical evaluation of antimicrobial peptide [<sup>99m</sup>Tc/Tricine/HYNICO] ubiquicidin 29-41 as a human-specific infection imaging agent. *Nucl Med Biol*. 2009; 36:199-205.
- [48] Ferro-Flores G, Arteaga de Murphy C, Pedraza-López M, et al. *In vitro* and *in vivo* assessment of <sup>99m</sup>Tc-UBI specificity for bacteria. *Nucl Med Biol*. 2003;30:597-603.
- [49] Lupetti A, de Boer MG, Erba P, Campa M, Nibbering PH. Radiotracers for fungal infection imaging. *Med Mycol*. 2011; 49 ( suppl 1):S62-S69.
- [50] Ebenhan T, Zeevaart JR, Venter JD, et al. Preclinical evaluation of <sup>68</sup>Ga-labeled 1,4,7-triazacyclonane-1,4,7-triacetic acid-ubiquicidin as a radioligand for PET infection imaging. *J Nucl Med*. 2014; 55:308-314.
- [51] Fischman AJ, Rubin RH, White JA, et al. Localization of Fc and Fab fragments of nonspecific polyclonal IgG at focal sites of inflammation. *J Nucl Med*. 1990;31:1199-1205.
- [52] Rubin RH, Young LS, Hansen WP, et al. Specific and nonspecific imaging of localized Fisher immunotype 1 *Pseudomonas aeruginosa* infection with radiolabeled monoclonal antibody. *J Nucl Med*. 1988; 29:651-656.
- [53] Rusekowska M, Gupta S, Liu G, Dou S, Hnatowich DJ. Investigations of a <sup>99m</sup>Tc-labeled bacteriophage as a potential infection-specific imaging agent. *J Nucl Med*. 2004;45:1201-1208.
- [54] Chen L, Wang Y, Cheng D, et al. <sup>99m</sup>Tc-MORF oligomers specific for bacterial ribosomal RNA as potential specific infection imaging agents. *Bioorg Med Chem*. 2013;21:6523-6530.
- [55] Wang Y, Chen L, Liu X, et al. Detection of *Aspergillus fumigatus* pulmonary fungal infections in mice with <sup>99m</sup>Tc-labeled MORF oligomers targeting ribosomal RNA. *Nucl Med Biol*. 2013;40:89-96.
- [56] Chen W, Dilsizian V. Targeted PET/CT imaging of vulnerable atherosclerotic plaques: microcalcification with sodium fluoride and inflammation with fluorodeoxyglucose. *Curr Cardiol Rep*. 2013; 15: 364.
- [57] Chen W, Dilsizian V. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET imaging of coronary atherosclerosis and plaque inflammation. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12:179-184.
- [58] Mathieu C, Mikail N, Benali K, et al. Characterization of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose uptake pattern in noninfected prosthetic heart valves. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005585.
- [59] Roque A, Pizzi MN, Fernández-Hidalgo N, et al. Morpho-metabolic post-surgical patterns of non-infected prosthetic heart valves by [<sup>18</sup>F] FDG PET/CTA: "normality" is a possible diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:24-33.
- [60] Scholtens AM, Swart LE, Verberne HJ, et al. Confounders in FDG-PET/CT imaging of suspected prosthetic valve endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1462-1465.
- [61] Roque A, Pizzi MN, Fernández-Hidalgo N, et al. Mosaic bioprostheses may mimic infective endocarditis by PET/CTA: trust the uptake pattern to avoid misdiagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:2239-2244.
- [62] Swart LE, Gomes A, Scholtens AM, et al. Improving the diagnostic performance of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the detection of prosthetic valve endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:101-108.

- graphy/computed tomography in prosthetic heart valve endocarditis. *Circulation.* 2018;138:1412-1427.
- [63] Chen W, Dilsizian V. Is <sup>18</sup>F-flurodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography more reliable than clinical standard diagnosis for guiding patient management decisions in cardiac implantable electronic device infection? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12:e009453.
- [64] Ploux S, Riviere A, Amraoui S, et al. Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. *Heart Rhythm.* 2011;8:1478-1481.
- [65] Calais J, Touati A, Grall N, et al. Diagnostic impact of <sup>18</sup>F-flurodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and white blood cell SPECT/computed tomography in patients with suspected cardiac implantable electronic device chronic infection. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12:e007188.
- [66] Dengler Haunreiter V, Boumasmoud M, Häffner N, et al. In-host evolution of Staphylococcus epidermidis in a pacemaker-associated endocarditis resulting in increased antibiotic tolerance. *Nat Commun.* 2019;10:1149.
- [67] Sajadi MM, Chen W, Dilsizian V. Targeted bacteria-specific <sup>18</sup>F-fluoro-maltohexaose but not FDG PET distinguishes infection from inflammation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:887-889.

(收稿日期:2021-03-30)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1.本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2.如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3.请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4.凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5.编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6.一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社