

PET分子探针在类风湿关节炎中的研究进展

Research progress of PET molecular probes in rheumatoid arthritis

Zhang Yifan, Zhu Xingxing, Wang Shicun, Xie Qiang

引用本文:

张依凡, 朱星星, 汪世存, 等. PET分子探针在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(4): 230–234. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202104021–00169

Zhang Yifan, Zhu Xingxing, Wang Shicun, et al. Research progress of PET molecular probes in rheumatoid arthritis[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(4): 230–234. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202104021–00169

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202104021–00169>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

靶向Tau蛋白PET分子探针的研究进展

Research progress of PET molecular probes targeting Tau protein

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(5): 317–322 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–201910028–00031>

多模态纳米分子探针在动物模型易损斑块中靶向分子成像的研究进展

Research progress in targeted molecular imaging of multimodal nanomolecular probes in vulnerable plaques in animal models

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(10): 661–666 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–201909035–00074>

放射性核素显像探针在细胞凋亡中的研究进展

Research progress of radionuclide imaging probes in apoptosis

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(6): 559–564, 576 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2018.06.015>

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>

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>

中轴型脊柱关节炎MRI诊断新进展

New progress in the MRI diagnosis of axial spondyloarthritis

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(8): 528–533 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–201903030–00046>

PET 分子探针在类风湿关节炎中的研究进展

张依凡 朱星星 汪世存 谢强

中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)核医学科, 合肥 230001

通信作者: 谢强, Email: xieqiang1980@ustc.edu.cn

【摘要】 类风湿关节炎(RA)是一种病因未明的、以滑膜炎为主要特征的慢性自身免疫性疾病,多累及手、足部小关节,呈对称性、侵袭性关节炎改变,最终导致关节畸形甚至功能丧失。不同于传统的影像学检查方法, PET 提供了一种在细胞水平上的显像方法,是一种潜在的、高度灵敏的滑膜炎评估方法。笔者就 PET 分子探针在 RA 中的临床应用及研究进展进行综述,旨在为 RA 的诊断提供思路。

【关键词】 关节炎, 类风湿; 正电子发射断层显像术; 放射性示踪剂; 分子探针

基金项目: 安徽省自然科学基金(1908085MH271); 中国博士后科学基金(2018M632526)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202104021-00169](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202104021-00169)

Research progress of PET molecular probes in rheumatoid arthritis

Zhang Yifan, Zhu Xingxing, Wang Shicun, Xie Qiang

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China

Corresponding author: Xie Qiang, Email: xieqiang1980@ustc.edu.cn

【Abstract】 Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by synovitis with unknown etiology, which often involves the facet joints of hands and feet, showing symmetrical and invasive arthritis changes, resulting in joint deformities and even loss of function. Different from traditional imaging methods, PET provides an imaging method at the cellular level and is a potential and highly sensitive method for the evaluation of synovitis. In this paper, clinical application and research progress of PET molecular probes in RA were reviewed in order to provide ideas for the diagnosis of RA.

【Key words】 Arthritis, rheumatoid; Positron-emission tomography; Radiotracer; Molecular probes

Fund programs: Anhui Provincial Natural Science Foundation (1908085MH271); China Postdoctoral Science Foundation (2018M632526)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202104021-00169](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202104021-00169)

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种临床诊疗中较常见的、病因不明的自身免疫性疾病,以慢性、侵蚀性关节滑膜炎为主要临床特征,该病起病隐匿、病情反复,最终导致关节畸形甚至功能丧失,严重影响患者的生活质量。RA的早期诊断是患者获得早期治疗进而避免致残的关键,特别是对于那些具有预后不良高危因素(如疾病活动性高、存在自身抗体以及早期关节损伤)的患者^[1]。

影像学检查一直是辅助诊断 RA 的有效手段。1987年,美国风湿病学院就报道了 X 射线平片可发现受累关节的骨畸形、侵蚀性骨病、骨质疏松和软骨丢失等骨质改变^[2],而这些表现通常表明患者已处于关节炎晚期。近年来,超声

和 MRI 越来越多地用于亚临床滑膜炎和其他软组织变化的诊断,如腱鞘炎、骨髓水肿等,这些变化在病程中比骨质变化更早出现,因此超声和 MRI 能较 X 射线平片更早地诊断 RA^[3]。PET 是一种将放射性分子探针引入人体,并通过体外探测显像反映体内细胞和分子水平的功能和代谢状态的影像学方法。PET 显像现已广泛应用于多种疾病的诊断与鉴别诊断、病情的判定、疗效的评估等,尤其是在肿瘤学领域。

RA 滑膜在细胞成分上与健康滑膜大不相同,早期标志性表现为衬里层细胞增生肥大,大量炎症细胞浸润和新血管生成,临床上称之为血管翳。这些细胞变化的出现早于

结构变化,因此 PET 在细胞水平上的显像能力使其成为评估滑膜炎的一种潜在的、高度灵敏和高度特异的检查手段。PET 通过定量分析对炎症程度进行判定,也可作为早期监测患者治疗反应的方法,为治疗方案的升级或改变提供依据。PET 可以通过阳性显像明确患者滑膜中存在的治疗靶点,为其提供个性化治疗方案。此外, PET 的另一显著优势是可以通过一次显像显示全身关节情况,更有利于病情进展的评估。本文就目前 PET 分子探针在 RA 临床应用中的研究进展进行综述,着重总结 PET 分子探针在亚临床关节炎诊断和疗效评估中的应用,旨在为 RA 的诊断提供思路。

1 PET 分子探针在 RA 中的应用

1.1 细胞代谢类

^{18}F -FDG 是一种葡萄糖类似物,于 1979 年首次使用,是目前应用最为广泛的 PET 分子探针,可显示对葡萄糖需求量高的细胞,主要用于肿瘤学领域,包括肿瘤良恶性的鉴别、恶性肿瘤的分级和分期、疗效的评估等。 ^{18}F -FDG PET 对肿瘤周围炎症的识别显示了其在炎症疾病评估方面的潜力^[4]。因此, ^{18}F -FDG PET 在临床诊疗中也可以用于炎症疾病(如血管炎、心肌炎及关节炎)的诊断,其既可以排除恶性肿瘤的可能,也可以评估疾病的受累范围、程度和活性^[5-6]。 ^{18}F -FDG 通过葡萄糖转运体进入细胞内,被己糖激酶磷酸化生成 6-磷酸-FDG,因无法继续参与糖酵解途径而滞留在细胞内^[7]。高糖酵解细胞表面会过表达葡萄糖转运体,因此 ^{18}F -FDG 会聚集在细胞糖酵解活性增强的区域,从而勾画出炎症区域,这在滑膜炎中也同样适用。

1995 年,Polisson 等^[8]首次报道了 RA ^{18}F -FDG PET 显像研究,结果显示,疾病活动期的腕关节 ^{18}F -FDG 代谢明显增高,病变的 SUV_{max} 与临床表现具有明显的相关性;对其中 1 例患者行药物治疗后 14 周再次行腕关节 ^{18}F -FDG PET 显像,结果显示,治疗后病变的 SUV_{max} 较治疗前明显降低,并且与关节肿胀和压痛程度减低、红细胞沉降率和总体评估分数减少相关。随后的研究结果进一步支持了 ^{18}F -FDG 在早期诊断滑膜炎方面的效用,此外还证明了其在评估临床各类抗风湿药物治疗反应方面的能力^[9]。但是, ^{18}F -FDG PET 进行炎症显像具有一定的局限性。因为 ^{18}F -FDG 不是炎症的特异性示踪剂,如果 ROI 邻近高代谢区(如心脏和大脑),可能会产生假阳性结果。另外,剧烈运动、体内血糖水平及治疗 RA 的免疫抑制药物的使用都会影响 ^{18}F -FDG PET 在炎症中的诊断,导致假阳性或假阴性结果^[10]。

1.2 细胞膜磷脂代谢类

胆碱是细胞膜的重要组成成分磷脂酰胆碱生物合成的

前体^[11]。增殖期细胞的胆碱转运和磷酸化水平高于静止期细胞,其对胆碱的需求更高。RA 的主要组织学特征是滑膜增生,滑膜的增殖性变化促进了膜的合成,从而增加了对磷脂的需求,因此细胞膜磷脂代谢类示踪剂 ^{11}C -胆碱可用于识别滑膜炎和量化炎症程度。Roivainen 等^[12]对 10 例关节炎患者行 ^{11}C -胆碱和 ^{18}F -FDG PET/CT 显像,并对病变关节行 MRI 检查,结果显示,其中 2 例 RA 患者的病变关节对 ^{11}C -胆碱和 ^{18}F -FDG 的摄取均高于正常关节,且 SUV_{max} 与 MRI 测量的关节肿胀程度存在一定的相关性。

1.3 细胞增殖类

^{18}F -脱氧胸腺嘧啶核苷(fluorothymidine, FLT)是一种反映细胞代谢增殖的放射性示踪剂,常用于观察肿瘤细胞的增殖情况,临床上也用于验证治疗药物的疗效^[13]。 ^{18}F -FLT 的 SUV 与反映细胞增殖活跃程度的免疫组织化学标志物增殖细胞核抗原 Ki-67 之间存在明显的相关性^[14]。2013 年,Fuchs 等^[15]探讨了 ^{18}F -FLT 检测关节炎模型不同阶段体内细胞增殖的可行性,结果显示,动物模型踝关节和前爪的 Ki-67 免疫组织化学染色结果与活体 ^{18}F -FLT PET 结果有很强的相关性, ^{18}F -FLT PET/MRI 显像可以精准定位炎症病变是位于骨骼还是软组织,这提示 ^{18}F -FLT PET 可以作为关节炎模型细胞增殖的一种无创性检测方法。

1.4 受体靶向类

1.4.1 巨噬细胞靶向类

RA 滑膜有多种炎症细胞浸润,在这些炎症细胞中,活化的巨噬细胞在 RA 的发展中起着关键作用^[16]。以巨噬细胞为靶点的 PET 显像有望成为一种高度灵敏的滑膜炎显像方法。转运蛋白(translocator protein, TSPO)曾被称为外周型苯二氮卓类受体(PBR),其是一种普遍存在的、位于细胞线粒体外膜上的、相对分子质量为 18 000 的蛋白,其在结构和功能进化上具有高度的保守性。TSPO 在中枢神经系统的神经胶质细胞内表达,早已被应用于中枢神经系统疾病的研究。近年来,在外周组织中发现了活性巨噬细胞能够高表达 TSPO^[17],因此 TSPO 也被用于某些炎症疾病的诊断。

TSPO PET 第一代示踪剂 ^{11}C -PK11195 应用于 RA 的研究结果初步证实了病变关节对 ^{11}C -PK11195 的摄取比未受累的关节高^[18]。后续研究结果显示, ^{11}C -PK11195 SUV_{max} 可定量 RA 的程度,并可能对疾病恶化有预测价值^[19]。但 ^{11}C -PK11195 具有技术上的局限性,其临床应用受到高血浆蛋白结合率、亲脂性和关节旁较高本底的限制。第二代 TSPO 配体的研发克服了这种局限性,其在神经炎症中得到了广泛的应用^[20]。目前,应用于关节炎的第二代 TSPO 配体只有临床前的数据。在啮齿类动物关节炎模型中,第二代 TSPO 配体 ^{11}C -DPA-713 和 ^{18}F -DPA-714 在膝关节炎中的浓聚比 ^{11}C -PK11195 明显增多^[21]; *N*-苄基-*N*-甲基-2-

[7,8-二氢-7-(2-¹⁸F-氟乙基)-8-氧代-2-苯基-9H-嘌呤-9-基]乙酰胺(*N*-benzyl-*N*-methyl-2-[7,8-dihydro-7-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-8-oxo-2-phenyl-9H-purin-9-yl]acetamide, FEDAC) PET 显像研究结果显示, 病变关节恶化前即可出现¹⁸F-FEDAC 摄取, 后续研究结果显示, ¹⁸F-FEDAC 高摄取的关节比低摄取的关节对依那西普的治疗反应更好, 这提示¹⁸F-FEDAC PET 对 RA 的恶化和 TNF 拮抗剂治疗的有效性有预测作用^[22]。Tang 等^[23]发现与¹⁸F-DPA-714 结构相似的¹⁸F-VUHS1008 与 TSPO 的亲合力是前者的 36 倍多; 在¹⁸F-VUHS1008 结构基础上进行进一步修改, 开发的一种新的 TSPO 配体 VUHS1018A 与 TSPO 的结合亲和力比前两者均高得多^[24], 其可能成为更理想的炎症示踪剂。但第二代示踪剂与靶点结合的亲和力受 TSPO 单核苷酸多态性的影响^[25], 因此在定量分析 PET 数据时需要考虑 TSPO 的基因型。¹⁸F-GE-180(氟尿酰胺)是为弥补第二代示踪剂对部分基因型 TSPO 配体亲和力不足的问题而研发出的第三代 TSPO 靶向示踪剂, 研究结果显示, ¹⁸F-GE-180 在炎症区域的摄取更高、非特异性结合更低、放射性代谢物对脑代谢的影响更小, 并且与¹¹C-PK11195 和¹⁸F-DPA-714 相比, 该示踪剂显示出更好的显像特性^[26]。

1.4.2 B 细胞靶向类

目前, RA 的确切发病机制尚不清楚, 但 B 细胞在炎症发生的过程中起着重要作用。抗 CD20 阳性 B 细胞靶向药利妥昔单抗(rituximab)是一种治疗 RA 的有效药物^[27]。¹²⁴I-rituximab 显像能反映病变部位 CD20 的表达水平, 提供一种定位炎症的可视化诊断方法。Tran 等^[28]对 5 例活动期 RA 患者进行¹²⁴I-rituximab PET 全身检查, 结果显示, 50% 的关节中有示踪剂摄取, 但显像阳性的部分关节没有出现肿胀或疼痛, 这提示亚临床滑膜炎的可能。

1.4.3 内皮细胞靶向类

新生血管生成是由原有的血管系统形成新的毛细血管, 是 RA 滑膜组织增生的必要条件, 在 RA 的发病机制中起着关键作用。内皮细胞对新生血管的生成至关重要^[29]。

PET 示踪剂⁶⁸Ga-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)靶向结合整合素 $\alpha_v\beta_3$, 后者是一种跨膜异二聚体受体, 主要在血管内皮细胞上表达, 介导细胞黏附, 是 RA 血管生成的关键标志物, 并被作为 RA 的治疗靶点^[30]。有研究结果显示, 20 例 RA 患者接受全身⁶⁸Ga-(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸)₂(PRGD₂)和¹⁸F-FDG PET 显像, ⁶⁸Ga-PRGD₂ 和¹⁸F-FDG 在受累关节滑膜处积聚, 而周围骨骼肌对⁶⁸Ga-PRGD₂ 的摄取远低于¹⁸F-FDG^[31]。⁶⁸Ga 的获取依赖 Ge-Ga 发生器, 而发生器需要定期更换, 由此造成的不便限制了其在临床中的广泛应用。¹⁸F-PRGD₂ 的出现克服了这一限制。¹⁸F-PRGD₂ 对抗血管生成治疗疗效的预测价值已在肿瘤模型中得到验证^[32], 但尚未见其在 RA 中应用的报道。

血管黏附蛋白 1 是内皮细胞的跨膜分子, 介导白细胞向炎症部位的转运, 在炎症早期起着重要作用。唾液酸结合的免疫球蛋白样凝集素 9(sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-9, Siglec-9)是血管黏附蛋白 1 的配体。⁶⁸Ga-DOTA-Siglec-9(DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)与血管黏附蛋白 1 特异性结合可以达到炎症显像的目的^[33]。2020 年, Viitanen 等^[34]首次报道了⁶⁸Ga-DOTA-Siglec-9 在人体内的研究, 结果显示, ⁶⁸Ga-DOTA-Siglec-9 PET/CT 具有检测早期 RA 的价值。⁶⁸Ga-DOTA-Siglec-9 是一种很有前景的 PET 示踪剂, 可用于 RA 等炎症疾病的显像。

1.5 骨代谢类

软骨及骨的侵袭性破坏是 RA 的主要特征之一。因此, 骨代谢类示踪剂显像是一种检测关节炎的潜在、有效的方法。¹⁸F-NaF 进入体内后分解为 Na⁺和¹⁸F⁻, ¹⁸F⁻被红细胞转运, 与骨组织中的羟基离子发生离子交换形成氟磷灰石而被体外探测, 因此, ¹⁸F-NaF 可用于诊断 RA 的骨质改变^[35]。

2016 年的一项研究对 12 例 RA 患者在生物治疗开始前行¹⁸F-NaF 和¹⁸F-FDG PET/CT 显像, 结果显示, ¹⁸F-NaF 和¹⁸F-FDG 在病变关节处均有积聚, 明显高于未受累关节, 且两者的 SUV_{max} 具有相关性; 但是两者分布的细节部位不尽相同, ¹⁸F-NaF 主要积聚在骨皮质, 而¹⁸F-FDG 则是积聚在关节间隙^[36]。该研究还从患者治疗开始后对其随访了 6 个月, 观察患者的关节肿胀程度和关节活动度并进行评分, 并在治疗前及治疗后 6 个月行 X 射线检查, 结果显示, ¹⁸F-NaF SUV_{max} 与疾病活动总体评分具有显著的相关性, 而在¹⁸F-FDG 中并没有得到此结果。该结果提示, ¹⁸F-NaF 显像可能是预测侵蚀性疾病和疾病活动情况更为灵敏的方法。¹⁸F-NaF 作为骨代谢示踪剂具有一定的局限性, 由于其不仅可以被骨破坏区摄取, 也可以被骨重建区摄取, 因此, 在修复中的关节仍可能积聚¹⁸F-NaF。

2 小结与展望

随着 SPECT 骨显像的适应证不断扩展及新型放射性药物的开发, SPECT/CT 融合显像也被逐步应用于关节炎的诊断, ^{99m}Tc^m-EC20^[37]、^{99m}Tc^m-RGD^[38]、^{99m}Tc^m-DTPA-CB86^[39] 等均有发展成新的 SPECT 关节炎显像分子探针。PET 与 SPECT 的相同之处在于两者都是利用放射性核素的示踪原理进行显像, 皆属于功能显像的范畴, 显像结果也都表现为阴性显像或阳性显像。但 PET 相对于 SPECT 有一定的优势: (1) 在扫描仪方面, PET 采用多环探测器、电子准直、锗酸铋小晶体模块, 而 SPECT 采用平面单探头或多探头、机械准直、碘化钠晶体, 故 PET 的探测灵敏度和分辨率明

显高于 SPECT; (2)在图像质量方面, PET 明显高于 SPECT; (3)在衰减校正及定量方面, SPECT 的准确性均不如 PET。

综上所述, PET 分子探针可早期诊断 RA、监测炎症状态、评估全身累及范围和治疗疗效, 为患者制定更合理及个体化的治疗方案提供依据。随着 PET 新模式以及新型示踪剂的不断研发, 相信未来 PET 将会更加广泛地应用于风湿性疾病领域, 成为辅助临床诊断和治疗的有效的检查方法。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张依凡、朱星星负责文献的查阅、综述的撰写; 汪世存、谢强负责综述的审阅

参 考 文 献

- [1] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023–2038. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
- [2] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315–324. DOI: [10.1002/art.1780310302](https://doi.org/10.1002/art.1780310302).
- [3] Park HS, Hwang SC, Nahm DH, et al. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltrate in airway mucosa of toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma: comparison with allergic asthma[J]. *J Korean Med Sci*, 1998, 13(1): 21–26. DOI: [10.3346/jkms.1998.13.1.21](https://doi.org/10.3346/jkms.1998.13.1.21).
- [4] Loricera J, Blanco R, Hernández JL, et al. Use of positron emission tomography (PET) for the diagnosis of large-vessel vasculitis[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2015, 34(6): 372–377. DOI: [10.1016/j.rem.2015.07.002](https://doi.org/10.1016/j.rem.2015.07.002).
- [5] Nguyen AD, Crowhurst T, Lester S, et al. The utility of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and monitoring of large vessel vasculitis: a South Australian retrospective audit[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(8): 1378–1382. DOI: [10.1111/1756-185X.13617](https://doi.org/10.1111/1756-185X.13617).
- [6] Amigues I, Tugcu A, Russo C, et al. Myocardial inflammation, measured using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography, is associated with disease activity in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(4): 496–506. DOI: [10.1002/art.40771](https://doi.org/10.1002/art.40771).
- [7] Palmer WE, Rosenthal DI, Schoenberg OI, et al. Quantification of inflammation in the wrist with gadolinium-enhanced MR imaging and PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose[J]. *Radiology*, 1995, 196(3): 647–655. DOI: [10.1148/radiology.196.3.7644624](https://doi.org/10.1148/radiology.196.3.7644624).
- [8] Polissone RP, Schoenberg OI, Fischman A, et al. Use of magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the assessment of synovial volume and glucose metabolism in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(6): 819–825. DOI: [10.1002/art.1780380616](https://doi.org/10.1002/art.1780380616).
- [9] Fosse P, Kaiser MJ, Namur G, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT joint assessment of early therapeutic response in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab[J/OL]. *Eur J Hybrid Imaging*, 2018, 2(1): 6[2021-04-20]. <https://ejhi.springeropen.com/articles/10.1186/s41824-017-0022-y>. DOI: [10.1186/s41824-017-0022-y](https://doi.org/10.1186/s41824-017-0022-y).
- [10] Hess S, Scholtens AM, Gormsen LC. Patient preparation and patient-related challenges with FDG-PET/CT in infectious and inflammatory disease[J]. *PET Clin*, 2020, 15(2): 125–134. DOI: [10.1016/j.cpet.2019.11.001](https://doi.org/10.1016/j.cpet.2019.11.001).
- [11] Seki M, Kawai Y, Ishii C, et al. Functional analysis of choline transporters in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27(6): 995–1003. DOI: [10.1080/14397595.2017.1280118](https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1280118).
- [12] Roivainen A, Parkkola R, Yli-Kerttula T, et al. Use of positron emission tomography with methyl-¹¹C-choline and 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in comparison with magnetic resonance imaging for the assessment of inflammatory proliferation of synovium[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(11): 3077–3084. DOI: [10.1002/art.11282](https://doi.org/10.1002/art.11282).
- [13] Been LB, Suurmeijer AJH, Cobben DCP, et al. [¹⁸F]FLT-PET in oncology: current status and opportunities[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(12): 1659–1672. DOI: [10.1007/s00259-004-1687-6](https://doi.org/10.1007/s00259-004-1687-6).
- [14] Christensen TN, Langer SW, Persson G, et al. ¹⁸F-FLT PET/CT adds value to ¹⁸F-FDG PET/CT for diagnosing relapse after definitive radiotherapy in patients with lung cancer: results of a prospective clinical trial[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(5): 628–635. DOI: [10.2967/jnumed.120.247742](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.247742).
- [15] Fuchs K, Kohlhofer U, Quintanilla-Martinez L, et al. *In vivo* imaging of cell proliferation enables the detection of the extent of experimental rheumatoid arthritis by 3'-deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine and small-animal PET[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(1): 151–158. DOI: [10.2967/jnumed.112.106740](https://doi.org/10.2967/jnumed.112.106740).
- [16] Yang XZ, Chang Y, Wei W. Emerging role of targeting macrophages in rheumatoid arthritis: focus on polarization, metabolism and apoptosis[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(7): e12854. DOI: [10.1111/cpr.12854](https://doi.org/10.1111/cpr.12854).
- [17] Narayan N, Mandhair H, Smyth E, et al. The macrophage marker translocator protein (TSPO) is down-regulated on pro-inflammatory 'M1' human macrophages[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185767[2021-04-20]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0185767>. DOI: [10.1371/journal.pone.0185767](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185767).
- [18] Van der Laken CJ, Elzinga EH, Kropholler MA. Noninvasive imaging of macrophages in rheumatoid synovitis using ¹¹C-(R)-PK11195 and positron emission tomography[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(11): 3350–3355. DOI: [10.1002/art.23955](https://doi.org/10.1002/art.23955).
- [19] Kropholler MA, Boellaard R, Elzinga EH, et al. Quantification of (R)-[¹¹C]PK11195 binding in rheumatoid arthritis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(4): 624–631. DOI: [10.1007/s00259-009-1167-6](https://doi.org/10.1007/s00259-009-1167-6).

- 008-0987-7.
- [20] Suridjan I, Pollock BG, Verhoeff NPLG, et al. *In-vivo* imaging of grey and white matter neuroinflammation in Alzheimer's disease: a positron emission tomography study with a novel radioligand, [¹⁸F]-FEPPA[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(12): 1579–1587. DOI: 10.1038/mp.2015.1.
- [21] Gent YYJ, Weijers K, Molthoff CFM, et al. Promising potential of new generation translocator protein tracers providing enhanced contrast of arthritis imaging by positron emission tomography in a rat model of arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2): R70. DOI: 10.1186/ar4509.
- [22] Chung SJ, Youn H, Jeong EJ, et al. *In vivo* imaging of activated macrophages by ¹⁸F-FEDAC, a TSPO targeting PET ligand, in the use of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs)[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(1): 216–222. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.10.083.
- [23] Tang DW, Nickels ML, Tantawy MN, et al. Preclinical imaging evaluation of novel TSPO-PET ligand 2-(5,7-diethyl-2-(4-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-*N,N*-diethylacetamide ([¹⁸F]VUIIS1008) in Glioma[J]. *Mol Imaging Biol*, 2014, 16(6): 813–820. DOI: 10.1007/s11307-014-0743-2.
- [24] Tang DW, Li J, Nickels ML, et al. Preclinical evaluation of a novel TSPO PET ligand 2-(7-butyl-2-(4-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)phenyl)-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-*N,N*-diethylacetamide (¹⁸F-VUIIS1018A) to image glioma[J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 21(1): 113–121. DOI: 10.1007/s11307-018-1198-7.
- [25] Werry EL, Bright FM, Piguat O. Recent developments in TSPO pet imaging as A biomarker of neuroinflammation in neurodegenerative disorders[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3161[2021-04-20]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/13/3161>. DOI: 10.3390/ijms20133161.
- [26] 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.
- [27] Norris-Grey C, Cambridge G, Moore S, et al. Long-term persistence of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of the UCL cohort from 1998 to 2020[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(2): 591–596. DOI: 10.1093/rheumatology/keab248.
- [28] Tran L, Huitema ADR, van Rijswijk MH, et al. CD20 antigen imaging with ¹²⁴I-rituximab PET/CT in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Hum Antibodies*, 2011, 20(1/2): 29–35. DOI: 10.3233/HAB20110239.
- [29] Leblond A, Allanore Y, Avouac J. Targeting synovial neoangiogenesis in rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(6): 594–601. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.04.005.
- [30] Eo JS, Jeong JM. Angiogenesis imaging using ⁶⁸Ga-RGD PET/CT: therapeutic implications[J]. *Semin Nucl Med*, 2016, 46(5): 419–427. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.04.001.
- [31] Zhu ZH, Yin YF, Zheng K, et al. Evaluation of synovial angiogenesis in patients with rheumatoid arthritis using ⁶⁸Ga-PRGD2 PET/CT: a prospective proof-of-concept cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 1269–1272. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204820.
- [32] Li L, Ma L, Shang DP, et al. Pretreatment PET/CT imaging of angiogenesis based on ¹⁸F-RGD tracer uptake may predict antiangiogenic response[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(4): 940–947. DOI: 10.1007/s00259-018-4143-8.
- [33] Käkälä M, Luoto P, Viljanen T, et al. Adventures in radiosynthesis of clinical grade [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9[J/OL]. *RSC Adv*, 2018, 8(15): 8051–8056[2021-04-20]. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/RA/C7RA12423F>. DOI: 10.1039/c7ra12423f.
- [34] Viitanen R, Moisio O, Lankinen P, et al. First-in-humans study of ⁶⁸Ga-DOTA-siglec-9, a PET ligand targeting vascular adhesion protein 1[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(4): 577–583. DOI: 10.2967/jnumed.120.250696.
- [35] Raynor W, Houshmand S, Gholami S, et al. Evolving role of molecular imaging with ¹⁸F-sodium fluoride PET as a biomarker for calcium metabolism[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2016, 14(4): 115–125. DOI: 10.1007/s11914-016-0312-5.
- [36] Watanabe T, Takase-Minegishi K, Ihata A, et al. ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-NaF PET/CT demonstrate coupling of inflammation and accelerated bone turnover in rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26(2): 180–187. DOI: 10.3109/14397595.2015.1069458.
- [37] Put S, Westhovens R, Lahoutte T, et al. Molecular imaging of rheumatoid arthritis: emerging markers, tools, and techniques[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2): 208. DOI: 10.1186/ar4542.
- [38] 郝林军, 王雪梅, 郝晋. ⁹⁹Tc^m-RGD 显像在类风湿性关节炎血管形成早期诊断的初步探讨[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2015, 39(2): 184–187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.02.018.
- Hao LJ, Wang XM, Hao J. Applications of ⁹⁹Tc^m-RGD for angiogenesis in early diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2015, 39(2): 184–187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.02.018.
- [39] 刘鹏, 董文涛, 苏新辉, 等. 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[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2018, 42(1): 47–52. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.01.009.
- Liu P, Dong WT, Su XH, et al. Preparation and imaging of arthritis of ⁹⁹Tc^m-DTPA-CB86 for TSPO targeted imaging[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2018, 42(1): 47–52. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.01.009.