

TSPO 靶向分子探针 PET 显像在心血管疾病中的应用价值

林学智¹ 张国建²

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 呼和浩特 010050; ²内蒙古医科大学附属医院核医学科、内蒙古自治区分子影像学重点实验室, 呼和浩特 010050

通信作者: 张国建, Email: zhangguojian0820@163.com

【摘要】 相对分子质量 18×10^3 转位蛋白(TSPO)靶向分子探针具有识别和监测组织炎症反应的能力, 其应用范围已从神经系统疾病扩展至心血管疾病(CVD), 并且在诊断和疗效评价中显示出良好的临床转化潜力。该文就各代 TSPO 靶向分子探针 PET 显像在动脉粥样硬化、急性心肌梗死、大血管炎等多种 CVD 中的应用价值进行介绍。

【关键词】 心血管疾病; 受体, GABA-A; 正电子发射断层显像术; TSPO; 发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金(U22A6008); 内蒙古自治区科技成果转化专项(2019CG097)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20241220-00440

Application and value of PET imaging with molecular probes targeting TSPO in cardiovascular diseases

Lin Xuezhi¹, Zhang Guojian²

¹The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China;

²Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University; Key Laboratory of Molecular Imaging of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010050, China

Corresponding author: Zhang Guojian, Email: zhangguojian0820@163.com

【Abstract】 Molecular probes targeting the 18×10^3 translocator protein (TSPO) have the ability to identify and monitor tissue inflammation. Their application has expanded from neurological disorders to cardiovascular diseases (CVD), showing promising clinical translational potential in both diagnosis and therapeutic evaluation. This paper introduces the application and value of PET imaging using various generations of TSPO-targeted molecular probes in CVD, including atherosclerosis, acute myocardial infarction, large vessel vasculitis, and others.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Receptors, GABA-A; Positron-emission tomography; TSPO; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (U22A6008); Inner Mongolia Scientific and Technological Achievements Transformation Special Fund Project (2019CG097)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20241220-00440

我国心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)患病率和死亡率持续攀升, 已成为城乡居民疾病死亡的首要原因, 对公共健康构成严重威胁^[1]。目前, ¹⁸F-FDG 是检测 CVD 炎症反应最常用的 PET 探针, 但其易受肿瘤或正常心肌等代谢活跃细胞干扰。随着核心脏病学靶点研究的深入, 放射性核素标记的相对分子质量 18×10^3 转位蛋白(translocator protein, TSPO)靶向分子探针展现出良好的临床转化前景, 有望帮助早期、无创、精准识别 CVD 患者炎症反应。本文介绍各代 TSPO 靶向分子探针在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)、大血管炎等 CVD 中的异同作用, 旨在推动其临床转化进程。表 1 汇总了目前应用于 CVD 的各代 TSPO 靶向分子探针。

一、TSPO 在 CVD 中的作用及其 PET 显像原理

TSPO 又称外周苯二氮草受体(peripheral benzodiazepine receptor, PBR), 是一种由 169 个氨基酸组成的跨膜蛋白, 主要分布于线粒体外膜, 在肾上腺、性腺、肾脏、肺和脾等多种组织中表达^[27]。正常情况下, 心肌细胞的 TSPO 表达水平相对较低, 主要参与胆固醇转运和能量代谢。当发生 CVD 时,

线粒体内胆固醇在氧化应激条件下易形成氧固醇, 同时引发线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放, 二者共同介导细胞凋亡。TSPO 是 mPTP 的关键调节因子, 可通过激活或上调自身表达调节钙离子摄取和代谢, 从而抑制 mPTP 的开放^[28]。TSPO 还与电压依赖性阴离子通道和内膜抗凋亡复合体有关, 发挥保护心脏作用^[27]。除受损心肌细胞外, TSPO 在 CVD 相关炎症细胞中也发挥关键作用, 影响疾病的发生和进展^[29]。其机制主要包括: (1) 通过调节线粒体功能和氧化应激, 调控炎症细胞的活化及介质释放; (2) 参与胆固醇转运和类固醇激素合成, 以负反馈方式抑制炎症反应; (3) 通过调控 mPTP 开放, 影响炎症细胞的存活与凋亡, 从而决定炎症反应的持续时间和强度。利用 TSPO 靶向分子探针 PET 显像, 可以量化 CVD 相关炎症细胞中的 TSPO 表达水平, 并结合受损心血管组织自身的 TSPO 病理性表达对 CVD 进行更全面的评估。

二、AS TSPO 靶向显像

AS 是一种慢性炎症性动脉疾病。当动脉粥样硬化斑块(atherosclerotic plaque, AP)破裂出血时, 可引起远端组织器

官栓塞事件。炎性细胞分泌的细胞因子和蛋白水解酶会削弱纤维帽的稳定性,增加 AP 破裂风险^[30]。因此,早期检测动脉壁炎性反应对于评估高风险 AP 具有重要价值。

1.第 1 代探针。在 AS 小鼠模型中,异喹啉类探针¹¹C-*N*-甲基-*N*-(1-甲基丙基)-1-(2-氯苯基)异喹啉-3-甲胺酰胺[*N*-methyl-*N*-(1-methylpropyl)-1-(2-chlorophenyl)-3-isoquinoline carboxamide, PK11195]在 AP 和正常动脉壁中均表现出类似的摄取^[2]。这种较差的特异性与小鼠 AS 模型体外主动脉切片¹⁴C-FDG 微放射自显影结果以及兔 AS 模型体内 FDG 显像结果类似^[31-32]。在临床应用中,有研究显示,颈 AP ¹¹C-PK11195 PET/CT 和 CT 血管造影(CT angiography, CTA)中,有症状 AP 较无症状 AP 具有更高的靶/本底比(target-to-background ratio, TBR)和更低的 CT 衰减;当结合这 2 种方法时,有症状患者的阳性预测值达到 100%^[3]。此外,有研究指出 AP 区域的¹¹C-PK11195 SUV 和 TBR 与总单核细胞以及特定经典亚群浓度之间存在负相关性^[4],表明啮齿动物与人类之间的 TSPO 表达水平差异较大^[33],¹¹C-PK11195 PET/CT 在监测人类 AP 活动性和评估预后方面有效。然而,PK11195 的亲脂性和非特异性结合较高,导致图像信噪比较低^[34],¹¹C 较短的半衰期也进一步限制了其对 TSPO 的定量能力。

2.第 2 代探针。Cuhlmann 等^[5]通过在小鼠颈动脉放置

限制性袖带,诱导及模拟 AS 局部炎性反应,对比亲脂性和脱靶率更低的苯氧苯基-乙酰胺类探针¹⁸F-*N*-[2-(2-氟乙氧基)-5-甲氧基]-*N*-(5-氟-2-苯氧基)乙酰胺|*N*-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-*N*-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)acetamide, FEDAA1106}与¹⁸F-FDG 的检测有效性。尽管两者在袖带动脉处 SUV 均高于对侧健康动脉,但¹⁸F-FEDAA1106 在炎性湍流区域与非炎性匀流区域中的摄取水平差异相比¹⁸F-FDG 更明显,表明¹⁸F-FEDAA1106 能更准确反映 AS 炎性反应。然而,这种诱导的局部强烈炎性反应可能与实际临床存在差异。因此,研究者通过用吡啶环取代 DAA1106 中的一个苯环,进一步开发出各类亲脂性较低的衍生物。其中,Kopecky 等^[6]发现,在 AS 小鼠模型中,苯氧苯基-乙酰胺类探针¹⁸F-PBR111 的摄取水平随病变进展而增加,可用于监测 AS 演变过程;Jiao 等^[7]发现,在第 24 周时,易损 AP 兔模型的吡啶并吡啶类探针¹⁸F-*N*,*N*-二乙基-2-[2-(4-氟苯基)-5,7-二甲基吡啶[1,5-*a*]]并吡啶-3-基}乙酰胺|*N*,*N*-diethyl-2-(2-(4-fluorophenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)acetamide, FDPA}TBR_{max} 高于假手术组(4.78±1.04 和 0.78±0.20,*P*<0.05)和依洛尤单抗克隆抗体治疗组(2.21±0.16,*P*<0.05);Maekawa 等^[8]发现,AS 兔模型病变动脉的 2-芳基-8-氧化喹啉类探针¹⁸F-*N*-苄基-*N*-甲基-2-[7,8-二氢-7-(2-氟乙基)-8-氧代-2-苯基-9H-嘌呤-9-基}乙酰胺[*N*-benzyl-*N*-methyl-2-(7,

表 1 应用于心血管疾病的各代 TSPO 靶向分子探针

病种	代数	分子探针	化学结构分类	应用范围	参考文献
动脉粥样硬化	第 1 代	¹¹ C-PK11195	异喹啉类	临床前及临床	[2-4]
		第 2 代	¹⁸ F-FEDAA1106	苯氧苯基-乙酰胺类	临床前
	¹⁸ F-PBR111		苯氧苯基-乙酰胺类	临床前	[6]
	¹⁸ F-FDPA		吡啶并吡啶类	临床前	[7]
	¹⁸ F-FEDAC		2-芳基-8-氧化喹啉类	临床前及临床	[8]
	¹⁸ F-FEMPA		苯氧苯基-乙酰胺类	临床前	[9]
	¹⁸ F-PBR06		苯氧苯基-乙酰胺类	临床	[10]
	¹¹ C-PBR28		苯氧苯基-乙酰胺类	临床	[10]
	第 3 代		¹⁸ F-GE180	三环吡啶类	临床前及临床
		¹⁸ F-LW223	苯基喹啉类	临床前	[14]
急性心肌梗死	第 2 代	¹⁸ F-FEDAC	2-芳基-8-氧化喹啉类	临床前	[15]
		¹⁸ F-FDPA	吡啶并吡啶类	临床前	[16]
		¹⁸ F-DPA-714	吡啶并吡啶类	临床	[17-18]
	第 3 代	¹⁸ F-GE180	三环吡啶类	临床前	[19-20]
		¹⁸ F-LW223	苯基喹啉类	临床前及临床	[21]
		¹¹ C-PK11195	异喹啉类	临床	[22]
大血管炎	第 1 代	¹¹ C-PK11195	异喹啉类	临床	[22]
心脏移植	第 2 代	¹⁸ F-DPA-714	吡啶并吡啶类	临床前	[23]
杜氏肌营养不良心脏病	第 2 代	¹⁸ F-FEMPA	苯氧苯基-乙酰胺类	临床前	[24]
自身免疫性心肌炎	第 2 代	¹⁸ F-PBR28	苯氧苯基-乙酰胺类	临床前	[25]
		¹⁸ F-CB251	苯氧苯基-乙酰胺类	临床前	[25]
糖尿病性心脏病	第 2 代	¹⁸ F-FEMPA	苯氧苯基-乙酰胺类	临床前	[26]

注:TSPO 为相对分子质量 18×10³ 转位蛋白,PK11195 为 *N*-甲基-*N*-(1-甲基丙基)-1-(2-氯苯基)异喹啉-3-甲胺酰胺,FEDAA1106 为 *N*-[2-(2-氟乙氧基)-5-甲氧基]-*N*-(5-氟-2-苯氧基)乙酰胺,PBR 为外周苯二氮受体,FDPA 为 *N*,*N*-二乙基-2-[2-(4-氟苯基)-5,7-二甲基吡啶[1,5-*a*]]并吡啶-3-基}乙酰胺,FEDAC 为 *N*-苄基-*N*-甲基-2-[7,8-二氢-7-(2-氟乙基)-8-氧代-2-苯基-9H-嘌呤-9-基}乙酰胺,FEMPA 为 *N*-[2-(2-氟乙氧基)-5-甲氧基苄基]-*N*-[2-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-3-基}乙酰胺,GE180 为 *N*,*N*-二乙基-2-(2-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-6,8-二氢-7H-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-酮-3-基)-*N*-甲基乙酰胺,LW223 为(*R*)-(*N*-仲丁基)-3-氟甲基-*N*-甲基-4-苯基喹啉-2-甲酰胺,DPA-714 为 *N*,*N*-二乙基-2-[2-(4-(2-氟-1-乙氧基)苯基)-5,7-二甲基吡啶[1,5-*a*]]并吡啶-3-基}乙酰胺,FEPPA 为 *N*-[2-(2-氟-1-乙氧基)苄基]-*N*-(4-苯氧基吡啶-3-基)乙酰胺,CB251 为 2-(2-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-6,8-二氯咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)-*N*,*N*-二丙基乙酰胺

8-dihydro-7-(2-fluoroethyl)-8-oxo-2-phenyl-9H-purin-9-yl) acetamide, FEDAC]SUV 明显高于健康动脉和心肌。尽管第 2 代探针在靶向 TSPO 特异性上优于第 1 代,但部分苯氧基-乙酰胺类探针仍存在一些不足。例如,¹⁸F-N-[2-(2-氟乙氧基)-5-甲氧基苄基]-N-[2-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-3-基]乙酰胺 [N-(2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl)-N-(2-(4-methoxyphenoxy)pyridine-3-yl)acetamide, FEMPA] 在 AS 小鼠模型中的主动脉 SUV 与健康小鼠相比无明显差异 (2.4±0.61 和 1.9±0.23, $P=0.028$), 与先前的¹¹C-PK11195 研究结果类似^[9]。临床应用中,尸检数据表明易损 AP 中 TSPO 表达量更高,提示未来可通过¹⁸F-FEDAC PET/CT 对高风险 AP 进行可视化^[8]。尽管¹⁸F-PBR06 在体外颈 AP 手术样本上摄取良好,但体内¹¹C-PBR28 和¹⁸F-PBR06 PET/CT 显像未见摄取^[10]。此外,第 2 代探针对 TSPO 单核苷酸多态性(rs6971)的敏感性差异,导致高、中、低 3 种亲和力结合情况,限制了其炎症反应定量能力^[35]。

3.第 3 代探针。研究者开发了对 rs6971 敏感性较低的第 3 代探针。在 Hellberg 等^[11]的研究中,三环吡啶类探针¹⁸F-N,N-二乙基-2-(2-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-6,8-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮-3-基)-N-甲基乙酰胺 [N,N-diethyl-2-(2-(4-(2-fluoroethoxy)phenyl)-6,8-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one-3-yl)-N-methylacetamide, GE180] 在 AS 小鼠模型与健康对照组之间的体内 SUV 差异并不明显;体外放射自显影结果显示,¹⁸F-GE180 在正常血管壁的保留值甚至高于 AP 区域,并未展现出较¹⁸F-FEMPA 更优越的特性。另一项关于苯基喹啉类探针¹⁸F-(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] 与¹⁸F-FDPA 用于兔 AP 显像的研究显示,¹⁸F-FDPA 在早期识别易损 AP 和评估降脂药物疗效方面比¹⁸F-LW223 更具优势^[14]。临床应用中,Grosse 等^[12]对 AP 样本进行¹⁸F-GE180 放射自显影,发现有症状和无症状患者之间的摄取水平无明显差异 ($P=0.1329$)。另一项关于 CVD 相关白细胞亚群的体外摄取试验显示,¹⁸F-FDG 适用于评估整体炎症反应负荷,但需要处理非炎症细胞的高摄取问题,而¹⁸F-GE180 则更适用于区分炎症性与非炎症性细胞^[13]。

综上,相较于第 1 代异喹啉类探针,第 2 代探针基于苯氧基苯基-乙醇胺、吡啶并吡啶、2-芳基-8-氧化嘌呤结构,表现出对 TSPO 靶点更高的特异性,并且较¹⁸F-FDG 能更准确地反映体内 AS 炎症反应。然而,部分第 2 代探针在体内外检测效果上仍存在差异。此外,尽管第 3 代探针在神经系统疾病研究中比第 2 代更优越,但在 CVD 研究中并未显示出明显的进步。目前,针对 AS 的探针研究多处于临床前阶段,亟需开展大规模临床试验以进行多维度评估。

三、AMI TSPO 靶向显像

AMI 是 CVD 患者的主要死因,主要由冠状动脉闭塞引起,导致心肌坏死和心功能障碍。尽管快速再灌注治疗可提高存活率,但心肌缺血-再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI) 仍可能导致心力衰竭^[36]。有研究表明,既往罹患 AMI 或心力衰竭的个体较健康人群出现认知障碍 (如阿尔茨海默病性痴呆) 的风险更高^[37-38],这可能与心

脑炎症串扰作用有关^[39]。因此,AMI 后的治疗核心在于早期监测和调节炎症反应,以期达到最佳组织修复愈合结局。

1.第 2 代探针。相关研究集中于第 2 代探针,鲜见第 1 代探针相关研究。Luo 等^[15]发现,在 AMI 大鼠模型中,受损心肌对¹⁸F-FEDAC 的摄取水平降低 ($P=0.025$),电子显微镜下可见线粒体肿胀和通透性增加,提示¹⁸F-FEDAC PET/CT 有望成为早期检测 AMI 相关线粒体功能障碍的手段。Tian 等^[16]通过 MIRI 大鼠模型研究发现,在损伤后 1 周 (代表心室重塑前期),梗死区¹⁸F-FDPA 摄取增加,而在损伤后 8 周 (代表心力衰竭晚期),¹⁸F-FDPA 摄取转移到非梗死区,但未与巨噬细胞共定位;经长期二甲双胍治疗后,¹⁸F-FDPA 摄取降低,表明¹⁸F-FDPA 不仅能监测 MIRI 后不同类型的线粒体应激反应,还能评估药物对 MIRI 的疗效。临床应用中,Verweij 等^[17]利用吡啶并吡啶类探针¹⁸F-N,N-二乙基-2-[4-(2-氟-1-乙氧基)苯基]-5,7-二甲基吡啶[1,5-a]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] PET/CT 评估 8 例急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者的髓系细胞造血活动,结果显示:在 ACS 急性期,骨髓和脾脏的¹⁸F-DPA-714 摄取水平分别较健康对照组高 1.4 倍 ($P=0.012$) 和 1.3 倍 ($P=0.039$);发病后 3 个月,骨髓¹⁸F-DPA-714 摄取水平下降 ($P=0.002$),这一变化提示¹⁸F-DPA-714 PET/CT 具有识别 ACS 相关炎症反应及造血器官激活水平的能力;此外,研究者在对照组患者的心脏和(或)动脉壁中发现¹⁸F-DPA-714 高摄取,考虑可能与平滑肌细胞的非特异性结合相关。另一项研究指出,心脏¹⁸F-DPA-714 摄取还受细胞色素 P450 3A4、年龄、性别和体质质量指数的影响^[18]。

2.第 3 代探针。Thackeray 等^[19]在 AMI 小鼠模型中观察到的¹⁸F-GE180 摄取水平变化特征与 Tian 等^[16]的¹⁸F-FDPA 研究结果一致。他们还发现,在 AMI 发生后第 1 周,大脑的¹⁸F-GE180 摄取水平升高 ($P=0.017$),经历第 4 周的下降后,又因心力衰竭再次上升 ($P=0.005$)。早期依那普利治疗可降低心脏和大脑的¹⁸F-GE180 摄取水平^[20],表明¹⁸F-GE180 PET/CT 可对 AMI 后心-脑轴损伤进行可视化和疗效监测。MacAskill 等^[21]发现,AMI 大鼠的心脏和大脑¹⁸F-LW223 摄取水平升高,与 TSPO 和 CD68⁺巨噬细胞表达量呈正相关,表明¹⁸F-LW223 也能够准确反映 AMI 后心-脑轴炎症反应。他们还提出校正后结合潜力这一新参数,以避免传统结合潜力在 AMI 低灌注条件下,测量数据可能受到的血流变化的影响。临床应用中,LW223 已被证实在人体大脑和心脏体外竞争结合试验中不受 rs6971 基因多态性的影响,在观察心-脑轴相关损伤方面具有良好临床转化前景^[21]。

综上,TSPO 探针在可视化 AMI 后心-脑轴联系的时间空间特征方面具有显著优势,可持续监测 AMI 早期和晚期心-脑轴的受累情况,并评估抗炎药物疗效,展现出良好临床转化潜力。未来可基于多器官分子成像策略,通过识别各器官靶点的表达水平,开发出针对 AMI 后心-脑损伤的创新疗法。

四、大血管炎 TSPO 靶向显像

大血管炎是一种慢性炎症性疾病,主要累及主动脉及其分支,包括巨细胞动脉炎 (giant cell arteritis, GCA) 和大动脉炎。随着病情恶化,受累血管可发生增厚、狭窄、阻塞和动脉

瘤形成^[40]。并且,大血管炎患者较健康人群面临更高的 AS 风险,进而增加 CVD 的发病率和死亡率^[41]。尽管¹⁸F-FDG 是常用的大血管炎评估工具^[42],但部分研究显示,FDG 可能无法预测 GCA 复发风险^[43],其摄取水平与大血管炎活动性之间的相关性较差^[44]。TSPO 靶向分子探针提供了一种更特异的量化手段。

1.第 1 代探针。Pugliese 等^[22]发现,在血清 C 反应蛋白、血红细胞沉降率、WBC 计数等炎症指标无明显差异的前提下,有症状大血管炎患者的动脉壁对¹¹C-PK11195 摄取水平增加(TBR 增加 2 倍以上),而无症状对照组均无摄取增高。当联合 CTA 提供的血管壁增厚信息时,可排除 AS 干扰,进一步提升对血管壁炎症反应的检测准确性,这与 Kobayashi 等^[45]利用¹⁸F-FDG PET 与 CTA 共配准的研究结果相似。同时,1 例有症状 GCA 患者经皮质类固醇治疗后,其主动脉弓壁的¹¹C-PK11195 摄取水平下降,表明¹¹C-PK11195 PET/CT 显像具有量化大血管炎的炎症反应和药物疗效的潜力。

2.第 2 代探针。Schollhammer 等^[10]发现,3 例患者(2 例 GCA,1 例大动脉炎)的体内¹¹C-PBR28 PET/CT 显像均为阴性,表明其作为大血管炎临床量化工具的适用性不足,应注意避免。

综上,第 1 代探针能够可视化大血管炎患者动脉壁的炎症细胞浸润,显示出在早期诊断和疗效评价方面的临床转化潜力。现有的第 2 代探针研究因体内显像能力的不足,限制了其评估大血管炎患者性反应的应用范围。此外,由于大血管炎发病率低和 TSPO 探针研究的局限性,当前仍存在争议和挑战,未来需更多对比研究。

五、其他

Kashiyama 等^[23]将 C57BL/6 小鼠来源的诱导多能干细胞衍生心肌细胞片段移植到同种 C57BL/6 小鼠(同基因移植组)和异种 Balb/c 小鼠(异基因移植组)的左心室表面后,异基因移植组在移植后的第 7 天和第 10 天的¹⁸F-DPA-714 摄取比率(左室前壁 SUV_{max}/左室间壁 SUV_{max})明显高于同基因移植组和假手术组,提示¹⁸F-DPA-714 PET 显像有望成为临床可视化异体细胞移植治疗相关免疫排斥反应的有效手段。Tang 等^[24]发现,与正常小鼠相比,进行性假肥大性肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)小鼠模型的心脏和大脑区域对苯氧苯基-乙酰胺类探针¹⁸F-N-[2-(2-氟-1-乙氧基)苄基]-N-(4-苯氧基吡啶-3-基)乙酰胺[N-(2-(2-fluoroethoxy) benzyl)-N-(4-phenoxy pyridin-3-yl) acetamide, FEPPA]的摄取水平明显升高,表明¹⁸F-FEPPA PET/CT 具有反映 DMD 相关多器官炎症反应的潜力。Kim 等^[25]比较自身免疫性心肌炎(autoimmune myocarditis, AM)大鼠模型苯氧苯基-乙酰胺类探针¹⁸F-PBR28 和¹⁸F-2-(2-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-6,8-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N,N-二丙基乙酰胺{2-(2-(4-(2-fluoroethoxy) phenyl)-6,8-dichloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N,N-dipropylacetamide, CB251}的 PET/CT 图像发现,¹⁸F-CB251 相比¹⁸F-PBR28 更适用于 AM 无创性检测。Hsieh 等^[26]发现,糖尿病大鼠模型心肌¹⁸F-FEPPA 摄取水平高于对照组($P < 0.05$),且与¹⁸F-FDG 摄取模式相反,表明¹⁸F-FEPPA 可能适用于临床糖尿病性心肌病检测。

综上,TSPO 分子探针能够量化心脏移植免疫排斥反应、

DMD 相关心脏病变、AM 以及糖尿病性心肌病相关炎症反应水平,然而,目前的研究主要局限于临床前试验阶段,未来需要通过临床试验进一步验证其有效性。

六、总结与展望

TSPO 靶向分子探针 PET 显像在 CVD 诊断和治疗评估中展现出临床转化潜力。通过应用各代 TSPO 靶向分子探针,能够有效检测和量化 AS、AMI 和大血管炎等疾病中的炎症反应。随着 TSPO 靶向分子探针的不断发展,其在识别 CVD 后各器官受累情况及改善整体疗效方面也具有广阔的应用前景。

目前,TSPO 靶向分子探针在 CVD 中的应用大多局限于临床前研究,各代 TSPO 靶向分子探针研究间隔较大、病种分散且体内存在差异,未来需深入研究以筛选出针对特定病种的探针队列。此外,TSPO 靶向分子探针与¹⁸F-FDG PET 的头对头对比研究及炎症反应显像影响因素的研究有限。期待出现更广阔的多维度临床研究,推动其在 CVD 中的临床转化。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 林学智:论文撰写;张建国:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2024.07.001. National Center for Cardiovascular Diseases, The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2023: an updated summary[J]. Chin Circ J, 2024, 39(7): 625-660. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2024.07.001.
- [2] Laitinen I, Marjamäki P, Nägren K, et al. Uptake of inflammatory cell marker [¹¹C]PK11195 into mouse atherosclerotic plaques[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(1): 73-80. DOI:10.1007/s00259-008-0919-6.
- [3] Gaemperli O, Shalhoub J, Owen DR, et al. Imaging intraplaque inflammation in carotid atherosclerosis with ¹¹C-PK11195 positron emission tomography/computed tomography[J]. Eur Heart J, 2012, 33(15): 1902-1910. DOI:10.1093/eurheartj/ehr367.
- [4] Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, et al. Carotid artery plaque uptake of ¹¹C-PK11195 inversely correlates with circulating monocytes and classical CD14⁺⁺ CD16⁻ monocytes expressing HLA-DR[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2018, 21: 32-35. DOI:10.1016/j.ijcha.2018.09.005.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Jiao J, Hu B, Mou T, et al. Translocator protein 18 kDa tracer ¹⁸F-FDPA PET/CTA imaging for the evaluation of inflammation in vulnerable plaques[J]. Mol Pharm, 2024, 21(7): 3623-3633. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.4c00344.
- [8] Maekawa K, Tsuji AB, Yamashita A, et al. Translocator protein

- imaging with ^{18}F -FEDAC-positron emission tomography in rabbit atherosclerosis and its presence in human coronary vulnerable plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 337: 7-17. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2021.10.003.
- [9] Hellberg S, Silvola JMU, Kiugel M, et al. 18-kDa translocator protein ligand ^{18}F -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.
- [10] Schollhammer R, Lepreux S, Barthe N, et al. *In vitro* and pilot *in vivo* imaging of 18 kDa translocator protein (TSPO) in inflammatory vascular disease[J]. *EJNMMI Res*, 2021, 11(1): 45. DOI:10.1186/s13550-021-00786-7.
- [11] Hellberg S, Liljenbäck H, Eskola O, et al. Positron emission tomography imaging of macrophages in atherosclerosis with ^{18}F -GE-180, a radiotracer for translocator protein (TSPO) [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 2018: 9186902. DOI: 10.1155/2018/9186902.
- [12] Grosse GM, Bascuñana P, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Targeting chemokine receptor CXCR4 and translocator protein for characterization of high-risk plaque in carotid stenosis *ex vivo* [J]. *Stroke*, 2018, 49(8): 1988-1991. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021070.
- [13] 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.
- [14] 李全, 牟甜甜, 张颖, 等. 靶向 TSPO 分子探针 ^{18}F -FDPA 和 ^{18}F -LW223 用于兔腹主动脉粥样硬化易损斑块 PET 显像的对比研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(8): 478-483. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230922-00057.
Li Q, Mou TT, Zhang Y, et al. Comparative PET molecular imaging study of abdominal vulnerable atherosclerotic plaque with targeted TSPO molecular probes ^{18}F -FDPA and ^{18}F -LW223 in rabbit models[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(8): 478-483. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230922-00057.
- [15] Luo R, Wang L, Ye F, et al. [^{18}F]FEDAC translocator protein positron emission tomography-computed tomography for early detection of mitochondrial dysfunction secondary to myocardial ischemia [J]. *Ann Nucl Med*, 2021, 35(8): 927-936. DOI: 10.1007/s12149-021-01630-7.
- [16] 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.
- [17] Verweij SL, Stiekema LCA, Delewi R, et al. Prolonged hematopoietic and myeloid cellular response in patients after an acute coronary syndrome measured with ^{18}F -DPA-714 PET/CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(11): 1956-1963. DOI: 10.1007/s00259-018-4038-8.
- [18] Peyronneau MA, Kuhnast B, Nguyen DL, et al. [^{18}F]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.
- [19] Thackeray JT, Hupe HC, Wang Y, et al. Myocardial inflammation predicts remodeling and neuroinflammation after myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(3): 263-275. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.024.
- [20] Borchert T, Hess A, Lukačević M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment early after myocardial infarction attenuates acute cardiac and neuroinflammation without effect on chronic neuroinflammation [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(7): 1757-1768. DOI:10.1007/s00259-020-04736-8.
- [21] MacAskill MG, Stadulyte A, Williams L, et al. Quantification of macrophage-driven inflammation during myocardial infarction with ^{18}F -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.
- [22] Pugliese F, Gaemperli O, Kinderlerer AR, et al. Imaging of vascular inflammation with [^{11}C]-PK11195 and positron emission tomography/computed tomography angiography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(8): 653-661. DOI:10.1016/j.jacc.2010.02.063.
- [23] Kashiyama N, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Development of PET imaging to visualize activated macrophages accumulated in the transplanted iPSc-derived cardiac myocytes of allogeneic origin for detecting the immune rejection of allogeneic cell transplants in mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0165748. DOI: 10.1371/journal.pone.0165748.
- [24] Tang JM, McClellan A, Liu L, et al. A protocol for simultaneous *in vivo* imaging of cardiac and neuroinflammation in dystrophin-deficient MDX mice using [^{18}F]FEPPA PET [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7522. DOI:10.3390/ijms24087522.
- [25] Kim GR, Paeng JC, Jung JH, et al. Assessment of TSPO in a rat experimental autoimmune myocarditis model; a comparison study between [^{18}F]fluoromethyl-PBR28 and [^{18}F]CB251 [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 276. DOI:10.3390/ijms19010276.
- [26] Hsieh HH, Chu PA, Lin YH, et al. Imaging diabetic cardiomyopathy in a type 1 diabetic rat model using ^{18}F -FEPPA PET [J]. *Nucl Med Biol*, 2024, 128-129: 108878. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2024.108878.
- [27] Morin D, Musman J, Pons S, et al. Mitochondrial translocator protein (TSPO): from physiology to cardioprotection [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 105: 1-13. DOI:10.1016/j.bcp.2015.12.003.
- [28] Meng Y, Tian M, Yin S, et al. Downregulation of TSPO expression inhibits oxidative stress and maintains mitochondrial homeostasis in cardiomyocytes subjected to anoxia/reoxygenation injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109588. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109588.
- [29] Li X, Chen X, Yang FY, et al. Effect of mitochondrial translocator protein TSPO on LPS-induced cardiac dysfunction [J]. *J Adv Res*, 2024; S2090-1232(24)00437. DOI:10.1016/j.jare.2024.10.004.
- [30] Chiorescu RM, Mocan M, Ilinceu AI, et al. Vulnerable atherosclerotic plaque: is there a molecular signature? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13638. DOI:10.3390/ijms232113638.
- [31] Matter CM, Wyss MT, Meier P, et al. ^{18}F -choline images murine atherosclerotic plaques *ex vivo* [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3): 584-589. DOI: 10.1161/01.ATV.0000200106.34016.18.
- [32] Davies JR, Izquierdo-Garcia D, Rudd JH, et al. FDG-PET can distinguish inflamed from non-inflamed plaque in an animal model of atherosclerosis [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2010, 26(1): 41-48. DOI:10.1007/s10554-009-9506-6.
- [33] Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 141(6): 1559-1568. DOI:10.1164/ajrccm/141.6.1559.

- [34] Chauveau F, Boutin H, Van Camp N, et al. Nuclear imaging of neuroinflammation: a comprehensive review of [^{11}C] PK11195 challengers[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35(12): 2304-2319. DOI:10.1007/s00259-008-0908-9.
- [35] Owen DR, Gunn RN, Rabiner EA, et al. Mixed-affinity binding in humans with 18-kDa translocator protein ligands[J]. J Nucl Med, 2011, 52(1): 24-32. DOI:10.2967/jnumed.110.079459.
- [36] Deng J. Advanced research on the regulated necrosis mechanism in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Int J Cardiol, 2021, 1: 33497-101. DOI:10.1016/j.ijcard.2021.04.042.
- [37] Jinawong K, Apaijai N, Chattipakorn N, et al. Cognitive impairment in myocardial infarction and heart failure[J]. Acta Physiol (Oxf), 2021, 232(1): e13642. DOI:10.1111/apha.13642.
- [38] Kauko A, Engler D, Niiranen T, et al. Increased risk of dementia differs across cardiovascular diseases and types of dementia—data from a nationwide study[J]. J Intern Med, 2024, 295(2): 196-205. DOI:10.1111/joim.13733.
- [39] Thorp EB, Filipp M, Dima M, et al. CCR2+ monocytes promote white matter injury and cognitive dysfunction after myocardial infarction[J]. Brain Behav Immun, 2024, 119: 818-835. DOI:10.1016/j.bbi.2024.05.004.
- [40] Saadoun D, Vautier M, Cacoub P. Medium-and large-vessel vasculitis[J]. Circulation, 2021, 143(3): 267-282. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046657.
- [41] Clifford AH. Cardiovascular disease in large vessel vasculitis: risks, controversies, and management strategies [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2023, 49(1): 81-96. DOI:10.1016/j.rdc.2022.08.004.
- [42] Peverelli M, Tarkin JM. Emerging PET radiotracers for vascular imaging[J]. Rheumatology (Oxford), 2025, 64(Supplement_1): i33-i37. DOI:10.1093/rheumatology/keae635.
- [43] Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, et al. Repetitive ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients[J]. Arthritis Rheum, 2006, 55(1): 131-137. DOI:10.1002/art.21699.
- [44] Arnaud L, Haroche J, Malek Z, et al. Is ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(4): 1193-1200. DOI:10.1002/art.24416.
- [45] Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, et al. Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with ^{18}F -FDG PET coregistered with enhanced CT[J]. J Nucl Med, 2005, 46(6): 917-922.

(收稿日期:2024-12-20)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿中关于统计学处理的要求

关于统计学方法:

1. 统计学符号:统计学符号按 GB/T 3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,一律采用斜体排印。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x}\pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应描述为对比组之间的差异有统计学意义,而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量和 P 的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等);统计量精确到小数点后 2 位, P 值精确到小数点后 3 位; P 值为 0.000 时应写为 $P < 0.001$ 而不写 $P = 0.000$ 。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等)时,在给出显著性检验结果(统计量、 P 值)的同时,给出 95% 置信区间。

本刊编辑部