

靶向转位蛋白正电子示踪剂在神经炎症显像方面的应用

The application of targeted translocator protein positron tracers in neuroinflammation imaging

Wang Mingzhen, Han Wei, Fu Peng, Zhao Changjiu

引用本文:

王明贞, 韩巍, 付鹏, 等. 靶向转位蛋白正电子示踪剂在神经炎症显像方面的应用[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(12): 742-748. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202204032-00246

Wang Mingzhen, Han Wei, Fu Peng, et al. The application of targeted translocator protein positron tracers in neuroinflammation imaging[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(12): 742-748. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202204032-00246

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204032-00246>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

正电子放射性核素显像在肾癌诊断中的研究进展

Research progress of positron radionuclide imaging in the diagnosis of renal cell carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(9): 575-581 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201905013-00067>

靶向TSPO显像剂⁹⁹Tc^m-DTPA-CB86的制备及其对关节炎的SPECT/CT显像研究

Preparation and imaging of arthritis of ⁹⁹Tc^m-DTPA-CB86 for TSPO targeted imaging

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(1): 47-52 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.01.009>

氨基酸类正电子显像在胶质瘤中的研究进展

Research progress on glioma imaging using amino acid PET

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(4): 283-287 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.009>

正电子核素心肌代谢显像剂的研究进展

Research progress of positron radionuclide myocardial metabolism imaging agents

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(3): 192-197 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202002041-00021>

PET分子影像在阿尔茨海默病神经炎症中的研究进展

PET molecular imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 503-509 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.003>

正电子类药物全自动核素分装仪的研究进展

Research progress of positron radiopharmaceutical automatic nuclide packing instrument

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(10): 648-653 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202010025-00108>

靶向转位蛋白正电子示踪剂在神经炎症显像方面的应用

王明贞 韩巍 付鹏 赵长久

哈尔滨医科大学附属第一医院核医学科, 哈尔滨 150007

通信作者: 赵长久, Email: 13904606820@163.com

【摘要】 神经炎症是许多中枢神经系统疾病共有的病理表现, 而小胶质细胞会在中枢神经系统受到损伤后率先产生应答。相对分子质量为 18 000 的转位蛋白 (TSPO) 在神经炎症发生时高表达于小胶质细胞, 这一特性使得该蛋白适用于评估脑内小胶质细胞的活化增生情况。从靶向 TSPO 放射性配体研发至今, 已有 60 多种靶向 TSPO 的放射性配体被研发用于神经炎症疾病的研究, 以期对其病理过程有更深入的了解。笔者就靶向 TSPO 正电子示踪剂在神经炎症显像方面的应用进行综述。

【关键词】 神经炎; 正电子发射断层显像术; 小胶质细胞; 转位蛋白; TSPO 放射性配体

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202204032-00246](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204032-00246)

The application of targeted translocator protein positron tracers in neuroinflammation imaging

Wang Mingzhen, Han Wei, Fu Peng, Zhao Changjiu

Department of Nuclear Medicine, the First Clinical Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150007, China

Corresponding author: Zhao Changjiu, Email: 13904606820@163.com

【Abstract】 Neuroinflammation is a common pathological manifestation of many central nervous system diseases, and microglia are the first to respond to damage to the central nervous system. The relative molecular mass of 18 000 translocator protein (TSPO) is highly expressed in microglia at the onset of neuroinflammation, a property that makes it suitable for assessing the activation of microglia proliferation in the brain. Since the development of radioligands targeting TSPO, more than 60 radioligands targeting TSPO have been developed for the study of neuroinflammatory diseases in order to gain a better understanding of their pathological processes. The author reviews the use of targeted TSPO positron tracers for neuroinflammatory imaging.

【Key words】 Neuritis; Positron-emission tomography; Microglia; Translocator protein; TSPO radioligands

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202204032-00246](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204032-00246)

神经炎症是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 内的一种炎症和适应性反应, 通常涉及小胶质细胞的激活, 是多种神经系统疾病的病理标志。小胶质细胞的轻度激活具有神经保护作用, 可以改善神经变性的早期症状, 修复损伤; 但过度激活会引起细胞因子表达失调, 进而加速神经退行性改变^[1]。评估 CNS 异常的“金标准”如尸检、手术病理等均存在一定的局限性。传统影像方法无法显示炎症相关的生理病理过程, 已不能满足需要。PET 是在分子影像水平上对活体进行成像, 灵敏度高, 可以用放射性核素对小胶质细胞进行标记, 在疾病发展的临床过程中观

察 CNS 的异常^[2], 对 CNS 疾病的诊断有着独特的优势。在神经炎症显像方面, 转位蛋白 (translocator protein, TSPO) 放射性配体的研究非常深入^[3]。

1 TSPO 概述

TSPO 是一种相对分子质量为 18 000 的跨膜蛋白, 主要位于线粒体外膜的交界处, 以前被称为外周苯二氮卓受体 (peripheral-type benzodiazepine receptor, PBR)。TSPO 参与许多与线粒体有关的重要生理过程, 包括代谢和细胞生物能量学、线粒体呼吸、胆固醇转运、类固醇生成、免

疫调节、卟啉转运和血红素生物合成等^[4]。TSPO能够特异性结合各种类型的化学物质,外源性配体如苯二氮卓类、异喹啉甲酰胺、吲哚乙酰胺、吡唑并嘧啶和芳氧基苯胺,内源性配体包括卟啉、地西洋结合抑制剂等^[5]。TSPO以不同的水平存在于大多数物种的多数组织中,在合成类固醇的肾上腺和性腺组织中含量最多,在心脏和肾脏中含量中等,在肝脏和大脑中的含量较低。

在PET研究中,TSPO通常被视为小胶质细胞活性的标志。在正常生理状态下,人脑中的TSPO含量很低。当有神经元损伤或发生神经炎症时,以小胶质细胞为主的胶质细胞被激活,TSPO表达量显著上调。小胶质细胞中高TSPO表达与多种神经退行性疾病和神经炎症疾病有关,包括帕金森病(Parkinson disease, PD)、亨廷顿病(Huntington disease, HD)、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)和由于急性损伤引起的神经炎症等。

2 TSPO 放射性配体的发展

¹¹C-PK11195是第一代TSPO放射性配体,针对¹¹C-PK11195的研究在初期提供了许多关于CNS疾病中小胶质细胞活化的重要观点^[6]。R型¹¹C-PK11195的保留时间优于S型,因此¹¹C-(R)-PK11195作为经典的TSPO配体,在CNS疾病研究中的应用最为广泛^[7]。然而¹¹C-(R)-PK11195亲脂性 $\log D_{7.4}=3.97$,高于最佳值2.2^[8],其血浆蛋白结合率较高,与TSPO中等的亲和力使得图像信噪比较差,大脑通透性也较低,且用于标记的放射性核素¹¹C的半衰期较短,其临床应用受到一定限制。

为了提高检测细微病变的灵敏度,第二代TSPO放射性配体被研发出来,如¹¹C-PBR28、¹¹C-DPA713、¹⁸F-DPA714、¹⁸F-PBR06、¹¹C-vinpocetine、¹⁸F-FEPPA等。其中,¹¹C-DPA713是最有潜力的第二代放射性配体之一,它的非特异性结合水平较低,在4种放射性配体的对比研究中,¹¹C-DPA713在人脑中的信噪比最高^[9]。但第二代放射性配体对TSPO基因外显子4(rs6971)的多态性敏感,根据其敏感程度将TSPO分为高亲和力(high-affinity binders, HABs)、混合亲和力(mixed-affinity binders, MABs)、低亲和力(low-affinity binders, LABs)3种类型^[10]。TSPO密度相同但基因型不同的个体会产生不同的PET信号,因此成像前需要进行额外的TSPO基因分型,以排除摄取量过低的LABs,并对HABs和MABs的结合水平进行适当校正^[11]。

第三代TSPO放射性配体如¹¹C-ER176、¹⁸F-GE180可以弥补这一局限性,它们对rs6971多态性的敏感性较低。¹¹C-ER176是¹¹C-(R)-PK11195的异构体,其表现出了许多优于母体的特性。¹¹C-ER176具有更高的亲和力和稍低的亲

脂性($\log D_{7.4}=3.55$),具有高信噪比和适当的药代动力学特性。它在猴脑和人脑^[12]中都具有高特异性结合的特性,在体外测试时对rs6971几乎不敏感。在一个对9名健康志愿者进行的¹¹C-ER176显像的小型研究中,¹¹C-ER176表现出了一定的敏感性,在LABs个体中的全脑结合潜力(binding potential, BPND)约为 1.4 ± 0.8 ,远低于HABs的 4.2 ± 1.3 ^[12]。但¹¹C-ER176在LABs中的BPND与广泛使用的¹¹C-PBR28在HABs中的BPND大致相同,这表明其应用时无需排除LABs患者,并且可能具有更高的灵敏度^[9]。因此,有研究者认为,¹¹C-ER176是目前用于量化TSPO的最佳放射性配体^[13]。新近研发出的¹⁸F-LW223、¹⁸F-PBR316、¹⁸F-CB251在体外试验中也对rs6971基因多态性不敏感,适用于进一步的生物学和临床研究^[14-16]。由表1可以得知历代代表性示踪剂的结构式及其特点。

3 TSPO 放射性配体在神经炎症疾病中的应用

3.1 TSPO 放射性配体在急性神经炎症中的应用

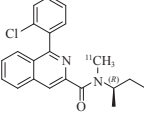
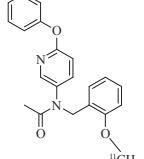
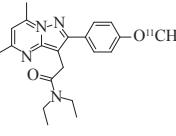
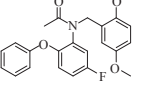
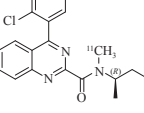
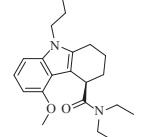
3.1.1 脑卒中

脑卒中是发达国家人群中的主要健康问题之一,神经炎症是脑卒中后脑损伤病理生理过程中的主要反应。TSPO PET可以无创地监测脑卒中后神经炎症的发展。脑卒中部位和严重程度不同,TSPO在周围小胶质细胞中的表达程度也不同。

为了解小胶质细胞在脑卒中患者病灶中心和周围区域的活化过程,Gulyas等^[20]使用¹¹C-vinpocetine对9例患者进行显像,结果表明在梗死灶中心和周围均有TSPO表达的上调和小胶质细胞的增加,这种激活随着卒中时间的延长而减少,研究者认为可以使用¹¹C-vinpocetine作为TSPO成像标志物,以观察脑卒中后小胶质细胞的变化。Chaney等^[21]设计了缺血性脑卒中中¹¹C-DPA713和¹⁸F-GE180的直接对比实验,发现小胶质细胞和(或)巨噬细胞活化与¹¹C-DPA713 PET信号之间存在显著相关性,而这种相关性在¹⁸F-GE180中并不明显,这表明¹¹C-DPA713能更准确地反映脑卒中中小胶质细胞的活化程度;在TSPO PET和活化星形胶质细胞之间未观察到显著相关性,这表明¹¹C-DPA713对小胶质细胞具有一定的特异性。Barca等^[22]研究了小胶质细胞再增殖对脑卒中小鼠CNS炎症和运动功能的影响,发现小胶质细胞再增殖的小鼠运动功能恢复的更好,表明第二代TSPO放射性配体¹⁸F-DPA714 PET成像可作为神经胶质再增殖的敏感生物标志物。以上研究结果表明,TSPO PET是研究与监测脑卒中后病理发展过程的有效手段。但在用¹⁸F-FEPPA研究小鼠脑卒中模型中脑白质部分的炎症时,研究者发现TSPO仅在损伤和损伤近端组织中表达,而在远端和非损伤相关的小胶质细胞中不表达,这表明TSPO

表1 历代转位蛋白放射性配体代表性示踪剂的结构式及其特点

Table 1 Structural formula and characteristics of representative tracers of transposable proteins in past dynasties

代别	代表性示踪剂	结构式	rs6971灵敏度	特点
第一代	^{11}C -(R)PK11195		0.85 ^[17]	信噪比低, 亲脂性高, 非特异性摄取高
	^{11}C -PBR28		55 ^[17]	
第二代	^{11}C -DPA713		4.4 ^[18]	信噪比高, 转位蛋白亲和力更高, 亲脂性适宜, rs6971灵敏度高
	^{11}C -DAA1106		4.7 ^[18]	
	^{11}C -ER176		0.8 ^[12]	
第三代	^{18}F -GE180		15 ^[19]	rs6971灵敏度低、特异度高, 信噪比高

注: rs6971灵敏度为转位蛋白在低亲和力人群中的Ki指数与在高亲和力人群中的Ki指数之比

PET 不够灵敏, 无法检测活化小胶质细胞的所有表型^[23]。

3.1.2 创伤性脑损伤 (traumatic brain injuries, TBI)

TBI 主要指由外在的机械损伤引起的大脑正常生理和结构的紊乱, 该损伤会引发小胶质细胞激活。小胶质细胞激活可以保护脑组织免受损害, 或在其慢性激活时进一步引起脑损伤^[24]。

在小鼠闭合性头部损伤模型中, ^{18}F -DPA714 PET 在 TBI 后第 7 天和第 16 天显示损伤部位的放射性示踪剂摄取增加。 ^{18}F -DPA714 摄取与放射自显影中 IBA1(小胶质细胞特异性抗体)染色区域一致, 这表明其具有一定的特异性。Israel 等^[25]认为 ^{18}F -DPA714 在 PET 中的摄取与闭合性头部 TBI 后的创伤严重程度、脑代谢缺陷和小胶质细胞活化相关。也有类似研究结果证实 TSPO PET 成像是研究 TBI 炎症反应的有用工具, 并具有监测药物抗炎治疗的潜力^[26]。然而在使用 ^{18}F -FEPPA 对轻度 TBI 小鼠进行研究时, 流式细胞术分析结果显示, TBI 后 3 d 同侧大脑中 TSPO 表达水平升高, 但小胶质细胞仅占大脑中 TSPO 表达水平升高细胞的 58.3%。这表明轻度 TBI 时 TSPO 是比激活的小胶质

细胞更好的神经炎症标志物^[27]。也有研究结果显示, ^{11}C -PBR28 可以对 TBI 后及其治疗过程中的神经炎症程度进行监测^[28]。以上内容均表明 TSPO PET 在 TBI 中具有一定应用价值。

3.2 TSPO 放射性配体在神经退行性病变中的应用

3.2.1 AD

AD 是一种严重的神经退行性疾病, 其特征是记忆力减退和认知能力下降, 主要与 β 淀粉样蛋白沉积以及 tau 蛋白的异常神经原纤维缠结有关。病理研究结果显示 β 淀粉样蛋白斑块周围持续存在炎症反应, 并且炎症反应出现在痴呆症状之前^[29]。

在一项 ^{11}C -PK11195 和 ^{11}C -PIB 的联合研究中(^{11}C -PIB 可以靶向结合沉积的淀粉样蛋白), AD 患者额叶、颞叶、顶叶、枕叶和扣带皮层的小胶质细胞活化程度增加了 20%~35%, 同时 ^{11}C -PIB PET 在这些区域中显示 tau 蛋白负荷增加了 2 倍, 二者存在较强的关联性^[30]。tau 蛋白负荷上升与更高水平的炎症相关, 这表明 ^{11}C -PK11195 可以通过量化 TSPO 的表达显示 AD 病变的严重程度。在 AD 小鼠的模型

中, ^{18}F -GE180 在全脑和海马中的摄取和特异性结合与体外放射性自显影结果一致, 其结合特异性和稳定性均被验证, 这表明 ^{18}F -GE180 PET 成像可用于 AD 进展和治疗期间神经炎症的监测^[31]。在 AD 小鼠模型中, 同样也证实了 TSPO PET 显像在检测小胶质细胞的某些表型上存在局限性^[23]。Tournier 等^[32]的实验结果证明, AD 小鼠模型中 TSPO 结合的增加先于 β 淀粉样蛋白沉积。因此 TSPO PET 显像作为一种灵敏的影像方法, 可能有利于对 AD 患者进行早期干预, 并监测其治疗效果。

3.2.2 HD

HD 是一种无法治愈的遗传性神经退行性疾病, 由亨廷顿蛋白编码基因中的三核苷酸重复引起, 会导致严重的运动、认知和精神缺陷。神经炎症是 HD 的重要早期病理过程, HD 患者 CNS 和血浆中的炎性细胞因子均有升高^[33]。

Simmons 等^[34]利用 TSPO 示踪剂 ^{18}F -PBR06 来检测 2 个 HD 小鼠模型中的活化小胶质细胞并监测其对 LM11A-31 (一种新型的靶向口服类药物) 治疗的反应, LM11A-31 是 p75 神经营养素的配体, 可减轻 HD 小鼠的神经炎症, 结果显示, ^{18}F -PBR06 PET 信号的空间分布类似于离体脑放射自显影, 与小胶质细胞激活标志物相关, 证实了 LM11A-31 可减轻神经炎症。具有明显 HD 症状的患者的苍白球和壳核中的 ^{11}C -ER176 SUV 均较高^[35]。Rocha 等^[35]用 ^{11}C -ER176 PET/MRI 对 HD 患者的病情进行评估, 结果显示, 具有明显 HD 的个体的苍白球和壳核中 ^{11}C -ER176 SUV 均较高, 小胶质细胞的激活和疾病严重程度存在显著相关性。还有研究使用 ^{11}C -PBR28 PET/MRI 测量 TSPO 的表达, 观察到 ^{11}C -PBR28 信号与脑萎缩程度有很好的相关性。Lois 等^[36]认为或许 ^{11}C -PBR28 可用于评估 HD 的进展, 在评估神经炎症疗法的临床试验中有一定的价值。这表明小胶质细胞激活与疾病进展有关。

3.2.3 PD

PD 是一种与运动减少、震颤和强直相关的神经退行性疾病, 其特征是黑质致密部中的多巴胺能神经元进行性丧失, 并出现称为路易体的 α -突触核蛋白阳性聚集体。 α -突触核蛋白聚集会促进小胶质细胞活化和神经元功能障碍。神经炎症, 特别是小胶质细胞的激活, 在 PD 发病机制中起关键作用^[37]。

用 ^{11}C -PK11195 对 PD 患者进行临床检查, 发现 PD 患者的脑桥、基底神经节、额叶和颞叶皮质区域的 ^{11}C -PK11195 平均结合水平均显著增加, 但没有发现在 PD 早期出现小胶质细胞的激活^[38]。Iannaccone 等^[39]使用 ^{11}C -PK11195 对路易体痴呆和 PD 的研究也支持 PD 中小胶质细胞活化的观点。Varnas 等^[40]使用 ^{11}C -PBR28 进行研究后指出, ^{11}C -PBR28 对 LABs 的亲力和明显低于 ^{11}C -PK11195, 并且没有发现

^{11}C -PBR28 和 ^{18}F -FE-PE2I (一种可靶向多巴胺转运蛋白的示踪剂) 的结合参数之间存在相关性。这可能与第二代放射性配体对 TSPO rs6971 多态性灵敏有关。因此, 分析图像时应注意区别第一、二代放射性配体, 且需要更多的研究结果来证实 TSPO PET 显像对 PD 的价值。

3.2.4 MS

MS 是一种以神经变性和脱髓鞘为特征的炎症性疾病, MS 发病机制包括单核细胞和 T 细胞的募集、轴突和髓鞘的损伤, 伴随有小胶质细胞的激活。

在第二代放射性配体 ^{18}F -PBR06 的预实验中, 研究者发现 MS 患者丘脑和脑桥部位的放射性摄取明显升高, 这与该患者 MRI 发现的异常区域一致^[41]。de Paula 等^[42]同时使用 ^{11}C -MeDAS (可监测髓磷脂含量, 有脱髓鞘病变时摄取减少)、 ^{11}C -PK11195 和 ^{18}F -FDG 对脱髓鞘大鼠进行研究, 发现 ^{18}F -FDG 摄取没有变化, ^{11}C -PK11195 摄取明显增加, 同时 ^{11}C -MeDAS 的摄取显著降低, 后两者有较好的一致性。有研究者在局灶性迟发型超敏反应实验性自身免疫性脑脊髓炎中用 ^{18}F -GE180 监测其治疗效果, 发现在治疗 2 周后的第 44 天, 抗迟现抗原 4 单克隆抗体治疗的动物中 ^{18}F -GE180 摄取呈下降趋势 ($P=0.067$), 而在治疗 31 d 时停止抗迟现抗原 4 单克隆抗体治疗 4 d 会导致神经炎症的短暂反弹增加^[43], 与实际治疗效果一致, 这表明 ^{18}F -GE180 可用于监测 MS 的治疗效果。有关 ^{18}F -DPA714 的研究结果表明, TSPO PET 还可用于预测 MS 病变^[44]。

4 小结与展望

靶向 TSPO PET 成像是最有希望的非侵入性诊断 CNS 疾病的方法之一。作为 CNS 生物标志物的 TSPO, 其放射性配体可以展示 TSPO 参与疾病的过程, 包括它对线粒体多种功能的调节等。而 TSPO 表达不仅与小胶质细胞激活有关, 还可能与疾病严重程度有关, 可以作为疾病进展的指标。

近年来, 有证据表明神经胶质细胞参与了抑郁症的发病机制^[45], 可能是抑郁症诊断和治疗的关键。小胶质细胞状态的动态转变可能在抑郁症中发挥关键作用^[46]。也有初步临床试验结果表明 TSPO 配体可能对治疗神经和精神疾病有价值^[4]。因此, 精神类疾病患者可得益于 TSPO 放射性配体的应用, 尤其是重度抑郁症的患者^[47]。

然而, 不同的 TSPO 放射性配体在不同 CNS 疾病中的结果可能不同, TSPO 成像靶点本身也具有一定的局限性, 比如其示踪剂摄取的程度与小胶质细胞活化类型有关; TSPO 可在小胶质细胞外的多种细胞中表达; 该放射性配体的特异性较低, 存在“异病同影”的情况, 需要结合临床症状加以鉴别等。因此还需要开发其他类型的示踪剂予以补充。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王明贞负责综述的撰写、最终版本的修订；韩巍负责文献的收集与整理；付鹏、赵长久负责综述的审阅与修订

参 考 文 献

- [1] Sochocka M, Diniz BS, Leszek J. Inflammatory response in the CNS: friend or foe?[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(10): 8071–8089. DOI: 10.1007/s12035-016-0297-1.
- [2] Feltes PK, de Vries EFJ, Juarez-Orozco LE, et al. Repeated social defeat induces transient glial activation and brain hypometabolism: a positron emission tomography imaging study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(3): 439–453. DOI: 10.1177/0271678X17747189.
- [3] Van Camp N, Lavisse S, Roost P, et al. TSPO imaging in animal models of brain diseases[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 49(1): 77–109. DOI: 10.1007/s00259-021-05379-z.
- [4] Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(12): 971–988. DOI: 10.1038/nrd3295.
- [5] Austin CJD, Kahlert J, Kassiou M, et al. The translocator protein (TSPO): a novel target for cancer chemotherapy[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(7): 1212–1216. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.03.004.
- [6] Werry EL, Bright FM, Piguot O, et al. Recent developments in TSPO PET imaging as a biomarker of neuroinflammation in neurodegenerative disorders[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3161[2022-04-22]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/13/3161>. DOI: 10.3390/ijms20133161.
- [7] 胡伟, 赵军. 小胶质细胞在 AD 炎性机制中的作用及其常见 PET 显像剂的应用进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2016, 40(1): 44–49. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.01.009. Hu W, Zhao J. Microglia's Alzheimer disease inflammatory mechanisms and progress of its common application in PET imaging agents[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2016, 40(1): 44–49. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.01.009.
- [8] Pike VW. Considerations in the development of reversibly binding PET radioligands for brain imaging[J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(18): 1818–1869. DOI: 10.2174/0929867323666160418114826.
- [9] Fujita M, Kobayashi M, Ikawa M, et al. Comparison of four ¹¹C-labeled PET ligands to quantify translocator protein 18 kDa (TSPO) in human brain: (R)-PK11195, PBR28, DPA-713, and ER176-based on recent publications that measured specific-to-non-displaceable ratios[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1): 84[2022-04-22]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-017-0334-8>. DOI: 10.1186/s13550-017-0334-8.
- [10] Kreisl WC, Henter ID, Innis RB. Imaging translocator protein as a biomarker of neuroinflammation in dementia[J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 82: 163–185. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.004.
- [11] Viviano M, Barresi E, Siméon FG, et al. Essential principles and recent progress in the development of TSPO PET ligands for neuroinflammation imaging[J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(28): 4862–4890. DOI: 10.2174/0929867329666220329204054.
- [12] Ikawa M, Lohith TG, 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.
- [13] Kreisl WC, Kim MJ, Coughlin JM, et al. PET imaging of neuroinflammation in neurological disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(11): 940–950. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30346-X.
- [14] Mattner F, Katsifis A, Bourdier T, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of [¹⁸F]PBR316: a novel PET ligand targeting the translocator protein 18 kDa (TSPO) with low binding sensitivity to human single nucleotide polymorphism rs6971[J/OL]. *RSC Med Chem*, 2021, 12(7): 1207–1221[2022-04-22]. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/md/d1md00035g>. DOI: 10.1039/d1md00035g.
- [15] Kim K, Kim H, Bae S H, et al. [¹⁸F]CB251 PET/MR imaging probe targeting translocator protein (TSPO) independent of its Polymorphism in a Neuroinflammation Model[J/OL]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 9315–9331[2022-04-22]. <https://www.thno.org/v10p9315.htm>. DOI: 10.7150/thno.46875.
- [16] 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.
- [17] Owen DR, Howell OW, Tang SP, et al. Two binding sites for [³H]PBR28 in human brain: implications for TSPO PET imaging of neuroinflammation[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(9): 1608–1618. DOI: 10.1038/jcbfm.2010.63.
- [18] Owen DRJ, 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.
- [19] Feeney C, Scott G, Raffel J, et al. Kinetic analysis of the translocator protein positron emission tomography ligand [¹⁸F]GE-180 in the human brain[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(12): 2201–2210. DOI: 10.1007/s00259-016-3444-z.
- [20] Gulyás B, Tóth M, Schain M, et al. Evolution of microglial activation in ischaemic core and peri-infarct regions after stroke: a PET study with the TSPO molecular imaging biomarker [¹¹C]vinpocetine[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 320(1/2): 110–117. DOI: 10.1016/j.jns.2012.06.026.
- [21] Chaney A, Cropper HC, Johnson EM, et al. ¹¹C-DPA-713 versus ¹⁸F-GE-180: a preclinical comparison of translocator protein 18 kDa PET tracers to visualize acute and chronic

- neuroinflammation in a mouse model of ischemic stroke[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(1): 122–128. DOI: [10.2967/jnumed.118.209155](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.209155).
- [22] Barca C, Kiliaan AJ, Wachsmuth L, et al. Short-term colony-stimulating factor 1 receptor inhibition-induced repopulation after stroke assessed by longitudinal ¹⁸F-DPA-714 PET imaging[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(9): 1408–1414. DOI: [10.2967/jnumed.121.263004](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263004).
- [23] Al-Khishman NU, Qi Q, Roseborough AD, et al. TSPO PET detects acute neuroinflammation but not diffuse chronically activated MHCII microglia in the rat[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 113[2022-04-22]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-020-00699-x>. DOI: [10.1186/s13550-020-00699-x](https://doi.org/10.1186/s13550-020-00699-x).
- [24] Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential[J]. *Immunity*, 2017, 46(6): 957–967. DOI: [10.1016/j.immuni.2017.06.006](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.006).
- [25] Israel I, Ohsiek A, Al-Momani E, et al. Combined [¹⁸F]DPA-714 micro-positron emission tomography and autoradiography imaging of microglia activation after closed head injury in mice[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 140[2022-04-22]. <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-016-0604-9>. DOI: [10.1186/s12974-016-0604-9](https://doi.org/10.1186/s12974-016-0604-9).
- [26] Hosomi S, Watabe T, Mori Y, et al. Inflammatory projections after focal brain injury trigger neuronal network disruption: an ¹⁸F-DPA714 PET study in mice[J/OL]. *Neuroimage Clin*, 2018, 20: 946–954[2022-04-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158218303073?via%3Dihub>. DOI: [10.1016/j.nicl.2018.09.031](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.09.031).
- [27] Delage C, Vignal N, Guerin C, et al. From positron emission tomography to cell analysis of the 18-kDa Translocator Protein in mild traumatic brain injury[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 24009[2022-04-22]. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-03416-3>. DOI: [10.1038/s41598-021-03416-3](https://doi.org/10.1038/s41598-021-03416-3).
- [28] Aertker BM, Kumar A, Cardenas F, et al. PET imaging of peripheral benzodiazepine receptor standard uptake value increases after controlled cortical impact, a rodent model of traumatic brain injury[J/OL]. *ASN Neuro*, 2021, 13: 17590914211014135[2022-04-22]. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17590914211014135>. DOI: [10.1177/17590914211014135](https://doi.org/10.1177/17590914211014135).
- [29] Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, et al. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using ¹⁸F-DPA-714 PET imaging[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1252–1264. DOI: [10.1093/brain/aww017](https://doi.org/10.1093/brain/aww017).
- [30] Edison P, Archer HA, Gerhard A, et al. Microglia, amyloid, and cognition in Alzheimer's disease: an [¹¹C](R)PK11195-PET and [¹¹C]PIB-PET study[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32(3): 412–419. DOI: [10.1016/j.nbd.2008.08.001](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.08.001).
- [31] Liu B, Le KX, Park MA, et al. *In vivo* detection of age- and disease-related increases in neuroinflammation by ¹⁸F-GE180 TSPO microPET imaging in wild-type and Alzheimer's transgenic mice[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(47): 15716–15730. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.0996-15.2015](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0996-15.2015).
- [32] Tournier BB, Tsartsalis S, Rigaud D, et al. TSPO and amyloid deposits in sub-regions of the hippocampus in the 3xTgAD mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 121: 95–105. DOI: [10.1016/j.nbd.2018.09.022](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.09.022).
- [33] Dalrymple A, Wild EJ, Joubert R, et al. Proteomic profiling of plasma in Huntington's disease reveals neuroinflammatory activation and biomarker candidates[J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(7): 2833–2840. DOI: [10.1021/pr0700753](https://doi.org/10.1021/pr0700753).
- [34] Simmons DA, James ML, Belichenko NP, et al. TSPO-PET imaging using [¹⁸F]PBR06 is a potential translatable biomarker for treatment response in Huntington's disease: preclinical evidence with the p75^{NTR} ligand LM11A-31[J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(16): 2893–2912. DOI: [10.1093/hmg/ddy202](https://doi.org/10.1093/hmg/ddy202).
- [35] Rocha NP, Charron O, Latham LB, et al. Microglia activation in basal ganglia is a late event in huntington disease pathophysiology[J/OL]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(3): e984[2022-04-22]. <https://nn.neurology.org/content/8/3/e984>. DOI: [10.1212/NXI.0000000000000984](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000984).
- [36] Lois C, González I, Izquierdo-García D, et al. Neuroinflammation in Huntington's disease: new insights with ¹¹C-PBR28 PET/MRI[J/OL]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9(11): 2563–2571[2022-04-22]. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscchemneuro.8b00072>. DOI: [10.1021/acscchemneuro.8b00072](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00072).
- [37] Belloli S, Morari M, Murtag V, et al. Translation imaging in Parkinson's disease: focus on neuroinflammation[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 152. DOI: [10.3389/fnagi.2020.00152](https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00152).
- [38] Gerhard A, Pavese N, Hotton G, et al. *In vivo* imaging of microglial activation with [¹¹C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 21(2): 404–412. DOI: [10.1016/j.nbd.2005.08.002](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.08.002).
- [39] Iannaccone S, Cerami C, Alessio M, et al. *In vivo* microglia activation in very early dementia with Lewy bodies, comparison with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(1): 47–52. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2012.07.002](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.07.002).
- [40] Varnäs K, Cselényi Z, Jucaite A, et al. PET imaging of [¹¹C]PBR28 in Parkinson's disease patients does not indicate increased binding to TSPO despite reduced dopamine transporter binding[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(2): 367–375. DOI: [10.1007/s00259-018-4161-6](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4161-6).
- [41] 乔洪文, 李则, 陈树安, 等. 神经炎症显像剂¹⁸F-PBR06的自动化制备[J]. *核技术*, 2020, 43(8): 080301. DOI: [10.11889/j.0253-3219.2020.hjs.43.080301](https://doi.org/10.11889/j.0253-3219.2020.hjs.43.080301).
- Qiao HW, Li Z, Chen SA, et al. Automated preparation of neuroinflammation imaging tracer ¹⁸F-PBR06[J]. *Nucl Tech*, 2020, 43(8): 080301. DOI: [10.11889/j.0253-3219.2020.hjs.43.080301](https://doi.org/10.11889/j.0253-3219.2020.hjs.43.080301).
- [42] de Paula Faria D, de Vries EFJ, Sijbesma JWA, et al. PET

- imaging of glucose metabolism, neuroinflammation and demyelination in the lysocleithin rat model for multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2014, 20(11): 1443-1452. DOI: 10.1177/1352458514526941.
- [43] Vainio SK, Dickens AM, Tuisku J, et al. Cessation of anti-VLA-4 therapy in a focal rat model of multiple sclerosis causes an increase in neuroinflammation[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2019, 9(1): 38[2022-04-22]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-019-0508-7>. DOI: 10.1186/s13550-019-0508-7.
- [44] Bodini B, Poirion E, Tonietto M, et al. Individual mapping of innate immune cell activation is a candidate marker of patient-specific trajectories of worsening disability in multiple sclerosis[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(7): 1043-1049. DOI: 10.2967/jnumed.119.231340.
- [45] Durkee C, Kofuji P, Navarrete M, et al. Astrocyte and neuron cooperation in long-term depression[J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(10): 837-848. DOI: 10.1016/j.tins.2021.07.004.
- [46] Guo JM, Qiu T, Wang LX, et al. Microglia loss and astrocyte activation cause dynamic changes in hippocampal [¹⁸F]DPA-714 uptake in mouse models of depression[J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 802192[2022-04-22]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2022.802192/full>. DOI: 10.3389/fncel.2022.802192.
- [47] Meyer JH, Cervenka S, Kim MJ, et al. Neuroinflammation in psychiatric disorders: PET imaging and promising new targets[J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(12): 1064-1074. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30255-8.

(收稿日期: 2022-04-23)

《国际放射医学核医学杂志》第六届编辑委员会成员名单

顾问 柴之芳 程天民 樊飞跃 刘昌孝 潘自强 詹启敏 张永学
 总编辑 樊赛军
 副总编辑 黄钢 李宝生 李方 李思进 李亚明 刘强 孙全富 谭建 王军平 王铁
 赵军

编辑委员 (含总编辑、副总编辑)

蔡露(美国) 陈明 陈文新 陈跃 程震 邓大平 董秀玥 樊赛军 樊卫
 方纬 冯彦林 傅志超 高再荣 顾永清 官键 韩星敏 何玲 贺小红 胡步荣
 黄钢 贾强 姜炜 金顺子 鞠永健 兰晓莉 李宝生 李彪 李方 李剑明
 李洁清 李林 李林法 李思进 李险峰 李小东 李亚明 李幼忱 梁琰 林岩松
 刘鉴峰 刘建军 刘建香 刘强 刘兴党 刘玉龙 龙鼎新 吕玉民 吕中伟 马云川
 缪蔚冰 邵春林 沈婕 沈强(美国) 石峰 石洪成 宋娜玲 宋少莉 孙全富
 谭建 唐亚梅 王冰(日本) 王春祥 王凡 王海潮(美国) 王辉 王军平
 王平 王全师 王铁 王雪梅 王跃涛 王云华 王振光 吴华 吴李君 武志芳
 肖国有 徐白莹 徐浩 徐文贵 徐志勇 阎紫宸(中国台湾) 杨国仁 杨辉
 杨吉刚 杨卫东 杨志 姚稚明 于丽娟 查金顺 章英剑 章真 张宏 张锦明
 张舒羽 张遵城 赵长久 赵晋华 赵军 赵路军 赵新明 郑飞波 周美娟 周平坤
 周宗玖 朱朝晖 朱茂祥 朱小华 左长京 Hiroshi Toyama(日本)
 Hongming Zhuang(美国) Li shuren(奥地利)

通讯编委 边艳珠 卜丽红 陈薇 陈志军 程兵 程祝忠 戴东 邓智勇 董华 董孟杰
 段东 冯学民 傅鹏 付鹏 付巍 管樑 何玉林 何之彦 黄建敏 黄琦
 霍力 金刚 康飞 李百龙 李贵平 李素平 李昕 梁婷 林端瑜 林志春
 刘斌 刘雪辉 龙再颖 卢洁 陆克义 罗全勇 马超 孟召伟 穆晓峰 农天雷
 秦永德 史文杰 宋其韬 苏新辉 孙凯 谭丽玲 王攀 王任飞 王伟 王雪鹃
 王玉君 王治国 韦智晓 吴彩兰 吴巍 夏伟 徐荣 徐文清 徐颖 杨爱民
 杨忠毅 姚树展 尹雅芙 于海鹏 余飞 袁耿彪 袁建伟 岳殿超 章斌 张春银
 张金赫 张金山 张凯秀 张一帆 张照辉 赵倩 郑红宾 朱高红 朱国英 朱玉春
 周友俊 邹仲敏 左传涛

(以上按姓氏汉语拼音排序)