

急性心肌梗死的分子成像研究进展

易磊, 张瑞岩, 闫小响

(上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏内科, 上海市 200025)

[专家简介] 闫小响, 医学博士, 研究员, 博士研究生导师。长江学者, 上海市曙光学者, 上海市青年科技启明星计划(A类)人才, 上海市卫计委优秀青年医学人才。中华医学会心血管病学分会青年委员, 中国医师协会心血管内科分会青年委员, 中国病理生理学会心血管医学专业委员会委员, 中国病理生理学会血管医学专业委员会青年委员, 《中国动脉硬化杂志》编委, 国家自然科学基金评审专家。先后主持国家自然科学基金优青项目、重大研究计划(培育项目)、国家自然科学基金面上和青年项目等。擅长高危复杂冠心病介入治疗和危重心脏病救治。主要从事急性心肌梗死发病机制和转化研究。以第一作者或通信作者在 *Circulation*、*JCI* 和 *Cir Res* 等著名期刊发表 SCI 论文 20 余篇。

[关键词] 动脉粥样硬化性心脏病; 急性心肌梗死; 分子成像

[摘要] 心血管疾病尤其是冠状动脉粥样硬化性心脏病, 在中国乃至世界范围内都是造成死亡的重要原因。冠状动脉粥样硬化的发生、斑块破裂和血栓形成, 以及心肌梗死后心肌损伤和修复过程受到诸多复杂的细胞和分子信号网络的调控。当前临床使用的影像学手段可评估冠状动脉及心脏的解剖、灌注等, 但无法准确体现病变的病理生理过程和病变的进展。近年来, 分子成像技术使心血管疾病病理过程可视化和定量化成为可能, 因而, 对心血管疾病的精准诊断和预后判断具有重要的临床价值。文章综述了目前急性心肌梗死的分子成像研究最新进展。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A



Research progress in the molecular imaging of acute myocardial infarction

YI Lei, ZHANG Ruiyan, YAN Xiaoxiang

(Department of Cardiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

[KEY WORDS] atherosclerotic heart disease; acute myocardial infarction; molecular imaging

[ABSTRACT] Cardiovascular disease, especially coronary atherosclerotic heart disease, is the main cause of death in China and the world. The occurrence of coronary atherosclerosis, plaque rupture and thrombosis, as well as myocardial injury and repair process after myocardial infarction are regulated by many complex cellular and molecular signal networks. The current clinical imaging methods can assess the anatomy and perfusion of the coronary artery and heart, but they cannot accurately reflect the pathophysiological process and progression of the disease. In recent years, the development of molecular imaging technology has made the visualization and quantification of cardiovascular diseases pathological processes possible. Therefore, it has important clinical value for accurate diagnosis and prognostic judgement of cardiovascular diseases which assists clinical decision-making. This review aims to summarize the current molecular imaging research progress of acute myocardial infarction.

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的发病率在中国过去的 20~30 年间显著增加。2016 年, 因 ASCVD 而死亡的人数有 240 万, 其中 170 万病例的死因为冠状

动脉粥样硬化性心脏病, 是中国人口的第二大死因^[1]。

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)主要是由于冠状动脉易损斑块的破裂、急性血栓形

[收稿日期] 2021-01-06

[修回日期] 2021-03-22

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81922007)

[作者简介] 易磊, 博士研究生, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 yilei1996@126.com。通信作者闫小响, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为急性心肌梗死机制和转化研究, E-mail 为 cardexyanxx@hotmail.com。

成而导致的心肌缺血坏死,因此,早期发现易损斑块并进行药物或器械等预防性治疗是预防急性心肌梗死的关键措施。而在已经发生急性心肌梗死的情况下,早期筛查易损患者并进行早期干预是治疗的关键。目前,对于冠状动脉粥样硬化斑块和心肌梗死后心肌成像主要包括冠状动脉造影术、血管内超声(intravenous ultrasound, IVUS)、冠状动脉内光学相干断层成像、电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computer tomography, SPECT)等,然而,这些成像手段过于单一,仅能从一个侧面体现病变情况,有时甚至难以定性和定量病变情况。

冠状动脉粥样硬化斑块的形成和心肌梗死后心肌损伤和重构由诸多细胞和分子信号通路介导,这正是目前分子成像的靶标,可以通过正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)以及结合 CT 或 MRI,无创地进行斑块和心肌成像,使病理过程可视化、动态化和量化,进而深刻理解病变进展,指导临床诊断、预防和治疗,因此,对于急性心肌梗死的诊治具有重要的临床价值^[2-5]。基于此,本文聚焦急性心肌梗死发生前的冠状动脉斑块和心肌梗死发生后缺血心肌的分子成像,对其最新的研究进展作一综述。

1 冠状动脉粥样硬化易损斑块的分子成像

冠状动脉粥样硬化斑块的形成是由内皮损伤、脂质沉积和修饰、巨噬细胞等炎症免疫细胞共同参与的复杂病理过程,这一过程中的诸多分子靶点可以作为分子成像的靶标进行示踪和显像,特别是巨大的脂质核心、微钙化以及薄纤维帽斑块等易损斑块是关注的焦点(表1)。

1.1 低密度脂蛋白

在动脉粥样硬化斑块形成的早期,功能失调的血管内皮细胞使得低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)浸润并沉积于细胞外基质(extracellular matrix, ECM),被蛋白聚糖保留在 ECM 中的 LDL 易被氧化为氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),并具有免疫原性特征,使其成为易损斑块的分子成像靶标^[6]。

表 1. 易损斑块分子成像靶点及示踪剂

Table 1. Targets and tracers for molecular imaging of vulnerable plaque

靶点	成像手段	示踪剂	参考文献
ox-LDL	MRI	⁶⁸ Ga-MDA2	7,8
		⁶⁸ Ga- <i>IK17</i>	
	FMT	LO1	9
VCAM-1	MRI	⁶⁸ Ga-TMV	13
P-选择素	PET	⁶⁸ Ga-fucoidan	17
	SPECT	^{99m} Tc-fucoidan	15
微钙化	PET	¹⁸ F-NaF	22,23,24
MMP	SPECT	¹²³ I-10c	26
缺氧细胞	PET	¹⁸ F-FMISO	28,29

多种示踪剂已经被开发以显示动脉斑块中的 ox-LDL。其中,用⁶⁸Ga 标记的小鼠单克隆抗体 MDA2(⁶⁸Ga-MDA2)以及人源性抗体片段 *IK17*(⁶⁸Ga-*IK17*)能够特异性的结合 ox-LDL,在 MRI 下能够获得动脉粥样硬化病变特异性的高质量图像^[7-8]。2017 年, Pandey 等^[9]在实验室中设计出能与 ox-LDL 特异性结合的小鼠单克隆抗体 LO1,以荧光染料 VivoTag-S750 标记,通过荧光分子断层成像(fluorescence molecular tomography, FMT)在小鼠与兔的冠心病模型中得到了高对比度且低环境噪声的分子显像。

另外,通过 MRI 和 SPECT,与 ox-LDL 结合的清道夫受体 LOX-1 和脂质体的反应也能被可视化,从而进一步显示动脉粥样硬化病变^[10]。

1.2 细胞黏附分子

在冠状动脉粥样硬化斑块中,内皮细胞高表达 P-选择素(P-selectin)、血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等黏附分子^[11]。VCAM-1 在斑块形成早期就显著上调,且主要表达在活跃的斑块表面,是斑块后续进一步发展的重要标志,这使其成为这些黏附分子中备受关注的分子靶点^[12-13]。全氟碳化合物、氧化铁纳米颗粒等以 VCAM-1 为特异性靶点的示踪剂在 MRI 下的应用,在动物实验中早已被证实,到了 2014 年,用⁶⁸Ga 标记的烟草花叶病毒纳米颗粒(⁶⁸Ga-tobacco mosaic virus, ⁶⁸Ga-TMV)也被证实在 MRI 下能特异性地显像 VCAM-1,且所需的剂量更少,代谢半衰期更短,为 VCAM-1 的分子成像提供了另一种思路^[13]。

ICAM-1 同样在血管炎症发生的早期呈现出高表达状态,Paulis 等^[14]设计出一种具有抗 ICAM-1 抗体功能的顺磁性脂质体,在 MRI 下特异性地显示 ICAM-1 的表达。然而,由于该示踪剂易被白细胞吞噬,故图像背景噪声大。

另一方面,斑块区域高表达水平的 P-选择素代表了斑块的高活跃性及高破裂风险。P-选择素的凝集素样结构域与路易斯寡糖 X(sialyl lewisX, sLex) 具有高结合力与亲和性,许多以 P-选择素为靶点的示踪剂都以此为基础进行开发设计^[15]。2014 年, Li 等^[16]首次利用⁶⁸Ga 标记的岩藻聚糖(fucoidan)将早期动脉粥样硬化小鼠模型的 P-选择素表达在 PET 下成像,证明了 P-选择素在早期易损斑块成像中的潜力。此后,岩藻聚糖作为一种低成本且有效的 sLex 类似物,成为了设计 P-选择素分子成像示踪剂的首选基石。Israel 等^[17]将⁶⁸Ga 标记的岩藻聚糖(⁶⁸Ga-fucoidan)作为 PET 放射性示踪剂,用来显像小鼠的易损斑块,并且发现在炎症发生的早期就能观察到⁶⁸Ga 的信号聚集。在使用 SPECT 的情况下,^{99m}Tc 标记的岩藻聚糖对早期斑块的显像有着同样的潜力,并且在 2019 年完成了首次的人体评价,显示了其良好的生物分布和安全性^[15]。

1.3 微钙化

微钙化与易损斑块的形成显著相关,纤维帽中的微钙化会增加局部的组织压力,导致斑块的不稳定和破裂发生^[18-19]。¹⁸F 标记的氟化钠(¹⁸F-NaF)对冠状动脉粥样硬化斑块内的微钙化沉积物有着高亲和力和高特异性,在分子成像中,它可以不受背景干扰地显示斑块中微钙化活跃程度,与传统的氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)相比,有着更加值得关注的临床应用前景^[20-21]。临床研究发现,¹⁸F-NaF 高摄取率的斑块具有更高的破裂风险^[22],PET 对¹⁸F-NaF 信号的放大效应更是与活跃的微钙化的表面积成正相关^[23]。另有研究证实,发生 AMI 的冠状动脉粥样硬化患者,有 93% 的患者在冠状动脉斑块形成早期就监测到了¹⁸F-NaF 在冠状动脉区域的信号表达上调,而在稳定型心绞痛的患者中,这一比例仅有 40%^[24]。

1.4 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)参与降解 ECM 的蛋白成分,引起纤维帽的衰减,从而导致斑块的不稳定,因此 MMP 尤其是 MMP-2 和 MMP-9,也有成为分子成像靶点的潜力^[25]。2017 年, Hakimzadeh 等^[26]设计了与 MMP-2

和 MMP-9 有着高亲和力和特异性的示踪剂¹²³I-10c, 并且在冠状动脉粥样硬化模型小鼠中通过 SPECT 成像证明了易损斑块对¹²³I-10c 的高摄取。

1.5 缺氧

缺氧的发生是动脉粥样硬化发生过程中的一个特点。¹⁸F 标记的米索硝唑(¹⁸F-fluoromisonidazole, ¹⁸F-FMISO)是实验中常用的缺氧示踪剂,在细胞内氧浓度高的细胞中,¹⁸F-FMISO 会重新氧化并扩散至细胞外,而在缺氧环境下,¹⁸F-FMISO 则会被保留^[27]。利用这一特性, Mateo 等^[28]在兔主动脉损伤模型中通过 PET 发现¹⁸F-FMISO 摄取与缺氧标志物缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达相关。最近在人类颈动脉斑块中也成功利用了¹⁸F-FMISO 和 PET 完成了对早期动脉斑块的成像^[29]。

2 急性心肌梗死后心肌的分子成像

急性心肌梗死发生后的 1~2 h 内即会发生心肌细胞凋亡坏死、炎症细胞如中性粒细胞、单核巨噬细胞或淋巴细胞浸润并吞噬坏死组织,并分泌多种炎症细胞因子^[30]。由坏死组织和炎症细胞组成的脆弱心肌容易受到室壁应力的影响,从而导致梗死区域扩张,导致左心室病理性重构^[31]。其中,参与这一病理过程的细胞或分子均可能成为分子成像靶标,进行分子显像(表 2)。

2.1 炎症细胞

2.1.1 巨噬细胞 巨噬细胞在心肌梗死区域浸润积累的高峰发生在心肌梗死后第 5 天,实验表明,巨噬细胞对¹⁸F-FDG 有着高摄取率^[32]。然而,¹⁸F-FDG 的应用存在局限性,正常的心肌细胞对¹⁸F-FDG 的摄取率同样很高,梗死灶中残存的存活心肌细胞可能影响对巨噬细胞活性的判断。为此,既往研究发现应用肝素并在小鼠清醒状态下注射¹⁸F-FDG 能够有效的抑制存活心肌细胞对¹⁸F-FDG 的摄取,从而提高巨噬细胞的 PET 显像特异性^[33]。此外,对巨噬细胞有高特异性,且能在 PET 下成像的示踪剂还有⁶⁸Ga-DOTATATE,一项临床试验证实⁶⁸Ga-DOTATATE 对梗死区域内巨噬细胞的分子显像优于¹⁸F-FDG^[34]。

PET 对心肌梗死后梗死区域巨噬细胞的分子成像也可以通过¹¹C-蛋氨酸实现。¹¹C-蛋氨酸不仅不被健康的心肌细胞摄取,具有促炎作用的 M1 巨噬细胞对其的摄取能力也远高于抗炎 M2 巨噬细胞亚

型。在心肌梗死小鼠中, ^{11}C -蛋氨酸于梗死区域积累的高峰在 AMI 后第 3 天,早于非缺血心肌以及健康小鼠,与巨噬细胞在受损心肌的浸润时序基本一致,同时,在低灌注区域, ^{11}C -蛋氨酸的累积往往更高^[35]。另一方面,纳米材料在分子成像中的潜力也得到证明,以磁性氧化铁纳米颗粒(magnetic nanoparticles, MNP)为例,心肌梗死区域的巨噬细胞能够吞噬 MNP,并在 MRI 的 T2 加权像中显示为低信号^[36-37]。

表 2. 急性心肌梗死后心肌分子成像的靶点及示踪剂
Table 2. Targets and tracers for myocardial molecular imaging after AMI

靶点	成像手段	示踪剂	参考文献
巨噬细胞	PET	^{18}F -FDG	32, 33
		^{68}Ga -DOTATATE	34
		^{11}C -蛋氨酸	35
	MRI	MNP	36, 37
B 淋巴细胞	PET	^{124}I -rituximab	40
		^{89}Zr -rituximab	
		^{18}F -rituximab	
PE	SPECT	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -linear Duramycin	41, 43
CXCR4	PET	^{68}Ga -pentixafor	44, 45
CCR2	PET	^{68}Ga -DOTA-ECL1i	46
I 型胶原	超声	CNA35-PFP NP	48
FAP	PET	^{68}Ga -FAP-04	49
ACE	PET	^{18}F -ACEI	51
AT1R	PET	^{11}C -KR31173	53
		^{18}F -AMBF3Los	54
VEGF	PET	^{64}Cu -DOTA-VEGF121	56
$\alpha\text{v}\beta 3$	PET	^{18}F -Galacto-RGD	58
线粒体膜电位	PET	^{18}F -TPP	59
凝血因子 X III	SPECT	^{111}In -DOTA-FX III	62

综上所述,由于巨噬细胞浸润与心肌损伤和重构密切相关,如能通过分子成像准确无创地监测心肌梗死后心脏巨噬细胞的数量和活化,有助于对患者进行精准评估、指导个体化治疗和预后判断。

2.1.2 B 淋巴细胞 B 淋巴细胞在心肌梗死区域浸润积聚的高峰发生在心肌梗死后第 5 天,其通过分泌趋化因子配体 2(chemokine CC motif ligand 2, CCL2)和趋化因子配体 7(chemokine CC motif ligand 7, CCL7)招募单核细胞至心脏组织发挥其促炎作用,促进心肌损伤,降低心功能^[38-39]。白细胞分

化抗原 20(cluster of differentiation 20, CD20)为 B 细胞的表面抗原,表达在前 B 细胞到成熟 B 细胞阶段。 ^{124}I 、 ^{89}Zr 及 ^{18}F 标记的利妥昔单抗片段(^{124}I -rituximab, ^{89}Zr -rituximab, ^{18}F -rituximab)能特异性地识别 CD20,在 PET 下将 CD20 的表达可视化,从而评估心肌梗死后心肌损伤的病理进程^[40]。

2.2 凋亡细胞

在早期凋亡细胞膜表面过表达的磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)和磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE),能够分别被膜联蛋白 V(Annexin V)和耐久霉素(Duramycin)特异性结合^[41]。

得益于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的低成本以及其在 SPECT 下对分子成像的优越性,大多数关于开发放射性标记膜联蛋白 V 作为 PS 靶向示踪剂的研究都集中在用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记蛋白上^[42]。但在心肌的分子成像方面,近年来发现耐久霉素有着更好的应用潜力。

2018 年一项研究发现 SPECT/CT 下 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的耐久霉素($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -linear Duramycin)在心肌梗死区域特异性的积聚;该研究也对比了示踪剂 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -linear Duramycin 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V,发现在获得同样图像质量的前提下, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -linear Duramycin 所需的剂量更小,因此,生物安全负担也就更小^[41]。同样,2020 年一项以兔为动物模型的研究,更证实了耐久霉素在心肌梗死区域的摄取显著地高于膜联蛋白 V^[43]。

2.3 趋化因子受体

趋化因子受体 CXCR4 是趋化因子基质细胞衍生因子 1 的特异受体。2015 年的一项研究,通过示踪剂 ^{68}Ga -pentixafor 发现, CXCR4 在 PET 下显示为高信号^[44]。对于小鼠而言,AMI 后 CXCR4 的表达上调,且 CXCR4 在梗死区域表达的上调远高于血液中的表达,并在 AMI 后第 3 天达到峰值,与心肌损伤程度正相关。而对心肌梗死小鼠应用 CXCR4 抑制剂 AMD3100 后,梗死区域炎症消退加快,心肌功能得到改善。因此,梗死区域 CXCR4 分子成像对判断评估心肌梗死后早期心肌功能损伤具有重要意义。近期的临床研究也表明, CXCR4 在患者 AMI 早期,尤其是第 1 天和第 3 天在梗死区域的表达上调,且存在个体异质性,其表达上调与心肌梗死后急性心脏破裂和慢性收缩功能障碍的风险呈正相关^[45],因此, CXCR4 高表达和异质性表达也成为评估预后和制定个体化治疗方案的重要依据^[44]。

同为趋化因子受体的 CCR2 同样具有成为 AMI 后分子成像靶点的潜力。 ^{68}Ga -DOTA-ECL1i 与 CCR2 特异性结合,在 PET 下梗死区域呈现高摄取,反映

AMI 后的炎症程度,有助于预测患者后续发展至心力衰竭的风险^[46]。

2.4 心肌纤维化

心肌梗死后梗死区域常发生纤维化修复,过度纤维化和心室扩张常导致心脏恶性重构和心力衰竭^[47]。研究证明,I 型胶原在心肌纤维化过程中过度表达,可用于评价心肌纤维化。2019 年的一项研究表明^[48],CNA35 胶原靶向氟碳纳米颗粒(CNA35-perfluoropentane nanoparticles,CNA35-PFP NP)在兔急性心肌梗死模型中能特异性地结合梗死后纤维化心肌区域的 I 型胶原,CNA35-PFP NP 在接受低强度聚焦超声辐射后,由液态转变气态的微气泡,在超声下显示为高信号,将心肌纤维化的过程可视化。

成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein,FAP)在肌成纤维细胞上的表达上调已在心肌梗死小鼠模型及心肌梗死患者中证实,其表达水平可用于评价心肌纤维化的发生。动物实验表明,用⁶⁸Ga 标记成纤维细胞活化蛋白抑制剂(⁶⁸Ga-fibroblast activation protein inhibitor-04,⁶⁸Ga-FAPI-04)可以特异性的标记 FAP,根据 PET 显像,⁶⁸Ga-FAPI-04 主要积聚在梗死区域边缘,在心肌梗死后第 6 天积聚水平达到峰值^[49]。

2.5 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)会在多种情况下激活,而在心肌梗死发生后,RAAS 同样会在心脏局部激活^[50]。以血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme,ACE)为靶点,放射元素标记的血管紧张素转换酶抑制剂(ACE inhibitor,ACEI)为示踪剂,PET 显示¹⁸F-卡托普利和¹⁸F-赖诺普利均在小鼠心肌梗死区域显示高信号,而后续实验更是证明了相较于卡托普利,赖诺普利对 ACE 更具有亲和性^[51]。

以血管紧张素 1 型受体(angiotensin type 1 receptor,AT1R)为靶点,¹¹C-MK-996、¹¹C-L-155884、SK-1080 和¹¹C-KR31173 均能特异性的标记 AT1R,并在 PET 下显像。其中,¹¹C-KR31173 更具特异性,¹¹C-KR31173 在心肌损伤的摄取达区域性的增高^[52],能够反映 AT1R 在心肌梗死后的表达水平。临床试验中¹¹C-KR31173 的安全性也得以确认,但人心肌梗死后 AT1R 在梗死区域的表达明显低于其他大型动物或是小鼠^[51-53]。

氯沙坦(losartan)能够选择性的阻断 AT1R,因此许多以氯沙坦衍生物为基础的 PET 示踪剂也被

开发用于 AT1R 的分子成像。2020 年,Sahylí 等^[54]合成了¹⁸F-ammoniomethyltrifluoroborate-losartan(¹⁸F-AMBF3Los),与其他衍生物相比,¹⁸F-AMBF3Los 对 AT1R 有着更高的亲和力以及特异性,使其成为一种有价值的 PET 显像示踪剂,以检测 AT1R 在梗死区域的表达。

2.6 微血管新生

在心肌梗死发生后心肌的愈合过程中,微血管新生是其中的重要环节。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)在血管新生过程中发挥重要作用,参与缺血心肌的重构^[55]。因而,VEGF 受体(VEGF receptor,VEGFR)成为监测心肌梗死后血管新生的一个可选择的分子成像靶点。由⁶⁴Cu 标记的人重组 VEGF121(⁶⁴Cu-DOTA-VEGF121)是一种特异性的 PET 示踪剂,⁶⁴Cu-DOTA-VEGF121 信号在小鼠心肌梗死后第 3 天于梗死区域达到峰值,此后逐渐下降,并在心肌梗死后第 24 天回到基础水平^[56]。2020 年,Räsänen 等^[57]的研究发现 VEGF-B 不仅能促进成年小鼠心内膜下心肌内皮细胞的增殖,也能促进心肌梗死后心肌组织结构 and 功能的恢复,为评估心肌梗死预后提供了新的方向。但目前尚无基于此而开发的相关显像示踪剂。

参与血管新生过程的整合素 $\alpha v \beta 3$ 同样被视为有潜力的分子成像靶点。利用 $\alpha v \beta 3$ 能够识别蛋白或分子表面的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列(arginine-glycine-aspartate sequence,RGD)这一特性,2020 年的一项临床试验中,将¹⁸F-Galacto-RGD 作为示踪剂,成功利用 PET/CT 将 $\alpha v \beta 3$ 在心肌梗死后梗死区域的表达可视化,并发现其表达强度与梗死的不良预后密切相关^[58]。

2.7 线粒体膜电位

缺血导致严重的细胞内酸中毒会使线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore,mPTP)开放,破坏线粒体膜电位的稳定。持续的 mPTP 开放最终导致线粒体外膜破裂,进而诱发细胞凋亡,并导致附近的心肌细胞发生连锁坏死。四苯基磷(tetraphenylphosphonium,TPP)在线粒体内膜上的分布与电位有关。通过 PET 成像定量¹⁸F-TPP 的浓度,能够计算得出线粒体膜电位,在猪的心肌梗死模型中,发现梗死边界区的线粒体膜电位若出现部分去极化,则预示着心肌梗死进一步扩大的风险^[59]。

2.8 凝血因子 X III

凝血因子 X III(coagulation factor X III,FX III)

在急性心肌梗死后心肌愈合中起着不可或缺的作用,研究发现,缺乏 F X III 的小鼠均在心肌梗死后 3~5 天死于心脏破裂^[60]。目前已有的临床前瞻性研究表明,心肌梗死后早期低水平的血清 F X III 水平预示着更差的预后以及心功能^[61]。而在心肌梗死小鼠模型中,¹¹¹In-DOTA-F X III 可以作为示踪剂被 F X III 识别,并与细胞外基质蛋白交联,导致其在梗死区域积聚,并在 SPECT 下显示高信号,实现 F X III 活性的可视化^[62]。

3 总结和展望

随着纳米材料的发展,针对炎症反应、细胞凋亡和基质重构等多种细胞及分子靶点的示踪剂被研制,而已有的 MRI、CT、PET 等影像技术同样能够被用于急性心肌梗死的分子成像,将急性心肌梗死发生前后的病理过程可视化。总的来说,分子成像能够非侵袭性地显示并评估冠状动脉粥样硬化斑块破裂风险以及急性心肌梗死后心肌存活水平和左心室重构风险,也能用于药物疗效的评估,结合目前成熟的血管内造影技术所能得到的心脏解剖、灌注等情况,能够以此指导制定个体化的预防策略和治疗方案,在临床应用中具有巨大潜力。

[参考文献]

- [1] Dong Z, Jing L, Miao W, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 203-212.
- [2] Majmudar MD, Nahrendorf M. Cardiovascular molecular imaging: the road ahead[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(5): 673-676.
- [3] Leuschner F, Nahrendorf M. Molecular imaging of coronary atherosclerosis and myocardial infarction: considerations for the bench and perspectives for the clinic [J]. *Circ Res*, 2011, 108(5): 593-606.
- [4] Noguchi T, Nakao K, Asaumi Y, et al. Noninvasive coronary plaque imaging[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(4): 281-293.
- [5] Macritchie N, Frleta-Gilchrist M, Sugiyama A, et al. Molecular imaging of inflammation-current and emerging technologies for diagnosis and treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 211:107550-107579.
- [6] Torres N, Guevara-Cruz M, Velazquez-Villegas LA, et al. Nutrition and atherosclerosis [J]. *Arch Med Res USA*, 2015, 46(5): 408-426.
- [7] Briley-Saebo KC, Nguyen TH, Saeboe AM, et al. In vivo detection of oxidation-specific epitopes in atherosclerotic lesions using biocompatible manganese molecular magnetic imaging probes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(6): 616-626.
- [8] Hartley A, Haskard D, Khamis R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis: novel insights and future directions in diagnosis and therapy [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(1): 22-26.
- [9] Pandey SS, Haskard DO, Khamis RY. Developing a strategy for interventional molecular imaging of oxidized low-density lipoprotein in atherosclerosis [J]. *Molecular Imaging*, 2017, 16: 1-4.
- [10] Li D, Patel AR, Klivanov AL, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques targeted to oxidized LDL receptor LOX-1 by SPECT/CT and magnetic resonance [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(4): 464-472.
- [11] Moccetti F, Brown E, Xie A, et al. Myocardial infarction produces sustained proinflammatory endothelial activation in remote arteries [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(9): 1015-1026.
- [12] Gargiulo S, Gramanzini M, Mancini M. Molecular imaging of vulnerable atherosclerotic plaques in animal models [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9):1511-1554.
- [13] Bruckman M, Jiang K, Simpson EJ, et al. Dual-modal magnetic resonance and fluorescence imaging of atherosclerotic plaques in vivo using VCAM-1 targeted tobacco Mosaic virus [J]. *Nano Lett*, 2014, 14(3): 1551-1558.
- [14] Paulis LE, Jacobs I, Van Den Akker NM, et al. Targeting of ICAM-1 on vascular endothelium under static and shear stress conditions using a liposomal Gd-based MRI contrast agent [J]. *J Nanobiotechnology*, 2012, 10(1): 25-36.
- [15] Perkins LA, Anderson CJ, Novelli EM. Targeting P-selectin adhesion molecule in molecular imaging: P-selectin expression as a valuable imaging biomarker of inflammation in cardiovascular disease [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(12): 1691-1697.
- [16] Li X, Bauer W, Israel I, et al. Targeting P-selectin by gallium-68-labeled fucoidan positron emission tomography for noninvasive characterization of vulnerable plaques: correlation with in vivo 17.6T MRI [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(8): 1661-1667.
- [17] Israel I, Fluri F, Schadt F, et al. Positron emission tomography and autoradiography imaging of P-selectin activation using ⁶⁸Ga-Fucoidan in photothrombotic stroke [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 15(1): 55-62.
- [18] Kelly-Arnold A, Maldonado N, Laudier DA, et al. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(26): 10741-10746.
- [19] Nakahara T, Dweck MR, Narula N, et al. Coronary artery

- calcification: from mechanism to molecular imaging[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2017, 10(5): 582-593.
- [20] Schindler TH, Varney B, Jain S. Molecular imaging of active coronary micro-calcification with ^{18}F -NaF and PET: emergence of a new biomarker of the vulnerable atherosclerotic plaque? [J]. Eur J Prev Cardiol, 2020. DOI: 10.1177/2047487320912627.
- [21] Florea A, Morgenroth A, Bucerius J, et al. Locking and loading the bullet against micro-calcification [J]. Eur J Prev Cardiol, 2020. DOI: 10.1177/2047487320911138.
- [22] Dweck MR, Aikawa E, Newby D, et al. Noninvasive molecular imaging of disease activity in atherosclerosis [J]. Circ Res, 2016, 119(2): 330-340.
- [23] Creager MD, Hohl T, Hutcheson JD, et al. ^{18}F -Fluoride signal amplification identifies microcalcifications associated with atherosclerotic plaque instability in positron emission tomography/computed tomography images [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2019, 12(1): e007835.
- [24] Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. ^{18}F -fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial [J]. Lancet, 2014, 383(9918): 705-713.
- [25] Rangasamy L, Geronimo BD, Ortín I, et al. Molecular imaging probes based on matrix metalloproteinase inhibitors (MMPis) [J]. Molecules, 2019, 24(16): 2982-3014.
- [26] Hakimzadeh N, Pinas VA, Molenaar G, et al. Novel molecular imaging ligands targeting matrix metalloproteinases 2 and 9 for imaging of unstable atherosclerotic plaques [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0187767.
- [27] Nakahara T, Narula J, Strauss HW. Molecular imaging of vulnerable plaque [J]. Semin Nucl Med, 2018, 48(3): 291-298.
- [28] Mateo J, Izquierdo-Garcia D, Badimon JJ, et al. Noninvasive assessment of hypoxia in rabbit advanced atherosclerosis using ^{18}F -fluoromisonidazole positron emission tomographic imaging [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2014, 7(2): 312-320.
- [29] Nie X, Elvington A, Laforest R, et al. ^{64}Cu -ATSM positron emission tomography/magnetic resonance imaging of hypoxia in human atherosclerosis [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2020, 13(1): e009791.
- [30] 范 骏, 陶 蓉, 张瑞岩, 等. 炎症反应在易损斑块中的作用及其机制研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(4): 301-306.
- [31] Anzai T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling: a double-edged sword [J]. Circ J, 2013, 77(3): 580-587.
- [32] Lee WW, Marinelli B, Van Der Laan AM, et al. PET/MRI of inflammation in myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(2): 153-163.
- [33] Thackeray JT, Bankstahl JP, Wang Y, et al. Clinically relevant strategies for lowering cardiomyocyte glucose uptake for ^{18}F -FDG imaging of myocardial inflammation in mice [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(5): 771-780.
- [34] Tarkin JM, Joshi FR, Evans NR, et al. Detection of atherosclerotic inflammation by ^{68}Ga -DOTATATE PET compared to ^{18}F FDG PET imaging [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(14): 1774-1791.
- [35] 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.
- [36] Weissleder R, Nahrendorf M, Pittet MJ. Imaging macrophages with nanoparticles [J]. Nat Mater, 2014, 13(2): 125-138.
- [37] Qiao H, Wang Y, Zhang R, et al. MRI/optical dual-modality imaging of vulnerable atherosclerotic plaque with an osteopontin-targeted probe based on Fe_3O_4 nanoparticles [J]. Biomaterials, 2017, 112: 336-345.
- [38] Zerneck A, Winkels H, Cochain C, et al. Meta-analysis of leukocyte diversity in atherosclerotic mouse aortas [J]. Circ Res, 2020, 127(3): 402-426.
- [39] Zouggar Y, Ait-Oufella H, Bonnin P, et al. B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction [J]. Nat Med, 2013, 19(10): 1273-1280.
- [40] Wei W, Rosenkrans ZT, Liu J, et al. ImmunoPET: concept, design, and applications [J]. Chem Rev, 2020, 120(8): 3787-3851.
- [41] Kawai H, Chaudhry F, Shekhar A, et al. Molecular imaging of apoptosis in ischemia reperfusion injury with radio-labeled duramycin targeting phosphatidylethanolamine: effective target uptake and reduced nontarget organ radiation burden [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2018, 11(12): 1823-1833.
- [42] Wuest M, Perreault A, Richter S, et al. Targeting phosphatidylserine for radionuclide-based molecular imaging of apoptosis [J]. Apoptosis, 2019, 24(3/4): 221-244.
- [43] Chaudhry F, Kawai H, Johnson KW, et al. Molecular imaging of apoptosis in atherosclerosis by targeting cell membrane phospholipid asymmetry [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(16): 1862-1874.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Heo GS, Kopecky B, Sultan D, et al. Molecular imaging visualizes recruitment of inflammatory monocytes and macrophages to the injured heart[J]. *Circ Res*, 2019, 124(6): 881-890.
- [47] 吴学平, 李志宏, 王新艳, 等. 心肌梗死后心脏修复与心肌细胞再生的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(10): 899-904.
- [48] Zhou Q, Zeng Y, Xiong Q, et al. Construction of CNA35 collagen-targeted phase-changeable nanoagents for low-intensity focused ultrasound-triggered ultrasound molecular imaging of myocardial fibrosis in rabbits[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(26): 23006-23017.
- [49] Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity after myocardial infarction using a ^{68}Ga -Labeled fibroblast activation protein inhibitor, FAPI-04[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(12): 1743-1749.
- [50] Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems[J]. *Physiol Rev*, 2006, 86(3): 747-803.
- [51] Curley D, Lavin PB, Shah AM, et al. Molecular imaging of cardiac remodelling after myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(2): 10-27.
- [52] Valenta I, Pacher P, Dilsizian V, et al. Novel myocardial PET/CT receptor imaging and potential therapeutic targets[J]. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(7):55-63.
- [53] Fukushima K, Bravo PE, Higuchi T, et al. Molecular hybrid positron emission tomography/computed tomography imaging of cardiac angiotensin II type 1 receptors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(24): 2527-2534.
- [54] Sahyál OM, Sérgio GP, Nascimento DS, et al. Synthesis and evaluation of ^{18}F FETLos and ^{18}F AMBF 3Los as novel ^{18}F -labelled losartan derivatives for molecular imaging of angiotensin II type 1 receptors[J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1872-1892.
- [55] Tang Y, Gan XL, Cheheltani R, et al. Targeted delivery of vascular endothelial growth factor improves stem cell therapy in a rat myocardial infarction model[J]. *Nanomedicine*, 2014, 10(8): 1711-1718.
- [56] Rodriguez-Porcel M, Cai W, Gheysens O, et al. Imaging of VEGF receptor in a rat myocardial infarction model using PET[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(4): 667-673.
- [57] Räsänen M, Sultan I, Paech J, et al. VEGF-B promotes endocardium-derived coronary vessel development and cardiac regeneration[J]. *Circulation*, 2021, 143(1): 65-77.
- [58] Makowski MR, Rischpler C, Ebersberger U, et al. Multiparametric PET and MRI of myocardial damage after myocardial infarction: correlation of integrin $\alpha\text{v}\beta 3$ expression and myocardial blood flow[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020. DOI:10.1007/s00259-020-05034-z.
- [59] Gewirtz H, Dilsizian V. Myocardial viability: survival mechanisms and molecular imaging targets in acute and chronic ischemia[J]. *Circ Res*, 2017, 120(7): 1197-1212.
- [60] Nahrendorf M, Hu K, Frantz S, et al. Factor XIII deficiency causes cardiac rupture, impairs wound healing, and aggravates cardiac remodeling in mice with myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2006, 113(9): 1196-1202.
- [61] Frey A, Gassenmaier T, Hofmann U, et al. Coagulation factor XIII activity predicts left ventricular remodelling after acute myocardial infarction[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5): 2354-2364.
- [62] Nahrendorf M, Aikawa E, Figueiredo JL, et al. Transglutaminase activity in acute infarcts predicts healing outcome and left ventricular remodelling: implications for FXIII therapy and antithrombin use in myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(4): 445-454.

(此文编辑 秦旭平)