

细菌感染的核素显像:研究现状与发展方向

翁诗佳(译) 王茜(审校)

北京大学人民医院核医学科,北京 100044

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2020, 61(12): 1708-1716

Nuclear imaging of bacterial infection: the state of the art and future directions

Ilona Polvoy¹, Robert R. Flavell¹, Oren S. Rosenberg², Michael A. Ohliger^{1,3}, David M. Wilson¹

¹Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California, San Francisco, San Francisco, California; ²Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California; ³Department of Radiology, Zuckerberg San Francisco General Hospital, San Francisco, California

Corresponding author: David M. Wilson, Email: david.m.wilson@ucsf.edu

原文 DOI:10.2967/jnumed.120.244939

【摘要】 感染性疾病所致死亡率上升是越来越令人关注的公共卫生问题。早期诊断和治疗是成功治愈急性细菌感染的关键,但这并非易事。CT 和 MRI 等结构影像技术常被引入这一诊疗过程,然而这些技术通常依赖于继发性炎症反应改变,对诊断感染并没有特异性。核医学技术可提供关键的补充信息,并能可视化结构影像无法观察的感染病理生理改变。该篇综述将讨论目前用于诊断细菌感染的结构影像和功能影像技术及其在不同临床情况下的作用。文中还将介绍几种正在开发的新型显像剂,重点关注于靶向细菌特异性代谢的探针。病毒病原体的显像也可遵循类似思路。

【关键词】 感染;显像;核医学;PET;SPECT

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210930-00343

感染性疾病是紧迫的公共卫生问题。即便当前已经发现了多种新的抗微生物靶点^[1],并开始关注疾病的早期诊断,但多耐药细菌感染,特别是与医疗行为相关的感染的增加,仍导致死亡率上升^[2]。早期诊断对患者的管理至关重要,但实现起来却并非易事。尽管临床病史、体格检查、血清培养和单纯 X 线平片均有助于诊断感染,一些情况还需更为复杂的影像学检查^[3]。导致诊断困难的重要原因之一是感染性疾病和非感染性炎症性疾病患者具有相似的症状和体征,尤其是在慢性感染、免疫缺陷和老年人群患者中^[4-6]。

当诊断需要更复杂的影像学技术介入时,CT、MRI 和超声等结构影像通常是下一步诊断方案的首选。这些技术擅长识别体内异常液体,包括器官组织内的或散在分布的(如脓肿)。这种液体的异常分布与血管舒张和血管通透性增加有关,可导致组织水肿和正常脂肪信号的改变。然而,这些征象是非特异性的,即在感染和其他非感染性炎症反应中均可出现^[7-8]。此外,慢性感染发生的解剖改变,如骨髓炎中的骨破坏可影响研究者对活动性病变和治疗后改变的区别^[8-9]。

SPECT 和 PET 等核医学技术已被用于解决这一问题。该技术可将结构影像不能显示的感染的病理生理改变可视化。联合使用结构影像,可进一步提高 SPECT 和 PET 的诊断准确性,并可利用较单独核医学技术更高的分辨率精确定位病灶^[10]。因此,PET/CT、PET/MR 和 SPECT/CT 双模态显像技术在感染性疾病显像领域具有巨大潜力。

本综述讨论了当前用于细菌感染诊断的显像技术,重点是使用的核医学方法及其局限性,以及适用的常见临床情况,同时简要回顾了目前正在开发的新型显像剂,重点介绍

针对细菌代谢的显像剂。

一、炎症反应显像最新技术

影像学检查常被用于诊断急性感染,包括 X 线平片、超声、CT 和 MRI 在内的结构成像可以确定常伴随细菌感染的异常组织或积液的存在,如在急诊科,实时超声可以作为有效工具尽早识别感染性病灶^[11],胸部 X 线平片可用于检测肺组织充气部分被液体或实性组织填充而导致的实变影,同样 CT 和 MRI 也可以显示炎症反应和脓肿的存在。上述结构影像提供的诊断信息可由核医学技术(PET 和 SPECT)进一步补充,因为核医学技术代表了一种分子成像,可用于研究生化和生理异常。PET 和 SPECT 非常有助于疑难病例或组织取样困难病例的诊断。本节内容总结了结构影像和当前临床核医学技术(图 1)。

1. 结构影像技术。评估组织结构改变最常用的无创性检查法是 CT。这种广泛使用的检查可产生高分辨率图像,被认为是多种临床情况下的一线选择^[12]。然而,CT 对早期感染的探测灵敏度较低,因为早期病变常没有解剖结构的改变;而在疾病后期,持续的解剖异常往往又会掩盖慢性活动性感染。此外,电离辐射以及一些患者对碘造影剂的过敏反应也限制了 CT 的使用^[6,12-13]。相比之下,MRI 不会产生电离辐射^[12],即使在没有对比剂的情况下也能提供非常好的软组织区分^[10],可用于评估非钙化组织(如韧带和内脏),而对组织含水量的高度敏感使其可用于诊断炎症反应、肿瘤、缺血和其他病变^[14]。但 MRI 对术后患者的评估价值较低,对有金属植入物或心脏起搏器的患者可能存在潜在风险^[6,9]。

2. 功能影像技术。近年来,人们对核医学技术(如 SPECT 和 PET)用于感染性疾病的兴趣越来越浓厚^[15-16],并

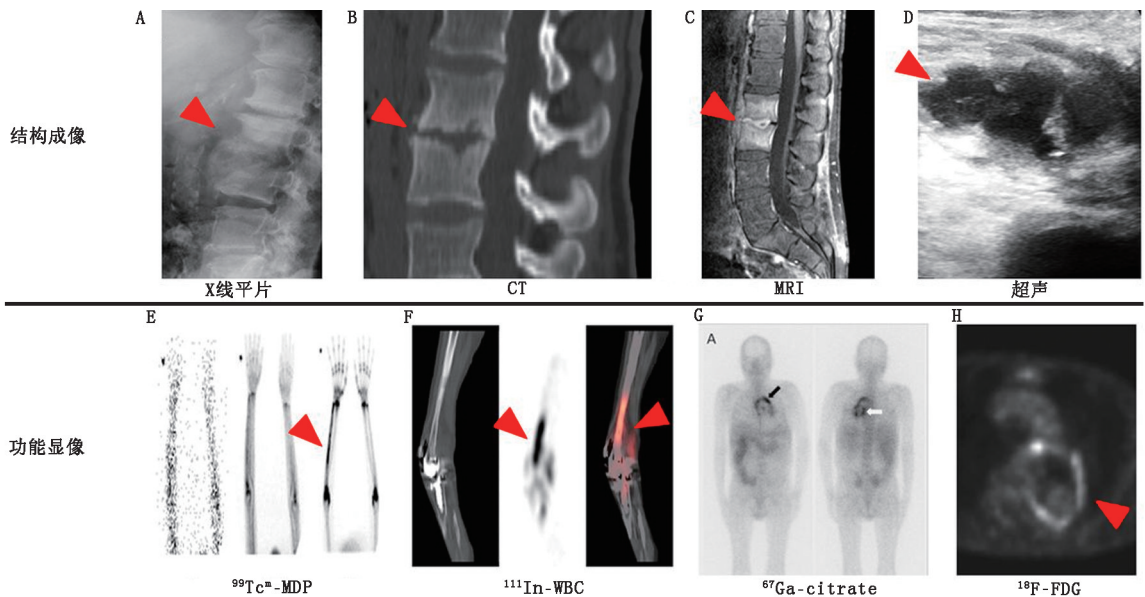


图1 结构成像和功能显像用于诊断感染的实例。A. 55 岁男性行椎体切除术后伴发间盘炎-骨髓炎患者的 X 线平片; B、C. 23 岁男性慢性椎间盘炎-骨髓炎患者的 CT 和 MRI; D. 4 岁男孩阑尾炎穿孔及相关脓肿的超声检查; E. 右侧尺骨骨髓炎患者 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚甲基二膦酸盐(MDP)骨显像图(已获转载许可^[25]); F. 右膝关节置换术后感染患者的 ^{111}In -WBC SPECT/CT 显像图(已获转载许可^[25]); G. 61 岁男性主动脉弓腔内移植感染患者的 ^{67}Ga -枸橼酸盐(citrate)显像图(已获转载许可^[74]); H. 66 岁男性胸主动脉内移植感染患者的 ^{18}F -FDG PET 显像图; A~D. 箭头示感染点; E~H. 箭头示显像剂摄取增加

预测其发现的代谢异常要先于结构影像发现的形态异常^[17-18]。核医学与结构影像结合的技术(如 PET/CT)可以实现更好的分辨率、更精确的病理定位,使得该法极具吸引力^[19-20]。下文讨论了目前在感染诊断中临床可用的核医学显像技术(表 1)。

(1) 骨显像。骨显像是 1 种具有高灵敏度的技术^[20-21], 使用标记的二膦酸盐[最常用的是 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚甲基二膦酸盐(methylene diphosphonate, MDP)]作为活性骨形成的标记物。其在病理过程中的摄取主要取决于 2 个因素:骨转换和血流灌注^[16,19-20]。在大多数骨骼病变(如感染、创伤和肿瘤)的情况下,骨转换和血流灌注均会出现异常,因此骨显像通常需要 1 种补充的显像方法来实现诊断^[20]。骨显像通常根据所怀疑的病变采用单时相或不太常用的三时相显像。单时相显像在注射后几个小时内进行,用于显示骨骼自身的代谢活性。相对于单时相显像,三时相骨显像(triple-phase bone scan, TPBS)使用 3 个不同的时间点采集图像:血流相,在注射后即刻显像,用于显示炎症反应部位的血流灌注;血池相,显示血流和毛细血管扩张导致血液在软组织和骨组织中的积聚;骨摄取相,显示大部分软组织显像剂被洗出后的骨骼重建过程^[19]。在鉴别骨感染与其他常见临床情况时,TPBS 尤其有价值。例如,与骨髓炎不同,软组织感染在骨摄取相不会显示出显像剂积聚^[19]。

(2) 标记自体白细胞显像(WBC 显像)。WBC 显像是 1 种相当常用且灵敏的技术,可检测到被标记的 WBC 通过趋化和血细胞渗出迁移到感染部位^[3,22-23],被认为是多种感染性疾病的标准检查方法,但也存在一些缺点^[23]。WBC 显像费力、耗时,且医务人员有暴露于血液制品的风险。WBC 显像需要仔细的患者识别,并从全血样本中提取和分离 WBC,随后将 WBC 与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 或 ^{111}In 一起温育,然后去除未结合的显像

剂,并在显像前将细胞重新注入患者体内^[22,24]。由于淋巴细胞对辐射敏感,并且这种检查要求患者至少有 2 000 个 WBC(细胞/ml),所以不适合机会性感染或慢性感染患者,也不适用于粒细胞减少症患者^[22,24-25]。此外,网状内皮细胞在骨髓中对标记 WBC 的吞噬作用可以模拟正常的造血过程,因此导致感染与骨髓反应性增生难以区别。一种可能的解决方案是将 WBC 显像与额外的骨髓显像结合起来,这种联合技术可获得 1 组额外的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -硫胶体图像,以显示正常的骨髓分布,从而提高影像诊断的特异性^[26]。

(3) ^{67}Ga -枸橼酸盐显像。尽管相较于过去, ^{67}Ga -枸橼酸盐显像的使用有所下降^[17-18,25],但对于几种疾病其仍是良好的选择,特别是对于脊柱骨髓炎^[25]。 ^{67}Ga -枸橼酸盐显像常作为无法使用 MRI 或 ^{18}F -FDG PET/CT 时的替代方法,其与骨显像结合有很高的灵敏度^[4,13]。不同于 WBC 显像, ^{67}Ga -枸橼酸盐显像不需要免疫细胞的直接参与,因此更适合于有免疫缺陷的患者^[27]。镓在感染部位积聚有不同的可能机制。由于镓与铁类似,其与转铁蛋白结合,在血管通透性增加和血流增加的帮助下被招募到炎症反应部位;镓也可结合细菌铁载体和中性粒细胞中激活的乳铁蛋白,被巨噬细胞部分吸收^[6,18,27]。

(4) ^{18}F -FDG PET。PET 最初用于肿瘤学,目前在核医学技术中占主导地位^[15,17],最广泛使用的显像剂是 ^{18}F -FDG,这是 1 种葡萄糖类似物,可在肿瘤、活跃的炎症反应细胞等代谢率高的细胞中积聚。尽管并非特异性地针对细菌本身的存在^[17],但炎症反应细胞(中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞)在感染不同阶段表现的糖酵解增加使得 ^{18}F -FDG 适用于各种急、慢性疾病的检出^[17-18]。此外, ^{18}F -FDG 具有良好的药代动力学特性,能够在缺血部位灌注,并可于注射后约 60 min 的显像,这一较短时间延迟有助于提高显像效率^[17-18]。

表 1 常用的核医学显像技术^[15,75-77]

显像剂	靶向	主要感染适应证	半衰期	注射剂量 (MBq)	优点	缺点
骨显像(^{99m} Tc-MDP)	活动性成骨	周围骨感染 ^a ; 脊柱骨髓炎; 晚期假体关节感染; 感染性关节炎; 坏死性外耳道炎	6 h	500~1 110	灵敏度高; 费用低; 操作简单; 空间分辨率高; 辐射剂量低	特异性低; 易受混杂因素影响(手术、外伤)
WBC 显像(^{99m} Tc-WBC)	WBC	周围骨感染 ^b ; 糖尿病足; 早期假体关节感染; 感染性心内膜炎; 血管移植植物感染; 不明原因发热	6 h	185~370	灵敏度高(尤其对于中性粒细胞介导炎性反应)	依赖宿主免疫系统, 抗生素治疗后灵敏度降低; 血源性感染; 需要无菌操作; 耗时长; 空间分辨率低; 辐射剂量高
⁶⁷ Ga-枸橼酸盐显像	转铁蛋白; 细菌铁载体; 嗜中性乳铁蛋白	脊柱骨髓炎; 机会性感染; 不明原因发热; 坏死性外耳道炎	78.3 h	150~220	适用于免疫缺陷患者	需要延迟显像; 空间分辨率低; 辐射剂量高; 价格昂贵; 需要回旋加速器
¹⁸ F-FDG PET	能量消耗	周围骨感染 ^a ; 脊柱骨髓炎; 感染性心内膜炎; 血管移植植物感染; 不明原因发热	110 min	185~740	灵敏度高; 适用于急性和慢性炎性反应; 分辨率高; 扫描时间较短; 可 SUV 量化	依赖宿主免疫系统; 价格昂贵; 不易推广; 易受混杂因素影响(如手术); 患者需要进行检查前准备; 辐射剂量高

注: ^a 为未受损的骨骼, ^b 为受损的骨骼; MDP 为亚甲基二膦酸盐

然而, 这种检查费用昂贵, 且并未普及应用^[17], 其要求患者保持低碳水化合物饮食, 并在显像前 6 h 禁食, 避免类固醇药物使用, 调节葡萄糖水平, 同时在检查前 24 h 避免高强度运动^[28]。因此, 患者检查前准备过程的差异会给显像结果带来很大的可变性。

二、核医学炎性反应显像的临床应用

影像学检查对于评估深部感染至关重要, 例如发生于胸部、腹盆腔的感染或原因不明的感染。这种情况通常见于住院患者, 需使用多种结构影像和功能影像进行评估, 包括 X 线平片、超声、CT 和 MRI。一般结构影像足以识别脓肿或其他病变, 核医学技术则对以下讨论的 3 种感染情况具有更重要和广泛的作用: 肌肉骨骼感染, 包括发生于关节、骨骼及骨科假体的感染; 心血管系统感染, 特别是心脏赘生物和植入物相关感染; 原因不明的感染, 即不明原因发热 (fever of unknown origin, FUO)。

1. 肌肉骨骼感染——骨髓炎。骨髓炎是 1 种骨骼及其周围组织的感染性病变, 常由金黄色葡萄球菌引起。这种疾病常通过血液传播, 但也可局部扩散, 特别是在创伤或手术情况下^[9,16]。由于骨髓炎的临床症状缺乏特异性, 可无发热或疼痛, 且体格检查与实验室检查结果可能并不匹配, 故延误诊断的情况常见^[29], 这种延误对于假体关节感染可能会带来较严重的后果, 需将移除受感染的假体作为唯一的治疗方法^[30]。对于有持续性症状且无神经功能损伤的患者, 临床检查首选 X 线平片。但 X 线平片灵敏度和特异性较低, 往往在疾病晚期才表现阳性, 故主要用于排除其他疾病^[31]。平扫 MRI 是一种更准确的检查, 可以在感染发生的 2 d 内发现组织变化, 并确定骨骼和周围组织的受累情况, 因 MRI 同时具有较高的灵敏度、特异性及阴性预测值, 若发病 1 周仍为阴性, 足以作为排除诊断的依据^[16,31-32]。对于大多数疑似骨髓炎的患者来说, 核医学技术通常作为补充方法使用, 因为

其具有高灵敏的特征^[20]。但以现有的技术准确诊断骨髓炎, 目前研究尚存差异^[31,33]。

(1) 外周骨感染。未受损的骨骼发生急性感染时, 推荐使用 TPBS, 并以 SPECT/CT 技术辅助^[9,31], 这种高灵敏技术是排除感染的极佳方法, 尤其在疾病发生概率低的情况下^[31]。然而, 一旦骨骼经历过干预(如创伤、手术或放置金属硬件等), TPBS 的低特异性会因为骨重塑过程的影响而进一步降低, 从而使 WBC 显像或骨髓显像成为首选检查^[9,26,31]。¹⁸F-FDG PET/CT 对受损的骨骼诊断效果也不佳, 目前主要推荐用于临床怀疑有弥散性疾病的情况^[31]。

(2) 脊柱骨髓炎。在脊柱骨髓炎诊断中, ⁶⁷Ga-枸橼酸盐显像常与骨显像联合应用, 可很好地替代 MRI, 其灵敏度和特异性均在 90% 以上^[4]。然而, ¹⁸F-FDG PET/CT 在诊断脊柱骨髓炎方面比 ⁶⁷Ga-枸橼酸盐显像和骨显像更具优势^[34]。有研究表明, ¹⁸F-FDG PET/CT 对于早期感染(2 周内)和低毒力感染的诊断效能优于 MRI, 且在检测慢性骨髓炎方面也表现优异, 各疾病阶段的总体灵敏度为 96%^[35]。然而, ¹⁸F-FDG PET/CT 缺乏区分感染与无菌性炎性反应的能力^[36]。不推荐 WBC 显像用于脊柱骨髓炎, 因其灵敏度低, 且脊柱骨髓炎的影像表现与一些刺激骨髓转换的其他疾病类似^[4,9]。

(3) 假体关节感染。TPBS 常被用于诊断假体关节感染, 但在术后 2 年内骨重建过程会使其应用受到一些限制。在这一早期阶段, 推荐使用 WBC 显像或骨髓显像, 因为准确性高, 具有排除诊断能力^[15,33]。然而, 最近 1 项有关慢性肩关节假体感染的研究却发现了与上述观点相悖的结果, WBC 或骨髓显像的灵敏度仅为 18%^[37]。图 2 为 WBC 显像在 1 例 64 岁女性膝关节置换术后患者中诊断假体关节感染的示例。

虽然 ¹⁸F-FDG PET/CT 在假体关节感染诊断中的作用尚不完全明确^[15], 但 ¹⁸F-FDG 标记的 WBC PET/CT 在有关节疼痛症状的关节置换术后患者中显示出了良好效果, 表明这种

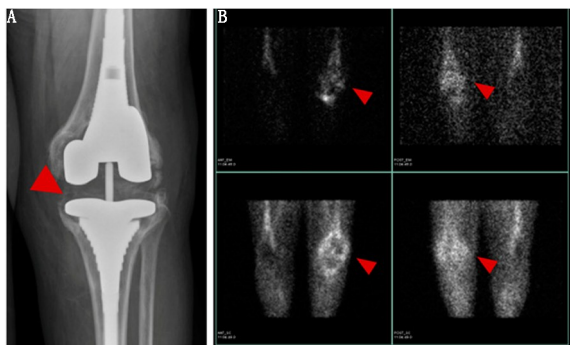


图2 64岁女性患者,膝关节置换后并发假体周围骨髓炎(箭头示),X线平片(A)和 ^{111}In -WBC显像(B,上排)示胫骨平台内侧可见明显显像剂摄取, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -硫胶体显像(B,下排)显示胫骨平台内侧相应区域未见摄取;影像表现符合骨髓炎

方法可能比单独使用 ^{18}F -FDG PET/CT更具特异性^[38]。

2. 心血管系统感染。近年研究显示,核医学影像,特别是与结构影像结合的技术在心血管系统感染诊断中起着重要作用。虽然核医学影像一般仅用于其他影像方法无法诊断的情况或评估并发症和治疗反应,但其在心血管疾病中的应用正在不断拓展^[39]。2015年,根据人工瓣膜心内膜炎 Duke 标准,核素标记的 WBC SPECT/CT 和 ^{18}F -FDG PET/CT 作为辅助方法被纳入欧洲心脏病学会感染性心内膜炎指南,用于协助诊断可能的感染性心内膜炎,同时检测心外感染灶和监测治疗反应^[40]。无论有无症状, ^{18}F -FDG PET/CT 可在约 40% 的感染性心内膜炎患者中检出阳性栓子^[39],但栓子小于 5 mm 时易出现假阴性,术后非特异性显像剂摄取可能会使其应用受限^[40]。相比之下,核素标记 WBC SPECT/CT 灵敏度较低,但更具特异性,即便在术后也不受影响^[41]。上述 2 种显像方法联合应用时,特异性近 100%,充分展示了多种显像协同作用的优势^[40,42]。图 3 为 1 例 59 岁感染性心内膜炎患者的 ^{18}F -FDG PET/CT 图像示例。

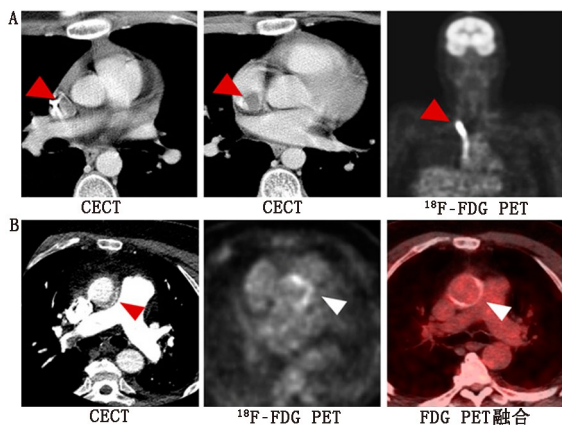


图3 ^{18}F -FDG PET 显像在心血管疾病应用实例。A. 17 岁男性,诊断为非霍奇金淋巴瘤,发现感染所致导管相关栓子,箭头示导管内和周围区域 FDG 摄取增加;B. 59 岁男性,因粪肠球菌感染需要手术更换人工主动脉瓣膜,箭头示瓣膜区 FDG 摄取增加。CECT 为增强 CT 扫描

另一方面,核医学技术还可用于一些少见疾病的诊断,如血管移植感染,而这些疾病通常是靠 CT 血管造影诊断

的。最近的荟萃分析显示,WBC SPECT/CT 的整体灵敏度和特异性明显高于 ^{18}F -FDG PET/CT 或 CT 血管造影,提示前者可能是诊断此类疾病最准确方法^[42]。

3. FUO。虽然 FUO 影像检查通常从胸部 X 线平片和腹部超声开始^[13],但最近研究显示出 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的价值,并建议在疾病评估的早期阶段进行该项检查^[13,43]。以往在 FUO 诊断中, ^{67}Ga -枸橼酸盐显像曾作为可选的核医学方法^[24],但最近的荟萃分析表明,其灵敏度、特异性和诊断率都较低^[44]。另 1 项 ^{67}Ga -枸橼酸盐 SPECT/CT 与 ^{18}F -FDG PET/CT 的比较研究显示,后者具有更高的灵敏度和临床贡献^[45]。

标记 WBC 显像是另 1 种可考虑的方法,尽管研究者认为其对于那些高度怀疑感染的患者是准确的,尤其是对于术后患者^[46],但多项使用 WBC 诊断 FUO 的研究却显示其灵敏度和诊断率低,特别是与 ^{18}F -FDG PET/CT 比较时^[13,44,47]。尽管许多研究已表明了 ^{18}F -FDG PET/CT 在 FUO 诊断中的优势,但在 ^{18}F -FDG PET/CT 无法获得使用的情况下,仍可采用 ^{67}Ga -枸橼酸盐和 WBC 显像^[13,47]。图 4 为 1 例转移癌患者在 ^{18}F -FDG PET/CT 检查中偶然发现了扁桃体脓肿,显示出该法对隐匿性感染灶的定位能力。

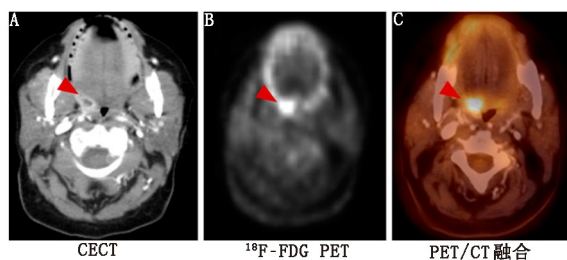


图4 65岁鼻咽癌患者偶然发现感染。A. CECT 显示扁桃体脓肿(箭头示);B、C. ^{18}F -FDG PET 和 ^{18}F -FDG PET/CT 在同位置见摄取增高灶(箭头示)

三、微生物特异性显像新方法

当前越来越多的文献报道了 PET 和 SPECT 显像在感染诊断中的应用,显示了人们对这一领域的兴趣日益增加。除了上述临床使用的显像剂外,有关用于区分感染和无菌炎症反应的多种新方法也有报道,其中不乏一些显像剂针对特定的微生物途径,包括细菌特异的糖转运、叶酸生物合成、铁蓄积和细胞壁成分(特别是肽聚糖)^[17-18,48]。本节简要回顾近 10 年来作为细菌敏感 PET 显像剂的小分子(相对分子量<1 000)(表 2),其中不包括一些基于蛋白质和肽的创新显像剂方法(包括核素标记抗体)。一些显像实例及相关显像剂结构图见图 5、6。

1. 抗生素。许多抗生素和抗真菌药物作为细菌特异性的诊断显像剂已被研究,其中对环丙沙星的研究最为深入。尽管最初认为 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -环丙沙星有希望用于显像,但几个临床试验显示出不一致和令人不满意的结果,表明其对细菌感染的特异性较低^[49-50]。近期 1 项研究推测,这种低特异性可能与抗药性细菌的增加有关^[51]。Sellmyer 等^[52]最近发表了 1 项更有前景的研究,报道了用 PET 研究 1 种细菌性二氢叶酸还原酶抑制剂的类似物 ^{18}F -氟丙基-甲氧苄氨嘧啶,其可在啮齿动物模型中区分感染、化学性炎症反应和肿瘤(图 5A)。

表 2 近期细菌-特异性放射性显像剂

显像剂	机制	靶向细菌 病原	体内病原检测 (CFU)	最大感染/炎性反应比	临床阶段 (发表报告)
¹⁸ F-FPTMP	抑制细菌二氢叶酸还原酶	G+, G-	大肠埃希菌 (10 ⁶ ~ 10 ⁸); 金黄色葡萄球菌 (10 ⁸); 铜绿假单胞菌 (10 ⁷)	约 3 (10 ⁸ 大肠埃希菌 CFU)	临床前
¹⁸ F-FAG	细菌细胞壁	G+, G-	大肠埃希菌 (10 ⁷)	约 2	临床前
¹⁸ F-麦芽六糖	麦芽糊精转运体	G+, G-	大肠埃希菌 (10 ⁵ ~ 10 ⁹)	7 (10 ⁹ CFU)	临床前
¹⁸ F-氟麦芽糖	麦芽糊精转运体	G+, G-	大肠埃希菌 (10 ⁸)	1.3	临床前
¹⁸ F-氟麦芽三糖	麦芽糊精转运体	G+, G-	大肠埃希菌 (10 ⁶ ~ 10 ⁸); 单核细胞性李斯特菌 (2 × 10 ⁵); 铜绿假单胞菌 (10 ⁶); 金黄色葡萄球菌 (10 ⁷ ~ 10 ⁸); 铜绿假单胞菌 (10 ^{6.5})	3.4 (10 ⁸ 大肠埃希菌 CFU)	临床前
¹⁸ F-FDS	细菌能量代谢	G- ^a	大肠埃希菌 (10 ⁷); 金黄色葡萄球菌 (10 ⁷ ~ 10 ⁸); 铜绿假单胞菌 (10 ^{6.5})	7.3 (大肠埃希菌)	临床
¹¹ C-PABA	叶酸生物合成	G+, G-	大肠埃希菌	2.6	临床
¹⁸ F-PABA	叶酸生物合成	G+, G-	金黄色葡萄球菌 (10 ⁷ ~ 10 ⁸)	7.95 (10 ⁸)	临床前
¹¹ C-D-Met	细菌细胞壁	G+, G-	大肠埃希菌; 金黄色葡萄球菌	2	临床
¹¹ C-D-丙氨酸	细菌细胞壁	G+, G-	大肠埃希菌 (5 × 10 ⁶); 金黄色葡萄球菌 (5 × 10 ⁶); 铜绿假单胞菌 (2 × 10 ⁶)	3.5 (金黄色葡萄球菌)	临床前

注:^a肠杆菌科;¹¹C-D-Met 为 D-甲基-¹¹C-甲硫氨酸,¹⁸F-FAG 为 2-脱氧-2-¹⁸F-氟乙酰氨基-D-吡喃葡萄糖,¹⁸F-FDS 为 2-脱氧-2-¹⁸F-氟山梨醇,¹⁸F-FPTMP 为 ¹⁸F-氟丙基-甲氧苄氨嘧啶,CFU 为菌落形成单位,G+为革兰氏阳性菌,G-为革兰氏阴性菌,PABA 为对氨基苯甲酸

为了证明其临床应用前景,研究者对¹¹C-甲氧苄氨嘧啶进行的剂量学研究结果表明,患者吸收的辐射剂量在安全范围内^[53],目前这种显像剂正在临床试验中行进一步评估。其他氟喹诺酮类、头孢菌素类和几种抗结核药物的影像学研究数据尚未获得令人满意的结果^[18,48,54]。

2.碳水化合物。2-脱氧-2-¹⁸F-氟乙酰胺-D-吡喃糖是第 1 批被探索作为感染特异性显像剂的碳水化合物之一,其是 1 种氨基葡萄糖,可在大鼠中识别大肠埃希菌感染,其显像剂在感染组织与炎性反应组织中的累积量约为计算值的 2 倍^[55]。细菌普遍存在的己糖磷酸转运体也是研究对象之一,Mills 等^[56]将¹⁸F-FDG 磷酸化,生成该转运体的底物 2-脱氧-2-¹⁸F-氟-D-葡萄糖-6-磷酸,在体外显示出很好的效果。然而,尽管该显像剂可在小鼠中区分感染和无菌炎性反应,但较低的信号和与¹⁸F-FDG 相似的生物分布使研究者对其临床应用有所担忧。

一些研究团队将研究瞄准了麦芽糊精转运体,这是 1 个众所周知的负责细菌细胞中碳水化合物吸收的系统。有研究者在大肠埃希菌感染的早期阶段将¹⁸F-麦芽六糖用于区分活菌和死菌,在感染大肠埃希菌的大鼠中取得了令人欣慰的初步结果(图 6A),其灵敏度和特异性均高于¹⁸F-FDG,在感染组织中显像剂的累积量是无菌对照组织的 7 倍,且对耐药菌敏感^[57]。Gowrishankar 等^[58]也用¹⁸F-氟麦芽糖进行了类似的研究,结果显示该显像剂在感染组织中的摄取比无菌炎性反应和高背景噪声增加约 1.3 倍。随后,该研究小组研发的二代显像剂¹⁸F-氟麦芽三糖显示出更好的结果,在大肠埃希菌和铜绿假单胞菌中均有积累,大肠埃希菌感染组织中的摄取比无菌对照高 3.4 倍,信噪比也得到改善(图 6B)^[59]。

2-脱氧-2-¹⁸F-氟山梨醇 (2-deoxy-2-¹⁸F-fluorosorbitol, ¹⁸F-

FDS)是 1 种氟化山梨糖醇类似物,于 2008 年首次被 Li 等^[60]作为潜在的癌症生物标志物被报道。这种糖醇由¹⁸F-FDG 的少量化学还原生成。2014 年 Weinstein 等^[61]以这种糖在革兰氏阴性菌中的代谢为前提进行了研究,发现在有免疫力的小鼠和免疫缺陷的小鼠中,被肠杆菌感染的组织对¹⁸F-FDS 的摄取均比无菌性炎性反应高 7 倍(图 6C)。此外,被感染了大肠埃希菌的药物敏感小鼠和耐药小鼠在以头孢曲松治疗后,显像剂信号均显著下降。上述结果表明,¹⁸F-FDS 不仅可帮助监测抗菌治疗,还可识别耐药细菌,从而使患者获得更精准的治疗^[61]。此后的临床试验还以健康志愿者证实了¹⁸F-FDS 的安全性^[62]及其良好的肾动力学^[63]。

3.辅因子或 DNA 合成。叶酸生物合成途径已被用做抗生素治疗的靶点,最具代表性的是甲氧苄氨嘧啶或磺胺甲恶唑治疗(分别抑制二氢叶酸还原酶和二氢蝶呤还原酶)。对氨基苯甲酸(paraaminobenzoic acid, PABA)作为叶酸前体存在于细菌中,但不存在于哺乳动物细胞中,¹¹C-PABA^[8]和¹⁸F-PABA^[64]均曾作为其核素标记形式被研究。PABA 在革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均有表达,可用于识别感染组织。在大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌感染中,感染组织与无菌性炎性反应组织对¹¹C-PABA 和¹⁸F-PABA 的摄取比值分别为 2.6 和 7.95(图 5B)。有趣的是,当作为饱和代谢过程中的 1 种手段将未标记的氟-PABA 添加到含有¹⁸F-PABA 的溶液中时,显像剂摄取明显增加,感染与无菌性炎性反应摄取比可高达 9.38±2.43。此外,有报道经抗生素治疗后的感染组织对¹⁸F-PABA 的摄取减少,这一发现可能在未来观察治疗反应中发挥作用^[64]。因此,这些叶酸前体与以叶酸生物合成¹⁸F-氟丙基-甲氧苄氨嘧啶为靶点的抗生素衍生出的 PET 显像剂密切相关。

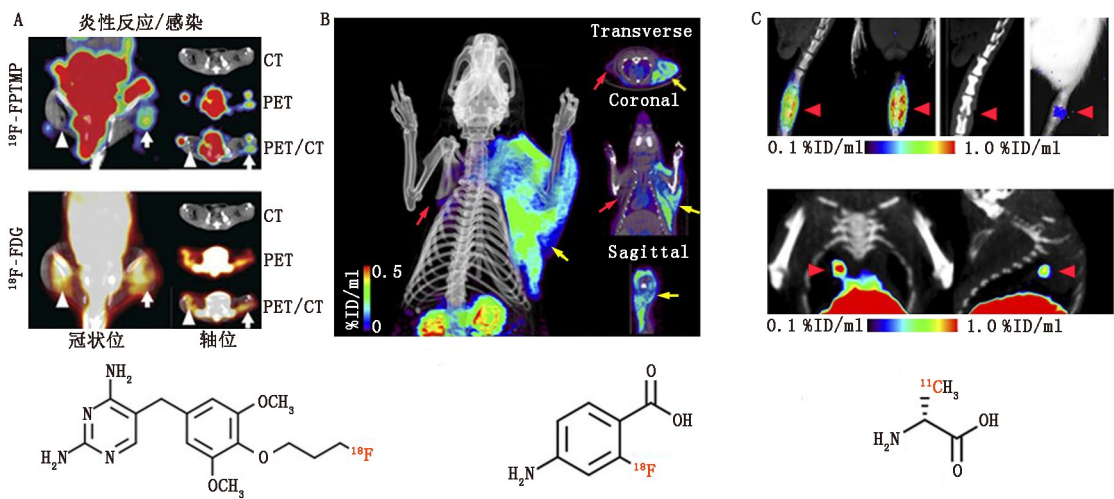


图 5 新型非糖基靶向感染的 PET 显像剂实例。A, B. 在 2 个啮齿动物模型中, 相应显像剂在感染中较无菌性炎症反应摄取增高: ^{18}F -氟丙基-甲氧苄氨嘧啶 (FPTMP) 在被大肠埃希菌 (EC) 感染的小鼠中摄取 (三角示无菌炎症反应, 箭头示感染) 和 ^{18}F -对氨基苯甲酸 (PABA) 在被金黄色葡萄球菌感染的大鼠中摄取 (红箭头示无菌炎症反应, 黄箭头示感染) (A 和 B 均已获许转载^[53,64]); C. ^{11}C -D-丙氨酸 (Ala) 在被金黄色葡萄球菌感染的大鼠椎间盘 (三角示) 和被铜绿假单胞菌 (三角示) 感染的小鼠肺摄取 (已获许转载^[73]); D~F. ^{18}F -FPTMP (D)、 ^{18}F -PABA (E) 和 ^{11}C -D-Ala (F) 的化学结构。ID 为注射剂量, Coronal 为冠状位, Sagittal 为矢状位, Transverse 为横断位

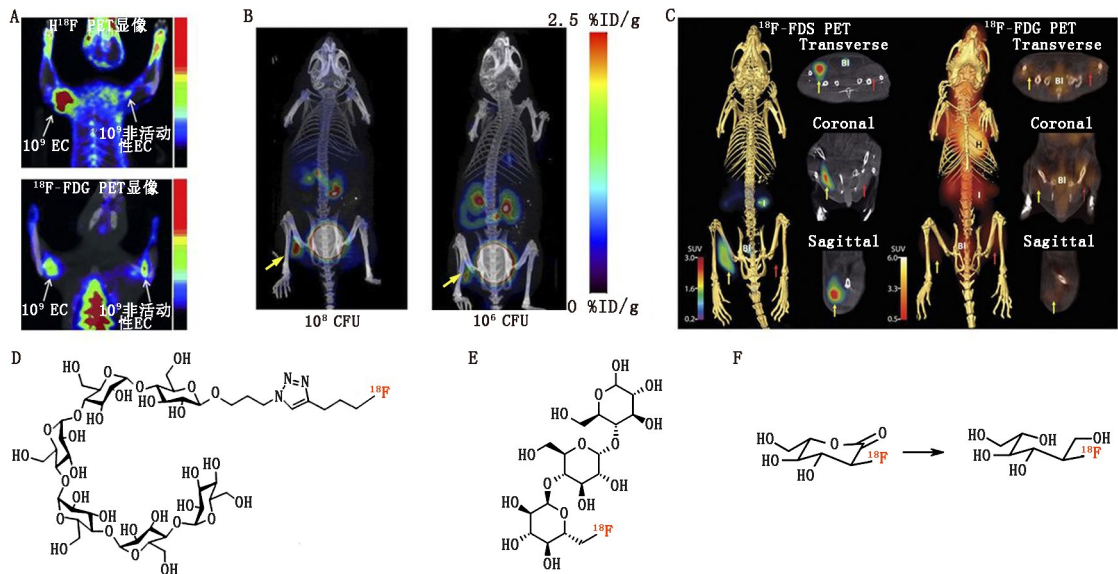


图 6 新型糖基靶向感染的 PET/CT 显像剂实例。A~C. 在 3 种啮齿动物模型中, 相应显像剂在感染中较无菌性炎症反应摄取增高: ^{18}F -麦芽六糖 (MH ^{18}F) 在被 EC 感染的大鼠中摄取 (左侧箭头示感染, 右侧箭头示无菌炎症反应), ^{18}F -氟麦芽三糖在被 EC 感染的小鼠中摄取 (黄箭头示感染部位), 2-脱氧-2- ^{18}F -氟山梨醇 (^{18}F -FDS) 在被 EC 感染的小鼠中摄取 (黄箭头示感染, 红箭头示无菌炎症反应) (A~C, 已获许转载^[57,59,61]); D~F. ^{18}F -麦芽六糖 (D)、 ^{18}F -氟麦芽三糖 (E) 和 ^{18}F -FDS (F) 的化学结构, 由 ^{18}F -FDG 化学还原得到。%ID/g 为每克组织百分注射剂量率, CFU 为菌落形成单位

核苷类似物 ^{124}I -氟-碘阿糖呋喃基尿嘧啶 (5-iodo-2'-fluoro-1-beta-D-arabinofuranosyluracil, FIAU) 是 1 种更明确的针对细菌 DNA 合成的显像剂, 被胸苷激酶磷酸化后滞留于细菌细胞内^[16]。虽然在动物研究中, 这种显像剂的前景被看好^[18], 但临床试验的结果尚不确定。虽然 ^{124}I -FIAU 在 1 组少数患者中成功诊断了肌肉骨骼感染, 但评估假体关节感染的特异性低, 且图像质量也不佳^[65]。

4. 铁运输与储存。 ^{67}Ga -枸橼酸盐是 1 种广为人知且成熟的 SPECT 显像剂, 但其在核医学影像中的作用正在下降。

然而, 铁代谢仍然是核医学显像研究的热点, 镓 (III) 则被广泛认为是铁 (III) 的替代品。 ^{68}Ga -枸橼酸盐是 1 种半衰期为 68 min 的 PET 显像剂, 可当日显像, 且图像质量优于 ^{67}Ga ^[66-67], 但诊断价值存在争议。尽管 ^{68}Ga -枸橼酸盐在诊断椎间盘炎和骨髓炎^[68]、区分假体关节的脓毒性和无菌性炎症反应^[69]及鉴别活动性和非活动性结核病变^[70]方面表现出很高的灵敏性, 但在动物模型中却未能显示出较以往方法 (如标记 WBC 显像和 ^{18}F -FDG PET) 所具有的优势。此外, 在 60 例疑似骨关节感染或 FUO 的患者中, 其诊断效能甚至低于 ^{67}Ga -

枸橼酸盐 ($P<0.05$)^[67]。

铁载体是细菌和真菌共同使用的分泌型铁螯合剂,已被广泛用于细菌和真菌特异性检测的研究^[48]。Petrik 等^[71-72]几项研究显示了病原体特异性铁载体用于显像研究的潜力,他们先以体外和体内研究表明⁶⁸Ga-三乙酰酞刀菌碱 C 和⁶⁸Ga-铁氧胺 E 均可作为真菌显像的有效工具,后来又证实⁶⁸Ga-铜绿假单胞菌铁载体-PAO1 (1 种由绿脓杆菌感染导致含铁细胞产生的铁载体)在被假单胞菌感染的肺组织中摄取增加,且在动物模型中的分布优于¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga-枸橼酸盐^[72]。

5. D-氨基酸。另 1 种针对细菌特异性结构的方法是研究细菌细胞壁底物,特别是肽聚糖。由于哺乳类动物细胞一般使用 L-氨基酸作为代谢底物,D-氨基酸被认为对细菌代谢更具特异性。此外,在革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌中 D-氨基酸能快速结合到细菌肽聚糖中,这为感染显像提供了值得关注的靶点。Neumann 等^[36]发现感染大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的小鼠快速摄取 D-甲基-¹¹C-甲硫氨酸,而在无菌性炎性反应对照组中则未见摄取^[36]。此外,最近 Parker 等^[73]发表的论文显示,在小鼠模型中¹¹C-D-丙氨酸在急性细菌性肌炎的积累量是无菌炎性反应对照组的 3.5 倍,而⁶⁸Ga-枸橼酸盐在同一模型中的积累量仅是无菌炎性反应对照组的 2 倍;另外,在椎间盘炎-骨髓炎模型中,¹¹C-D-丙氨酸的摄取是相邻椎间盘的 3.3 倍;在铜绿假单胞菌肺炎中的摄取是正常肺组织的 1.8 倍(图 5C)^[73]。

四、结论

目前,探测细菌感染核医学显像的局限性激发了许多针对细菌特异性蛋白和代谢途径新方法的探索,尽管研究的显像剂仍需要进一步验证,但该领域的成功可能会在临床实践中改变对感染性疾病的诊疗管理。

参 考 文 献

- [1] Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13:42-51.
- [2] Lloyd DH. Alternatives to conventional antimicrobial drugs: a review of future prospects. *Vet Dermatol*. 2012;23:299-304.
- [3] Meyer M, Testart N, Jreige M, et al. Diagnostic performance of PET or PET/CT using ¹⁸F-FDG labeled white blood cells in infectious diseases: a systematic review and a bivariate meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9:60.
- [4] Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2015;61:e26-e46.
- [5] Tingström P, Milberg A, Sund-Levander M. Early nonspecific signs and symptoms of infection in institutionalized elderly persons: perceptions of nursing assistants. *Scand J Caring Sci*. 2010;24:24-31.
- [6] Xu T, Chen Y. Research progress of [⁶⁸Ga] citrate PET's utility in infection and inflammation imaging: a review. *Mol Imaging Biol*. 2020;22:22-32.
- [7] Pober JS, Sessa WC. Inflammation and the blood microvascular system. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;7:a016345.
- [8] Mutch CA, Ordonez AA, Qin H, et al. [¹¹C] Para-aminobenzoic acid: a positron emission tomography tracer targeting bacteria-specific metabolism. *ACS Infect Dis*. 2018;4:1067-1072.
- [9] Lee YJ, Sadigh S, Mankad K, Kapse N, Rajeswaran G. The imaging of osteomyelitis. *Quant Imaging Med Surg*. 2016;6:184-198.
- [10] Khalil MM, Tremoleda JL, Bayomy TB, Gsell W. Molecular SPECT imaging: an overview. *Int J Mol Imaging*. 2011;2011:796025.
- [11] Cortellaro F, Ferrari L, Molteni F, et al. Accuracy of point of care ultrasound to identify the source of infection in septic patients: a prospective study. *Intern Emerg Med*. 2017;12:371-378.
- [12] Kumar R, Basu S, Torigian D, Anand V, Zhuang H, Alavi A. Role of modern imaging techniques for diagnosis of infection in the era of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:209-224.
- [13] Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015;15:280-284.
- [14] Berger A. Magnetic resonance imaging. *BMJ*. 2002;324:35.
- [15] Sethi I, Baum YS, Grady EE. Current status of molecular imaging of infection: a primer. *AJR*. 2019;213:300-308.
- [16] Ordonez AA, Jain SK. Pathogen-specific bacterial imaging in nuclear medicine. *Semin Nucl Med*. 2018;48:182-194.
- [17] Vaidyanathan S, Patel CN, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. FDG PET/CT in infection and inflammation: current and emerging clinical applications. *Clin Radiol*. 2015;70:787-800.
- [18] Palestro CJ. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: a review. *J Nucl Med*. 2016;57:1406-1412.
- [19] Dinh T, McWhorter N. Triple phase bone scan. StatPearls website. <https://www.statpearls.com/as/musculoskeletal/30618/>. Updated August 27, 2020. Accessed September 23, 2020.
- [20] Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1723-1738.
- [21] Adams C, Banks KP. Bone scan. StatPearls website. <https://www.statpearls.com/as/musculoskeletal/18454/>. Updated September 2, 2020. Accessed September 23, 2020.
- [22] Roca M, de Vries EFJ, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with ¹¹¹In-oxine: inflammation/infection taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:835-841.
- [23] Auletta S, Riolo D, Varani M, Lauri C, Galli F, Signore A. Labelling and clinical performance of human leukocytes labelled with ^{99m}Tc-HMPAO using Leukokit® with Gelofusine versus Leukokit® with HES as sedimentation agent. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019;2019:4368342.
- [24] Censullo A, Vijayan T. Using nuclear medicine imaging wisely in diagnosing infectious diseases. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4:ofx011.
- [25] Palestro CJ. Radionuclide imaging of osteomyelitis. *Semin Nucl Med*. 2015;45: 32-46.
- [26] Palestro CJ, Love C, Tronco GG, Tomas MB, Rini JN. Combined labeled leukocyte and technetium ^{99m} sulfur colloid bone marrow imaging for diagnosing musculoskeletal infection. *Radiographics*. 2006;26:859-870.
- [27] Palestro CJ. The current role of gallium imaging in infection. *Semin Nucl Med*. 1994;24:128-141.
- [28] Lankinen P, Noponen T, Autio A, et al. A comparative ⁶⁸Ga-citrate and ⁶⁸Ga-chloride PET/CT imaging of Staphylococcus aureus osteomyelitis in the rat tibia. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018:9892604.
- [29] Zimmerli W. Clinical practice: vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1022-1029.

- [30] Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:302-345.
- [31] Glaudemans AWJM, Jutte PC, Cataldo MA, et al. Consensus document for the diagnosis of peripheral bone infection in adults: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:957-970.
- [32] Momodu I, Savaliya V. Osteomyelitis. StatPearls website. <https://www.statpearls.com/as/musculoskeletal/26397/>. Updated August 10, 2020. Accessed September 23, 2020.
- [33] Signore A, Sconfienza LM, Borens O, et al. Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:971-988.
- [34] Fuster D, Solà O, Soriano A, et al. A prospective study comparing whole-body FDG PET/CT to combined planar bone scan with ^{67}Ga SPECT/CT in the diagnosis of spondylodiskitis. *Clin Nucl Med.* 2012;37:827-832.
- [35] Smids C, Kouijzer IJE, Vos FJ, et al. A comparison of the diagnostic value of MRI and ^{18}F -FDG-PET/CT in suspected spondylodiskitis. *Infection.* 2017;45:41-49.
- [36] Neumann KD, Villanueva-Meyer JE, Mutch CA, et al. Imaging active infection *in vivo* using D-amino acid derived PET radiotracers. *Sci Rep.* 2017;7:7903.
- [37] Falstie-Jensen T, Daugaard H, Soballe K, Ovesen J, Arveschoug AK, Lange J. Labeled white blood cell/bone marrow single-photon emission computed tomography with computed tomography fails in diagnosing chronic periprosthetic shoulder joint infection. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019;28:1040-1048.
- [38] Aksoy SY, Asa S, Ozhan M, et al. FDG and FDG-labelled leucocyte PET/CT in the imaging of prosthetic joint infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:556-564.
- [39] 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.
- [40] 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). *Eur Heart J.* 2015;36:3075-3128.
- [41] Rouzet F, Chequer R, Benali K, et al. Respective performance of ^{18}F -FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med.* 2014;55:1980-1985.
- [42] Reinders Folmer EI, Von Meijenfildt GCI, Van der Laan MJ, et al. Diagnostic imaging in vascular graft infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56:719-729.
- [43] Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. Fever of unknown origin: the value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med.* 2018;48:100-107.
- [44] Takeuchi M, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear imaging for classic fever of unknown origin: meta-analysis. *J Nucl Med.* 2016;57:1913-1919.
- [45] Hung B-T, Wang P-W, Su Y-J, et al. The efficacy of ^{18}F -FDG PET/CT and ^{67}Ga SPECT/CT in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Infect Dis.* 2017;62:10-17.
- [46] Signore A, Jamar F, Israel O, Buscombe J, Martin-Comin J, Lazzeri E. Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:1816-1831.
- [47] Dibble EH, Yoo DC, Baird GL, Noto RB. FDG PET/CT of infection: should it replace labeled leukocyte scintigraphy of inpatients? *AJR.* 2019;213:1358-1365.
- [48] Welling MM, Hensbergen AW, Bunschoten A, Velders AH, Roestenberg M, van Leeuwen FWB. An update on radiotracer development for molecular imaging of bacterial infections. *Clin Transl Imaging.* 2019;7:105-124.
- [49] Sarda L, Crèmeux A-C, Lebellec Y, et al. Inability of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciprofloxacin scintigraphy to discriminate between septic and sterile osteoarticular diseases. *J Nucl Med.* 2003;44:920-926.
- [50] Dumarey N, Blocklet D, Appelboom T, Tant L, Schoutens A. Infection is not specific for bacterial osteo-articular infective pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:530-535.
- [51] Naqvi SAR, Roohi S, Sabir H, Shahzad SA, Aziz A, Rasheed R. Susceptibility of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciprofloxacin for common infection causing bacterial strains isolated from clinical samples: an *in vitro* and *in vivo* study. *Appl Biochem Biotechnol.* 2019;188:424-435.
- [52] Sellmyer MA, Lee I, Hou C, et al. Bacterial infection imaging with [^{18}F] fluoropropyl L-trimethoprim. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114:8372-8377.
- [53] Doot R, Young A, Schubert E, et al. First-in-human biodistribution and dosimetry of [^{11}C] trimethoprim [abstract]. *J Nucl Med.* 2019;60(suppl):1642.
- [54] Zhang Z, Ordonez AA, Smith-Jones P, et al. The biodistribution of 5-[^{18}F] fluoropyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis-infected mice determined by positron emission tomography. *PLoS One.* 2017;12:e0170871.
- [55] Martinez ME, Kiyono Y, Noriki S, et al. New radiosynthesis of 2-deoxy-2-[^{18}F] fluoroacetamido-D-glucopyranose and its evaluation as a bacterial infections imaging agent. *Nucl Med Biol.* 2011;38:807-817.
- [56] Mills B, Awais RO, Luckett J, et al. [^{18}F] FDG-6-P as a novel *in vivo* tool for imaging staphylococcal infections. *EJNMMI Res.* 2015;5:13.
- [57] 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.
- [58] Gowrishankar G, Namavari M, Jouannot EB, et al. Investigation of 6-[^{18}F] fluoromaltose as a novel PET tracer for imaging bacterial infection. *PLoS One.* 2014;9:e107951.
- [59] Gowrishankar G, Hardy J, Wardak M, et al. Specific imaging of bacterial infection using 6- ^{18}F -fluoromaltotriose: a second D-generation PET tracer targeting the maltodextrin transporter in bacteria. *J Nucl Med.* 2017;58:1679-1684.
- [60] Li Z-B, Wu Z, Cao Q, et al. The synthesis of ^{18}F -FDS and its potential application in molecular imaging. *Mol Imaging Biol.* 2008;10:92-98.
- [61] Weinstein EA, Ordonez AA, DeMarco VP, et al. Imaging Enterobacteriaceae infection *in vivo* with ^{18}F -fluorodeoxysorbitol positron emission tomography. *Sci Transl Med.* 2014;6:259ra146.
- [62] Zhu W, Yao S, Xing H, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of the Enterobacteriaceae-specific imaging probe [^{18}F] fluorodeoxysorbitol determined by PET/CT in healthy human volunteers. *Mol Imaging Biol.* 2016;18:782-787.
- [63] Werner RA, Ordonez AA, Sanchez-Bautista J, et al. Novel functional renal PET imaging with ^{18}F -FDS in human subjects. *Clin Nucl Med.*

- 2019;44:410-411.
- [64] Zhang Z, Ordonez AA, Wang H, et al. Positron emission tomography imaging with 2-[¹⁸F]F-p-aminobenzoic acid detects staphylococcus aureus infections and monitors drug response. *ACS Infect Dis*. 2018;4:1635-1644.
- [65] Zhang XM, Zhang HH, McLeroth P, et al. [¹²⁴I] FIAU: human dosimetry and infection imaging in patients with suspected prosthetic joint infection. *Nucl Med Biol*. 2016;43:273-279.
- [66] Morgat C, Hindié E, Mishra AK, Allard M, Fernandez P. Gallium-68: chemistry and radiolabeled peptides exploring different oncogenic pathways. *Cancer Biother Radiopharm*. 2013;28:85-97.
- [67] Segard T, Morandea LMJA, Dunne ML, et al. Comparison between gallium-68 citrate PET-CT and gallium-67 citrate scintigraphy for infection imaging. *Intern Med J*. 2019;49:1016-1022.
- [68] Nanni C, Errani C, Boriani L, et al. ⁶⁸Ga-citrate PET/CT for evaluating patients with infections of the bone: preliminary results. *J Nucl Med*. 2010;51: 1932-1936.
- [69] Tseng J-R, Chang Y-H, Yang L-Y, et al. Potential usefulness of ⁶⁸Ga-citrate PET/CT in detecting infected lower limb prostheses. *EJNMMI Res*. 2019;9:2.
- [70] Vorster M, Maes A, van de Wiele C, Sathekge M. ⁶⁸Ga-citrate PET/CT in tuberculosis: a pilot study. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;63:48-55.
- [71] Petrik M, Haas H, Laverman P, et al. ⁶⁸Ga-triacetylfusarinine C and ⁶⁸Ga-ferrioxamine E for aspergillus infection imaging: uptake specificity in various microorganisms. *Mol Imaging Biol*. 2014;16: 102-108.
- [72] Petrik M, Umlaufova E, Raclavsky V, et al. Imaging of Pseudomonas aeruginosa infection with Ga-68 labelled pyoverdine for positron emission tomography. *Sci Rep*. 2018;8:15698.
- [73] Parker MFL, Luu JM, Schulte B, et al. Sensing living bacteria *in vivo* using D-alanine-derived ¹¹C radiotracers. *ACS Cent Sci*. 2020; 6:155-165.
- [74] Yang R-H, Lee T-H, Chu Y-K. Unexpected thoracic endograft infection following a colorectal procedure. *Nucl Med Biomed Imaging*. 2016;1:7-9.
- [75] Truluck CA. Nuclear medicine technology: inflammation and infection imaging. *J Radiol Nurs*. 2007;26:77-85.
- [76] ACR-SPR practice parameter for the performance of scintigraphy for inflammation and infection. American College of Radiology website. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/InflamInfScint.pdf>. Published 2018. Accessed September 23, 2020.
- [77] Bartel TB, Kuruva M, Gnanasegaran G, et al. SNMMI procedure standard for bone scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol*. 2018;46: 398-404.

(收稿日期:2021-09-30)

· 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