

# 新型动脉粥样硬化斑块示踪剂<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 的制备与生物学评价

王波<sup>1</sup> 李莉<sup>1</sup> 宇雪<sup>2</sup> 张楚欣<sup>1</sup> 鄢敏<sup>1</sup> 李慧玲<sup>1</sup>

茹慧宾<sup>1</sup> 武萍<sup>1</sup> 王若楠<sup>1</sup> 武志芳<sup>1</sup> 李思进<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学第一医院核医学科、分子影像精准诊疗省部共建协同创新中心,太原 030001;<sup>2</sup>山西医科大学医学影像学院,太原 030001

通信作者:李莉, Email: meilipaomolili@126.com

**【摘要】** 目的 构建靶向透明质酸(HA)新型动脉粥样硬化(AS)示踪剂<sup>68</sup>Ga-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)-CD44,并进行生物学评价及分子显像研究。方法 选取小分子人重组 CD44 蛋白,在该蛋白羧基末端(C 端)通过磺基化修饰后偶联双功能配体 NOTA,合成靶向 HA 的核素标记分子探针<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44。研究探针的标记率、体外稳定性等生物学性质,并对 3 只 AS 斑块模型小鼠及 3 只正常 C57BL/6 小鼠行<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 microPET/CT 显像及病理对照研究。结果 合成的探针<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 放化纯大于 99%,比活度为 62.22 MBq/nmol;探针在 PBS 中稳定性良好,放置 3 h 放化纯大于 90%;探针经静脉注射后主要经肾代谢,在肝、肺及血液中代谢依次减低。AS 模型小鼠 microPET/CT 显像示,该探针注射后 60 min 腹主动脉斑块处摄取较高,SUV<sub>max</sub> 与靶/本底比(TBR)<sub>max</sub> 分别为 1.14±0.02 及 4.95±0.93,具有一定的 AS 侵蚀斑块靶向性,与病理结果一致。结论 新型分子探针<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 的制备简便且标记率高,具有较好的理化性质及体内生物学性质,靶向显示 AS 侵蚀斑块的灵敏度高,其分子影像在早期无创识别 AS 侵蚀斑块方面具有良好应用前景。

**【关键词】** 斑块,动脉粥样硬化;抗原,CD44;同位素标记;镓放射性同位素;小鼠

**基金项目:**国家自然科学基金(81901785)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230206-00029

## Synthesis and biological evaluation of <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44: a novel tracer targeting atherosclerotic plaques

Wang Bo<sup>1</sup>, Li Li<sup>1</sup>, Yu Xue<sup>2</sup>, Zhang Chuxin<sup>1</sup>, Yan Min<sup>1</sup>, Li Huiling<sup>1</sup>, Ru Huibin<sup>1</sup>, Wu Ping<sup>1</sup>, Wang Ruonan<sup>1</sup>, Wu Zhifang<sup>1</sup>, Li Sijin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Collaborative Innovation Center of Molecular Imaging Precision Diagnosis and Treatment, Taiyuan 030001, China; <sup>2</sup>Department of Medical Imaging, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Li Li, Email: meilipaomolili@126.com

**【Abstract】 Objective** To construct <sup>68</sup>Ga-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid (NOTA)-CD44 as a novel atherosclerosis tracer targeting hyaluronic acid (HA), and evaluate its biological property and molecular imaging features. **Methods** Low molecular weight (LMW) recombinant human CD44 protein was selected, and the C-terminal of the protein was modified by sulfonation and coupled to the bifunctional ligand NOTA to synthesize a novel molecular probe <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 targeting HA. The biological properties of the probe, such as labeling rate and *in vitro* stability, were studied. Three atherosclerotic plaque model mice and three normal C57BL/6 mice were studied by <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 microPET/CT imaging and pathological examination. **Results** <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 tracer was synthesized and purified with the radiochemical purity above 99%, and the specific activity was up to 62.22 MBq/nmol. Its stability was good in PBS, and the radiochemical purity was over 90% after incubation for 3 h. After intravenous injection, the probe was metabolized mainly by the kidneys, and its metabolic level decreased successively in the liver, lungs and blood. MicroPET/CT imaging results of atherosclerotic model mice suggested that the uptake in the plaque of abdominal aorta was higher at 60 min after injection, with SUV<sub>max</sub> and target/background ratio (TBR)<sub>max</sub> of 1.14±0.02 and 4.95±0.93, and the probe had certain atherosclerotic plaque eroded targeting, which was consistent with the pathological result. **Conclusions** As a novel probe, <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 is simple to prepare and has a high labeling rate. It has good physicochemical properties and *in vivo* biological properties, and can display atherosclerotic eroded plaques sensitively. <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 has a promising prospect to be a new molecular probe for early noninvasive recognition of atherosclerotic eroded plaques.

**【Key words】** Plaque, atherosclerotic; Antigens, CD44; Isotope labeling; Gallium radioisotopes; Mice  
**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81901785)  
DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230206-00029

冠状动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 斑块进展、破裂及侵蚀是引起冠状 AS 性心脏病 (简称冠心病) 急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 发生的主要原因<sup>[1]</sup>。近些年,随着优化药物治疗及血运重建术的推广应用,破裂斑块引发的 ST 段抬高型心肌梗死 (ST segment elevation acute myocardial infarction, STEMI) 在逐渐减少,然而与侵蚀斑块密切相关的非 STEMI (non-STEMI, NSTEMI) 逐年增加<sup>[2]</sup>,可能是因为侵蚀斑块不适合血运重建治疗,更适合抗栓治疗<sup>[3]</sup>。因此,早期识别 AS 侵蚀斑块对指导精准临床策略制定具有重要意义。侵蚀斑块的组织学定义为具有厚而完整的纤维帽、内皮下透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 和平滑肌细胞大量浸润、脂质核心小或无、部分阻塞的血栓形成<sup>[4]</sup>。本研究组以特异性结合 HA 的 CD44 蛋白为前体<sup>[5]</sup>,通过对其羧基末端 (简称 C 端) 修饰及改造后偶联双功能螯合剂 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸 (1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA),合成新型分子示踪剂<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44,并将其用于 ApoE 基因敲除 AS 斑块模型 (以下简称 ApoE<sup>-/-</sup> AS) 小鼠的 microPET/CT 显像及体内外生物学性质研究。

## 材料与amp;方法

### 一、实验材料

1. 实验仪器与装置。<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga 发生器由中国辐射与防护科学院提供;microPET/CT 仪 (法国 Inviscan 公司,型号 IRIS);放射性薄层色谱 (thin layer chromatography, TLC) 分析系统 (美国 Lab Alliance 公司);高能放射性检测器 (美国 Bioscan 公司,型号 B-FC-3600);C18 纯化柱 (美国 Waters 公司,型号 Sep-pak Light);全自动双探头放射免疫  $\gamma$  计数器 (上海核所日环光电仪器有限公司,型号 SN-697);ForteBio Octet 分子相互作用分析仪 [颇尔 (中国) 有限公司,型号 RE96E]。

2. 实验材料与试剂。人重组 CD44 蛋白 (以下简称 CD44 蛋白)、乙基 [3-(二甲氨基)丙基] 碳二亚胺盐酸盐 [1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride, EDC] 缩合剂及 *N*-羟基琥珀酰亚胺钠盐 (*N*-hydroxysulfosuccinimide sodium salt, NHS) 等购自生工生物工程 (上海) 股份有限公

司;p-scN-Bn-NOTA (货号 147597-66-8) 购自美国 Macro-cyclies 公司;无水乙腈购自美国 Sigma-Aldrich 公司;余试剂均为国产分析试剂,实验用水为去离子纯化水。

3. 实验动物。8 周龄雄性 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠及健康 C57BL/6 小鼠 (各 3 只),无特殊病原体级,体质量 20~23 g,购于斯贝福 (北京) 生物技术有限公司,许可证号:SCXK (京) 2019-0010;8 周龄雄性健康昆明 (KM) 小鼠 (18 只),无特殊病原体级,体质量 20~23 g,购于山西医科大学动物中心,许可证号:SCXK (晋) 2015-0001;上述实验动物均饲养于山西医科大学动物中心,饲养及实验环境均为普通级。动物实验遵守山西医科大学实验动物使用和管理相关规定,均在山西医科大学实验动物福利委员会监督下进行。

### 二、实验方法

1. <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 的制备。(1) CD44 前体蛋白的合成与修饰。选取 CD44 蛋白 (相对分子质量约  $49.5 \times 10^3$ ),在其 C 端通过缩合反应引入 EDC 桥接结构,产物经过磺基-NHS 修饰后获得 CD44 修饰蛋白,将其与双功能配体 p-scN-Bn-NOTA 按物质的量比 1:5 反应 2 h 后,得到前体蛋白 NOTA-CD44。

(2) <sup>68</sup>Ga 标记前体蛋白。通过<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga 发生器生产<sup>68</sup>Ga 淋洗液,经 0.25 mol/L NaAc 缓冲液调节 pH 值至 4.0 后,加入前体蛋白 NOTA-CD44,50 °C 反应 25 min。冷却至室温并稀释,经 C18 柱纯化后收集淋洗液,获得<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44。

2. NOTA-CD44 与 HA 的结合力检测。使用生物膜层干涉技术 (bio-layer interferometry, BLI) 检测 NOTA-CD44 前体蛋白与 HA 的结合能力。将磷酸盐吐温缓冲液 (体积分数 0.1% PBS + 体积分数 0.02% Tween 20) 加入 CD44 蛋白缓冲液,稀释至 500  $\mu$ mol/L,体积为 200  $\mu$ l。传感器预湿、固化、封阻后,将 HA 配体稀释至 500  $\mu$ mol/L 后,加入 50  $\mu$ l/孔应用于流动相中,检测 NOTA-CD44 前体蛋白与不同浓度 HA 配体的结合力。计算亲和力常数  $K_D$  ( $K_D = K_d/K_a$ )。  $K_D$  越小,提示相互作用越强。

3. 质量控制及稳定性评价。(1) 质量控制。使用放射性 TLC 检测<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 的放化纯,展开剂为体积分数 1% PBS,测定比移值 (flow rate,  $R_f$ )。(2) 体外稳定性评价。取 11.25 MBq <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 加入体积分数 1% PBS (pH = 7.4) 中,于 37 °C

分别放置 0、15 和 30 min, 1、1.5、2、3 和 4 h 后采用放射性 TLC 法测量其放化纯。

4. 体内分布实验。取健康 KM 小鼠 18 只, 用简单随机化法分为 6 组, 每组 3 只。经尾静脉注射 7.50 MBq <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44, 分别于注射后 5、10、30、60、90 和 120 min 时断尾取血, 处死后取心脏、肝、脾、肺、肾等组织脏器, 称质量并利用  $\gamma$  计数器测定其放射性计数, 计算每克组织百分注射剂量率 (percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)。

5. ApoE<sup>-/-</sup> AS 小鼠 <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 microPET/CT 显像。(1) 构建 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠 AS 模型。取 8 周龄 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠, 经高脂饮食 (21.2% 脂肪 + 49.1% 碳水化合物 + 19.8% 蛋白质 + 0.2% 胆固醇; 百分数为供能比) 饲养 20 周后处死, 通过病理染色及免疫组织化学检查进行模型验证。(2) MicroPET/CT 显像。ApoE<sup>-/-</sup> AS 小鼠 3 只为实验组, 同周龄健康 C57BL/6 小鼠 3 只为对照组。经尾静脉注射 7.50 MBq <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44, 分别于注射后 10 和 60 min 行 microPET/CT 显像及图像重建。采用 PMOD 软件进行分析, 勾画腹主动脉及心血池 ROI, 测定 SUV, 计算腹主动脉与心血池的靶/本底比 (target/background ratio, TBR)<sub>max</sub>。(3) 病理对照。MicroPET/CT 显像后处死小鼠, 分离腹主动脉进行石蜡包埋, 使用 HE 染色检测 AS 斑块内炎症细胞浸润情况, 使用阿利新蓝 8GX (Leagene HA 染色液) 检测 AS 斑块内 HA 分布及含量, 于光学显微镜下观察染色结果。

### 三、统计学处理

采用 GraphPad Prism 9.0.0 软件, 符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 结 果

### 1. <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 的合成。NOTA-CD44 前体

蛋白质量浓度为 1.6 mg/ml, 相对分子质量为 (40~50) × 10<sup>3</sup>, 实验反应最高温度 50 °C, 持续时间 25 min, 实验过程中无变性, 获得的冻干粉纯度大于 99%; 经 C18 柱纯化后的 <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 放化纯 99.26%, 比活度 62.22 MBq/nmol, 放化产率 53.88%。

2. NOTA-CD44 与 HA 的结合力检测及产物质量控制。BLI 检测 K<sub>D</sub> 结果显示, NOTA-CD44 与低相对分子质量 (约 250 × 10<sup>3</sup>) HA 间存在明显的相互作用结合力 (K<sub>D</sub> = 0.009 6)。放射性 TLC 结果显示, 游离 <sup>68</sup>Ga 的 R<sub>f</sub> 值为 0.67 ~ 0.90; 核素标记后的 <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 测定 R<sub>f</sub> 值为 0.15, 未见明显杂峰出现, 放化纯大于 99%。该探针置于 PBS 中 3 h 内放化纯仍保持在 90% 以上, 未见明显游离 <sup>68</sup>Ga 出现。

3. 体内生物分布。<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 在健康 KM 小鼠体内的分布结果如表 1 所示, 探针经肾代谢, 故肾的摄取最高, 余肝、肺存在相对略高的摄取。此外, 注射药物后血液放射性先小幅上升后快速下降, 注射后 60 min 下降明显, 随后保持较低水平。这提示探针具备良好体内生物学分布特征, 但因注射后 60 min 血液本底水平较低, 此时显像可获得较好的图像质量及 TBR, 且相对稳定性较好, 符合小分子蛋白类探针体内代谢及分布特征。

4. ApoE<sup>-/-</sup> AS 小鼠 <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 microPET/CT 显像 (图 1)。注射后 10 min, 实验组 ApoE<sup>-/-</sup> AS 小鼠腹主动脉处存在非连续性高摄取灶, 而对照组 C57BL/6 小鼠体内腹主动脉区无或仅见少量摄取。注射后 60 min, 实验组小鼠腹主动脉高摄取病灶摄取水平进一步增高, 但对照组小鼠腹主动脉摄取程度减低或已无明显摄取。半定量分析示, 实验组小鼠腹主动脉 SUV<sub>max</sub> 及 TBR<sub>max</sub> 均高于对照组 (表 2), 且注射后 60 min 的 microPET/CT 图像提示的上述

表 1 <sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 注射后不同时间点健康昆明 (KM) 小鼠体内生物分布结果 (n = 3;  $\bar{x} \pm s$ )

器官 (组织)	注射后不同时间点的每克组织百分注射剂量率 (%ID/g)					
	5 min	10 min	30 min	60 min	90 min	120 min
心脏	0.87 ± 0.24	0.41 ± 0.06	0.36 ± 0.08	0.34 ± 0.02	0.30 ± 0.06	0.31 ± 0.09
肝	2.41 ± 0.30	1.67 ± 0.49	0.94 ± 0.25	0.98 ± 0.24	0.74 ± 0.07	0.80 ± 0.18
肺	1.39 ± 0.88	1.16 ± 0.37	0.83 ± 0.13	1.01 ± 0.15	0.72 ± 0.17	0.90 ± 0.05
肾	18.46 ± 4.49	10.67 ± 3.29	6.25 ± 1.07	4.56 ± 0.55	3.95 ± 0.84	2.96 ± 0.58
脾	0.84 ± 0.16	0.80 ± 0.27	0.62 ± 0.14	0.63 ± 0.35	0.68 ± 0.25	0.83 ± 0.24
胃	0.69 ± 0.05	0.56 ± 0.48	0.31 ± 0.11	0.25 ± 0.08	0.24 ± 0.03	0.28 ± 0.03
肠道	0.74 ± 0.04	0.33 ± 0.16	0.21 ± 0.05	0.20 ± 0.05	0.16 ± 0.03	0.47 ± 0.15
脑	0.14 ± 0.03	0.09 ± 0.03	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.05 ± 0.00
骨骼	0.77 ± 0.35	0.47 ± 0.10	0.56 ± 0.14	0.35 ± 0.04	0.40 ± 0.14	0.42 ± 0.04
肌肉	0.69 ± 0.05	0.45 ± 0.12	0.58 ± 0.25	0.22 ± 0.03	0.26 ± 0.13	0.24 ± 0.02
血液	1.39 ± 0.58	1.81 ± 0.08	1.07 ± 0.76	0.53 ± 0.15	0.44 ± 0.05	0.55 ± 0.17

注: NOTA 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸



差异更为明显,因样本量少本研究未进行统计学分析。

5. ApoE<sup>-/-</sup> AS 小鼠 microPET/CT 与病理对照研究。对离体腹主动脉<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 microPET/CT 提示的高摄取病变处做标记,并行病理对照研究(图 2)。HE 染色后光学显微镜下可见 ApoE<sup>-/-</sup> AS 小鼠腹主动脉高摄取病变处血管管腔轻中度狭窄,内皮细胞部分丢失,内膜表面纤维帽完整但凹凸不平,内皮下伴随中等量泡沫细胞形成,局部仅较小脂质核心形成,细胞外基质含量和平滑肌细胞数量减少;相应部位阿利新蓝染色后光学显微镜下可见大片蓝染区,表明存在大量 HA 浸润,符合 AS 侵蚀斑块的病理组织学特征。但上述病理特征在对照组 C57BL/6 小鼠腹主动脉走行区未观察到或表现不明显。上述结果表明,<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 microPET/CT 提示的高摄取病变处存在 AS 侵蚀斑块。

### 讨 论

据报道,约 1/3 的 ACS 是由 AS 侵蚀斑块引起的 NSTEMI<sup>[2]</sup>。研究提示 HA 通过 Toll 样受体 2 (Toll-like receptors II, TLR2) 激活内皮细胞,触发 AS 侵蚀斑块内 HA-TLR2-中性粒细胞轴,导致大量

HA 积聚在 AS 侵蚀斑块内皮表面<sup>[6]</sup>。因此,靶向 HA 的可视化影像可帮助临床评估 AS 侵蚀斑块的危险程度,并指导临床靶向治疗,对冠心病的防治至关重要。

CD44 可与 HA 高度特异性结合<sup>[5]</sup>,本研究对 CD44 蛋白 C 端进行磺基化修饰,偶联双功能配体 NOTA,合成靶向 HA 的<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44,保留了蛋白结构域中 HA 的 3 个主要结合位点功能。在体内稳定性研究中,注射药物后的小鼠血液样本中未检测到明显的显像剂摄取,可能是因为乙腈的蛋白质沉降作用使探针的小分子蛋白被降解<sup>[7]</sup>。该探针在体内主要经肾代谢并快速清除,注射后 5 min 为 (18.46±4.49) %ID/g,60 min 为 (4.56±0.55) %ID/g,120 min 仅为 (2.96±0.58) %ID/g,在体内相对安全可靠。探针注射后 60 min,小鼠血液本底放射性降至较低水平,而腹主动脉仍保持高摄取,SUV<sub>max</sub> 与 TBR<sub>max</sub> 分别为 1.14±0.02 及 4.95±0.93,提示其符合小分子蛋白在体内的代谢特征,延迟显像可提高 TBR,图像质量更好。离体腹主动脉 microPET/CT 显像提示的<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 高摄取灶,其病理 HE

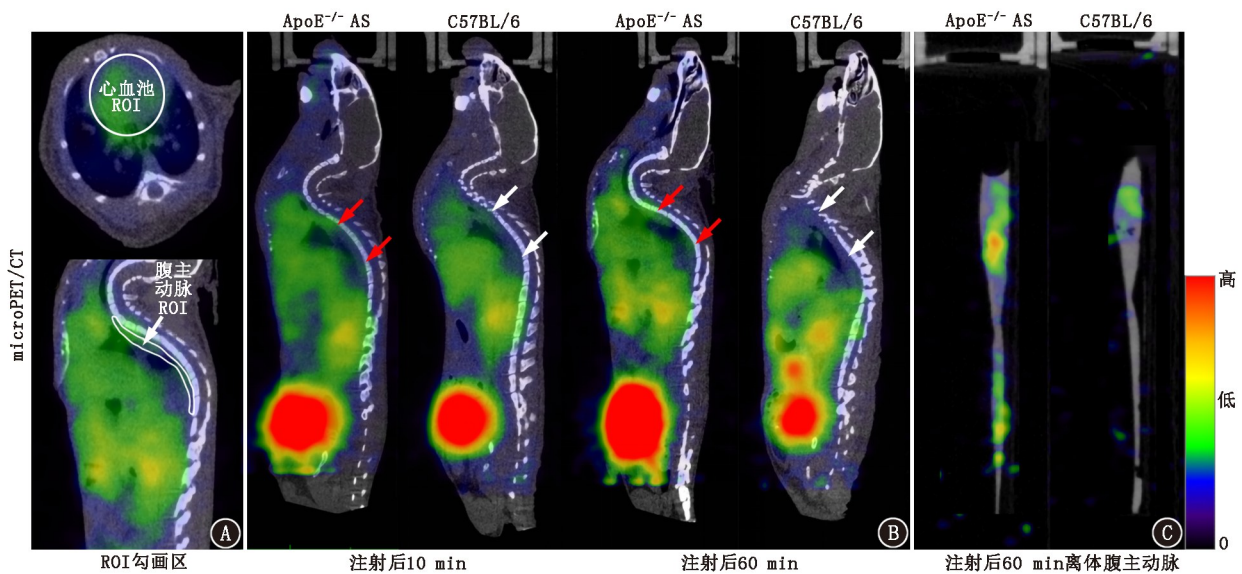


图 1 实验组 ApoE<sup>-/-</sup> 动脉粥样硬化 (AS) 小鼠与对照组 C57BL/6 小鼠<sup>68</sup>Ga-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸 (NOTA)-CD44 microPET/CT 显像图。A. 心脏 (心血池) 及腹主动脉 ROI 勾画示意图; B. 实验组小鼠 AS 侵蚀斑块处 (红箭头示) 存在明显的<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 高摄取, 而对对照组小鼠腹主动脉区 (白箭头示) 存在相对较低的<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 摄取; C. 实验组小鼠离体腹主动脉病变处摄取明显高于对照组小鼠

表 2 实验组 ApoE<sup>-/-</sup> AS 小鼠与对照组 C57BL/6 小鼠注射<sup>68</sup>Ga-NOTA-CD44 后不同时间的摄取半定量分析结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	10 min		60 min	
		SUV <sub>max</sub>	TBR <sub>max</sub>	SUV <sub>max</sub>	TBR <sub>max</sub>
ApoE <sup>-/-</sup> AS 实验组	3	0.37±0.04	0.84±0.08	1.14±0.02	4.95±0.93
C57BL/6 对照组	3	0.33±0.06	0.70±0.17	0.10±0.10	0.90±0.07

注: AS 为动脉粥样硬化, NOTA 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸, TBR 为靶/本底比; 因样本量少, 未进一步统计学分析

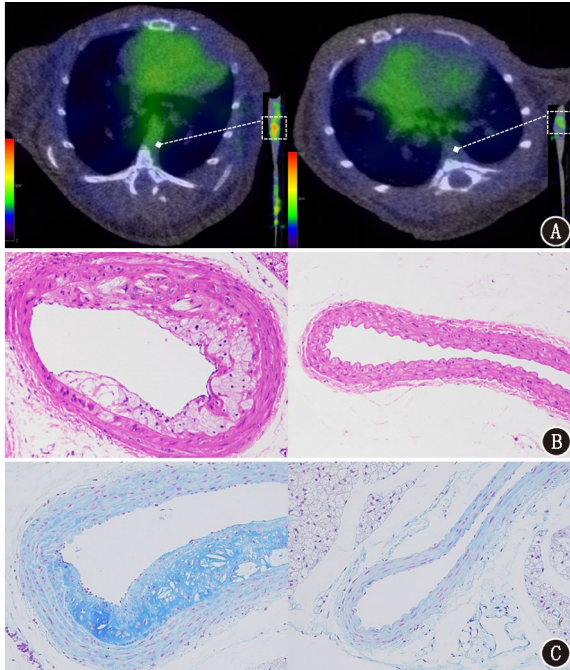


图 2  $^{68}\text{Ga}$ -1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)-CD44 microPET/CT 与病理染色对照结果。A.实验组(左)ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化(AS)小鼠腹主动脉病变处 $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-CD44 摄取明显高于对照组(右)C57BL/6 小鼠(虚框示);B.实验组小鼠腹主动脉高摄取灶病理 HE 染色( $\times 200$ )可见内膜表面纤维帽完整但凹凸不平,内皮下中等量泡沫细胞形成,局部仅存在较小脂质核心形成,而对照组小鼠病变处未见异常;C.实验组小鼠腹主动脉高摄取灶病理阿利新蓝染色( $\times 200$ )可见大量透明质酸浸润(蓝染区),而对照组小鼠病变处未见异常

及阿利新蓝染色证实存在大量的 HA 浸润、内皮细胞丢失但纤维帽完整等 AS 侵蚀斑块的病理组织学特征。上述结果提示,该探针制作方法简便、产率高、易于保存及运输,且比活度高、理化性质良好,可用于临床可视化影像评估。

目前,AS 侵蚀斑块的可视化分子影像研究还处于初步阶段,以往靶向巨噬细胞检测破裂斑块的手段因二者病理组织特征差异巨大无法适用<sup>[8-9]</sup>。Bigalke 等<sup>[10]</sup>的研究提示, $^{64}\text{Cu}$ -糖蛋白 VI-Fc PET 可基于 AS 侵蚀斑块内皮下暴露的大量胶原蛋白进行检测,但特异性不佳。另有临床研究表明,HA 及 CD44 在 AS 侵蚀斑块引发的 ACS 中发挥着至关重要的作用,提示 HA 作为检测 AS 侵蚀斑块的靶点潜力巨大<sup>[6]</sup>,但目前靶向 AS 侵蚀斑块的相关分子影像学研究报道少见。

综上,本研究设计并合成了新型分子探针 $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-CD44,其制备简便且标记率高,具有较好的理化性质及体内生物学性质,靶向显示 AS 侵蚀斑块的灵敏度高,提示 $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-CD44 用于 AS 侵蚀

斑块的早期预警具有相当的潜力。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 王波:研究实施、统计学分析、论文撰写;李莉:研究设计及指导、论文修改、经费支持;宇雪、张楚欣、茹慧宾、王若楠:研究实施;鄢敏、李慧玲、武萍、武志芳、李思进:研究指导

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Hedayati T, Yadav N, Khanagavi J. Non-ST-segment acute coronary syndromes[J]. Cardiol Clin, 2018, 36(1): 37-52. DOI:10.1016/j.ccl.2017.08.003.
- [3] Dawson LP, Lum M, Nerleker N, et al. Coronary atherosclerotic plaque regression: JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(1): 66-82. DOI:10.1016/j.jacc.2021.10.035.
- [4] Hu S, Zhu Y, Zhang Y, et al. Management and outcome of patients with acute coronary syndrome caused by plaque rupture versus plaque erosion: an intravascular optical coherence tomography study[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(3): e004730. DOI:10.1161/JAHA.116.004730.
- [5] Tavianatou AG, Caon I, Franchi M, et al. Hyaluronan: molecular size-dependent signaling and biological functions in inflammation and cancer[J]. FEBS J, 2019, 286(15): 2883-2908. DOI:10.1111/febs.14777.
- [6] Pedicino D, Vinci R, Giglio AF, et al. Alterations of hyaluronan metabolism in acute coronary syndrome: implications for plaque erosion [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(13): 1490-1503. DOI:10.1016/j.jacc.2018.06.072.
- [7] Das L, Murthy V, Varma AK. Comprehensive analysis of low molecular weight serum proteome enrichment for mass spectrometric studies[J]. ACS Omega, 2020, 5(44): 28877-28888. DOI:10.1021/acsomega.0c04568.
- [8] Fahed AC, Jang IK. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(10): 724-734. DOI:10.1038/s41569-021-00542-3.
- [9] 石彩云,王灵杰,张华.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[J].中华核医学与分子影像杂志,2022,42(8): 499-503. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210103-00002.  
Shi CY, Wang LJ, Zhang H. Advances in molecular imaging by targeting macrophages of atherosclerosis vulnerable plaques [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(8): 499-503. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210103-00002.
- [10] Bigalke B, Phinikaridou A, Andia ME, et al. Positron emission tomography/computed tomographic and magnetic resonance imaging in a murine model of progressive atherosclerosis using  $^{64}\text{Cu}$ -labeled glycoprotein VI-Fc[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2013, 6(6): 957-964. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.113.000488.

(收稿日期:2023-02-06)