

¹⁸F-TFQC 和 ¹⁸F-DPA-714 对 TSPO 基因多态性的选择性差异及在大鼠神经炎症反应模型中的 PET 显像对比

苏洪星¹ 马玉飞² 林卿玉¹ 付哲荃¹ 高新岩³

马鹏程¹ 石岱¹ 罗宗化³ 程登峰¹

¹复旦大学附属中山医院核医学科,上海 200032;²上海交通大学医学院附属新华医院核医学科,上海 200032;³上海科技大学生物医学工程学院,上海 201210

通信作者:程登峰, Email: chengdf@shanghaiitech.edu.cn

【摘要】 目的 探究 *N,N*-二乙基-2-(2-(4-(2-¹⁸F-氟乙氧基)苯基)-5,7-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)乙酰胺(¹⁸F-DPA-714)和(*R*)-*N*-仲丁基-*N*-甲基-4-(3-(¹⁸F-三氟甲基)苯基)喹唑啉-2-甲酰胺(¹⁸F-TFQC)针对相对分子质量 18×10^3 转位蛋白(TSPO)单核苷酸多态性的结合特性,同时评估这 2 种分子探针在大鼠神经炎症反应模型中的 PET 显像效能及可行性。方法 构建表达 TSPO 野生型[高亲和力结合(HAB)型]和突变型[低亲和力结合(LAB)型]的 293T 细胞模型。通过 *N*-甲基-*N*-(1-甲基丙基)-1-(2-氯苯基)异喹啉-3-甲酰胺(PK11195)为抑制剂开展竞争抑制试验,测定 2 种探针的抑制常数 K_i 。建立脂多糖诱导的大鼠神经炎症反应模型($n=6$),用¹⁸F-DPA-714 和¹⁸F-TFQC 进行小动物 PET/CT 显像,对比模型显像剂摄取情况并计算右侧纹状体的 SUV_{mean} /左侧纹状体 SUV_{mean} 比值(SUVR)。显像结束后,通过组织免疫荧光检测验证小胶质细胞和 TSPO 的表达分布。用重复测量方差分析比较组间 SUVR 差异。结果 ¹⁸F-TFQC 在 293T-LAB 型和 293T-HAB 型细胞上的 K_i 分别为 23.51 和 14.60 nmol/L,其比值为 1.61;¹⁸F-DPA-714 在上述 2 种细胞上的 K_i 分别为 45.23 和 6.47 nmol/L,其比值为 6.99。小动物 PET 显像表明,2 种探针均可在神经炎症反应病灶处有特异性摄取,¹⁸F-DPA-714 在病灶处的 SUVR 整体数值略高于¹⁸F-TFQC,但差异无统计学意义(F 值:组间 0.40,时间效应 0.30,交叉效应 0.03;均 $P>0.05$)。结论 与¹⁸F-DPA-714 相比,¹⁸F-TFQC 对 TSPO 基因多态性不敏感,更契合临床应用与推广需求,有望用于神经炎症反应早期鉴别以及抗炎药物治疗的疗效监测。

【关键词】 神经炎症性疾病;受体,GABA-A;吡唑类;喹唑啉类;正电子发射断层显像术;大鼠;¹⁸F-TFQC;¹⁸F-DPA-714

基金项目:国家自然科学基金(82172002, 82472037)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250319-00081

Comparative study on the selectivity differences of ¹⁸F-TFQC and ¹⁸F-DPA-714 for TSPO gene polymorphisms and their PET imaging in rat neuroinflammation models

Su Hongxing¹, Ma Yufei², Lin Qingyu¹, Fu Zhequan¹, Gao Xinyan³, Ma Pengcheng¹, Shi Dai¹, Luo Zonghua³, Cheng Dengfeng¹

¹Department of Nuclear Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

²Department of Nuclear Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200032, China; ³School of Biomedical Engineering, ShanghaiTech University, Shanghai 201210, China

Corresponding author: Cheng Dengfeng, Email: chengdf@shanghaiitech.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the binding characteristics of *N,N*-diethyl-2-(2-(4-(2-¹⁸F-fluoroethoxy)phenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acetamide (¹⁸F-DPA-714) and (*R*)-*N*-sec-butyl-*N*-methyl-4-(3-(¹⁸F-trifluoromethyl)phenyl)quinazoline-2-carboxamide (¹⁸F-TFQC) to the single nucleotide polymorphisms of the 18×10^3 translocator protein (TSPO), and to evaluate the imaging efficacy and feasibility of those 2 molecular probes in neuroinflammation rat models. **Methods** To test the selectivity of ¹⁸F-DPA-714 and ¹⁸F-TFQC for TSPO polymorphisms, the wild-type (high-affinity binding, HAB) and mutant (low-affinity binding, LAB) sequences of the human TSPO gene were transfected into 293T cells respectively. A competitive inhibition assay was carried out with *N*-methyl-*N*-(1-methylpropyl)-1-(2-chlorophenyl)-3-isoquinoline carboxamide (PK11195) as an inhibitor to determine the binding affinities of 2

probes to TSPO polymorphisms. Rat neuroinflammation models ($n=6$) were established using lipopolysaccharide. Three days after modeling, small animal PET/CT imaging was performed using ^{18}F -DPA-714 and ^{18}F -TFQC, respectively, to observe and compare the uptake of the tracers, and the ratio of SUV_{mean} of the right striatum to SUV_{mean} of the left striatum (SUVR) was calculated. After the imaging, the expression and distribution of microglia and TSPO were detected by tissue immunofluorescence. Repeated-measures analysis of variance was used to analyze the SUVR data of different groups. **Results** The inhibition constants (K_i) of ^{18}F -TFQC on 293T-LAB and 293T-HAB cells were 23.51 and 14.60 nmol/L, respectively, with a $K_{i\text{LAB}}/K_{i\text{HAB}}$ ratio of 1.61, indicating low sensitivity to TSPO single nucleotide polymorphisms. The K_i of ^{18}F -DPA-714 for binding to 293T-LAB and 293T-HAB cells were 45.23 and 6.47 nmol/L, respectively, with a $K_{i\text{LAB}}/K_{i\text{HAB}}$ ratio of 6.99. Small animal PET/CT imaging demonstrated that specifically uptake of both probes could be found in neuroinflammatory lesions. The overall SUVR of ^{18}F -DPA-714 in the lesions within 60 minutes was slightly higher than that of ^{18}F -TFQC, but no significant difference was observed (F values: inter-group 0.40, time effect 0.30, cross-effect 0.03; all $P>0.05$). **Conclusions** Compared with ^{18}F -DPA-714, ^{18}F -TFQC is less sensitive to TSPO gene polymorphisms, thus being more suitable for clinical application and promotion. It holds promise for the early identification of neuroinflammation and the efficacy monitoring of anti-inflammatory drug treatments.

【Key words】 Neuroinflammatory diseases; Receptors, GABA-A; Pyrazoles; Quinazolines; Positron-emission tomography; Rats; ^{18}F -TFQC; ^{18}F -DPA-714

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82172002, 82472037)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250319-00081

神经炎症反应参与阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症等多种神经退行性疾病的病理过程^[1-2]。如何监测中枢神经系统神经炎症反应的发生、发展及严重程度,助力神经退行性疾病的病理机制研究与临床治疗决策,成为亟待解决的科学问题。相对分子质量 18×10^3 转位蛋白(translocator protein, TSPO)是主要定位于细胞线粒体外膜的跨膜蛋白^[3]。炎症反应刺激可上调活化的小胶质细胞的 TSPO 表达水平^[4],因此,靶向 TSPO 显像技术可用于评估抗炎疗法的有效性。

在过往开发的 TSPO PET 探针中, N,N -二乙基-2-(2-(4-(2- ^{18}F -氟乙氧基)苯基)-5,7-二甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)乙酰胺 [N,N -diethyl-2-(2-(4-(2- ^{18}F -fluoroethoxy)phenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)acetamide, ^{18}F -DPA-714]对 TSPO 具有较好的特异性结合能力与脑渗透性,已被广泛用于临床和实验研究^[5-6]。(R)- N -仲丁基- N -甲基-4-(3-(^{18}F -三氟甲基)苯基)喹唑啉-2-甲酰胺 [(R)- N -sec-butyl- N -methyl-4-(3-(^{18}F -trifluoromethyl)phenyl)quinazoline-2-carboxamide, ^{18}F -TFQC]是新一代 TSPO 靶向探针,能顺利进入大脑,在脑内表现出良好的稳定性和极佳的渗透性^[7]。本研究旨在探讨 ^{18}F -TFQC 和 ^{18}F -DPA-714 对 TSPO 基因多态性的选择性差异,并利用这 2 种探针分别对大鼠神经炎症反应模型显像,探究其 PET 显像效能。

材料与方 法

一、材料与仪器

^{18}F -TFQC 和 ^{18}F -DPA-714 标记用前体及标准品购于江苏华益科技有限公司;过表达慢病毒载体和

相关试剂购于上海吉凯基因科技有限公司;293T 细胞购于武汉普诺赛生物科技有限公司。SD 大鼠购于北京维通利华实验动物技术有限公司[许可证号:SCXK(浙)2024-0001]。脑立体定位仪(螺旋型)购于深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司;合成 ^{18}F -TFQC 和 ^{18}F -DPA-714 的多功能自动化合成模块为日本住友重机械工业株式会社产品;小动物显像 uBiomicro PET/CT 仪为上海联影医疗科技股份有限公司产品。

二、实验模型

1. 细胞模型准备。从人类 cDNA 文库中获取人 TSPO 基因序列,构建含 TSPO 野生型[高亲和力和结合(high-affinity binding, HAB)型]及突变型[低亲和力和结合(low-affinity binding, LAB)型]的慢病毒载体(元件顺序:Ubi-MCS-3FLAG-CBh-gcGFP-IRES-puromycin),转染 293T 细胞后,用嘌呤霉素筛选获得 293T-HAB 型细胞和 293T-LAB 型细胞。

2. 动物模型制备。选取健康雄性 SD 大鼠 6 只,8 周龄,单只体重 280~300 g。大鼠饲养和实验环境均为无特殊病原体级,恒温 20~26℃,恒湿 40%~70%。参照 Paxinos 大鼠脑图谱,对右侧纹状体进行立体定位,定位坐标:前囟前 0.5 mm,右侧旁开 3.0 mm,垂直深度 5.5 mm;立体注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) 5 μl (4 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$),构建神经炎症反应模型。本研究动物实验遵守动物福利与伦理原则,并经复旦大学附属中山医院动物实验伦理委员会批准(伦理编号:2025-035)。

三、TSPO 过表达验证

1. Western blot 实验。用放射免疫沉淀法裂解

缓冲液、提取蛋白,体积分数 10% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳后转膜,以 50 g/L 脱脂奶粉封闭,然后用特异性 TSPO 抗体[1:10 000;艾博抗(上海)贸易有限公司]在 4 °C 下温育过夜,辣根过氧化物酶标记山羊抗兔免疫球蛋白 G 抗体(1:10 000;武汉赛维尔生物科技有限公司)室温下温育 2 h,待抗体与蛋白质充分反应后显影。

2. 激光共聚焦成像。将转染好的 293T-HAB 型细胞、293T-LAB 型细胞以及 293T 细胞,按照每孔 1×10^4 个细胞的浓度接种到共聚焦皿孔底,置于细胞培养箱中过夜。用 0.01 mol/L PBS 清洗细胞,再用通用型组织固定液于 4 °C 下避光固定。采用 50 g/L 牛血清蛋白室温封闭后进行 4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)染色,通过激光共聚焦显微镜观察细胞。

四、竞争抑制实验

将 293T-HAB 型细胞和 293T-LAB 型细胞以每孔 2×10^4 个的浓度接种到 24 孔板中,置细胞培养箱中过夜。次日弃旧培养基,用 0.01 mol/L PBS 清洗细胞 2~3 次,更换为无血清培养基,以开展后续实验。在每个孔中依次加入倍比稀释的 *N*-甲基-*N*-(1-甲基丙基)-1-(2-氯苯基)异喹啉-3-甲酰胺 [*N*-methyl-*N*-(1-methylpropyl)-1-(2-chlorophenyl)-3-isoquinoline carboxamide, PK11195] (0.000 5 ~ 50 $\mu\text{mol/L}$),接着加入 ^{18}F -TFQC 和 ^{18}F -DPA-714 (每孔 0.2 nmol/L),将板放回细胞培养箱中,1 h 后收集细胞,使用 γ 计数器进行计数。

五、动物模型 PET/CT 显像

^{18}F -TFQC 的制备和质量控制方法按照本科室前期报道的自动工艺流程进行^[7]。 ^{18}F -DPA-714 的合成方法参照文献^[8]。在 LPS 注射造模后 3 d (急性期),对大鼠进行小动物 PET 显像 (^{18}F -DPA-714 显像和 ^{18}F -TFQC 显像各 3 只):将每只大鼠用体积分数 3.5% 异氟烷麻醉后,先进行 1 min CT 扫描,然后经尾静脉注射 37 MBq ^{18}F -TFQC 或 ^{18}F -DPA-714,立即采集 PET 数据,采集时长为 60 min。PET 图像经三维有序子集最大期望值迭代法重建为 4 帧图像(4×900 s),随后用 PMOD 3.2 软件对图像进行分析,利用该软件的“配准预处理”功能将 PET 图像与软件中的 MRI 模板进行融合。勾画左、右两侧纹状体并测量 SUV_{mean} ,计算右侧纹状体 SUV_{mean} /左侧纹状体 SUV_{mean} 比值 (the ratio of SUV_{mean} of the right striatum to SUV_{mean} of the left striatum, SUV_R)。

六、组织免疫荧光检测

显像结束后,对大鼠实施安乐死,取出脑组织并用 40 g/L 多聚甲醛固定,再依次进行脱水、透明、浸蜡和包埋等常规组织学处理。包埋完成后,对脑组织切片进行血清封闭,随后对进针处的脑组织片段进行连续切片,并对切片组织中 CD68 和 TSPO 开展免疫荧光检测。

七、统计学分析

使用 GraphPad Prism 9 软件对数据进行分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;采用单因素方差分析对不同细胞组的 Western blot 结果比较,进一步两两比较采用 Tukey 法;采用重复测量方差分析比较 2 种探针的动物模型显像结果;双侧检验 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. TSPO 过表达。Western blot 结果显示,293T-HAB 型和 293T-LAB 型细胞转染后,TSPO 的表达量高于 293T 细胞(图 1),293T-HAB 型、293T-LAB 型细胞和 293T 细胞的 TSPO 表达量相对参比蛋白甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 的表达量分别为 0.91 ± 0.11 、 0.96 ± 0.10 和 0.59 ± 0.06 ,组间差异有统计学意义 ($F = 14.11$, $P = 0.005$);Tukey 检验结果显示,293T-HAB 型、293T-LAB 型细胞与 293T 细胞的差异均有统计学意义 (P 值: 0.013、0.007),而 293T-HAB 型与 293T-LAB 型细胞的差异无统计学意义 ($P = 0.793$)。激光共聚焦显微镜检测结果显示,未经过转染的 293T 细胞不表达绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP),293T-HAB 型和 293T-LAB 型细胞的绿色荧光强度明显高于 293T 细胞(图 2)。上述结果表明:成功构建了搭载不同 TSPO 基因序列的 293T-HAB 型和 293T-LAB 型细胞。

2. 合成探针质量控制结果。 ^{18}F -TFQC 的比活度

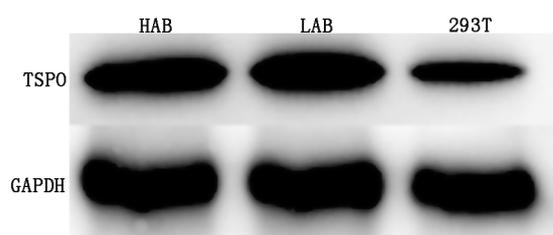


图 1 不同细胞相对分子质量 18×10^3 转位蛋白 (TSPO) 表达的 Western blot 结果。可见 293T-高亲和力结合 (HAB) 型、293T-低亲和力结合 (LAB) 型细胞 TSPO 表达量较 293T 细胞高。GAPDH 为甘油醛-3-磷酸脱氢酶

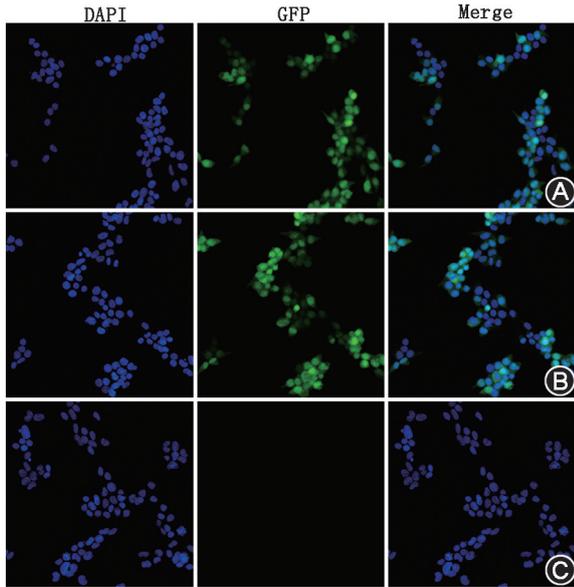


图 2 不同细胞的激光共聚焦显微镜检测图($\times 400$)。可见 293T-高亲和力结合(HAB)型细胞(A)和 293T-低亲和力结合(LAB)型细胞(B)的绿色荧光强度明显高于 293T 细胞(C)。DAPI 为 4',6-二脒基-2-苯基吡啶,GFP 为绿色荧光蛋白,Merge 为融合

为 (38.21 ± 1.73) GBq/ μmol , 放化纯 $>99\%$ ($n=5$)。 ^{18}F -DPA-714 的比活度为 (64.38 ± 7.03) GBq/ μmol , 放化纯 $>95\%$ ($n=5$)。

3. 竞争性抑制实验结果。 ^{18}F -DPA-714 与 293T-LAB 型、293T-HAB 型细胞结合的抑制常数 K_i 分别为 45.23 和 6.47 nmol/L, 两者比值为 6.99; ^{18}F -TFQC 在 293T-LAB 型和 293T-HAB 型细胞上的 K_i 分别为 23.51 和 14.60 nmol/L, 其比值为 1.61。

4. 小动物 PET/CT 显像结果。图 3A 示 ^{18}F -DPA-714 和 ^{18}F -TFQC 在右侧纹状体浓聚, 程度高于

左侧未手术区域。对 0~15 min、15~30 min、30~45 min 及 45~60 min 时段的 PET 图像进行半定量分析, 结果示 ^{18}F -TFQC 在 45~60 min 图像的病灶 SUVR 最高 (2.23 ± 0.07) , ^{18}F -DPA-714 在 30~45 min 图像的病灶 SUVR 最高 (2.38 ± 0.67) ; 图 3B), ^{18}F -DPA-714 在 60 min 内病灶 SUVR 整体数值略高于 ^{18}F -TFQC, 但差异无统计学意义 (F 值: 组间 0.40, 时间效应 0.30, 交叉效应 0.03; 均 $P > 0.05$)。

5. 免疫荧光检测结果。在大脑右侧纹状体中 ^{18}F -DPA-714 和 ^{18}F -TFQC 摄取增高的区域, CD68 阳性和 TSPO 阳性的小胶质细胞浸润显著增多, 左侧纹状体一侧无异常表达(图 4), 进一步证实了小胶质细胞在神经炎症反应区域的活化情况。

讨 论

人类 TSPO 基因由 4 个外显子组成, 转录翻译后编码含 169 个氨基酸的蛋白质^[9]。研究表明, TSPO 基因外显子 4 的 rs6971 位点存在单核苷酸多态性现象, 该位点发生的变异会使非保守性的丙氨酸 (Alanine, Ala) 被苏氨酸 (Threonine, Thr) 替代, 进而影响 TSPO 蛋白与配体的结合亲和力, 使得 TSPO 存在 3 种不同的结合状态: HAB 型 (Ala/Ala 基因型)、混合亲和力结合型 (Ala/Thr 基因型) 以及 LAB 型 (Thr/Thr 基因型)^[10]。用于神经炎症反应显像的第 1 代 TSPO PET 分子探针存在大脑渗透性低、非特异性高等缺点^[11], 而第 2 代在临床应用中与 LAB 型 TSPO 的结合力较弱^[12]。虽然显像前可通过基因筛查选择适用群体, 但该方法操作繁琐且诊断成本较高^[13]。研发对 rs6971 多态性敏感性低的第 3 代 PET 显像剂, 对于扩大 TSPO 显像的适用范

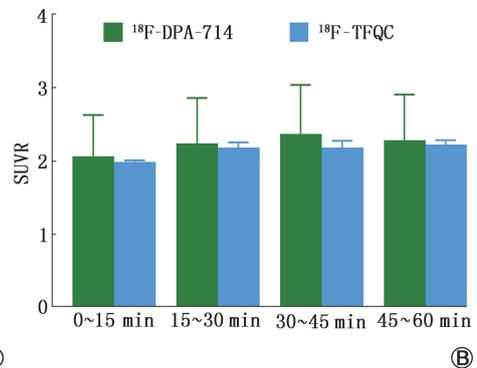
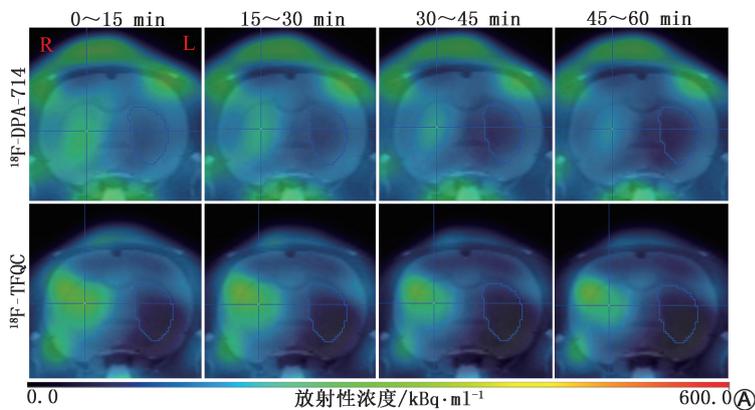


图 3 大鼠神经炎症反应模型 N,N -二乙基-2-(2-(4-(2- ^{18}F -氟乙氧基)苯基)-5,7-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)乙酰胺 (^{18}F -DPA-714) 和 (R)- N -仲丁基- N -甲基-4-(3-(^{18}F -三氟甲基)苯基)喹唑啉-2-甲酰胺 (^{18}F -TFQC) 摄取情况。A. ^{18}F -DPA-714 和 ^{18}F -TFQC PET 显像和 MRI 模板融合图示右侧纹状体呈现探针浓聚 (R 为右侧, L 为左侧, 蓝色十字定位区为炎症反应部位); B. 不同时间段 PET 图像 ^{18}F -DPA-714 和 ^{18}F -TFQC 在大鼠右侧纹状体区的分布情况, SUVr 为右侧纹状体 SUV_{mean} /左侧纹状体 SUV_{mean} 比值

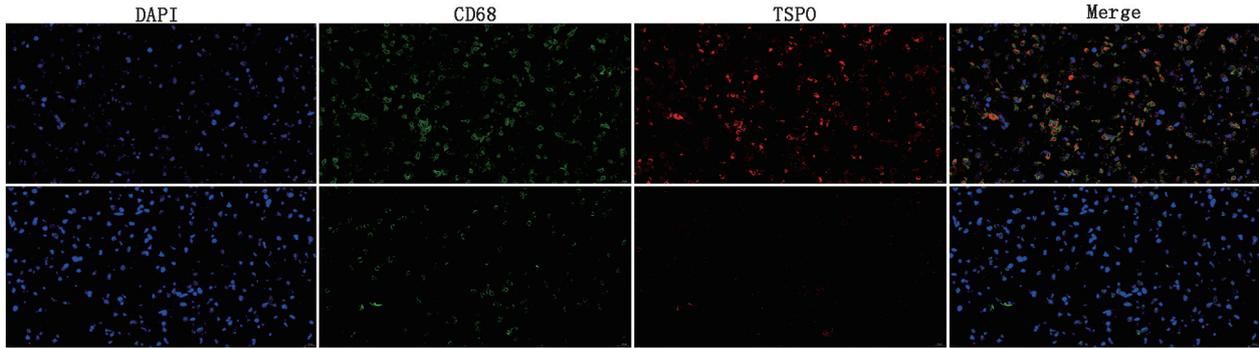


图4 大鼠神经炎性反应模型脑组织免疫荧光检测图($\times 40$)。可见右侧纹状体(上排)周围小胶质细胞的浸润数量明显多于左侧纹状体(下排)。DAPI为4',6-二脒基-2-苯基吡啶,TSPO为相对分子质量 18×10^3 转位蛋白,Merge为融合

围具有重要意义。 ^{11}C -(*R*)-*N*-仲丁基-4-(2-氯苯基)-*N*-甲基喹唑啉-2-甲酰胺[(*R*)-*N*-sec-butyl-4-(2-chlorophenyl)-*N*-methylquinazoline-2-carboxamide, ER176]展现出优异的脑内动力学特性以及较高的TSPO特异性信号,是目前唯一进入Ⅲ期临床试验的第3代TSPO显像剂。然而,由于 ^{11}C 半衰期较短,限制了 ^{11}C -ER176的临床应用^[14-15]。 ^{18}F -TFQC则没有半衰期短的问题,且依旧保持高特异性和亲和力,但此探针对TSPO单核苷酸多态性是否敏感尚未得到验证^[7]。

本研究为测试 ^{18}F -DPA-714和 ^{18}F -TFQC对TSPO单核苷酸多态性的敏感性,通过转染含不同TSPO基因序列的慢病毒,培养出表达Ala/Ala基因型的293T-HAB型细胞和表达Thr/Thr基因型的293T-LAB型细胞,并开展了一系列实验研究。在评估探针对TSPO单核苷酸多态性的敏感性时, K_i 比值是关键指标,当该比值趋近于1时,意味着探针对TSPO基因多态性的敏感性越低。本研究结果显示, ^{18}F -TFQC的 $K_{i\text{LAB}}/K_{i\text{HAB}}$ 比值为1.61,与过往文献数据接近^[16-17]; ^{18}F -DPA-714的 $K_{i\text{LAB}}/K_{i\text{HAB}}$ 比值为6.99,表明相较于第2代探针 ^{18}F -DPA-714,第3代探针 ^{18}F -TFQC对TSPO单核苷酸多态性的敏感性较低,具有更高的结合亲和力。本研究神经炎性反应大鼠模型PET显像示, ^{18}F -DPA-714和 ^{18}F -TFQC在注入大鼠体内后均能快速进入大脑,并在炎性反应区域呈现特异性摄取,二者显像性能无明显差异。研究过程中, ^{18}F -TFQC的SUVR持续上升,若延长显像时间,该比值可能会更高; ^{18}F -DPA-714的SUVR最高值出现在30~45 min,表明此时间段是对 ^{18}F -DPA-714进行半定量分析的最佳时段。这一数据差异为进一步探究2种分子探针在神经炎性反应显像中的效能差异提供了关键的量化依据。

综上, ^{18}F -DPA-714和 ^{18}F -TFQC均能准确定位炎性反应部位。与 ^{18}F -DPA-714相比, ^{18}F -TFQC对

TSPO基因多态性不敏感,更契合临床应用需求,在神经炎性反应的早期鉴别及抗炎药物的疗效监测方面具有潜力,有望为相关临床实践和研究提供更有效的工具。但需说明的是,本研究样本量偏小,对实验结果可能造成统计学偏倚;另外,未能将2种探针在更多的神经炎性疾病模型中进行验证。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 苏洪星:数据采集、研究实施、论文撰写;马玉飞:数据采集、研究实施;林卿玉:研究设计与实施;付哲荃:研究设计、数据整理;高新岩、马鹏程、石岱:数据采集、统计学分析;罗宗化:研究设计;程登峰:研究设计、论文审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] Gao C, Jiang J, Tan Y, et al. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 359. DOI:10.1038/s41392-023-01588-0.
- [2] Tahmasebi F, Barati S. The role of microglial depletion approaches in pathological condition of CNS [J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(6): 2459-2471. DOI:10.1007/s10571-023-01326-8.
- [3] Hector M, Langmann T, Wolf A. Translocator protein (18 kDa) (Tspo) in the retina and implications for ocular diseases [J]. Prog Retin Eye Res, 2024, 100: 101249. DOI:10.1016/j.preteyeres.2024.101249.
- [4] 张曼卿,兰宇飞,李磊,等.小胶质细胞调控对阿尔茨海默病病理影响的研究进展[J].中华神经医学杂志,2025,24(1):76-81. DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20241023-00643.
Zhang MQ, Lan YF, Li L, et al. Recent advance in regulated effect of microglial on AD pathology [J]. Chin J Neuromed, 2025, 24(1): 76-81. DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20241023-00643.
- [5] Cheval M, Rodrigo S, Taussig D, et al. [^{18}F]DPA-714 PET imaging in the presurgical evaluation of patients with drug-resistant focal epilepsy [J]. Neurology, 2023, 101(19): e1893-e1904. DOI:10.1212/WNL.0000000000207811.
- [6] 孙欣宜,陈晓煜,淳于航行,等. ^{18}F -DPA-714 PET/MR在自身免疫性脑炎诊断中的潜在价值[J].中华核医学与分子影像杂志,2025,45(4):218-223. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241231-00451.
Sun XY, Chen XY, Chunyu HX, et al. Potential value of ^{18}F -DPA-714 PET/MR in the diagnosis of autoimmune encephalitis

- [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(4): 218-223. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241231-00451.
- [7] Fu W, Lin Q, Fu Z, et al. Synthesis and evaluation of TSPO-targeting radioligand [¹⁸F]F-TFQC for PET neuroimaging in epileptic rats[J]. Acta Pharm Sin B, 2025, 15(2): 722-736. DOI:10.1016/j.apsb.2024.05.031.
- [8] Damont A, Médran-Navarrete V, Cacheux F, et al. Novel pyrazolo [1,5-a]pyrimidines as translocator protein 18 kDa (TSPO) ligands; synthesis, *in vitro* biological evaluation, [¹⁸F]-labeling, and *in vivo* neuroinflammation PET images[J]. J Med Chem, 2015, 58(18): 7449-7464. DOI:10.1021/acs.jmedchem.5b00932.
- [9] Nutma E, Fancy N, Weinert M, et al. Translocator protein is a marker of activated microglia in rodent models but not human neurodegenerative diseases[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5247. DOI:10.1038/s41467-023-40937-z.
- [10] Wimberley C, Lavis S, Hillmer A, et al. Kinetic modeling and parameter estimation of TSPO PET imaging in the human brain[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 49(1): 246-256. DOI:10.1007/s00259-021-05248-9.
- [11] Cumbers GA, Harvey-Latham ED, Kassiou M, et al. Emerging TSPO-PET radiotracers for imaging neuroinflammation: a critical analysis [J]. Semin Nucl Med, 2024, 54(6): 856-874. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2024.09.007.
- [12] Beaino W, Jm Kooijman E, Werry EL, et al. Development and evaluation of [¹¹C]DPA-813 and [¹⁸F]DPA-814; novel TSPO PET tracers insensitive to human single nucleotide polymorphism rs6971 [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 52(7): 2658-2670. DOI:10.1007/s00259-025-07109-1.
- [13] Peyronneau MA, Kuhnast B, Nguyen DL, et al. [¹⁸F]DPA-714: effect of co-medications, age, sex, BMI and TSPO polymorphism on the human plasma input function[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(11): 3251-3264. DOI:10.1007/s00259-023-06286-1.
- [14] Ikawa M, Lohith T G, Shrestha S, et al. ¹¹C-ER176, a radioligand for 18-kDa translocator protein, has adequate sensitivity to robustly image all three affinity genotypes in human brain[J]. J Nucl Med, 2017, 58(2): 320-325. DOI:10.2967/jnumed.116.178996.
- [15] Masdeu JC, Pascual B, Fujita M. Imaging neuroinflammation in neurodegenerative disorders [J]. J Nucl Med, 2022, 63(Suppl 1): 45S-52S. DOI:10.2967/jnumed.121.263200.
- [16] Zanotti-Fregonara P, Zhang Y, Jenko K J, et al. Synthesis and evaluation of translocator 18 kDa protein (TSPO) positron emission tomography (PET) radioligands with low binding sensitivity to human single nucleotide polymorphism rs6971 [J]. ACS Chem Neurosci, 2014, 5(10): 963-971. DOI:10.1021/cn500138n.
- [17] Siméon FG, Lee JH, Morse CL, et al. Synthesis and screening in mice of fluorine-containing PET radioligands for TSPO: discovery of a promising ¹⁸F-labeled ligand [J]. J Med Chem, 2021, 64(22): 16731-16745. DOI:10.1021/acs.jmedchem.1c01562.

(收稿日期:2025-03-19)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊有关论文中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位执行 GB 3100/3101/3102—1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d、h、min、s,而不用天、小时、分钟、秒。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时应采用负数幂的形式表示,如 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在叙述中,应先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;但如同一计量单位反复出现,可在首次出现时注出法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列法定计量单位数值。凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可使用 mmHg 或 cmH_2O 为计量单位,但首次使用时注明与 kPa 的换算系数。原子量改为相对原子质量 (A_r)。分子量改为相对分子质量 (M_r)。关于浓度,只有“B 的物质的量浓度”(B 代表物质的基本单元)可以称为“B 的浓度(c_B)”,定义为“B 的物质的量除以混合物的体积”,单位为“ mol/m^3 ”或“ mol/L ”。正确使用以下量的名称:(1)以 B 的体积分数(φ_B)取代习用的 B 的体积百分浓度(V/V);(2)以 B 的质量分数(ω_B)取代习用的 B 的质量百分浓度(W/W 或 m/m);(3)以 B 的质量浓度(ρ_B)取代习用的以“ W/V ”或“ m/V ”表示的浓度,单位为“ kg/L ”或“ kg/m^3 ”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A ,“ A ”为斜体字。

本刊编辑部