

⁶⁸Ga-pentixafor 趋化因子受体 4 显像评估急性心肌梗死后炎症反应的研究现状

徐丽¹ 安少辉² 赵宇婷¹ 李思进¹ 武萍³

¹山西医科大学第一医院核医学科,太原 030001;²上海联影医疗科技股份有限公司,上海 201800;³山西医科大学山西省分子影像重点实验室,太原 030001

通信作者:李思进, Email: lisjnm123@163.com;武萍, Email: wuping_0815@qq.com

【摘要】 急性心肌梗死(AMI)后过度的炎症反应不利于梗死心机的修复,在炎症反应高峰期进行抗炎干预有一定的疗效。因此,在体纵向监测 AMI 后梗死区的炎症反应演变,对实现个体化风险预测、指导抗炎治疗策略,进而改善预后具有重要意义。⁶⁸Ga-pentixafor 靶向细胞表面的趋化因子受体 4(CXCR4),显像前无需特殊准备,可在体可视化梗死区的炎症反应强度、范围及演变,同时提供心外相关器官的摄取变化,是 AMI 后风险评估和治疗干预中颇具应用潜力的新型分子探针。该文就其示踪特性、研究现状、在 AMI 的相关应用探索及局限性等方面进行综述。

【关键词】 心肌梗死;炎症;受体,CXCR4;肽类,环;发展趋势

基金项目:国家自然科学基金(82001873, U22A6008);山西省回国留学人员科研资助项目(2022-192)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230112-00006

Current status of ⁶⁸Ga-pentixafor imaging targeting chemokine receptor 4 in accessing inflammation after acute myocardial infarction

Xu Li¹, An Shaohui², Zhao Yuting¹, Li Sijin¹, Wu Ping³

¹Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Shanghai United Imaging Healthcare Co., Ltd., Shanghai 201800, China; ³Shanxi Key Laboratory of Molecular Imaging, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding authors: Li Sijin, Email: lisjnm123@163.com; Wu Ping, Email: wuping_0815@qq.com

【Abstract】 The excessive inflammatory response after acute myocardial infarction (AMI) is detrimental to the repair of the infarcted myocardium, and anti-inflammatory interventions at the peak of inflammation have shown efficacy. Therefore, longitudinal monitoring of myocardial inflammatory evolution after AMI *in vivo* is important for individualized risk prediction, anti-inflammatory treatment strategies guidance and further prognosis improvement. ⁶⁸Ga-pentixafor, a promising novel probe targeting C-X-C chemokine receptor 4 (CXCR4) on the surface of inflammatory cells, with no special preparation before imaging, allows *in vivo* visualization of the inflammation intensity, extent and evolution in the infarcted myocardium as well as the response of other related extra-cardiac organs. This review referred to its radiopharmaceutical characteristics, research status, explorations and limitations in AMI.

【Key words】 Myocardial infarction; Inflammation; Receptors, CXCR4; Peptides, cyclic; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82001873, U22A6008); Research Project Supported by Shanxi Scholarship Council of China (2022-192)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230112-00006

数据显示,全球的急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患病率总体呈上升趋势,进一步优化 AMI 患者的诊疗策略是当前的研究重点^[1]。AMI 后适度的炎症反应可以促进梗死心机的愈合,而严重的炎症病变级联反应会增加左心室不良重构和心力衰竭发生的风险^[2-4]。文献报道,AMI 后炎症反应高峰期特异性的抗炎策略对减少左心室不良重构具有一定疗效^[5-6]。因此,动态监测 AMI 后梗死区的炎症反应演变,对个体化风险预测、指导抗炎治疗策略,进而改善患者预后具有重要意义。

传统的外周血生物标志物检测及影像技术对心肌梗死区炎症反应的动态监测价值有限,核素分子影像凭借其高特

异性、高灵敏性的放射性示踪技术,可以实现炎症反应中相关受体、代谢产物或炎症反应因子等的活体动态监测^[7]。趋化因子受体-4(C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4)是 G 蛋白偶联趋化因子受体家族的成员,在活化的白细胞表面呈高表达,而在正常心肌组织中呈低表达^[8-10]。CXCR4 与其配体基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1, 又名 CXCL12)或迁移抑制因子相互作用,在细胞的迁移、归巢、募集、粘附、生长和增殖等诸多方面起着关键作用^[8,10]。2011 年德国慕尼黑工业大学的 Demmer 等^[11]基于 SDF-1 的合成环五肽类似物,首次合成了⁶⁸Ga-pentixafor,该探针可以与 CXCR4 特异结合,且具有较高的亲和力,利用 CXCR4 的

小分子拮抗剂 AMD3100 预处理可有效阻断其摄取^[6,11-12]。近来的一些研究发现其在 AMI 后炎症反应演变评估以及风险预测中具有应用潜能,本文就⁶⁸Ga-pentixafor 的示踪特性、研究现状、在 AMI 的应用及局限性等方面进行综述。

一、⁶⁸Ga-pentixafor 的在体分布及安全性

既往的基础和临床研究显示,⁶⁸Ga-pentixafor 在正常器官和背景组织中仅有少量或中等量的摄取,血液和肾清除快,平均吸收剂量最高位于膀胱壁,其次是肾、肝、脾及血池,在骨髓、心肌、肺、肌肉的摄取较低^[9,11,13]。⁶⁸Ga-pentixafor 在正常器官的吸收剂量远低于¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga 标记的其他配体,患者耐受性良好,未观察到急性或亚急性不良事件^[9,13]。

关于多发性骨髓瘤的研究报道显示,⁶⁸Ga-pentixafor 在注射后 30 min 即可表现出较高的靶本比,可持续至 60 min;静脉注射后 4 min 心脏中即可观察到显著的⁶⁸Ga-pentixafor 摄取,为注射活度的 3.1%,摄取随时间推移逐渐下降,4 h 后可降至 0.1% 以下^[9]。关于心肌炎性反应评估的最佳显像时间,目前尚无针对性的研究报道,既往文献多在⁶⁸Ga-pentixafor 静脉注射后 50~60 min 后进行采集,小鼠 AMI 后 3 d 内的梗死心肌/远隔心肌靶本比为 1.4~3,在第 7 天时下降 20%~50%,第 6 周时靶本比接近 1,小样本临床观察结果亦显示在 AMI 后 5~10 d 时的靶本比约为 2^[6,12,14-15]。

利用⁶⁸Ga-pentixafor 评估 AMI 后的心肌炎性反应演变具有较好的技术可行性。首先,⁶⁸Ga-pentixafor 不受正常心肌底物代谢的干扰,检查前无需禁食、调整能量底物等特殊准备;其次,梗死心肌和远隔心肌对⁶⁸Ga-pentixafor 的摄取差异明显,有利于心肌病变的检出;此外,⁶⁸Ga-pentixafor 在病变区的滞留时长使其具有相对包容的采集时间窗。

二、⁶⁸Ga-pentixafor 的研究现状

目前,⁶⁸Ga-pentixafor 主要应用于对肿瘤的诊疗指导,其可用于血液系统恶性肿瘤(淋巴瘤、多发性骨髓瘤和白血病等)、多种不同类型的实体肿瘤(卵巢癌、前列腺癌、食管癌和肺癌等)、多种炎症反应及自身免疫性疾病(类风湿关节炎、系统性红斑狼疮和多发性硬化症等)的诊断、分期、危险分层、预后评估及治疗指导等^[14-21]。此外,靶向 CXCR4 的肽受体放射性核素治疗也正在积极探索中,2016 年德国一项临床实验已将¹⁷⁷Lu(半衰期 6.7 d)和⁹⁰Y(半衰期 64 h)标记的 CXCR4 配体 pentixafor 首次用于多发性骨髓瘤患者的治疗^[21]。

在心血管疾病方面,⁶⁸Ga-pentixafor 还处于初步探索阶段。在 Pubmed 检索库中以“pentixafor”为检索词,2010 至 2022 年共发表相关文章 150 篇,其中 9 篇涉及心肌梗死,10 篇涉及动脉粥样硬化,1 篇小样本临床研究涉及动脉炎,1 篇系统性淀粉样变性病例报道累及心肌,未查询到在心脏结节病、感染性心内膜炎、心肌炎、扩张性/肥厚性心肌病等其他心血管疾病中应用的相关报道。

三、⁶⁸Ga-pentixafor 在 AMI 中的应用

由于在损伤或应激时 CXCR4 在免疫细胞募集中的重要作用,2015 年德国维尔茨堡大学核医学系的研究人员首次将⁶⁸Ga-pentixafor 用于 AMI 患者的炎症反应评估^[14]。目前发表的相关论著、综述或病例报道初步涉及⁶⁸Ga-pentixafor 在梗死区的炎症反应摄取演变、预后评估以及在监测抗炎疗效

中的应用潜能。

1. AMI 后梗死区⁶⁸Ga-pentixafor 摄取的演变。既往关于 AMI 后炎症反应演变的其他分子影像研究结果显示,梗死区¹⁸F-FDG 的摄取在第 5 天达峰,可持续至第 14 天;¹¹C-蛋氨酸(methionine, MET)靶向 L 型氨基酸转运蛋白,摄取在第 3 天达峰,第 7 天恢复至背景水平^[22-23]。AMI 小鼠的⁶⁸Ga-pentixafor 显像结果显示,AMI 后早期梗死区⁶⁸Ga-pentixafor 的摄取即明显增加,在第 3 天达峰,随后逐渐下降,第 7 天恢复至本底水平^[6,12]。本团队针对巴马小型猪 AMI 模型的⁶⁸Ga-pentixafor 显像结果(未发表数据)发现,⁶⁸Ga-pentixafor 摄取在 AMI 后次日即明显增高,持续 2~3 d,在第 7 天明显下降,梗死面积越大,摄取消减(至本底)越慢,甚至可达 2 个月。

有小样本的临床研究结果显示,AMI 患者的⁶⁸Ga-pentixafor 摄取强度与梗死面积呈正相关,与距心肌梗死或再灌注治疗的显像间隔呈负相关,而与患者外周血中的肌酸激酶、肌钙蛋白 T 水平无相关性,摄取范围与心脏 MRI 显示的梗死及水肿区域具有较高的相关性,摄取持续时长可至 AMI 后第 13 天^[12,24]。然而,Lapa 等^[14]的小样本临床研究发现⁶⁸Ga-pentixafor 在 AMI 患者中的摄取具有异质性,部分 AMI 患者并未表现出⁶⁸Ga-pentixafor 摄取增高;此外,研究还发现,⁶⁸Ga-pentixafor 显像阳性患者外周血的肌酸激酶、肌钙蛋白 T 的水平远高于⁶⁸Ga-pentixafor 阴性患者^[14]。这种不同可能归因于评估时间、患者临床情况的复杂性以及个体异质性,对此还需进一步的大样本观察研究。

2. ⁶⁸Ga-pentixafor 摄取相关的炎细胞亚型。与 CXCR4 在白细胞中广泛表达类似,体外研究也发现⁶⁸Ga-pentixafor 可以与广泛的白细胞亚型结合,摄取反映活化白细胞的总量^[25]。相比¹⁸F-FDG 和¹¹C-MET 对单核/巨噬细胞、中性粒细胞的高亲和力,⁶⁸Ga-pentixafor 在淋巴细胞中的摄取明显高于中性粒细胞,略高于单核/巨噬细胞^[25]。研究还观察到,¹⁸F-FDG 和¹¹C-MET 主要由促炎型单核/巨噬细胞摄取,而⁶⁸Ga-pentixafor 在促炎型(M1)和修复型(M2)巨噬细胞中显示出相似的摄取^[25]。此外,¹⁸F-FDG 和¹¹C-MET 在正常心肌细胞或成纤维细胞中具有较高的摄取,而⁶⁸Ga-pentixafor 的相应摄取较低,使其在心血管炎症性疾病评估中更具应用潜能^[25]。

目前的在体研究尚未能明确报道 AMI 后⁶⁸Ga-pentixafor 摄取的确切来源,单纯的核素摄取可以反映活化炎细胞的总量,但不能区分炎细胞的亚群,结合免疫组织化学及离体放射性自显影技术,观察到⁶⁸Ga-pentixafor 摄取主要源于单核/巨噬细胞及中性粒细胞,而非淋巴细胞,同时不排除小部分⁶⁸Ga-pentixafor 摄取来源于心肌常驻细胞和血小板^[6,12]。综合既往研究,炎细胞亚型对⁶⁸Ga-pentixafor 的在体亲和力可能与种属特性、评估时相和个体间异质性等多种因素有关,对此仍需进一步深入研究。

3. AMI 后⁶⁸Ga-pentixafor 的非梗死心肌摄取。研究发现,除了梗死心肌,AMI 后骨髓、脾以及肾的⁶⁸Ga-pentixafor 摄取也可能不同程度地增加,且与梗死心肌的摄取之间存在相关性^[6,12,15]。骨髓⁶⁸Ga-pentixafor 的摄取增加被报道预示着梗死心肌较好的愈合潜能,推测与骨髓是炎细胞动员场所有关^[24]。Werner 等^[15]的体外研究结果显示,梗死区、肾及脾

间的 CXCR4 表达高度相关,进一步研究发现小鼠 AMI 后第 7 天肾⁶⁸Ga-pentixafor 的摄取强度与晚期心功能独立相关,该团队的相关临床研究还发现 AMI 患者左心室远隔心肌的⁶⁸Ga-pentixafor 摄取与肾脏摄取间存在相关性,且相比基线肾小球滤过率、左心室射血分数及梗死范围等参数,远隔心肌⁶⁸Ga-pentixafor 的摄取能更好地预测后期肾功能恶化的风险。综上,心肌梗死后的炎症反应具有系统性联系,对 AMI 患者的炎症反应分子影像评估不应仅局限于心脏,而应扩展到全身器官,以获得更多关于机体系统性损伤或修复等重要信息。

4. 梗死区⁶⁸Ga-pentixafor 摄取的预后价值。目前关于梗死区⁶⁸Ga-pentixafor 炎症反应摄取对心功能的预后价值研究较少,且尚存争议。Reiter 等^[24]对 13 例 AMI 后 2~13 d 的患者行⁶⁸Ga-pentixafor 显像,并在 1~14 个月(平均 4 个月)行心脏 MRI 随访发现,梗死区域的⁶⁸Ga-pentixafor 摄取越高,后期瘢痕体积越小。然而,Hess 等^[6]的小鼠研究结果显示,AMI 后 3 d 内梗死区域⁶⁸Ga-pentixafor 摄取持续较高提示发生急性左心室破裂和慢性收缩功能障碍的风险增高。推测这种争议可能与前一研究中⁶⁸Ga-pentixafor/心脏 MRI 的评估时间未规范、⁶⁸Ga-pentixafor 摄取代表的细胞类型以及种属差异有关;此外,前一临床研究的小样本量以及心肌梗死相应治疗也会影响观察结果。

5. ⁶⁸Ga-pentixafor 分子影像指导下的治疗干预。CXCR4 对 AMI 后的心肌重塑具有“双刃”效应,可通过增强梗死区祖细胞募集、减小梗死面积、刺激细胞增殖存活和血管生成等发挥对心脏的保护作用;亦可通过激活细胞死亡/凋亡途径、增加炎症反应细胞募集和肿瘤坏死因子- α 生成等加重心脏损伤^[26-28]。既往研究中,尽管抑制特定的炎症反应靶点(如补体级联反应、趋化因子、细胞因子、蛋白酶、选择素和白细胞整合素等)在动物实验中取得一定成效,但临床转化具有挑战性,除了干预靶点的生物复杂性以外,选择恰当的抗炎时机也是关键一环^[29]。

前期有关拮抗 CXCR4 的小鼠研究结果显示,AMI 后立即单次推注 AMD3100 可增强梗死区骨髓来源祖细胞的动员、招募和定植,从而增强梗死区的血管生成、减少心室不良重塑、改善心功能,而连续使用 AMD3100 虽可增加骨髓来源祖细胞动员入血,但却阻碍了其向梗死区的定植,从而导致不良预后^[30]。大动物研究发现在猪 AMI 后的第 4、6、8 和 10 天静脉输注 CXCR4 拮抗剂 POL6326,可以动员脾调节性 T 细胞,下调梗死区炎症反应基因的表达,改善心功能,这为 AMI 后阻断 CXCR4 的临床转化提供了依据^[31]。Hess 等^[6]基于⁶⁸Ga-pentixafor 显像结果,在 AMI 后⁶⁸Ga-pentixafor 摄取高峰期(第 3 天)利用 AMD3100 进行炎症反应阻断,降低了小鼠的左心室破裂发生率,改善了后期的左心室收缩功能,而在非⁶⁸Ga-pentixafor 摄取高峰期(第 7 天)进行阻断,则未能改善结局。综上所述,利用⁶⁸Ga-pentixafor 分子影像对炎症反应进行无创、个体化动态评估,探索并确定适应人群及最佳干预时机,指导 AMI 后的抗炎治疗策略是可行的,且有望将治疗获益最大化。

四、⁶⁸Ga-pentixafor 心血管炎症反应显像的局限性

首先,⁶⁸Ga-pentixafor 在心血管显像中的应用尚处于初步探索阶段,其显像的生物基础仍需进一步深入研究,而鉴

于既往临床研究中 AMI 患者摄取⁶⁸Ga-pentixafor 的异质性,其临床转化价值仍需验证;其次,目前缺乏对⁶⁸Ga-pentixafor 用于心血管显像的采集时相和图像分析的系统、深入认知,既往文献报道⁶⁸Ga-pentixafor 注射后开始采集的时间多源于肿瘤显像,该采集程序是否适用于心肌炎症反应评估,尚需进一步探讨;第三,目前靶向其他炎症反应靶点的分子探针应用探索也在继续,⁶⁸Ga-pentixafor 是否评估心血管炎症反应的最优显像剂,或需要联合其他分子探针方可实现对 AMI 后炎症反应的最优评估,未来还需对比验证。

综上,对 AMI 后心脏乃至心外器官的炎症反应进行在体、系统性、动态评估势在必行,⁶⁸Ga-pentixafor 特异性靶向 CXCR4 显像前无需特殊准备,可以在体可视化活化炎症细胞的水平及范围,是 AMI 后风险评估和治疗干预中颇具应用潜力的新型分子探针。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 徐丽:论文撰写;安少辉、李思进、武萍:论文修改;赵宇婷:分析数据

参 考 文 献

- [1] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 143(8): e254-e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
- [2] Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 73-87. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
- [3] Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, et al. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(17): 2050-2060. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.073.
- [4] 温庆祥, 席笑迎, 姚丹丹, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 炎症显像评价急性心肌梗死患者左心功能的预后价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(8): 452-456. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211019-00362.
- [5] Wen QX, Xi XY, Yao DD, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT imaging of inflammation in evaluating left ventricle function in patients with acute myocardial infarction [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(8): 452-456. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211019-00362.
- [5] Cerisano G, Buonamici P, Valenti R, et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodelling: the TIPTOP trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(3): 184-191. DOI: 10.1093/eurheartj/eh420.
- [6] Hess A, Derlin T, Koenig T, et al. Molecular imaging-guided repair after acute myocardial infarction by targeting the chemokine receptor CXCR4 [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(37): 3564-3575. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa598.
- [7] 杨敏福. 推进¹⁸F-FDG PET/CT 显像在心血管炎症的临床应用 [J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(3): 181-185. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200120-00035.
- Yang MF. Advancing the clinical application of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in cardiovascular inflammation [J]. *Chin J Cardiol*, 2020, 48(3): 181-

185. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20200120-00035.
- [8] Zhou W, Guo S, Liu M, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 axis in tumor immunotherapy[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(17): 3026-3041. DOI:10.2174/0929867324666170830111531.
- [9] Herrmann K, Lapa C, Wester HJ, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for the chemokine receptor CXCR4-targeting probe ⁶⁸Ga-pentixafor[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(3): 410-416. DOI:10.2967/jnumed.114.151647.
- [10] 张明,王喆,张明如,等.趋化因子受体 4 靶向探针⁶⁸Ga-NOTA-NFB PET/CT 显像在乳腺癌中的应用[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(3): 133-137. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.002.
- Zhang M, Wang Z, Zhang MR, et al. ⁶⁸Ga-NOTA-NFB PET/CT imaging in breast cancer: clinical study of a new targeted agent for chemokine receptor 4[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(3): 133-137. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.002.
- [11] Demmer O, Gourni E, Schumacher U, et al. PET imaging of CXCR4 receptors in cancer by a new optimized ligand[J]. *ChemMedChem*, 2011, 6(10): 1789-1791. DOI:10.1002/cmdc.201100320.
- [12] Thackeray JT, Derlin T, Haghikia A, et al. Molecular imaging of the chemokine receptor CXCR4 after acute myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(12): 1417-1426. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.09.008.
- [13] Wester HJ, Keller U, Schottelius M, et al. Disclosing the CXCR4 expression in lymphoproliferative diseases by targeted molecular imaging[J]. *Theranostics*, 2015, 5(6): 618-630. DOI:10.7150/thno.11251.
- [14] Lapa C, Reiter T, Werner RA, et al. [⁶⁸Ga]Pentixafor-PET/CT for imaging of chemokine receptor 4 expression after myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(12): 1466-1468. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.09.007.
- [15] Werner RA, Hess A, Koenig T, et al. Molecular imaging of inflammation crosstalk along the cardio-renal axis following acute myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2021, 11(16): 7984-7994. DOI:10.7150/thno.61423.
- [16] Chen Z, Xue Q, Huang C, et al. Burkitt lymphoma/leukemia presented on ⁶⁸Ga-pentixafor and ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2022, 47(1): 98-100. DOI:10.1097/RLU.0000000000003750.
- [17] Pan Q, Cao X, Luo Y, et al. Chemokine receptor-4 targeted PET/CT with ⁶⁸Ga-pentixafor in assessment of newly diagnosed multiple myeloma: comparison to ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(3): 537-546. DOI:10.1007/s00259-019-04605-z.
- [18] Herhaus P, Habringer S, Philipp-Abbrederis K, et al. Targeted positron emission tomography imaging of CXCR4 expression in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2016, 101(8): 932-940. DOI:10.3324/haematol.2016.142976.
- [19] Lapa C, Lueckerath K, Rudelius M, et al. [⁶⁸Ga]Pentixafor-PET/CT for imaging of chemokine receptor 4 expression in small cell lung cancer—initial experience[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 9288-9295. DOI:10.18632/oncotarget.7063.
- [20] Li X, Yu W, Wollenweber T, et al. [⁶⁸Ga]Pentixafor PET/MR imaging of chemokine receptor 4 expression in the human carotid artery[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(8): 1616-1625. DOI:10.1007/s00259-019-04322-7.
- [21] Herrmann K, Schottelius M, Lapa C, et al. First-in-human experience of CXCR4-directed endoradiotherapy with ¹⁷⁷Lu- and ⁹⁰Y-labeled pentixafor in advanced-stage multiple myeloma with extensive intra- and extramedullary disease[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(2): 248-251. DOI:10.2967/jnumed.115.167361.
- [22] Thackeray JT. PET Assessment of immune cell activity and therapeutic monitoring following myocardial infarction[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(3): 13. DOI:10.1007/s11886-018-0955-1.
- [23] Thackeray JT, Bankstahl JP, Wang Y, et al. Targeting amino acid metabolism for molecular imaging of inflammation early after myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2016, 6(11): 1768-1779. DOI:10.7150/thno.15929.
- [24] Reiter T, Kircher M, Schirbel A, et al. Imaging of C-X-C motif chemokine receptor CXCR4 expression after myocardial infarction with [⁶⁸Ga]pentixafor-PET/CT in correlation with cardiac MRI[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(10): 1541-1543. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.01.001.
- [25] Borchert T, Beitar L, Langer L, et al. Dissecting the target leukocyte subpopulations of clinically relevant inflammation radiopharmaceuticals[J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(4): 1636-1645. DOI:10.1007/s12350-019-01929-z.
- [26] Liehn EA, Tuchscheerer N, Kanzler I, et al. Double-edged role of the CXCL12/CXCR4 axis in experimental myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(23): 2415-2423. DOI:10.1016/j.jacc.2011.08.033.
- [27] Döring Y, Pawig L, Weber C, et al. The CXCL12/CXCR4 chemokine ligand/receptor axis in cardiovascular disease[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 212. DOI:10.3389/fphys.2014.00212.
- [28] Zacherl MJ, Todica A, Wängler C, et al. Molecular imaging of cardiac CXCR4 expression in a mouse model of acute myocardial infarction using a novel ⁶⁸Ga-mCXCL12 PET tracer[J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(6): 2965-2975. DOI:10.1007/s12350-020-02262-6.
- [29] Huang S, Frangogiannis NG. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(9): 1377-1400. DOI:10.1111/bph.14155.
- [30] Jujo K, Hamada H, Iwakura A, et al. CXCR4 blockade augments bone marrow progenitor cell recruitment to the neovasculature and reduces mortality after myocardial infarction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(24): 11008-11013. DOI:10.1073/pnas.0914248107.
- [31] Wang Y, Dembowski K, Chevalier E, et al. C-X-C motif chemokine receptor 4 blockade promotes tissue repair after myocardial infarction by enhancing regulatory T cell mobilization and immune-regulatory function[J]. *Circulation*, 2019, 139(15): 1798-1812. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036053.

(收稿日期:2023-01-12)