

靶向 TSPO 分子探针¹⁸F-FDPA 和¹⁸F-LW223 用于兔腹主动脉粥样硬化易损斑块 PET 显像的对比研究

李全 牟甜甜 张颖 田毅 贡明凯 胡标 张烨虹 解小芬 董薇 米宏志
首都医科大学附属北京安贞医院核医学科, 北京 100029
通信作者: 董薇, Email: dongwei_810303@163.com

【摘要】 目的 比较靶向相对分子质量 1.8×10^4 转位蛋白 (TSPO) 的分子探针 *N,N*-二乙基-2-[2-(4-¹⁸F-氟苯基)-5,7-二甲吡唑[1,5-a]并噻啉-3-基]乙酰胺(¹⁸F-FDPA)和¹⁸F-(R)-(N-仲丁基)-3-氟甲基-N-甲基-4-苯基喹啉-2-甲酰胺(LW223)用于探测兔腹主动脉粥样硬化易损斑块(VAP)的可行性和效能。方法 选取9只健康新西兰大白兔,用完全随机法分为3组(每组3只):正常对照组(A组)、VAP组(B组)和VAP治疗组(C组),分别于造模后第12、16和24周末注射¹⁸F-FDPA和¹⁸F-LW223,并于注射后40~50 min行活体腹主动脉PET/CT和同机CT血管成像(CTA)。所有显像结束后,处死全部动物,行腹主动脉病理学及免疫荧光检测。采用重复测量方差分析(Bonferroni法)和配对 t 检验分析数据。结果 ¹⁸F-FDPA在3组不同时间点(第12、16和24周末)PET/CTA同机显像中,靶本比(TBR;腹主动脉病灶/左心室血池)值间差异均有统计学意义(F 值:68.09~144.88,均 $P < 0.001$)。在第12周末显像中,3组腹主动脉区域均无明显显像剂摄取增高灶。在第16和24周末显像中,B组腹主动脉局部的摄取均高于同期时间点的C组(均 $P < 0.05$)和A组(均 $P < 0.001$);C组腹主动脉局部的摄取高于同期时间点的A组(均 $P < 0.01$)。3组不同时间点PET/CTA图像中,腹主动脉区域均无明显¹⁸F-LW223摄取增高灶。在上述3个不同时间点,3组¹⁸F-FDPA和¹⁸F-LW223的TBR值间差异均有统计学意义(t 值:2.88~36.79,均 $P < 0.05$)。病理HE、免疫荧光CD68和TSPO染色显示,B组¹⁸F-FDPA高摄取易损斑块处巨噬细胞浸润数量多于C组。结论 与¹⁸F-LW223相比,¹⁸F-FDPA可用于早期探测兔腹主动脉易损斑块,并可评估降脂药物干预后易损斑块稳定性的变化。

【关键词】 斑块,动脉粥样硬化;主动脉,腹;受体,FDPA;氟放射性同位素;正电子发射断层显像术;兔

基金项目:国家自然科学基金(82102090)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230922-00057

Comparative PET molecular imaging study of abdominal vulnerable atherosclerotic plaque with targeted TSPO molecular probes ¹⁸F-FDPA and ¹⁸F-LW223 in rabbit models

Li Quan, Mou Tiantian, Zhang Ying, Tian Yi, Yun Mingkai, Hu Biao, Zhang Yehong, Xie Xiaofen, Dong Wei, Mi Hongzhi

Department of Nuclear Medicine, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China
Corresponding author: Dong Wei, Email: dongwei_810303@163.com

【Abstract】 **Objective** To compare the feasibility and efficacy of translocator protein (TSPO) molecular probes *N,N*-diethyl-2-(2-(4-¹⁸F-fluorophenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acetamide (¹⁸F-FDPA) and ¹⁸F-(R)-(N-sec-butyl)-3-fluoromethyl-N-methyl-4-phenylquinoline-2-carboxamide (LW223) for the detection of abdominal vulnerable atherosclerotic plaques (VAP) in rabbit models. **Methods** Nine healthy New Zealand white rabbits were divided into group A (control group, $n=3$), group B (VAP group, $n=3$) and group C (VAP treatment group, $n=3$) using completely randomized design. Animals were injected with ¹⁸F-FDPA and ¹⁸F-LW223 at the end of 12, 16 and 24 weeks. PET/CT and CT angiography (CTA) was performed 40–50 min post injection. All rabbits were sacrificed at the end of 24 weeks after imaging studies. All abdominal aortas were collected for pathological and immunofluorescence examination. Repeated measures analysis of variance (Bonferroni test) and paired t -test were used to analyze the data. **Results** Target-to-background ratio (TBR; abdominal aortic lesion/left ventricular blood pool) values of ¹⁸F-FDPA in 3 groups at the end of 12, 16 and 24 weeks were significantly different (F values: 68.09–144.88, all $P < 0.001$). At the end of 12 weeks, there was no increased uptake of ¹⁸F-FDPA in the abdominal aorta region in 3 groups. The local ¹⁸F-FDPA uptake of the abdominal aorta in group B was significantly high-

er than the uptake in group C and that in group A at the end of 16 and 24 weeks ($P < 0.05$ or $P < 0.001$), and there were significant differences between group C and group A, with higher uptake in group C (both $P < 0.01$). In 3 groups, there was no significant ^{18}F -LW223 uptake in the abdominal aorta region at 3 time points of PET/CTA imaging. At the end of 12, 16 and 24 weeks, TBR values of ^{18}F -FDPA and ^{18}F -LW223 in 3 groups exhibited statistical differences (t values: 2.88–36.79, all $P < 0.05$). HE, immunofluorescent CD68 and TSPO staining showed more macrophage infiltration in group B than group C. **Conclusion** ^{18}F -FDPA can be used to detect VAP in rabbits' abdominal arteries at early time compared to ^{18}F -LW223, and to evaluate the changes in the stability of vulnerable plaque after lipid-lowering drug intervention.

【Key words】 Plaque, atherosclerotic; Aorta, abdominal; Receptors, FDPA; Fluorine radioisotopes; Positron-emission tomography; Rabbits

Fund program: National Natural Science Foundation of China(82102090)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230922-00057

动脉粥样硬化易损斑块 (vulnerable atherosclerotic plaque, VAP) 是指具有破裂倾向、易于发生血栓或进展迅速的危险斑块。超过 70% 的急性心血管事件是由斑块破裂和继发血栓形成所致^[1], 且事件发生前常无明显前驱症状。如何在斑块破裂前对 VAP 早期诊断、并通过有效措施干预是迫切需要解决的临床问题。巨噬细胞是导致并增加斑块易损性的重要“罪犯”细胞。研究表明, 靶向相对分子质量 1.8×10^4 转位蛋白 (translocator protein, TSPO) 的探针能通过反映斑块中活化巨噬细胞数量来评价 VAP^[2]。目前用于 VAP 显像临床研究的 TSPO 探针主要是 *N*-甲基- ^{11}C -(R)-1-(2-氯苯基)-*N*-(1-甲基丙基)-3-异喹啉甲酰胺 [*N*-methyl- ^{11}C -(R)-1-(2-chlorophenyl)-*N*-(1-methylpropyl)-3-isoquinolinecarboxamide, ^{11}C -PK11195], 但 ^{11}C -PK11195 的非特异性摄取太高, 导致图像信噪比较低^[3]。

^{18}F 具有优良的半衰期和核素性质, 对经典 TSPO 探针 ^{18}F -*N,N*-二乙基-2-[2-[4-(2-氟乙氧基)苯基]-5,7-二甲基吡唑[1,5-*a*]并嘧啶-3-基]乙酰胺 [*N,N*-diethyl-2-(2-(4-(2-fluoroethoxy)-phenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-acetamide, DPA-714] 的乙二醇链进行修饰, 将 ^{18}F 直接与苯环相连, 得到 *N,N*-二乙基-2-[2-(4- ^{18}F -氟苯基)-5,7-二甲基吡唑[1,5-*a*]并嘧啶-3-基]乙酰胺 [*N,N*-diethyl-2-(2-(4- ^{18}F -fluorophenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)acetamide, ^{18}F -FDPA], 从而提升了代谢稳定性。研究表明, ^{18}F -FDPA 与 TSPO 的 K_i 值为 (2.0 ± 0.8) nmol/L, 具有很高的亲和性; 同时与中枢苯二氮䓬受体的亲和性远低于 ^{18}F -DPA-714 (K_i 值分别为 >1 mmol/L 和 >10 $\mu\text{mol/L}$), 具有更好的特异性^[4]。笔者前期研究发现, ^{18}F -FDPA 在正常大鼠活体内血液清除较快, 在正常非靶组织 (肝、肺等) 的摄取很低^[5-6]。 ^{18}F -(R)-(N-仲丁基)-3-氟甲基-N-甲基-4-苯基喹啉-2-甲酰胺 [(R)-(N-sec-butyl)-3-

fluoromethyl-*N*-methyl-4-phenylquinoline-2-carboxamide, LW223] 为新一代 TSPO 靶向探针, 克服了既往探针在体内分布易受 rs6971 遗传多态性影响的不足。本研究采用 ^{18}F -FDPA 和 ^{18}F -LW223 对兔腹主动脉 VAP 模型进行显像, 探讨 2 种探针用于 PET 显像及评估抗 VAP 药物治疗效果的可行性和效能。

材料与方 法

1. 材料与仪器。 ^{18}F -FDPA 和 ^{18}F -LW223 标记用前体及标准品购于广州亿欣源生物科技有限公司; 新西兰大白兔购于浓浓 (北京) 生物科技有限公司 [许可证号: SYXK (京) 2018-0011]; 所用抗体、检测试剂盒购于武汉赛维尔生物科技有限公司; ^{18}F -FDPA 和 ^{18}F -LW223 的自动化合成使用多功能自动化合成模块 (CFN-MPS200, 日本住友重工有限公司), 采用德国 Siemens 公司 PET/CT (Biograph mCT); ^3F 介入球囊导管购于北京捷睿同创医疗技术有限公司; 一次性使用高压造影注射器及附件, 产品型号: MEDRAD Stellant CT-SCT-210 (中国拜耳医药保健有限公司); 高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 仪购于美国安捷伦公司, YMC-Pack ODS-AM C18 半制备柱购于日本 YMC 公司, Zorbax SB-C18 分析型色谱柱购于美国安捷伦公司。

2. 实验分组。健康雄性普通级新西兰大白兔 9 只, 8 月龄, 身长 (53.8 ± 2.3) cm, 体质量 (4.2 ± 0.6) kg。饲养环境与实验环境均为普通级: 恒温 $20 \sim 25$ $^{\circ}\text{C}$, 恒湿 (40% ~ 60%)。按完全随机法分为 3 组: 普通饮食+假拉伤手术组, 即正常对照组 (A 组, $n=3$): 普通饲料喂养 4 周后行兔腹主动脉假拉伤手术, 继续普通饲料喂养至第 24 周。高脂饮食+腹主动脉球囊内膜拉伤组, 即 VAP 组 (B 组, $n=3$): 高脂饲料 (1% 胆固醇+5% 猪油+5% 蛋黄粉+89% 普通饲料, 百分数均为质量分数) 喂养 4 周后行腹主动脉球囊内膜拉伤术, 继续高脂喂养至第 24 周。高脂饮食+腹

主动脉球囊内膜拉伤+降脂药物治疗组,即 VAP 治疗组(C组, $n=3$):高脂饲料喂养 4 周后行腹主动脉球囊内膜拉伤手术,同时于喂养第 4 周开始每 2 周通过皮下按体质量注射 7 mg/kg 依洛尤单抗抗体 (evolocumab, 美国 Amgen 公司)进行早期干预,继续高脂喂养至第 24 周。

3. 模型制备。(1) 假手术动物模型。采用麻醉剂丙泊酚注射液 (10 ml:100 mg), 按体质量 1 mg/kg 对兔耳缘静脉进行注射麻醉。将家兔固定于无菌手术台, 暴露股动脉, 然后逐层缝合, 并给予青霉素钠肌肉注射, 以防感染^[7]。(2) VAP 动物模型制备。实验兔术前 12 h 禁食、禁水, 同上法麻醉及分离股动脉后, 于远端结扎股动脉, 近心端备细线, 用动脉夹将股动脉夹住, 直视下用眼科镊将股动脉靠近远心端结扎部位剪一斜行小破口, 插入 3 F 球囊导管至腹主动脉上段部位, 约 20 cm, 向球囊内注入生理盐水 0.2 ml, 至有阻力, 并向下拖拉球囊导管至髂总动脉分叉处, 重复操作 3 次, 每次 30 s, 使腹主动脉内膜机械性损伤。撤出球囊及导丝, 同时结扎股动脉, 依次逐层缝合各层组织及皮肤切口; 术后常规皮肤消毒, 青霉素钠肌肉注射, 以防感染。本实验动物实验过程中均遵守动物福利与伦理原则, 并经首都医科大学动物实验伦理委员会批准, 伦理编号: AEEI-2022-040。

4. ^{18}F -FDPA 和 ^{18}F -LW223 的制备及 PET/CT 显像。 ^{18}F -FDPA 的制备和质量控制方法按照本科室前期已报道的自动化工艺流程进行^[5]。 ^{18}F -LW223 合成方法参照文献[8]。分别于造模后第 12、16 和 24 周末行兔活体腹主动脉 PET/CT 显像。动物禁食后 6 h 行腹腔基础麻醉 (质量分数 3% 戊巴比妥钠), 将兔固定在带有医用胶带的塑料板上仰卧放置, 经耳缘静脉按体质量注射 ^{18}F -FDPA 或 ^{18}F -LW223 37 MBq/kg 后 40~50 min 行 PET/CT 显像。 ^{18}F -FDPA 和 ^{18}F -LW223 2 次显像间隔 1 d。首先行 CT 衰减校正扫描, CT 采集条件: 电压 100 kV, 电流 14 mA, 层厚 1.0 mm; 再行 PET 显像, 采用静态模式采集, 采集时间每个床位 2 min, 共 2 个床位, 采集时间为 4 min。显像结束后采用 True D 后处理软件对图像进行融合, 于腹主动脉斑块处与左心室腔内血池 (本底) 勾画 ROI, 由软件自动计算 SUV, 并计算 SUV 靶本比 (target-to-background ratio, TBR)。所有 ROI 均测量 3 遍, 取平均值。TBR = 腹主动脉斑块 SUV_{\max} / 左心室血池 SUV_{mean} 。

5. CT 血管成像 (CT angiography, CTA)。PET/

CT 显像后, 保持动物体位不动, 静脉注射对比剂 (碘美普尔, 上海博莱科信谊药业有限公司; 10~20 ml), 行腹主动脉 CTA。CT 扫描参数设置为电压 80 kV, 电流 13 mA, 扫描层厚 0.75 mm, 重建层厚 0.60 mm。对 CTA 图像与 PET 图像进行后处理同机图像融合。

6. 病理组织学及免疫荧光分析。3 组模型兔在第 24 周末 PET/CTA 显像结束后全部处死, 对应于 PET 显像具有高 ^{18}F -FDPA 摄取的离体腹主动脉血管片段连续组织切片, 用质量分数 4% 甲醛固定, 经脱水、透明、浸蜡、包埋后, 对石蜡组织以 3 μm 厚度连续切片, 取相邻切片用于 HE 染色和 CD68、TSPO 免疫荧光检测。

7. 统计学处理。采用 IBM SPSS 27.0 软件分析数据, 符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 同种探针 3 组间比较采用重复测量方差分析, 两两比较采用 Bonferroni 法; 2 种探针在 3 组动物模型同组同期比较采用配对 t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. ^{18}F -FDPA 和 ^{18}F -LW223 的制备。 ^{18}F -FDPA 制备时间为 68 min, 未衰减校正的放射化学产率为 (20.1 \pm 1.5)%。产品经 HPLC 鉴定, 放化纯 >98%, 比活度为 371~626 GBq/ μmol 。 ^{18}F -LW223 的放射峰是保留时间为 10.54 min 和 11.49 min 的双峰, 与标准品 ^{19}F -LW223 的紫外双峰保留时间 (9.81 min 和 10.91 min) 一致。 ^{18}F -LW223 未衰减校正的放射化学产率为 (26.2 \pm 1.9)% , 放化纯 >99%, 比活度为 653~987 GBq/ μmol 。

2. PET/CTA 同机融合显像 (图 1)。 ^{18}F -FDPA 在 3 组不同时间点 (第 12、16 和 24 周末) PET/CTA 显像中, TBR 值间差异均有统计学意义 (F 值: 组间 83.21, 时间效应 144.88, 交叉效应 68.09; 均 $P<0.001$)。在第 12 周末显像中, 3 组腹主动脉区域均无明显显像剂摄取增高灶, TBR 值分别为 0.77 \pm 0.15、0.90 \pm 0.17 和 0.82 \pm 0.13。在第 16 和 24 周末显像中, B 组的 TBR 值 (1.40 \pm 0.24 和 3.66 \pm 0.68) 均高于同期时间点的 C 组 (1.18 \pm 0.09 和 1.63 \pm 0.20, 均 $P<0.05$) 和 A 组 (0.89 \pm 0.13 和 0.88 \pm 0.11, 均 $P<0.001$); C 组 TBR 值均高于同期时间点的 A 组 (均 $P<0.01$)。

^{18}F -LW223 在 3 组不同时间点 PET/CTA 显像中, 腹主动脉区域均无明显显像剂摄取增高灶 (F 值: 组间 2.66, 时间效应 0.98, 均 $P>0.05$; 交叉效应 $F=4.28$, $P=0.005$)。3 组在不同时间点 TBR 值变化的趋势不同, 其中 B 组的第 24 周末 TBR 值 (0.83 \pm

0.14) 高于第 12 和 16 周末 (0.72 ± 0.28 和 0.66 ± 0.29 , 均 $P < 0.05$); 余差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

在第 12、16 和 24 周末, 3 组 ^{18}F -FDPA 的 TBR 值均明显高于 ^{18}F -LW223 的 TBR 值, 差异均有统计学意义 (t 值: $2.88 \sim 36.79$, 均 $P < 0.05$)。

分析同机 CTA 图像: 仅 B 组第 24 周末 ^{18}F -FDPA 高摄取的腹主动脉病变部位似见低密度脂质斑块, 管腔轻度狭窄。余各组及各时间点兔腹主动脉 CTA 图像均未见明显异常。

3. 病理 HE 及免疫荧光 CD68 和 TSPO 分析。第 24 周末 3 组病理 HE 染色表明, 腹主动脉 ^{18}F -FDPA 高摄取区域的动脉内膜增厚, 脂质核、泡沫细胞和炎性病变细胞浸润增多, 表明 ^{18}F -FDPA 摄取与 VAP 之间呈正相关。巨噬细胞 CD68 和 TSPO 免疫荧光分析进一步证实巨噬细胞在这些 VAP 区域中的表达。A 组腹主动脉管壁正常, 未见 CD68 和 TSPO 巨噬细胞高表达。B 组和 C 组腹主动脉管壁内膜增厚, 脂核大, 泡沫细胞多, 坏死脂质核心内和周围

CD68 和 TSPO 阳性巨噬细胞浸润增多, 且 B 组明显多于 C 组 (图 2)。

讨 论

TSPO 曾被称为外周苯二氮草类受体, 主要位于细胞线粒体外膜上, 参与胆固醇转运或类固醇生成等细胞功能。近年的研究结果显示, TSPO 在动脉斑块炎性病变区域的活化巨噬细胞中呈高表达^[2]。巨噬细胞在黏附因子和趋化因子作用下, 逐渐分化成巨噬细胞源性泡沫细胞, 最终细胞凋亡和坏死导致破裂、胞质内脂质溢出形成斑块的脂质核心^[9]。易损斑块内巨噬细胞促进炎性反应并降解细胞外基质蛋白和纤维帽, 使斑块纤维帽变薄, 上述因素导致斑块的不稳定, 易于发生糜烂和破裂。成熟的单核细胞比促单核/髓细胞具有更高的 TSPO 表达。在体外培养的人巨噬细胞中 TSPO 的表达是血管平滑肌细胞的 20 倍左右, 被激活后, TSPO 表达水平又会增加 2~3 倍^[10]。

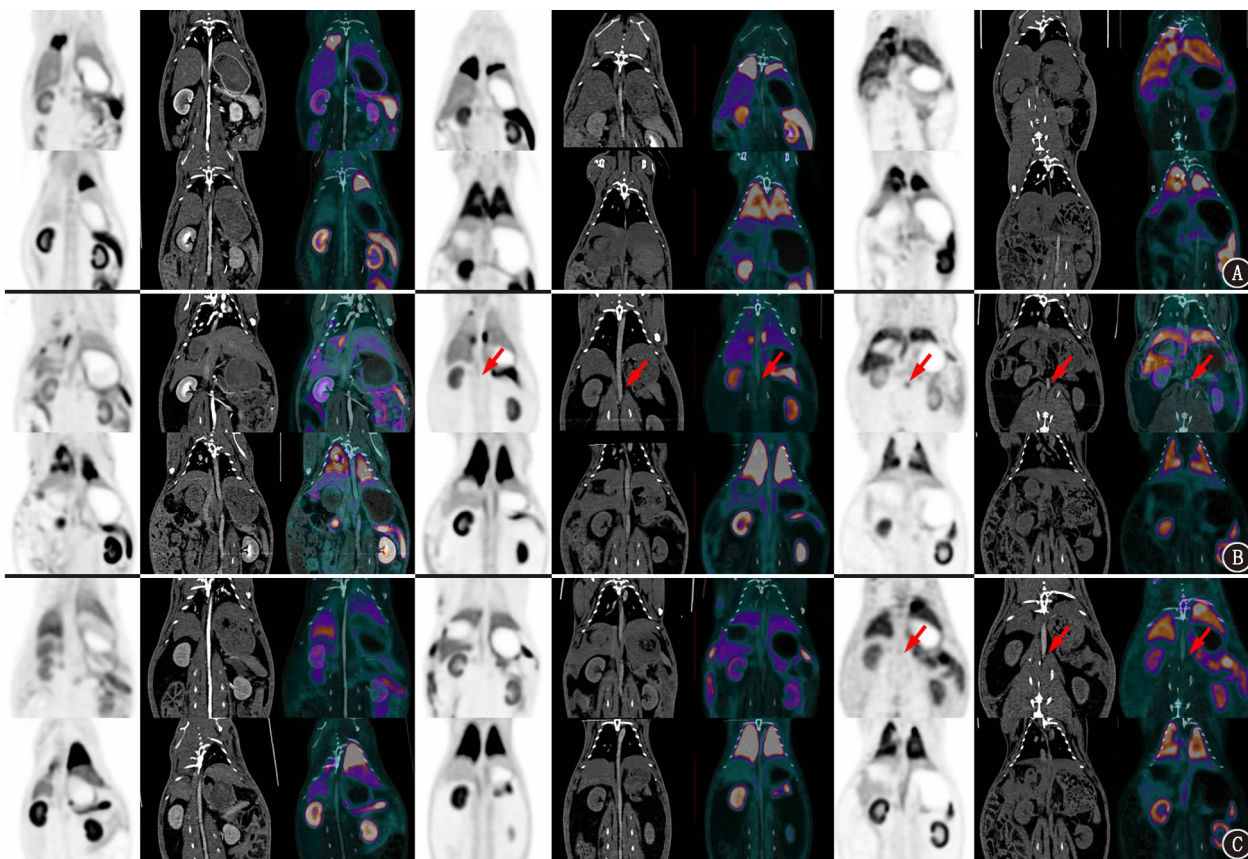


图 1 3 组模型兔不同时间点的 N,N -二乙基-2-[2-(4- ^{18}F -氟苯基)-5,7-二甲基吡唑[1,5-a]并嘧啶-3-基]乙酰胺 (^{18}F -FDPA) 和 ^{18}F -(R)-(N -仲丁基)-3-氟甲基- N -甲基-4-苯基喹啉-2-甲酰胺 (LW223) PET/CT 血管成像 (CTA) 图 [A~C 组依次为正常对照组、动脉粥样硬化易损斑块 (VAP) 组、VAP 治疗组; 从左至右每 3 列为 1 个时间点图像, 依次为造模后第 12、16 和 24 周末图像; 1、3、5 排为 ^{18}F -FDPA, 2、4、6 排为 ^{18}F -LW223]。可见 B 组易损斑块在第 16 和 24 周时 ^{18}F -FDPA 于腹主动脉处有局灶性聚集 (箭头示); C 组易损斑块在第 24 周时 ^{18}F -FDPA 于腹主动脉处有局灶性聚集 (箭头示), 但聚集程度低于 B 组; ^{18}F -LW223 在 3 组模型 3 个不同时间点图像中均未摄取增高

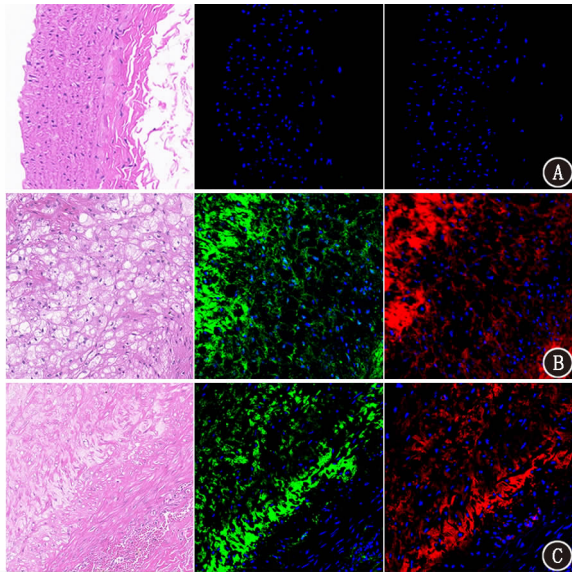


图 2 3 组模型兔造模后第 24 周末腹主动脉病理(HE ×40)及免疫荧光(×40)图[A~C 依次为正常对照组、动脉粥样硬化易损斑块(VAP)组、VAP 治疗组,从左至右依次为病理图及 CD68、转位蛋白(TSPO)免疫荧光图]。A. HE 染色和免疫荧光 CD68 和 TSPO 示正常腹主动脉壁;B. 可见腹主动脉内膜明显增厚,脂核大,泡沫细胞多,炎性病变细胞浸润多于 C 图,坏死脂质核心内和周围 CD68 和 TSPO 阳性巨噬细胞浸润明显多于 C 图;C. 腹主动脉内膜增厚,可见脂质核和少数的泡沫细胞及炎性细胞,坏死脂质核心内和周围可见 CD68 和 TSPO 阳性巨噬细胞

本研究使用靶向 TSPO 的 2 种探针¹⁸F-FDPA 和¹⁸F-LW223,对探针在同一斑块模型中的图像质量进行比较,以筛选性能更佳的 VAP 探针。¹⁸F-FDPA 此前由于合成产率太低,应用受限。研究者先后对该探针的合成工艺进行优化,使¹⁸F-FDPA 从最初的放射化学转化率<3%提高至未校正的放射化学产率(19.9±1.7)%^[4,5,11-12]。该探针在大鼠脑神经炎症病变(脑缺血和阿尔茨海默病)模型的病灶中有特异性浓聚^[4]。¹⁸F-LW223 为第 3 代 TSPO 探针,在人脑和心脏样本中,¹⁸F-LW223 与 TSPO 的结合不受人 rs6971 基因多态性的影响。在急性心肌梗死大鼠显像中,¹⁸F-LW223 能够准确定位梗死区巨噬细胞驱动的炎性病变^[13-14]。但目前尚无 2 种探针在 VAP 模型中的显像研究。

本研究中,¹⁸F-FDPA 在肺、肠道等非靶器官的清除很快,图像本底很低。其在腹主动脉区域的摄取随高脂喂养时间的延长而增加,且 B 组易损斑块摄取明显高于其他 2 组。¹⁸F-LW223 在肺、血池等非靶器官的清除慢,图像本底高,与既往文献报道一致^[8]。可能受血池中高本底的影响,¹⁸F-LW223 摄取在兔腹主动脉粥样硬化病变造模区域均无明显增

高,且 B 组中¹⁸F-LW223 的 TBR 整体低于¹⁸F-FDPA。因此,¹⁸F-FDPA 可能更适合 VAP 显像。

既往靶向 TSPO 的斑块显像研究多采用小鼠模型。*S-N,N*-二乙基-9-(2-¹⁸F-氟乙氧基)-5-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-4-甲酰胺[*S-N,N*-diethyl-9-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-5-methoxy-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-4-carboxamide, ¹⁸F-GE-180]^[15]和 *N*-[2-(2-¹⁸F-氟乙氧基)-5-甲氧基苄基]-*N*-[2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶-3-基]乙酰胺[*N*-(2-(2-¹⁸F-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl)-*N*-(2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl)acetamide, ¹⁸F-FEMPA]^[16]在动脉粥样硬化的低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)^{-/-}载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)B^{100/100}小鼠模型中的主动脉显像和 *N*-(5-氟-2-苯氧基苄基)-*N*-(2-¹⁸F-氟乙基-5-甲氧基苄基)乙酰胺[*N*-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)-*N*-(2-¹⁸F-fluoroethyl-5-methoxybenzyl)acetamide, ¹⁸F-FEDAA1106]^[17]在 ApoE^{-/-}小鼠颈动脉粥样硬化斑块显像显示,上述探针在肺等邻近主动脉的非靶器官具有高摄取,严重影响了图像质量。Zhang 等^[18]报道的 *N*-¹⁸F-氟乙酰基-*N*-(2,5-二甲氧基苄基)-2-氨基二苯醚[*N*-¹⁸F-fluoroacetyl-*N*-(2,5-dimethoxybenzyl)-2-phenoxyaniline, ¹⁸F-PBR06]在 ApoE^{-/-}小鼠粥样硬化病灶有明显摄取,22 周时斑块/肌肉比达到 8.09±1.12,显著高于对照组。同时 32 周 ApoE^{-/-}小鼠的斑块/肌肉比明显高于 22 周 ApoE^{-/-}小鼠。Kopecky 等^[19]的研究用 2-{6-氯-2-[4-(3-¹⁸F-氟-丙氧基)苄基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-*N,N*-二乙基乙酰胺[2-(6-chloro-2-(4-(3-¹⁸F-fluoropropoxy)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-*N,N*-diethylacetamide, ¹⁸F-PBR111]在 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化模型进行显像,发现斑块中的摄取显著提高,其中 TSPO 定位于 CD11b⁺单核细胞衍生的巨噬细胞。上述研究证实了靶向 TSPO 探针用于检测和量化动脉粥样硬化病变的可行性。但是小鼠斑块体积较小,较难进行活体定位。与上述探针相比,本研究所使用的¹⁸F-FDPA 具有肺、血池、肠道等部位本底低的优点。同时本研究采用兔腹主动脉拉伤模型,用 CTA 对腹主动脉进行精准定位,可以更准确地定位斑块所在位置。

本研究的不足之处在于:(1)样本量偏小,对实验结果可能造成统计学偏倚;(2)由于检测条件的限制,本研究中巨噬细胞免疫荧光 CD68 和 TSPO 染色未能成功进行同张切片共定位,而是采用相邻切片分别染色。上述问题都需要在下一步实验中加入

完善。

综上,¹⁸F-FDPA 可对易损斑块进行早期显像,与¹⁸F-LW223 相比能提供信噪比更佳的图像,有潜力用于易损斑块的早期鉴别和降脂药物治疗的疗效监测。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李全:数据采集与研究实施、论文撰写;牟甜甜:研究设计与实施;张颖:数据整理;田毅:动物模型制作;负明凯、胡标:数据采集、统计学分析;张焯虹、解小芬:数据采集与分析;董薇:研究设计、论文审阅、经费支持;米宏志:研究指导、论文审阅

参 考 文 献

- [1] Mushenkova NV, Summerhill VI, Zhang D, et al. Current advances in the diagnostic imaging of atherosclerosis: insights into the pathophysiology of vulnerable plaque[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2992. DOI:10.3390/ijms21082992.
- [2] Li X, Rosenkrans ZT, Wang J, et al. PET imaging of macrophages in cardiovascular diseases[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(5): 1491-1514.
- [3] Meester EJ, Krenning BJ, de Swart J, et al. Perspectives on small animal radionuclide imaging; considerations and advances in atherosclerosis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2019, 6: 39. DOI:10.3389/fmed.2019.00039.
- [4] Wang L, Cheng R, Fujinaga M, et al. A facile radiolabeling of [¹⁸F]FDPA via spirocyclic iodonium ylides; preliminary PET imaging studies in preclinical models of neuroinflammation[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(12): 5222-5227. DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00432.
- [5] Mou T, Tian J, Tian Y, et al. Automated synthesis and preliminary evaluation of [¹⁸F]FDPA for cardiac inflammation imaging in rats after myocardial infarction[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18685. DOI:10.1038/s41598-020-75705-2.
- [6] Tian J, Zheng Y, Mou T, et al. Metformin confers longitudinal cardiac protection by preserving mitochondrial homeostasis following myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(3): 825-838. DOI:10.1007/s00259-022-06008-z.
- [7] 张颖,王蓓,苏航,等.¹⁸F-FDG 用于家兔动脉易损斑块的研究及与⁹⁹Tc^m-RGD 的相关性分析[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(7): 476-480. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.005.
Zhang Y, Wang Q, Su H, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in rabbit model of vulnerable plaque and its correlation with ⁹⁹Tc^m-RGD imaging[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(7): 476-480. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.005.
- [8] MacAskill MG, Stadulyte A, Williams L, et al. Quantification of macrophage-driven inflammation during myocardial infarction with ¹⁸F-LW223, a novel TSPO radiotracer with binding independent of the rs6971 human polymorphism[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(4): 536-544. DOI:10.2967/jnumed.120.243600.
- [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] Camici PG, Rimoldi OE, Gaemperli O, et al. Non-invasive anatomic and functional imaging of vascular inflammation and unstable plaque[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(11): 1309-1317. DOI:10.1093/eurheartj/ehs067.
- [11] Keller T, Krzyczmonik A, Forsback S, et al. Radiosynthesis and preclinical evaluation of [¹⁸F]F-DPA, a novel pyrazolo[1,5a]pyrimidine acetamide TSPO radioligand, in healthy Sprague Dawley rats[J]. *Mol Imaging Biol*, 2017, 19(5): 736-745. DOI:10.1007/s11307-016-1040-z.
- [12] Wang L, Yao S, Tang R, et al. A concisely automated synthesis of TSPO radiotracer [¹⁸F]FDPA based on spirocyclic iodonium ylide method and validation for human use[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2020, 63(3): 119-128. DOI:10.1002/jlcr.3824.
- [13] MacAskill MG, Wimberley C, Morgan T, et al. Modelling [¹⁸F]LW223 PET data using simplified imaging protocols for quantification of TSPO expression in the rat heart and brain[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 49(1): 137-145. DOI:10.1007/s00259-021-05482-1.
- [14] Tan Z, Haider A, Zhang S, et al. Quantitative assessment of translocator protein (TSPO) in the non-human primate brain and clinical translation of [¹⁸F]LW223 as a TSPO-targeted PET radioligand[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 189: 106681. DOI:10.1016/j.phrs.2023.106681.
- [15] Hellberg S, Liljenbäck H, Eskola O, et al. Positron emission tomography imaging of macrophages in atherosclerosis with ¹⁸F-GE-180, a radiotracer for translocator protein (TSPO)[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 2018: 9186902. DOI:10.1155/2018/9186902.
- [16] Hellberg S, Silvola J, Kiugel M, et al. 18-kDa translocator protein ligand ¹⁸F-FEMPA: biodistribution and uptake into atherosclerotic plaques in mice[J]. *J Nucl Cardiol*, 2017, 24(3): 862-871. DOI:10.1007/s12350-016-0527-y.
- [17] Cuhlmann S, Gsell W, Van der Heiden K, et al. *In vivo* mapping of vascular inflammation using the translocator protein tracer ¹⁸F-FEDAA1106[J]. *Mol Imaging*, 2014, 13. DOI:10.2310/7290.2014.00014.
- [18] Zhang H, Xiao J, Zhou J, et al. ¹⁸F-PBR06 PET/CT imaging for evaluating atherosclerotic plaques linked to macrophage infiltration[J]. *Nucl Med Commun*, 2019, 40(4): 370-376. DOI:10.1097/MNM.0000000000000978.
- [19] Kopecky C, Pandzic E, Parmar A, et al. Translocator protein localises to CD11b+ macrophages in atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 284: 153-159. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.011.

(收稿日期:2023-09-22)